

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut [Direktor: Geh. Rat *E. Kaufmann*] und der Medizinischen Klinik [Direktor: Prof. *Erich Meyer*] der Universität Göttingen.)

## Physiologische und pathologisch-anatomische Betrachtungen im Anschluß an einen Fall von Paragangliom beider Nebennieren.

Von

Dr. Max Biebl und Dr. Paul Wichels.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. März 1925.)

Die physiologische Bedeutung der spezifischen Substanz der Nebenniere, die von *Vulpian*<sup>1)</sup> vermittelt der Chromogenreaktion entdeckt wurde, ist von *Oliver* und *Schaefer*<sup>2)</sup> zuerst näher charakterisiert. Sie fanden, daß die intrav. Einspritzung von Nebennierenextrakten blutdrucksteigernd wirkt. Die Wirkung ist, wie *Moore*<sup>3)</sup> kurz darauf feststellte, nur dem Nebennierenmark eigen und an eine Substanz gebunden, die *Takamine*<sup>4)</sup> rein und krystallinisch darstellte und Adrenalin nannte.

Die Anschauungen über die physiologische Bedeutung der Adrenalinsekretion haben in den letzten Jahren eine Änderung erfahren. Im Gegensatz zu der früheren Einschätzung des Adrenalins als eines lebenswichtigen Inkretes neigen viele Forscher jetzt dazu, dem Adrenalin sogar jede regulatorische Funktion abzusprechen. Die frühere Einschätzung oder Überschätzung der Adrenalinabsonderung dürfte wohl darin seinen Grund finden, daß die Exstirpation beider Nebennieren bei fast allen Tieren den Tod zur Folge hat [*Brown-Séquard*<sup>5)</sup>, *Abelous* und *Langlois*<sup>6)</sup>, *Strehl* und *Weiss*<sup>7)</sup>, *Hultgren* und *Andersson*<sup>8)</sup>, *Biedl*<sup>9)</sup>].

Nur gewisse Tierarten, die durch das Vorhandensein accessorischer Drüsen ausgezeichnet sind, überleben die Exstirpation. Diese Nebendrüsen bestehen nur aus Rindensubstanz. Ihr allein wird daher eine lebenswichtige Funktion zugeschrieben<sup>10)</sup>, zumal Marksubstanz an vielen anderen Stellen des Körpers in den Paraganglien des Sympathicus [*Kohn*<sup>11)</sup>, *Kahn*<sup>12)</sup>] vorhanden ist. Lebensnotwendig ist also anscheinend nur die Rinde, nicht das Adrenalin absondernde Mark.

Nach der Entfernung der Nebennieren sind außerdem keine Anzeichen eines kompensatorischen Eintretens des übrigen chromaffinen Appa-

rates festgestellt. „So ist der Schluß erlaubt, daß der Organismus die Nebennierensekretion, ohne für sie Ersatz aus dem sonstigen chromaffinen Gewebe zu beschaffen, dauernd entbehren kann.“ [*Trendelenburg*<sup>13</sup>].

Die Lebensnotwendigkeit des Adrenalins selbst läßt sich deshalb nicht entscheiden, weil es wohl unmöglich ist, das gesamte chromaffine System des Körpers zu entfernen.

Neuerdings veröffentlichte allerdings neben *Trendelenburg* und anderen Autoren *Kisch*<sup>14</sup>) Versuche, die auch die Lebenswichtigkeit der Rinde in Frage stellen.

Er exstirpierte Kaninchen beide Nebennieren und konnte sich davon überzeugen, daß die Tiere im besten Gesundheitszustande weiterlebten, wenn auch die spätere Obduktion weder Nebennierenreste noch accessoriale Nebennieren ergab. Er schließt daraus, daß außerhalb des „soliden Organs“ im Körper noch Gewebe vorhanden sein muß, das dieselbe Funktion wie die Nebenniere ausübt.

Die Pathologie der menschlichen Nebenniere hat die Bedeutung des Markes nicht näher beleuchten können. Die für den Ausfall der Nebennierenfunktion so charakteristische Addisonsche Erkrankung befällt das ganze Organ, nicht auswählend die Rinde oder das Mark. Über den primären Herd der Krankheit besteht noch keine Einigkeit, *Wiesel*<sup>15</sup>) verlegt ihn in das Mark, *Hansemann*<sup>16</sup>) und *Bittorf*<sup>17</sup>) in die Rinde. Die Lokalisation des Primärherdes ist dabei nach *Biedl*<sup>18</sup>) ohne Bedeutung, da die Funktionsstörung des einen Teils die des anderen im Gefolge hat.

Nur geringe Kenntnisse besitzen wir über die pathologische Physiologie der Nebennierenrinde. Besonders über isolierte Ausfallserscheinungen der Rinde ist wenig oder nichts bekannt. Die von *Variot* und *Pironneus*, *Hasting*, *Hutchinson* und von *Recklinghausen* veröffentlichten Fälle, die sich durch hochgradige Wachstumsstörung und starken Rückgang der Behaarung auszeichneten, und bei denen eine Sklerosierung der Nebennierenrinde in ursächliche Beziehung zu der Erkrankung gesetzt wird, sind nach *Falta*<sup>19</sup>) zu wenig geklärt.

Besser sind wir über die Wirkung der Überfunktion der Rinde orientiert. Hier sind es die Adenome, die, zahlreich publiziert, unser Wissen bereicherten. Die Überfunktion macht sich im kindlichen und erwachsenen Organismus verschieden geltend. Beim Kinde ruft sie eine enorm beschleunigte Entwicklung des ganzen Körpers hervor, beim Erwachsenen (es sind nur Frauen beschrieben) Hypertrichose, Fettsucht und Aufhören der Menses. Hierher gehören auch die 13 von *von Neugebauer*<sup>20</sup>) erwähnten Fälle von Pseudohermaphroditismus.

Die Veröffentlichungen von pathologischen Funktionen des Nebennierenmarkes widersprechen sich zum großen Teil, sichere Ergebnisse sind

nicht erzielt. Anerkannt ist wohl nur von allen Autoren, daß während der Schwangerschaft eine physiologische Hypertrophie der ganzen Nebenniere erfolgt.

*Schur und Wiesel*<sup>21)</sup> haben eine Hyperplasie des Markes und eine Steigerung des Adrenalingehaltes des Blutes bei Nephritis, Schrumpfniere und Herzhypertrophie gesehen. Auch experimentell wollen sie eine derartige Hypertrophie durch Nephrektomie erzeugt haben. Die Befunde sind von einigen Autoren bestätigt [*Eichler*<sup>22)</sup>, *Schmorl*<sup>23)</sup>, *Schmorl und Ingier*<sup>24)</sup>, *Goldzieher und Molnar*<sup>25)</sup>], von anderen nicht [*Schlayer*<sup>26)</sup>, *Aschoff und Cohn*<sup>27)</sup>, *Oberndörffer und Goldschmidt*<sup>28)</sup>, *Bittorf*<sup>29)</sup>]. *Pal*<sup>30)</sup>, *Schlayer*<sup>31)</sup>, *A. Fraenkel*<sup>32)</sup>, *Bröking und Trendelenburg*<sup>33)</sup> konnten keine Adrenalinämie bei chronischer Nephritis feststellen, *Kretschmer*<sup>34)</sup> nur bei akuter und subakuter Nephritis, aber nicht bei Schrumpfniere. *Josué*<sup>35)</sup> und *Goldzieher*<sup>36)</sup> fanden eine Hypertrophie des Markes bei Atherosklerose. Nach *E. Thomas*<sup>37)</sup>, *Parodi und Rössle*<sup>38)</sup> kann aber von einem Zusammenhang aller dieser Erkrankungen mit der Nebennierenhyperplasie keine Rede sein.

*Rössle*<sup>38)</sup> konnte eine Hyperplasie des Markes nach starken Blutverlusten feststellen und nimmt eine Beziehung zwischen ihnen an.

Der von Amerikanern beschriebene Zustand des „Adrenotropismus“ [*Kaplan*<sup>39)</sup>] ist wohl nur von hypothetischem Interesse. Zu den adrenopathischen Erkrankungen rechnen sie das Asthma, Hypernephrom, vasculäre Hyper- und Hypotonien, Lungenödem, Dementia praecox, perniziöse Anämie, gewisse Fälle von Hernien, Carcinom usw.

Wir hatten in letzter Zeit Gelegenheit, einen Fall von chromaffinem Tumor beider Nebennieren zu beobachten, der unseres Wissens einzig in der Literatur dasteht.

F. B., 36jähriger Korbflechter. Bis zum Kriege immer gesund. Im Krieg Verlust eines Auges durch Granatsplitter. Seit 1919 Klagen über Kopfschmerzen. Im April 1923 wurde er beim Aufstehen morgens früh schwindelig, fiel hin und war in den nächsten Tagen „abwesend“, aber nicht bewußtlos. Seit dieser Zeit keine rechte Kraft und kein Gefühl in den Gliedern. Klagen über großen Durst und große Urinmengen. Die Störungen gingen wieder zurück, es blieben nur eine gewisse Kraftlosigkeit und Ungeschicklichkeit zurück, so daß er seinen Beruf aufgeben mußte. Im September 1923 verlor er plötzlich die Sprache, konnte nicht schlucken und hatte starken Speichelfluß. Nach 14 Tagen besserte sich die Sprache etwas, er konnte sich wieder verständlich machen und auch besser schlucken. Häufig Lach- und Weinkrämpfe.

B. suchte wegen dieser Zustände die hiesige Nervenklinik (Direktor: Geheimerat *Schultze*) auf und wurde zu uns am 26. II. 1924 verlegt.

Befund: Guter Ernährungszustand, starker Knochenbau, kräftige Muskulatur. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Keine Ödeme oder Exantheme. Keine abnorme Pigmentation. Patient ist schwer besinnlich, nicht desorientiert. Die Sprache ist verwaschen und näselnd.

Kopf: beiderseitige Facialisparesie. Zunge zittert, weicht nach links ab. Gaumensegel paretisch. Außer enucleiertem rechten Auge sonst o. B. Lunge: o. B. Herz: nach links verbreitert, akzentuierter 2. A.T. Töne rein. Puls: frequent (128), schwer unterdrückbar. Blutdruck: 208/128 mm Hg (*Riva-Rocci*). Leib: o. B. Extremitäten: Hypertonie, grobe Kraft herabgesetzt. Sensibilität der Haut und Tiefensensibilität intakt. Keine Astereognose. Reflexe: lebhaft, Babinski links +, Romberg 0. Blut: Hb. 97, Erythrocyt. 6,2 Mill., Leukoc. 9500, darunter Poly. 78%, Eos. 0,5%, Lympho. 20%, Mono. 1,5%. Urin: E. +, Z. + (5,5%), Aceton +, Acetessigs. 0, Urobilin 0, Urobilinogen 0, Indican +. Sediment: einzelne Erythrocyt.

Die Diagnose wurde auf Schrumpfniere, Hypertonie, Pseudobulbärparalyse infolge apoplektischer Herde, Diabetes mellitus gestellt.

Im weiteren Verlauf häufiges Zwangslachen und Zwangswainen. Der Blutdruck schwankte zwischen 208/128 und 225/125 mm Hg (R.-R.). Die gemessenen Urinmengen, die aber nicht immer vom Patienten sorgsam gesammelt wurden, wechselten zwischen 1000 und 2000 ccm, die tägliche Zuckerausscheidung zwischen 4 und 55 g.

Am 7. III. 1924 wurde Patient plötzlich bewußtlos. Babinski beiderseits +. Lumbalpunktion o. B. Augenhintergrund o. B.

Am 8. III. Exitus letalis. Als Todesursache wurde eine Apoplexie angenommen.

Die Sektion bot den überraschenden Befund eines doppelseitigen chromaffinen Tumors des Nebennierenmarkes.

Die wichtigsten Daten aus dem Sektionsprotokoll (S. Nr. 235, Jahrg. 1923/24) sind folgende (Sektion Dr. *Biebl*):

Autopsie erfolgte 4 Stunden nach dem Tode. 170 cm große Leiche eines kräftig gebauten 36jährigen Mannes. Rechtes Auge enucleiert (nach Kriegstrauma). Brust: Leichtes Ödem und Hypostase in den Unterlappen der Lungen. Herz hypertrophisch (450 g). Im ganzen Verlauf der Kranzgefäße zahlreiche gelbliche Intimaflecke, Wandendokard auf beiden Seiten des muskulären Ventrikelseptums in ausgedehntem Maß sehnig-schwielig umgewandelt. Im Aortensegel der Mitrals weißgelbe fleckige Verdickungen. Im Anfangsteil der Aorta zeigt die Innenhaut diffuse weißgelbe Flecken und größere, erhabene, feste Platten. Von der Brust zur Bauchaorta und ihren weiteren Aufzweigungen dann zunehmende arteriosklerotische Veränderungen in Form von weißgelben glatten Flecken und hervorragenden Intimaverdickungen. Kleine Fetthymus (25 g). Rechte Schilddrüse 35 g, linke Schilddrüse 30 g, ohne besondere Veränderungen. Bauch: allgemein. Situs normal. Milz nicht vergrößert (65 g), mit deutlicher Follikelzeichnung und von guter Konsistenz. Leber braungelb (1600 g), läßt Läppchenzeichnung auffallend gut erkennen. Gallenblase auf Walnußgröße geschrumpft, enthält einen Cholestearinstein von gleicher Größe. An Magen-Duodenum zahlreiche fleckige Schleimhautblutungen. Im mittleren Ileumabschnitt ein versprengter, submukös gelegener, stecknadelkopfgroßer Pankreaskeim. Pankreas grob gelappt, derb, weißgrau, o. B.

An Stelle der linken Nebenniere findet sich ein hühnereigroßer, gut abgegrenzter, retroperitoneal gelegener Tumor, der sich im ganzen aus seinem Bett gut herauschälen läßt. Nach seiner Herausnahme ist von einer linken Nebenniere selbst nichts weiter aufzufinden, so daß der Tumor schon seiner Lage nach der linken Nebenniere angehören muß, obwohl an der Geschwulst selbst makroskopisch nichts von noch erhaltenem normalen Nebennierengewebe zu erkennen ist. Der Tumor ist äußerlich von dunkelroter Farbe und von mittlerer Konsistenz. Auf dem Durchschnitt zeigt er sich aus einem größeren unteren und einem kleineren oberen Knollen zusammengesetzt. Zwischen beide schiebt sich von der Seite her noch ein kirschgroßer 3. Knoten herein. Die Farbe der Schnittfläche ist in den größten Teilen gleichmäßig dunkelrot-grau. Dazwischen aber treten einzelne hellere weißliche Abschnitte, gelbe Einsprengungen und kleine dunkelrote Bezirke hervor. Die Geschwulst fühlt sich auf dem Schnitt weich-massiv an. Auch durch den längs durchgelegten Schnitt kommt nirgends erkennbar eine ganze Nebennierenstruktur oder eine isolierte Rindenzeichnung zum Ausdruck. Medialwärts geht aus dem Tumor ein bleistift dickes venöses Gefäß hervor (Abb. 1).

Die Gegend der rechten Nebenniere ist ebenfalls, aber weniger stark wie links, vorgebuckelt. Die leicht ausschälbare Nebenniere ist im ganzen etwa pflaumen-

groß und hat eine flachkegelförmige Gestalt, mit der Basis dem oberen Nierenpol aufsitzend. An der Spitze und am lateralen Rand ist eine Platte normaler Nebenniere (Rinde und Mark) vorhanden, die helmartig einem knolligen zentralen Tumor aufsitzt. Dieser besteht, wie ein Durchschnitt zeigt, aus 4 Knoten von Kirsch- bis Kirschkerngröße, die dicht ineinandergeschmiegt und dabei doch gut voneinander abgegrenzt sind. Bei dem kleinen obersten Knoten sieht man auf dem Schnitt deutlich, wie die beiden Nebennieren-Rindenblätter unter fast rechtwinkligem Knick plötzlich auseinanderweichen und den Tumor zwischen sich fassen. Das gleiche Bild ergibt sich, wenn man von den seitlichen Rändern her quer durch die erhaltene Nebennierenplatte auf den zentralen Tumor einschneidet. In Farbe und Konsistenz zeigen die Geschwulstknoten der rechten Nebenniere keine besonderen Unterschiede zu denen der linken Seite. Nur treten vielleicht die Blutungen, d. h. die kleinen eingestreuten dunkelroten Bezirke mehr zurück (Abb. 2).

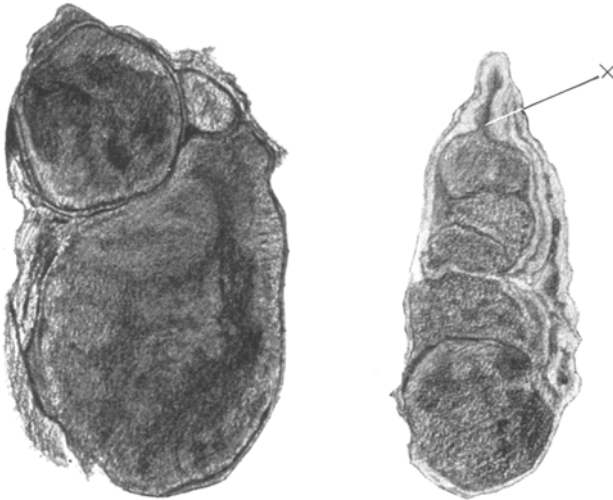


Abb. 1.

Abb. 2.

Abb. 1 und 2. Paragangliom der rechten und linken Nebenniere. Schnittfläche zeigt klein- bis grobknolligen Aufbau. Links ist die ganze Nb. in Tumor umgewandelt. Rechts sind noch makroskop. Nb.-Teile erhalten. Außerdem an rechter Nb. an einer Stelle (X) Übergang von Nb.-Mark in Nb.-Markgeschwulst sehr deutlich. Annähernd natürliche Größe.

Nach dem makroskopischen Befund wird die Vermutungsdiagnose auf doppel-seitigen Tumor des Nebennierenmarkes gestellt, obwohl das bunte Farbenbild der Geschwulst auch große Ähnlichkeit mit einem Hypernephrom hat.

Von beiden Nieren läßt sich die Kapsel gut abziehen. Größe der Nieren der Norm entsprechend (je 155 g). An der rechten Niere eine tief eingezogene ältere Narbe und eine kleine Cyste. Venae stellatae auf der Nierenoberfläche sehr deutlich gezeichnet. Farbe auf dem Schnitt dunkelblau rot. Grenze zwischen Mark und Rinde deutlich. Rinde nicht verschmälert.

Die Beckenorgane bieten nichts Krankhaftes. Die sympathischen Ganglien, Carotis- und Steißdrüse nicht vergrößert.

Schädelhöhle: Die basalen Hirngefäße und ihre weiteren Verzweigungen stark sklerotisch (starre Wand, gelbe Flecke und Verdickungen der Innenhaut). Ältere apoplektische Erweichungsherde in Stammganglien beiderseits, geringer Hydro-

cephalus internus. Frische apoplektische Ponsblutung (Todesursache). Hypophyse nicht vergrößert. Der Augenhintergrund wies keine Veränderungen auf.

Der Tumor hatte keine Metastase gesetzt.

Von beiden Nebennierengewächsen wurden gleich nach ihrer Herausnahme kleine Scheiben in Müllersche Lösung gebracht zum Nachweis der Chromierbarkeit der Geschwulstzellen. Nachdem die Flüssigkeit ca. 12 Stunden eingewirkt hatte, war an den ungefärbten Gefrierschnitten das Geschwulstgewebe in diffuser Weise stark braungelb verfärbt. Die Diagnose „chromaffiner Tumor des Nebennierenmarkes“ war damit einwandfrei erwiesen. Der chemische und biologische Nachweis des Adrenalins wurde unterlassen.

Mikroskopische Beschreibungen. Nebennierentumor: Der Tumor ist von solidem Bau. Große und kleine Verbände von durchweg großen Zellen sind in Form von Ballen, Balken und unregelmäßigen Zügen, die oft untereinander wieder in Verbindung stehen, zusammengelagert. Ein verzweigtes feines Capillarnetz trennt die einzelnen Zellverbände voneinander. Grobbalkiges, gefäßführendes, oft hyalin umgewandeltes Bindegewebe, mehr oder weniger zusammenhängend, durchzieht die Geschwulst in allen Teilen und bildet für ihren Aufbau das grobe Stützwerk (Abb. 3). An vielen Stellen sind die soliden Zellverbände gesprengt durch Blutansammlung, die oft durch Weiterwühlen zur völligen Fragmentation des Zellgefüges geführt hat. Daß es an diesen Stellen nicht zur

Blutstockung mit folgender Gerinnung gekommen ist, beweisen die erhaltene Form und Färbbarkeit der roten und weißen Blutzellen sowie jegliches Fehlen von Blutpigment. Stellenweise beobachtet man, wie eine Capillare ihr Blut direkt in einen freien Blutraum ergießt. Bei der unmittelbaren Umspülung der Geschwulstzellen vom strömenden Blut lösen sich einzelne chromaffine Zellen und kleine Zellkomplexe ab und werden vom abfließenden Blut mit fortgespült. In den abführenden größeren intratrakulären und intrakapsulären Venen mit völlig geschlossener Wandung sind einzelne und komplexe Geschwulstzellen und sogar förmliche Geschwulstzellenblutzyylinder wiederzusehen, die also auf dem Abtransport in den allgemeinen Kreislauf sich befinden. Nur selten ist es in Capillaren oder in den geschilderten Bluträumen zu Blutgerinnung gekommen. Dementsprechend sind auch Nekrosen im Tumor spärlich vorhanden. In ihrem Bereich findet man immer

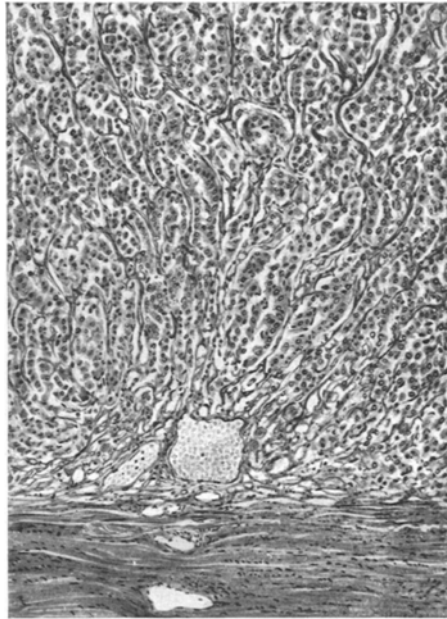


Abb. 3. Paragangliom der Nb. solid-alveolärer Bau der Geschwulst. Die leichte Lockerung der Zellverbände ist Kunstprodukt. Die fibromuskuläre Kapsel enthält in anderen Bildern noch Reste von Nb.-Rindenzellen. Vergr. Leitz 1:82, Okul. 8, Obj. 8.

Leukocyten und Lymphocyten, die Aufräumarbeit besorgen, angesammelt. Dem Endothel der Capillaren liegen die Geschwulstzellen unmittelbar an. Oft kommt dadurch bei dem Reichtum an Capillaren und bei schmalen Mänteln von chromaffinen Zellen ein ausgesprochen perivasculärer Geschwulstaufbau zum Ausdruck. Die in Verbänden zusammenliegenden Tumorzellen lassen häufig die einzelnen Zellgrenzen nicht erkennen. Aber ihr Verband scheint locker gefügt, so daß einerseits der wühlende Blutstrom, andererseits die technische Behandlung des Präparates einzelne Zellen abgebröckelt hat. Sie sind dann rund, oval und polygonal gestaltet, haben eine wechselnde, aber sehr erhebliche Größe, reichliches Protoplasma und einen überleukocytengroßen, runden bis ovalen Kern mit deutlichen (1—2) Kernkörperchen. Außerdem kommen mitunter unförmig große Zellen, die einen entsprechend abenteuerlichen Kern besitzen, vor. Das Protoplasma der Zellen ist homogen bis feinkörnig und färbt sich mit Hämatoxylin-Eosin rot, nach *van Gieson* gelbbraun und nach *Mallory* rötlich. Einzelne Zellen zeichnen sich durch stärkere dunklere Färbung ihres Leibes aus. Bei der Chromierung haben fast sämtliche Geschwulstzellen und diese wiederum in diffuser Weise die charakteristische Braungelbfärbung angenommen. In manchen Zellen sind ein oder mehrere dunkelgebräunte kleinste Kügelchen eingeschlossen. Endothelien, Blutplasma und Erythrocyten erscheinen kaum chromiert. Dagegen zeigen die in Venen verschleppten Geschwulstzellen noch deutliche, oft starke Chromfärbung. Das Bindegewebe ist ebenfalls nicht verfärbt. (Abb. 4 und 5.)

Die schon bei der äußeren Betrachtung erkennbare Kapsel der einzelnen Geschwulstknoten besteht aus straff gefügtem, fibrös-muskulärem Gewebe, dem sich nach außen Fettgewebe anlagert. In der Kapsel verlaufen viele große Gefäße, von denen die venösen wieder häufig mit Geschwulstzellen erfüllt sind, und kleine Nervenbündel. Einzelne in der Kapsel gelegene Kalkherde entsprechen verödeten Venenthromben. In wechselndem Reichtum enthalten die (an der Peripherie verlaufenden) Kapselzüge Nebennierenrindenzellnester, und zwar in spärlichen Zügen bei Randschnitten aus dem linken Nebennierentumor, dagegen reichlich bei solchen aus der rechten Nebennierengeschwulst, so daß sich noch deutlich die 3 Rindenschichten (glomerulosa, fasciculata und reticularis) unterscheiden lassen. Ganglienzellen und Herde von sympathischen Bildungszellen werden im Tumor nirgends beobachtet. Ebenso fehlt Blutfarbstoff und anderes Pigment. Kernteilungen der chromaffinen Zellen sind selten. Die Schnitte ergeben, was den Geschwulstaufbau anlangt, aus allen Teilen der verschiedenen Geschwulstknoten, ganz gleich, ob der rechten oder linken Nebenniere, dieselben histologischen Bilder. Wechselnd ist nur der Reichtum an „Blutungen“, die im linksseitigen Tumor zahlreicher sind. An Stellen, wo Markgeschwulst und normales Nebennierenmark aneinandergrenzen, ist immer eine scharfe Grenze und ein scharfer Unterschied zwischen den beiden Zelltypen zu bemerken. Besonders Schnitte vom oberen Pol und von den seitlichen Rändern des rechtsseitigen Tumors ergeben solche Bilder. Elastische Fasern finden sich innerhalb der soliden Tumorzellnester nicht. Wo elastische Fasern zu sehen sind, gehören sie den Gefäßen oder den stärkeren Bindegewebszügen an.

Nächst dem Gewächs beanspruchen eine große Beachtung die Art und das Ausmaß der Veränderungen am Gefäßsystem. Hier bieten die Arterien vom elastischen Typ histologisch die Mannigfaltigkeit von Befunden, wie sie in das Kapitel der Arteriosklerose gehören. Bei den größeren Platten beteiligt sich an der Intimawucherung neben der elastisch-hyperplastischen Schicht vor allem das elastische kollagene Gewebe, letzteres unter Bildung eines nur zarten Geflechtes von elastischen Fasern. Die bindegewebige Innenschicht ist dabei an vielen Stellen lamellär aufgefaserter, die Spalten sind erfüllt mit einem feinkörnigen, ganz blassen

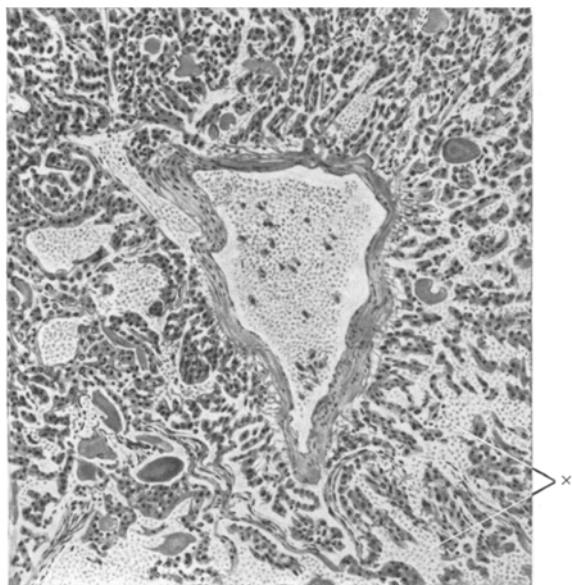


Abb. 4. Weitgehende Lockerung des solid-alveolären Geschwulstbaues durch den wühlenden Blutstrom (x). Abbröckeln von Geschwulstzellen, die in Venen mit fortgeführt werden.  
Vergr. Leitz, 1:82, Okul. 3, Obj. 3.



Abb. 5. Kapselnahe Sammelvenen, die zahlreiche chromaffine Zellen und Zellkomplexe der Geschwulst mit fortführen. Vergr. Leitz, 1:82, Okul. 3, Obj. 3.



„Exsudat“, in dem kleine runde Zellen bzw. Zellkerne liegen. Die in der Intima-wucherung befindlichen Degenerationsbezirke (Fett, Detritus, Cholesterinkristalle) sind nach außen jeweils scharf durch die elastische Innenlamelle der Media abgegrenzt und betreffen vorwiegend die elastisch-hyperplastische und elastischmuskuläre Schicht der Intima. Verkalkungen sind gering. In der Media finden sich oft, meist scharf beschränkt auf die Ausdehnung stärker gewucherter Intimaabschnitte, fleckig-streifige Aufhellungen, die bedingt sind durch den Untergang der elastischen Fasern, durch Atrophie und Einschmelzung der muskulären Elemente und durch die Anhäufung von Rundzellen. Diese Mediaherde haben meist eine Beziehung zu intramuralen Gefäßen, indem sie diese umlagern. Die perivaskulären Infiltrate lassen sich öfter zurück bis in die Adventitia verfolgen. Hier liegen die kleinen Rundzellherde, die übrigens nur spärlich vorhanden sind, mit Vorliebe um kleine Venen. Die Arteriolen der äußeren Gefäßhäute haben eine verhältnismäßig dicke Wand. Schwerere Veränderungen, große Entzündungsherde, Verkalkungen, Nekrosen ohne Zellreaktion fehlen in der Media. Stellen, an denen man die Intima nach dem äußeren Aussehen als normal ansprechen möchte, zeigen mikroskopisch eine Hyperplasie der elastischen bzw. elastisch-muskulösen Schicht, die die Grenze des Normalen überschreitet, und eine mäßige Verbreiterung der bindegewebigen Innenschicht.

An den Arterien vom muskulösen Typ sind Adventitia und Media ohne besondere Veränderungen, die Intima in den verschiedenen Schichten hyperplastisch. An stärker gewucherten Stellen der Gefäßinnenhaut sind ausgedehntere Degenerationen zu sehen.

Schwere Arteriosklerose mit Deformierung der Media findet sich an den Hirnbasisgefäßen und ihren weiteren Auszweigungen, oft mit starker Einengung des Lumens.

Die Arteriolen bieten das Bild einer generalisierten Sklerose der Media in Form verdickter hyaliner Wände. Von den parenchymatösen Organen sind am meisten beteiligt die Arteriolen von Milz, Niere und Pankreas. Verödete Glomeruli sind in den Nieren kaum zu finden. Das Pankreas weist insuläre Veränderungen, allerdings in geringstem Grade auf. Die Zahl und Größe der Langerhansschen Inseln ist entsprechend der Norm. Nur an ganz vereinzelten Inseln ist das Bindegewebe um sie vermehrt gewuchert, und einzelne Inselzellen erscheinen verändert im Sinne der Quellung oder der Atrophie. Neben leichter Sklerose der Arterien findet sich eine stärkere Sklerose der Arteriolen. Das inter- und intraacinoöse Binde- und Fettgewebe ist nicht vermehrt.

Von sonstigen pathologischen Befunden wäre noch zu erwähnen: diffuse Verfettung der Leber, leichter Grad von Verfettung an Epithelien und kleinen Arterien der Nieren, Stauungslunge mit Herzfehlerzellen, Verfettung an Gehirnganglienzellen und Pigmentierung sympathischer Ganglienzellen.

Unser Fall ist also pathologisch-anatomisch besonders gekennzeichnet durch das Zusammentreffen von doppelseitigem chromaffinen Tumor der Nebenniere mit ausgedehnter Sklerose des ganzen Arteriensystems, angefangen von der Aorta bis herab zu den Arteriolen.

Zusammengefaßt hat es sich demnach in unserem Falle um einen 36jährigen Mann gehandelt, der unter den Erscheinungen der Hypertonie mit multiplen Apoplexien und des Diabetes litt und zugrundeging. Das Krankheitsbild wurde als Folge einer Schrumpfniere aufgefaßt, zumal auch der Urinbefund die Diagnose nahelegte. Bei der Kürze der Beobachtungszeit und dem unerwarteten Tod ist die Bestimmung des Reststickstoffes und des Zuckers im Blut leider verabsäumt worden. Die

Sektion hat aber mit dem überraschenden Befund der beiderseitigen großen Nebennierenmarkstumoren eine Aufklärung des Zustandsbildes ergeben. Es lassen sich zwanglos alle beobachteten Krankheitsanzeichen durch die chromaffinen Neubildungen und ihre Rückwirkung auf den Organismus erklären.

Chromaffine Tumoren des Nebennierenmarkes, abgesehen also von den außerhalb der Nebenniere lokalisierten chromaffinen Geschwülsten, sind beschrieben als selbständige Erkrankung der Nebenniere und als Teilerscheinung einer allgemeinen Nervenveränderung im Sinne der sogenannten multiplen Fibromatosis Recklinghausens. Zur letzteren Gruppe zählen die Fälle von *Chauffard*<sup>40</sup>), *Marchand*<sup>41</sup>), *Suzuki*<sup>42</sup>) und *Kavashima*<sup>43</sup>). Unser Fall weist keine Beziehung zu jenen Beschreibungen auf und imponiert lediglich als chromaffine Geschwulst der Nebenniere. Von solchen isolierten Nebennierenmarksgeschwülsten, die teils mit Wahrscheinlichkeit, teils mit Sicherheit zu den chromaffinen gehören, sind in der Literatur seit 1892 etwa 14 Fälle niedergelegt, und zwar von *Berdez*<sup>44</sup>), *Perley*<sup>45</sup>), *Manasse*<sup>46</sup>), *Laiguel-Lavastin* und *Aubertin*<sup>47</sup>), *Suzuki*<sup>42</sup>), *Wiesel-Neusser*<sup>48</sup>), *Hedinger*<sup>49</sup>), *Herde*<sup>50</sup>), *Wegelin*<sup>51</sup>), *I. Orth*<sup>52</sup>) und *Thomas*<sup>53</sup>). Außerdem erwähnen *Stilling*<sup>54</sup>) im Jahre 1892 und *Zanfognini*<sup>55</sup>) im Jahre 1904 je einen chromaffinen Tumor der Nebenniere bei Ochsen. Eine übersichtliche Zusammenstellung der einschlägigen Fälle bis zum Jahre 1914 findet sich bei *Herxheimer*<sup>56</sup>). In letzter Zeit beschrieben *Masson* und *Martin* (Bull. de l'assoc. franc. p. l'étude du cancer I. 12, Nr. 2. 1923) noch einen Fall.

Durch die positive Chromreaktion, die auf der nach dem Tod allerdings rasch vergänglichen Eigenschaft der Adrenalin produzierenden Zellen, mit Chromsäure und mit Lösungen der chromsauren Salze sich gelbbraun zu färben beruht, ist unsere Geschwulst als chromaffine charakterisiert. Statt chromaffine Geschwülste werden diese Tumoren bekanntlich auch als Paragangliome [*Alezais* und *Peyron*<sup>57</sup>)], als Phaeochromozytome [*Pick*<sup>58</sup>)] oder als chromaffine (suprarenale, medullare, cystische) Strumen [*Hedinger*<sup>49</sup>)] benannt. Der positive Ausfall der Chromreaktion an den Geschwulstzellen allein darf für die Diagnose „chromaffine Geschwulst“ als beweisend gelten. Denn in allen Fällen, in denen dann noch der chemische und biologische Nachweis des Adrenalins, an das ja die Chromierung gebunden ist, versucht wurde, gelang er (*Hedinger*, *Wegelin*, *Orth*). Die Stärke der Chrombraunfärbung soll übrigens keinen sicheren Schluß auf die biologische Wertigkeit des gebildeten Adrenalis gestatten. Die geringe Zahl der in 30 Jahren veröffentlichten chromaffinen Geschwülste der Nebenniere spricht für ihr sehr seltenes Vorkommen. Sie betreffen beide Geschlechter in gleichen Maß, mit Vorliebe das höhere Alter. Beiderseitig, wie bei unserem Kranken, traten die Geschwülste auch auf in den Fällen von *Wiesel-Neusser* und *Herde*. Die Angaben über ihre Größe schwanken von Erbsengröße (*Laiguel-Lavastin*) bis zu 10cm Längendurchmesser bei ovaler oder kugeligter Form (*Suzuki*, *Hedinger*). Während *Wegelin* in seinem Fall von ausgesprochen balkigem Bau spricht, und während eine Zahl von

Beobachtern die Neigung zu Cystenbildung und gleichzeitiger Erweichung betonen (*Suzuki, Wiesel-Neusser, Hedinger, Herde*), zeigt unser Tumor in Übereinstimmung mit den meisten Beschreibungen des histologischen Geschwulstbildes in allen seinen Teilen einen solid-alveolären Aufbau, der allerdings durch „Blutungen“ ins Geschwulstparenchym an vielen Stellen gelockert ist. Wie auch *Thomas* hervorhebt, fehlt im Gewächs jeder Läppchenbau, obwohl der ganze Tumor großknollig sich zusammensetzt. Mit *Hedinger* möchten wir auch in unserem Fall auf die oft so deutliche peritheliale Anordnung der Geschwulstzellen hinweisen und in Anlehnung daran das „Angiosarkom des Markes der rechten Nebenniere mit protoplasmareichen, polymorphen Zellen“ von *Perley* (vor 1896), obwohl keine Chromierung ausgeführt worden war, zu den Phäochromocytomen rechnen. Mit wenig anderen der veröffentlichten Fälle (*Thomas*) zeichnet sich unser Tumor auch dadurch aus, daß er eine phäochrome Geschwulst reinsten Charakters darstellt, insofern, als in ihm einerseits die Mutterzellen der Phäochromocyten, nämlich die lymphocytenähnlichen Sympathogonien (*Poll*) und andererseits auch die Schwesterzellen der Phäochromocyten — die sympathischen Ganglienzellen mit ihren Nervenfasern gänzlich fehlen.

Besonders hervorgehoben werden müssen in unserer Geschwulst die Durchblutungsverhältnisse. Denn ohne daß es zu eigentlichen Blutungen kommt, verläßt das Blut — nach Zerreißung der zarten Capillarenwände — die ihm vorgeschriebene Bahn und gräbt sich ein eigenes Bett durch die lockeren Geschwulstzellenverbände, bis es den Weg in eine abführende Vene, die ebenfalls durch Zerreißung oder Zernagung eröffnet sein muß, wiederfindet, widrigenfalls es zu einer wirklichen Blutung und zur Blutgerinnung kommt, wie man das stellenweise auch sieht. Dieser Blutumlauf außerhalb der vorgezeichneten Gefäßbahnen erklärt auch die so häufig zu beobachtende Verschleppung von zahlreichen Geschwulstzellen in große abführende Venen. Der Zerfall der Zellen im weiteren Kreislauf wird das Adrenalin frei machen. Ferner gestattet die unmittelbare Berührung zwischen Geschwulstzellen und Blut, ohne jede trennende Endothelwand, die unmittelbare Abgabe des Zellsekretes an das Blut. Die Folge muß bei lebhaftem Wachstum der Geschwulst, bei immer weiterer Ausbreitung dieser extracapillaren Blutstrombahn und bei Bildung eines biologisch wirksamen Adrenalins von seiten der chromaffinen Zellen eine immer mehr gesteigerte Hyperadrenalinämie sein mit allen Folgen für den Organismus, wie wir sie gleich besprechen werden. Da, wo solide Geschwulstzapfen eine größere Venenlichtung ausfüllen, mag es sich um lokale oder verschleppte echte Geschwulstthromben handeln. Meist aber hat man die Bilder einer innigen Vermengung von Blut und chromaffinen Zellen vor sich. *Manasse*, dem wir aus dem Jahre 1893 die erste Beschreibung eines Nebennieren-

marktumors, ohne daß allerdings die Chromprobe ausgeführt wurde, verdanken, erwähnt die gleichen Durchblutungsverhältnisse mit der Verschleppung von Geschwulstzellen wie unser Fall sie bietet. Die biauinen Sekrettropfen innerhalb der Geschwulstzellen, wie auch außerhalb derselben im Blutplasma scheinen ebenfalls, da in den Beschreibungen fast regelmäßig auf sie hingewiesen ist, einen charakteristischen Befund für Nebennierenmarkgeschwülste darzustellen. Kommen sie nach *Haberer* und *Stoerk*<sup>59)</sup> und *Dewitzky* doch auch im normalen Nebennierenmark vor.

Entsprechende oder ähnliche summierte Befunde erwähnen andere Untersucher bei ihren chromaffinen Neubildungen der Nebenniere nur vereinzelt. Die Geschwülste hatten überhaupt fast immer während des Lebens keine Erscheinungen gemacht. *Manasse* erkannte bei seinem 1. Fall (hühnereigroßes Gewächs der einen Nebenniere bei einer alten Frau) an den Organen keinen Befund, der in bezug auf den Nebennierentumor einen Wert gehabt hätte. *Wiesel* und *Neusser* (2 eiförmige Geschwülste von cystisch-hämorrhagischem Charakter der einen Nebenniere und gleiche tumorartige Umwandlung der anderen Nebenniere bei 43 jährigem Mann) machten Blutdruckversuche mit Tumorextrakt, welche „im Sinne von Adrenalin positiv“ ausfielen. *Hedinger* (10 cm messender kugeliges Gewächs mit 8 cm großer Höhle bei 34 jähriger Frau) äußerte sich, daß die Geschwulst trotz des starken Gehaltes an Adrenalin keine Rückwirkung auf die übrigen Organe gehabt, hat und daß vor allem nirgends am Gefäßsystem Veränderungen zu finden gewesen waren, die als Adrenalinisklerose hätten aufgefaßt werden können. Bei *Wegelin* (5 cm großer kugelig Tumor bei 39 jähriger Frau) „hatte der Tumor offenbar nicht auf den übrigen Körper zurückgewirkt, da das Herz atrophisch war; in den Arterien, sowohl in der Aorta als auch in den kleinen Arterien, fand sich nur eine Arteriosklerose mäßigen Grades, welche streng auf die Intima beschränkt war; Mediaveränderungen fehlten ganz“. Das in dem Gewächs reichlich gebildete Adrenalin sei scheinbar nur in geringem Grade in den Kreislauf übergegangen, woran die in den größeren Venen entwickelten Thrombosen vielleicht schuld gewesen seien. *I. Orth* beobachtete in seinem Fall (enteneigroße Geschwulst des Markes der rechten Nebenniere bei 47 jährigem Mann) starke Hypertrophie und Erweiterung des Herzens, besonders der linken Kammer, mäßige Sklerose der Aorta, keine Nierenschrumpfung, allgemeine Blutstauung und Wassersucht; außerdem waren durch klinische Untersuchung Glykos-, Albumin- und Zylinderurie und eine Hypertonie von 230/120 mm Hg festgestellt worden. Und endlich nimmt *Thomas* (walnußgroßer einseitiger Tumor bei 80 jähriger Frau), wenn er an den Geschwulstgefäßen eine breite Bindegewebswucherung der Media bei fast nie verdickter Intima sieht, eine örtliche Adrenalinwirkung auf die Gefäße an, hält dagegen die geringe Arteriosklerose der größeren Körpergefäße für gewöhnliche, vom Gewächs nicht weiter beeinflusste Arteriosklerose und stellt somit die Adrenalinwirkung auf Herz und Blutgefäßsystem überhaupt in Frage. Nebenbei ist zu bemerken, daß bei chromaffinen Geschwülsten, die ihren Sitz außerhalb der Nebenniere hatten (*Stangl*<sup>60)</sup>, *Bindo de Vecchi*<sup>61)</sup>, *Alezaïs* und *Peyron*<sup>57)</sup>, *Mönckeberg*<sup>62)</sup> u. a.), die Klinik und die pathologische Anatomie über allgemeine Körperbeeinflussung wenig Positives berichten.

Bei einer solchen Gegenüberstellung der Befunde von Allgemeinveränderungen bei chromaffinen Tumoren (der Nebenniere) sehen wir also, daß meist überhaupt keine auffälligen Veränderungen festgestellt werden konnten, daß aber die wenig positiven Beobachtungen eine

weitgehende Analogie aufweisen (Fall *Orth* und unser Fall). Sie sind dann immer *der Art*, daß sie sich, bei der Kenntnis der physiologischen und physiologisch-pathologischen Wirkungsweise des Adrenalins, als die Folge einer chronischen Adrenalinvergiftung auffassen lassen. Man fragt sich aber unwillkürlich, warum nicht alle chromaffinen Neubildungen in der gleichen Weise auf den Körper zurückwirken. Diese Frage läßt sich in der Hauptsache nur hypothetisch beantworten, und zwar mit Gründen wie unphysiologisches Produkt der geschwulstartig gewucherten Nebennierenmarkzellen, ungünstige Kreislaufs- und Ernährungsverhältnisse innerhalb des Gewäches, verursacht durch Venenthrombosen und Blutungen mit folgenden Nekrosen, oder lokale Speicherung des gebildeten Adrenalins in Cysten.

Im Gegensatz dazu mögen die günstigen Durchblutungsverhältnisse in unserem Gewächs dazu beigetragen haben, daß ständig das in gesteigertem Maß gebildete und auch biologisch wirksame Adrenalin ins Blut gelangt ist, so daß dieser Fall aufgefaßt werden kann als der Versuch einer chronischen Adrenalinvergiftung am Menschen, den **uns** die Natur selbst geliefert hat, ein Versuch, der in Parallele gesetzt werden kann zu den vielen Versuchen, die man am Tier, besonders am Kaninchen, mit Adrenalinbeibringung auf die verschiedensten Arten gemacht hat, um die physiologische und vor allem giftige Wirkung und Wirkungsweise des Adrenalins kennenzulernen.

Für die Frage des Einflusses des Adrenalins auf den Tonus der Gefäße sind besonders die Arbeiten von *Lewandowsky*<sup>42)</sup>, *Trendelenburg*<sup>43)</sup>, *Kretschmer*<sup>44)</sup>, *Straub*<sup>45)</sup>, und *Biedl*<sup>46)</sup> erwähnenswert. Es erscheint nach ihnen unwahrscheinlich, daß die normale Ruhesekretion von Adrenalin auf den Spannungszustand der Arterien und den Blutdruck einen Einfluß ausübt. Nach Entfernung der Nebennieren bei nicht-narkotisierten Hunden und Kaninchen (*Lewandowsky*) und Katzen (*Trendelenburg*) fehlt jede nennenswerte Änderung des Blutdrucks. Auch die Abklemmung beider Nebennierengefäße führt zu keiner Blutdrucksenkung [*Kahn*<sup>47)</sup>, *Asher*<sup>48)</sup>]. Daß aber doch die Möglichkeit besteht, durch eine erhöhte Adrenalinabsonderung und eine gleichmäßig erhöhte Adrenalinkonzentration im arteriellen System erhöhte Tonusverhältnisse im sympathisch innervierten Gebiet zu erzielen, haben *Kretschmer*, *Straub* und *Biedl* nachgewiesen. Durch andauernde Adrenalininfusion konnten sie bei Tieren eine während der Dauer der Infusion bestehenbleibende Hypertonie herbeiführen. Dieses experimentelle Ergebnis hat in unserem Falle die Natur bestätigt. Wie sich unsere Beobachtung zu anderen Versuchsergebnissen verhält, die bei Dauerinfusionen mit ganz geringen Adrenalinmengen bei Katzen und Hunden eine Blutdrucksenkung ergeben haben, müssen wir dahingestellt sein lassen. Nach *Trendelenburg*<sup>70)</sup> ist es wahrscheinlich, daß auch beim Menschen eine

geringe Erhöhung der normalen Adrenalinkonzentration im Blut zur Blutdruckerniedrigung führt. Entweder müssen die Ergebnisse am Tier keinen Schluß auf die Verhältnisse beim Menschen zulassen, oder es muß in unserem Falle die Menge des an das Blut abgegebenen Adrenalins so groß gewesen sein, daß sie anstatt zur Erniedrigung zu einer Erhöhung des Blutdruckes führte.

Wichtiger ist für uns auf Grund des vorliegenden positiven, pathologisch-anatomischen Substrates am Gefäßsystem die Stellungnahme zur Frage der Adrenalsklerose. Mit ihr haben sich nach *Josué*<sup>71)</sup> eine große Zahl von Untersuchern im Tierexperiment befaßt [*Erb jun.*<sup>72)</sup>, *Rzentkowski*<sup>73)</sup>, *B. Fischer*<sup>74)</sup>, *Külbs*<sup>75)</sup>, *Lissauer*<sup>76)</sup>, *K. Ziegler*<sup>77)</sup>, *D'Amato*<sup>78)</sup>, *Scheidemandel*<sup>79)</sup>, *Pic et Bonnamour*<sup>80)</sup>, *Braun*<sup>81)</sup>, *Kretschmer*<sup>82)</sup>, *Kaiserling*<sup>83)</sup>, *Schirokozoroff*<sup>84)</sup>, *Otto*<sup>85)</sup> u. a.]. Wenn es auch beim Kaninchen eine spontan auftretende Aortenerkrankung, die der experimentellen Adrenalsklerose ähnlich ist, gibt (*B. Fischer*), so kann, nach den vielen Versuchsergebnissen zu schließen, kein Zweifel sein, daß das Adrenalin, in kleinen Dosen wiederholt in die Blutbahn eingespritzt oder evtl. auch subcutan, intraperitoneal oder intratracheal beigebracht, typische Veränderungen an der Brustaorta, in hochgradigen Fällen auch an der Bauchaorta, den Nieren- und großen Beckenarterien (*B. Fischer*) und gelegentlich auch an der Arteria carotis und Arteria pulmonalis (*Ziegler*, *D'Amato*) hervorruft. Das Ausmaß der Veränderungen ist meist abhängig von der Zahl der intravenösen Einspritzungen und von der Dauer des Versuchs. *L. Braun* fand, ähnlich wie *Hallenberger*<sup>86)</sup>, regelmäßig typische Veränderungen auch an den kleinen Arterien in Form von Hypertrophie der Gefäßmuskulatur und Schädigung der elastischen Elemente. Niemals konnten innerhalb des Parenchyms der Organe arterielle Veränderungen nachgewiesen werden. Charakteristisch ist für die Adrenalsklerose der Kaninchenaorta der Sitz der Erkrankung in (den inneren Abschnitten) der Media. Nach *Jores*<sup>82)</sup> (Handb. d. spez. pathol. Anat. u. Histol. v. *Henke-Lubarsch*, Bd. II) ergibt sich aus den Befunden der experimentellen Adrenalsklerose bezüglich der Pathogenese folgende Anschauung: „Der Prozeß beginnt mit einer Nekrose der Muskulatur der Media (Arterionekrose), zu der bald Verkalkung hinzutritt. In diesem Zustand können die befallenen Stellen längere Zeit verharren, erst später treten reaktive entzündliche Veränderungen in der Nachbarschaft auf. Die entzündlichen Vorgänge in der Nachbarschaft des Mediaherdes entsprechen den Vorgängen der Fremdkörperentzündung, es kann auch dabei zu einer teilweisen Resorption der Kalkmassen kommen. Schließlich bleibt ein narbenähnliches, von elastischen Fäserchen durchgezogenes Gewebe mit kleinen Kalkeinschlüssen zurück. In den späteren Stadien ist die Intima über dem Mediaherd verdickt. Die Intimaverdickung hat keinen ent-

zündlichen Charakter, sondern ist als kompensatorische Intimaverdickung aufzufassen. In ganz späten Stadien hat *Otto* neugebildete Elemente glatter Muskelfasern in der Intima gesehen.“

Es wäre gesucht, wollte man in unserem Fall keinen Zusammenhang zwischen den Adrenalin bildenden Nebennierengewächsen und der schweren allgemeinen Arteriosklerose gelten lassen, weil bei den meisten chromaffinen Tumoren keine Gefäßveränderungen beobachtet sind, und weil *Bittorf*<sup>88)</sup>, *Oberndörfer*<sup>89)</sup>, *Goldschmidt*<sup>90)</sup> u. a. keine gesetzmäßige Beziehung zwischen Nebennierenmarkhypertrophie und Nieren-, Herz- und Gefäßkrankungen feststellen konnten, im Gegensatz zu *Schur* und *Wiesel*<sup>21)</sup> und *Nowicki*<sup>91)</sup>. Schon das jugendliche Alter von 36 Jahren für eine so hochgradig entwickelte Hypertonie von 208/128 mm Hg und eine so hochgradige Arteriosklerose ist auffallend. Ferner beweist der Leidensgang des Patienten die (ungewöhnlich) rasche Ausbildung und den fortschreitenden Verlauf des Krankheitsbildes einer Hypertonie und läßt mittelbar auch auf das zeitliche Entstehen der Geschwulst und auf ihr fortschreitendes Wachstum schließen. Schließlich spricht die fehlende bis geringe Verkalkung bei der so ausgedehnten Sklerose für die rasche Entwicklung und starke Beschleunigung des Gefäßprozesses durch einen bestimmten Faktor. Dieser Faktor ist die Markgeschwulst bzw. ihr überschwelliges Adrenalin. Gilt die Hypertonie allgemein als ein Symptom ohne einheitliche Ätiologie, so dürfen wir in unserem Fall die Ursache für die Hypertonie, Arteriosklerose und Arteriolosklerose in der chromaffinen Geschwulst erblicken, sei es durch ihre unmittelbare oder mittelbare Einwirkung.

Es besteht ein grundsätzlicher Unterschied zwischen der Arteriosklerose unseres Falles und der experimentellen Adrenalinsklerose der Tiere, speziell des Kaninchens. Hier stehen im Vordergrund die Mediaerkrankung und die Beschränkung der Erkrankung auf die großen Brust- und Bauchschlagadern. Dort handelt es sich um die charakteristischen sklerotischen Veränderungen der Gefäßinnenhaut, wie sie der menschlichen Arteriosklerose eigen sind, und ferner um sklerotische Veränderungen der kleinsten Arterien, wie sie als Arteriolosklerose benannt sind. Wir stellen also den gleichen grundsätzlichen Unterschied im Wesen beider Erkrankungsformen fest, den auch zumeist die Forscher feststellten, die ihre experimentelle Tier- oder Kaninchen-sklerose lediglich mit dem Allgemeinbegriff der menschlichen Arteriosklerose vergleichen konnten. Wir stellen ferner fest, daß die menschliche Arteriosklerose allgemein und die spezielle Adrenalinsklerose des Menschen wesensgleiche Intimaprozesse darstellen, daß aber letztere außer den großen und mittleren Körperarterien auch die Arteriolen von parenchymatösen Organen beteiligt. Der Grund, warum Adrenalin auf das menschliche und auf das tierische Gefäßsystem verschieden wirkt,

kann nur, wie schon immer von Untersuchern hervorgehoben worden ist, in dem abweichenden Bau der Gefäße gesehen werden.

Die Tatsache, daß eine gesteigerte Adrenalinwirkung überhaupt eine Arteriosklerose beim Menschen erzeugen kann, ist jedenfalls durch unsere Beobachtung gegeben. Die Wirkungsweise ist jedoch nicht ohne weiteres klar. Bei der experimentellen Adrenalinsklerose des Kaninchens teilen sich die Auffassungen, indem bald in dem mechanischen Faktor der Blutdrucksteigerung, bald in einer toxischen Wirkung des Adrenalins auf die Gefäßhäute das ursächliche Moment für die Sklerosierung erkannt wird [*Heubner*<sup>92</sup>]. Bei unserem Fall von menschlicher Adrenalinsklerose möchten wir glauben, daß der funktionelle Gefäßspasmus und die durch ihn verursachte Blutdrucksteigerung das Primäre sind, und daß sekundär die andauernde Mehrbelastung des ganzen Gefäßsystems einerseits zur Verdickung der Arteriolenwände führt, andererseits die hyperplastisch-degenerativen Prozesse an den mittleren und großen Arterien auslöst, wobei es natürlich unvermeidlich zu einem *Circulus vitiosus* kommt, und wobei als Folge der Hypertonie das Herz hypertrophisch wird. Klinisch stand ja auch von Beginn der Erkrankung des Patienten die Hypertonie im Vordergrund. Sie hat das Leiden auch dauernd begleitet, wie die wiederholten apoplektischen Anfälle bezeugen. Und da trotz des mehrjährigen Fortbestehens des Krankheitszustandes beim Tod des Kranken die Arteriolenverdickung nur als verhältnismäßig stark, keineswegs aber als auffallend hochgradig bezeichnet werden kann, der Blutdruck unterdessen jedoch eine Höhe von über 200 mm Hg erreicht hatte, so dürfte auch in der letzten Lebenszeit des Kranken ein nicht unbeträchtlicher Anteil an der Hypertonie noch durch den funktionell spastischen Gefäßzustand und nicht allein durch den anatomisch faßbaren Arteriolenbefund verschuldet sein. Dies beleuchtet zugleich die Frage, in welchem Kausalverhältnis Arteriosklerose und Hypertonie zueinander stehen, dahin, daß die Hypertonie ohne Arteriosklerose das Primäre ist.

Der Diabetes unseres Patienten wurde bei Stellung der Diagnose als wahrscheinlich cerebrally bedingt aufgefaßt. Seit Entdeckung des Zuckerstichs durch *Claude Bernard* wissen wir, daß eine Verletzung des Bodens des IV. Ventrikels zur Hyperglykämie und Glykosurie führt. Nach *Mayer*<sup>93</sup>) und *Kahn*<sup>94</sup>) soll die Wirkung auf eine nervös vermittelte Adrenalin-Hypersekretion zurückzuführen sein. Die Untersuchung des Gehirns ergab aber in unserem Falle keine pathologischen Veränderungen am Boden der IV. Kammer, die unsere Diagnose rechtfertigen könnten\*). Ebenso bot der Pankreas annähernd normale Ver-

---

\*) Die Untersuchung wurde durch Prof. Stern (Nervenklinik) ausgeführt, und uns das Ergebnis frdl. zur Verfügung gestellt.



hältnisse, so daß wir die Glykosurie auf die Hyperadrenalinämie zurückführen müssen.

Die Ruhesekretion normaler Nebennieren scheint auf die Höhe des Blutzuckers keinen Einfluß auszuüben. Wenn man auch beim Morbus Addison meist eine Hypoglykämie findet, so konnten doch alle Autoren nach Entfernung der Nebennieren oder nach Durchschneidung der Splanchnici normale Blutzuckerwerte feststellen [*Nishi*<sup>95</sup>), *Frank* und *Isaak*<sup>96</sup>), *Kahn* und *Starkenstein*<sup>97</sup>) usw.]. Wie aber eine einmalige Einspritzung von Adrenalin zur Hyperglykämie und Glykosurie Veranlassung gibt, wie *Blum*<sup>98</sup>) zuerst nachwies, so ist auch allem Anschein nach eine dauernde pathologisch gesteigerte Adrenalinausschwemmung aus chromaffinen Nebennierentumoren von Hyperglykämie und Glykosurie begleitet. Das Adrenalin übt demnach physiologisch auf den Tonus der Gefäße und auf den Zuckerhaushalt einen entsprechenden Einfluß aus.

Andere Wirkungen der chromaffinen Tumoren, die nach Adrenalinversuchen im Schrifttum möglich erscheinen, haben wir nicht feststellen können. Es fehlte eine abnorme Pigmentation der Haut und Schleimhäute, die *Zuelzer*<sup>99</sup>) bei Katzen durch fortgesetzte Adrenalininjektion an Lippen, Nasen- und Mundschleimhaut beobachtete. Ebenso boten *Iris* und Darm normale Verhältnisse.

Die Urinmengen sind leider vom Patienten nicht genau gesammelt worden. Soweit ein Schluß infolgedessen erlaubt ist, bewegten sie sich trotz des Diabetes durchaus im Rahmen der Norm (1000—2000 cm). Der in der Anamnese geklagte Durst und die angegebenen großen Harnmengen bestanden während der Beobachtungszeit (vielleicht infolge der Diabetesbehandlung) nicht mehr. Es war also kein wesentlicher Einfluß der Hyperadrenalinämie auf die Harnmenge festzustellen, der nach experimentellen Adrenalininjektionen eintreten soll.

Dazu widersprechen sich die in der Literatur niedergelegten Angaben über den Einfluß des Adrenalins auf die Diurese. *Oliver* und *Schaefer*<sup>100</sup>), die als erste die Wirkung von Nebennierenauszügen prüften, stellten ebenso wie *Elliot*<sup>101</sup>) bei intravenöser Injektion eine Verminderung der Harnmenge fest. *Bardier* und *Frenkel*<sup>102</sup>) erzielten nach anfänglicher Verminderung eine Steigerung der Harnflut. Nach *Schlayer*<sup>103</sup>) bewirkt Adrenalin intravenös eine Zunahme der Diurese, nach *Biberfeld*<sup>104</sup>) auch die subcutane Applikation. *Falta*, *Newburgh* und *Nobel*<sup>105</sup>) fanden ganz verschiedenes Verhalten, einmal Zunahme, ein andermal Abnahme der Harnmengen. Den uneinheitlichen Angaben in diesen Tierexperimenten entsprechen solche bei der experimentellen Injektion am Menschen. Nach *Eppinger* und *Hess*<sup>106</sup>) ruft die subcutane Anwendung eine Diurese hervor; *Frey*, *Bulcke* und *Wels*<sup>107</sup>) fanden eine Verminderung der Harnmenge, zuweilen nach vorübergehender Polyurie. Bei der Nephritis soll immer eine Zunahme der Harnflut durch Adrenalininjektion eintreten [*Molnar*<sup>108</sup>), *Gaisboeck*<sup>109</sup>)], so daß das Adrenalin sogar therapeutisch bei Nephritis und Schrumpfnieren empfohlen wurde (*Gaisboeck*).

Über Albuminurie nach Adrenalineinspritzungen finden wir in der

Literatur nur 2 Angaben. *Zuelzer*<sup>29)</sup> sah nach subcutaner Anwendung bei Katzen Eiweiß im Urin auftreten. *Goldzieher* und *Molnar*<sup>25)</sup> fanden Albuminurie und Zylindrurie bei Kaninchen, Symptome, die sich bei der Obduktion als Ausdruck einer parenchymatösen Nephritis herausstellten. In unserem Falle wurde pathologisch-anatomisch keine besondere Ursache an den Nieren gefunden, die man für die großen Eiweißmengen verantwortlich machen könnte.

### Zusammenfassung.

Bei einem Mann in den mittleren Lebensjahren, der nach vorausgegangenen Schlaganfällen an einer apoplektischen Ponsblutung gestorben ist, gewinnt der an sich schon sehr seltene Befund eines doppelseitigen chromaffinen Gewächses der Nebenniere ein besonderes Interesse durch die Verbindung mit Hypertonie, Arterio-, Arteriosklerose und Glykosurie, die sämtlich als adrenalinogen bedingt aufgefaßt werden. Die Adrenalinsklerose des Menschen unterscheidet sich von der experimentellen Adrenalinsklerose des Kaninchens, die eine Arterioneurose der Media ist, durch ihre Lokalisation über das ganze arterielle Gefäßsystem und durch das Befallenwerden der Intima, die im Sinne der gewöhnlichen Arteriosklerose erkrankt.

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> *Vulpian*, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **43**, 663. 1856. — <sup>2)</sup> *Oliver* und *Schäfer*, zit. *Meyer* und *Gottlieb*, Exp. Pharmac. 1914, S. 266. — <sup>3)</sup> *Moore*, zit. *Meyer* und *Gottlieb*, l. c. — <sup>4)</sup> *Takamine*, Journ. of physiol. 1901, S. XXIX. — <sup>5)</sup> *Brown-Séguard*, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **43**, 422 und 542. 1856; **45**, 1036. 1857. — <sup>6)</sup> *Abelous* und *Langlois*, zit. *Hultgren* und *Andersson*, Nr. 8. — <sup>7)</sup> *Strehl* und *Weiss*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **86**, 107. 1901. — <sup>8)</sup> *Hultgren* und *Andersson*, Skandinav. Arch. f. Physiol. **9**, 73. 189. — <sup>9)</sup> *Biedl*, Innere Sekretion. — <sup>10)</sup> *Zit. Landois*, Physiologie des Menschen 1919, S. 452. — <sup>11)</sup> *Kohn*, Arch. f. mikroskop. Anat. **62**, 263. 1903. — <sup>12)</sup> *Kahn*, Pflügers Arch. f. Physiol. **147**, 445. 1912. — <sup>13)</sup> *Trendelenburg*, Ergebn. d. Physiol. **21**, 2, 505. 1923. — <sup>14)</sup> *Kisch*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 37, S. 1661. — <sup>15)</sup> *Wiesel*, Zeitschr. f. Heilkunde **24**, 257. 1903; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **37**, 168. 1905. — <sup>16)</sup> *Hansemann*, Berlin. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 14, S. 296. — <sup>17)</sup> *Bittorf*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**, 116. 1910. — <sup>18)</sup> *Biedl*, l. c. — <sup>19)</sup> *Falta*, Erkrankung der Blutdrüsen. 1913, S. 287. — <sup>20)</sup> *von Neugebauer*, Hermaphroditismus beim Menschen. 1906, S. 688. — <sup>21)</sup> *Schur* und *Wiesel*, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 23, S. 699 und Nr. 27, S. 841; Pathol. Gesellschaft 1907, Nr. 11; *Wiesel*, Kongr. f. inn. Med. 1907, S. 222. — <sup>22)</sup> *Eichler*, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 46, S. 1472. — <sup>23)</sup> *Schmorl*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1909, S. 276. — <sup>24)</sup> *Schmorl* und *Ingier*, ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 19, S. 1046. — <sup>25)</sup> *Goldzieher* und *Molnar*, Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 7, S. 215. — <sup>26)</sup> *Schlayer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 46, S. 1897. — <sup>27)</sup> *Aschoff* und *Cohn*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1908, S. 131. — <sup>28)</sup> *Oberndörffer* und *Goldschmidt*, zit. *Rössle*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 26, S. 1380. — <sup>29)</sup> *Bittorf*, Zentralbl. f. inn. Med. 1909, Nr. 2, S. 33. — <sup>30)</sup> *Pal*, Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 47, S. 1735.

- <sup>31)</sup> *Schlayer*, l. c. — <sup>32)</sup> *Fraenkel*, A., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 395. 1909. — <sup>33)</sup> *Bröking* und *Trendelenburg*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **103**, 168. 1911. — <sup>34)</sup> *Kretschmer*, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1910, S. 731; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **57**, 423. 1907. — <sup>35)</sup> *Josué*, zit. *Rössle*, l. c. — <sup>36)</sup> *Goldzieher*, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 22, S. 809. — <sup>37)</sup> *Thomas*, E., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **49**. 1910. — <sup>38)</sup> *Rössle*, l. c. — <sup>39)</sup> *Kaplan*, ref. Kongr.-Zentralbl. f. inn. Med. **12**, 442. 1920. — <sup>40)</sup> *Chauffard*, zit. nach *Herxheimer*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**. 1914. — <sup>41)</sup> *Marchand*, zit. nach *Herxheimer*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**. 1914. — <sup>42)</sup> *Suzuki*, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 36; 1910, Nr. 35. — <sup>43)</sup> *Kawashima*: Virchows Arch. f. Physiol. **203**. 1911. — <sup>44)</sup> *Berdez*, Arch. de méd. exp. et d'anat.-pathol. **4**. 1892. — <sup>45)</sup> *Perley*, zit. nach *Herxheimer*, l. c. — <sup>46)</sup> *Manasse*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **133**. 1893 und **145**. 1896. — <sup>47)</sup> *Laiguel-Lavastin* und *Aubertin*, Arch. de méd. exp. et d'anat.-pathol. **20**. 1908. — <sup>48)</sup> *Wiesel-Neusser*, Nothnagels Handb. 1910, Bd. **18**. — <sup>49)</sup> *Hedinger*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **7**. 1911. — <sup>50)</sup> *Herde*, Arch. f. klin. Chir. **97**. 1912. — <sup>51)</sup> *Wegelein*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. **40**. 1912. — <sup>52)</sup> *Orth*, I., Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Berlin 1904. — <sup>53)</sup> *Thomas*, E., Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **16**. 1915. — <sup>54)</sup> *Stilling*, zit. nach *Herxheimer*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57** (Rev. de méd. **10**. 1890). — <sup>55)</sup> *Zanfognini*, Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **16**. 1904. — <sup>56)</sup> *Herxheimer*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**. 1914. — <sup>57)</sup> *Alezain* und *Peyron*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **1**, Nr. 48, S. 42. 1907; **1**, Nr. 38, S. 65. 1908. — <sup>58)</sup> *Pick*, L., und *Bielschowsky*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **6**. 1911. — <sup>59)</sup> *Haberer* und *Stoerck*, Arch. f. mikroskop. Anat. **72**. 1908. — <sup>60)</sup> *Stangl*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1902. — <sup>61)</sup> *Bindo de Vecchi*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **182**. 1905. — <sup>62)</sup> *Mönckeberg*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **38**. 1905. — <sup>63)</sup> *Lewandowsky*, Zeitschr. f. klin. Med. **37**, 535. 1899. — <sup>64)</sup> *Trendelenburg*, Zeitschr. f. Biol. **63**, 455. 1914. — <sup>65)</sup> *Kretschmer*, l. c. — <sup>66)</sup> *Straub*, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 10, S. 493. — <sup>67)</sup> *Biedl*, l. c. — <sup>68)</sup> *Kahn*, Pflügers Arch. f. Physiol. **128**, 519. 1909. — <sup>69)</sup> *Asher*, Zeitschr. f. Biol. **58**, 274. 1912. — <sup>70)</sup> *Trendelenburg*, Ergebn. d. Physiol. **21**, 2, 508. 1923. — <sup>71)</sup> *Josué*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **55**. 1903. — <sup>72)</sup> *Erb*, W., jun., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **53**. 1905. — <sup>73)</sup> *Rzenkowski*, Berlin. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 31. — <sup>74)</sup> *Fischer*, B., Verhandl. d. Kongr. d. inn. Med. 1905; Münch. med. Wochenschr. 1906; Berlin. klin. Wochenschr. 1907. — <sup>75)</sup> *Külbs*, Arch. f. exp. Pathol. k. Pharmakol. **53**. — <sup>76)</sup> *Lissauer*, Berlin. klin. Wochenschr. 1905, S. 675. — <sup>77)</sup> *Ziegler*, K., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **38**. 1905. — <sup>78)</sup> *D'Amato*, Berlin. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 23 u. 24. — <sup>79)</sup> *Scheidemandel*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **181**. 1905. — <sup>80)</sup> *Pic* et *Bonnamour*, Journ. de physiol. et pathol. gén. **8**. 1906. — <sup>81)</sup> *Braun*, L., Sitzungsber. d. Akad. Wien, Mathem.-naturw. Kl. **116**. 1907; Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 533. — <sup>82)</sup> *Kretschmer*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **57**. 1907; Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. **75**. 1910. — <sup>83)</sup> *Kaiserling*, Berlin. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 2. — <sup>84)</sup> *Schirokzoroff*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **191**. 1908. — <sup>85)</sup> *Otto*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **203**. 1911. — <sup>86)</sup> *Hallenberger*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **87**. — <sup>87)</sup> *Jores*, Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903. Handb. v. Henke-Lubarsch Bd. **2**. 1922. — <sup>88)</sup> *Bittorf*, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 35; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**. 1910. — <sup>89)</sup> *Oberndorfer*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1909, S. 504. — <sup>90)</sup> *Goldschmidt*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **98**. 1909. — <sup>91)</sup> *Nowicki*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **202**. 1910. — <sup>92)</sup> *Heubner*, W., Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **1**, 273. 1908. — <sup>93)</sup> *Mayer*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **60**, 1123. 1906. — <sup>94)</sup> *Kahn*, Pflügers Arch.

- f. d. ges. Physiol. **140**, 209. 1911. — <sup>95)</sup> *Nishi*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 186. 1909. — <sup>96)</sup> *Frank und Isaak*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **7**, 326. 1910. — <sup>97)</sup> *Kahn und Starkenstein*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **139**, 181. 1911. — <sup>98)</sup> *Blum*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **71**, 140. 1901. — <sup>99)</sup> *Zuelzer*, Berlin. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 48, S. 1209. — <sup>100)</sup> *Oliver und Schäfer*, zit. *Claus* in Lubarsch und Ostertag, Erg. **20**, 1, 457. 1922. — <sup>101)</sup> *Elliot*, zit. *Claus*, l. c. — <sup>102)</sup> *Bardier und Frenkel*, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1899, S. 950. — <sup>103)</sup> *Schlayer*, Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 50, S. 2604. — <sup>104)</sup> *Biberfeld*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **119**, 341. 1907. — <sup>105)</sup> *Falta*, Newburgh und Nobel, Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 97. 1911. — <sup>106)</sup> *Eppinger und Hess*, Zeitschr. f. klin. Med. **67**, 345. 1909. — <sup>107)</sup> *Frey, Bulcke und Wels*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **123**, 163. 1917. — <sup>108)</sup> *Molnar*, zit. *Bayer* in Wagner-Jauregg's Lehrb. d. Organotherapie S. 372. — <sup>109)</sup> *Gaisboeck*, Therap. Monatsh. **26**, 573. 1912.
-