



Untersuchungen über die Nebennieren
und
ihre Beziehungen zum Nervensystem.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

vorgelegt

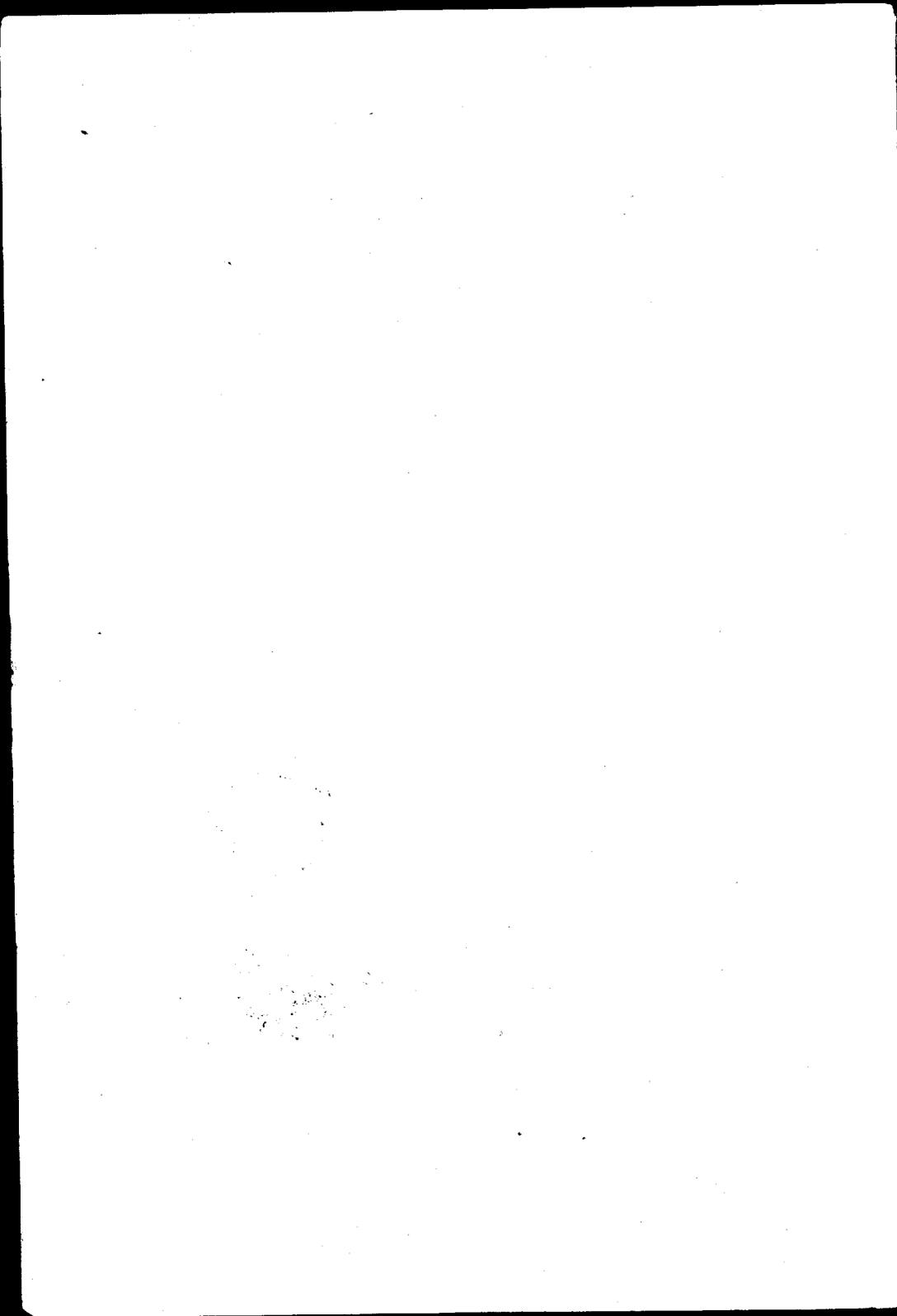
der Hohen medicinischen Fakultät zu Freiburg i. Br.

von

Carl Alexander,
approb. Arzt aus Breslau.



Jena,
Gustav Fischer.
1891.



Untersuchungen über die Nebennieren
und
ihre Beziehungen zum Nervensystem.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

vorgelegt

der Hohen medicinischen Fakultät zu Freiburg i. Br.

von

Carl Alexander,

approb. Arzt aus Breslau.



Jena,

Gustav Fischer.

1891.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät.

Decan :

Referenten :

Prof. Dr. EMMINGHAUS.

Prof. Dr. BAUMANN und Prof. Dr. E. ZIEGLER.

Seinem Onkel

Herrn Professor Dr. Sigmund Mayer

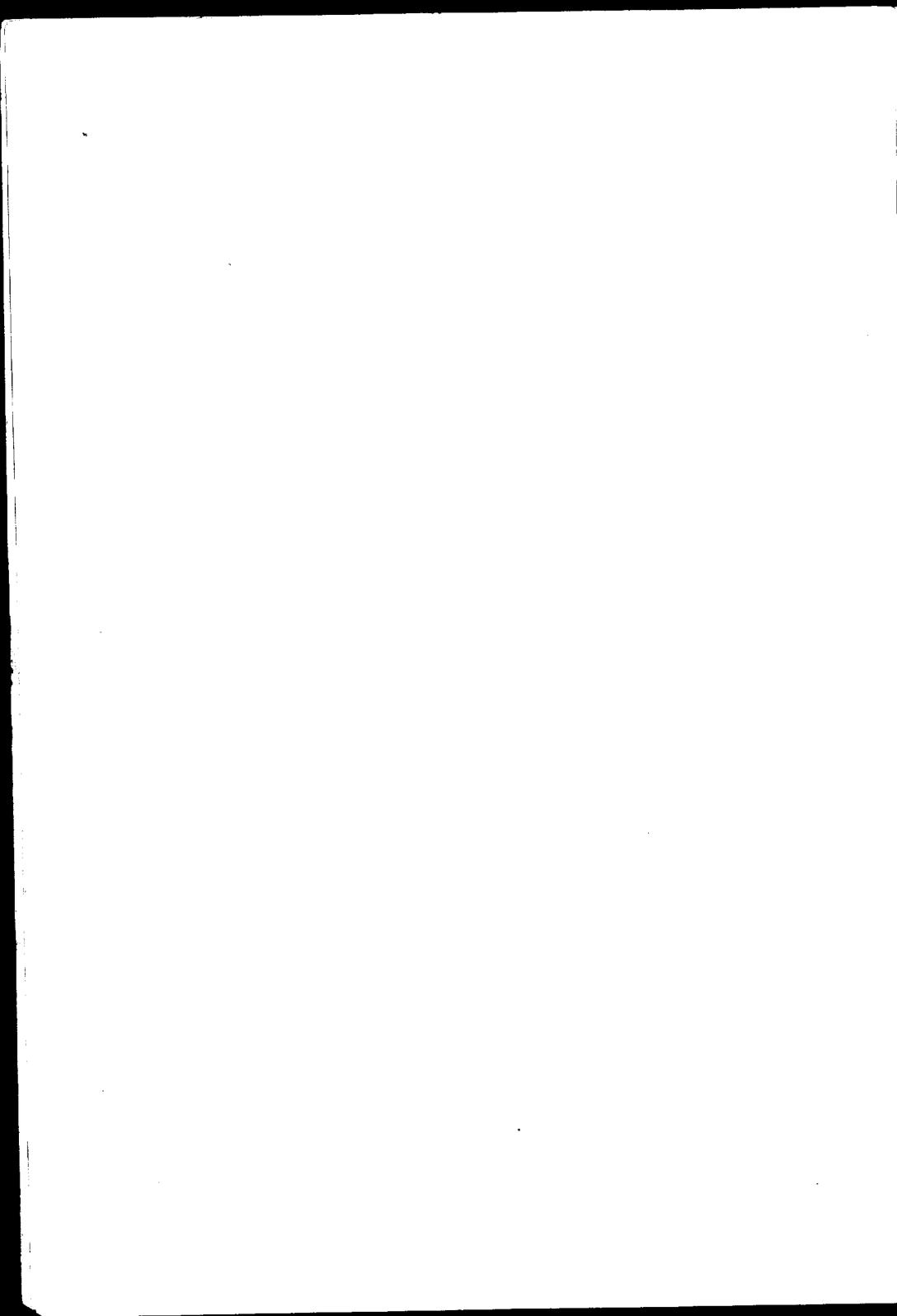
in Prag

in Liebe und Verehrung

gewidmet

vom

Verfasser.



Historisches.

Die Litteratur über die Nebennieren und ihre Stellung im Organismus ist eine ziemlich umfangreiche, ebenso gross ist der Widerstreit der Ansichten der einzelnen Forscher; trotz der Mühe und Zeit, die selbst Männer von Bedeutung ihnen zuwandten, konnten sie bisher das Räthsel nicht lösen, das an diese Organe sich knüpft.

Die ältesten Anschauungen brachten die Nebennieren in Zusammenhang mit dem Urogenitalsystem. Von HALLER (1) sind die früheren Ansichten gesammelt. Es findet sich übrigens schon bei ihm in der gleichen Arbeit die Angabe eines Gedankens, den KULMUS (2) (Anatom in Breslau) aussprach, dass die Lymphgefässe die Ausführungsgänge eines specifischen Productes der Nebennieren darstellen. CRUIKSHANK (3) weist darauf hin, dass ihre Lymphbahnen sich mit denen der Nieren vereinigen und ebenso endigen wie diese. H. MECKEL (4) zählte die Nebennieren, die er zuerst von Allen einer systematischen vergleichend-anatomischen Untersuchung unterzog, auch noch zum Generationsapparate, weil sie gleichen Schritt hielten mit der Ausbildung der Zeugungsorgane, und krankhafte Zustände der Nebennieren mit solchen des Sexualsystems öfters zusammenfielen. NAGEL (5) trat ihm entgegen; er schliesst aus dem Verlauf und der Anordnung der Gefässe und aus den zahlreichen Nervenbündeln, dass das Blut an dieser Stelle eine Veränderung erfahren müsse, deren Art aber nicht bekannt sei. BERGMANN (6) bringt sie in nähere Beziehung zum Nervensystem, erklärt sie sogar für einen Theil desselben. RAYER (7) betonte den gänzlichen Mangel oder die unvollkommene Entwicklung der Nebennieren bei Acephalen, eine Beobachtung, die auch HEWSON, MECKEL, COOPER und Andere gemacht haben, die weiterhin von WEIGERT (8) und in letzter Zeit von MAGNUS (9) und ZANDER (10) bestätigt wurde, und auf deren Bedeutung ich später noch zurückkommen muss. — ALEX. ECKER (11) pflichtete der vorher erwähnten Ansicht NAGEL's bei und hielt die Nebenniere für ein drüsiges

Organ, zu den sogenannten Blutgefässdrüsen gehörig, das ein proteinreiches Secret aus dem Blute bilde, um es an dieses wieder abzugeben; dafür spräche auch ihre Lage an den Gefässwänden bei Batrachiern und Cheloniern und das Vorhandensein eines besondern Pfortadersystems bei den Ophidiern, ferner die Bildung der Drüse auf den Gefässstielen bei den Fischen. Der grosse Nervenreichthum deute nur auf einen besondern Einfluss des Nervensystems bei diesen Absonderungen. H. FREY (12) tritt dieser Anschauung bei. LUSCHKA (13) sagt: „es ist vielleicht gestattet, die Vermuthung zu hegen, dass jene Organe die Bildungsstätte eines Agens sein möchten, mit welchem die grossen sympathischen Bauchgeflechte gewissermaassen geladen, d. h. in denjenigen Grad elektrischer Spannung versetzt werden, der ihrer funktionellen Erhaltung förderlich ist.“ — A. KÖLLIKER (14) hält die Rindensubstanz für ein scernirendes Organ, rechnet aber die Marksubstanz dem Nervensystem zu. LEYDIG (15) schliesst sich ihm an, erklärt aber die Function „der rein fetthaltigen Rinde“ für unbekannt. TODD und BOWMAN (16) finden keine Erklärung für die Function beider Substanzen. AUG. MOERS (17) spricht sich über die Bedeutung der Nebennieren auch nicht klar aus, er sagt am Ende seiner Arbeit gelegentlich der Besprechung der Nerven: „Ueber die Endigungen habe ich keinen Aufschluss erhalten, doch möchte ich KÖLLIKER beistimmen, dass man in der Nebenniere einen Plexus ohne Ende vor sich habe.“ J. ARNOLD (18) hebt in seiner ausführlichen und interessanten Arbeit die Aehnlichkeit gewisser Verhältnisse zwischen Rindensubstanz und Leber einerseits und Marksubstanz und Milz andererseits hervor und meinte: „Ich will durch den Vergleich dieser Theile nur den Gedanken nahe legen, dass sowohl der Rinden- als der Marksubstanz wahrscheinlich eine Function zukommt, die sie in eine Reihe mit jenen Drüsen stellt, die aus dem Blute Stoffe aufnehmen, sie umwandeln und in anderer Form wieder an dasselbe abgeben.“ In neuerer Zeit hat H. STILLING (19) die Lymphbahnen, der vorher erwähnten Ansicht von KULMUS folgend, für die Ausführungsgänge eines specifischen Productes der Nebennieren erklärt.

Ueber die Entwicklung des Organs stehen sich gleichfalls die verschiedenartigsten Anschauungen gegenüber. A. v. BRUNN (20), BRAUN (21), BALFOUR (22) u. A. lassen die Rindensubstanz durch Anhäufungen von Bindegewebszellen entstehen, nach WELDON (23) bildet sie sich aus dem vorderen Abschnitt der Urniere, nach JANOSIK (24) und G. v. MIHALKOVICS (25) aus dem Peritonealepithel im vordersten Theil der Geschlechtsleiste. Die Marksubstanz leiten KÖLLIKER (26), BRAUN (27), BALFOUR (28) und MITSUKURI (29) von der Ganglienanlage des sympathischen Grenzstranges ab; GOTTSCHAU (30) hingegen, im Anschluss an JANOSIK (31), fasst diese nicht als eine nervöse, sondern als eine der Rinde ähnliche Substanz auf, die sich viel später als die Rindenschicht, vielleicht sogar aus dieser selbst entwickelt; das Vorkommen der nervösen Elemente leugnet er nicht, misst ihm aber keinen allzu grossen Werth bei.

— REMAK (32) behauptete, dass beim Hühnerembryo sich die Nebennieren aus dem Kopftheil des von ihm so genannten Geschlechtsnerven entwickelten und die Zellen, die anfangs den Charakter von Ganglienzellen trügen, erst später eine Scheidung in Rinde und Mark eingingen; allein v. BRUNN (33) wies nach, dass die erste Anlage der Nebenniere beim Hühnerembryo schon am 5. Tage auftritt, während der Geschlechtsnerv erst am 8. Tage sich bildet; seiner Ansicht nach entwickelt sich die Nebenniere aus den Zellen des mittleren Keimblattes im engsten Zusammenhang mit den Wandungen der grossen Unterleibsgefässe in der Weise, dass beide Substanzen besonderen Blastemen ihre Entstehung verdanken.

Schon vor MECKEL's (34) Zeit existirt eine ganze Reihe von Beobachtungen über Nebennieren bei Säugethieren. ECKER (35), MILNE EDWARDS (36), GEGENBAUR (37) sprechen allen Abtheilungen der Wirbelthiere den Besitz von Nebennieren zu. WIEDERSHEIM (38) macht genauere Angaben über sie bei Selachiern, Teleostiern, Amphibien, Amnioten; er kommt dabei auf die Rolle, die das sympathische Nervensystem bei ihrem Aufbau spielt, zu sprechen, ferner auf ihre Entstehung aus dem Cöloin. An einer Stelle (39) heisst es: „Um nun noch einmal auf die Betheiligung des sympathischen Nervensystems zurückzukommen, so ist an der betreffenden Stelle eine Wucherung der Ganglienzellen des Grenzstrangs vorhanden. Diese führt allmählich zu einer Abschnürung, wodurch das Nervengewebe zu den oben geschilderten Nebennierensträngen in Beziehung tritt. Während es aber nun bei Anamnia zu keiner innigen Aneinanderlagerung der Elemente kommt, beobachtet man bei höheren Vertebraten, wie vor allem bei den Säugethieren, Folgendes: das sympathische Nervengewebe liegt anfangs dem Convolut der Nebennierenstränge nur äusserlich an, bald aber wuchert es zwischen letztere hinein und kommt mehr und mehr centralwärts in die Maschen der das ganze Organ durchziehenden bindegewebigen Gerüstsubstanz zu liegen. Die Folge davon ist, dass man eine aus Nebennierensträngen bestehende Rinden- und eine aus sympathischen Elementen sich aufbauende Markschicht unterscheiden kann.“ Er äussert sich dann weiterhin, dass der grosse Blureichthum für eine das ganze Leben andauernde wichtige physiologische Function spreche; worin aber diese bestehe, lasse sich bis jetzt durchaus nicht angeben.

Chemische Untersuchungen haben bis jetzt nichts ergeben, was auf die Bedeutung der Nebennieren hinweisen könnte.

J. G. ZELLWEGER (40) fand aus chemischen Untersuchungen seiner Ansicht nach nicht den geringsten Anhalt für Zusammenhang mit dem Nervensystem. VULPIAN (41) hielt auf Grund seiner chemischen Versuche diese Organe für die Bildner eines eigenthümlichen Stoffes, der dem Blute beigemischt werde. Selbst VIRCHOW (42) konnte auf diese Weise keinen Aufschluss gewinnen, ebensowenig ARNOLD (43), dessen

Arbeit ich bereits erwähnt habe. Ich muss späterhin auf diese chemischen Untersuchungen bei Beschreibung meiner eigenen noch zurückkommen.

Die physiologischen Experimente nun schufen die schärfsten Gegensätze in Bezug auf die Bedeutung der Nebennieren für den Organismus. BROWN-SÉQUARD (44), wohl angeregt durch die bekannten Veröffentlichungen ADDISON'S (45) über die Nebennierenkrankheit, exstirpirte ein oder beide Organe verschiedenen Thieren; alle starben unter Convulsionen und Delirien wenige Stunden nach der Operation. Er folgert daraus, dass die Nebennieren zum Leben nothwendige Organe seien. Bald stellten sich ihm GRATIOLET (46) und PHILIPPEAUX (47) entgegen und behaupteten das Gegentheil, ebenso HARLEY (48), der eine grosse Anzahl der Thiere trotz der Exstirpation am Leben erhielt. Auch SCHIFF (49) hatte negative Erfolge bei seinen operirten Thieren und erkannte daher den Nebennieren keine wichtige Function zu. Die späteren Versuche NOTHNAGEL'S (50) an 153 Thieren sind bekannt. BURGER (51) schliesst sich, obwohl er 2 von seinen 5 Thieren durch die Operation verlor, der Ansicht HARLEY'S (52) an. In dieses Chaos, das durch den verschiedenen Ausfall der Exstirpation entstand, brachten erst in neuester Zeit die aufsehenerregenden Versuche von TIZZONI (53) einiges Licht. Die von ihm operirten Thiere zeigten alle ohne Ausnahme Erscheinungen von Seiten des Nervensystems und bei der Section Veränderungen in gewissen Theilen desselben. Er sucht auch in seiner Arbeit die Misserfolge des GRATIOLET, PHILIPPEAUX u. s. w. zu erklären. Wie sich alle diese Widersprüche noch besser lösen durch Beziehung der von STILLING (54) entdeckten compensatorischen Hypertrophie und der Regenerationsfähigkeit (55) des Organs — ähnlich wie sie kurz vorher von PONFIK (56) für die Leber und von MARTINOTTI (57) für das Pancreas nachgewiesen war — werde ich später erörtern.

Anatomic und Histologie der Nebennieren.

Die groben anatomischen Verhältnisse sind genugsam bekannt: die Nebennieren sind paarige Organe, bei den einzelnen Thierklassen von verschiedener Form, bald mehr abgeplattet, wie beim Pferde, oder länglich-dreikantig, wie beim Schwein, bald wieder mehr eiförmig (allerdings mit einer Einschnürung am Hilus) wie bei der Maus, beim Meerschweinchen, beim Kaninchen, oder bohnenförmig wie beim Schafe; beim Rinde und beim Menschen lässt sich für ihre Gestalt schwer ein Vergleich ziehen, für letzteren ist der mit einer phrygischen Mütze nicht von der Hand zu weisen, wenigstens für die rechte, die immer an die Vena cava inferior grenzt, während die linke mit ihrer Vorderfläche an den Magenfundus und das Pankreas, mit ihrem äusseren Rande an die Milz anstösst. Beide Nebennieren sitzen den oberen Enden der Nieren auf. Ich will

aber nicht unerwähnt lassen, dass sie manchmal verlagert sind, selbst wenn die Nieren an normaler Stelle liegen, und diese Thatsache ist in Betracht zu ziehen, wenn man Fälle erwähnt findet, bei denen — ich rede hier von sonst normalen Erwachsenen, nicht von Missgeburten — angeblich beide fehlen sollen. Ich erinnere mich z. B. eines Falles, der im Strassburger anatomischen Gebäude zur Section kam, wo ich im Verein mit Herrn Prof. JOESSEL über eine halbe Stunde nach den Nebennieren suchte — sie fanden sich schliesslich, sehr weit nach unten und innen verlagert; ob aber diejenigen Autoren, die eben bei Erwachsenen keine fanden und daraus dann den Schluss zogen, dass diese Organe zum Leben nicht nothwendig seien, wirklich so lange danach gesucht haben, muss ich dahingestellt lassen.

Sehr beachtenswerth ist auch, dass die rechte Nebenniere oft sehr nahe an die Vena cava inferior heranreicht und sich sogar mit ihren Zellen in die Adventitia derselben hineinsenkt, besonders beim Kaninchen, wie ich mich selbst durch histologische Untersuchungen überzeugt habe; diese Thatsache dürfte nicht ohne Werth für die Frage der Exstirpation des ganzen Organs und die Sicherheit des Erfolges sein. — Die Grösse der Nebennieren und ihr Gewicht schwankt sehr, sowohl beim Menschen, wo ihre Höhe: rechts = 0,027 m, links = 0,023 m im Durchschnitt, ihre Breite: rechts = 0,042 m, links = 0,05 m angegeben wird (58), als auch bei Thieren; so fand ich bei gleichaltrigen (zweijährigen) Rindern ihr Gewicht von 12,54 g bis 18,2 g schwankend. — Auch ihre Farbe ist verschieden, bald weisslich, wie bei der Maus, beim Kaninchen u. a., bald mehr schmutzig grau-gelblich, wie beim Schaf, bald wieder bräunlich, wie beim Pferd, oder mehr blutfarben, wie beim Menschen. — Dass die Grösse der Organe beim Fötus — wenigstens sicher beim menschlichen — relativ bedeutender ist, als beim Erwachsenen, ja dass sie im Embryonalleben anfangs grösser sind als die Nieren, ist von MÜLLER (59), BISCHOFF (60), ECKER (61) und ZANDER (62) hervorgehoben worden. Wenn aber aus dieser Thatsache u. a. Herr BURGER (63) den Schluss zieht, dass die Nebennieren im fötalen Leben eine weit grössere Rolle spielen und beim Erwachsenen keine für das Leben wichtige Function haben, so sollte er doch bedenken, dass zu einer Zeit des Embryonallebens der Kopf mit dem Gehirn fast den vierten Theil des ganzen Körpers ausmacht, also auch relativ viel grösser ist als beim Erwachsenen, dass aber Herr BURGER daraus nicht den Schluss ziehen wird, Kopf und Gehirn spielten beim Erwachsenen keine solche Rolle als im Fötalleben und seien für das Leben unwichtig.

Ueber den feineren Bau der Nebennieren geben die ausführlichen Arbeiten von AUG. MOERS (64), J. ARNOLD (65), H. STILLING (66) u. A. Aufschluss. — Die Differenzen in dem Bau der Nebennieren des Menschen und der Säugethiere (Rind, Hund, Schwein u. a.) sind nach ARNOLD nicht so wesentliche, wie dies von anderer Seite geltend gemacht wurde; viel-

mehr bestehen nur graduelle Unterschiede. — Der Saft frischer Präparate enthält beim Abstrich — nach MOERS —: 1) feinkörnige Moleculé, die durch die ganze Rinde verbreitet, „unmessbar fein“, gelblich, in Alkohol und Aether unlöslich sind; 2) Fettkörnchen, an Grösse und Zahl sehr wechselnd, beim Menschen und den Raubthieren besonders zahlreich; 3) Kerne, rund, oval oder abgeplattet, und „verschieden ausgebildete Zellen“ ohne Membran; oft sei die ganze Zelle von Fett erfüllt. Die Rindensubstanz zerfällt in 3 Schichten, die Zona glomerulosa, fasciculata und reticularis. Alle drei enthalten Parenchymkörper, eingebettet in das interstitielle Gewebe, das die Fortsetzung von Faserzügen bildet, die von der Oberfläche nach innen ziehen und je nach der Verschiedenheit ihrer Anordnung das Bild der einzelnen Schichten anders gestalten. Durch sie werden Räume gebildet, die selbst in jeder einzelnen Schicht an Grösse und Form sehr wechseln, bald rundlich, bald oval, bald polygonal. So ist das Aussehen der in ihnen liegenden Zellen auch ein verschiedenes. Ihr Protoplasma ist granulirt und schliesst in wechselnder Zahl grössere und kleinere, feine, stark glänzende Körnchen ein. In der Zona fasciculata stehen die Bindegewebspfeiler parallel und sehr nahe bei einander. ARNOLD hebt hervor, dass die Parenchymkörper, die auch hier in Form und Grösse wechseln, besonders beim Menschen sehr reich mit dunklen glänzenden Körnchen, ferner mit dunkelbraunen Körnern durchsetzt sind, die nach dem Innern oft zunehmen. Ob er diese Körnchen als Producte der Nebennieren betrachtet, giebt er nicht an. Die Zona reticularis hat ein mehr gleichmässiges Aussehen, aber auch dort zeigen die Zellen keine einheitliche Grösse und Gestaltung; besonders beim Menschen enthalten auch diese Parenchymkörper zahlreiche dunkle, glänzende Körner und Kugeln. — Grosser Streit herrscht darüber, ob die Zellen der Rindensubstanz eine Membran haben oder nicht; ECKER (67) u. A. treten für das Bestehen einer solchen ein, MOERS und ARNOLD bekämpfen ihn. Der Streit darüber ist wohl für die Entscheidung der Frage, ob wir eine Drüse vor uns haben oder nicht, von keiner Bedeutung. MOERS (68) bemerkt treffend: „Die Drüsenmembran ist ja auch ebensowenig nothwendig zum Begriff einer Drüse, als die Zellmembran zu dem einer Zelle.“ — Auch die Ansichten, ob wir geschlossene Schläuche vor uns haben, gehen auseinander. LUSCHKA (69) berichtet von Scheidewänden, die die ganze Dicke der Rindensubstanz durchsetzen und so ein Fachwerk bilden, dessen einzelne Abtheilungen von drüsenartigen Hohlgebilden erfüllt sind, die in Gestalt geschlossener Schläuche erscheinen. ARNOLD (70) aber leugnet das Vorhandensein von geschlossenen DrüsenSchläuchen. KÖLLIKER (71) spricht von Zellmassen, die theils rinnenförmig gebogene, theils sogar zu Röhren geschlossene Säulen bilden. STILLING (72) beschreibt in den äussersten Theilen der Säulen ovale oder rundliche Spalten, Hohlräume, „die auf dem Durchschnitt den Eindruck richtiger Drüsenöffnungen machen“. — Die Verschiedenheit der Meinungen über ein Reticulum hat für die Frage,

ob Drüse oder nicht, wohl ebenfalls nicht die Bedeutung, die ihm einige Autoren zumessen. ARNOLD tritt in Bezug auf die Rindensubstanz der Nebennieren dafür ein, HENLE (73) erklärt es für ein Artefact. (Durchmustert man die Litteratur der drüsigen Organe überhaupt, so findet man, dass sich die verschiedenen Autoren über das Vorkommen von reticulären Structuren, ihre Herkunft und Bedeutung verschieden aussprechen. Die Einen liessen sie aus Bindegewebsfasern hervorgehen, z. B. EBNER (74), SCHWALBE (75), EBSTEIN (76), Andere fassen derartige Netze als ein System verzweigter Epithelzellen auf, wie MERKEL (77), oder als ein Secretnetz (WIEDERSHEIM (78)) oder als drehrunde Secretionscanälchen, wie sie ja für die Leber als intercelluläre Drüsencapillaren constatirt, dann aber auch für das Pankreas und die Speicheldrüsen von SARIOTTI (79), BOLL (80), KÖLLIKER (81), LANGERHANS (82), SCHWALBE (83), EWALD (84), PFLÜGER (85) u. A. angenommen werden. Aehnlich beschreibt WIEDERSHEIM (86) in den Drüsen des Muskelmagens der Vögel „Drüsengang-capillaren“. Auch NUSSBAUM (87) kommt in seiner Arbeit „über den Bau und die Thätigkeit der Drüsen“ darauf zu sprechen. C. WENDT (88) nimmt als Grundlage für das intercelluläre Netz der HARDER'schen Drüse eine „zwischen den Zellen befindliche, eiweissartige Kittsubstanz an und meint, dass die verschiedenen Bilder, die die einzelnen Forscher beschreiben, oft — wenn auch nicht immer — durch die verschiedene Einwirkung verschiedener Reagentien (Kalilauge, Essigsäure, Glycerin u. a.) veranlasst seien und so auch wechselnde Deutung mit sich brächten.) — Einig sind sich die Forscher über die verschiedene Grösse der Zellen und ihrer Pericellularräume, über die verschieden starke Trübung dieser Zellen und Hohlräume durch körnige oder äusserst feine Substanzen. Dass diese schwankende Weite der Pericellularräume verschiedenen functionellen Zuständen entspräche — wie dies HEIDENHAIN (89) für die Dünndarmzotten angiebt — finde ich nirgends ausgesprochen.

Zwischen Rinden- und Marksubstanz liegt — wenigstens für den Menschen wird das von FREY (90) u. A. angenommen — eine verdunkelte, schmale Grenzzone, gelbbraun, bisweilen grünlich oder schwärzlichbraun gefärbt, die bei ihrer grossen Weichheit leicht zerfliesst und zur Abtrennung des Marks Veranlassung giebt.

Ueber die Bedeutung und den Bau der Marksubstanz streitet man sich bekanntlich am meisten herum. ECKER, FREY, HASSAL, GERLACH, KÖLLIKER, LEYDIG sprechen sich für ihre rein nervöse Natur aus. MOERS (91) hält jene blassen Zellen, die KÖLLIKER für Ganglienzellen ansieht, für eigentliche Nebennierenzellen. ARNOLD (92) spricht sich sehr entschieden gegen die nervöse Natur des Marks aus; er sieht die Verschiedenheit zwischen Rinde und Mark nur bedingt durch die Differenzirung in der Structur des interstitiellen Gewebes und der Gefässe. — Auch die Marksubstanz besteht ausser den Gefässen aus Parenchym-

zellen, die von Bindegewebslagen umschlossen sind. An der Stelle, wo die Vena austritt, ziehen dicke Fasern hinein, die mit denen, die von der Rinde herkommen, ein Maschenwerk bilden. ARNOLD spricht von grossen sinuösen Räumen, die nur durch Injection sichtbar sind, und deren Längsdurchmesser perpendicular gegen die Centralvene gerichtet ist. Auch MOERS beschreibt grosse, ovale Räume, noch grösser als die der äussersten Rindenschicht, besonders durch ihre Lage von letzteren unterschieden, weil sie mit ihrer breiten Seite dem Centrum sich zuwenden und so gleichsam „immer breiter werdende Kreise um dasselbe bilden“, während diejenigen der Rinde „strahlig gegen das Centrum zu gelagert sind“. — Die centralen Theile des Marks bestehen aus einem gleichmässig gespannten Netz von interstitiellem Gewebe, in dessen Maschen auch Parenchymkörper eingebettet sind. Diese Züge verlieren sich, indem sie gegen die grossen Gefässe hinziehen, in dem adventitiellen Gewebe (93). In der Nähe der Centralvene liegen oft gelbliche Körperchen, ähnlich denen in der Zona glomerulosa. ARNOLD weist ihren Zusammenhang mit der Rindensubstanz nach, indem er klarlegt, dass letztere wegen der Furchen, die das ganze Organ aufweist, an einzelnen Stellen an die Centralvene heranreicht.

Die Gefässe der Nebennieren sind sehr zahlreich: zwanzig kleine Stämmchen aus der Art. phrenica, coeliaca, lumbalis und renalis treten als feine Aestchen an das Organ, während nur ein Gefäss (höchstens in seltenen Fällen zwei) das Blut abführt, rechts direct in die Vena cava inferior, links in die Vena renalis. Die Litteratur über die Gefässe ist nicht gering; aber bei allen früheren Autoren, wie J. MÜLLER (94), NAGEL (95), HASSAL (96), FR. ARNOLD (97), ECKER (98), GERLACH (99), FREY (100), LEYDIG (101), LUSCHKA (102), KÖLLIKER (103), MOERS (104), JOESTEN (105) u. A. fanden die wichtigen Beziehungen der Gefässe zu den Parenchymtheilen zu wenig Berücksichtigung, wohl deshalb, weil die Injection der Gefässe nicht leicht und von einer Arterie aus, wie J. ARNOLD (106) nachweist, unmöglich ist. ARNOLD erklärt die von Vielen und von ihm selbst in der Zona glomerulosa beschriebenen „Kapseln“ für Gefässe, die als solche durch Injection hervortreten; auch die als starke Bindegewebspfeiler sich darstellenden Züge stellen sich hierbei zum grossen Theil als Gefässe heraus, deren Wände vorher collabirt waren. Auf dem Querschnitt erscheinen die Gefässe als Lücken, die von Bindegewebe umgeben sind, das eine grosse Zahl von Fortsätzen entsendet und ein Netzwerk bildet, in dessen Maschen eben die Parenchymkörper liegen. In der Zona fasciculata verlaufen die Gefässe in ziemlich regelmässigen Abständen gegen das Mark hin und machen den wesentlichsten Bestandtheil der Zona aus. In der Zona reticularis ist das Gefässnetz so eng, dass manchmal nur ein Parenchymkörper in einem solchen Netz-Raum hat. Beim Menschen sind diese Gefäss-Glomeruli — denn um solche handelt es sich, wie

ARNOLD besonders hervorhebt — vornehmlich ausgebildet und isolirt. — Die Prüfung der Gefässe der Marksubstanz ist sehr schwierig, weil letztere gerade beim Menschen eine nur sehr schmale Zone bildet und so bei der Injection von der Vena aus leicht Extravasate entstehen (ARNOLD). Die vorerwähnten sinuösen Räume entstehen bald durch Zusammentritt von zwei oder mehr Zweigen, die gegen das Centrum hin laufen. Während in der Rindensubstanz sicher nur Arterien zu finden sind, sieht man im Mark Arterien und Venen. Die Venen entspringen als feinste Stämmchen aus den Capillaren, in die sich ein Theil der Rinden-Arterien auflöst, während die Arterien des Marks die directe Fortsetzung derjenigen bilden, die, ohne Capillaren zu bilden, die Rinde durchziehen; diese Markarterien gehen dann schliesslich auch in Venen über, die der Vena centralis zustreben. ARNOLD, dessen Beschreibung ich hierbei gefolgt bin, erörtert wohl die Wege, die durch diese Gefässordnung das Blut nehmen kann (S. 100), und weist für diejenigen arteriellen Gefässe, die direct in venöse übergehen, auf die Aehnlichkeit mit der Chorioidea hin, nämlich dass sie dazu da sei, „bei starkem Zufluss von dem arteriellen System oder bei starker Füllung der venösen Bezirke Störungen zu vermeiden“ — allein weitere Schlüsse zieht er aus diesen Verhältnissen nicht. Die Hypothese läge wohl nicht fern, dass es sich um zwei getrennte Gefässgebiete mit verschiedenen Zwecken handelt: diejenigen Gefässe, welche „Glomeruli“ bilden und nach schliesslicher Auflösung in Capillaren die Venen hervorspringen lassen, welche in die sinuösen Räume des Marks übergehen und dann der Centralvene zufließen, sind dazu bestimmt, der eigentlichen Function der Nebenniere zu dienen und hierfür Material zu liefern; diejenigen Gefässe aber, welche ohne stärkere Verzweigung und ohne Bildung von Glomerulis zwischen die Bindegewebspfeiler eindringen und auch als Arterien sich bis in die Marksubstanz fortsetzen, dienen zur Ernährung des Nebennierengewebes selbst.

VOLKMANN (107) kommt bei Besprechung der „Wundernetze“ in seiner „Hämodynamik“ zu dem Schlusse, dass da, wo sich Arterien plötzlich in eine Menge untereinander anastomosirender Gefässzweige spalten, der Blutdruck sich vermindert. Diese Thatsache ist für die Nebennieren in Betracht zu ziehen. Wenn fernerhin — wie auch VON BRAUN (108) darlegt — der Blutstrom im Inneren des Organs sich bedeutend verlangsamt und (in Uebereinstimmung mit ARNOLD u. A.) hervorhebt, dass sämtliche Parenchymzellen vom Blute umspült werden und dort die Wand der Gefässe nur aus einer dünnen Intima besteht, so dürfte die Entscheidung, ob derartige Verhältnisse für eine drüsige Natur des Organs sprechen oder nicht, wohl nicht schwer sein. Dass ARNOLD, besonders für die Rindensubstanz, eine Aehnlichkeit mit der Leber hervorhebt, ist bereits erwähnt. — Ueber die Lymphgefässe der Nebennieren war bis in die jüngste Zeit wenig bekannt. Der Angabe aus dem



vorigen Jahrhundert von CRUKHANK (109), dann derer von FRIEDR. ARNOLD (110) habe ich bereits beim historischen Ueberblick Erwähnung gethan. MOERS (111) fand im Innern der Drüse neben den Arterien Hohlräume, die er als lymphatische Bahnen anspricht. Vor einiger Zeit gelang es SAPPEY (112), ein oberflächlich gelegenes Lymphgefässnetz beim Menschen, Hunde und Pferde in der Rindensubstanz zu injiciren, und zwar mit Quecksilber.

H. STILLING (113), dem wir die ausführlichsten Mittheilungen über die Lymphbahnen der Nebennieren verdanken, wählt eine geeignetere Methode (Berliner Blau unter Benützung des kleinen HERING-TOLDT'schen Quecksilber-Druckapparats in Verbindung mit dem COLIN'schen Canülenhalter) und gelangt damit zu günstigeren Resultaten. Er hält die schon von EBERTH (114) und GRANDRY (115) beschriebenen Oeffnungen und Spalten für Querschnitte von Lymphgefässen. Er will gesehen haben, dass manchmal ein feines Lymphgefäss in eine der rundlichen Zellgruppen so sich einsenkt, dass ihre Elemente einen epithelartigen Belag des Stämmchens darstellen und also dasselbe ein Analogon eines Drüsenkanals darstelle. STILLING beschreibt übrigens etwas, was mir für meine Anschauungen über die Natur der Nebennieren beachtenswerth erscheint: „mitunter finden sich Reihen von Körnchen (es sind hier die eigenthümlichen feinen Körnchen gemeint, deren Bedeutung man nicht kennt) zwischen den Drüsenzellen; stellenweise ist der Farbstoff (?) so stark angehäuft, dass es sehr feiner Schnitte bedarf, um die eigentlichen, zwischen den Massen verborgenen Elemente der Nebennieren zu Gesicht zu bekommen.“ — Man hat also hier dieselben Elemente, die übereinstimmend von allen Forschern innerhalb der Parenchymzellen beschrieben werden, auch an vielen Stellen ausserhalb derselben, und zwar in sehr wechselnder Menge. STILLING ist der Einzige, der in der Differenz in diesem Auftreten der Körner verschiedene physiologische Zustände erblickt.

Ueber die Nerven und Ganglien der Nebennieren finden sich Angaben bei F. HOLM (116). Sie stammen vom Sympathicus, Nervus phrenicus und dem Vagus, nach KÖLLIKER 33 an Zahl. Im Verlauf der dunkelrandigen Nervenfasern sind vielfach Ganglienzellen eingestreut, die sich auch in der Kapsel vorfinden sollen. Erwähnen will ich, dass VIRCHOW (117) diesen Ganglien schon seit längst nicht die Bedeutung beimisst, die ihnen Andere geben wollen. Er sagt in der citirten Arbeit am Schluss: „... wie ich denn schon hier bemerken will, dass ich allerdings sympathische Ganglien in denselben aufgefunden habe, dass aber diese von den gewöhnlichen zelligen Elementen der Marksubstanz durchaus verschieden sind“ — nachdem er sich vorher gegen die nervöse und für die drüsige Natur der Nebennieren erklärt hat. — Ich selbst habe Nebennierengewebe vom Menschen und Kaninchen mikroskopisch untersucht. Ich übergehe die Eintheilung in verschiedene Zonen und die Form und Gestalt der Zellen, den Verlauf und die Anordnung der Binde-

gewebszüge, weil ich hierbei nichts Besonderes gefunden habe, sondern nur die Angaben von früheren Forschern, besonders von ARNOLD bestätigen kann.

Neu scheint mir eine eigenthümliche schön rothe Färbung der Rindensubstanz, besonders in der Zona glomerulosa, die sich an frischen Präparaten (Gefrierschnitten) durch Zusatz von Jodlösung oder Jodkalilösung einstellte. VICHOW beschreibt eine solche Färbung wohl, betont sie aber nur für die Marksubstanz, giebt auch an, dass sie bei Zusatz von Schwefelsäure verschwinde, was bei meinen Beobachtungen in der Rindensubstanz nicht der Fall war. Man könnte an Glycogen denken, allein selbst nach längerem Liegen der feinen Schnitte in Wasser oder Glycerin, wodurch es doch hätte ausgezogen werden müssen, stellte sich die Färbung noch ein. — Sehr anschauliche Bilder von den Zellen lieferte mir eine Färbung in Nigrosin (die Schnitte waren kurz vorher mit dem Gefriermikrotom gefertigt), und zwar in einer 1^o/₁₀₀-igen Lösung, aus der sie zum Abspülen in Wasser und dann in alkoholische Eosinlösung für längere Zeit, dann in Xylol und Kanadabalsam kamen. Man sieht dann die Zellen an einzelnen Stellen sehr deutlich abgegrenzt, verschieden stark gefärbt; an mehreren Stellen sind schwächer gefärbte Zellen von stärker gefärbten eingeschlossen. Hier und da sieht man kleine längliche Lücken zwischen den Parenchymkörpern, bald deren Grenzen verwischt und verlagert durch dunkle Massen. Man erblickt bei dieser Färbung ferner bläuliche Stränge, von der Kapsel her eindringend und sich fein verzweigt ins Innere fortsetzend. An einigen Stellen des Präparates sieht man feinste Verzweigungen solcher Gebilde um die Zellen herumlaufen und mit anderen zu dickeren confluire; hier und da erscheinen in ihnen körnige Massen ähnlich denen innerhalb der Zellen. Ob diese Körnchen ihnen aufgelagert waren oder in ihnen, also in Hohlräumen lagen, vermochte ich nicht zu entscheiden. — Sehr zur Färbung eignet sich auch für diese Organe ein anderes Verfahren: Die Gefrierschnitte des frischen Präparates kommen einige Minuten in 1^o/₁₀₀-ige Nigrosinlösung, werden dann längere Zeit entwässert, bis sie einen helleren Farbenton angenommen haben, und kommen dann auf ca. 20 Minuten in Salzsäure-Glycerin, dem so viel Pikrinsäurelösung zugefügt ist, dass die Lösung hell strohgelb erscheint. Die Präparate werden in Glycerin untersucht; die Zellen sind dann sehr schön hellgrün bis dunkelgrün gefärbt und zwar in ein und demselben Präparat nicht gleichmässig, und ferner sieht man deutlich ganz feinkörniges Pigment in wechselnder Menge bald innerhalb der Zellen, bald aussershalb derselben. Meine Beobachtungen hierin stimmen also mit denen von STILLING, die ich erwähnte, überein. Ob nicht die von ihm gegebene Erklärung, dass es sich um verschiedene physiologische Zustände der Zellen handle, hier ganz annehmbar ist, überlasse ich dem Leser zur Beurtheilung.

Eins scheint mir zunächst wahrscheinlich: trotz der eingehenden

histologischen Untersuchungen und trotz der ja gewiss interessanten Resultate, die manche Forscher dabei erzielt haben, wird man auf diesem Wege die Bedeutung der Nebennieren für den Organismus, ihre Function nicht ganz ergründen können, weil man die chemische Natur jener Körnchen und Massen, die bald innerhalb, bald ausserhalb der Zelle gefunden werden, nicht kennt, und ebensowenig jene Stoffe, welche die eigenthümlichen Farbenreactionen geben, von denen später die Rede sein wird. — Hierbei möchte ich gleich bemerken, dass der von Vielen angegebene Fettreichtum und die Anzahl der Fettpartikelchen in den Zellen mir fraglich erscheint. Ich habe wiederholt gefunden, dass bei Behandlung mit 1-proc. Osmiumsäurelösung diese, als Fett angesprochenen Massen nicht den charakteristischen schwarzen Farbenton, sondern einen mehr bräunlichen annehmen, ähnlich wie es von WENDT (118), für den Alveoleninhalt der weissen Partie der HARDER'schen Drüse beim Kaninchen angegeben ist. WENDT leitet daraus die Unbrauchbarkeit der Osmiumsäure als Reagens auf Fett her, während mir der Schluss richtiger scheint, dass die als Fett beschriebenen Tröpfchen eben kein Fett sind, sondern eine andre chemische Substanz, wie ja auch für das Gehirn feststeht — wenigstens für die graue Substanz — dass die früher als Fette aufgefassten Stoffe zum grossen Theil nicht solche sind (119). — Beiläufig sei erwähnt, dass solche gelblich oder bräunlich gefärbte Kügelchen und Körnchen, wie sie von MOERS, ARNOLD, STILLING u. v. A. beschrieben und von mir selbst beobachtet sind, auch die Ganglienzellen, besonders in der grauen Substanz (120) auszeichnen, was vielleicht bei der heutzutage brennenden Frage von den Beziehungen der Nebennieren zum Nervensystem nicht ganz interesselos ist.

Zum Schluss dieser anatomischen Betrachtungen möchte ich noch kurz die Frage eines Ausführungsganges bei den Nebennieren erörtern. Ich habe angeführt, dass ein Theil der Forscher, und darunter die bedeutendsten, sich für die drüsige Natur derselben aussprechen, und dass auch VUCHOW unter den Anhängern dieser Ansicht zu finden ist. Man hat nun früher lange nach einem Ausführungsgange gesucht, und STILLING giebt sich, wie erwähnt, alle erdenkliche Mühe, wenigstens die Lymphbahnen als solche eintreten zu lassen. Aber es bedarf eines besonderen Ausführungsganges zum Beweis der drüsigen Natur eines Organs gar nicht. Dass es Producte von Drüsen giebt, die nicht auf besonderen Ausführungsgängen abfliessen, steht ja ausser Frage. Wird denn etwa in der Leber nur Galle gebildet? Und ergiesst sie nicht ihre anderen Producte direct ins Blut? — Wenn wir die neuen interessanten Entdeckungen von MERING und MINKOWSKI (121) über das Pankreas hierbei in Betracht ziehen, ergiebt sich, dass auch — abgesehen von der Function der Bildung der Verdauungssäfte — eine noch unbekannte, specifische Function dieser Drüse im intermediären Stoffwechsel sich nur auf dem Wege der Blutbahnen geltend machen kann, weil ja

die Unterbindung des Ausführungsganges für das Eintreten des Diabetes mellitus ohne Erfolg ist, während die Unterbindung der Blutgefäße dasselbe leistet wie die Exstirpation. Es kommt hierbei nicht darauf an, ob man dieses noch unbekanntes Product des Pankreas als ein „glycolytisches“ Ferment auffasst (wie neuerdings LÉPINE und BARRAL (122) auf Grund ihrer Versuche), das direct in die weissen Blutkörperchen abgelagert wird — für mich handelt es sich hier darum, zu zeigen, dass eine derartige Thatsache, der Einfluss einer Drüse auf den Stoffwechsel auf dem Wege der Blutbahnen möglich ist und im Organismus vorkommt. Wenn von beiden Forschern in ihrer Arbeit auch die anatomische Disposition hierfür hervorgehoben wird, nämlich „dass die Zellen nach dem Verlauf der Gefäße und nicht nach dem der Ausführungsgänge angeordnet sind“ (s. d. Arbeit RENAULT'S) (123), so erwähne ich das ebenfalls nur als eine Analogon; auch bei den Nebennieren streben die Zellsäulen und „Schläuche“ den Gefässen zu, wie dies von MOERS, ARNOLD, STILLING hervorgehoben wird. Dass auch die Schilddrüse auf demselben Wege ihren Einfluss geltend macht, geht aus den neueren Versuchen von FANO und ZANDA (124) hervor, die im Anschluss an die MUNK'Schen Arbeiten über die „Ausschaltung“ der Schilddrüse darlegten, dass bei Unterbindung der Gefäße genau ebenso die Kachexie eintritt wie bei Totalexstirpation des Organs, dass weiterhin die völlige Verlagerung der Drüse ohne Wirkung bleibt, wenn nur die wichtigsten Gefässverbindungen gewahrt werden. — Ich glaube sonach, dass das Vorhandensein eines Ausführungsganges für die Entscheidung der Frage, ob wir eine Drüse vor uns haben oder nicht, von Belang nicht sein kann.

Pathologische Anatomie, Pathologie und Physiologie der Nebennieren.

Diese Gebiete lassen sich bei dem heutigen Stande der Nebennierenfrage nicht getrennt abhandeln, weil seit der bekannten Beobachtung ADDISON'S das Studium der Function der Nebennieren mit der Ergründung des Wesens des Morbus Addisoni fast zusammenfällt.

Diejenigen pathologischen Veränderungen des Organs, welche sich in anderen Geweben des Körpers auch finden und zur Lösung der Frage nicht beitragen, erwähne ich nur kurz und verweise auf E. ZIEGLER'S Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie (Jena 1887, S. 789—790 und die neueren Auflagen). — Amyloidentartung des Blutgefäss-Bindegewebsapparates kommt neben amyloider Entartung anderer Organe nicht selten vor. BURGER (125) erwähnt einen von ihm selbst beobachteten Fall und andere, die von FRIEDREICH, VIRCHOW, WILKS, METTENHEIMER und WALLMANN veröffentlicht wurden. HENNINGS (126) fand bei 155 Fällen von amyloider Degeneration 36 mal die Nebennieren entartet.

— „Hämorrhagieen der Nebennieren sind ziemlich selten, können indessen sehr erheblich werden“ (ZIEGLER). RAYER (127) erwähnt ihrer, WALLMANN (128) hat sie dreimal beobachtet. CHIHARI (129) beschreibt ein sehr umfangreiches Hämatom derselben. PENZOLDT (130) und FLEISCHER berichten über einen solchen Fall mit letalem Ausgange bei Leukämie. — „Entzündungen der Nebennieren sind im Ganzen wenig beobachtet, kommen indessen in verschiedenen Formen vor“ (ZIEGLER). NIEMEYER, FARRE und CIVOSTEK (131) kommen auf sie zu sprechen. — Dass die Tuberculose der Nebennieren, „die zu käsig-fibröser Metamorphose des Gewebes führt“ (ZIEGLER) die wichtigste und häufigste Form der Nebennierenentzündung ist, und dass man sie eine Zeit lang allein für die Entstehung des Morbus Addisoni verantwortlich machte — irriger Weise, da ja auch bei Carcinomen, Sarkomen, Fibromen u. a. jener bekannte Symptomencomplex gefunden wird — das dürfte bekannt sein. — Cysten sind von mehreren Autoren beschrieben, von NAUMANN, RUPPIUS, WALLMANN, VIRCHOW (132) u. A. — Unter den Geschwülsten ist zunächst die von VIRCHOW (133) als „Struma lipomatosa suprarenalis“ bezeichnete Hyperplasie der Nebennieren zu nennen, die entweder ziemlich gleichmässig die ganze Drüsensubstanz ergreift, oder aber sich auf einzelne Abschnitte beschränkt und nach VIRCHOW'S Annahme — ähnlich der Struma thyreoidea — in Cystenbildung ihren Ausgang nehmen kann. — Carcinome und Sarkome kommen auch vor (DÖDERLEIN (134), KUSSMAUL (135), ROSENSTEIN (136), F. FRÄNKEL (137), WATTMANN (138), STYBR (139), nach WEICHELBAUM (140) und DAGONET (141)) auch ganglienzellen- und nervenfasernhaltige Geschwülste.

Grössere Bedeutung möchte ich einer anderen Thatsache beimessen, nämlich dem Vorkommen von erbsen- bis kirschengrossen, markig-weiss aussehenden Tumoren in den Nieren, die man früher den Lipomen zählte, die aber nach den bekannten Untersuchungen von GRAWITZ (142) sich als fortgewucherte Stücke abgesprengten Nebennierengewebes erwiesen haben; sie bestehen aus einem Bindegewebsstroma mit zahlreichen Zellreihen und Zellgruppen. Es handelt sich hierbei offenbar um adenomartige Bildungen. Adenome sind Gebilde, denen ein selbständiges Wachstum zukommt, das sie befähigt, Tumoren zu bilden und das Nachbargewebe zu verdrängen, oft auch zu infiltriren und zu durchwachsen, Bildungen, die in ihrem Bau Drüsen nachahmen und von Drüsen (oder drüsenhaltigen Häuten oder Schleimhäuten) ausgehen (143). In jüngster Zeit ist über diese Versprengungen der Nebennierenkeime in die Niere von R. BENEKE (144) eine grössere Arbeit geliefert worden. Er weist darauf hin, dass es sich wirklich um Adenombildungen handelt, die in seinem Falle an einzelnen Stellen sogar Uebergangsstufen zu malignen Tumoren darstellen. Bei einem solchen Nebennierenadenom ist der Gewebstypus vorwiegend dem der Zona fascicularis gleich (145), bei einem anderen (146) dem der Zona reticularis, ja sogar der Mark-

substanz, in einem dritten, ebenfalls aus versprengtem Nebennierengewebe entstanden, dem der Zona fascicularis und glomerulosa (147). Wir haben also in dieser Thatsache des weiteren eine Stütze für das Ergebniss der anatomisch-histologischen Untersuchungen: dass die Nebennieren drüsige Organe sind.

In der citirten Arbeit weist BENEKE des weiteren auf das überaus häufige Vorkommen solch versprengter Nebennierenkeime hin, das erfolgt, ohne dass sich immer eine eigentliche Geschwulstbildung daran knüpft. Er selbst hat wiederholt die Versprengung entlang der V. spermat. interna bis ins Ligament. latum, wie MARCHAND sie beschrieb, sowie ins retroperitoneale Bindegewebe in näherer oder weiterer Umgebung der Nebennieren constatiren können. Die Analogieen solcher Versprengungen bei Thieren sind längst bekannt, besonders bei geschwänzten Batrachiern und Fischen. ECKER (148) fand bisweilen „die ganze Niere mit äusserst kleinen weissen Körperchen besetzt, welche vollkommen den Nebennieren dieser Thiere gleichen und in die Nierensubstanz eingesenkt waren. Diese Körperchen reichten bis an das hintere Ende der Nieren und sasssen meist an ihren Gefässen wie an Stielen auf“.

An diese Beobachtungen schliessen sich die über das häufige Auftreten von wirklichen accessorischen Nebennieren an, und zwar ebenfalls theils in der Umgebung der Nebenniere, theils davon entfernt, in der Niere, in der Nähe der Geschlechtsdrüsen, im Ligamentum latum u. s. w. (149). — Dass derartige Verhältnisse auch bei anderen Organen obwalten, so auch bei der noch sehr im Dunkeln liegenden Schilddrüse — erst kürzlich ist ein Fall von accessorischer Schilddrüse (150) wieder veröffentlicht — dürfte vielleicht bekannt sein. Forscher mit Neigungen für teleologische Erörterungen würden wahrscheinlich daraus den Schluss ziehen, dass die Natur durch Zugabe diesser accessorischen Organe den Körper vor dem Ausfall der Function der eigentlichen Organe möglichst schützen wolle, indem jene in gewissen Fällen gleichsam als Reserve-truppe eingriffen.

Ich komme jetzt auf ein Verhältniss von grösster Bedeutung, das mir auch die erste Anregung zu meinen später aufgeführten chemischen Untersuchungen gegeben hat: das Fehlen oder die mangelhafte Ausbildung der Nebennieren bei Missbildungen und Defecten im Gehirn, bei Anencephalen und Hemiccephalen. Nach OTTO (151) fehlen bei Missgeburten mit mangelndem oder krankhaftem Gehirn die Nebennieren gänzlich oder eine derselben.

Ueber ähnliche Befunde berichten MECKEL (152), FÖRSTER (153), KLEBS (154), BIRCH-HIRSCHFELD (155), MERKEL (156), TIEDEMANN (157) u. A. Bei Kopfflosigkeit oder unvollkommener Entwicklung der oberen Körperhälfte betonen ausdrücklich VOGLI (158), MONRO (159), GOURRAIGNE (160), WINSLOW (161), BUSCH (162) den gänzlichen Mangel der Nebennieren. ZANDER (163), dessen ausführlicher, interessanter Arbeit

diese Angaben zum Theil entnommen sind, hat noch viele andere, ähnliche Fälle zusammengestellt (164). HEWSON (165) beobachtete, dass bei Kindern, die wenig Hirn haben, die Nebennieren klein sind; diese Angaben wurden von MECKEL (166), METZGER (167), WINSLOW (168), SÖMMERING (169) u. A. bestätigt. In neuerer Zeit hat LOMER (170) an 17 Hemicephalen anormal kleine oder rudimentäre Nebennieren nachgewiesen — in 7 Fällen fehlten sie sogar ganz — und hervorgehoben, dass zwischen den Abnormitäten im Centralnervensystem und denen der Nebennieren ein Zusammenhang bestehen müsse. Auch WEIGERT (171) hat in allen Fällen von Hemicephalie eine mehr oder weniger hochgradige Aplasie der Nebennieren constatirt und an gleicher Stelle (172) erklärt, dass er die Angaben derer, die sogar auf ein völliges Fehlen der Nebennieren hierbei hingewiesen hätten, „nicht im mindesten anfechten wolle“.

Sehr bemerkenswerth ist übrigens die Angabe WEIGERT's, dass er bei histologischer Untersuchung auch die Rindensubstanz wesentlich aplastisch gefunden habe. Er sagt mit Beziehung auf dieses Factum: „Viele Autoren sind bekanntlich der Meinung, dass nur die Marksubstanz der Nebennieren, nicht ihre Rinde mit dem Nervensystem in Beziehung stände. Es müsste demnach in unserem Falle die Nebennierenrinde von normaler Beschaffenheit sein und die Kleinheit durch eine Aplasie oder ein Fehlen der Marksubstanz bedingt sein. Das ist aber nicht der Fall. Auch die Rinde ist wesentlich aplastisch, und zwar in ähnlichem Grade, wie die vorhandene Marksubstanz.“

In neuester Zeit fand R. MAGNUS (173) bei 13 Hemicephalen, die er untersuchte, in keinem Falle normale Grösse und Ausbildung der Nebennieren. Als weiteres Ergebniss seiner Untersuchungen giebt er ausdrücklich die Beobachtung an, „dass die Grösse des Schädeldefectes ohne Einfluss auf den Grad der Nebennieren ist“. Am Schlusse seiner Arbeit sagt MAGNUS: „Leider ist es mir nicht gelungen, irgend welche Erklärung für die Atrophie der Nebennieren bei Hemicephalen zu finden.“ Er trifft damit das Richtige für sämtliche Autoren, die sich mit der Ergründung dieses Zusammenhanges befasst haben. — ZANDER (174) hat bei 42 Hemicephalen die Nebennieren untersucht. Auch für ihn war das Gemeinsame der vollkommene Hirnmangel und die Nebennierenverkleinerung; ebenso wie MAGNUS constatirt er, dass der Grad dieser Verkleinerung nicht abhängig ist von dem Umfang des Schädeldefectes. Er giebt ferner an, dass die Nebennieren nicht nur bei völligem Hirnmangel, sondern auch bei solchen Früchten verkleinert gefunden seien, bei denen die Grosshirnhemisphäre fehlt. ZANDER sucht nun eine neue Erklärung für dieses Verhältniss, und da unter seinen Fällen sich solche befanden, wo hintere und untere Partien des Gehirns zerstört, aber doch die Nebennieren intact waren, meint er schliesslich, nicht die Neben-

nieren selbst, sondern ihr Wachsthum sei abhängig von den vorderen Theilen des Grosshirns. Nun, das ist auch nicht richtig. ZANDER muss bei dieser Hypothese zunächst diejenigen seiner eigenen Befunde unberücksichtigt lassen, bei denen auch andere Theile des Gehirns, der hintere Theil der Grosshirnhemisphären, das Zwischenhirn, der Hirnstamm oft verändert gefunden wurden. — Sodann erklären sich nicht die Fälle von Hydrocephalen, bei denen trotz völlig zerstörten Gehirns intacte Nebennieren beobachtet wurden, so auf S. 506 des Bandes, in welchem die Arbeit veröffentlicht ist, ein weiblicher Hydrocephalus mit völlig zerstörtem Gehirn, S. 508 ein männlicher Hydrocephalus mit völlig zerstörtem Gehirn u. a., gleichzeitig mit intacten Nebennieren. ZANDER will sich hier mit dem Schlusse helfen: „Ist die Nebenniere bereits vollständig entwickelt, so wird sie sich nicht verkleinern, wenn nun das Gehirn zu Grunde geht. Tritt aber die Zerstörung des Gehirns in einer Periode auf, wo die Nebennieren noch in der Ausbildung begriffen sind, so wird in der Entwicklung der Nebennieren ein Halt eintreten oder doch eine Verlangsamung ihres Wachsthums.“ Auch das stimmt nicht ganz, so richtig scheinbar diese Folgerung ist. — In einigen seiner Hydrocephalen müssen — das geht aus der ganzen Beschreibung der betreffenden Missgeburten hervor — die Schädlichkeiten, die zum Untergange der vorhandenen Gehirns substanz führten, zu einer sehr frühen Zeit des Embryonallebens aufgetreten sein, in der die Nebennieren also unmöglich schon „vollständig entwickelt“ sein konnten; folglich hätten dann die Maasse der Nebennieren nicht normale sein können. Auch der eine Fall von den 3 untersuchten Syncephalen ZANDER'S spricht gegen seine Anschauung; dort waren — bei intacten Nebennieren — die Grosshirnhemisphären an der Basis mit den Stirnlappen verschmolzen und ihre Grösse nicht normal, und wenn hierbei auch ZANDER sagt, dass sie nur wenig verringert war, muss er doch eben zugeben, dass sie der Norm nicht entsprach. Und wie vereint er damit die Beobachtungen einiger Autoren, die bei Hemicephalen ganz normale Nebennieren fanden? So giebt MECKEL (175) an, dass KLEIN (176) bei 3 hirn- und schädelloren Kindern die Nebennieren normal, bei dem einen sogar „besonders schön und vollständig“ entwickelt gefunden habe. Auch BAYLE (177), WEBER (178), KNACKSTEDT (179) beschreiben derartige Fälle, und KLEBS (180) giebt ebenfalls an, dass nicht bei allen Hemicephalen Mangel oder Kleinheit der Nebennieren vorkommt. — Wenn wir hierbei noch die Thatsache in Betracht ziehen, dass — wie MAGNUS und ZANDER selbst zugeben — der Grad der Atrophie der Nebennieren in keinem Verhältniss stand zu den Defecten am Schädel und Gehirn (Fall No. 4 von MAGNUS (181): „trotz weitgehender Zerstörung des Centralnervensystems ist die Atrophie der Nebennieren relativ nicht sehr bedeutend“, desgleichen Fall No. 11 (182) und No. 12 (183), „wo vom Gehirn keine Andeutung“ und doch die Nebennieren „nicht besonders atrophisch“ waren), so können wir ZANDER

nicht zugeben, dass das Grosshirn Einfluss habe auf das Wachstum der Nebennieren. — Es liegt mir fern, den Werth der schönen, interessanten Arbeit ZANDER's irgendwie herabzusetzen, ich will hier nur für all diese Dinge eine Erklärung suchen, eine Lösung des Räthsels, die zu finden er und Andere vergeblich sich abmühten. Diese Erklärung ist in Folgendem gegeben: man kehre Ursache und Wirkung um.

Nicht das Gehirn hat Einfluss auf das Wachstum der Nebennieren, sondern die Nebennieren haben Einfluss auf die Entwicklung des Centralnervensystems. Es ist ganz klar, dass natürlich selbst bei richtiger Function der Nebennieren andere Schädlichkeiten auf den Schädel und das Gehirn wirken und zur Vernichtung der ursprünglich normal angelegten Theile führen können. Damit erklären sich die Fälle, wo bei intacten Nebennieren Hydrocephalie gefunden wird, und ebenso auch, dass manchmal Hemicephalen ganz normale Nebennieren — wenn auch selten — haben. Eins ist festzuhalten: in der ganzen Litteratur, die hier in Frage kommt, habe ich nicht Fälle gefunden, bei denen Mangel oder Aplasie der Nebennieren mit gut entwickeltem Gehirn und Rückenmark zusammenfiel, nur solche, wo bei intacten Nebennieren Veränderungen oder Missbildungen im Centralnervensystem vorlagen. Folglich scheint mir meine Erklärung hierfür besser zu passen: Veränderungen, Zerstörungen im Gehirn und Nervensystem können eben durch verschiedene Einflüsse bedingt sein; einer derselben ist gegeben durch den Ausfall der Function der Nebennieren, und daher findet man bei Aplasie oder beim Fehlen derselben stets Abnormitäten im nervösen Centralapparat. — WEIGERT (184) sagt in der schon citirten Arbeit: „Eine Möglichkeit kann man wohl von vornherein ausschliessen, nämlich die, dass etwa die Nebennierenaplasie die Hemicephalie hervorgerufen hätte. Dagegen spricht schon der von LOMER erwähnte Umstand, dass bei den analog entstehenden Missbildungen, Hydrocephalie und Spina bifida, die Nebennieren normal sind.“ — Wie letzteres geschehen kann, habe ich eben erklärt. — WEIGERT fährt dann fort: „Es ist auch sehr unwahrscheinlich, dass ein solches Organ wie die Nebennieren so wichtige Theile wie Hirn und Schädel in ihrem Wachstum beeinflussen könnte.“ — Bei aller Achtung vor WEIGERT und seinen wissenschaftlichen Leistungen kann ich diesen Satz als Begründung nicht anerkennen. Wenn wir bedenken, dass wir es mit einer Drüse zu thun haben — ich bin im Laufe dieser Arbeit immer wieder darauf zurückgekommen — und wenn wir erwägen, dass im Körper Drüsen im Laufe eines Tages Producte in einer Masse liefern können, die im Verhältniss zur Drüsen-substanz sehr gross genannt werden muss (liefern doch z. B. die Speicheldrüsen nach BIDDER und SCHMIDT (185) in 24 Stunden bis 2000 g Speichel), so können wir uns wohl erklären, dass ein Organ wie die Nebennieren durch Eingreifen in den intermediären Stoffwechsel selbst

ungleich grössere Theile des Körpers beeinflussen kann. Dass aber die von mir gegebenen Ausführungen nicht bloss Hypothesen sind, sondern eine gewisse Berechtigung haben — ist aus meinen chemischen Untersuchungen (die weiter unten folgen) zu entnehmen, durch den Nachweis von Lecithin in diesem bisher dunklen Organe, und zwar in solchen procentualen Mengen, wie sie im ganzen Organismus nur noch im Nervenapparat, vor allem in der grauen Substanz vorkommen. Ich verwahre mich gegen die Annahme, als hielte ich die Nebennieren für den alleinigen Factor, der bei Beurtheilung der Verhältnisse zwischen Nebennieren und der Erkrankung nervöser Apparate in Frage kommt; ich halte die ungestörte Function und normale Entwicklung der Nebennieren nur für einen von den wahrscheinlich mehreren Factoren, die bei diesen eigenartigen Beziehungen eine Rolle spielen.

Von einer Physiologie der Nebennieren kann man eigentlich nicht reden. Die experimentellen Untersuchungen wurden erst angeregt durch die 1855 veröffentlichte Arbeit ADDISON's, der bekanntlich die Bronzefärbung der Haut in Verbindung mit gewissen nervösen Symptomen direct von der Erkrankung dieser Organe abhängig machte. Seither fielen die experimentellen Versuche, die die Function der Nebennieren ergründen sollten, zusammen mit denen, die auf Erzeugung der Symptome des Morbus Addisoni, und vor allem der Bronzefärbung durch Exstirpation der Nebennieren bei Thieren hienzielten. Ich habe bereits im Anfang meiner Arbeit erwähnt, dass zunächst BROWN-SÉQUARD (186) alle operirten Thiere verlor, dass aber dann HARLEY (187), GRATIOLLET (188), PHILPEAUX (189) und SCHIFF (190) negative Resultate erhielten und daraus die Werthlosigkeit der Organe für den Körper herzuleiten suchten, dass auch NOTHNAGEL (191) nicht zu dem gewünschten Resultate kam, bis in jüngster Zeit TIZZONI (192) nachwies, dass bei Exstirpation der Nebennieren Veränderungen im cerebrospinalen Nervensystem auftreten. Er kommt zu folgenden Schlüssen: 1) Die Zerstörung der Nebennieren hat bei Kaninchen den Tod zur Folge. 2) Dieser tritt früher oder später ein, stets unter einem bestimmten Krankheitsbilde. 3) In letzterem erkennt man viele Symptome der Addison'schen Krankheit wieder. 4) Die Resultate sind unabhängig vom Alter, ferner davon, ob die Nebennieren zur Resorption in der Bauchhöhle gelassen werden oder nicht. 5) Auch bei Hunden wird nach Zerstörung der Nebennieren dasselbe Krankheitsbild und dieselben anatomischen Veränderungen gefunden wie beim Kaninchen. 6) Die Exstirpation der Nebennieren bringt Alterationen im Gross- und Kleinhirn, im Rückenmark und in den peripheren Nerven hervor, vorwiegend immer in der grauen Substanz und in der Pia mater. Die Läsion des Centralnervensystems ist immer begleitet von starker Congestion,

Störung der Lymphcirculation und Alteration der Gefässwände mit Infiltration von Leukocyten und mit Hämorrhagieen in das umliegende Gewebe. — Gogen das Ende der Arbeit hin äussert er sich dann: „Die Nebennieren sind jedenfalls als Organe zu betrachten, die mit dem Nervensystem in enger Beziehung stehen, was auch in den klinischen Erscheinungen Bestätigung findet.“

Aus den TIZZONI'schen Untersuchungen geht auch die Unhaltbarkeit der JAQUET'schen Theorie, dass die Nebennieren mit der Zerstörung eines toxischen Stoffes betraut sind, hervor. Viele von den Thieren starben erst Monate, ja Jahre lang nach der Operation — wohl gemerkt: unter den gleichen Erscheinungen und mit denselben Veränderungen im Centralnervensystem, also mithin wirklich an den Folgen der Operation. Bei Ausfall der Function der Nebennieren müssten sich im Organismus dann — nach der JAQUET'schen Hypothese — schon in viel kürzerer Zeit solche Giftmengen angehäuft haben, dass ein Weiterleben auf Jahre gar nicht denkbar ist. Ferner hätten diejenigen Versuchsthiere, bei denen man die Nebennieren exstirpirte, dann länger leben müssen als die, bei welchen man das zerquetschte Nebennierenparenchym — und damit also das in ihm zur Zerstörung angehäufte Gift — zur Resorption zurückliess. Aber gerade das Umgekehrte war der Fall: fast alle von den Thieren, bei welchen letzteres geschah, gehörten gerade zu denen, die die Folgen der Operation am längsten aushielten. Wohl aber stimmt diese Thatsache zu der von mir gefundenen Beobachtung, dass in den Nebennieren — die chemischen Untersuchungen folgen am Ende dieser Arbeit — grosse Mengen Lecithin vorhanden sind; jedenfalls würde sich dann eher erklären, dass bei denjenigen Thiere, welchen durch Zurücklassen des zerquetschten Parenchyms grössere Mengen Lecithin zur Resorption erhalten blieben, die Veränderungen im Nervensystem erst später eintraten und so der Tod erst später erfolgte. Die Experimente von FOÀ und PELLACANI (193), die durch Einspritzen des Nebennierensaftes von vielen Thieren die Versuchsthiere tödteten und so eine Giftwirkung daraus herleiteten, beweisen nichts: dieser Saft stammte von verschiedenen Thieren, hatte eine künstliche Behandlung und sicher dabei chemische Umsetzungen erfahren. Dass aus ungiftigen Stoffen durch Zersetzung sehr giftige sich bilden können, bedarf keiner langen Auseinandersetzung — ich erinnere an die Ptomaine, die Leichenalcaloide, an das Neurin, das man sogar früher mit dem ungiftigen Cholin identisch erachtete; Schlüsse aus solchen Versuchen lassen sich also nicht ziehen.

TIZZONI giebt gleich am Anfang seiner Schrift eine Erklärung für die Misserfolge früherer Forscher bei der Exstirpation. Er sagt: „Die Versuche, ob bei Abtragung der Nebennieren die Thiere sterben, ergaben bisher widersprechende Resultate. Indessen ist der Schluss mancher Forscher, dass die Abtragung der Nebennieren keine tödtliche Operation sei, durch eine zu wenig aufmerksame und sorgfältige Analyse der That-

sachen gemacht worden, entweder weil man solche Thiere, die nicht gleich nach der Operation starben, als überlebend betrachtete und ihren späteren Tod anderen Ursachen zuschrieb, oder vor allem, weil man das natürliche Ende der Versuche nicht abwartete und kurze Zeit nach der Operation das Thier als überlebend betrachtete und tödtete.“

TIZZONI hat hiermit ganz Recht; auch beim Menschen ist die Dauer des Morbus Addisoni eine sehr verschiedene und zählt oft nach Jahren, so dass auch beim Experiment in manchen Fällen der Eintritt der Folgeerscheinungen erst nach längerer Zeit erwartet werden kann.

Für die Misserfolge des GRATIOLET, PHILPEAUX, HARLEY etc. möchte ich ausser den von TIZZONI beigebrachten Hauptgründen noch andere Thatsachen als ursächlich ansprechen, ich meine das von mir schon früher erwähnte häufigere Vorkommen accessorischer Nebennieren und ihre Recreationsfähigkeit; es kann sehr leicht vorkommen, dass man — namentlich um rechts die Vena cava zu schonen — Zellen des Nebennierenparenchyms, die sich bis in die Wand dieser Vene einsenken — zurücklässt, dass von diesen Zellen aus eine, wenn auch nicht vollständige oder selbst nur geringe Recreation des Organs erfolgt und so in Folge der Function dieser Theile, wenn sie auch unvollkommen ist, der Körper nicht so schnell als bei dem sofortigen Ausfall der Function zu leiden hat. — TIZZONI wird unter seinen Versuchsthieren wohl auch solche gehabt haben — ihm war das Factum der Recreationsfähigkeit dieses Organs damals noch nicht bekannt, und er äussert sich deshalb nicht darüber — bei denen eine solche Recreation erfolgte, und diese Thiere stellen dann die Kategorie derjenigen vor, deren Tod erst spät erfolgte, eben dann, wenn durch cumulirende Wirkung der ungenügenden Function der nicht mehr vollständigen Organe die Veränderungen im nervösen Centralapparat eintraten. — Von 30 Kaninchen erzielte er bei 13 — ich möchte sagen „nur“ bei 13 — Pigmentirung der Haut, während die geschilderten Degenerationen im Centralnervensystem bei sämtlichen Versuchsthieren constant waren. — Durch Erwähnung der Pigmentirung der Haut, der „Bronzefärbung“ bin ich auf ein anderes und doch nahe liegendes Gebiet gekommen, das des Morbus Addisoni.

Bronzefärbung und Morbus Addisoni.

Im Jahre 1855 veröffentlichte bekanntlich der Engländer ADDISON (194) eine Reihe von Krankheitsfällen, bei welchen neben den Erscheinungen allgemeiner Körperschwäche und Anämie sich allmählich eine dunkle Pigmentirung der Haut einstellte. ADDISON zog — da sich bei der Section in seinen Fällen immer Veränderungen in den Nebennieren fanden — hieraus den Schluss, dass diese die unmittelbare Ursache der Bronzefärbung seien. Hierdurch ist eine ziemlich bedeutende Verwirrung entstanden: man kam dazu, die Symptome von Seiten des Nervensystems

gar nicht mehr von der Bronzefärbung zu trennen; so findet man nachher in den Berichten z. B. „Erkrankung der Nebennieren ohne Morbus Addisoni“. Das ist eine unrichtige Ausdrucksweise; es soll nur heissen: „ohne Bronzefärbung“; denn in jenen Fällen ist das Nervensystem gar nicht untersucht worden und höchst wahrscheinlich sind, da man bei Lebzeiten der Patienten eine Bronzefärbung in diesen Fällen nicht bemerkte, auch der Marasmus und die anderen Symptome nicht gehörig in Betracht gezogen worden. Es muss mit allem Nachdruck betont werden, dass man fernerhin nicht mehr eine secundäre Folge und eine Theilerscheinung eines Krankheitsbildes — noch dazu eine so unsichere — wie sie die Bronzefärbung eben für den Morbus Addisoni darstellt, einfach für das ganze Krankheitsbild einsetzen soll. Dann kommen solch scheinbare Misserfolge, wie sie NOTHNAGEL (195) bei seinen Versuchsthieren davonstrug. Eine Pigmentirung der Haut konnte er nur in 3 Fällen bei 153 operirten Thieren erzielen, und er hielt selbst so seinen Versuch, den Morbus Addisoni experimentell zu erzeugen, für erfolglos. Diese NOTHNAGEL'schen Exstirpationen sind gar nicht immer ohne Folgen für den Organismus geblieben; denn bei den Thieren, denen er die Nebennieren zerquetscht hatte und die in 19 Tagen starben, bemerkte er in der letzten Zeit starke Abmagerung. Diese starke Abmagerung aber ist ja auch beim Menschen im Falle der Erkrankung der Nebennieren ein constantes Symptom, jedenfalls ein viel sichereres, als die Bronzefärbung. Auch FOA (196) bemerkte von dem Augenblick der Operation an einen fortschreitenden Marasmus bei den Kaninchen, denen er diese Organe exstirpirt hatte.

Die Bronzefärbung hat unmöglich die Bedeutung, die ihr ADDISON für die Diagnose beimessen wollte. DÖDERLEIN (197) veröffentlichte schon vor vielen Jahren 4 Fälle von grossen Geschwülsten der Nebennieren, darunter sogar 2mal beider Nebennieren, ohne Bronzefärbung der Haut. H. WATTMANN (198) hat eine ganze Reihe ähnlicher Fälle zusammengestellt, LEWIN (199) nicht weniger als 44 von 285 Fällen, wo die Nebennieren verändert und die übrigen Erscheinungen des Morbus Addisoni vorhanden, aber von Bronzefärbung nichts zu sehen war. STYBR (200) giebt in der jüngsten Zeit auch 2 derartige Fälle an — Primärcarcinome der Nebennieren — ohne Pigmentation der Haut. Dass der frühere Standpunkt — der noch jetzt, besonders in England vertreten wird — speciell die Tuberculose der Nebennieren erzeuge Bronzefärbung, ganz unhaltbar ist, beweisen die zahlreichen Fälle, wo auch bei anderer Erkrankung dieser Organe öfters Bronzefärbung auftrat. F. ROLOFF (201) führt in einer grösseren Arbeit sogar 12 Fälle auf, von denen 9 ganz sicher nur eine Atrophie der Nebennieren aufwiesen und doch ausser den selbstverständlich auftretenden andern Erscheinungen des Morb. Addisoni, auch die Bronzefärbung zeigten. Die Be-

obachtungen von J. W. LEGG (202), THOMAS BARLOW (203), J. HADDEN (204), MONTI (205) u. A. gehören hierher. — Vor allem sind sogar Fälle von schwerer tuberculöser Erkrankung der Nebennieren ohne Bronzefärbung beobachtet, so von BRINTON, COLLIER, CAGIATI u. A., in letzter Zeit ein Fall mit doppelseitiger tuberculöser Entartung der Nebennieren von ROLOFF (206), wo „weder Haut noch Schleimhaut eine Spur bräunlicher Verfärbung zeigten“. — ROLOFF bemerkt in der gleichen Arbeit (207), bezüglich der Thatsache, dass eben schon einfache Atrophie der Nebennieren den Symptomencomplex des Morb. Addis. und auch Bronzefärbung erzeugen kann, sehr richtig: „Von ganz besonderer Wichtigkeit namentlich für die Gesamtauffassung des Morb. Addis. ist das ganz sichere Fehlen der Tuberculose an den Nebennieren (in diesen Fällen von Atrophie, die er beibringt). Die Fälle schliessen sich in dieser Hinsicht den zahlreichen anderen an, in denen Carcinome, Sarkome und andere Erkrankungen der Nebennieren mit dem Symptomencomplex des Morb. Addis. verbunden waren. Weit mehr aber als diese sind sie Beweise gegen die Theorie, dass überhaupt irgend eine spezifische Affection der Nebennieren zur Erzeugung der ADDISON'schen Krankheit nöthig sei.“ Andererseits findet man Bronzefärbung ohne Erkrankung der Nebennieren. HARTUNG (208) hat schon im Jahre 1857 solch einen Fall beschrieben. Unter den LEWIN'schen 285 Fällen sind ausser den erwähnten 44 im Gegensatz dazu 85 Fälle, in denen bei der Section trotz Bronzefärbung die Nebennieren intact waren; das ergiebt nicht weniger als 45 Proz. der Fälle, wo die ADDISON'sche Lehre vom Zusammentreffen der Bronzefärbung mit Nebennierenaffectationen nicht stimmt. Wie man da noch diesen Standpunkt halten kann, ist kaum begreiflich, und dies um so weniger, als ja auch unter andern Umständen Pigmentationen auftreten können, so z. B. beschreibt KÜHN (209) bei Mädchen mit congenitalen Nierentumoren auch eine eigenthümliche ganz ähnliche Färbung der Haut. Unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Verhältnissen können Pigmentirungen zunehmen, in der Schwangerschaft, bei Syphilis, Scrofulose, Tuberculose, Carcinose, bei der „Vaganten-Krankheit“ VOGT's u. s. w., Pigmentirungen, die oft der bei der ADDISON'schen Krankheit sehr ähnlich sind. Dieses Factum ist schon von VERARDINI (210) genügend gewürdigt worden; in seiner Arbeit über Bronzefärbung legt er dar, dass diese Bronzefärbung, die man als etwas Specificisches und als directe Folge der Nebennierenerkrankung ansah, den verschiedensten Ursachen ihre Entstehung verdanken könne.

ARAN (211) und FLETSCHER (212) haben ja ferner bei Pancreas-Erkrankungen Bronzefärbung beobachtet. — Nicht einmal die Pigmentirung der Schleimhaut des Mundes, die von den meisten Autoren als besonders pathognostisch betrachtet wird, lässt mit Sicherheit auf eine Nebennierenaffectation schliessen; es sind Fälle in grösserer Anzahl (213) be-

kannt, bei Carcinom des Magens, Tuberculose der Harnorgane u. a., bei denen braune Pigmentflecke auf der Wangenschleimhaut beobachtet wurden, ohne dass die andern Erscheinungen des Morbus Addisoni vorhanden waren. — Wenn man ferner hinzunimmt, dass NOTHNAGEL bei 153 Thieren nur 3mal, andere Forscher gar nicht, und vor allem TIZZONI von 30 Kaninchen, die hierfür in Frage kommen, nur bei 13 Pigmentation der Haut durch Exstirpation der Nebennieren erzielen konnte, während diese 30 Kaninchen sämtlich die Abmagerung, den Marasmus, die andern Erscheinungen des Morbus Addisoni und die Veränderungen im Centralnervensystem zeigten — so wäre es sehr gut, endlich den alten Standpunkt, den ADDISON geschaffen, aufzugeben und mehr auf die andern Symptome als auf Bronzefärbung eine Diagnose zu stützen. v. KAHLDEN (214) sagt in einer ausführlichen Arbeit über Morbus Addisoni an einer Stelle: „Es kann sowohl durch die experimentelle Untersuchung wie durch die pathologisch-anatomische Forschung eine directe Beziehung der ADDISON'schen Krankheit (v. KAHLDEN meint hiermit insbesondere wohl die Bronzefärbung) zu den Nebennieren als ausgeschlossen betrachtet werden.“ Dass er vollkommen Recht hat, wird man auch aus den hier gegebenen Thatsachen erkennen. Leider aber nehmen noch Viele den alten Standpunkt ein, wie noch in allerjüngster Zeit J. DIXONMAN (215), der sogar die Marksubstanz der Nebennieren allein für die Bronzefärbung verantwortlich macht, also die ganzen Arbeiten der letzten Jahre, in denen er eine Menge von Fällen hätte finden können, die ihm die Unhaltbarkeit dieser Hypothese darthun, nicht zu kennen scheint und die LEWIS'sche Statistik und die Arbeit v. KAHLDEN's ganz ignoriert, die ihm wichtige Aufschlüsse hätte geben können. Dass es viele Fälle von Bronzefärbung giebt, wo die Nebennieren ganz intact waren, habe ich bereits erwähnt; ich will nur erwähnen, dass in dem Falle ROLOFF's (216) — Atrophie der Nebennieren in Verbindung mit Morbus Addisoni und Bronzefärbung — gerade die Marksubstanz relativ gut entwickelt war, und zwar beiderseits, und sich also die Veränderungen wesentlich auf die Rindenssubstanz bezogen. — DIXONMAN sagt, durch „Etablierung“ krankhafter Prozesse in der Marksubstanz entstehe diese Bronzefärbung. Wie sollen sich denn aber „diese Prozesse in der Marksubstanz etablieren“, wenn die Marksubstanz gar nicht vorhanden ist — wie nach Totalexstirpation der Nebennieren? Und doch trat auch hiernach bei 13 von 35 Fällen TIZZONI's Bronzefärbung auf!

Die Frage nach der Herkunft des Pigmentes ist eine vielumstrittene. Eins kann man als sicher annehmen: aus den Nebennieren kann dieses Pigment nicht stammen; denn es tritt in der Haut auch auf, wenn die Nebennieren exstirpiert sind — wenigstens bei 13 Versuchsthieren TIZZONI's. AVERBECK (217) lässt das Pigment durch die Umbildung eines Eiweisskörpers in Folge eines abnormen Stoffwechsels innerhalb der Epithelien entstehen, BURGER (218) u. A. schliessen sich ihm

an. Nach AEBY (219) aber kann im Epithel selbst kein Pigment gebildet werden, sondern es wird dahin durch Wanderzellen getragen. Die letzteren dringen, mit Pigment beladen, zwischen die Epithelzellen ein und gehen hier zu Grunde, während das Pigment sowie das durch den Untergang der Wanderzellen frei werdende Plasma von den Epithelzellen aufgenommen wird. Von den neueren Forschern neigen viele der Ansicht zu, dass das Pigment aus dem Blutfarbstoff gebildet werde, und sie stützen sich dabei auf die übereinstimmend gemachte Beobachtung von Veränderungen an den Gefässen und auf den Befund des Pigmentes in der Nähe der Gefässe. So sagt TIZZONI: „Der Farbstoff sitzt in den tiefsten Schichten des MALPIGHI'schen Netzes; auch im Derma findet sich Pigment in langen, verästelten Zellen, die von der Umgebung der oberflächlichsten Gefässe bis zur Epidermis sich fortsetzen. Einige von den Pigmentzellen setzen sich durch ihre Verlängerung mit der Wand eines Gefässes in Beziehung; die Pigmentirung der Epidermis wird durch Eindringen von Pigmentzellen in dieselbe hervorgebracht, die aus dem Derma stammen.“ TIZZONI schliesst sich also hier der vorerwähnten Anschauung AEBY's, wenigstens bezüglich dessen, dass das Pigment nicht im Epithel selbst gebildet wird, an, die auch DEMÉVILLE (220), NOTHNAGEL (221), EHRMANN (222), KÖLLIKER (223), theilen. Auf den Streit der einzelnen Forscher, ob es sich um Wanderzellen oder fixe Zellen handelt, möchte ich hier nicht näher eingehen. TIZZONI behauptet ferner, innerhalb der Gefässe weisse Blutzellen gesehen zu haben, die in ihrem Protoplasma rothe Blutzellen oder Theile derselben oder Pigment enthalten, und leitet aus dieser Zerstörung die Anämie im späteren Stadium der Krankheit her. RIESEL (224) vermuthet Veränderungen in der Zusammensetzung des Hämoglobins. „Diese Blutanomalie ermöglicht in den tiefsten Schichten des Rete Malpighii, in manchen Fällen auch in Bindegewebszellen des Papillarkörpers — möglicherweise unter dem Einfluss von Luft und Licht — die Bildung eines theils diffus, theils in Form von Körnchen auftretenden Pigments, das mit dem Altern und Absterben der einschliessenden Zellen zu Grunde geht, sich durch Mangel an Eisengehalt von den übrigen pathologischen Pigmenten unterscheidet und wahrscheinlich ein Eiweisskörper ist.“ — RIEHL (225) will Thrombosen und Hämorrhagien beobachtet und die Adventitia fast aller Gefässe in den pigmentirten Theilen mit zahlreichen zelligen Elementen erfüllt gesehen haben. Dass die Gefässwände bei Morbus Addisoni verändert sind, giebt auch v. KAHLDEN (226) zu, nur meint er, dass die Befunde RIEHL's an den Gefässen, soweit es sich um deutliche Hämorrhagien und Thrombosen handle, nicht verallgemeinert werden dürfen. Auch er spricht sich für Entstehung des Pigments aus dem Blute aus; ebenso R. SCHULZ (227), der feinkörniges Pigment in den untern Schichten des Rete Malpighii und grössere Schollen grobkörnigen Pigmentes in den oberen Schichten der Papillen, überall den Blutgefässen anliegend, fand. — Dass Verän-

derungen an den Blutgefäßen vorliegen, ist nach all diesen Befunden wohl nicht zu bezweifeln; erwähnt sei diesbezüglich noch, dass in einem von den beiden v. KAHLDEN'schen Fällen auf der Kante des rechten Herzventrikels Flecke, hervorgerufen durch nicht mehr ganz frische Ekchymosen, sich fanden, ferner in dem einen Gangl. semilun. kleine Blutungen, die noch ziemlich frisch waren. — Dass die Blutgefäße alterirt werden, ist ganz erklärlich; bei Ausfall der Function der Nebennieren oder ungenügender Thätigkeit derselben müssen Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes eintreten, weil sie in den intermediären Stoffwechsel eingreifen müssen. Nun aber kann in Folge von chemischen Veränderungen des Blutes die Wand der Gefäße sowohl für flüssige als für corpusculäre Elemente durchlässiger gemacht werden; ist dies doch schon durch Sauerstoffmangel oder durch Einwirkung hoher und niedriger Temperaturen möglich (ZIEGLER, 228). Dass bei diesen Veränderungen an den Gefäßen und der Möglichkeit, das Pigment bis an sie zu verfolgen, eine Herleitung desselben aus dem Blute das Annehmbarste ist, dürfte einleuchtend sein.

Der negative Ausfall der Eisenreaction beweist nichts, wie NOTHNAGEL schon mit Recht hervorgehoben hat: das Pigment könne sich in einer solchen chemischen Verbindung in den Zellen befinden, dass es mit Ferrocyankalium und Salzsäure die Berliner-Blau-Reaction nicht mehr geben könne. Ich möchte noch hinzusetzen, dass durch MARTIN SCHMIDT nachgewiesen ist, notorisches Hämosiderin könne sich mit der Zeit so verändern, dass Fe sich in ihm nicht mehr nachweisen lässt (229). Organische Eisenverbindungen verhalten sich überhaupt anders wie anorganische; mit dem Phosphor geht es ähnlich. O. LIEBREICH (230) konnte die organisch gebundene Phosphorsäure seines Protagens durch die gewöhnlichen Reactionen, wie er selbst angibt, nicht nachweisen und sie erst nach dem Veraschen der Substanz auffinden.

So beweist also der negative Ausfall unserer Eisenreactionen nichts gegen den Eisengehalt des Pigmentes. Aber andererseits ist ein Beweis für den Eisengehalt auch nicht geliefert. Wenn man auch zugiebt, dass das Pigment aus dem Blute stamme und durch Wanderzellen verschleppt werde, ist damit noch nicht zugegeben, dass es aus dem Hämoglobin der rothen Blutkörperchen stamme. Die Wanderzellen können alle möglichen Bestandtheile aus dem Blut aufnehmen, mithin auch Pigment, das nicht ein Abkömmling des Hämoglobins ist. Wir müssen auch eine Entstehung des Pigmentes aus andern Stoffen als aus dem Blutfarbstoff annehmen; ich erinnere an die Pigmentatrophie mancher Organe, an das constante Vorkommen von Pigment in nervösen Apparaten, besonders in den Ganglienzellen, ferner an die ganze Reihe des Lipochrome, deren Natur man noch nicht genau kennt, die aber dem Cholesterin, also einer eisenfreien Substanz, nahestehen (KRUKENBERG, 231). Auch v. NENCKI's (232) eisenfreies „Phymatorhusin“, ein Farbstoff, den er aus Melanosarkomen

darstellte, gehört vielleicht hierher. Das Pigment der Bronzekrankheit kann ebenso gut ein Abkömmling des Blutfarbstoffs sein, als auch trotz des Zerfalls von rothen Blutkörperchen aus andern chemischen Stoffen gebildet und durch die alterirten Gefässwände weiter transportirt werden. Diese Frage muss ich noch als unentschieden erklären.

Dass die Bronzefärbung nur ein secundärer Vorgang sei, habe ich schon angedeutet. Bedingt ist sie durch den trophischen Einfluss, den das Nervensystem auf die Haut ausübt. Veränderungen im Nervensystem — ganz gleich, ob sie im Gehirn oder Rückenmark oder Sympathicus sitzen — sind das ursächliche Moment hierbei. Dass Beziehungen zwischen Haut und Nervensystem bestehen, ist unleugbar: Nach Verletzung peripherer Nerven kann die Haut atrophisch werden (s. ZIEGLER'S Lehrb., S. 97 1). Eine ganze Reihe spontaner Blutungen — auch aus der Haut — hängt mit Erregung der Gefässnerven zusammen, die entweder vom Centralnervensystem aus oder auf reflectorischem Wege oder durch Läsion der Nervenleitungen ausgelöst werden. Unter den Hautkrankheiten giebt es eine Reihe, die wir als reine Neurosen betrachten müssen, wie z. B. den Pruritus cutaneus nervosus. Auch die echte Urticaria müssen wir manchmal als rein nervöser Natur auffassen, da ätiologische Momente sich namentlich seitens des Darmkanals nicht auffinden lassen (233). — Bei Albinismus partialis ist vermöge der Vertheilung desselben ein Einfluss des Nervensystems höchst wahrscheinlich (234). Auch die Constanz des Pigmentes der Haut deutet auf nervöse Einflüsse hin; die Retezellen müssen die vitale Eigenschaft haben, das Pigment festzuhalten und nicht an die sich stets bildenden Tochterzellen abzugeben. Vererbung gewisser Pigmentationen sowie Scheckenbildung deutet auf diese vitale Eigenschaft hin (235). Dass auch beim Myxödem, nach Erkrankung oder totaler Exstirpation der Thyreoidea die Haut verändert ist, ist erst vor kurzer Zeit von ZIELEWICZ (236), LEHMANN (237), PATON (238) u. A. bestätigt worden. Aus all diesen Thatsachen wird man den Einfluss des Nervensystems auf die Haut nicht mehr in Abrede stellen können, und es erklärt sich dann, dass in Folge der trophischen Function, die das Nervensystem auch ausübt, bei Veränderungen in ihm, die durch Erkrankung oder Fortnahme der Nebennieren oder durch andere Ursachen gesetzt werden, Veränderungen im Stoffwechsel der Haut vor sich gehen können, die die Ablagerung jenes Pigmentes ermöglichen oder zu einer chemischen Umwandlung des vielleicht ursprünglich normalen, von den Wanderzellen vorgeschobenen Pigmentes führen. Ich muss nochmals hervorheben, dass die ganze Frage der Bronzefärbung an sich ein weites Feld für Hypothesen bietet, aber noch lange nicht spruchreif ist.

Die anderen und maassgebenden Symptome des Morbus Addisoni sind hinlänglich bekannt: allmählich zunehmende Anämie, Schwäche, Mattigkeit des Körpers, Blässe der Haut, Abnahme der Zahl der rothen

Blutkörperchen, ohne dass sich aber sonstige Veränderungen des Blutes nachweisen lassen; ferner geistige Mattigkeit und Abgeschlagenheit, Energielosigkeit, häufige Kopfschmerzen, Schwindel und Ohnmachtsanfälle, Ohrensausen u. s. w. Die allgemeine Ernährung des Kranken leidet oft sehr bedenklich, indessen bleibt das Fettpolster manchmal ganz gut entwickelt; das stimmt mit den Befunden der experimentell erzeugten Krankheit TRIZZONI'S überein. Störungen von Seiten des Magendarmkanals: Appetitlosigkeit, häufiges Erbrechen, Stuhlverstopfung oder Durchfälle sind von nervösen Einflüssen abhängig und beruhen nicht auf einer anatomischen Veränderung des Magens oder Darms. Leber und Milz sind auch meist ohne constante Veränderungen. — Albuminurie besteht nur ausnahmsweise und beruht dann auf Complicationen mit Nierenamyloid (STRÜMPPELL). Der Tod erfolgt unter den Zeichen allgemeiner Anämie und Schwäche. In vielen Fällen sind die nervösen Erscheinungen gegen das Ende hin sehr schwere: Coma, Delirien, epileptiforme Anfälle entwickeln sich dann sehr schnell.

Dass alle diese erwähnten Erscheinungen — oder wenigstens der grösste Theil von ihnen, natürlich die Bronzefärbung ausgenommen — abhängig sind von der Erkrankung der Nebennieren, ist durch TRIZZONI'S experimentelle Arbeiten direct bewiesen; die operirten Thiere zeigten nur zum geringeren Theil, wie schon erwähnt, Bronzefärbung, aber sämmtlich das eben beschriebene Krankheitsbild.

Die Theorien über den Zusammenhang zwischen den Nebennieren und diesen Krankheitserscheinungen sind verschieden. Die JAQUET'Sche „Gift-Theorie“ habe ich bereits erwähnt und zurückgewiesen. HOLM-GREEN (239) hält die beim Morbus Addisoni auftretende Bronzefärbung für die Folge der Wirkung eines Umsetzungsproductes der von CLOËZ und VULPIAN gefundenen Taurocholsäure, die bei Erkrankung der Organe in grösserer Menge gebildet werde und die rothen Blutkörperchen zerstöre. Ein weiteres Eingehen auf diese Hypothese wird man nach den bisherigen Ausführungen von mir nicht mehr verlangen. — Die wesentlichste Theorie ist die von der Rolle, die der Sympathicus dabei spielt. Schon ADDISON meint, dass gewisse Symptome der Krankheit durch Erkrankung des Sympathicus und des den Nebennieren benachbarten Gangl. semilunare bedingt seien. „Diese Ansicht ist heute die herrschende“, schreibt v. KALDEN. Aber sie ist — in Bezug auf das Ganglion semilunare — sicher falsch! v. KALDEN selbst erkennt übrigens ihre Richtigkeit auch nicht an. Er stellt 39 sorgsam gesammelten Fällen aus der Literatur, in denen Veränderungen am Sympathicus, insbesondere am Gangl. semil. gefunden wurden, 15 Fälle gegenüber, in denen bestimmt gesagt ist, dass Plex. solar. und Semilunarganglien intact waren. Auch in den Fällen von J. W. LEGG (240), THOMAS BAR-

LOW (241), J. HADDEN (242), MONTI (243) fanden sich der Plexus solaris und die Semilunarganglien ganz normal, ebenso in dem Falle ROLOFF's (244), der sehr genau histologisch untersucht wurde, und in 2 Fällen von J. DIXONMAN (245), wo diesen Ganglien besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde. — Ebenso schwanken die Befunde in Bezug auf die Nervi splanchnici: in v. KAHLDEN's (246) Fällen waren sie fast gar nicht verändert, ebenso in den Fällen NOTHNAGEL's (247), wo sogar die mikroskopische Untersuchung normalen Befund des N. splanchnicus ergab, während JÜRGENS (248) in seinen Fällen bei Bronzefärbung eine graue Degeneration der markhaltigen Nervenfasern der Nervi splanchnici fand. v. KAHLDEN sagt in Beziehung auf die beschriebenen Veränderungen an den Sympathicusganglien: „Ganz unzuverlässig sind die Angaben über die Vergrößerung der Ganglien und über ihren Einschluss in vermehrtes Bindegewebe. Sowohl die Grösse des Gangl. semil. wie die Masse des Bindegewebes, von denen dasselbe eingeschlossen ist, unterliegt schon physiologischer Weise so erheblichen Schwankungen, dass es ausserordentlich schwierig sein und eine sehr grosse pathologisch-anatomische Erfahrung erfordern dürfte, mit Bestimmtheit die Entscheidung zu treffen, ob es sich um pathologische Veränderungen handelt oder nicht.“ An einer anderen Stelle seiner Arbeit heisst es: „Die Anzahl der Fälle, in denen bisher eine Affection der genannten Ganglien wirklich nachgewiesen wurde, ist eine verhältnissmässig geringe, und dazu sind noch in diesen wenigen Fällen die Angaben über die Art der Erkrankung, namentlich über das histologische Verhalten der Ganglien meist überaus ungenau und unbestimmt“ (249). Ich gehe nach diesen Ausführungen auf die einzelnen Fälle, die je nachdem Betheiligung oder Intactsein des Bauchsympathicus ergaben, nicht näher ein. In 2 Fällen FLEINER's (250) fand sich der ganze Sympathicus von den Semilunarganglien aufwärts bis in die Spinalganglien und die hintern Wurzeln hinein in Entzündung mit Degeneration der Markfasern und Ganglienzellen. In andern Fällen findet er sich wieder, wie schon erwähnt, ganz normal. Nimmt man nun hierzu die TIZZONI'schen Befunde, mit denen man ja immer rechnen muss, weil er bei sämtlichen Thieren experimentell durch Exstirpation der Nebennieren das bekannte Krankheitsbild (natürlich Bronzefärbung nur in einigen) erzielte, so findet man auch bei ihm, dass die Alterationen der Ganglienzellen auf eine Anzahl von Zellen und Zellgruppen beschränkt bleiben, dass sie nicht beständig und nicht gleich stark waren und der Plexus coeliacus und mesentericus sich oft als ganz normal erwies. Zieht man ferner in Betracht, dass auch der Zusammenhang von Aplasie der Nebennieren mit Hemicephalie sich nicht auf dem Wege des Sympathicus erklären lässt — MAGNUS (251), dessen Untersuchungen auch darauf gerichtet waren, hebt hervor, dass er in seinen sämtlichen 13 Fällen normal war; dasselbe gilt für die Mehrzahl der ZANDER-

schen Fälle, und die Ansicht, dass das Fehlen des Gangl. cervicale superius (252) eine Aplasie der Nebennieren bedinge, musste WEIGERT selbst wieder zurücknehmen, weil er in späteren Fällen dieses Ganglion normal fand — so wird man einsehen, dass diese Theorie auf schwachen Füßen steht. — Für das Gangl. coeliacum lässt sich aber direct der Nachweis erbringen, dass es mit dem Morbus Addisoni nichts zu thun habe. Diesen Beweis kann man schöpfen aus den experimentellen Forschungen von LUSTIG (253). Dass dieser Plexus oft normal gefunden wird bei Morbus Addisoni, habe ich bereits hervorgehoben. LUSTIG extirpirte ihn bei Thieren und kommt zu folgenden Schlüssen: 1) Das Fehlen des Plexus coeliacus zieht keinerlei Störungen des Magendarmkanals nach sich. Der Appetit bleibt erhalten, Faeces normal. (Beim Morbus Addisoni aber stehen diese Störungen mit im Vordergrund der Erscheinungen.) 2) Einige Stunden nach der Exstirpation erscheint Glycosurie, die nach 2 Tagen wieder verschwindet. (Darüber existiren keine genauen Beobachtungen beim Morbus Addisoni.) 3) Eine constante Erscheinung, die regelmässig Folge der Exstirpation ist, ist die Acetonurie, die lange andauert und der fast immer nach einigen Tagen Albuminurie als secundäre Erscheinung folgt. 4) Mit dem Aufhören der Acetonurie und Albuminurie erholen sich die Thiere vollständig. 5) Die einzigen anatomischen Veränderungen bei den Thieren, die an Acetonurie sterben, finden sich in den Nieren und sind mit den von ARMANNI und EBSTEIN bei Personen, die an Acetonurie litten, beschrieben identisch. 6) Diese Thatsachen beweisen, dass der Plexus coeliacus für das Leben nicht unentbehrlich ist, und dass die Function dieses Organs successive durch andere Theile des Nervensystems ersetzt werden kann. Der Schluss für die nicht bestehenden Beziehungen zwischen Nebennierenerkrankung, Morbus Addisoni und Ganglion coeliacum ergibt sich aus den unter 3, 4, 5, 6 angeführten Thatsachen von selbst: Albuminurie tritt bei Morbus Addisoni nur auf, wenn die Nieren amyloid entartet sind, bei Exstirpation des Plexus coeliacus immer. Die Acetonurie hört nach einiger Zeit wieder auf, und andere Theile des Nervensystems können die Function des erwähnten Plexus übernehmen. Folglich rühren die Veränderungen und Erscheinungen beim Morbus Addisoni, selbst wenn dieser Plexus erkrankte, nicht davon her: denn im Lauf der Zeit — die Krankheit dauert ja oft Jahre lang — könnte längst die Function des Plexus solaris von andern Theilen des Systems übernommen worden sein. — Ich will nicht die Möglichkeit ausschliessen, dass der Sympathicus in Folge der Exstirpation oder Erkrankung der Nebennieren erkrankt; ich möchte nur darauf hinweisen, dass auch bei anderen Erkrankungen Veränderungen im Sympathicus und speciell in den Semilunarganglien so häufig sind, dass HALE WHITE (254) von 35, den verschiedensten Krankheitsfällen entnommenen Semilunarganglien an 26 Ver-

änderungen fand. Ich möchte ferner darauf hinweisen, dass es ganz zwecklos sein dürfte, bei Erkrankung oder Exstirpation der Nebennieren auf bestimmte Theile und Gebiete des Nervensystems sein Augenmerk zu richten. Wir finden Veränderungen im Nervensystem bald hier, bald da, in Folge Exstirpation oder Erkrankung der Nebennieren, wir finden solche Veränderungen auch im Centralnervensystem beim Menschen. BURRESI (255) fand bei Morbus Addisoni: Hyperämie des Rückenmarkes, Obliteration des Centralkanals durch Exsudat, Veränderungen der Ganglienzellen, Erweichung der weissen Substanz mit den gewöhnlichen Degenerationsformen der Nervenfasern und mit leichter Verdickung des Stroma. Aehnliches beschreibt SCHULZ (256). ABEY, BABES, KALINDERO haben Veränderungen des Rückenmarkes beschrieben. In den Fällen FLEINER'S (257) fand sich im frischen Rückenmark makroskopisch nichts Pathologisches, dagegen zeigte das gefärbte Mark in den Hintersträngen eigenthümliche Verfärbung, deren Structur nicht ermittelt werden konnte. — v. KAHLDEN (258) fand bei 8 Fällen, die er daraufhin untersuchte, Veränderungen im Rückenmark. Er will nicht zugeben, dass diese durch die Nebennierenaffection bedingt seien, weil er auch bei Tuberculösen ohne Nebennierenerkrankung ähnliche Veränderungen fand. — Ich bedaure sehr, in diesem Punkt meinem verehrten Lehrer nicht beistimmen zu können. Wenn irgendwo in einem Organ eine Veränderung durch eine Schädlichkeit a hervorgerufen wird, ist damit noch nicht bewiesen, dass dieselbe Veränderung nicht auch durch eine Schädlichkeit b bedingt sein kann. Wir finden Verfettung der Leber aus vielen Ursachen, Entzündung der Nieren durch verschiedene Einwirkungen, und im Nervensystem können die Dinge nicht anders liegen. — Man wird wohl künftig, angeregt durch die TIZZONI'schen Befunde, auch auf Gehirn und Rückenmark bei den Sectionen mehr achten, man wird weiterhin bald hier, bald dort bei Erkrankung der Nebennieren Veränderungen im sympathischen und centralen Nervensystem finden oder nicht finden; im letzteren Falle ist damit der Beweis noch nicht erbracht, dass sie wirklich nicht da sind. — Ich habe schon bemerkt, dass es zwecklos sein dürfte, bei der Untersuchung bestimmte Gebiete besonders in Betracht zu ziehen. ROSSBACH (259) fühlte schon 1870 die Nothwendigkeit, die ADDISON'sche Krankheit von einer materiellen und functionellen Läsion des Centralnervensystems herzu-leiten, die noch nicht bekannt sei. Er hält sie „nicht nur für ein Leiden des Sympathicus, sondern für eine anatomisch bis jetzt nicht nachweisbare, functionelle Störung des gesammten Nervensystems, die in näherer, aber nicht nothwendiger Beziehung zu den Nebennieren steht“. Wenn man die Worte: „aber nicht nothwendiger Beziehung“ nur für die Pigmentation der Haut gelten lässt (ich habe wiederholt betont, dass man sie überhaupt nicht in eine Reihe mit den andern Erscheinungen des Morb. Addis. stellen sollte), so dürfte ROSSBACH das Richtige getroffen haben. Dass die Nebennieren Einfluss haben müssen auf den Stoffwechsel

des Nervensystems, geht aus den schon kurz erwähnten Resultaten meiner chemischen Untersuchungen hervor. Dieser veränderte Stoffwechsel, dieser „Lecithinhunger“ des Nervensystems — wenn ich so sagen darf — wird ebensowenig immer an gleicher Stelle gleich schädlich einwirken, wie Veränderungen an den Gefässen in Folge von chemischer Veränderung des Blutes oder nervösen Einflüssen immer sich an denselben Gefässen abspielen. Es besteht auch im Einzelorganismus ein Kampf der Teile ums Dasein (ROUX, 260), und in den einzelnen Theilen ein Kampf kleinerer Theile, ja der Zellen selbst. — „Die Zelle ist nicht ein nach dem einfachen Schema von SCHLEIDEN und SCHWANN gebauter Diffusionsapparat, sondern ein kunstvoller Mikroorganismus von höchst kunstvollem Bau und höchst verwickelten Verrichtungen“, bemerkt HEIDENHAIN (261) treffend, und heutzutage wird wohl niemand daran zweifeln. Je nach dem Zustand, in welchem sich die Zellen befinden — in unserem Falle die Zellen des Nervensystems — werden bei gleich einwirkenden Schädlichkeiten die einen viel schneller zu Grunde gehen als andere, und man wird dann bei der Section Veränderungen bald hier, bald dort finden. Sobald die lebenswichtigsten Centren nicht mehr aushalten, tritt der Tod ein, und weil eben die Fähigkeit, diesen veränderten Stoffwechsel zu ertragen, sich nach der Stärke und Beschaffenheit der Zellen richten muss, wird die Zeit bis zum Tode eine verschiedene sein. — Hunger und Durst können verschiedene Menschen verschieden lange ertragen. Auch die einzelnen Zellgebiete im Nervensystem werden diesen „Lecithinhunger“ verschieden lange ertragen können, je nachdem sie befähigt sind, andere Stoffe an dessen Stelle für ihre Function heranzuziehen und den veränderten Ernährungsverhältnissen sich anzupassen. — Den Einwand kann man uns nicht machen: dass ja selbst bei Ausfall der Function der Nebennieren der Körper genug Lecithin durch die Nahrung (Lecithin ist ja im Thier- und Pflanzenreiche weit verbreitet) in sich aufnehme. — Das Lecithin der Nahrung wird durch den Pankreas-saft zerstört (s. HOPPE-SEYLER, Physiol. Chemie).

Ich stehe sonach nicht an, den Morbus Addisoni für eine Stoffwechselkrankheit zu erklären, eine Stoffwechselkrankheit speciell des Nervensystems. Ich ziehe diesen Schluss aus den vorläufigen Ergebnissen meiner chemischen Untersuchungen, indem ich bemerke, dass ich weitere Schlüsse erst ziehen möchte, wenn dieselben zu einem Abschluss gelangt sind.

Chemie der Nebennieren.

Die Arbeit ZELLWEGER's (262), die nicht viel ergab, habe ich bereits früher erwähnt. VULPIAN (263) wies zuerst nach, dass in der Nebenniere ein eigenthümlicher Stoff existire. Er verdünnte den aus der Marksubstanz gewonnenen Saft mit destillirtem Wasser und fand, dass er

schwach sauer reagire und bei Zusatz von Eisenchlorid oder Eisenoxysalzen, aber auch von andern Salzen (allerdings langsamer und unsicherer) eine eigenthümliche grüne oder graugrüne Farbe annehme, die im Ueberschuss des Reagens verschwindet. Bei Zusatz von wässriger Jodlösung, in geringerem Grade durch alle oxydirenden Substanzen — auch beim Stehen an der Luft im Sonnenlicht — färbt dieser Saft sich rosenroth. Welche Substanz diese Reactionen ergeben, konnte VULPIAN nicht ermitteln, ebensowenig VIRCHOW (264), der die Angaben VULPIAN's bestätigt, und dessen Arbeit diese Mittheilung entnommen ist. Er meint, dass nach seinen histologischen Untersuchungen an den Nebennieren grösserer Thiere, z. B. des Pferdes, „die morphologischen Elemente nicht die Träger der Farbe sind, sondern dass sie dem Saft, der Intercellularflüssigkeit zukommen“. „Die Reaction ist um so zuverlässiger, je frischer die Organe sind.“ Ob diese Reactionen etwas mit dem Taurin zu thun haben, lässt er dahingestellt. Die Anwesenheit von Gallenstoffen in der Nebenniere müsse mit Vorsicht aufgenommen werden, „weil die unmittelbare Nähe der Leber und Gallenblase für die rechte Nebenniere wenigstens die Imbibition sehr begünstigt“. Indessen sei es auffallend, dass er (VIRCHOW) durch Digestion menschlicher, mit aller Vorsicht gesammelter und präparirter Nebennieren eine Flüssigkeit erhielt, „die nach dem Filtriren eine eigenthümliche, bald gelbe, bald röthlich-braune Farbe zeigte und bei dem Abdampfen sich mit dunkelviolettblauen Häuten überzog“. Dieselbe gab die PETTENKOFER'sche Reaction sehr schön und nahm mit Mineralsäuren, besonders Salpetersäure, eine grünliche Färbung an. — Dass die Jodreaction auf dem Vorhandensein „stärkeartiger“ Körper beruhe, weist VIRCHOW zurück. In der gleichen Arbeit weist er auf das Vorkommen sehr reichlicher Leucinmengen in dem Marke der Nebennieren hin, auf die schon die violette Färbung des Saftes mit Kali und Kupfersulfat hindeute. — Was letzteres anlangt, so bemerke ich, dass Leucin auch an andern Stellen des Organismus häufiger vorkommt, so als constanter Bestandtheil in den Lymphdrüsen (FRERICHS und STÄDELER, 265); ebenso wie Xanthinkörper, die sich auch in den Nebennieren finden (LANDOIS, 266). — Die eigenthümliche Reaction, die von VULPIAN und VIRCHOW beschrieben wird, findet ihr Analogon in einer ähnlichen in der Lymphe; die Angabe FUNKÉ's (267), dass Lymphe, aus grossen Lymphgefässstämmen gesammelt, an der Luft stehend sich röthe, ist bisher unerklärt. — H. STILLING (268) nimmt, wie schon erwähnt, die Lymphgefässe als Ausführungsgänge der specifischen Producte der Nebennieren an. Ob es sich in beiden Fällen um den gleichen Stoff handelt, der beim Stehen an der Luft sich röthet, vermag ich natürlich nicht zu entscheiden. — VIRCHOW berichtet ferner von dem reichlichen Vorkommen fettiger (!) Körper. „Digerirt man das durch Zerreibung ganzer (menschlicher) Nebennieren gewonnene Magma bei höherer Temperatur, so sieht man auf der Flüssigkeit sich grosse, intensiv gelbe, öfters

fast citronenfarbene Tropfen abscheiden, die bei gewöhnlicher Temperatur steif werden und Margarinkristalle zeigen. Der flüssig bleibende Theil hat zum grossen Theile die Eigenschaft, durch Schwefelsäure nach und nach Farbenveränderungen anzunehmen, und zwar hellgelb, orange, roth, violett etc. zu werden.“ Er verweist hierbei auf eine andere seiner Arbeiten (269), in der er gelegentlich der Besprechung der Farbenreactionen, die concentrirte Schwefelsäure mit gewissen Substanzen liefert, sagt: „so fand ich in der Milz flüssiges Fett (!), das durch Schwefelsäure gelblich, grünlich, endlich rosig und dunkelblau wurde“ (Virch. Archiv, Bd. VI, S. 424); „dasselbe treffe ich jetzt massenhaft in den Nebennieren an“ (Archiv, Bd. XII, S. 104). — In der erst angeführten Arbeit über die „Chemie der Nebennieren“ äussert er sich ungefähr am Ende: „Ausserdem findet sich, und zwar sehr reichlich, auch in der Marksubstanz der von mir als „Markstoff“ oder „Myelin“ bezeichnete Körper, wobei ich besonders bemerke, dass die Menge desselben in gar keinem Verhältniss zu den vorhandenen dunkelrandigen Nervenfasern steht“ (Bd. XII). Dass dann am Schlusse sich VIRCHOW für die drüsige Natur der Nebennieren ausspricht, habe ich bereits früher bemerkt.

SELIGSOHN (270) stellte aus dem alkoholischen, mit Bleioxydhydrat behandelten und mit 65 %-igem Alkohol gekochten Extracte Krystalle dar, die er für Benzoesäure hielt. Nach Entfernung dieser Krystalle verdampfte er den Rückstand unter Zusatz von Kreide, extrahirte mit heissem, verdünntem Alkohol und erwärmte das Extract mit concentrirter Salzsäure. Er erhielt so eine krystallinische Masse, in der ein Niederschlag sich abschied. In der Lösung wurde Schwefel nachgewiesen, und Taurinkrystalle schieden sich aus. — Er fand ferner als Aschenbestandtheile (271) des Nebennierenrückstandes, nachdem er mit Alkohol macerirt war:

- | | | |
|-------------------------|----------------|------------|
| 1) phosphorsaures Kali | } in Wasser | |
| phosphorsaures Natron | | } löslich |
| phosphorsaurer Kalk | | |
| 2) phosphorsaures Eisen | } in Salzsäure | |
| phosphorsaurer Kalk | | } löslich. |
| phosphorsaure Magnesia | | |

Liess SELIGSOHN sehr verdünnte Salzsäure auf die Nebennieren einwirken, so entstand in der abfiltrirten, klaren Lösung eine schöne, rothe Färbung bei Zusatz von überflüssigem Ammoniak, nach dessen Verdunsten die Lösung wieder farblos wurde.

J. ARNOLD, dessen grosse Arbeit ich schon öfters citirt habe, schlug ein eigenes Verfahren (272) ein: er behandelte Nebennieren des Rindes mit 85 %-igem Alkohol durch 3—4 Stunden auf dem Wasserbade; derselbe farbte sich sofort gelb und nach wenigen Stunden roth. Die Flüssigkeit selbst reagirte schwach sauer und setzte nach dreimal 24-stündigem Stehen grosse Mengen „Myelin“ ab. Durch neutrales essigsaures Bleioxyd ent-

stand in dem warmen alkoholischen Extracte ein ziemlich massiger, fleischfarbener Niederschlag, der sich an der Luft dunkelgrün färbte. — Das Verhalten gegen Blei wurde zur Darstellung benutzt: „Der aus ammoniakalischer Lösung gefällte Bleiniederschlag wurde zuerst mit Alkohol so lange ausgewaschen, bis kein Fett mehr in dem Filtrat nachweisbar war; dann wurde der nahezu trockene Niederschlag mit heissem Wasser so lange behandelt, bis die Silberprobe keine Chloride mehr in dem Filtrat anzeigte, der getrocknete und fein pulverisirte Bleiniederschlag in Alkohol fein zertheilt, mit Oxalsäure versetzt und filtrirt. Das Filtrat war intensiv rothbraun gefärbt und stark fluorescirend. Die überschüssige Oxalsäure fiel (aus der alkoholischen Lösung) bei Zusatz von Ammoniak aus. Nach dem Filtriren besass die Flüssigkeit noch immer die intensive rothbraune Färbung. Das Filtrat wurde abgedampft bis zur Trockene, dann wieder in absolutem Alkohol gelöst; auch jetzt besass die Flüssigkeit wieder die oben beschriebene Färbung. Dieselbe enthielt ausser phosphorsäuren Salzen färbenden Stoffen nebst einer nicht näher zu bestimmenden organischen Substanz.“ Bei rascher Verdunstung schied sich der Farbstoff in Form dunkelrother ölicher Tropfen ab, bei langsamer Verdunstung bildeten sich polygonale Körper mit abgestumpften Ecken von rother Farbe.“ Die Reaction auf Hämin und Gallenfarbstoffe trat nicht ein (ARNOLD's Archiv, S. 105). — Wir sehen, ARNOLD selbst drückt sich sehr vorsichtig aus und erklärt sich nicht über die Natur der erhaltenen Producte. Seine Arbeit stammt aus einer Zeit, die weit hinter uns liegt. Man wird sich aber mit Recht wundern, dass BURGER (273) noch im Jahre 1883 den Farbstoff ARNOLD's für einen reinen Körper erklärte, wofür Beweise nicht vorliegen. Die eingetrocknete Substanz ARNOLD's zeigte sich löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether, Chloroform und Schwefelkohlenstoff. — Bei Extraction mit Aether erhielt er gleichfalls eine gelb gefärbte Flüssigkeit, ein wässriges Extract nahm bald eine intensiv rothe Färbung an und bildete nach 24-stündigem Stehen zwei Schichten, eine untere braunrothe und eine obere schwarze.

Ich habe hier die chemischen Untersuchungen aufgezeichnet, zum Theil mit den eigenen Worten der Autoren; man mag daraus ersehen, dass diese selbst zu keinen, irgendwie greifbaren Resultaten gekommen sind und keine Erklärung für die ihrigen abgegeben haben.

Ich selbst habe im Hinblick darauf, dass wir wegen der Verbindung nervöser Erscheinungen mit Nebennierenerkrankung beim Morbus Addisoni, wegen der, nur secundär durch Erkrankung nervöser Apparate hervorgerufenen Bronzefärbung bei Nebennierenaffectionen, wegen der von Vielen beobachteten Aplasie der Nebennieren bei Acephalen und Hemicephalen, schliesslich wegen der Aehnlichkeit chemischer Verhältnisse zwischen Nebennieren und Nervensystem (in der Asche sind bei beiden Kali und vor allem Phosphorsäure vorherrschend) Beziehungen

zwischen ihnen annehmen müssen, und dass wir uns bei der drüsigen Natur der Nebennieren (für die ja u. v. A. kein Geringerer als VIRCHOW eintritt) diesen ihren Einfluss auf das Nervensystem nicht anders als auf dem Wege des intermediären Stoffwechsels denken können, diese Organe chemisch auf Stoffe der Gehirn- und Nervensubstanz untersucht, unter gütiger Leitung und bereitwilligster Unterstützung des Herrn Prof. BAUMANN.

Die vorerwähnten Aschenanalysen SELIGSOHN'S (274), die so viel phosphorsaure Salze ergaben, und die zufällige Angabe ARNOLD'S, dass in der von ihm erhaltenen Flüssigkeit (die durch Alkoholextraction des Organs hergestellt war) sich phosphorsaure Salze fänden, brachten mich auf den Gedanken, dass diese Phosphorsäure nicht nur von anorganisch, sondern auch von vorher organisch gebundener herrühre, und dass es sich wohl von den Gehirnsubstanzen am ersten um Lecithin handeln könne; gestützt wurde diese Vermuthung durch die Angaben VIRCHOW'S und ARNOLD'S über die grossen Mengen „Myelin“ in diesem Organe. Lecithin liefert ja auch die von VIRCHOW (275) zuerst beschriebenen Myelinfiguren.

(Dass übrigens „Myelin“ als solches keine besondere chemische Substanz ist, dürfte ja bekannt sein. Der von VIRCHOW gegebene Begriff des Myelins wurde bald von BENEKE (276) erschüttert, der eine andere Theorie aufstellte. Beiden trat dann LIEBREICH (277) entgegen, der das Auftreten der Myelinfiguren an die Anwesenheit von „Protagon“ knüpfen wollte. Durch die Arbeiten von H. KÖHLER (278) und die Untersuchungen von NEUBAUER (279), dem es gelang, aus reiner Oelsäure und Ammoniak „in wunderbarer Schönheit die Myelinformen in wenigen Secunden darzustellen, wurde allmählich das „Myelin“ aus der Reihe der chemischen Formen gestrichen und in das Gebiet der physikalischen Phänomene verwiesen.) Es giebt nur eine zuverlässige Methode der quantitativen Bestimmung des Lecithins, welche von HOPPE-SEYLER (280) zuerst beschrieben und angewendet worden ist. Diese Methode wurde bei den folgenden Bestimmungen befolgt. Letztere bezogen sich auf Pferde- und Rindsnebennieren.

Die Organe wurden immer ganz frisch, meist noch warm dem eben geschlachteten Thiere entnommen, dann sorgfältig mit Pincette, Messer und Scheere möglichst und fast ganz von dem einhüllenden Fettgewebe befreit und dann nach schnellem Abspülen in Wasser mit der Scheere in möglichst kleine Stückchen zerschnitten, um dem einwirkenden Extractionsmittel möglichst viel Angriffspunkte zu bieten. Die Stücke wurden über einem Kolben, in den sie kommen sollten, zerschnitten, so dass der dabei abträufelnde Saft in denselben floss. Die benutzten Instrumente wurden gleichfalls mit derselben Flüssigkeit, die zur Aufnahme der Stücke dienen sollte, abgespült. Ein kleiner Theil der zur

Verfügung stehenden Substanz wurde in den Trockenschrank gebracht und dort 2 Tage bis zur Gewichtsconsistenz belassen, um das Verhältniss der Trockensubstanz zur frischen zu bestimmen. Diese Substanz konnte, weil dabei das Lecithin sich zersetzen musste, nicht mehr in die weitere Behandlung eingeschlossen werden. — Die in den einzelnen Kolben befindlichen zerschnittenen Organe wurden mit 96 %-igem Alkohol extrahirt und über Nacht stehen gelassen, am folgenden Tage ganz fein zerrieben und in den Kolben zurückgespült. In diesem Kolben wurden sie dann immer mehrere Tage belassen, um dem Alkohol Zeit zur erschöpfenden Einwirkung zu lassen.

Aether wurde zunächst zur Extraction nicht genommen, weil bekanntlich durch ihn nicht das ganze Lecithin aus dem Eidotter entfernt werden kann, und die Möglichkeit der Annahme HOPPE-SEYLER'S (281), dass es sich im Eidotter mit anderen Stoffen in einer Verbindung befinde, die der Aether nicht ganz zu lösen vermöge, für die Nebennieren nicht ausgeschlossen erschien; geben ja doch die rothen Blutkörperchen, nachdem sie mit Aether erschöpfend extrahirt sind, an Weingeist noch viel Lecithin ab (282), und selbst bei Pflanzensamen ergeben sich nach den Versuchen von E. SCHULZE und E. STEIGER (283) die gleichen Verhältnisse.

Die Behandlung mit Alkohol wurde so lange fortgesetzt, als von diesem noch etwas aufgenommen wurde. Die einzelnen Extracte wurden vereinigt und mit der 4-fachen bis 5-fachen Menge Aether versetzt, wodurch in den Alkohol übergegangene Spuren von Salzen abgeschieden werden. — Nachdem die Flüssigkeit nach längerem Stehen sich geklärt hatte, wurde filtrirt und der Aether abdestillirt. Der Rückstand wurde mit ca. 4 g Aetzkali auf dem Wasserbade mehrere Stunden lang digerirt.

Dabei nahm jedesmal die Flüssigkeit, die vorher stets hellgelb gefärbt war (genau ebenso wie die Eidotter-Extracte) einen dunkelbraunen oder röthlichen Farbenton an¹⁾.

(Die in dem Kolben, wo der Aetherzuguss erfolgt war, noch restirenden Salze wurden in Wasser gelöst, mit der Spülflüssigkeit des Filters vereint und aufbewahrt, um später bei Bestimmung der anorganischen phosphorsauren Salze mit verwandt zu werden.)

Die mit Aetzkali versetzte und gekochte Flüssigkeit — wobei Lecithin und Fette verseift werden — wurde nun durch Destillation vom Alkohol befreit, wobei eine tief dunkelbraun gefärbte flüssige Masse zurückblieb, die nach Erkalten mit wasserfreiem Aether mehrmals ausgeschüttelt wurde, behufs Aufnahme des Cholesterins, das etwa vorhanden

1) Schon VULPIAN (284) erwähnte diesen und hielt ihn für etwas Charakteristisches bei den Nebennieren: allein VIRCHOW wies schon vor langer Zeit darauf hin, dass er auch für das Parenchym anderer Organe, wie Milz, Leber, Nieren u. s. w., diese Färbung nach Einwirkung kaustischer Alkalien habe eintreten sehen und sie also keine solche Bedeutung habe.

wäre. In den Aether geht stets ein Farbstoff mit hinein, so dass er hellgelb erscheint, während die unten stehende, alkalisch reagierende wässrige Flüssigkeit rothbraun oder dunkelbraun oder schwarz aussieht. Die untenstehende braune Flüssigkeit wurde dann in eine Porzellanschale abgelassen, der noch im Scheidetrichter befindliche, gelber gefärbte Aether, falls er alkalisch reagirte, nochmals mit Wasser ausgewaschen und dieses in dieselbe Porzellanschale, welche die Seifenlösung enthielt, gebracht; es wurden einige Gramm Salpeter zugesetzt, um schon jetzt für die spätere Einschmelzung mit Soda und Salpeter eine innigere Mischung zu erzielen, und dann bis zur Trockne eingedampft; die trockene braune Masse wurde mit Soda verrieben und allmählich in einem Silbertiegel eingeschmolzen, dann in Wasser gelöst, filtrirt, mit Salpetersäure angesäuert und mit molybdäns. Ammon. versetzt. Da zur Lösung der Schmelze viel Wasser nöthig ist, ist es absolut geboten, gehörig einzudampfen, weil ja sonst ein Theil des phosphor-molybdänsauren Ammoniums gelöst bleibt. Letzteres wurde nach 24 Stunden auf ein Filter gebracht, mit Ammonnitrat-Lösung ausgewaschen, in Ammoniak gelöst und in dasselbe Becherglas gespült, in dem vorher die Fällung durch molybdäns. Ammon. erfolgt war; die stark ammoniakalische Lösung wurde mit Magnesiainmischung versetzt, zur Fällung 1 Tag stehen gelassen, der Niederschlag auf ein Filter gebracht, mit Ammoniak ausgewaschen und getrocknet. Der getrocknete Niederschlag wurde gegläht und das gebildete Magnesiumphosphat $Mg_2 P_2 O_7$ gewogen.

Der früher erwähnte gelbe Aether-Auszug, der im Scheidetrichter belassen worden war, wurde in einem grösseren Becherglas vorsichtig abgedampft bis auf eine kleine Menge und dann der Rest in einem gewogenen Becherglas abgedampft, wobei sich Cholesterin ausschied, zunächst noch gelblich gefärbt. — Was dieser Farbstoff ist und ob er — KRUKENBERG (285) nimmt das ja für die Lipochrome an — dem Cholesterin eng verwandt ist, vermag ich nicht zu entscheiden. — Beim Trocknen im Trockenschrank (100°) zersetzte sich der Farbstoff, so dass schliesslich das Cholesterin weiss, rein zurückblieb und durch das Mikroskop wie durch die rothe Färbung seiner Lösung in Chloroform mit conc. Schwefelsäure als solches erkannt wurde.

Ich muss erwähnen, dass ich bei Schüttelung der ätherischen Lösung mit Wasser mit den gleichen Schwierigkeiten zu kämpfen hatte — wegen der sich bildenden Emulsionen — wie SCHULZE und LIKIERNIK (286) in ihren Versuchen, LIKIERNIK (287) weiterhin bei Darstellung des Lupeols und auch Andere bei ähnlichem Verfahren (288), so dass ich in einigen Fällen darauf verzichten musste, das Cholesterin quantitativ zu bestimmen, da mir bei meinen Untersuchungen das 5. Heft der Zeitschr. f. physiol. Chemie 1891 noch nicht vorlag, und ich die, von SCHULZE und LIKIERNIK zur besseren Trennung solcher Emulsionen angegebene Methode des Zufügens von Kochsalzkrystallen zur Flüssigkeit leider nicht in An-

wendung bringen konnte. Uebrigens kommt es mir zunächst auf das Lecithin an; dem Cholesterin habe ich vorläufig weniger Beachtung geschenkt.

Zur Controlprüfung, ob in dem erschöpften Organ noch Cholesterin enthalten sei (letzteres ist ja in kaltem Alkohol nur schwer löslich), wurden diese Rückstände noch mit wasserfreiem Aether extrahirt und der Extract mit alkoholischer Kalilauge behandelt, zur Verseifung der Fette, in 2 Fällen waren nur unmessbare Mengen Cholesterin zu erhalten, aber in einem — aus den Pferdenebnieren — nachdem in den Haupt-Extract die Hauptmenge des Cholesterins hineingegangen war, doch noch etwa 8 mg. — Aus diesem Grunde pflegte ich bei den letzten 3 Untersuchungen (Kalbs- und Rindsnebnieren) nach Erschöpfung des Organs mit Alkohol noch etwa $\frac{1}{8}$ Liter wasserfreien Aether einwirken zu lassen, um den rein ätherischen Extract zu dem alkoholischen, mit 4-facher Aether-Menge versetzten Hauptextract hinzuzubringen.

Die erschöpften Organe, deren Masse nach Einwirkung des Alkohols und Aethers sehr bedeutend reducirt war, wurden mit destillirtem Wasser aus dem Kolben in eine Porzellanschale gespült, mit den vorher erwähnten, in Wasser aufgenommenen Rückständen (der Niederschlag, der durch Zusatz der 4-fachen Aethermenge zu den alkoholischen Extracten entstand, ist gemeint) vereinigt, mit einigen Gramm Salpeter versetzt, bis zur Trockene eingedampft, und nach Schmelzen, unter Zusatz von Soda, in der angegebenen Weise weiter behandelt, um den Gehalt an anorganisch gebundener und Nuclein-Phosphorsäure zu ermitteln.

Erwähnen will ich noch, dass ein einmaliges oder zweimaliges Extrahiren mit Alkohol nicht genügt, um das ganze Lecithin zu erhalten. Bei meiner ersten Untersuchung gingen die ersten beiden alkohol. Extracte, von denen jeder 2 Tage lang eingewirkt hatte, verloren; ich behielt nur den dritten und vierten übrig, behandelte sie aber weiter in der angegebenen Weise, um so daraus schliesslich die Einsicht zu gewinnen, dass sie noch relativ grosse Mengen Phosphorsäure (organisch gebunden), also auch noch grosse Mengen Lecithin enthielten, die bei 4-tägiger Einwirkung des Alkohols nicht ausgezogen waren.

Das Nuclein habe ich bei Berechnung des Phosphorsäure-Gehaltes nicht berücksichtigt, erstens, weil die Methode dann viel complicirter geworden wäre, vor allem aber auch deswegen, weil das Nuclein nicht im entferntesten in solcher Menge wie das Lecithin im Gehirn vorkommt und deswegen meiner Ansicht nach für die Frage nach den Beziehungen zwischen Nebennieren und Nervensystem weniger in Betracht zu ziehen ist.

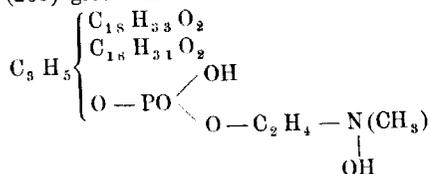
Dass bei der angewandten Methode die später als $\frac{5}{2}\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$ bestimmte Phosphorsäure vom Lecithin herrühren muss, ist wohl fraglos; übrigens habe ich in der ersten qualitativen Untersuchung durch Zersetzen der Seifen mit Salzsäure und Aufnehmen der frei gewordenen Fett-

säuren in wasserfreiem Aether nach dessen Verdunsten und mehrmaligem Umkrystallisiren Krystalle der Fettsäuren in einem Gemenge gewonnen und damit einige Zersetzungsproducte des Lecithins nachgewiesen.

Dass es mehrere Lecithine giebt, je nach den Radicalen der Fettsäuren, die in 2 Hydroxylgruppen des Glycerins für die H-Atome eintreten, und dass wir hier in den Nebennieren ein Gemenge von Lecithinen anzunehmen haben, ist wohl fraglos. Indes dürfte das bei der Berechnung des Lecithins aus der gefundenen Phosphorsäure keine allzu grosse Rolle spielen, und dies um so weniger, als ja gewiss die jeweils in dem Organ angetroffene Menge Lecithin nicht stets dieselbe sein dürfte (ebensowenig wie der Glycogengehalt der Leber stets der gleiche ist).

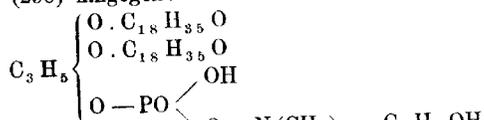
Ich möchte daher auch hier auf den Streit zwischen STRECKER und DIAKONOW über die Constitutionsformel des Lecithins nicht eingehen.

STRECKER (289) giebt ihm die Formel:



$$= C_{42} H_{84} N P O_3. \text{ Moleculargewicht} = 777.$$

DIAKONOW (290) hingegen:



$$= C_{44} H_{90} N P O_3. \text{ Moleculargewicht} = 807.$$

Ich legte DIAKONOW's Lecithinformel meinen Berechnungen zu Grunde
In ihr beträgt der P-Gehalt = 3,84138 %.

I.

Nebennieren eines 16-jährigen Pferdes.

100 Theile frische Substanz ergaben 16,853 % Trockensubstanz.

verwendet sind: 11,42 g frische Substanz,

berechnet = 1,92463 g Trockensubstanz.

Lecithin-Phosphorsäure,

bestimmt als $Mg_2 P_2 O_7 = 0,0675 \text{ g}$

folglich P = 0,01886 „

folglich Lecithin-Menge = 0,4908 „

also Lecithin $\left\{ \begin{array}{l} = 4,2973 \% \text{ des frischen Organs} \\ = 26,018 \text{ „ der Trockensubstanz.} \end{array} \right.$

Cholesterin = 0,1888 g

Cholesterin = 1,653 % des frischen Organs

= 9,809 „ der Trockensubstanz

II. und III.

Rindsnebenieren 3-jähriger Rinder.

Diese Untersuchungen behandelten Rinden- und Marksubstanz getrennt, um etwaige Unterschiede festzustellen. Es wurde, nachdem die Organe in der Längsrichtung durchschnitten waren, mit dem anatomischen Messer und Pincette die Marksubstanz herausgeschnitten, in der Art, dass die Führungslinie des Messers immer an der Grenze in der Marksubstanz blieb, so dass diese ganz rein erhalten wurde, während natürlich bei der Rindensubstanz sich kleine Beimengungen von Marksubstanz befinden mussten, was aber wohl nicht sehr in Betracht kommt. Der auf dem Teller bei der Führung des Messers herausquellende Saft, wurde — weil der Marksubstanz zugehörig — mit Alkohol in den Kolben der Marksubstanz gespült.

100 Theile frische Substanz ergaben 16,54 % Trockensubstanz.

Rindensubstanz:

verwendet wurden 40,35 g frische Substanz

berechnet = 6,67389 g Trockensubstanz

Lecithin-Phosphorsäure:

bestimmt als $Mg_3 P_2 O_7$ = 0,1334 g

folglich P = 0,03726 „

folglich Lecithin-Menge = 0,97012 „

also Lecithin $\left\{ \begin{array}{l} = 2,40\% \text{ des frischen Organs} \\ = 14,53\% \text{ der Trockensubstanz} \end{array} \right.$

Anorgan. geb. + Nuclein-Phosphorsäure:

bestimmt $Mg_2 P_2 O_7$ = 0,3480 g

P = 0,1061 „

$H_2 PO_4$ = 0,3354 g

$H^3 PO_4$ = $\left\{ \begin{array}{l} 0,831\% \text{ des frischen Organs} \\ 5,028\% \text{ der Trockensubstanz} \end{array} \right.$

Marksubstanz:

verwendet wurden 9,75 g frische Substanz

berechnet = 1,61265 g Trockensubstanz.

Lecithin-Phosphorsäure:

bestimmt als $Mg_2 P_2 O_7$ = 0,06041 g

folglich P = 0,01687 „

folglich Lecithin-Menge = 0,43961 „

also Lecithin $\left\{ \begin{array}{l} = 4,50882\% \text{ des frischen Organs} \\ = 27,2609\% \text{ der Trockensubstanz} \end{array} \right.$

Anorgan. geb. + Nuclein-Phosphorsäure:

bestimmt $Mg_2 P_2 O_7$ = 0,0614 g

P = 0,01723 „

$H_3 PO_4$ = 0,05447 g

$H_3 PO_4$ = $\left\{ \begin{array}{l} 0,55866\% \text{ des frischen Organs} \\ 3,3775\% \text{ der Trockensubstanz} \end{array} \right.$

Aus den Resultaten der bisher getrennt behandelten Rinden- und Marks-substanzen ergibt sich nun für die ganzen Organe:

IV.

Verwendet wurden zusammen 50,10 g frische Nebennieren,
berechnet = 8,486 g Trockensubstanz.

Lecithin-Phosphorsäure:

bestimmt $Mg_2 P_2 O_7 = 0,19381$ g
 folglich P = 0,05413 „
 folglich Lecithin-Menge = 1,40973 „
 also Lecithin $\left\{ \begin{array}{l} = 2,81383\% \text{ der frischen Substanz} \\ = 16,6114\% \text{ der Trockensubstanz.} \end{array} \right.$

Anorgan. geb. + Nuclein-Phosphorsäure:

bestimmt $Mg_2 P_2 O_7 = 0,4094$ g
 P = 0,12333 „
 $H_3 PO_4 = 0,38987$ „
 $H_3 PO_4 = \left\{ \begin{array}{l} 0,7781\% \text{ des frischen Organs} \\ 4,592\% \text{ der Trockensubstanz.} \end{array} \right.$

V.

Rindsnebennieren (vom 2-jähr. Rind):
 verwendet wurden = 18,25 g frische Subst.
 berechnet = 2,922 „ Trockensubst.

Lecithin-Phosphorsäure:

bestimmt $Mg_2 P_2 O_7 = 0,0610$ g
 folglich P = 0,01704 „
 also Lecithin-Menge = 0,4696 „
 Lecithin = $\left\{ \begin{array}{l} 2,573\% \text{ d. frisch. Org.} \\ 16,071\% \text{ d. Trockensubst.} \end{array} \right.$

VI.

Rindsnebennieren (vom 2-jähr. Rind):
 verwendet wurden = 17,70 g frische Subst.
 berechnet = 2,835 „ Trockensubst.

Lecithin-Phosphorsäure:

bestimmt $Mg_2 P_2 O_7 = 0,0843$ g
 folglich P = 0,0235 „
 also Lecithin-Menge = 0,6127 „
 Lecithin = $\left\{ \begin{array}{l} 3,4502\% \text{ d. frisch. Org.} \\ 21,964\% \text{ d. Trockensubst.} \end{array} \right.$

Bei V. und VI. konnte wegen Schliessung des Laboratoriums die anorganisch gebundene Phosphorsäure nicht mehr quantitativ bestimmt werden.

Die Verschiedenheit der gefundenen Lecithinmengen erklärt wohl der Leser selbst aus verschiedenen physiologischen Zuständen des Organs.

Der Reichthum der Nebennieren an Lecithin ist in höchstem Grade überraschend.

Die Bedeutung der gefundenen Werthe wird erst recht ersichtlich, wenn man sie mit dem Lecithingehalt anderer Organe vergleicht.

Es enthalten:

	100 Theile trock. Blutkörperchen v. Menschen	Lecithin = 0,35—0,72
291)	„ „ „ „ „ Hund	.. = 0,59
	„ „ „ „ „ d. Gans	.. = 0,46
292)	„ „ Pfortaderblut v. Hund	.. = 0,245
	„ „ Lebervenenblut v. „	.. = 0,290
293)	„ „ Schafblutserum	.. = 0,068
294)	„ „ menschlicher Chylus (der sich in die Pleura oder Peritonealhöhle ergossen hatte und durch Punction erhalten war)	.. = 0,083
295)	„ „ menschlicher Eiter	.. = 0,015—0,056
	„ „ weisse getrockn. Gehirnsust. v. Rinde	.. = 9,9
296)	„ „ graue „ „ „ „	.. = 17,24
	„ „ „ frische „ „ „	.. = 3,17
297)	„ „ normale Galle v. Menschen	.. = 0,53
298)	„ „ Leichengalle „ „	.. = 0,017
299)	„ „ frisch seccern. Galle v. Hunde	.. = 0,12
	„ „ „ Blasengalle „ „	.. = 0,13—0,45
300)	„ „ Hühnereidotter (unbebrütet)	.. = 3,9
	„ „ „ (am 10. Tage d. Bebrütung)	.. = 3,1
	„ „ Netzhaut v. Rinde	.. = 2,08—2,89
301)	„ „ „ „ Schweine	.. = 0,95
	„ „ Cataractlinsen (auf trock. Subst. ber.)	.. = 0,8—4,52
302)	„ „ normal. Linsen	.. = 0,23
303)	„ „ Bürzeldrüsensecret	.. = 2,33.

100 g Pferdeblut mit 34,4 g Blutkörperchen und 12,8 g festen Stoffen enthalten nur 0,418 g Lecithin + Cholesterin + anderen organ. Stoffen.

100 g Blutkörperchen mit 36,7 g festen Stoffen enthalten nur 1,2 g Lecithin + Cholest. + anderen organ. Stoffen (s. LANDOIS, Lehrbuch der Physiologie, S. 49). — Der Lecithingehalt trockner Blutkörperchen beträgt höchstens 0,72 %.

Nirgends im Körper finden wir in einem Organ derartige Lecithin-Mengen wie in den Nebennieren, ausser im Centralnervensystem. Ich verweise auf PETROWSKY'S (27) bekannte Untersuchungen und die in obiger Tabelle angegebenen Zahlen. Er fand für das Gehirn des Kalbes in 100 Theilen getrockneter Substanz:

graue Substanz: weisse Substanz:

Lecithin = 17,2402 9,9045.

Für die frische wasserhaltige graue Substanz berechnet, ergibt sich Lecithin = 3,17 %.

Dass also vor allem die Ganglienzellen sehr reich an Lecithin sind und folglich das Lecithin für ihre Function und ihren Stoffwechsel von Bedeutung sein muss, ist wohl nicht zu bezweifeln.

Ich behalte mir vor, die analytischen Untersuchungen der Nebennieren noch weiter auszudehnen und Lecithinbestimmungen in grösserer Zahl vorzunehmen.

Rückblick.

Wenn ich am Ende dieser Arbeit nochmals ganz kurz die wichtigsten Punkte hervorheben darf, so erlaube ich mir, auf Folgendes aufmerksam zu machen:

Wir finden:

1) bei Erkrankung der Nebennieren: bisher unerklärte Erscheinungen von Seiten nervöser Apparate (beim Morbus Addisoni);

2) bei Erkrankung der Nebennieren: häufig eine eigenthümliche Färbung der Haut, die nur eine secundäre Folge sein kann von Erkrankungen im Nervensystem;

3) bei Exstirpation der Nebennieren: Veränderungen im Central-Nervensystem (TIZZONI);

4) beim Fehlen oder mangelhafter Entwicklung der Nebennieren fast immer unvollkommene Bildung oder Defecte des Gehirns;

Die Verbindung dieser Thatsachen war uns bis jetzt ein Räthsel.

5) Wir sind durch anatomische und pathologische Verhältnisse gezwungen, anzunehmen, dass die Nebennieren drüsige Organe sind.

Und wir finden nun:

6) das Lecithin — einen der wichtigsten Stoffe für das Nervensystem — in grosser Menge in den Nebennieren, dann feiner vertheilt im Blut und in der Lymphe, um es im Gehirn und Nervensystem wiederzufinden. Am Ende meiner Ausführungen über Morbus Addisoni habe ich schon einiges in Bezug auf die Verbindung dieser Thatsachen bemerkt; sie eröffnen ein Feld für weitgehende Schlussfolgerungen; ziehen möchte ich dieselben — wie schon gesagt — erst dann, wenn ich weitere Untersuchungen — besonders auch solche der menschlichen Nebennieren — zum Abschluss gebracht haben werde.

Am Schlusse dieser Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Prof. E. BAUMANN für seine gütige Unterstützung und Anleitung, Herrn Prof. E. ZIEGLER für das lebenswürdige Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte, ferner Herrn Dr. AUTENRIETH für das freundliche Entgegenkommen bei meinen Arbeiten im Laboratorium, und Herrn Thierarzt METZ für seine persönliche Mühewaltung bei Beschaffung des Untersuchungsmaterials hiermit öffentlich meinen besten Dank auszusprechen.

Literatur und Anmerkungen.

- 1) HALLER, Elem. physiolog.
- 2) KULMUS in HALLER's Elem. physiol., 1775, VIII, p. 65.
- 3) CRUKSHANK, Geschichte und Beschreibung der einsaugenden Gefässe. A. d. Engl. von LEUWIG, 1787, S. 139.
- 4) MECKEL, Abhandlungen aus d. menschl. u. vergl. Anat. u. Physiol., Halle 1806, S. 164 ff.
- 5) NAGEL, MÜLLER's Archiv, 1836, S. 366 ff.
- 6) BERGMANN, Dissert. inaug.: De gland. suprarenal. Göttingen 1839.
- 7) RAYER, s. BURGER, Die Nebennieren und der Morbus Addison. Berlin, 1883 (Hirschwald).
- 8) WEIGERT, Virchow's Archiv, Bd. C. Hemicephalie und Aplasie der Nebennieren, S. 176—179.
- 9) MAGNUS, Inaug. Dissert., Königsberg 1889.
- 10) ZANDER, Ueber functionelle und genetische Beziehungen der Nebennieren zu andern Organen, speziell zum Grosshirn. Beitr. z. path. Anat. u. allg. Pathol. von E. ZIEGLER, Bd. VII, 1890.
- 11) ALEX. ECKER, Der feinere Bau der Nebennieren, Braunschweig 1846.
- 12) H. FREY, On the suprarenal capsules in Todd Cyclopaedia of Anatomy and Physiology, London 1849, October, p. 827 ff.
- 13) LUSCHKA, Der Hirnanhang und die Steissdrüse; Anatomie de Bauches. Tübingen 1863.
- 14) KÖLLIKER, Lehrb. d. Histol., 5. Aufl. S. 514, und Handb. d. mikroskop. Anatomie, Leipzig 1854, II, 2, S. 386.
- 15) LEYDIG, Lehrb. d. Histol. d. Menschen und der Thiere. Frankfurt a. M. 1857.
- 16) TODD u. BOWMAN, The physiological anatomy and physiology. London 1859.
- 17) AUG. MOERS, Ueber den feineren Bau der Nebenniere. VIRCH. Arch., Bd. XXIX, S. 357.
- 18) J. ARNOLD, Ein Beitrag zu der feineren Structur und dem Chemismus der Nebennieren. VIRCHOW's Arch., Bd. XXXV, S. 104.
- 19) H. STILLING, Zur Anat. der Nebennieren. VIRCH. Arch., Bd. CIX, S. 324—346.
- 20) A. v. BRUNN, Beitrag zur Kenntniss des feineren Baues und der Entw. d. Nebenniere. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. VIII, 1872.

- 21) BRAUN, Bau und Entw. d. Nebennieren bei Reptilien. Arb. a. d. zoolog. Institut zu Würzburg, Bd. V, 1879.
- 22) BALFOUR, Ueber die Entw. u. d. Morphologie der Suprarenalkörper. Biolog. Centrabl., 1881, Nr. 5.
- 23) WELDON, On the head kidney of *Bdellostoma* with a suggestion as to the origin of the suprarenal bodies. Quarterly Journal of Microscopical Science, Vol. 24, 1884.
- 24) JANOSIK, Bemerkungen über die Entw. d. Nebennieren. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. XXII, 1883, S. 738—746, 1 Tfl.
- 25) G. v. MIHALKOVICS, Untersuchungen über d. Entw. d. Harn- u. Geschlechtsappar. der Amnioten. Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Histol., Bd. II, 1885.
- 26) KÖLLIKER, Entwickel.-Gesch. d. Menschen u. d. höhern Thiere, 2. Aufl. Leipzig 1879, u. Grundriss d. Entwickel.-Gesch., 2. Aufl. Leipzig 1884.
- 27) BRAUN, l. c.
- 28) BALFOUR, l. c.
- 29) MITSUKURI, On the development of the suprarenal bodies in Mammalia. Quarterly Journ. of Microsc. Science, Vol. 22.
- 30) M. GOTTSCHAU, Ueber Nebennieren der Säugetiere, speciell über die des Menschen. Sitz.-Ber. d. Würzburger medic. Gesellsch., 1882. — Ueber d. Nebennieren d. Säugethiere. Biolog. Centrabl., Bd. III, 1883, 18. — Structur und embryonale Entw. d. Nebennieren bei Säugethierch. Arch. f. Anat. u. Phys., Anat. Abtheil., 1883, S. 412 bis 458.
- 31) JANOSIK, l. c.
- 32) ROB. REMAK, Ueber ein selbständiges Darmnervensystem, Berlin 1847, S. 25.
- 33) v. BRUNN, l. c.
- 34) MECKEL, l. c.
- 35) ECKER, Artikel: Blutgefäßdrüsen, in WAGNER's Handwörterbuch der Physiologie, Bd. IV, S. 128 ff.
- 36) MILNE EDWARDS, Leçons sur la physiologie et l'anatomie comparée de l'homme et des animaux. Tome VII, Paris 1878, S. 627.
- 37) GEGENBAUR, Grundr. d. vgl. Anat., 2. Aufl. Leipzig 1878.
- 38) R. WIEDERSHEIM, Lehrb. d. vergl. Anat. d. Wirbelthiere.
- 39) Derselbe, Grundr. d. vergl. Anat. d. Wirbelth., Jena 1888, S. 379 bis 381.
- 40) J. G. ZELLWEGER, Untersuchungen über die Nebennieren. Frauenfeld 1858.
- 41) VULPIAN, Comptes rendus 1856, Tome XLIII, p. 663 u. 665; Gaz. méd. de Paris, 1856, No. 4.
- 42) VIRCHOW, s. Archiv, Bd. XII, S. 481—483.
- 43) ARNOLD, l. c.
- 44) BROWN-SÉQUARD, Arch. général. 1856.
- 45) ADDISON, On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London 1855.
- 46) GRATIOLET, Comptes rendus, 1856, p. 468.
- 47) PHILIPPEAUX, Comptes rendus, 1856, p. 904 u. 1155.
- 48) HARLEY, British and Foreign Med.-chir. Review 1858.
- 49) SCHIFF, L'Imparziale, 1863.
- 50) NOTHNAGEL, Zeitschr. f. klin. Medicin, I, S. 77.

- 51) BURGER, Die Nebennieren und der Morbus Addison. Berlin 1883 (Hirschwald).
- 52) HARLEY, l. c.
- 53) TIZZONI, Ueber die Wirkung der Exstirp. auf Kaninchen. E. ZIEGLER's Beitr. z. path. Anat. u. allem. Path., Bd. VI, 1889.
- 54) A. STILLING, VIRCH. Arch., Bd. CVIII und CXVIII, p. 569. E. ZIEGLER's Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., 1890, S. 654.
- 55) Derselbe, A propos de quelques expériences nouvelles sur la maladie d'ADDISON. Rev. de méd., 10. oct. 1890, p. 808. — E. ZIEGLER's Centralbl. f. allg. Path. und path. Anat., 1891, S. 121.
- 56) PONFICK, VIRCH. Arch., Bd. CXVIII, 1889, S. 209.
- 57) MARTINOTTI, Ueber Hyperplasie und Regeneration der drüsigen Elemente in Beziehung auf ihre Functionsfähigkeit. E. ZIEGLER's Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat. 1890, S. 634.
- 58) s. BURGER, l. c., S. 6.
- 59) MÜLLER, Handb. d. Phys., Bd. I, S. 558.
- 60) BISCHOFF, Entwickel.-Gesch. der Säugethiere u. d. Menschen, Bd. VII, v. S. Th. v. SÖMMERING.
- 61) ECKER, l. c.
- 62) ZANDER, E. ZIEGLER's Beitr. z. path. Anat. u. allem. Path., Bd. VII, 1890, S. 449 u. 450.
- 63) BURGER, l. c., S. 21 u. 56.
- 64) AUG. MOERS, Zur Anatomie der Nebennieren. VIRCH. Arch., Bd. XXIX, S. 336—357.
- 65) J. ARNOLD, Ein Beitrag zu der feineren Structur u. d. Chemismus der Nebennieren. VIRCH. Arch., Bd. XXXV, S. 65—106.
- 66) H. STILLING, Zur Anatomie der Nebennieren. VIRCH. Arch., Bd. CIX, S. 324—346.
- 67) ECKER, l. c.
- 68) AUG. MOERS, l. c., S. 346.
- 69) LUSCHKA, Anatomie des Bauches, S. 372.
- 70) ARNOLD, l. c., S. 76.
- 71) KÖLLIKER, l. c.
- 72) H. STILLING, l. c., S. 324.
- 73) HENLE, s. Zeitschr. f. rat. Med., Bd. XXIV, Heft 1.
- 74) EBNER, Ueber die Anfänge der Speichelgänge in den Speicheldrüsen. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. VIII.
- 75) SCHWALBE, Beiträge zur Kenntniss der Drüsen in den Darmwandungen. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. VIII.
- 76) EBSTEIN, Beitr. z. Lehre v. Bau d. sogen. Magenschleimdrüsen. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. VI.
- 77) MERKEL, Die Stützzellen der menschlichen Hoden. REICHERT's Arch., 1871.
- 78) WIEDERSHEIM, Kopfdrüsen der geschwänzten Amphibien. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. XXVII, Heft 1.
- 79) SARIOTTI, Ueber d. f. Bau d. Pankreas. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. V.
- 80) BOLL, Arch. f. mikrosk. Anat., 1869.
- 81) KÖLLIKER, Handb. d. Gewebelehre.
- 82) LANGERHANS, Beitr. z. mikrosk. Anat. der Bauchspeicheldrüse. Diss. Berlin 1869.
- 83) Schwalbe, l. c.
- 84) EWALD, Beitr. z. Histol. u. Physiol. der Speicheldrüsen. Dissert. Berlin 1870.

- 85) PFLÜGER, s. STRICKER'S Handb., Cap. XIV, S. 307.
- 86) WIEDERSHEIM, Die feineren Structurverhältnisse der Drüsen im Muskelmagen der Vögel. Arch. f. mikr. Anat., Bd. VIII.
- 87) NUSSBAUM, Arch. f. mikr. Anat., Bd. XIII.
- 88) C. WENDT, Ueber die HARDER'Sche Drüse. Dissert. Strassburg 1877.
- 89) HEIDENHAIN, Beitr. z. Histol. u. Physiol. d. Dünndarmschleimhaut. PFLÜGER'S Archiv, 1888, Supplem.
- 90) FREY, Histologie und Histochemie, Leipzig 1876, S. 477.
- 91) MOERS, l. c., S. 351.
- 92) ARNOLD, l. c., S. 84.
- 93) s. ARNOLD, l. c., S. 80.
- 94) J. MÜLLER, HILDEBRANDT'S Anatomie, Bd. IV.
- 95) NAGEL, MÜLLER'S Archiv, 1836, S. 366.
- 96) HASSAL, Mikrosk. Anat., 11. u. 12. L.
- 97) FR. ARNOLD, Handb. d. Anat. II, 1.
- 98) ECKER, Der feinere Bau der Nebennieren. Braunschweig 1846.
- 99) GERLACH, Gewebelehre.
- 100) FREY, l. c. S. 478 u. 479.
- 101) LEYDIG, Histologie, 1859.
- 102) LUSCHKA, l. c.
- 103) KÖLLIKER, Gewebelehre 1852.
- 104) MOERS, l. c., S. 352—354.
- 105) JOESTEN, Arch. f. Heilkunde.
- 106) J. ARNOLD, l. c. S. 93 u. f.
- 107) VOLKMANN, Hämodynamik, 1850, S. 273.
- 108) v. BRUNN, SCHULZE'S Archiv, Bd. VIII.
- 109) CRUKSHANK, l. c.
- 110) FR. ARNOLD, Anatomie, II, S. 215 u. 627.
- 111) MOERS, l. c., S. 354.
- 112) SAPPEY, Description et iconographie des vaisseaux lymphatiques. 1885, p. 122, pl. 46. Fig. 3, 4, 5, 9.
- 113) H. STILLING, VIRCH. Arch., Bd. CIX, S. 331.
- 114) EBERTH, STRICKER'S Handb. d. Gewebelehre, I, S. 512.
- 115) GRANDRY, Journ. de l'Anat. et de la Physiol. 1867.
- 116) F. HOLM, Wiener Sitz.-Ber., Bd. LIII, Abth. 1, S. 314.
- 117) VIRCHOW, s. Archiv, Bd. XII, S. 483.
- 118) E. WENDT, Ueber die HARDER'Sche Drüse der Säugethiere. Dissert. Strassburg 1877, S. 27.
- 119) }
120) } HOPPE-SEYLER, Physiol. Chemie, 1881, S. 674—676.
- 121) MERING u. MINKOWSKI, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. XXVI, Heft 5 u. 6, s. a. Berl. klin. Wochenschr., 1890, No. 8, S. 167.
- 122) LÉPINE u. BARRAL, Archiv méd. expér., März 1891; Lyon médic., 15. Febr. 1891, S. 251; Lyon médic., 1890: Comptes rendus, 23. Febr. 1891; Comptes rendus, 19. Jan. 1891; s. a. Berl. klin. Wochenschr., 1891, No. 19.
- 123) RENAULT, Essai d'une nomenclature méthodique des glandes. Arch. de physiolog., 1881, p. 326.
- 124) FANO u. ZANDA, Contributo alla fisiologia del corpo tiroide. Arch. per le scienze med., Vol. XIII, 1890, p. 365. S. a. F. ZIEGLER'S Centralbl. für allgem. Path. u. path. Anat., 1890, S. 200.
- 125) BURGER, l. c., S. 25.

- 126) HENNINGS, Inaug. Dissert. Kiel, 1880.
127) RAYER, l'Expérience, 1837.
128) WALLMANN, Zeitschr. d. Gesellsch. d. Aerzte in Wien, 1859, 17.
129) CHIARI, Wien. med. Presse, XXI, 44, 1880.
130) PENZOLDT u. FLEISCHER, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. XXVI, 1880; SCHMIDT's Jahrbücher, Bd. CXCI, No. 9, 1881.
131) CHVOSTEK, Wiener Klinik, 8 u. 9, 1880.
132) } VIRCHOW, Die krankhaften Geschwülste, II.
133) }
134) DÜDERLEIN, VIRCH. Arch., Bd. XX, S. 408.
135) KUSSMAUL, Würtzh. med. Zeit., 1863.
136) BOSENSTEIN, VIRCH. Arch., Bd. LXXXIV.
137) F. FRÄNKEL, VIRCH. Arch., Bd. CIV.
138) WATTMANN, Zeitschr. d. k. k. Aerzte zu Wien, 1860, No. 50, s. a. VIRCH. Arch., Bd. XXV.
139) STÝBR, Sbornik lékařský, Bd. IV, Heft 1, s. a. Oesterr.-Ungar. Centralblatt f. d. med. Wissenschaft, 1891, No. 1.
140) WEICHELBAUM, VIRCH. Arch., Bd. LXXXV.
141) DAGONEY, Zeitschr. f. Heilk., VI, 1885.
142) GRAWITZ, VIRCH. Arch., Bd. XCIII.
143) s. ZIEGLER, Lehrbuch der pathol. Anat., I. S. 246.
144) R. BENKE, Zur Lehre von der Versprengung von Nebennierenkeimen in die Niere: nebst Bemerkungen zur allgemeinen Onkologie. E. ZIEGLER's Beitr. zu path. Anat. u. allg. Pathol., 1891, Bd. IX, S. 440 bis 487.
145) Derselbe, ibid., S. 452.
146) Derselbe, ibid., S. 452 u. 453.
147) Derselbe, ibid., S. 448.
148) ECKER, Der feinere Bau der Nebennieren. Braunschweig, 1846, S. 34.
149) s. { MARCHAND, VIRCH. Arch., Bd. XCII.
CHIARI, Zeitschr. f. Heilk., V, 1884.
DAGONEY, Zeitschr. f. Heilk., VI, 1885.
150) R. WOLF, Ein Fall von accessoriischer Schilddrüse. LANGENBECK's Archiv, Bd. XXXIX, Heft 1, 1889: s. a. ZIEGLER's Centralblatt f. allgem. Pathol. und pathol. Anatomie, 1890, S. 96.
151) OTTO, Handbuch der pathol. Anat. d. Menschen u. d. Thiere, Breslau, 1814, S. 313.
152) MECKEL, Handbuch d. pathol. Anat., Bd. I, S. 642.
153) FÖRSTER, Die Missbild. d. Menschen, Jena 1861, S. 125.
154) KLEBS, Pathol. Anat., I.
155) BIRCH-HIRSCHFELD, s. d. Arbeit ZANDER's in E. ZIEGLER's Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol., Bd. VII, 1890.
156) MERKEL, Handb. d. spec. Path. u. Therap. von v. ZIESSSEN, Bd. VIII, 2. Hälfte, S. 281—314: Die Krankheiten der Nebennieren.
157) TIEDEMANN, Anatomie d. kopflosen Missgeburten. Landshut 1813, 4 Tafeln.
158) VOGLI, Fluidi nervi historia, Bononiae 1720, p. 38.
159) MONRO, Description of a human monster with remarks. Transact. of the R. Society of Edinburgh, Vol. III, 1794.
160) GOUBRAIGNE, Opera, Vol. II, Part. 3, Cap. 2.
161) WINSLOW, Observation anatom. sur un enfant né sans tête, sans col etc. Mém. de l'Acad. des sciences de Paris, Ann. 1740, p. 586.

- 162) BUSCH, Beschreibung zweier merkwürdiger menschlicher Missgeburten, Marburg, 1803, 4, S. 3.
- 163) ZANDER, Ueber functionelle und genetische Beziehungen der Nebennieren zu andern Organen, speciell zum Grosshirn. E. ZIEGLER'S Beitr. z. path. Anat. u. allgem. Pathol., Bd. VII, 1890.
- 164) Derselbe, *ibid.*, S. 465—471.
- 165) HEWSON, Philosoph. Transact., Vol. XLV, Part., II, p. 315.
- 166) MECKEL, l. c.
- 167) METZGER, In der Note „e“ zu SÖMMERING'S Uebersetzung von HALLER'S Element. physiolog.
- 168) WINSLOW, l. c.
- 169) SÖMMERLING, Beschreibungen und Abbildungen einiger Missgeburten, 1792, § 12.
- 170) LOMER, VIRCH. Arch., Bd. XCVIII, S. 366.
- 171) C. WEIGERT, VIRCH. Arch., Bd. C, S. 176—179.
- 172) Derselbe, *ibid.*, S. 177.
- 173) R. MAGNUS, Ueber das anatom. Verhalten der Nebennieren etc. bei Hemicephalen. Inaug. Diss. Königsberg 1889.
- 174) ZANDER, l. c.
- 175) JOH. FR. MECKEL, Handb. d. path. Anat., Leipzig 1812, 8^o, Bd. I, S. 644.
- 176) KLEIN, Specimen inaug. sistens monstrorum descript., Stuttgart 1793, p. 11 u. 24.
- 177) BAYLE: ROUX, Journ. de méd., T. XXV, p. 518.
- 178) E. H. WEBER, Handb. d. Anatom. d. Menschen, 4. Aufl. Braunschweig 1832, Bd. IV, p. 355.
- 179) KNACKSTEDT, Anatom. chirurg. med. Beobachtungen, Petersburg 1797, S. 255.
- 180) E. KLEBS, Handb. d. pathol. Anat., Berlin, 1876, 2. Abth., S. 568.
- 181) R. MAGNUS, l. c., S. 20.
- 182) Derselbe, *ibid.*, S. 28 u. 29.
- 183) Derselbe, *ibid.*, S. 29 u. 30.
- 184) C. WEIGERT, l. c., S. 177.
- 185) BIDDER u. SCHMIDT, Die Verdauungssäfte u. d. Stoffwechsel. Leipzig u. Mitau 1852.
- 186) BROWN-SÉQUARD, l. c.
- 187) HARLEY, l. c.
- 188) GRATIOLET, l. c.
- 189) PHILIPPEAUX, l. c.
- 190) SCHIFF, l. c.
- 191) NOTHNAGEL, l. c.
- 192) TIZZONI, l. c.
- 193) FOÀ u. PELLACANI, Intorno agli effetti torsivi della diluizione acquosa degli organi freschi. Arch. per le Scienze Med., Vol. III, No. 24, 1879.
- 194) ADDISON, l. c.
- 195) NOTHNAGEL, l. c.
- 196) FOÀ, Contribuzione allo studio della malattia dell'ADDISON. Rivista clinica di Bologna, 1879, p. 333.
- 197) MAX DÖDERLEIN, VIRCH. Arch., Bd. XX, S. 408.
- 198) H. WATTMANN, Zeitschr. d. k. k. Aerzte zu Wien, 1860, No. 50; VIRCH. Arch., Bd. XXV.
- 199) LEWIN, Ueber Morb. Addis. mit besonderer Berücksichtigung der eigenthüml. Pigment. d. Haut. Charité-Annalen, X, S. 630—726.

- 200) ŠTÝBR, Sborník lékařský, Bd. IV, Heft 1. Oesterr. ungar. Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1891, No. 1.
- 201) F. ROLOFF, Ein Fall von Morb. Addis. mit Atrophie der Nebennieren. E. ZIEGLER's Beitr. z. path. Anat. und allgem. Path., 1891, Bd. IX, S. 329—348.
- 202) J. W. LEGG, The Lancet 1885, p. 1028.
- 203) THOMAS BARLOW, Transact. of the Path. Soc., Vol. XXXVI, p. 433.
- 204) J. HADDEN, *ibid.*, p. 436.
- 205) MONTI, Centralblatt f. klin. Med., 1886, p. 108.
- 206) F. ROLOFF, l. c., s. S. 347.
- 207) Derselbe, s. S. 345.
- 208) HARTUNG, FROBER's Notizen, 1857, Bd. IV, S. 21.
- 209) KÜHN, s. STRÜMPPELL's Lehrb., II, 2, S. 85.
- 210) VERRARDINI, La nuova Liguria medica, No. 30, 1874.
- 211) ARAN, Gaz. des hôp., 1846.
- 212) FLETSCHER, British Med. Journ., 1857.
- 213) s. BURGER, l. c., S. 30.
- 214) v. KAHLDEN, Beiträge zur pathol. Anatomie d. ADDISON'schen Krankheit. VIRCH. Arch., Bd. CXIV, S. 65—112. — Die citirte Stelle s. S. 67.
- 215) J. DIXONMAN, On ADDISON's Disease. The Lancet, 1891, march 21st, 28th, April 4th.
- 216) F. ROLOFF, l. c., S. 332.
- 217) AVERBECK, s. d. Arb. v. KAHLDEN's, S. 97.
- 218) BURGER, l. c.
- 219) AEBY, Centralbl. f. d. medic. Wiss., 1885.
- 220) DEMÉVILLE, Revue méd. de la Suisse Romande, No. 9.
- 221) NOTHNAGEL, Zeitschr. f. klin. Med., I, S. 77.
- 222) EHRMANN, Wiener allgem. med. Zeit., 1884, und Vierteljahrsschr. für Dermat. u. Syphil., 1885—1886.
- 223) KÖLLIKER, Ueber die Entstehung des Pigments in den Oberhautgebilden. Zeitschr. für wissenschaft. Zoologie, 1877, p. 712 ff.
- 224) RIESEL, Arch. f. klin. Med., Bd. VII, S. 34—66.
- 225) RIEHL, Zeitschr. f. klin. Med., X, S. 521—530.
- 226) v. KAHLDEN, l. c., s. S. 112.
- 227) R. SCHULZ, E. ZIEGLER's Centralbl. f. path. Anat. u. allg. Path., 1890, S. 232. Neurolog. Centralbl., 12, 13 u. 14.
- 228) E. ZIEGLER, Lehrb. d. path. Anat., I, S. 73.
- 229) s. EHRMANN (Wien), Sitzungen der dermatolog. Section auf dem X. internationalen Congress. E. ZIEGLER's Centralbl. f. path. Anat. u. allg. Pathol., 1890, S. 644.
- 230) O. LIEBREICH, Ueber die Entstehung der Myelinformen. VIRCH. Arch., Bd. 32, s. S. 387.
- 231) KRUKENBERG, Anl. z. med.-chem. Analyse; Capitel Lipochrome.
- 232) v. NENCKY u. BERDEZ, Ueber die Farbstoffe der melanotischen Sarkome. Arch. f. experim. Pathol., XX.
- 233) BLASCHKO, Ueber das Antipyrin bei der Behandlung von Hautkrankheiten, s. Berl. dermatolog. Vereinig., Sitz. v. 2. Juli 1891; Berl. klin. Wochenschr., 1891, No. 22, S. 546.
- 234) s. EHRMANN (Wien), Sitz. d. dermatol. Section auf d. X. internat. Congr. E. ZIEGLER's Centralbl., 1890, S. 643.
- 235) KAPOSI (Wien), *ibid.* S. 640.

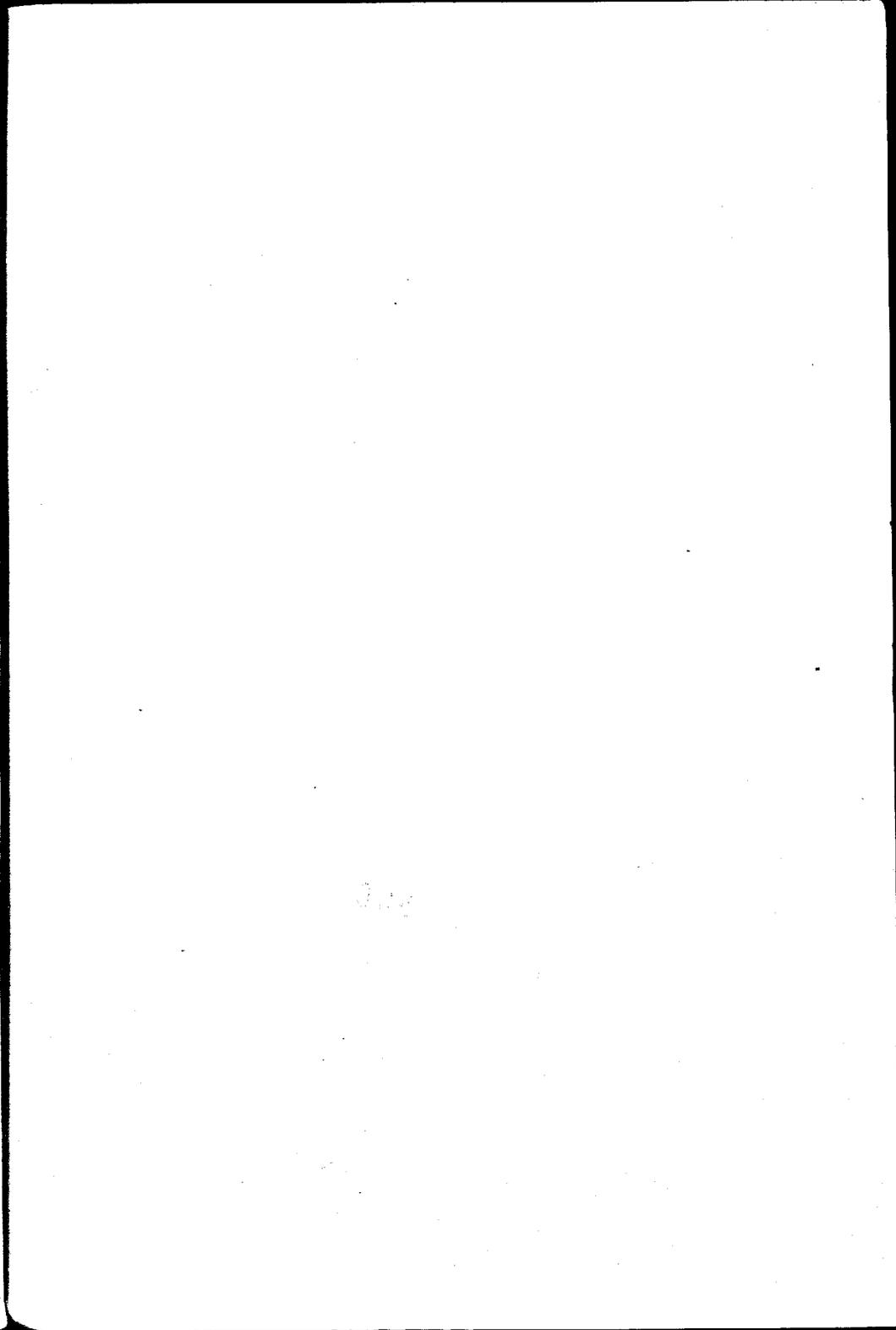
- 236) ZIELEWICZ, Berl. klin. Wochenschr., 1887, No. 22.
237) LEHMANN, The Brit. Med. Journ., 1888, 24. März, p. 643.
238) PATON, The Glasgow Med. Journ., 1887, Dec. p. 5.
239) HOLMGREEN, Upsala Läkare förenings Förhandlingar, Bd. II, cf. VIRCHOW-HIRSCH'SCHE Jahresber., 1868, II, S. 309.
240) J. W. LEGG, l. c.
241) THOMAS BARLOW, l. c.
242) J. HADDEN, l. c.
243) MONTI, l. c.
244) ROLOFF, l. c.
245) J. DIXONMAN, On Addison's Disease. The Lancet, 1991, march 21st, 28th, April 4th.
246) v. KAHLDEN, l. c., S. 97.
247) NOTHNAGEL, Zeitschr. f. klin. Med., 1885, S. 207.
248) JÜRGENS, Berl. klin. Wochenschr., 1884, S. 824.
249) v. KAHLDEN, l. c., S. 68.
250) FLEINER, Congress f. innere Medicin zu Wiesbaden, 1891, Sitz. v. 9. April; s. Berl. klin. Wochenschr., No. 22, und ZIEGLER'S Centralbl., No. 9, 1891.
251) MAGNUS, l. c.
252) WEIGERT, VIRCH. Arch., Bd. C, s. S. 178 u. 179.
253) LUSTIG, Zur Kenntniss der Function des Plexus coeliacus. Beitr. z. pathol. Anat. und allg. Pathol. von E. ZIEGLER, Bd. VII, 1890.
254) HALE WHITE, s. d. Arbeit DIXONMAN'S, On Addison's Disease. The Lancet 1891, march 21st, 28th, April 4th.
255) BURRESI, Morbo dell' ADDISON. Lo Sperimentale, T. XLVI, p. 267, 1880.
256) R. SCHULZ, l. c., S. 232.
257) FLEINER, l. c.
258) v. KAHLDEN, XVI. Wanderversammlung der südwestdeutschen Neurologen und Irenärzte, 6. u. 7. Juni 1891 in Baden-Baden, II. Sitz., 7. Juni, Vormitt.
259) ROSSEBACH, VIRCH. Arch., Bd. LI, 1870, S. 107.
260) W. ROUX, Der Kampf der Theile im Organismus. Leipzig, Wilh. Engelmann, 1881.
261) HEIDENHAIN, s. Beitr. z. Hist. und Physiol. d. Dünndarmschleimhaut. PFLÜGER'S Arch., 1888, Supplement S. 62.
262) J. G. ZELLWEGER, Untersuchungen über die Nebennieren. Frauenfeld 1858.
263) VULPIAN, Gaz. méd., 1856, Oct., No. 42, p. 656; Gaz. méd., 1857, Janv., No. 5, p. 84; Gaz. hebdom., 1857, Sept., No. 38, p. 665.
264) VIRCHOW, s. Archiv, Bd. XII, S. 481—483.
265) FRIEDRICHS u. STÄDELER, s. LANDOIS, Lehrb. d. Physiol., 1887, § 198, S. 378.
266) LANDOIS, Lehrb. d. Physiol., S. 200.
267) FUNKE, s. LANDOIS, Lehrb. der Physiol., 1887, § 199, S. 380.
268) H. STILLING, VIRCH. Arch., Bd. CLX, S. 324—346.
269) VIRCHOW, s. Arch., Bd. XII, Ueber die Erkenntniss von Cholestearin, S. 101—104.
270) SELIGSOHN, VIRCH. Arch., Bd. XVIII, S. 355 ff.
271) Derselbe, *ibid.*, s. S. 356.
272) J. ARNOLD, l. c. s. S. 104 u. 105.

- 273) BURGER, l. c. s. S. 15.
274) SELIGSOHN, l. c. s. S. 356.
275) VIRCHOW, s. Archiv, Bd. VI, S. 562—571 („Myelin“).
276) BENEKE, Studien über das Vorkommen von Gallenbestandtheilen etc., Gießen 1862; s. a. Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. CXXII, S. 249.
277) O. LIEBREICH, Ueber die chemische Beschaffenheit der Gehirnsubstanz. Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. CXXXIV, S. 29. — Ueber die Entstehung der Myelinformen. VIRCH. Arch., Bd. XXXII, S. 387.
278) H. KÖHLER, Ueber die chemische Zusammensetzung u. Bedeutung des sogen. „Myelins“. VIRCH. Arch., Bd. XLI, S. 265—278.
279) NEUBAUER, Ueber das Myelin. VIRCH. Arch., Bd. XXXVI, S. 303 ff. — Zeitschr. f. analyt. Chemie (FRIESENUS), 1867, S. 189 ff.
280) HOPPE-SEYLER, Handb. d. chem. Analyse, 5. Aufl., Berlin 1883, S. 168 ff. u. 425.
281) HOPPE-SEYLER, Handb. d. physiol. Chemie, S. 781.
282) DERSELLE, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XIV, S. 442.
283) E. SCHULZE und STEIGER, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. XIII, S. 365. — E. SCHULZE u. A. LIKIERNIK, ibid. Bd. XV, S. 405—414, „Ueber das Lecithin der Pflanzensamen“.
284) VULPIAN, s. d. Arb. VIRCHOW'S im Archiv, Bd. XII, S. 482.
285) KRUKENBERG, Grundriss der medicinisch-chem. Anal., Heidelberg 1884, „Die Abscheidung u. Trennung d. Lipochrome“, S. 76.
286) E. SCHULZE u. A. LIKIERNIK, l. c.
287) A. LIKIERNIK, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XV, S. 416, „Ueber das Lupeol“.
288) Vgl. JACOBSON, Inaug.-Dissert., Königsberg 1887.
289) STRECKER, Annal. Chem. Pharm., Bd. CXLVIII, S. 77, 1868.
290) DIAKONOW, Med.-chem. Unters. (HOPPE-SEYLER), Heft 2, S. 221, und Heft 3, S. 405. — Centralbl. f. d. med. Wiss., 1868, Nr. 1, 7, 28.
291) JÜDELL, HOPPE-SEYLER'S med.-chem. Unters., S. 386.
292) DROSDOFF, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. I, S. 233.
293) MROCZKOWSKI, Centralbl. f. d. med. Wiss., 1878, Nr. 20.
294) HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 597.
295) HOPPE-SEYLER, Med.-chem. Unters., S. 490.
296) PETROWSKY, PFLÜGER'S Arch., Bd. VII, S. 367.
297) HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 301.
298) TRIFANOWSKI, PFLÜGER'S Arch., Bd. IX, S. 492.
299) HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 301.
300) PARKE, s. HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 782.
301) CAHN, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. V, S. 213.
302) HOPPE-SEYLER und LAPTSCHINSKY, PFLÜGER'S Arch., Bd. XIII, S. 631.
303) DE JONGE, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. III, S. 225.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

8004





Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

21991