

# Der Einfluß der Verbrühung, des anaphylaktischen Schockes und der parenteralen Zufuhr verschiedener Eiweißstoffe auf das histologische Bild der Nebennieren<sup>1)</sup>.

Von

Prof. Dr. J. Olbrycht und Dr. M. Ramult.

Zahlreiche Theorien, welche sich die Ursache beim Verbrühungstode aufzuklären bemühen, lassen sich alle, wie bekannt, in 3 Gruppen einteilen: Die erste nimmt als Todesursache den Schock an, die zweite stellt den Tod in ursächlichen Zusammenhang mit Veränderungen, welche im Blute der Verbrannten auftreten, die dritte erklärt die Todesursache als Intoxikation. Des weiteren bestehen noch kombinierte Theorien, welche die gemeinsame Wirkung mehrerer dieser schädlichen Faktoren annehmen. Trotz vieler eingehender klinischer und experimenteller Arbeiten ist die Frage nach den Ursachen des Verbrennungstodes bis auf den heutigen Tag immer noch nicht als bestimmt, einwandfrei und definitiv gelöst zu betrachten.

In unserer Zeit wird die Pathogenese des Verbrühungstodes von zwei anderen Standpunkten betrachtet. Man will die Todesursache beim Verbrennungstode einerseits mit Anaphylaxie bzw. mit Eiweißzerfallstoxikose, andererseits mit den Nebennierenveränderungen, die bei verbrannten Menschen und Tieren konstatiert wurden, erklären.

Die mit Anfang dieses Jahrhunderts unternommenen Untersuchungen über das Verhalten des parenteral, d. h. mit Ausschluß des Verdauungstraktes, in den Organismus eingeführten Eiweißes, weiter die Untersuchungen über die Anaphylaxie und über die Intoxikationen mit Eiweißabbauprodukten erlauben, die Pathogenese des Verbrennungstodes in neuem Lichte aufzufassen. Die experimentellen Untersuchungen in dieser Richtung wurden durch die klinischen Beobachtungen von *Wilms*, *Weidenfeld* und *Zumbusch* überholt. Die genauen klinischen Beobachtungen dieser Verfasser über die einzelnen Krankheitssymptome, besonders betreffs des charakteristischen Verhaltens der Körpertemperatur und des Auftretens der Albumosurie

<sup>1)</sup> Vgl. auch *Olbrycht*, Kritische und experimentelle Studien über die Pathogenese des Verbrühungstodes. *Przeglad lekarski* 1920, Nr. 8—9. Ref. *Physiol. Ber.*, 6, S. 537. 1921. — *Olbrycht* und *Ramult*, On certain alterations in suprarenal bodies in the anaphylactical shock and after the parenteral introduction of different albuminous substances. *Bull. de l'Acad. des sciences méd.* T. III, Fasc. 1—2. 1923.

und Peptonurie bei Verbrannten sprachen für die Vermutung, daß diese Symptome das Ergebnis pathologischen Eiweißstoffwechsels sind. Eingehende experimentelle Untersuchungen in dieser Richtung führte *H. Pfeiffer* aus und überzeugte sich, daß sämtliche Symptome im Krankheitsbild bei Verbrennung vollkommen den Symptomen bei anaphylaktischem Schock oder bei Vergiftung mit Pepton entsprechen und mit ihnen identisch sind. Von diesen Krankheitssymptomen müssen hauptsächlich das Sinken des Blutdruckes und der Körpertemperatur, das Verhalten der Leukocytenkurve und des antitryptischen Serumtiters, sowie die Verminderung der Gerinnbarkeit des Blutes hervor gehoben werden. Auf Grund seiner Experimente nimmt *Pfeiffer* an, „daß diese Symptome durch die Giftwirkung von Eiweißspaltprodukten bedingt sind, welche durch einen resorptiven Abbau der durch die Hitzeeinwirkung vital geschädigten Eiweißmassen gebildet werden“. Die bei der Verbrennung vermehrte Bildung von toxischen Eiweißspaltprodukten führe zu einer funktionellen Erschöpfung der Nieren und der Verbrennungstod sei nichts anderes als eine „Überproduktionsurämie“.

Noch weiter gehen *Heyde* und *Vogt*, welche als erste in ihrer experimentellen Arbeit eine neue Versuchstechnik, und zwar die Parabiose in das Studium des Verbrennungstodes eingeführt haben. Sie vermuten, daß bei der Verbrennung echte anaphylaktische Prozesse vorkommen und nehmen an, daß das durch die Hitzeeinwirkung zugrunde gehende Eiweiß auf den Organismus sensibilisierend wirkt, und daß die Resorption des Eiweißes aus dem Verbrennungsherde durch dessen Abbau zur Bildung von toxischen Eiweißspaltprodukten führt, welche den Tod unter dem Bilde des Schocks herbeiführen können. Für dieses toxisch wirkende Produkt halten sie Methylguanidin, welches überall dort auftritt, wo das Körpereiwweiß aus irgendeinem Grunde in größerem Ausmaße zugrunde geht.

Andererseits hat man in neuerer Zeit, wie dies schon oben bemerkt wurde, die Aufmerksamkeit auf die Nebennierenbefunde gelenkt, die mit der Verbrennung in Zusammenhang stehen sollten und somit auch die Ursache des Verbrühungstodes zu erklären imstande wären. Sowohl aus den experimentellen Untersuchungen an verschiedenen Tiergattungen (*Moschini*, *Lattes*, *Nakata*, *Olbrycht*, *Pfeiffer*), wie aus den Nebennierenbefunden der an Verbrennung verstorbenen Menschen (*Hornowski*, *Kolisko*, *Olbrycht*), wie endlich auch aus den chemischen (*Luksch*, *Olbrycht*) und biochemischen (*Olbrycht*) Untersuchungen geht hervor, daß die Nebennieren, und zwar sowohl deren Mark als auch die Rindensubstanz beim Verbrennungstode alteriert werden. Wie dies am besten die angeführte, der oben zitierten Arbeit *Olbrychts* entnommene Tabelle zeigt, weisen die Nebennieren beim Verbrennungs-

*Verbrühungsversuche.*

| Tier, Nr., Geschlecht und Gewicht | Verbrüht mit siedendem Wasser       | Lebensdauer       | Gewicht der Nebenieren | Blutversorgung   | Chromaffine Substanz  | Gesamtlipide     | Anmerkung                          |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------|------------------------|--|---|------------------|------------------------------------|
| Hund 13<br>♀ 4500 g               | fast 1/2 des Körpers durch 75 Sek.  | 1 St.<br>20 Min.  | r. 0,39<br>l. 0,43     | starke Hyperämie und kleine Blutaustritte                  | fast unverändert, auch in den Gefäßen anwesend                | unverändert      | vergiftet mit Cyankali             |
| Hund 16<br>♀ 6500 g               | über 3/4 des Körpers durch 105 Sek. | 6 St.             | r. 0,52<br>l. 0,46     | Hyperämie und kleine Blutaustritte                         | fast unverändert, in den Gefäßen anwesend                     | unverändert      | verbrüht in der Narkose, verwendet |
| Hund 7<br>♂ 10 500 g              | zirka 1/2 des Körpers durch 90 Sek. | 10 St.            | r. 0,95<br>l. 0,85     | sehr starke Hyperämie und Hämorrhagien                     | unbedeutend vermindert in den Zellen, anwesend in den Gefäßen | fast unverändert | verendet                           |
| Hund 8<br>♂ 8200 g                | zirka 1/2 des Körpers durch 30 Sek. | 42 St.            | r. 0,76<br>l. 0,75     | besonders starke Hyperämie und hämorrhagische Infarcierung | fast geschwunden  | geschwunden      | verendet                           |
| Hund 9<br>♂ 8000 g                | zirka 1/2 des Körpers durch 60 Sek. | 59 St.            | r. 0,62<br>l. 0,65     | besonders starke Hyperämie und hämorrhagische Infarcierung | geschwunden   | geschwunden      | verendet                           |
| Hund 15<br>♂ 9000 g               | über 1/2 des Körpers durch 45 Sek.  | 72 St.            | r. 0,68<br>l. 0,71     | mäßige Hyperämie und kleine Blutaustritte                  | geschwunden   | geschwunden      | verbrüht in der Narkose, verwendet |
| Hund 11<br>♂ 3800 g               | über 1/3 des Körpers durch 75 Sek.  | 90 St.<br>30 Min. | r. 0,41<br>l. 0,45     | sehr starke Hyperämie und kleine Blutaustritte             | geschwunden   | geschwunden      | verendet                           |
| Hund 12<br>♀ 8600 g               | über 1/3 des Körpers durch 60 Sek.  | 120 St.           | r. 0,78<br>l. 0,78     | mäßige Hyperämie und kleine Blutaustritte                  | vermindert  | fast geschwunden | verendet                           |
| Hund 10<br>♂ 9500 g               | zirka 1/4 des Körpers über 60 Sek.  | 264 St.           | r. 0,68<br>l. 0,76     | unverändert  | unbedeutend vermindert  | fast unverändert | vergiftet mit Cyankali             |

tode dreierlei Veränderungen auf: Hyperämie und Blutaustritte der Drüsen, Verminderung und sogar Verschwinden der chromaffinen Substanz und der Lipoide.

Diese Veränderungen, die aber meistens erst bei histologischer Untersuchung zu sehen sind, sind um so ausgesprochener, je längere Zeit zwischen der Verbrühung und dem Todeseintritt verging und im großen und ganzen je ausgedehnter die Verbrühung war. Am deutlichsten und am frühesten tritt die Hyperämie der Nebennieren auf. Bei einem 80 Min. nach der Verbrühung getöteten Hunde konstatierte man starke Hyperämie der ganzen Drüse, besonders aber der Marksubstanz und kleine capilläre Blutungen, während die Lipoide normal waren und ziemlich viel der chromaffinen Substanz in den Zellen und in den Gefäßen der Marksubstanz aufzufinden war. Erfolgt der Tod des Hundes mehrere Stunden nach der Verbrühung, so werden sehr starke Hyperämie und Hämorrhagien in den Nebennieren, Verminderung der chromaffinen Substanz in den Zellen der Marksubstanz, manchmal nur ihre Anwesenheit in den Gefäßen, nebst normalem oder nur etwas verringertem Lipoidgehalt angetroffen. Erst wenn das Tier 2 Tage nach der Verbrühung zugrunde ging, verschwanden sowohl die chromaffine Substanz als auch die Lipoide, wobei die ganze Drüse stark hyperämisch und hämorrhagisch infarciert war. Diese Veränderungen ließen sich auch bei einem Hunde feststellen, welcher 5 Tage nach der Verbrennung zugrunde ging. Besonders bezeichnend ist der letzte Fall in der Tabelle, einen in Heilung begriffenen Hund betreffend, welcher 13 Tage nach der Verbrennung getötet wurde. Bei diesem waren die Nebennieren, mit Ausnahme einer unbedeutenden Verminderung der chromaffinen Substanz, fast normal. Dieser Umstand würde dafür sprechen, daß die Veränderungen in den Nebennieren wieder spurlos zurückgehen und die normalen histologischen Bilder der Nebennieren sich wiederherstellen können. Daß die oben angegebenen Veränderungen in den Nebennieren und besonders die Abnahme der Chromierbarkeit der Markzellen nicht Folge des unmittelbaren heftigen Reizes der sensiblen Nerven durch hohe Temperatur sind, beweisen Experimente an tief narkotisierten Tieren (Hund 15 und 16), bei denen das histologische Bild der Nebennieren vollständig identisch mit dem Bilde der Nebennieren der ohne Narkose verbrannten Hunde war.

Noch bessere Beweise dafür liefern die lehrreichen Experimente *H. Pfeiffers* an parabiologisch verbundenen Meerschweinchen und Ratten. Zwischen beiden parabiologisch verbundenen Tieren bilden sich, wie dies aus den Untersuchungen *Zapellonis* hervorgeht, keine gemeinsamen Nervenbahnen und es bestehen nur capilläre Gefäßkommunikationen

(*Zapelloni, Friedberger und Nasetti, Heyde, Pfeiffer*). Somit sind für die Erklärung der Nebennierenveränderungen nervöse Reflexorgane ausgeschlossen. Trotzdem konnte sich *Pfeiffer* auf Grund seiner Experimente überzeugen, wenn er nur das eine von den parabiologisch verbundenen Tieren (Versuchstier) verbrühte, daß auch die Nebennieren des nicht verbrühten Tieres (Partners) dieselben schweren Veränderungen wie die Nebennieren des verbrühten Tieres zeigten.

Des weiteren läßt sich sowohl durch chemische Untersuchung mittels der *Weltmann-Albrechtschen* Methode (*Kolisko, Olbrycht*), als auch an Gefrierschnitten mittels des Mikropolarisators (*Olbrycht*) die Verringerung und sogar das Verschwinden der Lipotide in den Nebennieren der verbrannten Personen und Tiere feststellen. Dieselben Resultate gibt die chemische Untersuchung auf Adrenalin (*Luksch* mittels *Folinscher* Methode, *Olbrycht* mittels *Comessattischer* Methode). Endlich zeigen biochemische Untersuchungen (*Olbrycht*) des Bluteserums von verbrannten Personen mittels der *Abderhaldenschen* Methode, daß das Serum der Verbrannten am deutlichsten das Eiweiß der Nebennieren abbaut.

Und wenn man auch die bis heute nicht entschiedene Frage der Todesursache nach Herausschneiden der Nebennieren, wie auch die Frage, ob man das Adrenalin als das innere Sekret der Nebennieren betrachten kann (*Popielski* u. a.), beiseite läßt und sich nur auf die Tatsachen stützt, daß sowohl der Ausfall der Rinden- wie der Marksubstanz der Nebennieren tödliche Folgen nach sich zieht, so muß man annehmen, daß derart bedeutende Veränderungen in einem Organe, welches zum Leben unbedingt notwendig ist, eine ganze Reihe von pathologischen Symptomen im Organismus auslösen müssen und sogar den Tod herbeiführen können. Es entstand jedoch die Frage, ob diese durch Einwirkung hoher Temperatur hervorgerufenen Veränderungen der Nebennieren als primäre und Hauptveränderungen anzusehen sind, auf die man sämtliche Krankheitssymptome und die Todesursache bei Verbrennung beziehen kann, oder ob sie nur sekundäre Veränderungen darstellen. Die Annahme der ersten Voraussetzung würde den Verbrennungstod mit dem Ausfall der Funktion der Nebennieren, mit der sog. Nebenniereninsuffizienz im Sinne der Theorie von *Kolisko* erklären. Wenn wir die Symptome, welche nach der Verbrennung auftreten, mit ähnlichen Symptomen bei der Nebenniereninsuffizienz vergleichen, so ist diese Annahme wirklich sehr verlockend.

Andererseits mußte man, trotzdem obige Annahme sehr zutreffend zu sein schien, dennoch die Frage aufwerfen, wie sie mit den so überzeugenden Experimenten der letzten Jahre von *Pfeiffer* und von *Heyde* und *Vogt* zu vereinbaren ist, aus denen hervorgeht, wie schon vorher erwähnt wurde, daß zwischen dem Krankheitsbilde bei Ver-

brennung und dem anaphylaktischen Schock oder der Vergiftung mit Eiweißspaltprodukten eine vollständige Analogie besteht, daß somit die Verbrennung als Vergiftung des Organismus mit Eiweißspaltprodukten anzusehen ist. Zwecks Entscheidung dieser Bedenken mußte festgestellt werden, ob der anaphylaktische Tod bzw. die Vergiftung mit Eiweißspaltprodukten nicht auch analoge Veränderungen in den Nebennieren hervorrufen, wie man sie bei Verbrennungen beobachtet. In diesem Falle hätten wir nämlich eines jener zahlreichen gemeinsamen Symptome in beiden Krankheitsprozessen. Im Falle eines negativen Untersuchungsbefundes müßte man jedoch eher die Veränderungen in den Nebennieren als primäre und pathognomische ansehen, hervorgerufen durch die Einwirkung hoher Temperatur.

Aus diesem Grunde haben wir nachstehende Untersuchungen angestellt, welche das Verhalten der Nebennieren in Fällen von anaphylaktischem Schock und nach parenteraler Zufuhr verschiedener Eiweißstoffe feststellen sollten.

Die Experimente wurden an Kaninchen, Hunden und Meerschweinchen ausgeführt. Zwecks Erkennens der normalen Verhältnisse in den Nebennieren dieser Tiergattungen und der Möglichkeit eines Vergleiches der mikroskopischen Bilder wurden vor den eigentlichen Experimenten noch Kontrollversuche an Tieren derselben Gattung und womöglich desselben Alters ausgeführt. Zu diesem Zwecke wurde der Tod der gesunden Tiere auf eine möglichst schnelle Weise (zumeist durch Vergiftung mit Cyankalium) herbeigeführt.

Zwecks Hervorrufens eines anaphylaktischen Schocks wurden die Kaninchen nach *Friedemann*, die Hunde nach *Biedl* und *Kraus*, die Meerschweinchen nach *Pfeiffer* sensibilisiert. Die verschiedenen Eiweißstoffe wurden, wie dies aus den unten angegebenen Versuchsprotokollen ersichtlich ist, in wässriger Lösung den Tieren meistens intraperitoneal eingeführt. Von diesen Eiweißstoffen wurden besonders solche ausgewählt, welche bekanntlich einen Krankheitszustand schaffen, der mit dem anaphylaktischen Anfall Ähnlichkeit besitzt, bzw. welche beim Verbrennungstode eine hervorragende Rolle spielen müssen. Es sind pepton- und guanidinartige Körper.

Vor jedem Versuch wurde das Tier gewogen und seine Körpertemperatur rectal gemessen. Nach der Injektion blieb es unter steter Beobachtung bis zum Eintritt des Todes, worauf sofort oder in kürzester Zeit die Obduktion der Leiche des Tieres vorgenommen wurde. Nach Untersuchung der einzelnen Organe (mit Ausnahme des Zentralnervensystems) wurden aus der Leiche sehr vorsichtig, unter Vermeidung jeglichen Druckes und Zerrung, beide Nebennieren herausgenommen, separat abgewogen und auf dem Querschnitt zweier Hälften makroskopisch untersucht. Mit Rücksicht darauf, daß ein Unterschied in

der Chromierung der Markzellen der beiden Nebennieren bestehen könnte, wurde je eine Hälfte von jeder Nebenniere asserviert und dieser Teil (erster Teil) sehr kurz in 4% Formalin, der zweite Teil in einer Mischung gleicher Teile von 4% Formalin und Müllerscher Flüssigkeit 24 Stunden lang fixiert. Nachher wurde der erste Teil auf dem Gefriermikrotom geschnitten und ein Teil der Schnitte mit Sudan III und Sudan III + Hämatoxylin gefärbt und ein Teil der ungefärbten Schnitte mittels des Polarisationsmikroskopes auf Lipide untersucht. Der zweite Teil der Nebennieren wurde nach 24stündigem Fixieren 1 Woche lang in reiner, täglich gewechselter Müllerscher Flüssigkeit chromiert. Nach einer Woche wurden die Stückchen  $\frac{1}{2}$  Stunde lang unter der Wasserleitung ausgespült und 2 Tage in 96proz., 2 mal täglich gewechselten Alkohol gelegt. Nachher wurde ein Teil der Stückchen nach der üblichen Überführung durch Alkohole in Celloidin, ein anderer in Paraffin eingebettet; und zwar wurden die Stückchen aus dem 96proz. Alkohol am 3. Tage in Carbolxytol auf 3 Stunden, in Xylol auf 2 Stunden, in Xylol + Paraffin bei einer Temperatur von 36° auf 4 Stunden und endlich in reines Paraffin bei einer Temperatur von 52° auf 2 Stunden gelegt. Die Celloidin- und Paraffinschnitte wurden mit Hämatoxylin + Eosin, Toluidinblau + Safranin und mit der *van Giesonschen* Methode gefärbt; sie waren verschiedenen Stellen beider Nebennieren entnommen; die technischen Bedingungen, d. i. Reagentien, Zeitdauer der Fixierung, Einbettung, Färbung usw., waren immer dieselben.

#### Kontrollversuche.

*Versuch 1.* Kaninchen, ♂, 2580 g. Körpertemperatur 38° C. Das Tier wurde an den Hinterfüßen gepackt und durch einen kräftigen Schlag in den Nacken getötet. Nach einigen Zuckungen trat der Tod ein. Die Obduktion hatte, außer starker Hyperämie aller Organe, negatives Ergebnis. Die rechte Nebenniere wiegt 0,35 g, die linke 0,37 g. Reichliche Lipide, besonders in der Zona fasciculata der Rinde. In der ganzen Marksubstanz dunkelbraun gefärbte chromaffine Zellen. Es gelingt nirgends, Hyperämie oder Blutungen zu konstatieren.

*Versuch 2.* Kaninchen, ♂, 3100 g. Körpertemperatur 38,2° C. Injektion konzentrierter wäßriger Cyankalilösung in die äußere Ohrvene. Momentaner Tod. Obduktionsbefund, außer starker Hyperämie und rosaroter Färbung aller Organe, negativ. Beide Nebennieren wiegen je 0,30 g und bieten dasselbe mikroskopische Bild wie beim vorherigen Tiere.

*Versuch 3.* Hund, ♂, 6700 g. Vergiftet durch intravenöse Injektion von Curare in großer Dosis. Obduktionsbefund negativ. Die rechte Nebenniere wiegt 0,59 g, die linke 0,60 g. Reichliche Lipide in allen Schichten der Rinde, besonders in der Glomerulosa. Beinahe in der ganzen Marksubstanz große, dunkelbraun gefärbte chromaffine Zellen. Nirgends Hyperämie oder Blutaustritte konstatierbar. Die Zellen färben sich gut, ihr Plasma und die Kerne deutlich.

*Versuch 4.* Hund, ♀, 6000 g. Tod binnen 30 Sekunden nach starker Chloroformierung. Obduktionsbefund negativ. Die rechte Nebenniere wiegt 0,65 g, die linke 0,66 g. Sehr reichliche Lipide. Marksubstanz ziemlich breit, weist

dunkelbraune Färbung fast sämtlicher Zellen nach. Die Blutgefäße in der Marksubstanz vielleicht etwas verbreitert, aber es gelingt nirgends, weder in der Mark- noch in der Rindensubstanz, stärkere Hyperämie oder Blutungen zu konstatieren. Kerne und Protoplasma der Zellen färben sich gut.

*Versuch 5.* Meerschweinchen, ♀, 350 g. Vergiftet durch Injektion von Cyankalilösung in die Pleurahöhle. Todeseintritt nach einigen Sekunden. Negativer Sektionsbefund. Die rechte Nebenniere wiegt 0,13 g, die linke 0,15 g. Der Lipoidgehalt normal, ziemlich reichlich. Reichliche chromaffine Substanz sowohl in den Zellen als auch in den Gefäßen der Marksubstanz. Mit Ausnahme einer in sämtlichen Präparaten sich wiederholenden Stelle in der Zona fasciculata der Rindensubstanz, wo einige capilläre Blutaustritte festgestellt werden, lassen sich nirgends stärkere Hyperämie oder Blutungen beobachten.

*Versuch 6.* Meerschweinchen, ♀, 340 g, getötet durch plötzliches Zerschlagen des Kopfes. Sofortiger Tod. Negativer Obduktionsbefund. Die rechte Nebenniere wiegt 0,14 g, die linke 0,10 g. Reichlicher Lipoidgehalt. Reichliche chromaffine Substanz sowohl in den Markzellen wie auch in den Gefäßen. Es ist nirgends eine Hyperämie oder Blutung zu konstatieren. Protoplasma und Kerne der Zellen der Rinden- und Marksubstanz färben sich gut.

#### *Anaphylaxieversuche.*

*Versuch 1.* Meerschweinchen, ♀, 415 g schwer. Den 6. III. intraperitoneale Injektion von 0,05 ccm, den 30. III. auf dieselbe Weise 2,5 ccm menschlichen Blutersums. Typische, allgemein bekannte Symptome des anaphylaktischen Schocks, u. a. Sinken der Körpertemperatur von 38,2° bis auf 25,5° C. Todeseintritt nach 70 Minuten. Die sofort ausgeführte Obduktion wies Hyperämie sämtlicher Organe, besonders des Darmes, zahlreiche Blutaustritte unter den serösen Häuten und der Darmschleimhaut auf. Die rechte Nebenniere wiegt 0,14 g, die linke 0,17 g. Die Lipide unverändert. Die chromaffinen Zellen weniger zahlreich, hauptsächlich in den äußeren Teilen der Marksubstanz. Spärliche capilläre Blutaustritte in der Zona fasciculata der Rindensubstanz.

*Versuch 2.* Meerschweinchen, ♂, 200 g schwer. Den 9. III. subcutane Injektion von 0,1 ccm, den 30. III. intraperitoneale Injektion von 2,5 ccm menschlichen Blutersums. Todeseintritt nach 100 Minuten unter typischen Symptomen des anaphylaktischen Schocks, u. a. Sinken der Körpertemperatur von 34,2° bis auf 27° C. Der Obduktionsbefund wie bei dem vorigen Tier. Die rechte Nebenniere wiegt 0,15 g, die linke 0,16 g. Lipide etwas verringert. Sehr spärliche chromaffine Zellen. Sehr starke Hyperämie der ganzen Drüse, besonders der Marksubstanz. Stellenweise bedeutende Blutaustritte und hämorrhagische Infarcierung hauptsächlich in der Fasciculata der Rindensubstanz.

*Versuch 3.* Meerschweinchen, ♂, 400 g schwer. Den 9. III. intraperitoneale Injektion von 0,1 ccm und am 30. März intracardiale Injektion von 1,0 ccm menschlichen Blutersums. Todeseintritt nach 2 Minuten unter sehr starken Krämpfen. Der Sektionsbefund, außer Lungenblähung und Hyperämie sämtlicher Organe, negativ. Die rechte Nebenniere wiegt 0,23 g, die linke 0,25 g. Mikroskopisches Bild vollständig mit dem der Kontrolltiere übereinstimmend. Es wird weder Hyperämie noch Verschwinden oder Verminderung der Lipide und der chromaffinen Substanz festgestellt.

*Versuch 4.* Meerschweinchen, ♂, 255 g. Den 1. V. intraperitoneale Injektion von 0,1 ccm Pferdeserums und am 23. V. intraperitoneale Reinjektion von 3,0 ccm Pferdeserums. Todeseintritt nach 2 Stunden unter typischen Anaphylaxiesymptomen, unter denen der Temperatursturz von 38° auf 27° C. Außer Hyperämie aller Organe und spärlichen subserösen Ecchymosen sonst

der Sektionsbefund negativ. Beide Nebennieren wiegen je 0,16 g. Lipoider vielleicht etwas verringert. Chromaffine Substanz sehr spärlich. Starke Hyperämie der ganzen Drüse und spärliche capilläre Ecchymosen in der Fasciculata.

*Versuch 5.* Kaninchen, ♀, 2500 g. Den 6. III. Injektion in die äußere Ohrvene von 2,5 ccm menschlichen Blutsersums. Dieselbe Menge, auf dieselbe Weise zum zweiten Male am 3. IV. und zum dritten Male am 10. IV. Gleich nach der letzten Injektion treten beim Kaninchen Zuckungen des Kopfes und Atembeschleunigung auf und nicht lange darauf legt es sich auf die Seite. Die Körpertemperatur, welche vor der letzten Injektion 38° C betrug, fällt nach 2 Stunden auf 30,7° C. Das Tier liegt apathisch da und macht einen schwerkranken Eindruck. 7 Stunden nach der Injektion tötete man es durch Nackenschlag. Die sofort durchgeführte Leichenobduktion ergab, außer Hyperämie sämtlicher Organe, besonders der Bauchhöhle, und spärlicher Blutaustritte unter den serösen Häuten, einen negativen Befund. Die rechte Nebenniere wiegt 0,33 g, die linke 0,38 g. Normaler Lipoidgehalt. Die chromaffinen Zellen sind weniger zahlreich als in den Präparaten der Kontrollnebenieren, jedoch auf jeden Fall zahlreich genug, dunkelbraun gefärbt, unregelmäßig in der ganzen Marksubstanz verteilt. Bräunliche Massen befinden sich auch in den Gefäßen. Die einzige Veränderung stellten die besonders heftige Hyperämie der Drüsen und capilläre Blutaustritte, am deutlichsten in der Fasciculata der Rindensubstanz sichtbar, dar.

*Versuch 6.* Kaninchen, ♂, 1810 g, sensibilisiert in wöchentlichen Zeitabständen durch intravenöse Injektion von 1—2 ccm 5proz. Aufschwemmung von Hammelblutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung. Einige Stunden nach der dritten Injektion am 27. III. ist das Kaninchen unter typischen Symptomen des anaphylaktischen Schocks zugrunde gegangen. Die einige Stunden später durchgeführte Obduktion ergab überall flüssiges Blut, starke Blutüberfüllung sämtlicher Organe, zahlreiche subpleurale Ecchymosen. Die rechte Nebenniere wiegt 0,20 g, die linke 0,21 g. Unter dem Mikroskop: starke Verringerung der Lipoider; chromaffine Zellen sehr spärlich, nur hier und da, in der Marksubstanz zerstreut, blasser, hellbraun gefärbt; starke Hyperämie der Mark-, leichtere der Rindensubstanz; an der Grenze beider Substanzen und in der Fasciculata der Rinde capilläre Blutaustritte.

*Versuch 7.* Kaninchen, ♂, 1430 g. Ist einen Tag später unter gleichen Bedingungen wie das vorige Tier gefallen. Obduktion mit demselben Ergebnis. Die rechte und linke Nebennieren wiegen je 0,16 g. Lipoider stark verringert. Die Zellen der Rinde weisen stellenweise spongiösen Bau auf, sind schwächer färbbar, das Protoplasma getrübt. Es fehlt gänzlich die chromaffine Substanz sowohl in den Markzellen als auch in den Gefäßen. Die Gefäße überall stark erweitert. An der Grenze beider Substanzen zahlreiche und ausgedehnte Blutaustritte.

*Versuch 8.* Kaninchen, ♂, 2720 g. Sensibilisiert in wöchentlichen Zeitabständen durch intravenöse Injektionen von 2,5 ccm menschlichen Blutsersums. Todeseintritt 2 Minuten nach der dritten Injektion unter typischen anaphylaktischen Symptomen. Der Sektionsbefund, außer Hyperämie sämtlicher Organe und spärlichen Ecchymosen der serösen Häute, negativ. Beide Nebennieren wiegen je 0,22 g. Das mikroskopische Bild, außer etwas stärkerer Hyperämie der ganzen Drüse, sonst normal.

*Versuch 9.* Kaninchen, ♀, 2736 g, sensibilisiert in wöchentlichen Abständen durch intravenöse Injektionen von 2,5 ccm Pferdesersums. Nach der zweiten Injektion, einige Minuten später, treten beim Kaninchen Atembeschleunigung, Unruhe, Atemnot ein, welche Erscheinungen sich immer mehr verstärken, und 4 Stunden nach der Injektion der Tod unter typischen Erscheinungen. Sektions-

befund negativ. Die rechte Nebenniere 0,22 g, die linke 0,23 g. Lipide normal. Chromaffine Substanz unbedeutend vermindert. Sehr starke Blutüberfüllung der ganzen Drüse und ziemlich zahlreiche capilläre Blutaustritte.

*Versuch 10.* Hund, ♂, 5500 g. Am 11. III. subcutane Injektion von 4 ccm, am 2. IV. intravenöse Reinjektion (in die rechte Halsvene) von 10 ccm inaktivierten Rinderserums. Der Hund ist die ersten 2 Minuten unruhig, bellt, will sich vom Tischchen befreien, gibt Kot und Urin ab. Nachher liegt er ruhig und nach der Abbindung zeigt er ständigen Tenesmus und Priapismus. Mit der Zeit zahlreiche und reichliche dünne Stühle, allgemeine Mattigkeit und ununterbrochenes Liegen auf der Seite trotz Reizen; mit einem Wort, das Tier macht einen schwerkranken Eindruck. Die Körpertemperatur, 20 Minuten nach der zweiten Injektion gemessen, zeigt einen Abfall von 39,3° auf 37° C. Dieser Zustand dauert etwa 3 Stunden, dann kehrt die Körpertemperatur zur Norm zurück, das Allgemeinbefinden des Tieres bessert sich, es beginnt gierig zu fressen und zu trinken. Sieben Stunden nach der Reinjektion wurde das Tier durch Cyankaliinjektion in Herz und Pleurahöhle vergiftet. Momentaner Todeseintritt. Sektionsbefund negativ. Rechte Nebenniere 0,61 g, linke 0,63 g. Mikroskopisch: Hyperämie der Marksubstanz selbst; zahlreiche chromaffine Zellen, nur sehr schwach hellgelbbräunlich gefärbt. Gleiche Färbung zeigt die chromaffine Substanz in den verbreiteten Gefäßen. Lipide normal.

*Versuch 11.* Hund, ♀, 6000 g. Am 12. V. subcutane Injektion von 5 ccm, am 3. VI. intravenöse Reinjektion von 12 ccm inaktivierten menschlichen Blutserums. In den ersten 3 Minuten ist das Tier stark gereizt, später apathisch, gibt viele dünnflüssige Stühle ab und liegt, schnell atmend, bewegungslos auf der Seite. Eine Viertelstunde nach der Injektion Körpertemperatursturz von 39° auf 37° C. Nach 4 Stunden kehrt die Körpertemperatur und das allgemeine Befinden des Tieres zur Norm zurück. Einige Minuten später tödliche Vergiftung des Tieres durch Injektion von konzentrierter Cyankalilösung. Momentaner Tod. Sektionsbefund negativ. Rechte Nebenniere 0,57 g, linke 0,59 g. Mikroskopisch starke Hyperämie der ganzen Drüse und in manchen Präparaten auch kleine capilläre Ecchymosen, besonders in der Fasciculata der Rinde. Die chromaffine Substanz unbedeutend verringert. Lipide normal.

#### *Vergiftungsversuche.*

*Versuch 1.* Meerschweinchen, ♀, 385 g. Intraperitoneale Injektion von 1 ccm einer 0,25 proz. Neurinlösung (Merck). Tod nach 6 Minuten unter krampfartigen Atemzügen. Sektionsbefund negativ. Rechte Nebenniere 0,13 g, linke 0,12 g. Das histologische Bild der Nebennieren, außer mäßiger Hyperämie der Marksubstanz, sonst normal.

*Versuch 2.* Meerschweinchen, ♂, 375 g. Intraperitoneale Injektion von 0,2 ccm einer 0,25 proz. Neurinlösung (Merck). Tod nach 5 Minuten unter dyspnoischen Erscheinungen. Sektion, außer starker Hyperämie aller Organe, mit negativem Befund. Rechte Nebenniere 0,10 g, linke 0,12 g. Das histologische Bild der Drüse weicht vom normalen nicht ab.

*Versuch 3.* Meerschweinchen, ♂, 550 g. Intraperitoneale Injektion von 0,3 g Cholinum purum (Merck) in 0,6 ccm Wasser. Tod nach 2 Stunden unter Erscheinungen von immer zunehmender Mattigkeit. Körpertemperatur vor der Injektion 38° C, sinkt nach einer Stunde auf 37° C. Sektionsbefund negativ. Rechte Nebenniere 0,12 g, linke 0,125 g. Lipide normal. Sehr starke Hyperämie und zahlreiche capillare Blutungen in beiden Substanzen, besonders aber in der Marksubstanz. Chromaffine Substanz sehr vermindert, nur hier und da spärliche blaßbraun gefärbte chromaffine Zellen.

*Versuch 4.* Meerschweinchen, ♂, 460 g. Intraperitoneale Injektion von 0,2 ccm Cholinum purum (Merek) in 0,5 ccm Wasser. Todeseintritt nach 2 Stunden 15 Minuten unter spärlichen Krämpfen und allgemeiner Mattigkeit. Körpertemperatur vor der Injektion 37,8° C, fiel nach 45 Minuten auf 36,8° C. Obduktionsbefund negativ. Rechte und linke Nebenniere wiegen je 0,11 g. Lipide normal. Starke Hyperämie und spärliche Blutaustritte in der Marksubstanz. Rindensubstanz normal blutreich. Chromaffine Substanz stark verringert.

*Versuch 5.* Meerschweinchen, ♂, 350 g. Intraperitoneale Injektion von 0,005 g  $\beta$ -Imidazolyläthylamin in wässriger Lösung. Körpertemperatur vor Injektion 39° C, fiel nach 45 Minuten auf 34° C, nach 2 Stunden auf 25° C. Tod nach 4½ Stunden unter starken Krämpfen, Dyspnöe, Kot- und Urinabgang. Die Obduktion hat sehr starke Hyperämie aller Organe und subseröse Ecchymosen im Dickdarm nachgewiesen. Die Nebennieren wurden nicht gewogen. Unter dem Mikroskop sehr starke Hyperämie und sehr zahlreiche capillare Ecchymosen, sowohl in der Rinden- als auch besonders in der Marksubstanz. Lipide normal. Chromaffine Substanz bedeutend vermindert; man findet nur hier und da blaßbräunlich gefärbte, spärliche chromaffine Zellen.

*Versuch 6.* Meerschweinchen, ♀, 465 g. Intraperitoneale Injektion von 0,0005 g  $\beta$ -Imidazolyläthylamin in wässriger Lösung. Die Körpertemperatur vor der Injektion 37° C, fiel nach 1½ Stunden auf 32° C. Krankhafte Symptome ebenso stark und ganz identisch wie bei dem vorigen Tiere. Nach einigen Stunden erholt sich das Tier. Zehn Tage später nochmalige intraperitoneale Injektion von 0,003 g derselben Substanz. Dieselben Krankheitssymptome und Erholung des Tieres nach einigen Stunden. Zwei Tage später zum dritten Male intraperitoneale Injektion von 0,0075 g derselben Substanz. Todeseintritt des Tieres eine halbe Stunde später. Sektionsbefund negativ. Beide Nebennieren wiegen je 0,08 g. Unter dem Mikroskop: Lipide normal. Starke Hyperämie der ganzen Drüse, besonders aber in der Marksubstanz. Hier und da in der Fasciculata der Rinde spärliche Blutaustritte. Alle Zellen der Marksubstanz enthalten viel dunkelbraun gefärbte chromaffine Substanz, welche sich auch in den erweiterten Gefäßen der Marksubstanz befindet.

*Versuch 7.* Meerschweinchen, ♂, 540 g. Intraperitoneale Injektion von 0,001 g  $\beta$ -Imidazolyläthylamin. Starke Symptome mit Temperatursenkung um 2° und langsame Erholung des Tieres. Nach 10 Tagen wiederholte subcutane Injektion von 0,005 g derselben Substanz, dieselben krankhaften Symptome und langsame Erholung des Tieres. Nach 2 Tagen zum dritten Male intraperitoneale Injektion von 0,01 g derselben Substanz. Todeseintritt 15 Minuten später. Negativer Sektionsbefund. Rechte Nebenniere wiegt 0,12 g, linke 0,15 g. Unter dem Mikroskop: sehr starke Hyperämie und sehr zahlreiche capillare Blutungen in beiden Substanzen der Drüse. Lipide und chromaffine Substanz normal.

*Versuch 8.* Meerschweinchen, ♂, 530 g. Intraperitoneale Injektion von 0,003 g Guanidinum purum in wässriger Lösung. Sehr starke motorische Unruhe, Igelstellung der Haare, klonisch-tonische Krämpfe, Urin- und Kotabgang. Körpertemperatur vor der Injektion 38,5° C, fiel nach 20 Minuten auf 36,2° C, nach 50 Minuten auf 31,1° C. Todeseintritt nach 90 Minuten. Sektionsbefund, außer starker Hyperämie aller Bauchorgane, negativ. Rechte Nebenniere 0,13 g, linke 0,10 g. Starke Hyperämie der ganzen Drüse und besonders sehr starke Hyperämie und spärliche capillare Blutaustritte im Mark. Fast kompletter Schwund der chromaffinen Substanz. Lipide normal. Gefäße weisen hyaline Veränderungen auf.

*Versuch 9.* Meerschweinchen, ♂, 515 g. Intraperitoneale Injektion von 0,02 g Guanidinum purum in wässriger Lösung. Dieselben Krankheitssymptome

wie beim vorigen Meerschweinchen, unter denen Körpertemperatursenkung von  $38,5^{\circ}$  auf  $33^{\circ}$  C nach 20 Minuten. Tod nach 2 Stunden. Sektion mit negativem Befund. Beide Nebennieren wiegen je 0,17 g. Unter dem Mikroskop: sehr starke Hyperämie beider Substanzen, besonders der Marksubstanz, sowie ziemlich zahlreiche capillare Eechymosen; kompletter Schwund der chromaffinen Substanz. Lipotide normal.

*Versuch 10.* Meerschweinchen, ♂, 540 g. Subcutane Injektion von 0,3 g Methylguanidinum nitricum in 10 proz. wässriger Lösung. Dieselben Symptome wie bei den Tieren sub 8 und 9. Körpertemperatursenkung von  $38^{\circ}$  bis auf  $34^{\circ}$  C. Todeseintritt nach 2 Stunden 10 Minuten. Sektionsbefund, außer starker Hyperämie aller Organe, besonders des Bauches, negativ. Beide Nebennieren wiegen je 0,21 g. Sehr starke Hyperämie der Marksubstanz, weniger ausgeprägt der Rinde. Kompletter Schwund der chromaffinen Substanz. Lipotide etwas verringert. In manchen Schnitten an der Grenze der beiden Substanzen spärliche kleinzellige Infiltrationen.

*Versuch 11.* Meerschweinchen, ♂, 462 g. Intraperitoneale Injektion von 0,25 g Peptonum siccum Witte in wässriger Lösung. Körpertemperatur vor der Injektion  $39^{\circ}$  C, fiel nach einer Stunde auf  $37^{\circ}$  C. Das Tier mißmutig, Igelstellung der Haare, bisweilen schwache Krämpfe; nach 2 Stunden Erholung, das Tier ist lustig, frißt. Sieben Stunden nach der Injektion wurde es durch eine Cyankalijektion getötet. Sektionsbefund negativ. Rechte und linke Nebenniere wiegen je 0,25 g. Das histologische Bild zeigt starke Hyperämie der ganzen Drüse, besonders der Marksubstanz, chromaffine Substanz unmerklich vermindert, Lipotide normal.

*Versuch 12.* Kaninchen, ♀, 1520 g. Intravenöse Injektion von 4 g Peptonum siccum Witte in wässriger Lösung. Tod nach 7 Minuten unter starken Krämpfen. Sektionsbefund negativ. Rechte Nebenniere wiegt 0,07 g, linke 0,075 g. Das mikroskopische Bild ist, außer mäßiger Hyperämie der Marksubstanz, identisch mit dem Bilde der normalen Nebennieren von Kontrolltieren.

*Versuch 13.* Kaninchen, ♀, 1700 g. Intraperitoneale Injektion von 4 g Peptonum siccum Witte in wässriger Lösung. Beschleunigte Atmung, wässrige Stühle, allgemeine Prostration, Sinken der Körpertemperatur  $1\frac{1}{2}$  Stunden nach der Injektion von  $40^{\circ}$  auf  $34^{\circ}$  C. 5 Stunden nach der Injektion wurde das Kaninchen durch eine Cyankalilösung in die Ohrvene vergiftet. Sektionsbefund, außer roter Färbung aller Organe, negativ. Rechte und linke Nebenniere wiegen je 0,13 g. Die mikroskopische Untersuchung weist bei sonst normalen Verhältnissen unmerkliche Hyperämie der Marksubstanz und mäßige Verminderung der chromaffinen Substanz nach.

*Versuch 14.* Meerschweinchen, ♂, 830 g. Intraperitoneale Injektion von 2 g Seidenpepton (Höchst) in wässriger Lösung. Krankheitssymptome wie oben, u. a. Sinken der Körpertemperatur von  $38,2^{\circ}$  auf  $27^{\circ}$  C. Tod 8 Stunden nach der Injektion durch Vergiftung mit Cyankali. Sektionsbefund: Hyperämie aller Bauchorgane, Eechymosen in Dickdarm-Mesenterium und Serosa. Rechte Nebenniere wiegt 0,16 g, linke 0,17 g. Bei mikroskopischer Untersuchung sieht man bei sonst normalen Verhältnissen nur unbedeutende Hyperämie der Marksubstanz und mäßige Verminderung der chromaffinen Substanz.

*Versuch 15.* Meerschweinchen, ♂, 730 g. Intraperitoneale Injektion von 2 g Seidenpepton (Hoffmann-La Roche) in wässriger Lösung. Krankheitssymptome wie oben, u. a. Körpertemperaturabfall eine Stunde nach der Injektion von  $38,4^{\circ}$  auf  $25,5^{\circ}$  C. Todeseintritt 5 Stunden nach der Injektion unter allgemeiner Mattigkeit und Kollaps. Sektionsbefund negativ. Beide Nebennieren wiegen je 0,14 g. Das histologische Bild der Nebennieren ist, außer deutlicher Hyperämie beider Substanzen, besonders der Marksubstanz, identisch mit dem Bilde der normalen Nebennieren, speziell chromaffine Substanz und Lipotide unverändert.

*Versuch 16.* Kaninchen, ♂, 1750 g. Intravenöse Injektion von 10 g Seidenpepton (Hoffmann-La Roche) in wässriger Lösung. Das Tier befindet sich verhältnismäßig wohl, weist nur unbedeutendes Sinken der Körpertemperatur (von 39,8° auf 39° C) auf. 4 Stunden nach der Peptoninjektion wurde das Kaninchen durch Cyankalilösunginjektion vergiftet. Sektionsbefund negativ. Beide Nebennieren wiegen je 0,17 g. Das histologische Bild ähnelt gänzlich dem Bilde von normalen Nebennieren.

*Versuch 17.* Meerschweinchen, ♂, 730 g. Intraperitoneale Injektion von 2 g Dünndarmschleimhautextrakt (Vasodilatin Popielskis). Anzeichen von allgemeiner Mattigkeit und Sinken der Körpertemperatur  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der Injektion von 38,2° auf 29° C. Todeseintritt 2 Stunden nach der Injektion. Die Obduktion hat sehr starke Hyperämie der Bauchorgane, reichliche serös-hämorrhagische Flüssigkeit in der Peritonealhöhle und ziemlich reichliche subpleurale Ecchymosen nachgewiesen. Rechte Nebenniere wiegt 0,11 g, linke 0,10 g. Unter dem Mikroskop: starke Hyperämie und capilläre Ecchymosen in der ganzen Drüse, besonders in der Marksubstanz, fast alle Zellen der Marksubstanz enthalten reichliche chromaffine Substanz, die man auch in den Markgefäßen finden kann. Lipide normal.

*Versuch 18.* Meerschweinchen, ♂, 510 g. Intraperitoneale Injektion von 1,1 g Dünndarmschleimhautextrakt (Vasodilatin Popielskis) in wässriger Lösung. Krankheitssymptome wie beim vorigen Tier, u. a. Körpertemperaturabfall von 38,6° auf 29° C. Tod 108 Minuten nach der Injektion. Sektionsbefund wie beim vorigen Tier und außerdem Injizierung und spärliche subseröse Ecchymosen des Magens und der Därme. Beide Nebennieren wiegen je 0,10 g. Unter dem Mikroskop: sehr starke Hyperämie, Ecchymosen und hier und da hämorrhagische Infarcierung der ganzen Drüse; Lipide normal; chromaffine Substanz fast in allen Markzellen, jedoch sehr schwach gelbbraunlich gefärbt; die Zellen der retikulären Schicht der Rindensubstanz färben sich hier und da schwächer, ihr Protoplasma ist körnig, die Abgrenzung der Zellen ist undeutlich.

*Versuch 19.* Kaninchen, ♀, 1350 g. Intravenöse Injektion von 0,8 g Dünndarmschleimhautextrakt (Vasodilatin Popielskis) in wässriger Lösung. Das Kaninchen hat das Verfahren eine halbe Stunde ohne irgendwelche Symptome vertragen und bekam infolge dessen eine zweite Injektion desselben Extraktes in der Menge von 2,5 g. Fast momentaner Tod unter sehr starken klonisch-tonischen Krämpfen. Sektionsbefund negativ. Die rechte Nebenniere wiegt 0,08 g, die linke 0,10 g. Das histologische Bild der Nebennieren normal.

*Versuch 20.* Kaninchen, ♂, 1400 g. Intravenöse Injektion von 2 g Dünndarmschleimhautextrakt (Vasodilatin Popielskis) in wässriger Lösung. Todeseintritt 3 Minuten nach der Injektion unter kräftigen Krämpfen. Sektionsbefund negativ. Die rechte Nebenniere wiegt 0,07 g, die linke 0,08 g. Außer starker Hyperämie der Marksubstanz und der retikulären Schicht der Rinde ist sonst das histologische Bild der Nebennieren normal.

Aus den oben angeführten Untersuchungen resultiert nun, daß die Nebennieren in gleicher Weise, sowohl bei anaphylaktischem Schock als auch nach parenteraler Einführung verschiedener Eiweißstoffe mit Veränderungen, die sich anatomisch nachweisen lassen, reagieren. Diese Veränderungen sind aber nur histologisch festzustellen. Sie sind, wie bei der Verbrühung, dreierlei Art: Hyperämie der Drüsen, Vergrößerung der chromaffinen Substanz und der Lipide. Bei allen untersuchten Gattungen von Tieren fallen hauptsächlich Hyperämie und

Ecchymosen auf. Die Hyperämie betrifft die ganze Drüse, aber besonders die Marksubstanz. Die Ecchymosen kommen am meisten an der Grenze beider Substanzen, sowie in der Fasciculata der Rindensubstanz, gewöhnlich als capillare Blutaustritte, vor. Wenn die Tiere längere Zeit lebten, gelang es, außer Hyperämie und Ecchymosen auch Verringerung der chromaffinen Substanz zu konstatieren. Die Lipotide waren dagegen im allgemeinen normal oder nur sehr unbedeutend verringert. Sogar in denjenigen Fällen, in denen sonst bedeutende Blutaustritte und Verminderung oder fast vollständiges Verschwinden der chromaffinen Substanz festzustellen waren, war manchmal der Gehalt an Lipoiden ein normaler. Da unsere Fälle verhältnismäßig schnell tödlich verliefen, mag es sein, daß es deshalb nicht zum Schwinden der Lipotide gekommen ist. Es wäre hier ein Analogon mit den Fällen von Verbrüfung, in welchen auch, entsprechend der Zeit zwischen der Verbrüfung und dem Todeseintritt, zuerst die Marksubstanz ihre Chromierbarkeit verlor und erst später (gewöhnlich erst nach 24 Stunden nach der Verbrüfung — vorausgesetzt, daß das Tier am Leben blieb) zum Schwinden der Lipotide kam. Diese Ergebnisse unserer Experimente bestätigen also die Behauptung *Pfeiffers*, daß das Mark der labilere, die Rinde der stabilere Anteil des Nebennierenorgans ist.

Was die Veränderungen der Nebennieren beim anaphylaktischen Schock anbelangt, konnte man nur in Fällen von akutem Schock, die in wenigen Minuten tödlich abliefen, sowohl beim Meerschweinchen als auch bei Kaninchen keine Veränderungen in den Nebennieren nachweisen. Man kann dies einerseits damit erklären, daß der Organismus bei so schnellem Todeseintritt durch anatomische Veränderungen keine Zeit zu reagieren hatte, andererseits damit, daß der Tod im akuten, foudroyanten, anaphylaktischen Schock, welcher meistens nach intrakardialer Reinjektion erfolgt, nicht die Folge von Vergiftung des Organismus, sondern die Folge von Erstickung infolge Bronchialmuskelkrampfes ist, wie es Untersuchungen zahlreicher Verfasser beweisen (*Gay* und *Southardt*, *Auer* und *Lewis* u. a.). In Fällen von protrahiertem Schock, die man am besten durch intraperitoneale oder subcutane Reinjektion hervorrufen kann, konstatiert man stets anatomische Veränderungen in den Nebennieren, um so deutlicher ausgeprägt, je länger die Tiere lebten. Da es uns bei Hunden nicht gelang, den tödlichen anaphylaktischen Schock herbeizuführen, und diese Tiere sich schon 2—3 Stunden nach der Reinjektion erholten, waren die Veränderungen in den Nebennieren verhältnismäßig gering (unbedeutende Hyperämie des Markes und Verringerung der chromaffinen Substanz).

Was die Veränderungen der Nebennieren nach parenteraler Zufuhr verschiedener Eiweißstoffe anbelangt, so waren sie im allgemeinen dieselben. Wir müssen aber betonen, daß wir zu wenige Tiere zur

Verfügung hatten, um für jede Substanz eine solche Dosis finden zu können, bei welcher nach der Injektion das Tier noch mehrere Stunden leben konnte. Es ist deshalb klar, daß wir in diesen Versuchen, in welchen der Tod schon nach kurzer Zeit erfolgte, keine Veränderungen im histologischen Bilde nachgewiesen haben, wie z. B. in den Versuchen mit Neurin und manchen mit Vasodilatin. Auch verhältnismäßig sehr unbedeutend waren die Veränderungen in den Nebennieren nach parenteraler Einführung von Witte- und Seidenpepton, obwohl die Tiere eine ganze Reihe von Stunden noch lebten. In diesen Fällen wich das histologische Bild der Nebennieren, außer Hyperämie der Drüse, von dem der normalen nicht ab. Deutliche Veränderungen haben wir dagegen in den Experimenten mit Cholin, Histamin ( $\beta$ -Imidazolyläthylamin) und besonders mit Guanidin (Guanidinum purum und Methylguanidinum nitricum) nachgewiesen.

Durch den Nachweis von analogen Veränderungen in den Nebennieren bei der Verbrühung, beim anaphylaktischen Schock und nach parenteraler Zufuhr verschiedener Eiweißstoffe, darf man annehmen, daß sie nicht charakteristisch und pathognomisch für die Verbrühung allein sind, und daß man ihnen als primären Veränderungen die Ursache des Todes nicht zuschreiben kann; man muß sie vielmehr als sekundär betrachten, und zwar als eines der Symptome im ganzen Krankheitsbilde der Verbrühung, das höchstwahrscheinlich durch Vergiftung des Organismus mit Eiweißzerfallsprodukten ausgelöst wird; diese Veränderungen sind also das Resultat der krankhaften Zustände, nicht aber deren Ursache.

Die Nebennieren reagieren nämlich mit den beschriebenen dreierleiartigen Veränderungen, sowohl beim Menschen als auch bei Tieren bei Schädlichkeiten verschiedener Natur, wie das aus der betreffenden Literatur und besonders aus den Experimenten *Pfeiffers* resultiert. Von diesen schädlichen Faktoren sind zuerst Infektionskrankheiten zu erwähnen, besonders Diphtherie, bei welcher die erwähnten Nebennierenveränderungen fast konstant vorkommen, außerdem Bauch- und Flecktyphus, Anthrax, Pneumonie, Tetanus, Pest, *Weilsche Krankheit*, septische und viele andere Prozesse (*Roux* und *Jersin*, *Oppenheim* und *Loepper*, *Simmonds*, *Gierke*, *Tscherwentzoff* und viele andere). Weiter hat man ähnliche Veränderungen bei Vergiftungen mit Sublimat (*Oppenheim* und *Loepper*), Arsen und Phosphor (*Oppenheim* und *Loepper*, *Formiggini*), Chromsalzen (*Marchetti*, *Bernard*, *Bigard*), unter Wirkung von Thorium (*Salle* und *Domarus*), Galle, Taenienextrakt, unter photodynamischer Wirkung des Lichtes, in der Urämie (*Pfeiffer*), Leukämie hämorrhagischer Diathese, Thrombose der zentralen Gefäße der Nebennieren usw. konstatiert. Endlich müssen wir hinzufügen, daß wir auch ziemlich oft Menschennebenieren von an verschiedenen anderen Krank-

heitsursachen (am meisten an Dysenterie und Influenza) Verstorbener, sowie auch Nebennieren von Tieren, die während der Ausführung dieser Arbeit aus irgendwelcher Ursache. z. B. Pleus, gefallen sind, untersucht haben, und daß es uns manchmal ähnliche Veränderungen zu sehen gelang.

Es geht daraus hervor, daß die Nebennieren im allgemeinen bei krankhaften Prozessen verschiedener Natur leicht mit den drei oben besprochenen Veränderungen reagieren, besonders aber mit Hyperämie und Ecchymosen. Diese Tatsache weist einerseits auf hervorragende Teilnahme der Nebennieren an verschiedenen Prozessen, die sich im Organismus abspielen, hin und andererseits läßt sie unsere bisherigen Anschauungen über die Diagnose des Nebennierentodes auf Grund des histologischen Bildes dieser Drüsen überprüfen. Wenn man nämlich nur kleine Veränderungen in den Nebennieren nachweist, wie z. B. kleine Ecchymosen, denen man — wie wir gesehen haben — in verschiedenen Prozessen begegnet, darf man ihnen keine zu große Bedeutung zuschreiben. Nur der Nachweis von bedeutenden Veränderungen — wie ausgedehnte Blutungen, die das Drüsenparenchym vernichten, das Verschwinden der chromaffinen Substanz und der Lipoide — erlaubt den Zusammenhang zwischen ihnen und dem Tode anzunehmen.

### Literatur.

- Abderhalden*, Abwehrfermente. Berlin 1914. — *Albrecht und Weltmann*, Wien. klin. Wochenschr. **14**, 483. 1911. — *Auer und Lewis*, Journ. of the Americ. med. assoc. **53**, 459. 1909. — *Bedson*, Ann. de l'Inst. Pasteur **27**, 682. 1913; Compt. rend. de la soc. de biol. **15**, 1945. 1913. — *Bernard und Bigard*, Compt. rend. de la soc. de biol. **54**, 1219. 1902; Compt. rend. de la soc. de biol. **57**, 504. 1905. — *Biedl*, Innere Sekretion. Berlin und Wien 1913. — *Brown und Pearce*, Journ. of exp. med. **22**, 535. 1915. — *Comessatti*, Dtsch. med. Wochenschr. **13**, 576. 1909. — *Formiggini*, Boll. d. soc. med. chirurg. di Modena **12**, 115. 1909. — *Friedberger und Nasetti*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **2**. 1909. — *Gay und Southardt*, Journ. of med. res. **19**, 143. 1907. — *Gierke*, Ergebn. von *Lubarsch-Ostertag* **10**, 503. 1904/5; Drüsen mit inn. Sekretion (*Aschoff*, Pathol. Anat. **2**. 1919). — *Graham*, Journ. of med. res. **34**, 241. 1916. — *Heyde und Vogt*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **1**. 1913. — *Hornowski*, Gazeta lekarska **36**, 785. 1909. — *Kolisko*, Vierteljahrsschr. f. ger. Med. 1914, Suppl. 217. — *Lattes*, Journ. de physiol. et pathol. gén. **17**, 114. 1917. — *Luksch*, Virchows Arch. **223**, 296. 1917. — *Moschini*, Bull. della soc. med.-chir. di Pavia **3**. 1904. — *Nakata*, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte **48**, 38. 1918. — *Olbrycht*, Przegląd lekarski **8—9**. 1920. — *Oppenheim und Loepper*, Compt. rend. de la soc. de biol. **53**, 318. 1901; Compt. rend. de la soc. de biol. **54**, 153. 1902; Compt. rend. de la soc. de biol. **55**, 330. 1903. — *Pfeiffer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **10**, 1. 1919. — *Popielski*, Lwowski tygodnik lekarski **22**, 341. 1912. — *Roux und Jersin*, Ann. de l'Inst. Pasteur 1889. — *Salle und Domarus*, Zeitschr. f. klin. Med. **78**, 231. 1913. — *Simmonds*, Virchows Arch. **170**, 242. 1902. — *Tscherwentzoff*, Arch. de scienc. **12**. 1906 (Petersburg). — *Weidenfeld und Zumbusch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **76**, 77. 1902. — *Wilms*, Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **8**, 393. 1901. — *Zappaloni*, Estratto d. policlinico **17**. 1910.