

Über die Nebennieren bei Hochdruck und Arteriosklerose.

Von

M. Goldzieher, Brooklyn.

Mit 15 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 22. November 1930.)

Die Bedeutung der Nebenniere für die Entstehung des Hochdruckes und der Arteriosklerose ist ein viel umstrittenes Gebiet seit *Josué*¹ 1903 als erster auf die Veränderungen hingewiesen hat, die experimentell durch Adrenalin hervorgerufen werden können. *Josué* gebürt auch das Verdienst in Fällen menschlicher Arteriosklerose, Veränderungen der Nebenniere beschrieben zu haben. Ähnliche Beobachtungen bei chronischer Nephritis gehen schon auf *Pilliet*², einen anderen französischen Forscher, zurück. In beiden Fällen handelt es sich um Hyperplasien der Nebennierenrinde, deren ursächliche Beziehung zu den Arterienveränderungen, im Sinne einer Adrenalinwirkung, von *Josué* auf Grund unzulänglicher physiologischer Kenntnisse zu Unrecht behauptet worden ist. *v. Neusser* und seine Schule, namentlich aber *Wiesel*, haben, im Gegensatz zu *Josués* Lehre, auf die Rolle der Markveränderungen hingewiesen und dieselben, allerdings nur zu sehr, in den Vordergrund gestellt.

Beide Anschaulungen, die *Josués* und *Wiesels*, sind im allgemeinen außerhalb Frankreichs, sowohl von Pathologen als Klinikern, abgelehnt worden. Die ablehnende Haltung der Morphologen war hauptsächlich durch die anscheinende Unbeständigkeit der anatomischen Befunde gegeben, da die Nebennieren nicht in allen Fällen von Hochdruck vergrößert, sondern manchmal geradezu verkleinert oder nur von durchschnittlicher Größe befunden wurden. Insbesondere war eine absolute Massenzunahme des Markes durch Messungen durchaus nicht in allen Fällen festzustellen, während die hyperplastischen oder gar adenomatösen Veränderungen der Rinde einer ernsteren Einschätzung gar nicht gewürdigt wurden; dies um so weniger, als sie im Sinne der physiologischen Forschung ohnehin nicht zur Verantwortung pathologisch gesteigerter Adrenalinwirkungen herbeigezogen werden konnten.

Die Ablehnung der Kliniker beruhte vor allem auf der Unmöglichkeit, erhöhte Adrenalinmengen im kreisenden Blute der Hypertoniker

einwandfrei nachzuweisen. Betreffs der Arterienerkrankung stützte sich die Ablehnung beiderseits auf die morphologischen Verschiedenheiten zwischen menschlicher Arteriosklerose und den an Kaninchen durch Adrenalin einspritzungen erzielbaren Veränderungen. Die wertvollen Untersuchungen *Brauns*³, die diesem Einwand jede Beweiskraft entziehen, haben merkwürdigerweise kaum Eingang in das Schrifttum gewonnen; ist es doch fast allgemein unbekannt, daß bei entsprechender Dosierung und Art der Darreichung, das Adrenalin beim Versuchstiere der menschlichen Arteriosklerose grundsätzlich gleiche Veränderungen erzeugt. So kehrt noch in den jüngsten Darstellungen dieses Gegenstandes, der morphologische Unterschied zwischen menschlicher Arteriosklerose und experimenteller Adrenalingefäßveränderung, als Beweis gegen die Adrenalintheorie wieder.

In meiner im Jahre 1911 erschienenen Monographie „Die Nebennieren“⁴ hatte ich bereits versucht, die Widersprüche zu bereinigen, die einer Anerkennung der Bedeutung der Nebennieren für die Entstehung des Hochdruckes sowohl, als auch der Arteriosklerose im Wege stehen. Meine seinerzeit mitgeteilten anatomischen Untersuchungen überzeugten mich, daß Vergrößerung der Nebenniere ein überaus häufiger Befund bei chronischen Nierenerkrankungen oder allgemeiner Arteriosklerose ist. Ein erhöhter Adrenalingehalt, der durch Extraktion solcher Organe festgestellt werden kann, findet sich aber auch in jenen Fällen von Hochdruck, in welchen die Nebenniere nicht deutlich vergrößert ist. Einem normalen Durchschnittsgehalt von 4 mg Adrenalin steht ein solcher von 5,8 in den Hochdruckfällen gegenüber. Diese merkwürdige Steigerung des Adrenalingehaltes ist seither auch von anderer Seite bestätigt worden (*Commessatti*⁵, *Ingier* und *Schmorl*⁶). *Ingier* und *Schmorl* fanden einen normalen Durchschnittswert von 4,2 mg gegen 5,48 mg bei Arteriosklerose und 6,51 bei Schrumpfniere mit Herzhypertrophie. Die Übereinstimmung der Zahlen ist also eine recht gute.

Das wesentliche meiner Ansicht war der Antagonismus, den ich zwischen Nebennierenmark- und Rindenfunktion verlangte, in dem Sinne, daß die Rindenhyperplasie als ausgleichender Vorgang, durch die Mehrleistung der Marksubstanz bedingt, aufzufassen ist. Der Gedanke einer eigenen hormonalen und noch dazu antagonistischen Rindenfunktion konnte jedoch, trotz vielfach darauf hinweisender Beobachtungen, nicht zur Geltung kommen, so lange das Bestehen eines Rindenhormons nicht unmittelbar nachgewiesen war.

Als Rindenhormon ist zuerst das Cholin angesprochen worden. Der Nachweis, daß Cholin von der Rinde abgesondert wird, ist von mir bereits 1911 erbracht, aber erst in neuerer Zeit von *Ono*⁷ und *Viale*^{8,9} bestätigt worden. Allerdings lassen sich die verschiedenen Ausfallserscheinungen, die nach Zerstörung der Nebennieren auftreten, nicht durch Cholin beheben, womit bewiesen scheint, daß Cholin keinesfalls

das alleinige Rindenhormon sein kann. Zumindest müßte noch ein anderer wirksamer Körper von der Nebenniere gebildet werden, dem die hormonalen Wirkungen der Rindenfunktion zuzuschreiben wären.

Über die Wirkung ungereinigter Rindenextrakte liegen zahlreiche Angaben vor (*Iscovedsco*¹⁰, *Barlow* und *Sollman*¹¹, *Kuehl*¹², *Stephan*¹³, *Ferreira de Mira*¹⁴, *Stefl*¹⁵). Das erste hochgereinigte aktive Prinzip habe ich unter der Bezeichnung „Interrenin“ hergestellt und mit ihm die wesentlichste Bedingung erfüllt, die wir an ein Hormon stellen können, nämlich: die Fähigkeit, die Leistung der betreffenden endokrinen Drüse zu ersetzen¹⁶,¹⁷. Dieser Befund ist seither von verschiedenen anderen Forschern, zum Teil mit etwas anders hergestellten Rindenprodukten, vollauf bestätigt worden (*Stewart* und *Rogoff*¹⁸, *Hartman*¹⁹, *Swingle*²⁰, *Reiß*²¹ usw.).

Wir besitzen demnach bereits zureichende Unterlagen, um von einer eigenen, hormonalen Funktion der Rinde sprechen zu können. Es steht auch fest, daß Interrenin, sowie andere aktive Rindenpräparate auf den Blutdruck im Sinne einer Senkung einwirken (*Schmitz* und *Milbradt*²², *Roger*²³, *Uyeno*²⁴ usw.), also dem Adrenalin gegenüber einen deutlichen Antagonismus verraten. Auch Cholin, das andere bekannte Rindenprodukt, ist dem Adrenalin in mancher Beziehung entgegengesetzt.

Mit dem Nachweis eines Rindenhormones, bzw. der Cholinsekretion der Nebennierenrinde, waren die Vorbedingungen gegeben, um die Beziehungen der Nebennieren zur Frage des Hochdruckes neuerlich zur Erörterung zu stellen. Wir bedürfen nun vor allem morphologischer Belege, um die Bedeutung der Nebennieren in der Entstehung der Hochdruckkrankheit und der Arteriosklerose festzulegen. Ein solcher Befund ist bereits von mir und *Sherman*²⁵ englisch mitgeteilt worden. Es handelt sich um Veränderungen der Venenmuskulatur, die wir an der Hand einer Reihe von 28 Fällen beschrieben haben und die ich seither an einem weiteren Material voll bestätigen konnte. In allen Fällen von Hochdruck, sowie in allen Fällen von vorgesetzter Arteriosklerose oder chronischer Nephritis ist eine deutliche, ja oft erstaunliche Hypertrophie der venösen Muskelbündel festzustellen. Genaue Messungen, die in der genannten Arbeit angeführt sind, zeigten, daß die Dicke der Muskulatur der Nebennierenvenen in Normalfällen durch einen Bruch ausgedrückt werden kann, der zwischen 1 : 23 und 1 : 60 schwankt und im Mittel 1 : 36 entspricht. In Fällen von Hochdruck erhalten wir demgegenüber Werte, die sich zwischen 1 : 3 und 1 : 13 bewegen und im Mittel 1 : 9 ausmachen. Demnach verhält sich die Dicke der Nebennierenvenenmuskulatur eines Hochdruckfalles zur normalen Kontrolle, wie 4 : 1. Altersunterschiede können zur Erklärung dieses Verhältnisses nicht herangezogen werden, da nur die Nebennieren Erwachsener und zwar überwiegend älterer Personen zu Vergleichsmessungen benutzt worden sind. Die Hypertrophie der Muskulatur betrifft begreiflicherweise auch

die Zentralvene, deren Wanddicke beim normalen Erwachsenen zwischen 0,04 und 0,233 mm schwankt und im Durchschnitt 0,11 mm beträgt. Beim Hochdruck erhalten wir die entsprechenden Zahlen von 0,3 bzw. 0,61 mm, mit 0,42 als Mittel. Also auch hier dieselbe Verhältniszahl: eine durchschnittliche vierfache Verdickung der Wand in den Hypertoniefällen.

Zu fast gleichen Ergebnissen kam seither *Allen*²⁶ aus dem Mayo-schen Institut, der bei seinen Hochdruckfällen mit etwas verschiedener Methodik, etwas geringere, aber immerhin recht bedeutende Hypertrophie der Venenmuskulatur feststellen konnte.

Daß eine solche Hypertrophie der Venenmuskulatur Folgen haben muß, wird jedem einleuchten, der mit der eigenartigen Anordnung dieser Muskelbündel vertraut ist. Die Untersuchungen von *Dubreuil*²⁷, *Ferguson*²⁸, *Maresch*²⁹, *Materna*³⁰ und *Peindarie*³¹ haben bereits auf die Beziehungen dieser Muskelbündel zu der Organleistung hingewiesen. Ich und *Sherman* haben durch Injektion festgestellt, daß die feineren Gefäße der Rindenperipherie in Hochdruckfällen von der Vene aus nur ungenügend gefüllt werden können, anscheinend deshalb, weil die hypertrophenischen Muskelbündel der Füllungsmasse den Zutritt verwehren. Es scheint demnach zweifellos, daß in der Hochdrucknebenniere andere Verhältnisse obwalten, als unter normalen Umständen, wobei Unterschiede in der Mischung der Rinden- und Marksekrete, sowohl, als auch Ablenkung des Sekretstromes von der Zentralvene zu Seitenbahnen anzunehmen sind (*Kutschera*³²). Wahrscheinlich handelt es sich dabei nicht um beständige Verhältnisse, sondern um äußerst gleitende Unterschiede, wie sie bei Zuständen zu erwarten sind, die auf Muskelzusammenziehungen beruhen und demnach mannigfaltigen, insbesondere neuro-chemischen Einflüssen unterworfen sind. Von größter Wichtigkeit scheint nun die Frage nach der Ursache der Muskelhypertrophie. Ich glaube wohl kaum auf Widerspruch stoßen zu müssen, wenn ich annehme, daß diese, gleich jeder anderen Muskelhypertrophie, durch andauernd stärkere Inanspruchnahme und größere Arbeitsleistung bedingt ist. Viel schwerer ist es zu entscheiden, ob die Muskelmehrleistung dadurch verursacht ist, daß das Organ dauernd größere Sekretmengen bildet und durch seine venösen Ausführungsgänge entleert, oder aber daß diese Muskeln hypertrophieren, weil sie die Absonderung des Organs einzudämmen bestrebt sind. Die letztere Vorstellung, der zufolge die Hypertrophie einen Ausgleichsversuch darstellt, hat viel verlockendes für sich. Allerdings würde auch diese Erklärung als primum movens ein *Zuviel* an Nebennierensekretion voraussetzen, wobei es sich nicht auf alle Fälle um ein unbedingtes, sondern unter Umständen nur um ein bedingtes „*Zuviel*“ handeln kann. Wie immer wir uns auch zu diesem Problem stellen wollen, soviel steht fest, daß die Mehrleistung der Nebenniere bei Hochdruck, mit oder ohne Arteriosklerose, durch meßbare

Formveränderungen sichergestellt worden ist. Um dies zu beleuchten, sollen hier einige typische Beispiele zur Hypertrophie der Venenmuskulatur der Nebennieren in Hochdruckfällen angeführt werden.

1. Max L., 60 Jahre. Vor 3 Jahren Schlaganfall und wiederholte Anfälle von Angina pectoris. Krankenhausaufnahme wegen heftiger Unterleibsschmerzen. Starker Verfall; Puls weich, Blutdruck systolisch 70, diastolisch 50. Im Harn 5% Zucker, hyaline Zylinder. Tastbare Geschwulst des an Umfang stetig zunehmenden Leibes. Tod.

S.-Nr. 181/1928. Diagnose: Schwerste Atherosklerose der Aorta und der peripheren Arterien. Aneurysma beider Aa. iliaca commun. Dissezierendes Aneurysma und Ruptur links mit ausgedehntem retroperitonealen Hämatom. Starke Hypertrophie der linken Herzkammer. Beginnende arteriosklerotische Nierenschrumpfung.

Nebennieren: von mittlerer Größe. Rechts: 5,3–3,5–1,2; links: 5,2–3–1. Rinde deutlich verbreitert, von stark gelber Farbe. Mark genügend reichlich; größter Dickendurchmesser des Markes im caudalen Drittel 3 mm.

Mikroskopisch: Alle 3 Rindenschichten deutlich ausgeprägt, jedoch knotiger Umbau der Rinde. Die knotigen Gebilde heben sich deutlich ab von den unterbrechenden Rindenteilen durch die Größe ihrer Zellen und deren außerordentlichen Fettgehalt. Mark durchsetzt von weiten Capillaren, zwischen welchen sich dicht gedrängte Stränge kleiner und stark basophiler phäochromer Zellen verflechten.

Venenmuskulatur bedeutend verdickt. Messungen an einem Schnitt in der Höhe des caudalen Drittels zeigen unter anderen einen Gefäßquerschnitt mit ganz engem spaltförmigen Lumen, dessen größter Durchmesser 0,4 mm beträgt, während ein vertikal auf den vorigen gezogener mit 0,3 mm festgestellt wird. Bei einem anderen Gefäß betragen diese zwei Durchmesser 0,5 bzw. 0,2 mm. Ein drittes Gefäß hat ein weiteres Lumen, welches aber durch drei vorspringende Muskelbündel bedeutend eingeengt wird. Die Durchmesser dieser Bündel sind: 0,2–0,35; 0,2–0,3 und 0,1–0,15 mm.

2. Louis B., 43 Jahre. Eingeliefert bewußtlos nach Schlaganfall. Vorgeschichte: Ulcus molle vor 16 Jahren und Grippe vor 3 Monaten. Blutdruck bei Aufnahme systolisch 200, diastolisch 90; erhöht sich im Laufe der nächsten Tage auf 230/110, um terminal bis 180/110 abzusinken. Wa.R. —. Chemische Blutuntersuchung: Harnstoff 11, Kreatinin 1, Glucose 90. Urin negativ. Am 10. Tage Tod durch Lungenödem.

S.-Nr. 224/1929. Diagnose: Atherosklerose der Aorta vorzugsweise unterhalb des Zwerchfells. Schwere Sklerose der Hirnarterien. Bedeutende Hypertrophie der linken Herzkammer. Ausgedehnter Blutungsherd im linken Stirnlappen. Nieren mittelgroß, Oberfläche glatt.

Nebennieren deutlich vergrößert; rechts: 6–3,5–1,1; links: 6,2–3,6–1.

Rinde ausgesprochen gelb und massig, bis auf das caudale Drittel, in welchem das Mark mächtig hervortritt und die Rinde als schmaler gelber Saum erscheint. Größter Durchmesser des Markes 5 mm. Zahlreiche kleine, subkapsuläre oder parakapsuläre Beizwischenhenniere.

Mikroskopisch: Rinde sehr ungleich ausgebildet, jedoch alle 3 Schichten überall ausgeprägt. Fettgehalt der Rindenzenlen höchst ungleichmäßig. Reticularis stark pigmentiert.

Mark überaus reichlich, übertrifft im caudalen Drittel die Rinde ganz wesentlich an Masse. Markzellen ungewöhnlich groß, vieleckig, fast an Leberzellen erinnernd. Es finden sich jedoch auch Nester dicht gedrängter, kleinerer Zellen. Mark gut chromierbar; Färbung der Zellen mäßig basophil. Hypertrophie der Venenmuskel außerordentlich. Auf einem Schnitte des caudalen Drittels folgende Messungen vorgenommen. Ein Gefäß mit spaltförmigen Lumen mit Durchmesser: 0,6 bzw. 0,4 mm. Ein größeres Gefäß zeigt zwei vorspringende Muskelwülste mit

den Maßen: 0,5—0,15 und 0,4—0,2 mm. Ein Durchschnitt der Zentralvene zeigt Muskelbündel von 0,8 mm Dicke auf der einen Seite, während der Durchmesser der gegenüberliegenden Wand nur 0,2 mm beträgt. Ein Längsschnitt der V. suprarenalis auf einem anderen Schnitte zeigt ein eingeengtes Lumen, das auf der einen Seite von 1,3 mm und auf der anderen Seite von 0,8 mm dicken Gefäßwänden umschlossen ist.

3. Nathan N., 59 Jahre. Aufnahme wegen Atemnot und Ödemen der unteren Extremitäten, die angeblich seit 3 Monaten im Zunehmen sind. Patient leidet schon seit Jahren an Hochdruck, der zwischen 170 und 180 geschwankt haben soll. Derzeit systolisch 224, diastolisch 110. Periphere Schlagadern hart. Im Harn

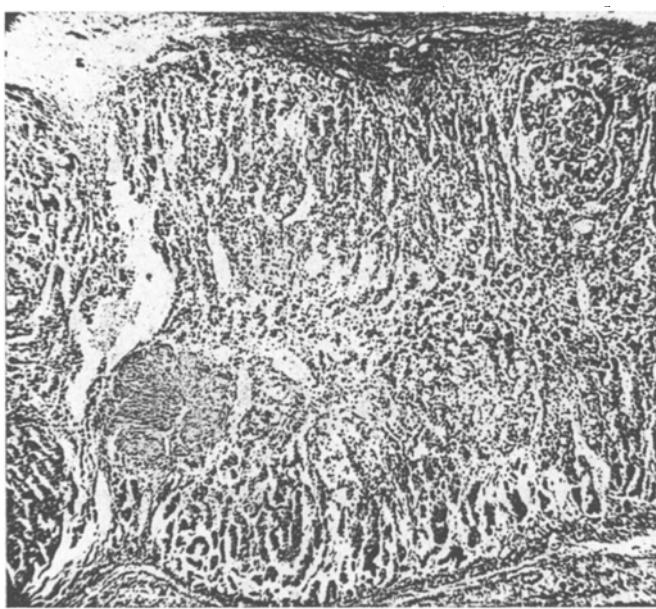


Abb. 1. Kleine Vene mit enorm hypertrophischer Muskulatur. Umbau der Rinde. Fall 669.

reichlich Eiweiß und granulierte Zylinder. Blutharnstoff 16. Unter Zunahme der Ödeme Tod.

S.-Nr. 669 (Dr. M. Lederer, Jewish Hospital, Brooklyn). Diagnose: Allgemeine Arteriosklerose. Hypertrophie beider, besonders der linken Herzkammer. Kranzschlagadensklerose. Schwielen des Myokards. Stauung in Leber und Milz. Arteriosklerotische Schrumpfniere. Altes, vernarbt Magengeschwür.

Nebennieren sichtlich verkleinert. Maße rechts: 4,8—3—0,8; links: 5—3, 1—0,7.

Das silbergraue Mark tritt auf der Schnittfläche deutlich hervor und scheint caudalwärts den Großteil des Organes darzustellen. Der Rindensaum hier äußerst schmal, fleckig gelb und durch eine dünne, dunkel braune Zone vom Mark getrennt. Kranial fällt die schwefelgelbe Farbe der Rindensubstanz auf.

Mikroskopisch: Kapsel leicht verdickt. Rinde ganz unregelmäßig gebaut. Knotig verdickte Gebiete wechseln ab mit Stellen, die schon an der Oberfläche einsinken. Dieser Umbau ist durch die Verteilung des Fettes noch unterstrichen: die knotigen Stellen fettreich, die dazwischen liegenden Rindenzenellen klein, fettarm und stark angefärbt. Rindencapillaren ungewöhnlich weit. Dreiteilung der

Rinde nur stellenweise erkennbar. Glomerulosa im allgemeinen stark geschwunden, ihre Zellen klein und bilden kleine Häufchen, die von leicht verdickten Fasern umspinnen werden. Fascicularis bildet den Großteil der Rinde, während die Reticularis zumeist spärlich, dann aber stark pigmentiert angetroffen wird. Mark im Verhältnis zur Größe des Organes sehr reichlich. Mit gut chromierbaren, stark basophilen Zellen, die eher klein und regelmäßig geformt, aber besonders dicht gedrängt erscheinen. Die Hypertrophie der Venenmuskulatur ist von ganz ungewöhnlichem Ausmaße. Fast sämtliche Gefäße zeigen mächtige Muskelwülste, die das Lumen umschließen und zu einem unregelmäßigen Spalte zusammenpressen. Bei schwacher Vergrößerung machen manche den Eindruck, einfacher solider

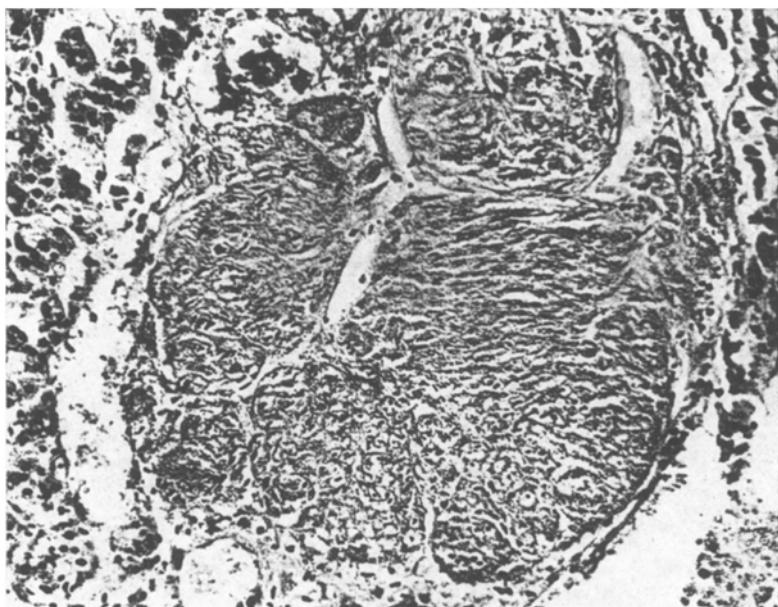


Abb. 2. Dasselbe Gefäß. Starke Vergrößerung.

Muskelstränge (Abb. 1, 2 u. 3). Messungen zweier sich rechtwinklig kreuzender Durchmesser gibt z. B. folgende Zahlen: 1,0—0,6 mm, 0,4—0,3 mm und 0,35 bis 0,45 mm.

Die Bedeutung der Nebennieren für den Hochdruck mit oder ohne Nierenerkrankung, kann nebst den besprochenen Venenveränderungen, noch durch weitere morphologische Befunde belegt werden. Es mag vielleicht vorerst Bedenken begegnen, wenn ich, nebst Fällen von einfachen oder mit Gefäßerkrankungen verbundenen Hochdruck, auch Fälle anfühe, in denen Nierenveränderungen bestehen, die als Ursache des Hochdruckes angesprochen werden könnten, namentlich wenn es sich dabei um echte Glomerulonephritiden handelt und nicht um vasculäre Schrumpfnieren, die bei bestehender Hochdruckkrankheit sich sekundär entwickelt haben.

Es würde zu weit führen, an dieser Stelle auf die Frage des „renalen“ Hochdruckes näher einzugehen. Dies ist um so weniger notwendig, als ich zu dieser Frage bereits anderenortes ausführlich Stellung genommen habe³³. Es sei hier nur auf die Arbeit von Hartwich³⁴ aus Volhards Klinik verwiesen, die zeigt, daß weitgehende Einschränkung der renalen Strombahn keine Blutdrucksteigerung herbeiführt, daß jedoch eine solche eintritt, sobald untergehendes Nierengewebe im Körper des Versuchstieres belassen wird. Diese Befunde finden ihre Erklärung in den

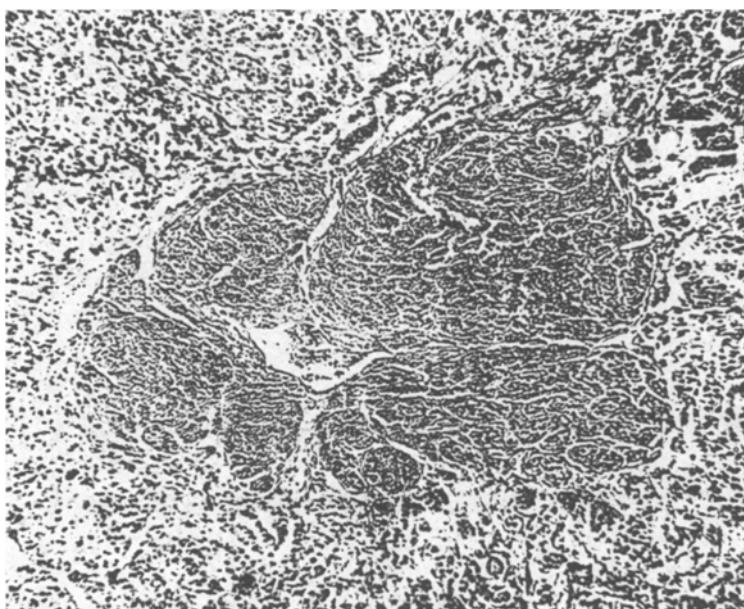


Abb. 3. Außergewöhnlich starke Hypertrophie der Venenmuskulatur. Fall 669.

von mir und Molnar³⁵ seinerzeit gemachten Versuchen. Wir konnten zeigen, daß unter die Haut gespritzter Brei normaler oder uranvergifteter Nieren bei Kaninchen eine deutliche Vergrößerung der Nebennieren hervorruft, an der sowohl Rinde als Mark beteiligt sind. Auf Grund dieser Versuche hatten wir angenommen, daß Aufsaugung von Nierengewebe, namentlich aber krankhaft veränderten Nierengewebes, als Nebennierenreiz wirkt, der bei längerer Dauer Hypertrophie hervorruft. Die spezifische Wirkung des resorbierten Nierengewebes geht aus Hartwicks vergleichenden Versuchen einwandfrei hervor. Das gleichzeitige Kreisen von Eiweißabbauprodukten, die nach Abderhalden und Gellhorn³⁶ und Hülse³⁷ die Erfolgsorgane für Adrenalin sensibilisieren, unterstreicht die Bedeutung der gesteigerten Nebennierenabsonderung im Laufe chronischer Nierenerkrankungen. Die gesteigerte Nebennieren-

funktion kann andererseits auch als Ausgleichsversuch gedeutet werden, da bekannterweise Adrenalin die renale Ausscheidung von Harnstoff und sonstigen Stickstoffschlacken (*Addis, Shevky und Bevier*³⁸, *Palladin* und *Tschwinsky*³⁹), als auch von Salzen (*Falta*⁴⁰) erhöht.

Im Grunde genommen fallen demnach die Nebennierenveränderungen bei sog. „renalem“ Hochdruck unter dieselben Gesichtspunkte, die für Nebennierenhyperplasien ohne Beziehung zu Nierenveränderungen gelten, mit dem einzigen Unterschiede, daß wir bei der renalen Nebennierenhyperplasie auf die auslösenden Faktoren hinweisen können, während wir die Hyperplasien bei reinem Hochdruck, mangels genauerer Kenntnis ihrer Entstehungsbedingungen, als „essentiell“ bezeichnen müssen.

Die fraglichen Veränderungen betreffen sowohl die Nebennierenrinde wie das Mark und sind für die wechselnden Größenverhältnisse der Hochdrucknebenniere verantwortlich. Zum Teil habe ich auf dieselben bereits 1911 aufmerksam gemacht⁴; fortgesetztes Studium der verwickelten Beziehungen zwischen Rinde und Mark bei Hochdruck mit oder ohne Arteriosklerose hat mich zu einer Anschauung geführt, die ich bereits in meiner englischen Monographie³³ vertreten habe, die ich aber hier durch Anführung noch einiger Fälle weiter belegen möchte.

1. May D., 26 Jahre. Aufnahme im urämischen Koma. Vorgeschichte: Masern und vor etwa 4 Jahren angeblich wegen Hochdrucks, vorgenommene künstliche Fehlgeburt. Blutharnstoff 60, Kreatinin 13, Glucose 170. Tod am Tage der Aufnahme.

S.-Nr. 148/1928. Diagnose: Chronische Glomerulonephritis im Stadium der vorgeschrittenen Schrumpfung. Starke Hypertrophie der linken Herzklammer. Lungenödem.

Nebennieren bedeutend vergrößert; Maße rechts: 6—3,6—1,1; links: 6,1—3,4—1. Rinde überall breit, von ausgesprochen gelber Farbe. Dunkelbraune Pigmentierung der Innenzone. Mark reichlich; größter Durchmesser beträgt 3,5 mm. Venen weit und starrwändig.

Mikroskopisch: Rinde durchwegs gut entwickelt mit deutlicher Abgrenzung der 3 Schichten. Fettgehalt bedeutend, besonders in der Fascicularis, doch sind auch die Zellen der Glomerulosa deutlich vakuolisiert. In den Zellen der Reticularis fein gekörntes braunes Pigment. Capillaren der Reticularis besonders weit und prall mit Blut gefüllt. Mark sehr zellreich; Zellen auffallend vielgestaltig und teilweise besonders groß. In anderen Zellnestern Grenzen verwischt, so daß der Eindruck eines syncytialen Komplexes erweckt wird, mit zahlreichen dicht gedrängten Kernen. Cytoplasma basophil. Kerne im allgemeinen gleichförmig, jedoch einzelne Exemplare besonders groß. Markcapillaren weit. Zahlreiche Inseln corticaler Zellen über das Mark versprengt.

Venenmuskulatur bedeutend verdickt; besonders stark bei den kleineren Gefäßen.

2. Anna B., 18 Jahre. Angeblich seit etwa 6 Monaten an Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen leidend. Letzthin Abnahme der Sehschärfe. Im Alter von 7 Jahren Rheumatismus mit Herzleiden.

Bei Aufnahme reichlich Eiweiß im Harn. Blutharnstoff 88, Kreatinin 8,4, Glucose 140. Eine spätere Bestimmung zeigt Blutharnstoff von 106. Blutdruck schwankt zwischen systolischen 190 und diastolischen 120—224/132. Tod im Koma nach 6 Tagen.

S.-Nr. 156/1928. Diagnose: Maligne Nephrosklerose. Enorme Hypertrophie des linken Ventrikels. Akute Perikarditis. Schwere Sklerose der Nierenarterien, geringgradige der Kranzschlagadern. Lungenödem.

Nebennieren leicht vergrößert; Maße rechts: 5—5,3—1,1; links: 5,3—3,5—1.

Rinde überall breit, kräftig gelb. Mark reichlich, silbergrau; größter Durchmesser im caudalen Drittel beträgt 3,5 mm.

Mikroskopisch: Gut abgegrenzte Rindenschichten mit deutlich verbreiterter Trabecularis und reichlicher Reticularis. Fettgehalt durchwegs bedeutend; Rindenzenlen entsprechend vergrößert. Capillaren zusammengefallen.

Mark mäßig reichlich, mit dicht gedrängten Zellen und auffallendem Kernreichtum. Cytoplasma deutlich basophil; Chromierung stark.

Venenmuskulatur deutlich verdickt, namentlich in den größeren Gefäßen.

3. Augusta S., 64 Jahre. Bewußtlos eingeliefert nach Schlaganfall. Früherer Anfall vor 7 Monaten, führte zu linksseitiger Lähmung. Blutdruck 190/120; Harn enthält etwas Eiweiß. Blutharnstoff 40, Kreatinin 1,6. Nach einigen Tagen erhöhen sich diese Werte auf 56 bzw. 2,3. Tod am 12. Tage der Spitalsbehandlung.

S.-Nr. 161/1928. Diagnose: Schwere Atherosklerose der Aorta und der peripheren Arterien, besonders der des Gehirns. Multiple Erweichungsherde in beiden Streifenbügeln. Hypertrophie der linken Herzkammer. Nieren o. B. Lungenödem.

Nebennieren leicht vergrößert; Maße rechts: 5,1—3,4—1; links: 5,3—3,5—1,2.

Rinde knotig verdickt, intensiv gelb mit dunkler, aber schmaler Pigmentinzone. Marksubstanz kaum vermehrt; größter Durchmesser im caudalen Drittel 2 mm. Venen starrwandig.

Mikroskopisch: Rinde gleicht der im vorigen Falle (Nr. 156/1928). Zellverbindungen der Glomerulosa umfangreich; auch ist ein Ansatz zu knotenförmiger Gruppierung innerhalb der Fascicularis wahrnehmbar. Fettgehalt überaus reichlich, derart, daß es stellenweise zu degenerativen Erscheinungen, ja Zellzerfall kommt. Rindenzenlen vielfach das Gebiet der Marksustanz stark durchsetzend. Mark verhältnismäßig spärlich, jedoch bestehen die einzelnen Stränge oder Nester aus dichtgedrängten Zellen, mit polymorphen Kernen und basophilem Cytoplasma. Venenmuskulatur deutlich verdickt.

4. Norman Sh., 48 Jahre. Eingeliefert im urämischen Koma. Keine verlässliche Vorgesichte. Tod am nächsten Tage.

S.-Nr. 194/1928. Diagnose: Atherosklerose der Aorta mäßigen Grades. Etwas stärkere Sklerose der Nierenarterien und peripheren Gefäße. Arteriosklerotische Schrumpfniere. Hypertrophie des linken Ventrikels. Ikterus. Bronchopneumonie.

Nebennieren von mittlerer Größe; Maße rechts: 5—3,3—0,9; links: 5,1—3,2—0,9.

Rinde verhältnismäßig breit; Mark reichlich; größter Durchmesser desselben beträgt 3,5 mm. Venen deutlich verdickt, starrwandig.

Mikroskopisch: Rinde unregelmäßig gebaut, stellenweise deutlich verbreitert, anderenorten aber sichtlich verschmälert. An solchen Stellen besteht die Glomerulosa aus spärlichen Haufen kleiner, dunkelgefärbter Zellen. Fascicularis mit Ansatz zu knotigem Bau; Fettgehalt überaus reichlich. Reticularis besonders unregelmäßig; fehlt stellenweise ganz, in anderen Abschnitten wohl ausgebildet. Ihre Zellen ziemlich groß, fett- und pigmenthaltig. Capillaren dieser Rindengebiete weit und prall gefüllt.

Mark massig, übertrifft stellenweise beide Rindensäume an Ausdehnung; sehr zellreich und mit weiten Capillaren, sowie vielfach eingesprengte Rindenzellinseln. Markzellen stark basophil und von recht ungleicher Größe. Venenmuskulatur mäßig verdickt.

5. John W., 69 Jahre. Spitalsaufnahme wegen Prostatabeschwerden. Im Harn 5% Zucker und Aceton; Blutzucker 310. Nach entsprechender Diät Harnzuckerfrei. Blutzucker auf 140 gesunken. Prostatektomie. Tod unter Herzschwäche 2 Wochen nach Aufnahme.

S.-Nr. 199/1928. Diagnose: Generalisierte Atherosklerose besonders der Herz- und Hirnarterien. Mäßige Hypertrophie der linken Herzkammer. Myokardschwäche. Nieren o. B.

Nebennieren: mittelgroß; Maße rechts: 5,1—3,4—0,9; links: 5—3,2—0,9.
Rinde stark gelb. Mark sehr reichlich; größter Durchmesser desselben beträgt 3,5 mm.

Mikroskopisch: Rinde sehr unregelmäßig. Glomerulosa sehr mangelhaft ausgebildet, besteht aus kleinen Häufchen, kleiner dunkelgefärbter, von etwas verdickten Fibrillen umspinnener Zellen. Stellenweise jedoch nimmt die Glomerulosa

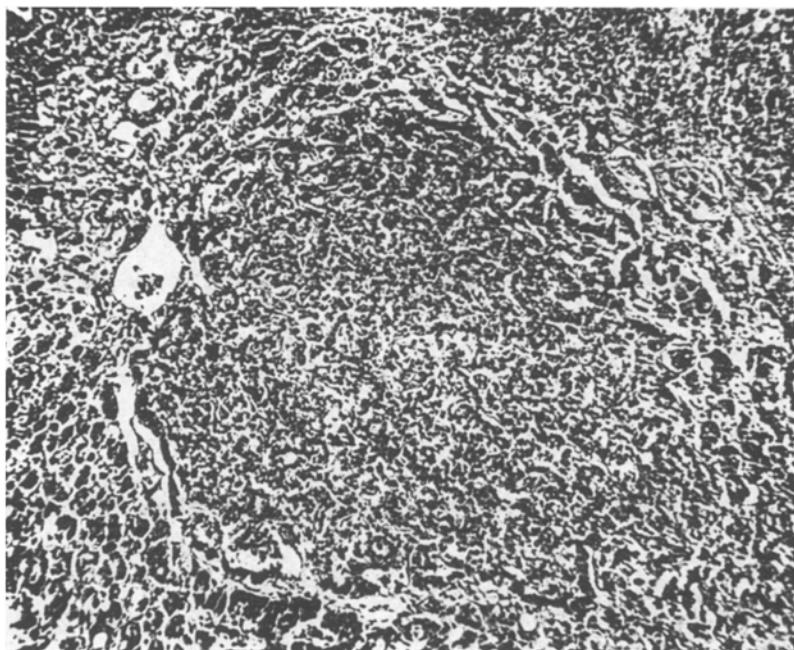


Abb. 4. Adenom der Marksubstanz. Fall 212/1928.

Teil an der knotigen Umwandlung der Trabecularis, wobei die knotigen Gebilde äußerst fettreich sind und von Septen fettarmer, dunkelgefärbter Zellen abgegrenzt werden. Reticularis fehlt stellenweise ganz oder ist reichlich entwickelt und pigmentbeladen. Mark sehr reichlich; Markzellen vielfach besonders groß und stark basophil; bilden ungleich große, aber zumeist massive Nester mit dichtgedrängten Kernen. Oft entstehen komplexe syncytialer Art. Chromierung stark. Venenmuskulatur deutlich verdickt.

6. Augusta B., 59 Jahre. Aufnahme wegen angeblicher Gallenblasenbeschwerden.

Aufnahmefund: Herzerweiterung, Arrhythmie, Dyspnoe, Blutdruck 178/90, Blutharnstoff 27, Kreatinin 1,9, Cholesterin 170, Glucose 110. Harn o. B. Unter zunehmender Herzschwäche Tod am 8. Spitalstage.

S.-Nr. 212/1928. Diagnose: Generalisierte Atherosklerose besonders der Coronararterien und abdominalen Arterien. Frische Thrombose der A. iliaca com. sin. Thrombose oder Embolie (?) der linken Kranzschlagader mit ausgedehnter Erweichung des Herzmuskel im linken Ventrikel. Akutes Herzaneurysma. Nieren o. B.

Nebennieren vergrößert; Maße rechts: 5,4—3,5—1; links: 5,6—3,4—1.
Rinde überall reichlich, von gesprenkelt gelber bzw. bräunlicher Farbe. Mark
reichlich; größter Durchmesser desselben 4 mm.

Mikroskopisch: Rinde ganz unregelmäßig gebaut, ähnlich wie in Fall 199/1928. Unterschied zwischen fetthaltigen knotigen Gebilden und den dunklen, kleinzelligen Abschnitten, jedoch noch deutlicher. Auch der Schwund der Glomerulosa noch ausgesprochener. Eine Reticularis eigentlich nicht vorhanden; unbedeutende Überreste derselben durch starke Pigmentierung erkennbar. Im caudalen Drittel deutlicher Schwund auch der Fascicularis. Marksustanz aus unregelmäßigen

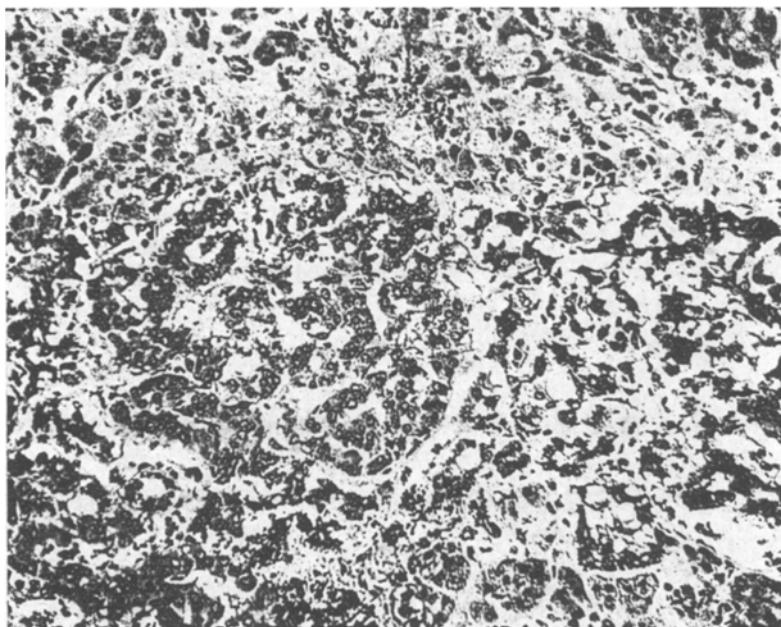


Abb. 5. Kleiner Hyperplasieknoten des Markes. Fall 212/1928.

Haufen und Strängen, verschiedentlich von syncytialen Typus aufgebaut. Chrombraunfärbung besonders stark, ebenso auch die Basophilie des Cytoplasmas. Ein umschriebener Knoten phäochromer Zellen hebt sich recht scharf von dem übrigen Markgewebe ab (Abb. 4); Mitte dieses Knotens erscheint ganz medullär, während in der Peripherie eine Auflösung in Trabekeln stattfindet. Zellkerne im Knoten verhältnismäßig klein und etwas blasser gefärbt, als die des umgebenden Markgewebes.

Nebst diesem größeren adenomartigen Knoten, mehrere kleinere Gebilde, ebenfalls scharf umschrieben, die aus etwas größeren Zellen bestehen und deutlich trabeculär gebaut sind (Abb. 5). Venenmuskulatur beträchtlich verdickt.

7. Lena R., 48 Jahre. Bewußtlos eingeliefert nach Schlaganfall; bereits vor 3 Jahren ähnlicher Anfall, von dem linksseitige Lähmung übrig blieb. Blutdruck 234/110. Urin o. B. Tod innerhalb 24 Stunden.

S.-Nr. 234/1930. Diagnose: Destruktive Blutung der rechten Großhirnhemisphäre. Alte apoplektische Cyste im rechten Scheitellappen. Schwere Atherosklerose der Aorta

und der peripheren Arterien. Arteriosklerotische Nierenschrumpfung geringen Grades. Struma. Thymus persistens. Gallen- und Nierensteine. Bronchopneumonie.

Nebennieren vergrößert; Maße rechts: 5,7—3,4—1; links: 5,8—3,3—1,1.

Rinde hellgelb, nur im kranialen Teile reichlich; caudalwärts zunehmender Schwund, so daß das silbergraue Mark nur durch einen dünnen gelben Streifen umsäumt ist; breite Pigmentzone trennt Mark vom gelben Rindensaum; größter Durchmesser des überreichlichen Markes 4,5 mm.

Mikroskopisch: Ausgesprochener Schwund der Glomerulosa mit Vermehrung des faserigen Gerüsts. Fascicularis dagegen recht gut ausgebildet im kranialen Teile und durchwegs fettreich. Reticularis spärlich und stark pigmentiert Marksubstanz sehr reichlich, aus gut chromierbaren und ziemlich basophilen, sehr vielgestaltigen Zellen. Rindenzellinseln, sowie einzelne kleine Rundzellenherde über das Mark versprengt. Mächtige Verdickung der Venenmuskulatur.

8. Dora R., 51 Jahre. Bewußtlos nach Schlaganfall eingeliefert. Bereits vor 2 Jahren Hemiplegie und seit mehreren Jahren wegen Hochdruck in Behandlung. Tod nach einigen Stunden.

S.-Nr. 243/1930. Diagnose: Schwere Atherosklerose der Aorta und der peripheren Arterien. Mächtige Hypertrophie der linken Herzkammer. Myokardschwächen. Alte apoplektische Cysten des Großhirns. Isolierte Schrumpfungsherde der Nierenrinde.

Nebennieren mittelgroß, derb, Oberfläche körnig. Maße rechts: 4,9—3,4—1,1; links: 5—3,3—1.

Rinde ausgesprochen schwefelgelb, im caudalen Abschnitt stark verdünnt. Schmale Pigmentzone grenzt an besonders reichliches, silbergraues Mark, das Rinde mehrfach an Breite übertrifft. Größter Markdurchmesser 4,5 mm. Im oberen Pole der rechten Nebenniere ein gut umschriebener, haselnußgroßer, aus gelbem Rindengewebe bestehender Knoten.

Mikroskopisch: Rindenketten aus vieleckigen, sehr großen Zellen mit außerordentlichem Fettgehalt. Übergang des Knotengewebes in das der anstoßenden Rinde teilweise unscharf. Rinde selbst im allgemeinen eher schmächtig und caudalwärts deutlich atrophisch. Schwund der Glomerulosa durchwegs ausgesprochen und auch die Reticularis meist nur in Spuren vorhanden. Fascicularis sehr fettreich. Zahlreiche und manchmal umfangreiche Rindenzellinseln über das Mark verstreut. Marksubstanz bildet massive Stränge oder umfangreiche Nester, mitunter von syncytialem Typus. Kerne dicht gedrängt, recht vielgestaltig, doch zumeist von ziemlicher Größe. Cytoplasma gut chromierbar und stark basophil. Muskulatur kräftig verdickt.

9. Rebekka B., 73 Jahre. Eingeliefert mit beginnendem Lungenödem, schwachem Puls und Herzschwäche. Tod am nächsten Tage.

S.-Nr. 248/1930. Diagnose: Vorgesetzte Atherosklerose der Aorta und der peripheren Arterien. Hypertrophie der linken Herzkammer. Arteriosklerotische Schrumpfniere. Bronchiektasie und Emphysem. Hypertrophie des rechten Herzens. Stauung der Leber und Milz.

Nebennieren mittelgroß; Maße rechts: 4,9—3,2—0,9; links: 4,8—3,4—0,9.

Oberfläche schwefelgelb; Schnittfläche zeigt Verjüngung der Rinde caudalwärts. Schmale, gelbe Außenzone, dunkelbraune Innenzone. Mark sehr reichlich; größter Durchmesser 4 mm.

Mikroskopisch: Knotiger Rindenumbau, jedoch alle 3 Schichten deutlich ausgeprägt. Außerordentlicher Fettgehalt der knotigen Gebiete; scharfer Gegen- satz der unterbrechenden Rindenteile, deren fettarme Zellen sich dunkel färben. Leichte Verdickung der Stützfasern, besonders in der Glomerulosa. Marksubstanz mit besonders weiten Capillaren, zwischen denen die eher kleinen Markzellen sich dicht zusammendrängen. Cytoplasma gut chromierbar und stark basophil. Venen- muskulatur deutlich verdickt.

10. Marie G., 61 Jahre. Bewußtlos eingeliefert, mit schwachem, unregelmäßigem Puls und niedrigem Blutdruck (82/46). Im Laufe der 5tägigen Spitalsbehandlung steigt der Blutdruck bis 160/72 an. Im Harn reichlich Eiweiß und granulierte Zylinder.

S.-Nr. 256/1930. Diagnose: Atherosklerose der Aorta und der peripheren Arterien. Beiderseitige Herzhypertrophie. Coronarsklerose und Thrombose der linken Coronararterie mit akuter Myomalacie. Akute fibrinöse Perikarditis. Arteriosklerotische Schrumpfniere.

Nebennieren mittelgroß; Maße rechts: 5,1–3,4–1,0; links 5,2–3,4–1,0.

Rinde blaßgrau gelblich, caudalwärts verschmälert. Mark reichlich; größter Durchmesser 3 mm.

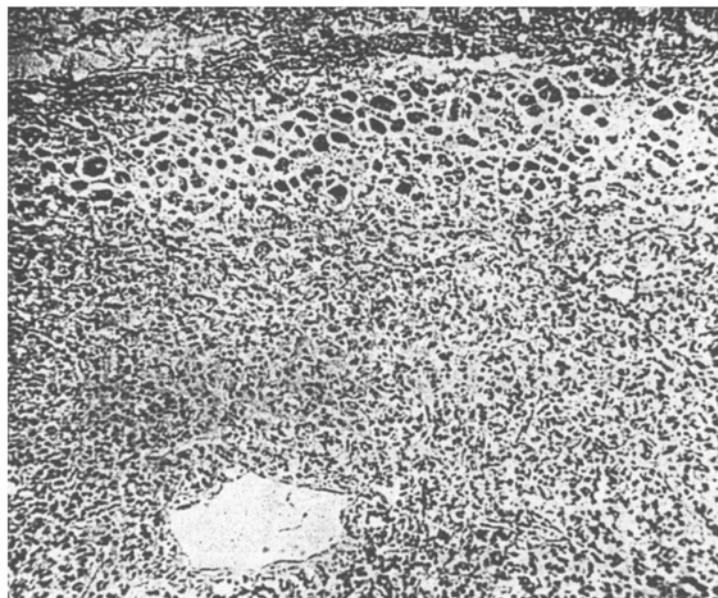


Abb. 6. Hochgradige Rindenatrophie. Markhyperplasie. Fall 259/1930.

Mikroskopisch: Rinde von durchschnittlicher Breite, trotz spärlicher Reticularis. Kapsel leicht verdickt mit etwas fibrillärem Bindegewebe in der Glomerulosa. Umschriebene Rindengebiete besonders fettreich. Marksubstanz trabeculär gebaut; Kerne dicht gedrängt, Cytoplasma gut chromierbar und nur mäßig basophil. Einzelne kleine Rundzellenherde. Mäßige Verdickung der Venenmuskulatur.

11. Arthur M., 40 Jahre. Aufnahme wegen abdominaler Beschwerden. Untersuchung und Röntgenbefund ergibt Krebs der Flexura lienalis. Im Harn Spuren von Eiweiß und Zucker. Blutharnstoff 18, Glucose 80. Resektion des Colons. Akute Bauchfellentzündung. Tod.

S.-Nr. 259/1930. Diagnose: Schwere Atherosklerose der Aorta und der peripheren Gefäße, namentlich der Nierenarterien. Beginnende Granularatrophie der Nieren. Hypertrophie des linken Ventrikels.

Nebennieren deutlich verkleinert, Oberfläche feingranulär und von blaßgelblicher Farbe. Maße rechts: 4,2–2,5–0,6; links: 4,4–2,4–0,6.

Schnittfläche: Rinde stark verdünnt, im caudalen Drittel das Mark nur als linienförmiger Saum umgebend. Mark silbergrau, unverhältnismäßig reichlich.

Mikroskopisch: Im caudalen Drittel die Rinde bis auf die Glomerulosa völlig geschwunden. Die Zellhäufchen der Glomerulosa aus kleinen, stark gefärbten, meist fettfreien Zellen bestehend, umsponten von derbfasigen, mit der etwas verdickten Kapsel in Beziehung stehenden Bindegewebszügen. Im kranialen Teil der Umbau der Rinde ausgesprochen, mit unregelmäßigen knotigen Gebilden in der Fascicularis. Glomerulosa auch hier deutlich atrophisch, Reticularis dagegen ganz reichlich, mit großen, fetthaltigen Zellen (Abb. 6 u. 7). Mark sehr reichlich; Zellen protoplasmareich, zuweilen hypertrophisch. Zellbalken im allgemeinen massiv. Kerne mäßig polymorph. Cytoplasma nur schwach basophil. Keine Chromreaktion.

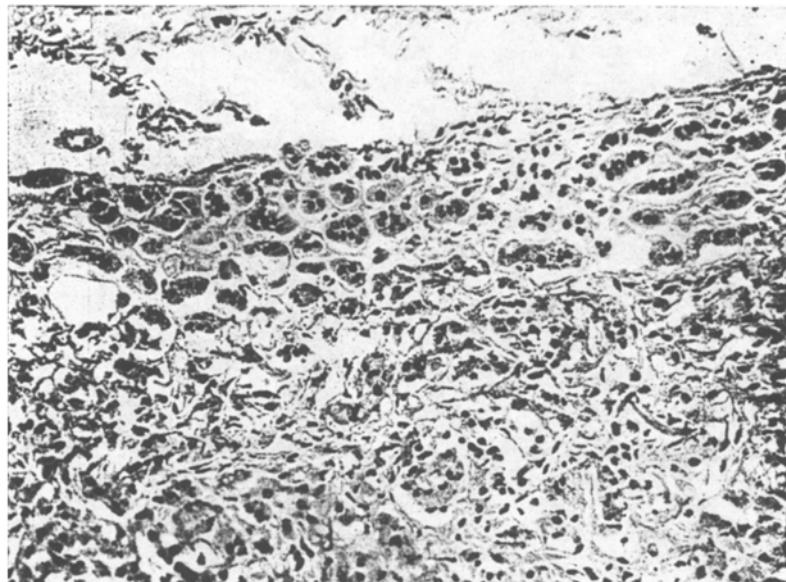


Abb. 7. Atrophische Rindenschicht. Große Markzellen. Derselbe Fall; stärkere Vergrößerung.

Reticulumfasern des Markes etwas vermehrt und leicht verquollen. Venenmuskulatur teilweise sehr stark verdickt.

12. Max B., 59 Jahre. Patient seit längerer Zeit in Behandlung seines Hausarztes wegen Magen- und Herzbeschwerden, sowie Hochdruck. Dem Krankenhaus mit der Diagnose: Erkrankung der Coronararterien zugewiesen. Unter Zunahme der Unterleibsbeschwerden und schließlich äußerst heftigen Bauchschmerzen, Tod im Verlauf einiger Stunden.

S.-Nr. 280/1930. Diagnose: Schwere Atherosklerose der Aorta und der peripheren Gefäße. Wandständiger Thrombus der aufsteigenden Aorta. Frische Niereninfarkte. Thrombose der A. mesenterica sup. Beginnende Nekrose des Dünndarmes.

Nebennieren beiderseits vergrößert; Maße rechts: 5,4–3,5–1,0; links 5,5 bis 3,2–1,0.

Haselnußgroßer Adenomknoten rechts. Rinde überall reichlich, nur im caudalen Drittel etwas verjüngt. Jedoch zahlreiche gelbe Rindenknoten verschiedener

Größe im Markgebiet eingesprengt. Mark außerordentlich reichlich; größte Durchmesser rechts 4 mm, links 3,5 mm.

Mikroskopisch: Alle 3 Rindenschichten ausgebildet. Fettgehalt der Rindenzenlen sehr ungleich, aber im allgemeinen mäßig. Dagegen großer Adenomknoten und kleinere intramedulläre Rindenherde, außerordentlich fettreich, mit großen vieleckigen Zellen. Die Kapsel ist leicht bindegewebig verdickt; Stützfasern der Capillaren etwas verquollen. In der Reticularis ausgedehnte Hyalinablagerungen, die zwischen Capillarwand und Rindenzellen stattfinden, verschmelzen und Atrophie der Zellen bzw. Verödung der Capillaren herbeiführen. Mark sehr zellreich, jedoch durch reichliches und etwas verdicktes Fasernetz in scharf umschriebene Stränge

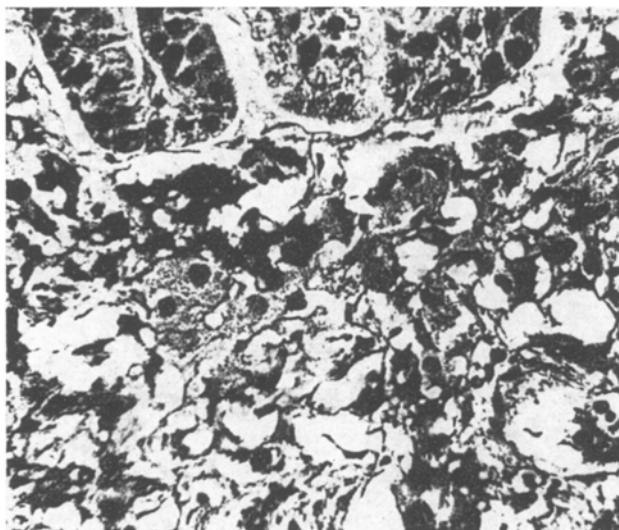


Abb. 8. Stark chromierte, kleine und chromfreie, hypertrophische Markzellen. Vermehrtes reticuläres Stützgewebe. Oben Rindenzelleninsel. Fall 280/1930.

und Nester getrennt. Markzellen im allgemeinen dunkelbraun chromiert und stark basophil. Dazwischen jedoch zahlreiche ungebräunte Zellen, mit auffallend großem, blau gefärbtem Cytoplasma. Kerne in den Strängen meist dicht gedrängt; Polymorphismus ausgesprochen (Abb. 8). Umschriebene Knötchen des Markes aus kleineren, stark basophilen, schwach chromierbaren Zellen. Capillaren zwischen den Zellbalken dieser Knötchen ganz dünnwandig und die Stromavermehrung des übrigen Markes fehlt hier vollkommen. Abgrenzung gegen anstoßendes, gewöhnliches Markgewebe ist ganz scharf. Letzteres scheint durch den Druck des wachsenden Knotens komprimiert: die Zellen sind länglich, leicht abgeflacht und senkrecht der Druckrichtung parallel geordnet (Abb. 9).

In anderen Abschnitten der Marksubstanz finden sich ähnliche Zellen, wie in den umschriebenen Knoten, jedoch ist die Abgrenzung unscharf und der Übergang ein allmählicher. Kernpolymorphismus bis zum Auftreten von Riesenkernen (Abb. 10).

Die Muskulatur der Venen ist ganz bedeutend verdickt. Das bezieht sich gleicherweise auf die kleinsten und größeren Venen. Auch die Zentralvene zeigt eine ungewöhnlich kräftige Muskulatur.

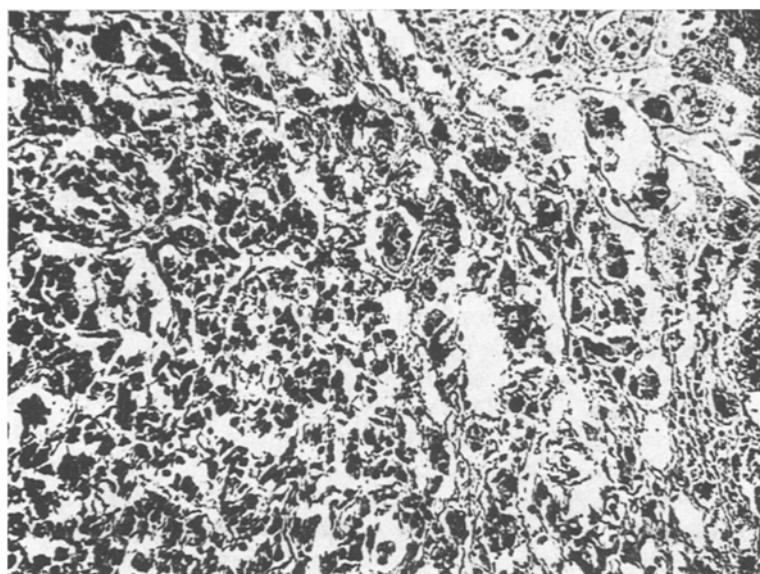


Abb. 9. Knotige Markhyperplasie. Scharfe Abgrenzung der kleineren, dichteren Zellen des Knotens von den größeren Zellen und weniger zellreichen Komplexen des anstoßenden Markes. Derselbe Fall.

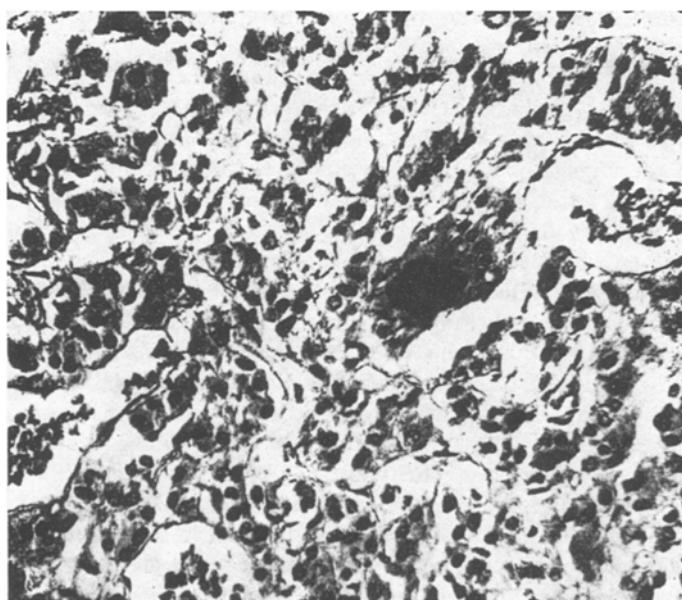


Abb. 10. Riesenzelle im hyperplastischen Marke. Derselbe Fall.

Eine vergleichende Übersicht der hier angeführten 15 Fälle ergibt eine Vergrößerung der Nebennieren in 7 Fällen, während 6 als mittelgroß und 2 als kleiner angeführt werden. Letztere, sowie 3 mittelgroße und 4 vergrößerte Nebennieren zeigen, zumindest stellenweise, Verschmälerung der Rinde, die auf eindeutigen atrophischen Veränderungen des Rindengewebes beruhen. In diesen Fällen erscheint die Rinde, namentlich bei Untersuchung des caudalen Drittels, als ein schmaler, zumeist kräftig gelbgefärber Saum, der entweder unmittelbar an das Mark angrenzt, oder von diesem durch eine pigmentierte Zone wechselnder Breite getrennt ist. Diese entspricht der Reticularis, die am Rindenschwund hervorragend beteiligt zu sein pflegt. Auch die Glomerulosa ist an diesen Veränderungen stets beteiligt und zwar derart, daß ihre Zellen klein, fettarm und dunkelgefärbt erscheinen und manchmal von verdickten Bindegewebs- oder Reticulumfasern alveolar abgegrenzt sind. Die Fascicularis ist ganz ungleich verändert; so finden wir Fälle mit reichlich ausgebildeten Balken, die auch durch ungeheueren Fettgehalt ausgezeichnet sind, oder es hat ein knotenförmiger Umbau der Rinde stattgefunden. Dabei wechseln die hyperplastischen Knoten mit fettarmen, atrophischen Zellverbänden ab. In den weitest vorgeschriftenen Fällen sehen wir auch die Fascicularis weitgehend geschwunden, so daß die atrophische Glomerulosa unmittelbar an die Überreste der Reticularis, oder wo auch diese geschwunden ist, an die Marksubstanz angrenzt. Fälle, die ich früher beschrieben habe, mit derartigem Schwund der Glomerulosa, daß das Mark direkt bis zur Kapsel vordringt, kommen in dieser Reihe nicht vor.

Das Gerüst der Rinde ist mitunter etwas vermehrt, namentlich in der Glomerulosa, wobei die Stützfasern der Capillaren verdickt und wie hyalinisiert erscheinen. Veränderungen entzündlicher Natur, wie Rundzelleneinlagerungen oder Bindegewebswucherung fehlen vollkommen. Der Rindenschwund, der von ähnlichen Vorkommnissen im Marke nicht begleitet ist, hat demnach nichts zu tun mit der von mir seinerzeit beschriebenen einfachen Atrophie der Nebenniere, noch mit der entzündlichen Schrumpfnebenniere, die unlängst unter der fragwürdigen Bezeichnung „cytotoxische Schrumpfnebenniere“ wieder entdeckt worden ist (*Kovacs* ⁴¹). Da entzündliche oder allgemeine, das Organ als Ganzes betreffende Kreislaufstörungen für die isolierte, einfache Rindenatrophie nicht verantwortlich gemacht werden können, müssen wir eine andere Erklärung suchen. Altersunterschiede scheinen dabei auch nicht in Frage zu kommen, da vorgeschrittener Schwund mitunter bei verhältnismäßig jungen Individuen vorkommt, im höheren Alter dagegen durchaus nicht die Regel ist. Von den hier angeführten 13 Fällen (die 2 jugendlichen Nierenfälle abgerechnet), läßt sich ein Durchschnittsalter von 58 Jahren berechnen; die 4 Fälle *ohne* Rindenatrophie sind alle oberhalb dieser Altersgrenze (60, 64, 73, 61 Jahre), während in den 9 Fällen mit

Anzeichen von Rindenatrophie 4 *unterhalb* des Durchschnittes und 5, allerdings zu meist ganz knapp, über der Grenze (60, 59, 69, 59, 70) sind. Wenn auch die Zahl der hier angeführten Fälle zu gering ist, um bindende Schlüsse zu gestatten, so läßt sich doch darin ein Hinweis erblicken, daß die beschriebene Atrophie nicht einfach als Alterserscheinung aufzufassen sei. Dies um so weniger, als die Atrophie der Rinde eben in den jüngsten hier angeführten Fällen am deutlichsten ausgeprägt war, so in Fällen Nr. 224 (43 Jahre), 194 (48 Jahre), 234 (48 Jahre), 243 (51 Jahre) und 259 (40 Jahre). Zwei Deutungsmöglichkeiten scheinen uns gegeben: entweder handelt es sich um eine Erschöpfung eines, über die Grenzen seiner Anpassungsfähigkeit hinaus in Anspruch genommenen Gewebes, oder aber es beruht die Atrophie auf örtlichen, auf das Rindengebiet beschränkten ischämischen Störungen. Auf diese Ursache weisen die besonders ausgesprochenen Veränderungen der Nebennierenvenen hin, deren hypertrophische Muskelwülste wohl geeignet scheinen, den Blutumlauf in den dahinterliegenden Rindenabschnitten derart zu behindern, daß dadurch atrophische Vorgänge wohl entstehen können. Für die zuerst genannte Möglichkeit spricht wiederum der Umstand, daß in den fraglichen Fällen weit vorgesetzte Atherosklerose und deren Folgezustände (Nierenschrumpfung, Apoplexie) für einen längeren Bestand der Hypertension, bzw. der dieselbe bedingenden endokrinen Störung sprechen und daher eine Erschöpfung des überbürdeten Organes wohl begreiflich erscheint.

Jene Fälle, in welchen umschriebene, adenomatöse Knoten, oder aber ein knotiger Umbau mit nennenswerter Vermehrung der Rindensubstanz vorhanden sind, zeichnen sich durch besonders schwere atheromatöse Veränderungen der Arterien aus. Das ist zweifellos kein Zufall, ebensowenig wie der gleichzeitige übergroße Fettgehalt der Rindenzellen, auf den bereits *Landau*⁴³ hingewiesen hat. Die Störung des Cholesterinstoffwechsels bei Atherosklerose, die sich zumeist in einer deutlichen Hypercholesterinämie ausdrückt, ist bekanntlich von großer Bedeutung für die Entstehung der Gefäßveränderungen, wie das erst unlängst wieder von *Jaffe* und *Tannenberg*⁴² betont worden ist. Um so bedeutungsvoller erscheint daher in dieser Beziehung die Rolle der Nebennierenrinde im Cholesterinstoffwechsel, die aus zahlreichen zumeist experimentellen Arbeiten deutlich hervorgeht. Die ursprüngliche Ausschauung *Chauffards*, laut welcher die Nebennierenrinde den Ort der Cholesterinbildung darstellt, hat sich als unrichtig erwiesen; dagegen scheint die *Aschoffsche* Lehre von der Regelung des Cholesterinstoffwechsels durch die Rinde zu Recht zu bestehen. Darauf wiesen bereits die Befunde bei Avitaminosen hin, bei welchen Hypercholesterinämie mit außerordentlicher Rindenhypertrophie besteht (*Mc Garrison*⁴⁴, *Verzar* und *Peter*⁴⁵, *Messerle*⁴⁶, *Schmitz* und *Reiß*⁴⁷ usw.). Entscheidend war jedoch der direkte Nachweis (l. c.¹⁷), daß aus der Rinde ein aktiver

Stoff dargestellt werden kann, der bei Versuchstieren nach Einspritzung in Blutadern einen bedeutenden Abfall der Blutlipoide herbeiführt. Dieser Sturz des Blutcholesterins und der übrigen Lipoide wird dadurch bewerkstelligt, daß die reticulo-endothelialen Zellen, aber auch einzelne Parenchymzellen (Leber) zu stärkster Speicherung der Blutfette angespornt werden. Diese Wirkung des Interrenins, sowie anderer aktiver Rindenpräparate, ist inzwischen von *Schmitz* und *Milbradt*²², *Reiß*⁴⁸, *Kohno*⁴⁹ u. a. bestätigt worden.

Im Sinne dieser, die Blutlipoide regelnden Rindenleistung, ist es wohl einleuchtend, daß eine Hypercholesterinämie, ohne Rücksicht auf ihren Ursprung, die Nebennierenrinde zu erhöhter Funktion anspornt, um durch die Wirkung des Rindenhormons eine Verankerung des überschüssigen Cholesterins in den Geweben herbeizuführen. Dieser Einblick in die Beziehungen zwischen Blut- und Gewebscholesterin einerseits und der Rindenfunktion andererseits, ist geeignet, die Cholesterinablagerungen bei Atherosklerose in ein neues Licht zu stellen. Die Hypertrophie der Rinde in Fällen von Atherosklerose könnte demnach ebenso als ausgleichende Erscheinung gedeutet werden, wie dies bei Avitaminosen bereits anerkannterweise geschehen ist. Allerdings handelt es sich bei der Atherosklerose um viel verwickeltere Verhältnisse; müssen wir doch die sensibilisierende Wirkung des Cholesterins für Adrenalin und wahrscheinlich auch für andere blutdrucksteigernde Stoffe mit in Betracht ziehen. Die das Blutcholesterin senkende Wirkung des Rindenhormons würde also diesmal mittelbar dem Adrenalin entgegenwirken und auch auf diese Weise den Gegensatz zwischen Rinde und Mark hervortreten lassen.

Eine gesonderte Besprechung erheischen die morphologischen Veränderungen des phäochromen Gewebes, auf die *Wiesel* zuerst aufmerksam gemacht hat. Allerdings sind die Bilder so mannigfaltig, daß ihre Deutung auf Schwierigkeiten stoßen kann. Das wechselvolle Bild wird ferner noch dadurch verwickelt, daß eine gleichmäßige Fixierung der Marksubstanz nicht stets zu erzielen ist, auch wenn das Organ in chromhaltige Flüssigkeiten eingelegt wird. Die Neigung der phäochromen Zellen zur Schrumpfung ist zwar im allgemeinen groß, jedoch dem Grade nach ziemlich ungleich. All dies in Betracht gezogen, scheint es jedoch, daß die phäochromen Zellen der Hochdrucknebenniere eine stärkere Färbung ihres Zelleibs mit alkalischen Farbstoffen zeigen, als die normalen Organe. Besonders auffallend ist sodann die wirre regellose Architektur des Markes (Abb. 11), wobei die einzelnen Stränge oder Nester der phäochromen Zellen massiger sind als in den Vergleichsfällen. Ein weiterer Unterschied zeigt sich in der Zahl, insbesondere aber in der viel dichteren Gruppierung der Zellkerne. Während in der normalen Nebenniere die Kerne der phäochromen Zellen sich in mehr oder minder regelmäßigen Abständen befinden, drängen sich dieselben in der Hoch-

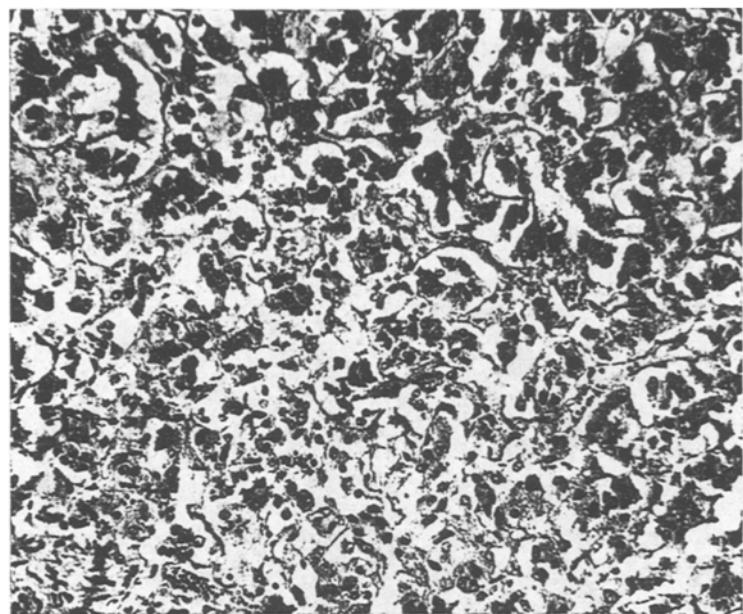


Abb. 11. Hyperplastisches Mark. Regelloser Aufbau. Massive Stränge und Nester.
Fall 256/1930.

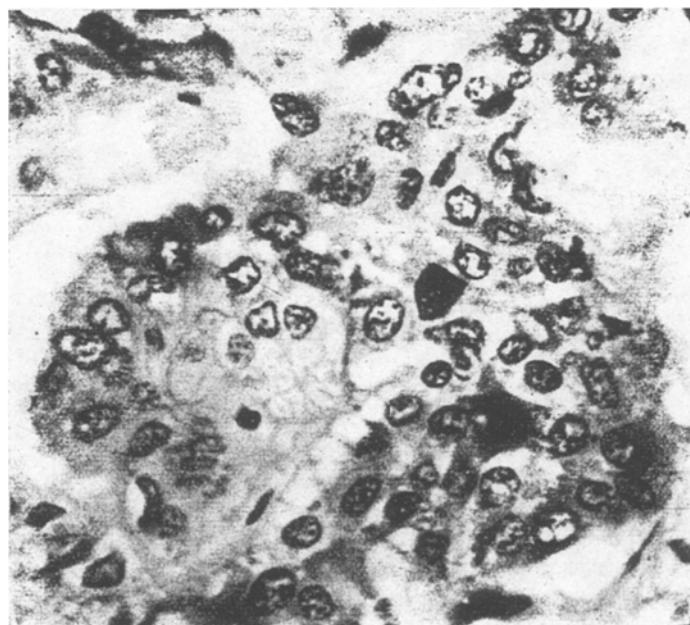


Abb. 12. Syncytialer Zellkomplex. Teilstelle der Abb. 11; stärkere Vergrößerung.

drucknebenniere ohne jede Ordnung zusammen, so daß mitunter der Eindruck eines syncytialen Zellkomplexes erweckt wird (Abb. 12). Auch Unterschiede in der Kerngröße, die normalerweise mitunter zu beobachten sind, häufen sich in den Hochdruckfällen und weisen zusammen mit der erhöhten Kernzahl und der Größenzunahme der einzelnen Zellgruppen, auf Hyperplasie der Markzellen hin. Ein weiterer Unterschied, gegenüber der „normalen Nebenniere“, ist das Auftreten von Zellen mit voluminöserem Zelleib, die sich von ihrer Umgebung

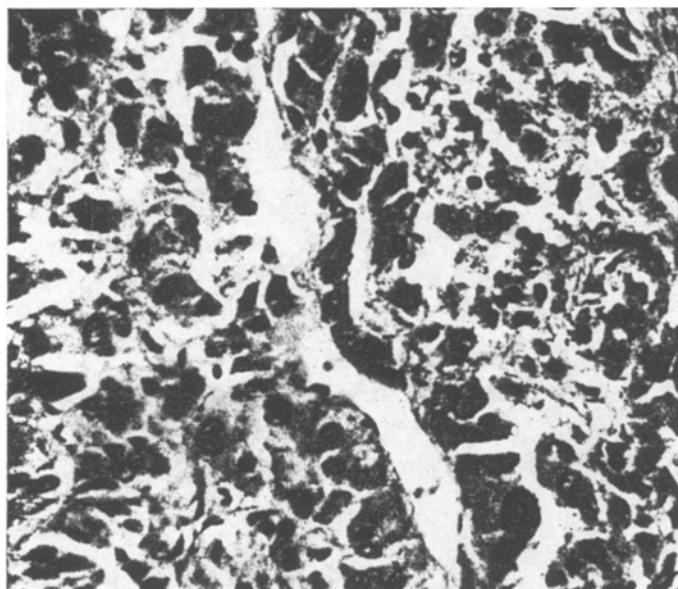


Abb. 13. Hypertrophische Zellen in hyperplastischem Marke. Fall 194/1928.

deutlich abheben. In solchen Fällen besteht daher, nebst Hyperplasie des Markes, auch Hypertrophie einzelner Markelemente (Abb. 13). All diese, mikroskopisch feststellbaren, Einzelheiten summieren sich zu einer Umfangvermehrung der Marksubstanz, die besonders im caudalen Pole des Organs deutlich hervortritt, vor allem in jenen Fällen, in welchen die Rinde bereits atrophische Veränderungen aufweist.

Neben der diffusen Hyperplasie des Markes können vereinzelt auch knotenförmige Gebilde bestehen, die wohl mit den nodulären Hyperplasien der Rinde oder anderer drüsiger Organe wohl verglichen werden können (Fälle 234 und 280). Diese kleinen umschriebenen Hyperplasien des Markes führen uns in direkter Linie zu den phäochromen Gewächsen der Nebennieren, deren weitgehende Ähnlichkeit des Aufbaues mit der

des hyperplastischen Markes, aus der beigefügten Abbildung genügend hervortritt (Abb. 14).

Nachuntersucher werden wahrscheinlich die Beobachtung machen, daß das Mark von Fällen ohne Hochdruck, mitunter den hier als für Hochdruck charakteristisch bezeichneten Bildern gleicht. Es kommt dies namentlich bei chronischen Herzklappenfehlern, mitunter auch bei anscheinend normalen kardio-vasculären Organen vor. Dies deckt sich auch mit der Beobachtung von *Ingier* und *Schmorl*, die in einzelnen

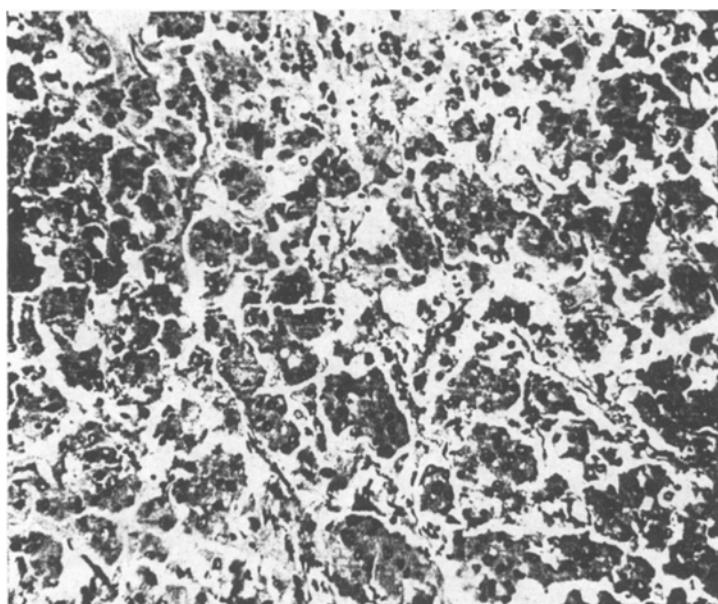


Abb. 14. Phäochromocytom. Fall veröffentlicht bei *Rabin* *.

ihrer Vergleichsfälle erhöhte Adrenalinwerte nachweisen konnten, ja ihre allerhöchsten Werte eben in Fällen ohne Hochdruck feststellten. Diese vereinzelten Widersprüche scheinen mir jedoch wenig zu beweisen, verglichen mit den an der großen Masse gewonnenen Durchschnittszahlen. Sie sind wohl so zu deuten, daß verschiedene Reize unter Umständen eine erhöhte Leistung des Markes auslösen, ohne daß es dabei vorerst zum Hochdruck kommt, da derselbe durch das Zwischenspiel physiologischer Ausgleichsvorrichtungen verhütet wird. Wichtiger als die Vermutung, daß es sich in diesen Fällen um *larvierten* Hochdruck handelt, ist jedoch die Tatsache, daß die morphologischen Veränderungen des Markes in diesen Fällen viel weniger deutlich hervortreten, und daß

* Für Überlassung des Präparates bin ich Herrn Dr. P. Klemperer zu Dank verpflichtet.

die Muskelhypertrophie der Venen, sowie die Rindenveränderungen überhaupt nicht wahrzunehmen sind. Auf Grund der hier beschriebenen Beobachtungen sollte es dem Geübten nicht schwer fallen, *allein aus der mikroskopischen Untersuchung der Nebennieren, die Diagnose einer Hochdruckkrankheit, atheromatöser Gefäßveränderungen oder vorgeschrittener Nierenschrumpfung zu stellen.*

Die zusammenfassende Beschreibung der Veränderungen in der Hochdrucknebenniere gibt uns die Erklärung, warum bei essentiell

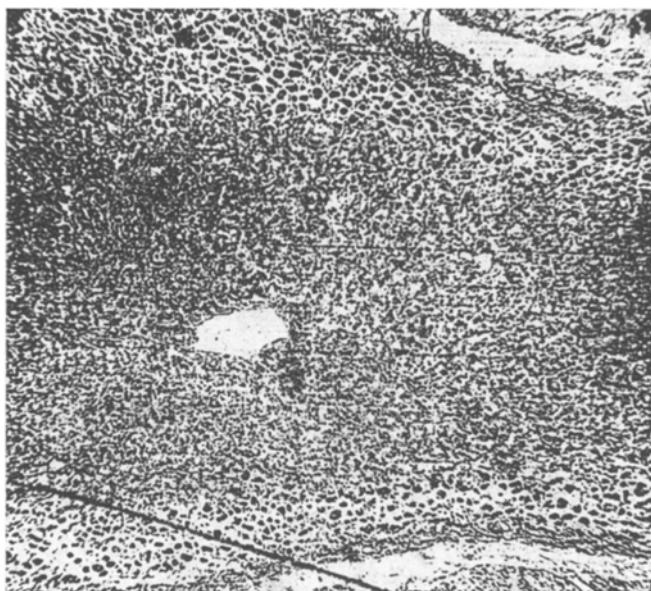


Abb. 15. Hochgradige Atrophie der Rinde. Enorme Markhyperplasie. Verkleinerte Nebenniere. Fall 259/1930.

gleichen Zuständen, doch wesentliche Größenunterschiede des Organes bestehen können. Die Vermehrung des Markes trägt eigentlich wenig zur absoluten Größenzunahme der Nebenniere bei; dieselbe wird vielmehr durch die Rindenvorgänge bestimmt. Hyperplasie und überreichliche Fettspeicherung, namentlich aber adenomartige Wucherungen werden die Vergrößerung des Organes deutlich werden lassen. Bei partiellem oder vorgeschrittenem Schwund der Rinde wird die Nebenniere unvergrößert, bzw. verkleinert sein (Abb. 15). Der Umstand, daß die Rindenatrophie namentlich bei schweren Fällen von Hochdruck mit vorgeschrittenen Organveränderungen angetroffen wird, legt die Deutung nahe, daß diese sich im Laufe der Zeit aus einem ehemals hyperplastischen Stadium entwickelt hat. Weitere Untersuchungen, in welchen die

anatomischen Befunde mit genauen klinisch-anamnestischen Angaben verglichen werden, sind berufen, die Richtigkeit dieser Deutung zu entscheiden.

Die zur Vergrößerung der Nebennieren führenden Rindenveränderungen sind wohl zweifellos ausgleichender Natur. Fraglich bliebe nur die Bedeutung dieses Ausgleichsvorganges, der allenfalls durch die Cholesterinämie, die Blutdruckerhöhung oder andere Auswirkungen des bestehenden Hochdruckzustandes ausgelöst sein könnte. Die beschriebenen Markveränderungen weisen dagegen auf die Mehrleistung des phäochromen Systems hin, die sowohl an dem Entstehen des Hochdruckzustandes, als auch an der Steigerung der Rindenfunktion unmittelbar beteiligt zu sein scheint. Diese Mehrarbeit wird schon durch Befunde hypertrophierter Venenmuskeln bewiesen; unterstützt wird diese Auffassung durch den Nachweis eines erhöhten Adrenalingehaltes der Hochdrucknebenniere und weiter belegt durch die morphologische Ähnlichkeit der Markhyperplasien mit jenen phäochromen Geschwülsten, die der Hochdruckkrankheit weitgehend gleichende Symptome und Folgezustände auslösen.

Bis heute sind 42 Fälle solcher Geschwülste mitgeteilt worden, von denen 34 bei *Rabin*⁵⁰, 6 weitere bei *Labbé*⁵¹ zusammengestellt sind; fast die Hälfte dieser phäochromen Gewächse und zwar 19, gingen mit paroxysmalem Hochdruck, Herzhypertrophie und Gefäßveränderungen, mitunter auch Nierenveränderungen, einher. Operative Entfernung solcher Gewächse durch *Mayo*⁵², *Shipley*⁵³ und *Porter*⁵⁴ führte in allen 3 Fällen zu einem Verschwinden des Hochdruckes und der übrigen Beschwerden.

All dies weist, wie dies jüngst auch *Vaquez*⁵⁵ wieder betont, mit Nachdruck auf die Bedeutung des phäochromen Systems für die Entstehung der Hochdruckkrankheit hin, trotz der Zweifelsucht der meisten Physiologen, die ohne direkten Nachweis einer Hyperadrenalinämie die Bedeutung des phäochromen Systems für den Blutdruck grundsätzlich ablehnen. Dieser Stellungnahme ist erst jüngst wieder ein wertvolles Beweisstück entzogen worden und zwar durch die Versuche von *Vincent* und *Thompson*⁵⁶, die zeigen konnten, daß die älteren Unterbindungsversuche an der Nebennierenvene wertlos sind, da bei ihnen das leistungsfähige Kapselvenensystem nicht mitberücksichtigt worden ist. Wenn *Vincent* und *Thompson* auch diese „Ausführungsgänge“ des Organes unterbanden, kam es zu dem verlangten Absinken des Blutdruckes, den die älteren Forscher begreiflicherweise nicht beobachten konnten.

Was nun schließlich die Unmöglichkeit des Adrenallinnachweises bei Hochdruck betrifft, so scheint es die doktrinäre Gegenseite nicht zu berücksichtigen, daß dieselbe auf technischen Unzulänglichkeiten oder aber auf einer Inaktivierung des Adrenalin im kreisenden Blute beruhen

kann. Die Beweiskraft eines Negativums sollte jedoch keinesfalls zu hoch eingeschätzt werden, besonders dann nicht, wenn eine Fülle von positiven Befunden gegenüber steht. Auch wäre es zu wünschen, daß diejenigen, die dem phäochromen System jede Bedeutung für den Blutdruck absprechen, trachten würden, die dafür zeugenden Beweise sachlich zu widerlegen, anstatt sie mit Stillschweigen zu übergehen, oder Behauptungen aufzustellen, wie „bei phäochromen Tumoren wurde während des Lebens meist keine Krankheitserscheinung beobachtet, die auf eine Giftwirkung des ausgeschütteten Adrenalins bezogen werden könnte. Nur vereinzelt war eine Hypertonie beobachtet“ (*Trendelenburg*⁵). Daß diese Behauptung mit den Tatsachen im Widerspruch steht, ist jedem klar, der die Arbeiten über phäochrome Gewächse einzusehen sich die Mühe nimmt.

Erfreulich ist es jedoch, daß neuerdings einzelne erfahrene Kliniker, wie *R. Schmidt*, *Volhard* u. a., die Rolle des phäochromen Systems in der Erzeugung von Hochdruckzuständen, wenn auch in vorsichtiger Fassung, in Erwägung ziehen. Um Mißdeutungen zu vermeiden, möchte ich abschließend nachdrücklich betonen, daß es mir ferne liegt, einseitigerweise eine Hyperfunktion des phäochromen Systems als die Ursache der Hochdruckkrankheit zu bezeichnen. Es soll hier ausdrücklich festgelegt werden, daß ich in der Mehrleistung des phäochromen Systemes nur *einen*, wenn auch besonders wichtigen Umstand erblicke, der zur Entstehung des Hochdruckes und dessen Folgezustände beiträgt, daß aber zur Erklärung der Entstehung auch andere endokrine Organe, wie z. B. die Hypophyse, oder die Geschlechtsdrüsen, sowie das vegetative Nervensystem im weitesten Sinne des Wortes mit zu berücksichtigen sind.

Schrifttum.

- ¹ *Josué*: Bull. Soc. méd. Hôp. 1904, 139. — ² *Pilliet*: Arch. internat. Méd. expér. 5 (1893); Bull. Soc. Anat. 65 (1891). — ³ *Braun*: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. 1907. — ⁴ *Goldzieher*: Die Nebennieren. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1911. — ⁵ *Comessatti*: Clin. med. ital. 59, 11 (1910). — ⁶ *Ingier* u. *Schmorl*: Dtsch. Arch. klin. Med. 104, 125 (1911). — ⁷ *Ono*: Fukuoka Acta med. 20, 63 (1927). — ⁸ *Viale*: C. r. Soc. Biol. Paris 99, 1009 (1928) u. 100, 461 (1929). — ⁹ *Viale* u. *Combes*: Rev. Soc. argent. Biol. 5, 145 (1929). — ¹⁰ *Iscovescu*: C. r. Soc. Biol. Paris 75, 510 (1913). — ¹¹ *Barlow* u. *Sollman*: Amer. J. Physiol. 72, 343 (1925). — ¹² *Kuehl*: Pflügers Arch. 215, 277 (1927). — ¹³ *Stephan*: Med. Klin. 22, 679 (1926). — ¹⁴ *Ferreira de Mira*: C. r. Soc. Biol. Paris 94, 911 (1926). — ¹⁵ *Stefl*: C. r. Soc. Biol. Paris 99, 985 (1928). — ¹⁶ *Goldzieher*: Arch. of Path. 5, 316 (1927). — ¹⁷ *Goldzieher*: Klin. Wschr. 7, 1124 (1928). — ¹⁸ *Stewart* u. *Rogoff*: Amer. J. Physiol. 85, 404 (1928). — ¹⁹ *Hartman*: Amer. J. Physiol. 86, 360 (1928). — ²⁰ *Swingle*: Proc. Soc. intern. Secretion. Detroit, 23. Juni 1930. — ²¹ *Reiß*: Endocrinologie 6, 321 u. 7, 1 (1930). — ²² *Schmitz* u. *Milbradt*: Z. exper. Med. 68, 393 (1929). — ²³ *Roger*: C. r. Soc. Biol. Paris 69, 160 (1910). — ²⁴ *Uyeno*: Fol. endocrin. jap. 4, 66 (1928). — ²⁵ *Goldzieher* u. *Sherman*: Arch. of Path. 5, 1 (1928). — ²⁶ *Allen*: Ann. int. Med. 3, 153 (1929).

- ²⁷ Dubreuil: C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 1096 (1920). — ²⁸ Ferguson: Amer. J. Anat. **5**, 63 (1906). — ²⁹ Maresch: Wien. klin. Wschr. **1921**, 44. — ³⁰ Materna: Z. Konstit.-lehre **9** (1923). — ³¹ Peindarie: C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 958 (1920). — ³² Kutschera: Frankf. Z. Path. **28**, 262 (1922). — ³³ Goldzieher: The Adrenals. New York: Mc Millan 1928. — ³⁴ Hartwich: Z. exper. Med. **69**, 462 (1929). — ³⁵ Goldzieher u. Molnar: Wien. klin. Wschr. **21**, Nr 7 (1908). — ³⁶ Abderhalden u. Gellhorn: Pflügers Arch. **204**, 42 (1924). — ³⁷ Hülse u. Strauß: Z. exper. Med. **39**, 426 (1924). — ³⁸ Addis, Shevky u. Bevier: Amer. J. Physiol. **46**, 39—129 (1918). — ³⁹ Palladin u. Tchuinskaja: Pflügers Arch. **210**, 436 (1925). — ⁴⁰ Falta: Verh. 26. Kongr. inn. Med. **1909**, 138. — ⁴¹ Kovacs: Beitr. path. Anat. **79**, 213 (1928). — ⁴² Jaffe u. Tannenberg: Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 1. Leipzig: Curt Kabitzsch 1929. — ⁴³ Landau: Die Nebennierenrinde. Jena 1915. — ⁴⁴ McCarrison: Brit. med. J. **1**, 101 (1923). — ⁴⁵ Verzar u. Peter: Pflügers Arch. **208**, 659 (1924). — ⁴⁶ Messerle: Virchows Arch. **262**, 305 (1926). — ⁴⁷ Schmitz u. Reiß: Biochem. Z. **183**, 328 (1927). — ⁴⁸ Reiß: Handbuch der normalen pathologischen Physiologie, Erg.-Bd. 1930. — ⁴⁹ Kohno: Fol. endocrin. jap. **3**, 46 (1927). — ⁵⁰ Rabin: Arch. of Path. **7**, 228 (1929). — ⁵¹ Labbe, Azirad u. Violle: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **53**, 952 (1929). — ⁵² Mayo: Bull. Mayo Clin. **19**, 732 (1927). — ⁵³ Shipley: Ann. Surg. **90**, 742 (1929). — ⁵⁴ Porter u. Porter: Surg., Gyn., Obst. **50**, 160 (1930). — ⁵⁵ Vaquez, Donzelot u. Geraudel: Presse méd. **37**, 169 (1929). — ⁵⁶ Vincent u. Thompson: Endokrinol. **14**, 93 (1930). — ⁵⁷ Trendelenburg: Die Hormone, S. 215. Berlin: Julius Springer 1929.
-