

(Aus dem Pathologischen Institut des Tuberkulose-Sanatoriums „Sotiria“.)

## **Zur Diagnose der septicämischen Komplikationen der Tuberkulose und ihre gerichtlich-medizinische Bedeutung.**

Von

Doz. Dr. **B. Photakis** und Dr. **Sp. Liberato**, Athen.

Bekanntlich ist die chronische Lungentuberkulose, die gewöhnlich unter dem Bilde der kavernös-produktiven Phthise verläuft, an und für sich eine gutartige Krankheit, die das Leben des Patienten nicht unmittelbar gefährdet. Es ist jedoch andererseits gleichfalls bekannt, daß es im Verlaufe der chronischen Lungentuberkulose zum Auftreten schwerer spezifischer generalisierter tuberkulöser Infektionen und zu vielerlei Komplikationen kommen kann, die nicht auf die unmittelbaren Erreger der Krankheit, dem *Kochs*chen Bacillus, sondern mittelbar auf dessen Produkte, z. B. Toxine, oder auf andere infektiöse Erreger, die sich auf dem Boden der tuberkulösen Läsionen entwickeln, zurückzuführen sind.

Eine der ungünstigsten Komplikationen der chronischen Lungentuberkulose ist die Allgemeininfektion des Organismus, die meistens auf den Streptococcus, ein anderes Mal auf andere infektiöse Mikroben wie auch auf toxische Substanzen des Tuberkelbacillus und der verschiedenen Mikroben oder der Nekrobiosen zurückzuführen ist und eine Infektion darstellt, die in einen tödlichen septicämischen Zustand ausgehen kann.

Die Komplikationen der Tuberkulose können von den Kavernen herühren, auf deren Innenwand es infolge der eingeatmeten Luft gelegentlich zur Ansiedlung und Vermehrung verschiedener Mikroorganismen kommt. Kommuniziert die Kaverne nicht mit einem Bronchus, so können sich auf ihrer nekrotischen Oberfläche anaerobe Sepsiserreger entwickeln, die den Zerfall der Albumine der nekrotischen Gewebe, also eine Gangrän, hervorrufen, aus welcher sich durch Resorption ihrer toxischen Produkte eine Gangränämie mit Ausgang in Septicämie entwickelt.

Da die Mehrzahl der Autoren die Bezeichnungen Allgemeininfektion und Septicämie unterschiedlich gebrauchen, so wiederholen wir auch hier, was wir (*Photakis*) bereits in der Gesellschaft der Ärzte bei einer anderen Gelegenheit in einer Diskussion über dieses Thema betont haben, daß nämlich der Unterschied zwischen diesen beiden Begriffen Gemeingut der Ärzte werden sollte. Spricht man von einer Allgemeininfektion, so denkt man an jene Allgemeinreaktion des Organismus, bei

der es zu einem Kampf zwischen Antigen und Antikörpern kommt, wobei der Organismus mit der Bildung von Abwehrkörpern reagiert. Da die Abwehrkörper aber vorwiegend in den kat exochen reticuloendothelialen Organen (Milz, Leber, Knochenmark, Lymphdrüsen) gebildet werden, so erfahren diese Organe eine Volumenzunahme. Diese Volumenzunahme beruht auf der in ihnen vor sich gehenden Hypertrophie und Hyperplasie der physiologischen, nicht der pathologischen Zellen.

Bei den septicämischen Zuständen reagiert der Organismus nicht mehr auf die Allgemeininfektion. Es kommt infolgedessen zum Untergang seiner Abwehrorgane, die Regeneration bleibt aus und die Abwehrorgane zeigen eine weiche Konsistenz, einen breiartigen Zustand, der auf die degenerative Atrophie und Einschmelzung der Abwehrezellen selbst zurückzuführen ist. Es geht mithin jedem septicämischen Zustand eine Allgemeininfektion voraus, welche, wenn sie nicht ausheilt, zur Septicämie und zum Tode führt.

Es gibt jedoch klinisch keine scharfen Grenzen zwischen einer Allgemeininfektion und einem septicämischen Zustand. Aus diesem Grunde stellen die Kliniker häufig die Diagnose Septicämie dort, wo lediglich eine Allgemeininfektion vorliegt; andere Autoren wieder halten diese beiden in Wirklichkeit verschiedenen Zustände für nur dem Namen nach verschieden und sprechen von der Heilung septicämischer Zustände, wobei sie sich auf eine abwegige Diagnose stützen.

Unseres Erachtens führt jede Mikrobämie oder Toxinämie, welche als aktives Antigen eine Antikörperreaktion auslöst, zu den Symptomen einer Allgemeininfektion, die bei besonders starker Steigerung der Abwehr des Organismus ausheilen kann. Sobald jedoch mit dem Fortschreiten der Krankheit die Antikörperreaktion abnimmt oder ausbleibt, geht jede Allgemeininfektion, die anfangs eine Allgemeinreaktion auslöst, in einen septicämischen Zustand über, der unweigerlich zu Symptomen führt, die das Ausbleiben der Abwehr offenbaren und in 4—6 oder mehr Wochen letal endet.

Man spricht von einer Allgemeinreaktion des Organismus, wenn Temperaturerhöhung und Pulsbeschleunigung unter Auftreten mehr oder minder manifester neurologischer Symptome vorliegen, kennt jedoch dabei nicht das pathologisch-anatomische Substrat dieses Zustandes. Nach den neueren Auffassungen steht jede Allgemeinreaktion in Beziehung zum angioneurotischen System. Es löst nämlich das durch die pathogenen Erreger gereizte Nervensystem vasomotorische Störungen aus, die sich unter dem Bilde der Hyperämie und Stase infolge Dilatation der Gefäße und Verlangsamung des Blutstromes manifestieren und an die sich der Austritt von flüssigen Bestandteilen des Blutes mit roten Blutkörperchen und eine Schwellung der Bindegewebsfasern anschließt. Die mit diesem Exsudat austretenden pathogenen Elemente,

die auf das perivasculäre Gewebe einwirken, lösen auch die Entstehung phagocytierender Elemente aus demselben aus. Da dies jedoch auch bei den lokalen Phlegmonen verschiedener Körperteile vorkommt, so liegt der Unterschied für die Allgemeininfektion darin, daß diese Veränderungen sich nicht auf einen Körperteil beschränken, sondern sich generalisierend, die meisten Körperteile oder den ganzen Körper betreffen.

Infolgedessen ist die Allgemeininfektion gleichbedeutend mit dem hyperallergischen oder hyperergischen Zustand des Gesamtorganismus. Es zeigt jedoch jede Allergie das Bestehen von Antigenen und Antikörpern im Organismus an, während jeder septicämische Zustand Antigene ohne hinlängliche Menge von Antikörperenlementen bzw. ein völliges Fehlen derselben aufweist. Bei solchen Zuständen erleidet der Organismus eine Vergiftung, ohne über ein endogenes Gegengift, wie es die Antikörper darstellen, zu verfügen.

Die Antikörper sind cellulären Ursprungs und die Zellen, von denen sie abstammen, heißen deshalb Antikörper- oder Abwehrzellen. Das physiologische antikörperbildende Gewebe ist das reticuloendotheliale System, das nicht lokalisiert, sondern im Körper überall verstreut vorkommt. Außer den eigentlichen reticuloendothelialen Organen, wie Milz, Knochenmark, Leber, Lymphdrüsen und den meisten Drüsen mit innerer Sekretion zählt man auch das perivasculäre retikuläre Gewebe dazu. Da nun Blutgefäße überall im Körper vorhanden sind, findet sich dementsprechend das reticuloendotheliale Gewebe überall im Körper verbreitet.

Bei Allgemeininfektionen schützt sich der Organismus mit Hilfe dieses reticuloendothelialen Systems, indem es je nach Bedarf zahlreiche Abwehrzellen bildet. Erlahmt jedoch dieses System, so sieht er sich der zerstörenden Wirkung der Infektionserreger preisgegeben und fällt degenerativen und nekrotischen Prozessen mit Ausgang in Einschmelzung anheim; diese gibt sich durch breiige Konsistenz der reticuloendothelialen Organe zu erkennen.

Gerade die letzteren Veränderungen verkörpern die Veränderungen des septicämischen Zustandes. Da jedoch die reticuloendothelialen Organe (mit Ausnahme der Milz, des Knochenmarks und der Lymphdrüsen) keine rein reticuloendothelialen Organe sind, sondern auch noch andere Zellen, die Parenchymzellen, enthalten, die nicht zum reticuloendothelialen System gehören (z. B. Leber, innersekretorische Drüsen, Stützgewebe des Körpers, durch welches die Gefäße verlaufen), so bekommt man die Erweichung und Einschmelzung bloß in den rein reticuloendothelialen Systemen zu Gesicht.

Bei den Sektionen sind es nur die weiche, breiige Milz, das Knochenmark und die Lymphdrüsen, die ein pathognomonisches Dokument

für das Bestehen einer Septicämie liefern; die letzteren zeigen jedoch die spezifischen Veränderungen bloß bei jenen Krankheiten, von denen sie im Laufe der Allgemeininfektion befallen werden, also bei jenen Krankheiten, die ein spezifisch lymphotropes Gift führen. Zum reticuloendothelialen System rechnet man, wie bereits erwähnt, auch die Drüsen mit innerer Sekretion. Diese bestehen aus einem retikulären Gewebe, innerhalb desselben befinden sich die spezifischen Parenchymzellen und ein reiches Geflecht von Capillaren. Wenn auch sämtliche innersekretorische Drüsen mehr oder weniger reticuloendotheliales Gewebe enthalten, so gelten doch die Nebennieren und die Hypophyse als vorzüglich zum reticuloendothelialen System gehörig. Da jedoch die Hypophyse sich Infektionskrankheiten gegenüber weit öfter widerstandsfähig erweist als die Nebennieren, haben wir bei septicämischen Zuständen außer auf Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen auch auf die Nebennieren geachtet. Dieser Gedankengang besitzt aus folgenden Gründen besondere Bedeutung. In manchen Fällen ist die Milz wegen vorausgegangener oder gleichzeitig bestehender chronischer Erkrankung und insbesondere wegen der in Griechenland so verbreiteten Malaria vergrößert und derb infolge Hyperplasie des interstitiellen Bindegewebes; da solche Milzen bei septicämischen Zuständen nicht immer erweichen, fehlt dieses sonst konstante Kennzeichen des septicämischen Zustandes. Man wird daher durch Untersuchung der im engeren Sinne reticuloendothelialen Nebennieren sich wertvolle Anhaltspunkte verschaffen können. Unsere Beobachtungen zeitigten nun tatsächlich positive Resultate, indem sie bei septicämischen Zuständen eine Neigung der Nebennieren zur schließlichen Einschmelzung ergaben, an welchem Prozeß nicht nur das retikuläre Gewebe und die Capillaren mit Berstung und Bildung von Blutextravasaten, sondern auch das Rinden- und Markparenchym beteiligt waren. Die Zellen werden abgestoßen und gehen zugrunde, so zwar, daß die ganze Nebenniere nur mehr ein sackförmiges Gebilde mit breiigem, blutigen Inhalt bildet. Die Blutung kann auf eine Nebenniere allein beschränkt sein oder beide betreffen, sie kann gering oder stark ausgedehnt sein. Sind diese Hämorrhagien klein, intraparenchymatös, so machen sie keine klinischen Symptome, führen nicht zum Tode und werden gewöhnlich resorbiert. Wenn dieselben durch den mechanischen Druck, den sie ausüben, den Untergang der angrenzenden Zellen herbeiführen, so kommt es zur Entwicklung fibrösen Bindegewebes bzw. zu Vernarbung. Sind die Hämorrhagien ausgedehnt, so bringen sie das Parenchym des ganzen Organs in großer Ausdehnung zum Untergang; es kommt zur Umwandlung der Nebenniere in eine Blutcyste mit gedehnter Wand, die schließlich reißen kann und ihren Inhalt in die Peritonealhöhle ergießt. Bleibt die Blutung aber auf eine Nebenniere beschränkt und

kommt es nicht zum Einreißen der Cystenwand, dann kann der letale Ausgang ausbleiben, das Blut in der Nebenniere sich organisieren, der Herd vernarben, verkalken und solcherart ein osteoides Aussehen gewinnen. Die Blutung kann ihren Sitz auch in der Marksubstanz haben und von dort auf die Rinde übergreifen.

Daß solche Apoplexien der Nebennieren größtenteils bei Neugeborenen als Folge ihres Erstickungstodes wegen der im System der unteren Hohlvene bestehenden Hypertension vorkommen, ist bekannt. Auf welche Ursachen aber läßt sich eine Apoplexie der Nebennieren bei Erwachsenen zurückführen? Unseres Erachtens kann diese Läsion herrühren: 1. von einer Embolie durch Mikroben, wenn die dadurch entstandene Verlegung des Gefäßlumens zu einer mehr oder minder deutlichen Hämorrhagie führt, während das Parenchym bei der Obduktion keinerlei Veränderung erkennen läßt; 2. von einer Hämorrhagie infolge Parenchymunterganges, indem die Capillaren, die von seiten der zugrunde gegangenen Parenchymzellen keine Kompression mehr erleiden, sich ausdehnen, bis sie reißen.

Entsteht die Blutung vor Eintritt des Todes, so zeigen sich Veränderungen auch im Parenchym wegen des mechanischen Druckes, den das Blutextravasat auf dieses ausübt. Diese Veränderungen beruhen auf Druckatrophie der Parenchymzellen. *Infolgedessen kann man vom Standpunkte der gerichtlichen Medizin auf Grund der geschilderten Veränderungen entscheiden, ob der Tod plötzlich infolge einer Apoplexie der Nebennieren oder einige Zeit später wegen Druckatrophie des Parenchyms eingetreten ist, deren Ursache die vorausgegangene Hämorrhagie war.*

Bei den akuten Infektionskrankheiten, bei denen — wie bereits erwähnt — vorwiegend die Rindensubstanz ergriffen wird, findet man keine Hämorrhagie unter dem Bilde einer Apoplexie der Nebennieren, die nur bei septicämischen Zuständen unter Zerstörung der Marksubstanz auftritt. Die Erklärung dafür, warum die Hämorrhagie vorwiegend bei Zerstörung der Marksubstanz auftritt, ist folgende: Die Capillaren der Rinde sind arterieller Natur und gehen in jene der Marksubstanz über, welche vorwiegend venöser Natur sind. Die in der Marksubstanz vorhandenen Arterien gehören nicht dieser selbst an, sondern stammen aus der Rindensubstanz, aus welcher sie in die Venen der Marksubstanz übergehen. Es kommt daher bei Blutdrucksenkung im Kreislaufsystem bei Infektionskrankheiten wegen Zerstörung der Marksubstanz zu passiver Hyperämie sowohl in den Nebennieren als auch im Gesamtorganismus. Mit dem Nachlassen der Funktion des Herz- und Gefäßsystems nimmt die Stauung von Tag zu Tag zu, die, sobald sie ihren Höhepunkt erreicht hat, zur Ruptur der stark gedehnten Venenwände der Marksubstanz und damit zur Überfüllung derselben mit Blut führt (Apoplexie der Nebennieren).

Im Hinblick darauf, daß bei einer Apoplexie der Nebennieren der Tod sofort eintritt, wird klinisch die Diagnose der Todesursache nur selten gestellt werden können, was auch die Literatur bestätigt. Wenn jedoch die Blutungen nicht stark sind und der Tod infolgedessen nicht rasch eintritt, kann es zur Ausbildung deutlicher Symptome von Nebenniereninsuffizienz kommen.

Es drängt also alles zu dem Schluß, daß die Pathogenese der Nebennierenblutungen bei septicämischen Zuständen auf Hypertension des Venensystems beruht, die ihrerseits wieder auf die Abnahme des Blutdruckes im arteriellen System zurückzuführen ist. Diese Hypertension im Venensystem führt zu einer ausgeprägten Stase in der Marksubstanz mit evtl. Ausgang in Blutung. Überdies versetzt jede Allgemeininfektion jedes Organ, insbesondere die gefäßreicheren Organe des Körpers, in Blutungsbereitschaft. Da aber die blutbildenden Organe, das Gehirn und die Nebennieren zu den gefäßreicheren Organen gehören, so zeigen sie bei Stauung im Venensystem eine stärkere Blutungsbereitschaft als die übrigen Organe.

Hinsichtlich der Nebennieren ist es aber nach *Szymonowicz* besonders bemerkenswert, daß sie eine außerordentlich reiche capilläre Aufsplitterung ihrer Gefäße besitzen und sich infolgedessen immer im Zustande der Plethora befinden. Dazu kommt noch nach dem genannten Autor, daß die Capillargefäße der Nebennieren durch eine zunehmend zarte Wandung ausgezeichnet sind.

*Unsere Beobachtungen haben auch eine nicht geringe Bedeutung für die gerichtliche Medizin. Wenn nämlich bei zweifelhaften, tuberkulöse Individuen mit chronischer Malaria milz betreffenden Fällen Veränderungen in den Nebennieren bestehen, so ist man zur Annahme berechtigt, daß der Tod infolge einer Septicämie eingetreten war und nicht einer angewandten Therapie anzulasten ist, eine Vermutung, die besonders dort zu Recht bestehen könnte, wo nach einem chirurgisch-therapeutischen Eingriff plötzlich eine Exacerbation sich eingestellt hatte.*

Wir haben oben bereits davon gesprochen, daß es bei Insuffizienz des reticuloendothelialen Systems zur Einschmelzung der Milz und der Nebennieren kommt. Was nun die Einschmelzung der Nebennieren betrifft, einen Prozeß, der sich nicht nur auf die Rinde mit ihren größtenteils zum reticuloendothelialen System gehörigen Capillaren, sondern auch auf die Marksubstanz erstreckt, so halten wir es für nötig, eine Erklärung für die Frage zu geben, warum sich die Einschmelzung der Nebennieren nicht bloß auf die reticuloendothelialen Zellen beschränkt, sondern auch die Parenchymzellen von Rinde und Mark einbezieht. Wir deuten dies auf folgende Weise: Die Nebennierenrinde stellt einen Speicher für die Lipide dar, die sie an den Blutkreislauf

abgibt. Bevor aber die Lipoide als solche in reifem Zustande in den Zellen der Rindensubstanz aufgespeichert werden, werden sie in den reticuloendothelialen Zellen der Rinde verarbeitet. Da nun die letzteren bekanntlich jene Elemente des Organismus darstellen, in denen alle durch den Magendarmkanal aus der Nahrung resorbierten Substanzen zur Aufnahme und Verarbeitung gelangen, so wird es einleuchten, daß bei ihrem Untergang im Verlaufe eines septicämischen Zustandes die Verarbeitung der Lipoide in den Nebennieren ausbleiben muß, diese daher nicht assimiliert und nicht sofort in den Speichern abgelagert werden können. Infolgedessen verfallen die Zellen der Nebennierenrinde der Inaktivitätsatrophie.

Worauf aber beruht die Einschmelzung des Nebennierenmarkes? Bei den Allgemeininfektionen des Organismus wird, wie bereits auseinandergesetzt, das angioneurotische System von einem Reiz getroffen, so zwar, daß es zu einer Steigerung des Blutdruckes kommt. Dieser Reiz wird hervorgerufen durch Wirkung des sympathischen Systems auf das kardiovasculäre System. Um aber eine infolge des erhöhten Reizes gesteigerte Tätigkeit, wie sie hier vorliegt, zu entfalten, bedarf das sympathische System der Einwirkung einer größeren Menge Hormons. Dieses Hormon ist das Adrenalin, das Produkt der Marksubstanz der Nebennieren. So kommt es, daß das Nebennierenmark bei einer Allgemeininfektion des Organismus zur Hyperplasie und zu gesteigerter Tätigkeit gezwungen ist, um dem Bedarf des Organismus gerecht werden zu können. Erlahmt jedoch der Organismus während der Allgemeininfektion in seinen Kompensationsbemühungen, so erleidet das Mark, ebenso wie alle sonstigen Abwehrorgane, eine degenerative Atrophie und Einschmelzung, indem es in den Zustand der Insuffizienz, der Inaktivität, gerät.

Die Nebennieren verfallen daher der Einschmelzung, und diese stellt sich als das Ergebnis der Atrophie von drei verschiedenen Zellsystemen dar: a) der Atrophie der reticuloendothelialen Zellen, b) jener der Zellen der Nebennierenrinde und c) der Zellen des Nebennierenmarks. Dementsprechend führt die Einschmelzung zu einer Insuffizienz dreierlei Art: a) der reticuloendothelialen Zellen, b) der Zellen der Nebennierenrinde und c) jener des Nebennierenmarks.

Nach Besprechung der Allgemeininfektion und des septicämischen Zustandes vom Standpunkte der pathologischen Anatomie und Biologie wollen wir uns nunmehr der Verwertung der gewonnenen Erkenntnisse in der allgemeinen Klinik zuwenden.

Es wurde schon gesagt, daß die Allgemeininfektion von Symptomen begleitet ist, die die Allgemeinreaktion des Organismus anzeigen, während die Septicämie mit Symptomen einhergeht, die von einem

bis zum vollständigen Versagen jeder Reaktion des Körpers sich steigenden Kräfteverfall zeugen. Klinisch äußert sich die Allgemeininfektion durch Fieber, Tachykardie, Steigerung des Blutdruckes, cerebrale Erscheinungen ähnlich denen bei Typhus abdominalis sowie durch verschiedene örtliche, auf irgendein prädisponiertes Organ oder Körpergewebe beschränkte Manifestationen. So können auftreten: embolische Hautblutungen unter dem Bilde einer Roseola oder von Petechien, scharlachartige Exantheme, Erytheme und leichter Ikterus, Phlegmonen der Gelenke, des Periosts und der Knochen, trockene oder eitrig Pleuritis, pneumonische Herde, die zu Lungenabscessen führen können, Enteritis, Albuminurie und Nierenblutungen. Die septicämischen Zustände zeigen als Allgemeinsymptome: schweren Kräfteverfall, Trockenheit der Zunge, Bewußtseinstörung, Delirien, kleinen, frequenten oder kaum fühlbaren Puls, arterielle Hypotonie (bald mit Temperatursteigerung unter dem Bilde eines kontinuierlichen oder remittierenden Fiebers, bald mit von Schüttelfrost begleiteten Untertemperaturen), schwere cerebrale Erscheinungen unter dem Bilde des Meningismus, Meningitis, Hirnabsceß, Urämie, Chlorämie. Die Erhöhung des Blutzuckers und des Harnstoffspiegels im Blute beruht nicht auf Störungen der Nieren- oder Lebertätigkeit, sondern ist funktioneller Natur und auf den Einfluß des Adrenalins auf das Vasomotoren-system zurückzuführen. Als örtliche Symptome kommen zur Beobachtung: blutige Durchfälle, Hämaturie, Blutungen in die Haut und in die Retina. Der Tod ist dabei unabwendbar. Nun bestehen bei diesen beiden Krankheitszuständen hinsichtlich der eben aufgezählten Symptome, auf Grund derer der Kliniker die Prognose stellt, so viele fließende Übergänge, daß es für den Arzt meistens unmöglich ist, festzustellen, ob es sich um eine Allgemeininfektion oder um einen septicämischen Zustand handelt. Eine Verwechslung kann noch leichter bei tuberkulösen Patienten stattfinden, weil die Tuberkulose aus einer Reihe fieberhafter Schübe besteht, deren jeder eben das Zeichen einer Allgemeinreaktion, d. h. einer Allgemeininfektion ist, die in einen septicämischen Zustand übergehen kann.

Auf Grund der weiter oben geschilderten anatomischen Veränderungen wollen wir uns nun bemühen, neue Richtlinien für das klinische Studium solcher Fälle zu geben, um die Unterscheidung zwischen Allgemeininfektion und septicämischen Zustand zu erleichtern.

Unseres Erachtens soll sich die Diagnose des septicämischen Zustandes vorwiegend auf die funktionelle Untersuchung a) des hämatopoetischen, b) des Nebennierensystems stützen. Die Insuffizienz des ersteren läßt sich durch die Untersuchung des Blutes, die des letzteren durch jene klinischen Symptome feststellen, die die Insuffizienz der Nebennieren offenbaren.

Wenn die Blutuntersuchung eine Linksverschiebung des Blutbildes nach *Arneht* durch das Auftreten reichlicher Hämatoblasten im Kreislauf ergibt, so darf man mit Bestimmtheit auf das Bestehen eines unheilbaren septicämischen Zustandes schließen.

Wenn die Untersuchung bezüglich des Nebennierensystems eine arterielle Hypotonie, eine *Facies abdominalis*, Kälte der Extremitätenenden, sehr starke Tachykardie, dysenterieähnlichen Katarrh, positiven *Sergentschen* Streifen und das Fehlen von Adrenalin im Blute ergibt, so darf man die Diagnose auf Insuffizienz der Nebennieren stellen, die ja immer mit dem septicämischen Zustand vergesellschaftet ist.

Während man früher nur die Funktion des Nebennierenmarkes als lebenswichtig ansah und die Hauptschuld am Tode dem bei einer Schädigung derselben auftretenden Adrenalinschwund beimaß, hält man heute auf Grund glaubwürdiger experimenteller Beweise nur die Nebennierenrinde für lebenswichtig; ihr Untergang soll den Tod herbeiführen. *Lacassange* und *Samssonow* zerstörten bei Tieren das Nebennierenmark durch Radiumstrahlung vollständig, während die Nebennierenrinde erhalten blieb; sie konnten hierbei keinerlei Störung der vegetativen Funktionen beobachten. *David Marine* erzielte bei ähnlichen Versuchen das gleiche Resultat.

Während — in Übereinstimmung mit den Beschreibungen von *Aschoff* — bei den meisten Infektionskrankheiten erwiesenermaßen die Rindensubstanz der Nebenniere, weil ansprechbarer, häufiger befallen wird, wird bei Scharlach und bei den septicämischen Zuständen gleichzeitig auch das Mark der Nebennieren ergriffen. Die Veränderungen, welche die Nebennieren bei septischen Erkrankungen darbieten (und welche wir aus eigener Erfahrung bestätigen können), bestehen in Übereinstimmung mit den Beschreibungen von *Aschoff* in Ödem der Rinde unter Ausbleiben von Lipoidablagerungen in den Zellen. Deshalb zeigen die Zellen der Rinde Vakuolen, welche Nekrose und gänzlichen Untergang der Zellen nach sich ziehen, wobei es zu Blutungen kommt; bei Anhäufung von Mikroorganismen in den Capillaren der Rindensubstanz läßt sich eine Leukocytenauswanderung nachweisen, welche unter Umständen zur Entwicklung eines Abscesses führt. Die Zellen der Marksubstanz erleiden während der septischen Zustände degenerative Veränderungen mit Ausgang in Nekrose bei gleichzeitigen Blutungen.

Was mag aber der Grund dafür sein, daß durch solche Veränderungen an den Nebennieren das Leben der Patienten gefährdet ist? Bekanntlich kommt es bei einfachen Vergiftungen, wie z. B. bei der Saponinvergiftung, zu einem starken Lipoidschwund aus der Nebennierenrinde, weil die Lipoide in den Blutkreislauf gelangen, um mittels

des Cholesterins (die Lipoide der Rinde sind hauptsächlich Cholesterinester) die im Blute kreisenden Gifte, wie auch die Bakterientoxine abzusättigen oder unschädlich zu machen. Folglich übt das von den Nebennieren gelieferte Cholesterin eine entgiftende Wirkung aus. Wenn aber die Nebennierenrindenzellen nicht mehr lipoide Elemente enthalten, weil diese, wie bereits erwähnt, von den reticuloendothelialen Zellen nicht in die Nebennierenrinde ausgeschüttet werden, und wenn sie wegen der mit dem Blut eingeschwemmten Gifte der Atrophie und Nekrose verfallen, so verliert die Rindensubstanz ihre Fähigkeit, die lipoiden Elemente zu speichern und an das Blut abzugeben. Unter diesen Bedingungen gerät der Organismus, der Cholesterinester beraubt und wegen Fehlens eines Gegengiftes der Giftwirkung erliegend, in den septicämischen Zustand.

Nachdem wir die anatomischen Veränderungen der Nebennieren bei septicämischen Zuständen der Tuberkulose beschrieben haben, wollen wir uns nunmehr der pathologischen Histologie dieser Organe zuwenden. Zu solchen Untersuchungen eignen sich nur solche Nebennieren, die der Leiche möglichst sofort nach dem Tode oder zum mindesten vor Einsetzen der Leichenzersetzung entnommen werden, wie wir dies auch für unsere Untersuchungen getan haben.

Makroskopisch waren die Nebennieren der septischen Formen stark vergrößert (ihr Volumen war beinahe doppelt so groß wie unter physiologischen Verhältnissen), cystisch verändert und palpatorisch von einer dickflüssigen Substanz erfüllt. Beim Aufschneiden trat eine breiige, braunrote Masse aus, nach dessen Austritt die Innenfläche des cystenartigen Gebildes ein fetziges Aussehen bot. Die histologische Untersuchung dieser Wand ergab eine fibröse Schicht, an der degenerierte, der oberflächlichen Nebennierenschicht entstammende Zellen festhafteten, welche morphologisch den physiologischen Zellen der Zona glomerulosa nahestanden. Innerhalb ihres Protoplasmas bestand jedoch reichliche Vakuolen mit spärlichen Granula, deren lipoide Natur mittels Sudanfärbung nachweisbar war.

Bei den Allgemeininfektionen des Organismus, bei denen der Tod ohne septicämische Erscheinungen infolge irgendeiner Komplikation von seiten der Lungen (Hyperämie mit akutem entzündlichen Ödem, foudroyante Hämoptoe, spezifische oder unspezifische Lungeninfiltrate, starkes Emphysem usw.), des Herzens oder von seiten anderer Organe (Hirnhäute, Gehirn, Nieren usw.) eingetreten war, ergab die Untersuchung der Nebennieren verschiedene Veränderungen.

Bei jeder Allgemeininfektion beeinflussen die im Kreislauf vorkommenden Mikroben, Toxine oder giftige chemische Substanzen bestimmte Organe oder Gewebe, während sie andere verschonen. Der Grund hierfür liegt darin, daß das Vorhandensein von Krankheits-

erregern allein nicht genügt, um ein Organ oder ein Gewebe zu befallen, dazu ist noch eine Bereitschaft der Elemente des Organs oder Gewebes unerlässlich. Infolgedessen gilt heute die alte ätiologische Erklärung, wonach die in Frage stehende Krankheit irgendeinem Krankheitserreger zuzuschreiben sei, als unhaltbar. Wenn das im Blut kreisende Antigen vorzugsweise an irgendein Organ gebunden wird und sich dort lokalisiert, so wird es in diesem Organ nur dann zu Veränderungen kommen, wenn dasselbe einen günstigen Boden für die Entwicklung von Veränderungen abgibt. Mit anderen Worten: abgesehen von der allgemeinen Allergie des Organismus ist jedem Organ und Gewebe auch ein lokaler hyperallergischer oder hyperergischer Zustand eigen. Aus diesem Grunde wird heute auch den örtlichen hyperergischen Zuständen der verschiedenen Organe und Gewebe des Körpers Beachtung geschenkt. Dies erklärt auch die in der Praxis gemachte Erfahrung, daß sich bei Allgemeininfektionen des Organismus die Krankheit bald in dem einen, bald in dem anderen Organ, in den Lungen, den Nieren, den Meningen, im Magendarmkanal usw. lokalisiert. Dementsprechend können bei tuberkulösen Allgemeininfektionen ein oder mehrere beliebige Organe Sitz der örtlichen Veränderungen sein, während die übrigen Organe intakt bleiben. Wir selbst konnten bei solchen tuberkulösen Allgemeininfektionen in verschiedenen Organen oder auch in den tuberkulösen Lungen selbst Herde beobachten, die nichtspezifischer Natur waren und das Lebensende der Patienten beschleunigten. Kann es daher einen Kliniker geben, der mit Sicherheit wird behaupten wollen, daß bei irgendeinem akuten Schub, der den tuberkulösen Organismus trifft, der Tod nicht infolge einer Lungenhyperämie mit Ödem, oder infolge von Lungeninfiltraten, infolge einer mächtigen Hämoptoe, infolge einer Herzinsuffizienz funktioneller Natur, infolge einer Meningitis oder sonstiger Komplikationen eingetreten ist? Selbstverständlich bilden die Nebennieren keine Ausnahme von dieser Regel. Hier lokalisieren sich die Veränderungen in der Rinde und präsentieren sich histologisch als degenerative Veränderungen mit Verminderung der Fetttröpfchenzahl in ihren Zellen. Solche Veränderungen der Rindensubstanz werden jedoch, selbst wenn sie in schweren toxischen Infektionen zur Nekrose und Zerstörung der Rinde führen, niemals das Syndrom der Nebenniereninsuffizienz hervorrufen. In der Literatur findet man den Befund einer Nebennierenrindeninsuffizienz nur dort angeführt, wo die Marksubstanz in Mitleidenschaft gezogen war. Tatsächlich wird das Individuum bei der schließlich eintretenden Zerstörung der Nebennierenrinde infolge ihrer Insuffizienz wohl ad exitum kommen, niemals aber das Nebennierensyndrom zeigen.

Aus unseren Ausführungen geht somit hervor, daß man eine Insuffizienz oder ein völliges Versagen der Nebennierenfunktion bloß

in jenen Fällen diagnostizieren wird, in denen die Allgemeininfektion zu einer gleichzeitigen Insuffizienz von Rinden- und Marksubstanz geführt hat.

Es drängt sich nunmehr die Frage auf, wieweit in der Praxis unsere Beobachtungen im Interesse der klinischen Besserung oder Heilung des Zustandes sich nutzbar machen lassen. Wie schon oben auseinandergesetzt, geht jedem septicämischen Zustand eine Allgemeininfektion voraus, welche, wenn sie nicht zurückgeht, in den unheilbaren und rasch zum Tode führenden septicämischen Zustand übergeht. Das Bestreben des Arztes soll daher dahin gehen, die Allgemeininfektion zu heilen und das Auftreten des septicämischen Zustandes zu verhüten. Jede Unterfunktion der Nebennieren ist die Folge von Veränderungen an der Rinden- und Marksubstanz, desgleichen die Unterfunktion einer dieser beiden Substanzen die Folge von Veränderungen an einer derselben.

Die Biologie lehrt uns, daß es bei Hypofunktion oder Insuffizienz der Rinde, wie oben beschrieben, zum Sinken des Blutzuckerspiegels, zum Steigen des Milchsäurespiegels im Blute, wie auch zum Sistieren der Glykogenspeicherung in der Leber und in der quergestreiften Muskulatur kommt. Infolgedessen soll der Arzt, sobald er bei einer Allgemeininfektion das allmähliche Sinken des Blutzuckerspiegels und ein Steigen des Milchsäurespiegels bemerkt, sofort therapeutisch durch Darreichung von Nebennierenrindenextrakten („Nebennierenhormonen“) eingreifen. Man muß eben die Unterfunktion der Rindensubstanz durch Zufuhr von Extrakten aus der gleichen Substanz zu kompensieren suchen, weil jede Nebennierenrindeninsuffizienz schließlich letal ausgeht. Durch Stärkung des Organismus gegen Allgemeininfektionen gelingt es bis zu einem gewissen Grade, das Auftreten des septicämischen Zustandes abzuwenden.

Das Hormon der Nebenniere verhindert das Sinken der Allergie; wird es an den Organismus in geringerer Menge abgegeben, dann nimmt die Allergie ab. Jede Abnahme der Allergie bewirkt eine Verschlimmerung des Krankheitsverlaufes, was sich durch den Übergang der produktiven Reaktion des Organismus in die exsudative Form offenbart.

Hinsichtlich der Frage, ob solche Zustände durch den Mangel an Rindenhormon, Markhormon oder dem gleichzeitigen Mangel beider hervorgerufen werden, möchten wir folgende Überlegung anstellen. Da es nur die Rindensubstanz der Nebenniere ist, welche an den Organismus des antitoxisch wirkende Cholesterin wie auch das neurotinisch wirksame Lecithin abgibt und da bekanntlich die Zerstörung der Rindensubstanz den Tod herbeiführt, so glauben wir annehmen zu sollen, daß die Insuffizienz der Rindensubstanz für den Allergiesturz des tuber-

kulösen Organismus verantwortlich ist. Diesen Standpunkt bekräftigt übrigens das oben Vorgebrachte, daß nämlich die Darreichung von Nebennierenrindenextrakten die Abwehrkräfte des Organismus am besten hebt. Bei chronischer Lungentuberkulose erkranken die Nebennieren seltener, noch seltener das Pankreas, die Schilddrüse und die Muskulatur. Die fehlende Disposition dieser Organe zu Tuberkulose wird auf die eigenartige Abwehr derselben gegen die Tuberkulose zurückgeführt. *Hausmann* gibt die Tuberkulose der Nebennieren mit 5% an, während wir selbst an einem sehr großen Sektionsmaterial im Sanatorium „Sotiria“ eine sekundäre Tuberkulose der Nebennieren bloß in 2% der Fälle gefunden haben. Nichtspezifische Veränderungen der Nebennieren bei Patienten mit chronischer Lungentuberkulose sind hingegen nichts Ungewöhnliches, allerdings nach Zahl und Ausdehnung schwankend. Jedenfalls ist es unseres Erachtens geboten, daß die Kliniker insonderheit biologisch feststellen, ob die Funktion der Nebennieren im Verlaufe der chronischen Lungentuberkulose, besonders aber während der akuten Schübe, intakt ist oder nicht, da das Hormon der Nebennierenrinde für die Abwehr des Organismus sehr wichtig ist und daher therapeutisch beeinflußt werden soll.

Neuere experimentelle Arbeiten von *Thaddea* u. a. haben gezeigt, daß Tiere, die nach Nebennierenexstirpation eine Herabsetzung ihrer Resistenz gegen Infektionen und Vergiftungen aufwiesen, die verlorengegangene Resistenz nach Zufuhr von Rindensubstanz nebst Vitamin C (Ascorbinsäure) wiedererlangten. *Herbrand* und *Thaddea*, die Versuchstieren Diphtherietoxin einverleibt und dadurch Zerstörung der Nebennieren, besonders ihrer Rinde, durch Blutungen hervorgerufen hatten, beobachteten, daß nur jene Versuchstiere am Leben blieben, denen man Nebennierenrindenextrakt zugeführt hatte. Klinisch hat übrigens die Darreichung dieses Extraktes bei verschiedenen Infektionskrankheiten (Diphtherie, Scharlach, septischer Influenza) und bei der chronischen Lungentuberkulose geradezu wunderbare Resultate ergeben (*Lerebouillet*, *Whitehead* und *Smith*, *Demole*). Speziell in bezug auf die Tuberkulose haben *Carles* und *Leure* beobachtet, daß die Prophylaxe und Resistenz dieser Krankheit gegenüber vom Verhältnis: Glykämie-Cholesterinämie abhängig sind, und daß eine Änderung dieses Verhältnisses, vor allem die Abnahme des Cholesterins, eine Verschlimmerung des Zustandes mit sich bringt bzw. umgekehrt ein Anstieg des Cholesterins das Allgemeinbefinden bessert.

Als Kriterium für das Fehlen des Nebennierenrindenhormons im Organismus sollte jedem Arzt das Auftreten von Kreatinurie im Verlaufe einer Infektionskrankheit gelten, die auf die Zerstörung von Glykogen in der quergestreiften Muskulatur hinweist und der Anlaß zu sofortiger Zufuhr von Nebennierenrindenextrakt sein soll. In der

letzten Zeit haben amerikanische Arbeiten nachgewiesen, daß man bei der Sektion von Lungentuberkulosefällen häufig auf eine Amyloidose der Nebennieren, oder besser gesagt, auf eine amyloide Infiltration besonders im Bereiche der Rindensubstanz stößt. Auf diese Veränderung führen namentlich die Amerikaner *Bronfin* und *Guttman* bei progredienter Lungentuberkulose das Auftreten von Adynamie und die gastrointestinalen Symptome zurück, die man früher der Tuberkulose zugeschrieben hatte. Diese Symptome ließen sich durch die gleichzeitige Zufuhr von Nebennierenrindenextrakt und Vitamin C beseitigen.

---

#### Literaturverzeichnis.

*Aschoff*, Vorträge über Pathologie. Jena 1925. — *Herbrand*, Dtsch. med. Wschr. **1936**, Nr 28. — *Messer*, Dtsch. med. Wschr. **1936**, Nr 28. — *Thaddea*, Dtsch. med. Wschr. **1936**, Nr 29.

---