

I.

Untersuchungen über die Funktion der Nebenniere, Pigmentbildung und Morbus Addisoni.

(Aus der Prosektur des k. k. Garnisonspitals 21 in Temesvar.)

Von

Dr. Erwin Bauer.

(Hierzu Taf. I.)

Es wurde schon von mehreren Seiten angenommen, daß zwischen der Mark- und Rindensubstanz der Nebennieren bzw. dem Adrenal- und Interrenalsystem ein inniger funktioneller Zusammenhang besteht. Ein Beweis für diese funktionelle Einheit der beiden Nebennierensysteme konnte aber bisher nicht erbracht werden, da wir über die Funktion der Rindensubstanz nichts Sicheres wissen. Den verschiedensten in der Nebennierenrinde nachgewiesenen Substanzen wollte man eine funktionelle Bedeutung zuschreiben. Den meisten Anklang fand die Annahme, daß die Nebennierenrinde vermöge ihres reichlichen Lipoidgehaltes eine giftbindende, also entgiftende Funktion ausübt. Die große giftbindende Fähigkeit der Lipoide wurde auch in vitro nachgewiesen; daß aber eine derartige Giftbindung in der Nebenniere auch unter physiologischen Verhältnissen zustande kommt, konnte nicht erwiesen werden.

Langlois und Abelous haben zuerst die Vorstufen des Adrenalins in der Rindensubstanz gesucht und durch die Annahme, daß in derselben Gifte, die durch die Muskeltätigkeit entstehen, entgiftet und sodann zu Adrenalin umgebaut werden, eine funktionelle Einheit der beiden Systeme statuieren wollen. Über die genauere Art der zu entgiftenden Substanzen, den chemischen Vorgang der Entgiftung und den Umbau zu Adrenalin finden wir nur wenig Angaben. Seit den Arbeiten von Meirowsky und Neuberg sind hier auch genauere Vorstellungen zutage getreten. Und zwar nahm Meirowsky an, daß die „Nebennieren den Pigmentstoffwechsel der Haut regulieren und hemmen, indem sie bestimmte Eiweißspaltungsprodukte der Epidermis (Tyrosin und Derivate) weiter verarbeiten“. Und es wurde auf Grund Neubergs Untersuchungen weiter angenommen, daß diese

Spaltungsprodukte über die Reihe: Tyrosin, p-Oxyphenyläthylamin zu Adrenalin umgebaut werden. So schreibt Bittorf auf Grund der Tatsache, daß durch die Einwirkung einer Oxydase auf Tyrosin Farbstoff entsteht: „Die Entstehung der Pigmentschicht der Nebenniere ist jetzt vielleicht ebenfalls erklärlich. Die zu entgiftende Substanz wird hier zunächst zu Tyrosin oder einem ähnlichen Körper, vielleicht p-Oxyphenyläthylamin umgewandelt, das in den oxydierenden Zellen der Rindenschicht zum Farbstoff wird, um gleich darauf in der nachgewiesenermaßen stark reduzierenden Marksubstanz zu Adrenalin sich umzuwandeln.“

Die Langlois-Abeloussche und die Meirowsky-Neubergschen Theorien gehen beide im wesentlichen von der Annahme aus, daß Abbauprodukte, die unter physiologischen Verhältnissen im Organismus ständig entstehen, in der Nebennierenrinde gebunden und dann im Mark zu Adrenalin umgebaut werden. Da die im Organismus sich bildenden physiologischen Abbauprodukte meist auch toxischer Natur sind, so wäre durch eine derartige Theorie die entgiftende Tätigkeit der Nebennierenrinde unter physiologischen Verhältnissen und ihr enger funktioneller Zusammenhang mit der Marksubstanz gleichzeitig gegeben. Eine derartige Theorie ist natürlich sehr ansprechend; zum Beweise derselben wäre aber vor allem nötig, daß der Zusammenhang zwischen dem angenommenen Abbauprodukt einerseits und dem Adrenalingehalt der Nebenniere und des Blutes andererseits festgestellt werde. Es müßte bei Vermehrung des fraglichen Abbauproduktes auch die Adrenalinmenge der Nebennieren vermehrt sein, da mehr produziert wird; und zweitens müßte bei Ausfall der Nebennierenfunktion das fragliche Abbauprodukt wegen Mangel des Verbrauches ebenfalls vermehrt sein. Diese oder ähnliche Beweise sind aber für die obigen Theorien noch nicht erbracht.

Aus den bisherigen Untersuchungen läßt sich aber ganz eindeutig entnehmen, daß der Adrenalingehalt der Nebennieren und des Blutes bei Störungen der Nierenfunktion eine Änderung, und zwar eine Erhöhung, erfährt. So fanden Goldzieher, Schmorl und Ingier bei Nephritiden eine Erhöhung des Adrenalingehaltes der Nebennieren. Nach experimentellen Nierenschädigungen fanden Schur und Wiesel und Nowicki eine Verminderung der Chromierbarkeit der Markzellen, begleitet von einer Adrenalinvermehrung im Blute. Nach Injektion von Nierenbrei konnten Goldzieher und Molnár eine Adrenalinvermehrung im Blute und eine Hypertrophie der Marksubstanz konstatieren. Schur und Wiesel berichten ebenfalls von einer Hypertrophie der Marksubstanz nach länger dauernden Nierenschädigungen. Diese Hypertrophien können wohl als funktionelle Hypertrophien bzw. als Zeichen der Mehrproduktion der Marksubstanz aufgefaßt werden. Für eine Vermehrung der Adrenalinproduktion bei Nephritiden spricht auch die schon mehrererseits nachgewiesene Hyperglykämie bei denselben.

Da nun bei Störungen der Nierenfunktion eine Ansammlung der harnfähigen Abbauprodukte im Blute stattfindet, so liegt es nahe, anzunehmen, daß die vermehrte Adrenalinproduktion durch die Vermehrung der harnfähigen Abbaupro-

dukte bedingt ist. Andererseits ist beim Addison die Adrenalinproduktion aufgehoben. So fanden Schmorl und Ingier den Adrenalinegehalt der Nebennieren bei dieser Krankheit gleich Null; und Biedl erhielt von Nebennierenextrakten Addisonkranker ebenfalls keine Blutdrucksteigerung. Die Stoffwechseluntersuchungen beim Addison ergaben aber, daß bei denselben parallel mit der Abnahme des Blutdruckes der Harnstoffgehalt des Blutes steigt. Weiterhin wurde von Wolf und Thacher beim Addison eine Verminderung der endogenen Harnsäureausscheidung gefunden, dagegen findet auf Adrenalin nach Angabe Faltas und anderer eine beträchtlich erhöhte Harnsäureausscheidung statt. Diese Tatsachen sprechen nun eindeutig dafür, daß beim Addison bzw. bei verminderter Adrenalinproduktion auch eine Vermehrung der Harnsäure im Organismus stattfindet.

Wenn wir also annehmen, daß die harnfähigen Abbauprodukte es sind, die in der Nebennierenrinde gebunden und zu Adrenalin umgebaut werden, so haben wir die oben aufgestellten Postulate für diese Annahme erfüllt:

1. Vermehrung des Adrenalins bei Vermehrung der harnfähigen Abbauprodukte.
2. Vermehrung derselben bei verminderter Adrenalinproduktion.

Eine weitere Stütze für die Annahme, daß die harnfähigen Abbauprodukte in der Rinde gebunden und verarbeitet werden, erblickten wir in dem Verhalten der Rindensubstanz bei Nierenstörungen. Wir konnten in einer sehr großen Reihe von Fällen konstatieren, daß bei Nephritiden, besonders bei Schrumpfnieren die Nebennieren meist ein hohes Gewicht besitzen, und zwar wird diese Gewichtsvermehrung durch eine Hypertrophie der Rinde bedingt, welche mit einer meist auch makroskopisch sichtbaren Vermehrung des Pigmentes einhergeht. Über einen ähnlichen Zusammenhang konnten wir in der Literatur auffallenderweise keine Angaben finden, obwohl derselbe sich nach unserer Beobachtung immer wieder bestätigte. Aus der beigegeführten Tabelle von 30 Fällen, die wir in der später zu beschreibenden Weise auch histologischen Untersuchungen unterzogen, ist dieser Zusammenhang auch deutlich ersichtlich. Als Durchschnittsgewicht der beiden Nebennieren bei Individuen jenseits des 20. Lebensjahres gibt Simmonds nach seinen Messungen 11,0 g an. Ein etwas höheres von 11,2 g gibt Scheel an, letzterer bestimmt das Durchschnittsgewicht der ödematösen Nebennieren mit 12,30 g. Aus den 30 in unserer Tabelle angeführten Fällen ergibt sich ein höherer Durchschnittswert von 12,60 g, was sich aus den vielen äußerst hohen Gewichten bei schweren Nephritiden und bei der Bronzekrankheit erklärt, welche in die Tabelle aufgenommen wurden. Sämtliche Fälle, wo in der Diagnose eine Nierenstörung angegeben ist, zeigten ein Gewicht, das den angegebenen Durchschnittswert weit übertrifft. Gleichzeitig eine beträchtliche Breite der Rinde und eine ausgesprochene Vermehrung des Pigmentes. Dasselbe ist in den Fällen von Morbus Addisonii zu sehen, in welchen die Nebennieren keine grobanatomischen Veränderungen aufwiesen. Die höchsten Gewichte über 18 g finden wir in den

Fällen 13, 18 und 22, in welchen sich eine Nephritis mit *M. Addisonii* kombinierte und in einem Falle eine beiderseitige Zystenniere vorhanden war.

Diese Tabelle ergibt uns also, daß bei Nierenstörungen und beim *M. Addisoni*, wo keine grobanatomischen Veränderungen der Nebennieren zu sehen sind, eine Vermehrung des Nebennierengewichtes, und zwar auf Rechnung der Rindensubstanz, stattfindet, die in diesen Fällen eine auffallende Breite zeigt, mit einer meist schon makroskopisch sichtbaren Pigmentvermehrung. Eine große Reihe von weiteren Beobachtungen überzeugte uns von der Richtigkeit dieses Zusammenhanges.

Es ist nun bekannt, daß bei der experimentell erzeugten kompensatorischen Hypertrophie der einen Nebenniere nach Exstirpation der anderseitigen dieselbe Erscheinung zu konstatieren ist: eine beträchtliche Hypertrophie der Rindensubstanz und eine beträchtliche Vermehrung des Rindenpigmentes. Bei dieser kompensatorischen Hypertrophie nehmen auch die Beizwischennieren Anteil.

Die Beobachtung von einer Hypertrophie des Rindengewebes bzw. des Interrenalsystems beim *M. Addisonii* ist schon öfters gemacht worden, so von Pende und Varvaro, die bei einem typischen Addison bei intakten Nebennieren eine hypertrophische akzessorische Nebenniere fanden; weiter berichtet Lippmann über einen in 18 Tagen letal geendeten Addisonfall mit verkästen Nebennieren, aber einer stark hypertrophischen Beizwischenniere. Besonders hebt Marchand die Bedeutung dieser Hypertrophien der Beizwischennieren als Kompensationserscheinung bei dem Nebennierentode hervor.

Wir können also auf Grund der vorliegenden Beobachtungen den Satz aufstellen, daß bei Nierenstörungen höheren Grades und beim *M. Addisoni*, also Störungen, welche im Organismus mit einer Ansammlung der harnfähigen Abbauprodukte, speziell der Harnsäure, einhergehen, eine kompensatorische Hypertrophie der Rindensubstanz stattfindet.

Dadurch war nun auch die anatomische Grundlage für die Annahme einer funktionellen Beziehung der Rindensubstanz zu den harnfähigen Abbauprodukten und zur Adrenalinproduktion sowie für eine funktionelle Bedeutung des Nebennierenrindenpigmentes gegeben.

Von den harnfähigen Abbauprodukten würde hier in erster Linie die Harnsäure in Betracht kommen, da dieselbe nach den bisherigen Stoffwechseluntersuchungen eine innige Beziehung zu der Adrenalinproduktion und bekanntlich auch zur Haut besitzt. Bei der Annahme, daß die Harnsäure in der Nebennierenrinde gebunden und zum Aufbau des Adrenalins benutzt wird, war es zu erwarten, daß dieselbe in der Nebenniere nachzuweisen ist. Zum mikrochemischen Nachweis derselben bedienten wir uns der von Courmont und André angegebenen Methode. Da diese Methode die einzige ist, die es gestattet, die Harnsäure auf Grund ihrer

Nr.	Alter	Diagnose	Gewicht g	Makroskopisch	Harnsäure- (Pigment)gehalt mikroskopisch	Anmerkungen
1	38	Erysipel, parenchy- matöse Nephritis	linke: 7,00 rechte: 6,00 Summe: 13,00	Rinde breit, Pig- mentzone deutlich	reichlich	
2	31	Appendizitis, Perito- nitis	linke: 5,00 rechte: 6,00 Summe: 11,00	Rinde papierdünn, Pigmentzone un- deutlich	gering	
3	48	Carcinoma ventric., Kachexie	linke: 5,00 rechte: 5,00 Summe: 10,00	Rinde schmal, Pig- mentzone wenig deutlich	gering	
4	30	Tbc. miliaris, Tbk. d. linken Niere, Aplasie d. rech- ten Niere	linke: 7,00 rechte: 6,00 Summe: 13,00	Rinde breit (bis 3 mm), Pigment- zone deutlich	reichlich	
5	23	Nephritis parenchy- matosa, Meningitis purul.	linke: 7,50 rechte: 6,00 Summe: 14,00	Rinde breit (2-3 mm), Pigmentzone deut- lich	reichlich	
6	50	Dekompensierte Mi- tralinsuffizienz	linke: 4,20 rechte: 5,00 Summe: 9,20	Rinde schmal, Pig- mentzone undeutl.	gering	
7	30	Morbus Addisoni	linke: 6,60 rechte: 8,30 Summe: 14,90	Rinde breit (3-4 mm), Pigmentzone deutlich breit	sehr reichlich	
8	21	Eitrige Pleuritis, Bronzehaut, Tbk. der Nieren	linke: 4,40 rechte: 7,30 Summe: 11,70	Rinde breit (2—4 mm), Mark sehr wenig, Pigmentzone breit	sehr reichlich	Herzgew.: 200 g; Breite d. Aorta: 6 cm. Klinische Diagn.: M. Ad- disoni.
9	34	Sepsis nach Schuß- fraktur	linke: 7,50 rechte: 7,00 Summe: 14,50	Rinde breit, hellweiß- gelb, homogen; Pig- mentzone nicht er- kennbar	gering	Amyloidose.
10	19	Leberzirrhose, Aszites, Ikterus	linke: 4,50 rechte: 4,00 Summe: 8,50	Rinde schmal, Pig- mentzone undeutl.	gering	
11	26	Erysipel, Sepsis	linke: 4,20 rechte: 6,80 Summe: 11,00	Rinde schmal, Pig- mentzone undeutl.	mäßig	
12	30	Tbc. universalis	linke: 6,10 rechte: 5,80 Summe: 11,90	Rinde 1—2 mm breit, Pigmentzone un- deutlich	gering	
13	23	Erysipel, Ne- phritis, Bronze- haut	linke: 9,20 rechte: 8,95 Summe: 18,15	Rinde überall 3—5 mm breit; Pig- mentzone deutlich, breit	sehr reichlich	
14	10	Apoplexie nach Sinus- thrombose	—	Rinde gelb, schmal, Pigmentzone un- deutlich	gering	
15	47	Nephritis, abge- heilte Ty.-Geschwür- e, Ödem	linke: 10,00 rechte: 7,60 Summe: 17,60	Rinde 3—4 mm breit, Pigment- zone deutlich, breit	sehr reichlich	

Nr.	Alter	Diagnose	Gewicht g	Makroskopisch	Harnsäure- (Pigment)gehalt mikroskopisch	Anmerkungen
16	36	Tbc. miliaris	linke: 6,25 rechte: 5,80 Summe: 12,05	Rinde schmal, Pigmentzone undeutl.	gering	
17	29	Tetanus	linke: 5,70 rechte: 6,10 Summe: 11,80	Rinde schmal, Pigmentzone deutlich, schmal	gering	
18	24	Nephritis parenchymat., Bronzehaut	linke: 9,80 rechte: 8,20 Summe: 18,00	Rinde breit, 3—4 mm, Pigmentzone deutlich, breit	sehr reichlich	
19	18	Schädelbasisbruch, Milzruptur, Thy-mushypertrophie	linke: 3,60 rechte: 3,00 Summe: 6,60	Rinde schmal, Pigmentzone deutlich, relativ breit	sehr reichlich	
20	32	Meningitis basilaris, Tbc. pulmonum	linke: 6,20 rechte: 6,00 Summe: 12,20	Rinde schmal, Pigmentszone erkennbar	gering	
21	20	Tetanus	linke: 5,65 rechte: 6,00 Summe: 11,65	Rinde schmal, Pigmentzone undeutl.	gering	
22	40	Ruhr, Endocarditis ulcerosa. Zahlr. Milzinfarkte. Zystennieren	linke: 7,80 rechte: 10,80 Summe: 18,60	Rinde braungelb, 4 mm breit; Pigmentzone deutlich	sehr reichlich	
23	46	Tbc. universalis. Morbus Addisonii	linke: 7,60 rechte: 6,40 Summe: 14,00	Rinde breit, Pigmentzone deutlich, breit; Mark wenig	sehr reichlich	Haut stark pigmentiert. Herzgewicht: 230 g. Mangel d. Axillarhaare.
24	27	Verblutung nach Milzruptur	linke: 4,60 rechte: 5,90 Summe: 10,50	Rinde schmal, Pigmentzone undeutl.	gering	
25	41	Pneumonia caseosa, Tbc. renis sin., Addison	linke: 7,70 rechte: 6,80 Summe: 14,50	Rinde breit, Pigmentzone deutlich, breit	sehr reichlich	Mikr. Tuberkel in der Rinde. Hyperpigmentierung an Handrücken, Brust Hals. Herzgew. 220 g.
26	51	Mesoortitis luetica, Leberzirrhose, beiderseit. Schrumpfnieren	linke: 5,25 rechte: 5,50 Summe: 10,75	Rinde 1—2 mm, Pigmentzone deutlich; Mark relativ reichl.	reichlich	
27	20	Sepsis	linke: 5,20 rechte: 5,80 Summe: 11,00	Rinde schmal, Pigmentzone undeutl.	gering	
28	42	Eitrige Peritonitis, Nephritis parenchymatosa, große, bunte Nieren	linke: 8,60 rechte: 5,50 Summe: 14,10	Rinde breit, Pigmentzone deutlich; Mark reichlich	sehr reichlich	
29	43	Carcinoma ventriculi, Kachexie	linke: 3,20 rechte: 3,20 Summe: 6,40	Rinde schmal, Pigmentzone deutlich	mäßig	
30	43	Gicht, Schrumpfnieren, Urämie	linke: 7,00 rechte: 7,50 Summe: 14,50	Rinde sehr breit, 4—5 mm, Pigmentzone breit	sehr reichlich	

chemischen Affinität im histologischen Schnitt nachzuweisen, so seien uns hier einige technische Bemerkungen gestattet.

Die Methode beruht auf der Tatsache, daß die Silbersalze durch die Harnsäure chemisch gebunden werden. Die Chloride, die als silberbindende Substanzen hier noch in Betracht kämen, werden durch eine Ammoniaklösung ausgelöst. Nun wird das durch die Harnsäure gebundene Silber mittels eines photographischen Entwicklers reduziert und die so entstandenen reduzierten schwarzen Silberkörnchen zeigen uns genau den Ort und die Menge der im Schnitte vorhandenen Harnsäure. Schmorl bemerkt, daß ihm die Methode keine guten Resultate ergeben hat. Demgegenüber müssen wir betonen, daß sich die Methode uns sehr gut bewährte. Wir verfahren genau nach der Originalvorschrift, bloß achteten wir ganz besonders auf ein gründliches Auswaschen des nicht chemisch gebundenen Silbers. Dieses erreichten wir durch 24stündiges Wässern der Schnitte in häufig gewechseltem destillierten Wasser. Damit sich nicht viel ungebundenes Silber auf die Schnitte ablagere, müssen die Objektträger bei der Silberung und beim Waschen auf die Kante gestellt werden. Kurz zusammengefaßt führten wir also die Methode wie folgt aus: Fixierung in Alcohol. absol. oder Carnoy-Gemisch; Einbettung in Paraffin; Entparaffinieren in Xylol, Abspülen in Alkohol und Wasser, Einlegen in eine 1proz. Ammoniaklösung auf eine halbe Stunde, kurzes Abspülen in destilliertem Wasser; Einlegen in eine 1promill. Silbernitratlösung auf 24 Stunden im Dunkeln; Einlegen in destilliertes Wasser auf 24 Stunden, welches 10—12mal gewechselt werden soll; Einlegen in einen photographischen Entwickler (Methol-Hydrochinon oder Brenzkatechin) auf 10—15 Minuten, gründliches Auswaschen, Färben. Die Silberbehandlung und das Auswaschen des nicht chemisch gebundenen Silbers muß unbedingt unter völligem Lichtabschluß geschehen. Die Färbung kann auch mit wässerigen Farblösungen geschehen, da das reduzierte Silber durch dieselben nicht gelöst wird. Wir färbten mit Pikrokarmine, da neben Rot und Gelb die schwarzen Körnelungen im Kern sowie im Protoplasma am deutlichsten hervortreten. Bei dieser Ausführung erhielten wir absolut sichere und klare Ergebnisse.

Bei der Behandlung der Nebennieren nach dieser Methode ergab sich nun folgendes Resultat: Während sich das Pigment durch das Silber nur etwas bräunte, zeigten die sympathischen Ganglienzellen des Markes in ihrem Protoplasma konstant eine mehr oder minder reichliche Silberkörnelung. Außer den Kernen, die ja Purinbasen enthalten, zeigten sonst weder in der Rinde noch im Mark andere Zellen diese Körnchen.

In Fig. 1, Taf. I, geben wir eine Abbildung aus dem Marke einer Nebenniere, wo dieses Verhalten klar zu sehen ist. Das Bild zeigt bei Gl. die mit Silberkörnchen beladenen Ganglienzellen. Dies zeigt auch das mittlere Maß ihres Silbergehaltes. Stellen- bzw. fallweise fanden wir aber auch einen ganz besonderen Reichtum derselben, so daß die Ganglienzellen durch die Körnchen wie überladen erschienen. Über die Mengenverhältnisse dieser Silberkörnchen in den Ganglienzellen, in bezug auf die verschiedenen Krankheiten konnten wir uns kein sicheres Urteil bilden, da die Ganglienzellen nicht in allen Schnitten vorhanden sind, und so hätte dazu in jedem Falle die ganze Nebenniere in Serienschnitte zerlegt werden müssen. Hervorzuheben ist aber, daß wir es hier scheinbar mit einer spezifischen Eigenschaft der sympathischen Ganglienzellen des chromaffinen Gewebes zu tun haben. Wie wir uns an Kontrolluntersuchungen genau überzeugen konnten, enthalten die Ganglienzellen des Zentral-

nervensystems sowie die der nicht chromaffinen sympathischen Ganglien diese Silber- bzw. Harnsäurekörnchen nicht, während die Ganglienzellen der chromaffinen Gewebe sie konstant aufweisen.

Da das Nebennierenpigment lipochrom ist, so ist es möglich, daß die Bindung resp. Reduktion des Silbers durch die Fettkomponente gestört wird. Wir versuchten daher vor der Silberbehandlung das Pigment mittelst Reduktionsmittel zu zerstören.

Als Reduktionsmittel benutzten wir Pyrogallussäure und Natriumbisulfit, welch letzteres Mittel auch in der Chemie als entfärbendes Reduktionsmittel vielfach Anwendung findet. Es wurden in Alkohol fixierte dünne Nebennierenscheiben auf ein bis zwei Tage in verdünnte Pyrogallussäurelösung getan, wobei sie an der Oberfläche diffus gebräunt wurden, dann in Paraffin eingebettet und die Schnitte nach der angegebenen Methode behandelt. Oder es wurden die entparaffinierten Schnitte in eine 5proz. Natriumbisulfitlösung gelegt und auf 24 Stunden oder länger (bis die vom Pigment bedingte Färbung verschwand) in den Thermostat bei 37° gestellt. Auch wurden beide Methoden kombiniert.

Bei allen diesen Reduktionsmethoden ergab sich, daß nunmehr das Protoplasma der Rindenzellen auch einen ganz besonderen Reichtum an schwarzen Silberkörnchen aufwies, und zwar besonders in der Pigmentzone.

Entsprechend der makroskopischen Beobachtung ergab sich aber hier auch bei einer mikroskopischen Untersuchung ein eindeutiges quantitatives Verhältnis zwischen dem so dargestellten Harnsäuregehalt der Rindenzellen und der Eigenart der Erkrankung. Dieses Verhältnis geht aus unserer Tabelle deutlich hervor und besteht darin, daß der Harnsäuregehalt der Rindenzellen bei Nephritiden und beim Addison ein gegenüber den andern Fällen bedeutend erhöht ist. Als bemerkenswert wäre der Fall 19 besonders hervorzuheben. Dies war ein Fall eines ausgesprochenen Status thymicus, mit einer hochgradigen Thymushypertrophie, in welchem das Nebennierengewicht ein ganz besonders geringes, der Harnsäuregehalt der Rindenzellen aber ein ganz auffallend reicher war. Leider fehlten uns mehrere ähnliche Fälle, um beurteilen zu können, ob dieses Verhalten ein regelmäßiges ist.

In Fig. 2, Taf. I, geben wir das Bild aus einem Teil der Rinde von Fall 30 (Schrumpfniere, Urämie), wo, ähnlich wie bei den andern Fällen von Schrumpfnieren und Addison, der Harnsäuregehalt der Zellen nach der oben beschriebenen Reduktion mittels Pyrogallussäure und Natriumbisulfit dargestellt, ein ganz besonders reichlicher ist.

Es wäre hier nun noch die Frage zu beantworten, ob es sich bei diesen Körnchen wirklich um Harnsäure handelt. Die Methode ist nach den Angaben der Autoren für Purinbasen spezifisch. Wir glauben, daß die Tatsachen, daß es Körnchen sind, die bei Zuständen, in welchen eine Ansammlung der Harnsäure im Organismus stattfindet, vermehrt sind, alkoholunlöslich, silberbindend und in Ammoniak nicht lösbar sind, die Annahme, daß es sich tatsächlich um Harnsäure oder

Derivate derselben handelt, auch ohne eine genauere chemische Analyse recht gut stützen.

Die Vermehrung des Pigments bei der kompensatorischen Hypertrophie der Rinde und die funktionelle Bedeutung derselben geht aus diesen Beobachtungen auch deutlich hervor. Die Rinde hypertrophiert, weil sie durch die im Blute vermehrte Harnsäure eine größere Arbeit zu verrichten hat. Das Pigment vermehrt sich, weil diese Arbeit in der Bindung und Oxydation der Harnsäure besteht und das Pigment eben dieses Oxydationsprodukt der Harnsäure darstellt. Durch die Umarbeitung des vermehrten Pigmentes zu Adrenalin findet eine vermehrte Adrenalinproduktion statt, wie sie bei den Nierenstörungen beobachtet wird. Findet eine Störung dieser Umarbeitung im Marke statt, wie dies beim Addison der Fall ist, so häuft sich in der Rindensubstanz die Harnsäure bzw. ihr Oxydationsprodukt: das Pigment, ebenfalls an, und es entsteht ebenfalls eine Arbeitshypertrophie der Rinde, wie dies schon von mehreren Autoren beschrieben und auch durch unsere Fälle bekräftigt wird. Nun ist aber bei der verminderten Adrenalinproduktion auch eine verminderte Harnsäureausscheidung, also eine Vermehrung derselben im Organismus zu konstatieren, und wir wissen, daß die Harnsäure sich zum großen Teil in den Zellen der Haut ablagert. Wenn daher das Pigment der Haut ebenso, wie das der Nebennierenrinde ein Oxydationsprodukt der Harnsäure darstellt, so wäre dadurch auch die vermehrte Hautpigmentierung beim Addison erklärt. Wir gingen daher an die Prüfung dieser Frage mit Hilfe der experimentellen Pigmentationsversuche von Meirowsky.

Meirowsky konnte nachweisen, daß von Leichenmaterial gewonnene Haut das Phänomen der übermäßigen Pigmentbildung beim Stehen in oder über Wasser in 56° Wärme nur beim Addison zeigt, dagegen an der Haut von an andern Krankheiten verstorbenen Leichen nicht eintritt. Daraus schloß er, „daß in der Haut des Addisonkranken Propigmente in großen Mengen vorhanden sein müssen, und es bedarf alsdann nur der Oxydation, um auf diesem Wege eine Hyperpigmentierung hervorzurufen“.

Ist unsere Auffassung richtig und ist die Harnsäure die Vorstufe des Pigments, so muß das Phänomen der übermäßigen Pigmentbildung bei dem Verfahren nach Meirowsky außer beim Addison in Fällen von hochgradigen Nierenstörungen, wo also eine Vermehrung der Harnsäure in der Haut vorhanden ist, auch stattfinden. Daß dies tatsächlich der Fall ist, erwiesen uns aufs klarste folgende Versuche:

Wir nahmen kleine Hautstückchen von Leichen 24–48 Stunden nach dem Tode von Fällen schwerer Nephritis und Urämie und von solchen, die weder klinisch noch anatomisch irgendwelche Nierenstörungen aufwiesen; fixierten dieselben in Alkohol und stellten sie dann einfach in einem Fläschchen mit destilliertem Wasser in den Thermostat bei 56–60°, auf 3 Tage. Das Resultat war ganz eindeutig: während sich die Hautstücke von den Fällen mit Nierenstörungen

meist schon am ersten Tage deutlich braun färbten und diese Braunfärbung bis zum 3. Tage immer intensiver wurde, zeigten die Kontrollstückchen überhaupt keine Farbenveränderung während der ganzen Prozedur.

Wenn diese Versuche unsere Annahme völlig bestätigten, so lieferten die histologischen Untersuchungen einen weiteren Beweis für dieselbe.

Wir untersuchten vor allem Schnitte von den Hautstücken, bevor wir sie dem Meirowskyschen Verfahren aussetzten, indem wir dieselben nach einer einfachen Kernfärbung in Glyzerin einlegten, um uns über die Menge und Lokalisation des schon vor der Behandlung vorhandenen Pigmentes zu orientieren. Ein Unterschied im Pigmentgehalt war unter diesen Verhältnissen nicht bemerkbar; die Hautschnitte von Nephritikern zeigten ebenso wie die der Kontrollstücke etwas Pigment in den Basalzellen und vereinzelte pigmentbeladene Bindegewebszellen des Korium. Um so auffallender war der Unterschied, wie das zu erwarten war, bei der Behandlung der Schnitte nach der Courmontschen Methode. Während in der Haut der Nephritiker die Zellen der Epidermis in allen Schichten, besonders aber in der Basalschicht, reichlich mit Silberkörnchen beladen waren, zeigten die Schnitte aus der Haut der Kontrollfälle nur in der Basalschicht diese Silberkörnchen. Dieses Verhalten ist wichtig zum Beweise, daß durch dieses Verfahren nicht das fertige Pigment gefärbt wird, sondern nur die Harnsäure, denn die Menge des Pigmentes zeigte ja in der Voruntersuchung keinen Unterschied. Fig. 3, Taf. I, stellt ein Bild aus der Haut eines Nephritikers dar, nach der Courmontschen Methode behandelt. In derselben sind die oben beschriebenen Verhältnisse klar zu sehen. Bei *E* sind die mit Silberkörnchen beladenen Epidermiszellen aller Schichten und bei *K* die Koriumzellen zu sehen. Nun wurden Schnitte aus den Hautstückchen gemacht, welche nach dem Verfahren von Meirowsky 3 Tage im Thermostat standen. Während die Kontrollstücke, die auch makroskopisch keine Änderung ihrer Farbe zeigten, nur in der Basalschicht etwas vermehrtes Pigment aufwiesen, also dort, wo nach der Silberbehandlung auch die Harnsäurekörnchen auftraten, zeigten die Schnitte aus den Hautstückchen mit schwerer Nephritis überall das Pigment dort, wo sie vor der Behandlung im Thermostat die Harnsäurekörnchen aufwiesen, also in allen Schichten der Epidermis und in zahlreichen Bindegewebszellen des Korium. In Fig. 4, Taf. 1, soll dieses Verhalten dargestellt werden. Dieselbe ist aus einem Schnitte von demselben Falle wie Fig. 3, aber nach der Behandlung im Thermostat mit Karmin gefärbt. Wir sehen, das Bild zeigt dieselben Verhältnisse wie das in Fig. 3, Taf. I, nur mit dem Unterschiede, daß, wo dort Harnsäurekörnchen zu sehen sind, hier nach der Oxydation im Thermostat natürliches Pigment auftritt. Bei *E* ist das Pigment in allen Schichten der Epidermis und bei *K* in den Bindegewebszellen des Korium zu sehen.

Es könnte nun der Einwand gemacht werden, daß nach der Courmontschen Silbermethode außer der Harnsäure auch die Propigmente dargestellt werden, wie

das bei andern Silbermethoden bekanntlich auch der Fall ist. Daß dieses Propigment aber eben die Harnsäure ist, dafür spricht die Tatsache, daß sie bei hochgradigen Nierenstörungen vermehrt sind, und zwar in dem Maße der Funktionsuntüchtigkeit der Nieren und am reichlichsten dort vorhanden sind, wo die Harnsäure am reichlichsten ist. Wenn wir nun noch dazu nehmen, daß diese Propigmente die charakteristischen chemischen Eigenschaften mit der Harnsäure gemein haben, so können wir daraus schließen, daß die Propigmente nichts weiter als Harnsäure oder Derivate derselben darstellen und wir durch ihre Oxydation Pigment erhalten.

Wir glauben daher, daß wir aus den obigen Versuchen mit Sicherheit schließen können, daß das Pigment der menschlichen Haut und der Nebennieren ein Derivat der Harnsäure darstellt.

Es geht aus diesen Versuchen auch klar hervor, daß es sich bei der Muttersubstanz des Pigments nicht um Zerfallsprodukte der Epidermis handelt, da es nicht erklärlich wäre, warum dieselben bei Nephritiden stark vermehrt sind, und es muß auch gegenüber der Meïrowskyschen Annahme nicht angenommen werden, daß diese Abbauprodukte der Epidermis in der Haut der Addisonkranken oxydiert werden, bevor sie noch durch den Lymphstrom eliminiert werden. Auch ist die Adrenalinmenge, die von der Nebenniere produziert wird, eine relativ allzu geringe, um eine ausreichende Erklärung dafür zu geben, daß durch die fortbleibende Umarbeitung der Zerfallsprodukte der Epidermis sich dieselben in so hohem Maße anhäufen. Dagegen ist die Ansammlung der Harnsäure beim Addison eine nachgewiesene Tatsache; und weiterhin ist das Propigment ein Produkt des Kernes, und wir wissen, daß der Gehalt an Purinbasen für die Kerne charakteristisch ist.

Diese Tatsachen, die mit unseren Untersuchungen in vollem Einklang stehen, erscheinen uns für die Annahme beweisend, daß die Hyperpigmentierung beim Addison durch eine Ansammlung der Harnsäure in der Haut bedingt wird, welche Ansammlung ihren Grund in der verminderten Adrenalinproduktion hat, die eine Verminderung der Harnsäureausscheidung nach sich zieht.

Aus dem Vorgehenden geht also hervor, daß bei der Ansammlung der Harnsäure im Organismus dieselbe bzw. ihr Oxydationsprodukt in der Nebenniere ebenfalls vermehrt ist; daß diese Vermehrung mit einer kompensatorischen Hypertrophie der Rinde einhergeht und, falls die Adrenalinproduktion nicht gestört wird von einer Mehrproduktion des Adrenalins und oft einer Hypertrophie der Marksubstanz begleitet wird. Ist aber die Adrenalinproduktion gestört, wie dieses beim Addison der Fall ist, so findet eine Ansammlung der Harnsäure bzw. ihres Oxydationsproduktes in der Nebenniere und in der Haut statt, zumeist ebenfalls von einer Hypertrophie des Interrenalsystems begleitet. Aus diesen Zusammenhängen erscheint uns der Schluß berechtigt, daß die Nebennieren das Adrenalin durch Verarbeitung der in der Rinde oxydierten und zu Pigment

gebildeten Harnsäure aufbauen. Dieses geschieht wahrscheinlich durch eine fortgesetzte Reduktion und Zerstörung des Pigments und neuerlicher Synthese, wobei zum Aufbau des Adrenalins die in der Harnsäure vorhandenen NH-Gruppen benutzt werden. Wenn wir diesen Prozeß der Zerstörung und des Aufbaus auch chemisch nicht verfolgen können, so ist doch die obige Annahme biologisch und anatomisch gleich gut gestützt.

Als bedeutungsvoll erscheint uns hier die Tatsache, daß ein physiologisches Abbauprodukt: die Harnsäure, welches toxische Eigenschaften besitzt und durch die Nieren ausgeschieden wird, in der Nebenniere zu einem Hormon: dem Adrenalin, umgebaut wird, das seinerseits die Eigenschaft hat, die Ausscheidung dieses Abbauproduktes und wahrscheinlich auch den Abbau der Purinbasen zu fördern.

In dieser Tatsache erblicken wir einen regulatorischen Prozeß, der vielleicht in der Lehre der inneren Sekretion nicht ohne Analogien dastehen dürfte. Die Niere besitzt nach unseren bisherigen Kenntnissen keine funktionsinnervierende Nerven, und ihre Funktion hängt von physikalischen Bedingungen des Kreislaufes: der Geschwindigkeit des Blutstromes und der Höhe des Blutdruckes, ab. Es ist aber auch aus experimentellen Untersuchungen bekannt, daß gegenüber der drucksteigernden Wirkung des Adrenalins die Nierengefäße am empfindlichsten sind, d. h. dieselben reagieren schon auf Adrenalinosen, auf welche andere Gefäßgebiete noch keine Reaktion zeigen. Je größer nun die Menge der im Blute zirkulierenden harnfähigen Abbauprodukte ist, um so mehr Adrenalin wird gebildet und durch dasselbe der Abbau der Purinbasen und die Ausscheidung der endogenen Harnsäure befördert. Die Nebenniere funktioniert also unter physiologischen Verhältnissen wie ein Manometerventil der Nieren und verhindert die Ansammlung der toxischen Harnsäure im Organismus, wodurch sie den Organismus sozusagen von einer Urämie rettet. In dieser Funktion der Nebennieren erblicken wir die der Rindensubstanz zugeschriebene entgiftende Funktion.

Findet nun eine primäre Störung der Nierenfunktion statt, so haben die Nebennieren durch die angesammelte Harnsäure im Blut eine größere Arbeit zu verrichten, sie binden im Interrenalsystem mehr Harnsäure und produzieren aus ihr mehr Adrenalin; es entsteht eine funktionelle Hypertrophie der Rinde, mit einer Vermehrung der in den Rindenzellen enthaltenen Harnsäure und eventuell eine kompensatorische Hypertrophie des Markes (Goldzieher, Schur und Wiesel) mit einer erhöhten Adrenalinproduktion, welche dann die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren günstig beeinflußt. Die günstige Wirkung des Adrenalins bei Nephritiden wurde auch schon therapeutisch ausgenutzt, so von Molnár, der bei Scharlachnephritiden eine Zunahme der Diurese und ein Abnehmen der Hämaturie und Albuminurie durch Adrenalin beobachtete, weiterhin von Gäisböck, der durch Adrenalin sogar die schon auftretenden urämischen Symptome günstig beeinflussen konnte.

Liegt dagegen die primäre Störung in der Nebenniere, wird die Umarbeitung der angesammelten Harnsäure zu Adrenalin gestört, so findet eine Ansammlung derselben statt, da ihre Ausscheidung durch die Nieren wegen Mangels an Adrenalin im Blute nicht befördert wird, sie vermehrt sich im Blute, in der Haut und in der Nebennierenrinde, falls letztere durch grobanatomische Läsionen nicht zerstört ist. Da aber die Harnsäure die Muttersubstanz des Pigments darstellt, sowie auch toxische Eigenschaften hat, entstehen Intoxikationserscheinungen, Hyperpigmentation, verminderte Harnsäureausscheidung usw.; wir haben das Bild des Morbus Addisoni. Die beobachteten Hypertrophien des Interrenalensystems beim Morbus Addisoni sind somit auch einfach durch die funktionelle Hypertrophie derselben erklärlich.

Durch diese Auffassung scheinen uns auch die Gegensätze der Theorien über den M. Addisoni gelöst zu sein. Diese Theorien der Pathogenese der Addisonischen Krankheit legten einestheils dem sympathischen Nervensystem, andernteils dem chromaffinen System eine Bedeutung zu. Besonders hatte Wiesel die Ansicht, daß der M. Addisoni durch eine Hypoplasie des chromaffinen Systems bedingt sei, durch anatomische Untersuchungen gestützt. Doch zeigte es sich (v. Hansemann, Karakascheff, Bittorf), daß die Wieselsche Theorie auch nicht geeignet ist, den M. Addisoni in jedem Falle einheitlich zu erklären, da häufig eine Hypoplasie des chromaffinen Systems beobachtet wurde, ohne ein Auftreten des M. Addisoni sowie auch die Erkrankung der Rindensubstanz allein zu einem Addison führen kann.

Alle diese gegenteiligen Beobachtungen finden aber ihre befriedigende Erklärung in der von uns auseinandergesetzten Auffassung. Es kann eine Hypoplasie oder eine andersartige anatomische Störung des chromaffinen Systems die naturgemäße Folge haben, daß die in der Rinde gebundene und zu Pigment umgearbeitete Harnsäure nicht zu Adrenalin umgebaut werden kann, wodurch es zur Ansammlung der Harnsäure in der oben beschriebenen Weise und zum Addison kommen kann. Auch die nervöse Theorie scheint aber ihre Berechtigung zu haben. Wie aus den Versuchen von Biedl, Dreyer, Tscheboksaroff und Asher hervorgeht, ist der Splanchnikus der sekretorische Nerv der Nebennieren, es wurden sogar nach Splanchnikusdurchschneidung auch anatomische Veränderungen am Mark gefunden. Wenn nun das sympathische Nervensystem bzw. der Splanchnikus in seiner Tätigkeit in dem Maße gehemmt wird, daß die Funktion der Marksubstanz nicht mehr ausreicht, die in der Rinde gebundene Harnsäure umzuarbeiten, so kann das ebenfalls zu einem Addison führen. Ist aber nur die Rindensubstanz geschädigt, so kann das zur Folge haben, daß die Marksubstanz die genügende Menge Harnsäure gar nicht zur Aufarbeitung und Adrenalinbildung erhält, wenn die freigebliebenen Teile des Interrenalensystems durch eine kompensatorische Hypertrophie dieses nicht besorgen.

Nach unserer Auffassung glauben wir, daß der M. Addisoni durch eine

Störung der Nebennierensysteme bedingt ist, die darin besteht, daß die Harnsäure in der Rinde nicht in ausreichendem Maße gebunden oder im Mark nicht in ausreichendem Maße umgearbeitet werden kann, wodurch es zur Störung der Adrenalinproduktion und dadurch zur Anhäufung der Harnsäure im Organismus kommt.

Zum Schlusse wollen wir noch den Zusammenhang des Status thymicus mit dem Addison erwähnen; auf das Zusammentreffen dieser beiden Krankheiten wurde schon oft hingewiesen. In der einen Beobachtung in unserem Falle 19, wo eine ausgesprochene Hypertrophie der Thymus vorhanden war, zeigte die Nebenniere durch ihren hochgradigen Harnsäuregehalt der Rindenzellen ein auffallendes Verhalten. Es scheint, daß durch die Thymushypertrophie die Umarbeitung zu Adrenalin gehemmt wurde, was in der Ansammlung der Harnsäure in den Rindenzellen ihren histologisch nachweisbaren Ausdruck fand. Ließe sich diese Beobachtung bestätigen, so hätten wir für diesen Zusammenhang auch eine Erklärung und könnten denselben stets nach der von uns angegebenen Reduktion und dem Courmontschen Silberverfahren mikroskopisch kontrollieren.

Zusammenfassung: Bei Vermehrung der Harnsäure im Organismus findet eine erhöhte Adrenalinproduktion statt, dagegen ist bei verminderter oder sistierender Adrenalinproduktion eine Harnsäurevermehrung im Organismus zu konstatieren.

Bei Nierenstörungen höheren Grades und beim Morbus Addisonii, also bei Zuständen, die mit einer Harnsäureansammlung im Organismus einhergehen, findet eine kompensatorische Hypertrophie des Interrenalsystems statt.

Die Vermehrung der Harnsäure wird von einer Vermehrung des Nebennierenpigments begleitet, aus welchem durch Reduktion mikrochemisch Harnsäure nachzuweisen ist. Diese Reduktion findet auch physiologisch statt, und das reduzierte Pigment ist demgemäß in den Ganglienzellen des chromaffinen Gewebes als Harnsäure nachweisbar.

Die vermehrte Harnsäure ist auch in der Haut nachzuweisen und durch Oxydation nach Meiröwsky in Pigment überführbar. Demgemäß entsteht bei Nephritiden und beim M. Addisonii im Gegensatze zu den andern Fällen in der Haut der Leichen eine reichliche körnige Pigmentierung dort, wo die Harnsäure vorhanden war.

Das Pigment der menschlichen Haut und der Nebennieren ist also ein Derivat der Harnsäure.

Aus diesen Tatsachen folgt, daß die Nebennierenrinde die Harnsäure bindet und die Marksubstanz sie zu Adrenalin umbaut. Da das Adrenalin die Harnsäureausscheidung befördert, so stellt die Nebenniere einen regulatorischen Apparat dar, indem sie um so mehr Adrenalin produziert, je mehr Harnsäure im Blute zirkuliert, und verhindert somit die Ansammlung der toxischen Harnsäure im Organismus. Darin besteht die entgiftende Funktion der Nebennieren.

Durch die Vermehrung der Harnsäure bei Funktionsstörungen der Nieren entsteht die kompensatorische Hypertrophie der Rinde und eventuell der Marksubstanz, mit einer erhöhten Adrenalinproduktion.

Liegt dagegen die primäre Störung in der Nebenniere, sei es durch eine Hypoplasie des chromaffinen Systems (Wiesel) oder durch eine Störung im sekretorischen Nerven (Splanchnikus) oder in der Rinde, so entsteht eine Ansammlung der Harnsäure im Organismus, die zu Intoxikationserscheinungen, zur Hyperpigmentierung in der Haut und schließlich zum Addison führen kann.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. I.

- Fig. 1. Aus der Marksubstanz einer Nebenniere. Behandelt nach Courmont, gefärbt mit Pikrokarmín; bei *Gl* sympathische Ganglienzellen mit Harnsäurekörnchen gefüllt.
- Fig. 2. Nebennierenrinde, Behandlung wie Fig. 1, nach vorangegangener Reduktion mittels Pyrogallussäure und Natriumbisulfit.
- Fig. 3. Haut eines Nephritikers, dieselbe Behandlung wie Fig. 1, *E* Epidermiszellen, *K* Koriumzellen mit Harnsäure beladen.
- Fig. 4. Haut aus dem Falle wie in Fig. 3, behandelt nach Meirowsky, gefärbt mit saurem Karmin, *E* Epidermiszellen mit natürlichem Pigment beladen, *K* Koriumzellen.

Literatur.

- Asher, Die innere Sekretion der Nebenniere und deren Innervation. *Ztschr. f. Biol.* Bd. 58. — Biedl, Innere Sekretion. 3. Aufl., 1916. — Derselbe, *Beitr. z. Physiol. d. Nebennieren. Die Innervation d. Nebennieren.* *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* Bd. 67, 1897. — Bittorf, *Die Pathol. d. Nebennieren u. d. M. Addisonii.* Jena 1908. — Derselbe, *Beitr. z. path. Anat. d. Nebennieren.* *D. Arch. f. klin. Med.* Bd. 100, 1910. — Courmont et André, *Technique histol. permittant etc.* *Compt. rend. de la Societ. de Biol.* Bd. 57, 1904. — Gaisböck, *Zur Pharmakodyn. u. ther. Verw. d. Adrenalinwirkung.* *Therap. Mtsh.* Bd. 26, 1912. — Goldzieher, *Die Nebennieren.* Wiesbaden 1911. — Goldzieher u. Molnár, *Beitr. z. Frage d. Adrenalinämie.* *Wien. klin. Wschr.* 1908. — Dieselben, *Orvosi Hetilap* 1908. — v. Hansemann, *Ein seltener Fall von M. Addisonii.* *Berl. klin. Wschr.* 1896. — Karakascheff, *Beitr. z. path. Anat. d. Nebennieren.* *Zieglers Beitr.* Bd. 36 u. 39. — Langlois et Abelous, *Arch. de Physiol.* 1892/93. — Lippmann, *Ein Beitrag z. „akuten“ M. Addisonii.* *Med. Klin.* 1913. — Marchand, *Üb. plötzl. Nebennierentod u. d. Bedeut. hyperplast. akzess. Nebennieren.* *Verhdl. d. D. Path. Ges. Erlangen* 1910. — Meirowsky, *Üb. exper. Farbstoffbildung in d. Nebenniere.* *Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat.* Bd. 21, 1910. — Derselbe, *Über d. Zusammenhang zw. Hautorgan u. Nebennieren.* *Münch. med. Wschr.* 19, 1911. — Molnár, *Über d. interne Anwend. d. Adrenalins usw.* *Wien. klin. Rundsch. u. Orvosi hetilap* 1904. — Neuberg, *Ztschr. f. Krebsforsch.* Bd. 8. — v. Neuffer und Wiesel, *Die Erkrankungen der Nebennieren.* *Wien* 1910. — Novicki, *Unters. üb. d. chromaffine Substanz usw. bei Nierenkrankheiten.* *Virch. Arch.* Bd. 202, 1910. — Schmorl u. Ingier, *Üb. d. Adrenalinhalt d. Nebennieren usw.* *Münch. med. Wschr.* Nr. 19, 1911. — Schmorl, *Path.-hist. Untersuchungsmethoden.* 5. Aufl., 1909. — Schur u. Wiesel, *Beitr. z. Physiol. u. Pathol. d. chromaff. Geweb.* *Wien. klin. Wschr.* Nr. 40, 1907. — Simmonds, *Über komp. Hypertr. d. Nebennieren.* *Virch. Arch.* Bd. 153, 1898. — Tscheboksaroff, *Üb. sekret. Nerven d. Nebennieren.* *Pflügers Arch.* Bd. 137. — Wiesel, *Z. path. Anat. d. Addisonschen Krankh.* *Ztschr. f. Heilk.* Bd. 24, 1903. — Wolf u. Teacher, *Arch. of int. Med.* 1909.