

sollte, werden sich hieraus neue Aspekte in Zusammenhang mit der Ätiologie der Mißbildungen ergeben.

Summary

The results of retrospective and prospective surveys as well as the results of animal experiments were investigated in a short review in regard of the toxic and embryopathic effects of Thalidomide. The author has given Thalidomide to a lot of guinea-pigs intraperitoneally over four generations and could not produce any abnormalities. In other series of animal experiments with Thalidomide combined with human serum he has produced in all cases abnormalities of the extremities like phocomelia (which had been observed in human cases). The author believes that not only Thalidomide but the combination of Thalidomide with other internal or external factors must be taken in account for the abnormalities.

Dr. jur. Dr. med. A. ARBAB-ZADEH
 Institut für gerichtliche Medizin
 der Medizinischen Akademie
 Düsseldorf, Moorenstraße 5

W. JANSSEN (Heidelberg): Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage des Corticosteroidschadens.

Der erste Eindruck mag dahin gehen, daß Schäden durch Hormone der Nebennierenrinde (NNR) für die Gerichtsmedizin von untergeordneter Bedeutung sind. Die rasch zunehmende Verbreitung der Corticoidtherapie und die ständige Weiterentwicklung der Hormonpräparate haben es aber mit sich gebracht, daß auch unser Fach in zunehmendem Maße, z. B. im Rahmen der Todesursachenermittlung, mit solchen Therapieschäden in Berührung kommt. Am meisten bekannt sind hier die Entstehung von Magenulcera (ALLANBY, FENTRESS u. Mitarb., HIRSCHOWITZ u. Mitarb., KELLOCK u. SCLARE, GUMPEL u. Mitarb., PAPAGEORGIOU u. a.), der Hypercortisonismus (HENCH u. Mitarb., MOESCHLIN, SLOCUMB, LABHARDT, ZSCHIESCHE u. a.), die Störungen im Wundheilungsverlauf und die Abwehrminderung (NEUDECK, SCHÖN und FINKE u. a.), sowie die mitunter tödlichen Störungen im Elektrolythaushalt und die akuten Entzündungserscheinungen (FRAZER u. Mitarb., LABHARDT, SIEGENTHALER u. ISLER). So hatten wir einen Fall zu begutachten, in dem ein Mann nach plötzlicher Verweigerung weiterer Corticoidbehandlung innerhalb sehr kurzer Zeit unter krisenartigen Addisonerscheinungen verstarb (S. 302/61). — Im übrigen ist das klinische und medizinisch-experimentelle Schrifttum der unerwünschten und schädlichen Corticoidwirkungen in letzter Zeit so angewachsen, daß es nur

noch mit Mühe zu übersehen ist; eine Zusammenfassung der bisher bekannten klinischen Nebenerscheinungen erfolgte kürzlich in der Monographie von FIEGEL und KELLING. Von besonderem Interesse ist im Rahmen der *morphologischen Toxikologie* seit Erkennung des sog. Steroid-Pseudorheumatismus durch SLOCUMB die Frage einer gewebsschädigenden, histotoxischen Wirkung; hier bedarf es wohl noch am meisten der Klärung und Abgrenzung gegen andersartige Prozesse.

An Hand eigener pathologisch-anatomischer Beobachtungen (JANSSEN u. MICHOT) hatten wir bereits auf die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhanges zwischen Corticoidtherapie und Periarteriitis nodosa hingewiesen (vgl. FINCK, HOWARD u. POLLEY, TARANTA, KEMPER u. Mitarb.). Diese Beobachtungen waren auch der Anlaß, in einer früheren Versuchsserie den gewerblichen Einfluß synthetischer Corticoide an nicht konditionierten Meerschweinchen, d. h. Tieren ohne vorbereitende partielle Schädigung zu untersuchen (JANSSEN). Nach hohen über 14 und 28 Tage verabreichten Prednisolondosen fanden sich bei den meisten Tieren vorwiegend in der Skelettmuskulatur sehr ausgedehnte Coagulationsnekrosen mit resorptiven Entzündungen. Zu beachten war aber, daß die verwendeten täglichen Hormonmengen selbst im untersten Versuchsbereich noch um das Dreifache die beim Menschen zur Initialbehandlung üblichen Höchstdosen überstiegen.

Eigene Untersuchungen

Material und Methode. Handelte es sich in den bisherigen Tierversuchen um stark überhöhte Corticoiddosen, so war es jetzt unser Bestreben, durch neue Untersuchungen mit therapeutischen Hormongaben die Frage einer histotoxischen Wirkung weiter aufzuklären. — Wir verwendeten dazu gesunde, unkonditionierte Meerschweinchen, die ohne Zusatzmittel unter normalen Stall- und Fütterungsbedingungen täglich mit intramuskulär verabreichten Prednisolondosen zwischen 0,5 bis 5,0 mg/kg Körpergewicht bis zu 6 Wochen behandelt wurden (Tabelle 1).

Nach Abschluß der Versuchszeit wurden die Tiere durch Genickschlag getötet, sofort sezziert und einer kompletten histologischen Untersuchung mit folgenden Färbungen und histochemischen Reaktionen unterzogen: HE, v. Gieson, Elastika

Tabelle 1. *Versuchsanordnung*
Material: 52 Meerschweinchen

Gruppe 1 (Versuchsdauer 14 Tage)				Gruppe 2 (Versuchsdauer 42 Tage)			
Untergruppe	Anzahl der Tiere	Mittleres Körpergewicht	Prednisolon mg/kg/die i.m.	Untergruppe	Anzahl der Tiere	Mittleres Körpergewicht	Prednisolon mg/kg/die i.m.
a	8	400 g	0,5	a	6	700 g	0,5
b	8	400 g	1,5	b	6	600 g	1,5
c	8	400 g	5,0	c	6	500 g	5,0

Kontrollen: 10 unbehandelte Tiere, mittleres Körpergewicht 400 g

v. Gieson, Sudan, Toluidinblau, PAS-Alcianblau und Kossa. — Bei der Auswertung wurden nur solche Befunde berücksichtigt, die vom histologischen Status der unbehandelten unter gleichen Stall- und Fütterungsbedingungen gehaltenen Kontrolltiere abwichen. Erkrankte Tiere, z. B. solche mit entzündlichen Prozessen, wurden grundsätzlich ausgesondert und durch gesunde ersetzt.

Ergebnisse. Der hervorstechendste Befund ergab sich in der Skelettmuskulatur, und zwar besonders in der Rücken- und Beinmuskulatur, wo natürlich eine Vermeidung der Injektionsstellen beachtet wurde. Es fanden sich hier sehr unterschiedlich verteilte, verschieden stark ausgeprägte, kleine, relativ scharf abgegrenzte *Nekrosen* einzelner Muskel-

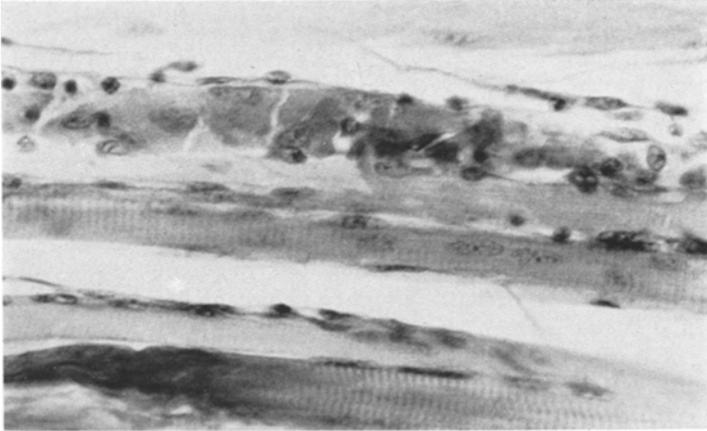


Abb. 1. Schollenförmiger Sarkoplasmazerfall einer nekrotischen Muskelzelle. Meerschweinchen, Beinmuskulatur. Vergr. 420 ×

zellen oder Zellgruppen. Zur *Morphologie* ist zu sagen, daß häufig verschiedene Stadien nebeneinander zu sehen waren. Der Beginn des Nekrotisierungsprozesses zeigte sich in einer Homogenisierung des Sarkoplasmas mit Aufhebung der Fibrillenstruktur und Querstreifung. Praktisch gleichzeitig kam es dabei zu einem scholligen Zerfall dieser homogenisierten Muskelfaserabschnitte (Abb. 1). Histochemisch war auffällig, daß diese Nekrosen im Schollenstadium eine verstärkte PAS-positive Reaktion zeigten. Der Nekrotisierungsprozeß erfaßte häufig in longitudinaler Richtung die ganze Muskelfaser. Die benachbarten Muskelzellen waren meist noch gut erhalten, sie zeigten häufig sogar eine verstärkte Querstreifung. Die Verteilung solcher Nekrosen, die sich vorwiegend auf einzelne Fasern beschränkten, war ganz unterschiedlich. Ein System ließ sich nicht erkennen. Das Auffinden dieser Einzelnekrosen war nur im Rahmen einer eingehenden systematischen Untersuchung in Form eines kompletten histologischen Status möglich. Dabei wurden jeweils mehrere Schnitte aus der Rücken- und Beinmuskulatur und aus dem Zwerchfell systematisch durchgemustert.

Zu Beginn der Nekrosen ließ sich, bevor es zu einer Destruktion der Muskelfasern kam, eine Veränderung im histochemischen Verhalten feststellen. Bei Toluidinblaufärbung zeigten diese Muskelfaserabschnitte eine vermehrte Farbstoffaufnahme. Es bestand hier eine gewisse Ähnlichkeit mit der von SELYE beschriebenen sogenannten „fuchsinophilen Degeneration“. Eine zweite Form der Muskelfaserdegeneration zeigte sich in der Art einer Atrophie mit starker Verschmälerung des ganzen Zelleibes bei gleichzeitig verstärkter Farbstoffaufnahme. In diesen Abschnitten lagen die Muskelfasern dicht gedrängt, sie waren deutlich verschmälert und täuschten einen vermehrten Kerngehalt vor.

Die nekrotisch zerfallenen Muskelfasern wurden durch ein entzündlich-resorptives Granulationsgewebe abgebaut (Abb. 2). Schon bei verhältnismäßig frischen



Abb. 2. Atrophien und Nekrosen der Rückenmuskulatur mit resorptiven Granulationen. Vergr. 190 ×

Nekrosen stellten sich in der unmittelbaren Umgebung Lymphocyten und histiocytäre Zellelemente ein, die förmlich einen schmalen Zellwall um die untergehende Muskelfaser bildeten. In den Bezirken mit ausgedehnterem nekrotischen Zerfall der Muskulatur wurden die entstandenen Geweblücken durch ein lockeres, unterschiedlich zellreiches Granulationsgewebe ausgefüllt.

Eine Sichtung des Gesamtmaterials zeigte, daß neben dem ungleichmäßigen Befall innerhalb eines Organismus auch innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen die Tiere unterschiedlich von solchen Nekrosen der Skelettmuskulatur betroffen waren. Ein Vergleich der beiden Hauptgruppen mit 14tägiger und 42tägiger Behandlungszeit ergab bei den langfristige behandelten Tieren eine größere Anzahl von mit Muskelnekrosen befallenen Individuen. Aus Tabelle 2 mit einer schematischen Gegenüberstellung beider Hauptgruppen ist zu ersehen, daß in Gruppe 2 mit 42tägiger Behandlungszeit die Nekrosen, dargestellt nach Anzahl der betroffenen Tiere, häufiger auftraten. Eine Aufschlüsselung der Nekrosen zeigte jedoch, daß im Hinblick auf die Stärkegrade keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen bestanden.

Tabelle 2. Häufigkeit und Schweregrad von Muskelnekrosen bei Meerschweinchen nach Prednisolon-Verabreichung (i. m.)

Prednisolon		Skelettmuskel			Herzmuskel			Zahl der geschädigten Tiere
Dauer	mg/kg/ die i.m.	+	++	+++	+	++	+++	
Gruppe 1 (14 Tage) 3 × 8 Tiere	0,5	1	2		2	1		3
	1,5	2			1			2
	5,0	2	2	1	1			5
Gruppe 2 (42 Tage) 3 × 6 Tiere	0,5	3			1			3
	1,5	4			3			4
	5,0	5	1		2			6

Es kam sogar vor, daß in der Untergruppe a der ersten Hauptgruppe, also bei einem Tier, das 14 Tage lang mit 0,5 mg Prednisolon/kg Körpergewicht behandelt wurde, die stärksten Nekrosen, dargestellt durch 3 Kreuze, zu verzeichnen waren. — Es ergibt sich somit wohl, auf das gesamte Untersuchungsmaterial bezogen, für das Auftreten der Muskelnekrosen eine Abhängigkeit von der Dosis dahingehend, daß die länger behandelten Tiere in einem größeren Anteil Nekrosen aufweisen. Andererseits ist aus diesem Ergebnis zu schließen, daß prinzipiell auch nach einer verhältnismäßig kurzen Behandlungszeit von 14 Tagen und nach niedrigen Hormondosen Muskelnekrosen zu verzeichnen waren.

Ein weiterer auffallender Befund ergab sich in den Nieren. Hier kam es zu schollenförmigen und granulären *Kalkablagerungen*, besonders im Nierenmark, teils im Interstitium, teils in der Wandung der Sammelröhrchen. Es handelte sich um eindeutig Kossa-positive Kalkniederschläge (Abb. 3). Zu bemerken ist aber, daß auch bei den Kontrolltieren unter 10 in 2 Fällen vereinzelte geringfügige Kalkablagerungen in der Niere festzustellen waren. Eine Zusammenstellung aller Nierenbefunde in den beiden Untersuchungsgruppen mit Gegenüberstellung zur Häufigkeit der Kalkniederschläge bei den unbehandelten Kontrolltieren ergibt, daß auch hier eine gewisse Abhängigkeit von Dosis und Dauer der vorangegangenen Corticoidtherapie festzustellen ist (Abb. 4). Darüberhinaus kam es auch ganz vereinzelt zu Kalkniederschlägen in den äußeren Wandschichten der Aorta, besonders unmittelbar oberhalb der Taschenklappen. Gelegentlich waren hier auch regelrechte Knochenbildungen oder hyaline Knorpelspangen festzustellen.

Diesen mehr als Nebenbefund zu wertenden Veränderungen wollen wir keine Bedeutung im Hinblick auf die vorangegangene Corticoidmedikation beimessen. Es ist ja bekannt, daß z. B. bei Katzen und Pferden in der Herzmuskulatur Verkalkungen und Knochenbildungen vorkommen können. — Darüber hinaus waren an Leber, Milz, Gefäßsystem und Lymphknoten noch weitere Befunde zu erheben, über die an anderer Stelle berichtet werden soll.

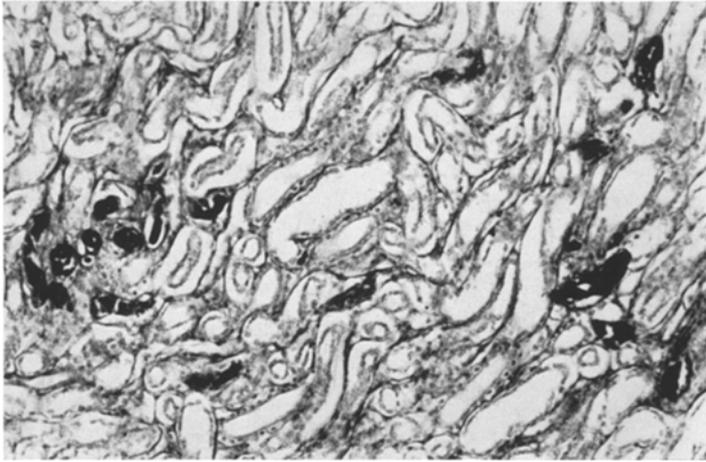


Abb. 3. Meerschweinchenniere mit Kalkniederschlägen nach 42tägiger Prednisolonbehandlung mit 0,5 mg/kg Körpergewicht. Vergr. 190 ×

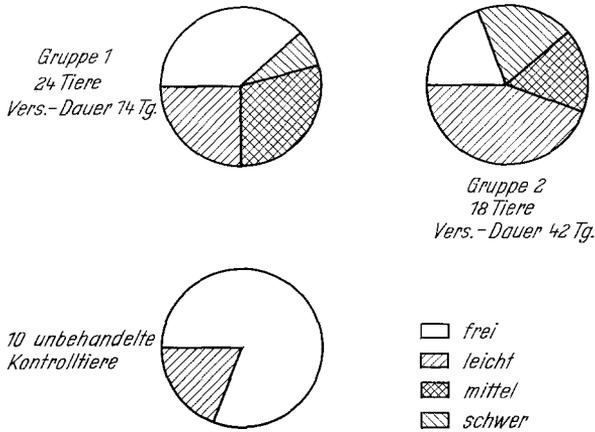


Abb. 4. Auftreten von Kalkniederschlägen in den Nieren behandelter und unbehandelter Meerschweinchen

Besprechung

Das besondere Kennzeichen der vorliegenden Ergebnisse sind die experimentell erzeugten *Muskelnkrosen*. Ähnliche Befunde wurden auch bei Menschen von WILLIAMS nach Behandlung mit Triamcinolon, einem sehr hochwirksamen Corticoid, beobachtet. Es handelte sich um histologische Biopsieuntersuchungen, die teils eine diffuse aber ungleichmäßige Atrophie der Muskelfibrillen, teils umschriebene Nekrosen von Muskelfasern mit Makrophagen ergaben. BOCK, FIEGEL, FIEGEL und

KELLING konnten durch klinische Beobachtung, ebenfalls nach Triamcinolon, atrophische Veränderungen an der Skelettmuskulatur feststellen; sie sprechen von einer „promyopathischen Wirkung“ des Hormons. — Weitere einschlägige Mitteilungen über Schädigungen der Skelettmuskulatur durch Hormone der Nebennierenrinde liegen im Schrifttum, soweit es uns zugänglich war, nicht vor. An anderen Organen dagegen, wie z. B. Leber, Pankreas, Herzmuskel und Nieren wurden bei Menschen und Tieren degenerative Veränderungen festgestellt (FLEISCHER und RIEDEL, NIENHAUS, POCHE und REIMOLD, BAXTER, VOLK und LAZARUS). — Im Hinblick auf die negativen Kontrolluntersuchungen sind die von uns nachgewiesenen Muskelnekrosen *ätiologisch* als Corticoideffekte aufzufassen. Hervorzuheben ist, daß in Fortsetzung unserer früheren Versuche solche Nekrosen auch unter therapeutischen Dosen von 0,5 mg/kg Körpergewicht/die nach 14 Tagen entstanden, also unter Bedingungen, die in der Behandlung des Menschen durchaus üblich sind. — Schwer zu deuten ist aber die *Pathogenese* der Muskelnekrosen. Eine Störung des Elektrolythaushaltes im Sinne der „Elektrolyt-Steroid-Cardiopathie“ von SELYE kommt entgegen unserer früheren Ansicht wohl nicht in Betracht; eine solche Wirkung kann heute nach Auffassung der meisten Autoren (SIEGENTHALER und ISLER, dort Literatur) bei den modernen Präparaten trotz mancher simulierender Effekte unberücksichtigt bleiben. Jedenfalls ergaben unsere Kontrollen des Natrium- und Kaliumspiegels keine signifikanten Abweichungen von der Norm.

Die in den Nieren festgestellten, vorwiegend im Interstitium und in den Sammelröhren des Marks liegenden kalkhaltigen Konkremente erklären sich zwanglos als Kalkablagerungen, wobei das Calcium sehr wahrscheinlich aus dem Skelettsystem stammt. Nach JESSERER und KOTZAUERK, STOREY sowie FIEGEL ist ähnlich wie beim Morbus Cushing die Ursache des vermehrten Calciumanfalls eine steroidbedingte, katabole Hemmung der Knochenneubildung mit Verlust an körpereigenem Calcium.

Zur Erklärung der Muskelnekrosen erscheinen uns die in letzter Zeit sehr aktuell gewordenen Einflüsse der NNR-Hormone auf den Zuckerstoffwechsel bedeutungsvoll. Die bekannte Insulin-antagonistische Wirkung der Glukocorticoide ist im einzelnen noch unklar. KNICK und TILLING sowie BASSET führen sie auf eine periphere Blockade des Insulin-effektes zurück. Nach den Untersuchungen von KINSELL erklärt sich diese durch eine Blockierung der Insulinwirkung im enzymatischen Bereich. Es liegt also die Vermutung nahe, daß in der Muskulatur trotz genügend angebotener Kohlenhydrate eine Ernährungsstörung auftritt, die schließlich zum Gewebsuntergang führt; es würde sich also um dystrophische Nekrosen handeln. — Eine weitere Möglichkeit wäre die unter Glukocorticoidwirkung auftretende Gluconeogenese aus Eiweiß,

die sich nach BOCK, FIEGEL und KELLING besonders unter Triamcinolon, einem synthetischen Hormonpräparat, auch an der Muskulatur bemerkbar macht. Nach Ansicht dieser Autoren führe der katabole Effekt dieses Hormones zu einer „promyopathischen Wirkung“. Schließlich bleibt noch eine direkte toxische Wirkung auf das Muskelparenchym zu erwägen, wie sie verschiedentlich in Gewebskulturen nach Hormonzusätzen beobachtet wurde (BENDITT, SCHILLER, WONG und DORFFMANN). — Insgesamt ist aber zu sagen, daß die Entstehung der Steroidnekrosen nach dem derzeitigen Wissensstand noch nicht befriedigend geklärt werden kann. — Möglicherweise wird der ungleiche Nekrosebefall der Tiere durch eine individuell verschiedene Empfindlichkeit oder Reaktionsweise gegen Corticoideinflüsse mitgestaltet. Für eine solche Annahme besteht auch bei der Corticoidtherapie des Menschen eine gewisse Berechtigung, da trotz gewissenhafter Einhaltung der Vorschriften über Dosis und Dauer immer wieder unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Zusammenfassung

Morphologisch-toxikologische Untersuchungen mit dem synthetischen Nebennierenrindenhormon Prednisolon an 42 Meerschweinchen und 10 Kontrolltieren. Unterteilt in 2 Versuchsgruppen mit 3 Untergruppen wurden den Tieren über 14 und 42 Tage intramuskulär 0,5, 1,5 und 5,0 mg/kg Körpergewicht/die verabreicht. Bei einer kompletten histologischen und histochemischen Untersuchung der behandelten Tiere fanden sich u. a. Skelettmuskelnekrosen, die nach Anzahl der befallenen Tiere eine Abhängigkeit von der Dosis des verabreichten Hormons und der Behandlungsdauer erkennen ließen. Aber auch bei therapeutischen Dosen waren nach 14tägiger Behandlungszeit schwere Muskelnekrosen entstanden. Im Prinzip konnte damit eine histotoxische Wirkung des Hormons bewiesen werden, die wahrscheinlich auf seine katabole Eigenschaft zurückzuführen ist. — An Hand des einschlägigen Schrifttums wird die Ätiologie und Pathogenese der in mancher Hinsicht noch unklaren Steroidnekrosen besprochen.

Summary

A morphological-toxicological experiment with the adrenal hormone Prednisolon on guinea pigs (42 experimental and 10 control). Divided into 2 study groups with 3 subgroups, the animals were injected over periods of 14 and 42 days with daily amounts of 0.5, 1.5, and 5.0 mg/kg body weight. Through complete histological and histochemical studies of the animals, it was found that, according to the number of necrotic animals, skeletal muscle necrosis is related to the dose of hormone and the period of treatment. Also with therapeutic doses, it was found that,

after 14 days of administration, severe muscle necrosis occurred. Thereby was established an histotoxicological property of the hormone which probably relies on the catabolic property of the hormone. This paper discusses the etiology and pathogenesis of steroid necrosis which in many viewpoints is still unclear.

Literatur

- ALLANBY, K. D.: Deaths associated with steroidhormone-therapy. *Lancet* **1957I**, 1104.
- BASSET, J. M.: The influence of cortisone on food intake and glucose metabolism in sheep. *J. endocr.* **26**, 539 (1963).
- BAXTER, T. J.: Cortisone-induced renal changes in the rabbit. A microdissection study. *Brit. J. exp. Path.* **41**, 140 (1960).
- BENDITT, E. P., S. SCHILLER, and A. DORFMAN: Influence of ACTH and cortisone upon alteration in capillary permeability induced by hyaluronidase in rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **75**, 782 (1950).
- BOCK, E.: Schäden durch Nebennierenrindensteroiden. *Internist (Berl.)* **3**, 459 (1962).
- FENTRESS, V., P. FIRNSCHILD, and W. S. REVENO: Perforated duodenal ulcer complicating prednisone therapy. *New Engl. J. Med.* **254**, 657 (1956).
- FIEGEL, G.: Nebenwirkungen der Kortikoid-Langzeitbehandlung. *Therapeutische Gegenmaßnahmen. Therapiewoche* **14**, 420 (1964).
- , u. H. KELLING: Die Anwendung von Kortikoiden und anabolen Substanzen in Klinik und Praxis. Stuttgart: Ferdinand Enke 1962.
- FINCK, P. A.: Cortisone overdosage in rheumatoid arthritis. Arterial and parenchymatous necroses; autopsy case report. *Arch. Path.* **60**, 374 (1955).
- FLEISCHER, J., u. H. RIEDEL: Histologische Organveränderungen beim Kaninchen nach Gabe von Prednisolon und Endoxan. *Folia haemat. (Rost.)* **82**, 23 (1964).
- FRAZER, Ch. G., F. S. PREUSS, and W. D. BIGFORD: Adrenal atrophy and irreversible shock, associated with cortisone therapy. *J. Amer. med. Ass.* **149**, 1542 (1952).
- GUMPEL, R. C., E. C. LEWIS, and R. V. THOMSON: Multiple ulcerations and perforations of jejunum and ileum complicating prednisone therapy. *Arch. intern. Med.* **99**, 660 (1957).
- HENCH: Zit. von W. SIEGENTHALER u. U. ISLER.
- HIRSCHOWITZ, B. I., D. H. P. STREETEN, J. A. LONDON, and H. M. POLLARD: A steroid induced gastric ulcer. *Lancet* **1956I**, 1081.
- HOWARD, F., and G. POLLEY: Presat therapeut. status of cortisone and its derivatives, with special reference to rheumat. diseases. *Brit. med. J.* **1956II**, 5004.
- JANSSEN, W.: Zur Morphologie und Pathogenese des Corticosteroidschadens. *Frankfurt. Z. Path.* **72**, 462 (1963).
- , u. F. MICHOT: über die Pathomorphose der Periarteriitis nodosa nach Behandlung mit Corticosteroiden. *Path. et Microbiol.* **23**, 511 (1960).
- JESSERER, H., u. R. KOTZAUERK: Cortisone und Calciumstoffwechsel. *Klin. Wschr.* **37**, 285 (1959).
- KELLOCK, I. A., and G. SCLARE: Fetal duodenal perforation during prednisone therapy. *Brit. med. J.* **1957I**, 930.
- KEMPER, J. W., A. H. BAGGENSTOS, and C. H. SLOCUMB: The relationship therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis. *Ann. intern. Med.* **46**, 831 (1957).
- KINSELL: Zit. von G. FIEGEL u. H. KELLING.

- KNICK, B., u. W. TILLING: ACTH- und Cortison. Toleranz bei Diabetes mellitus. *Ärztl. Wschr.* **10**, 1153 (1955).
- LABHARDT, A.: Klinik der inneren Sekretion. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- MOESCHLIN, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- NEUDECK, W.: Zu den Gefahren der Cortisontherapie. *Medizinische* **1958**, 1674.
- NIENHAUS, H., R. POCHÉ u. E. REIMOLD: Elektrolytverschiebungen, histologische Veränderungen der Organe und Ultrastruktur des Herzmuskels nach Belastung mit Cortisol, Aldosteron und primärem Natriumphosphat bei der Ratte. *Virchows Arch. path. Anat.* **337**, 245 (1963).
- PAPAGEORGIOU, A.: Perforierende Colitis, Magenulcus und Lymphdrüsentuberkulose bei einer mit Cortison behandelten Agranulozytose. *Dtsch. med. J.* **10**, 166 (1959).
- SCHÖN, R., u. H. FINKE: Lungenkomplikationen nach Cortisonbehandlung. *Med. Klin.* **53**, 633 (1958).
- SLOCUMB, C., H. HOWARD, F. POLLEY, L. E. WARD, and P. S. HECH: Diagnosis, treatment and prevention of chronic hypercortisonism in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. intern. Med.* **46**, 86 (1957).
- SELYE, H.: Conditions by cortisol for the production of acute massive myocardial necrosis during neuromuscular exertion. *Circulat. Res.* **6**, 168 (1958).
- Rolle der Nebennierenrinde bei der Entstehung verschiedenartiger Blutgefäßveränderungen. *Münch. med. Wschr.* **98**, 1015 (1956).
- Elektrolyte, Stress und Herznekrose. Basel u. Stuttgart: Benno Schwabe & Co. 1960.
- SIEGENTHALER, W. u. G., u. U. ISLER: Grundlagen und Indikationen für die Behandlung innerer Krankheiten mit Cortisonen unter spezieller Berücksichtigung von Prednisolon. *Medizinische* **1958**, 1.
- STOREY, E.: Bone changes associated with cortisone administration in the rat. Effect of variations in dietary calcium and phosphorus. *Brit. J. exp. Path.* **41**, 207 (1960).
- TARANTA, A.: Nodular paniculitis after massive prednisone therapy. *Amer. J. Med.* **25**, 52 (1958).
- VOLK, B. W., and S. S. LAZARUS: Ultramicroscopic studies of rabbit pancreas during cortisone treatment. *Diabetes* **12**, 1962 (1963).
- WILLIAMS, R. S.: Triamcinolone myopathy. *Lancet* **1959I**, 698.
- ZSCHIESCHE, W.: Zur Cortisonüberdosierung und den visceralen Veränderungen bei Pemphigus vulgaris. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **99**, 266 (1959).

Prof. Dr. med. Werner JANSSEN
Institut für gerichtliche Medizin der Universität
69 Heidelberg, Voßstraße 6