

(Aus dem Histopathologischen Laboratorium [Vorstand: Prof. *K. F. Jelenewsky*]
des Ukrainischen Staatlichen Institutes für Arbeitspathologie und -hygiene
[Direktor: Prof. Dr. med. *E. M. Kagan*].)

Kohlenoxyd und inkretorische Drüsen.

Von

I. M. Peisachowitsch.

(Eingegangen am 7. Juni 1929.)

Der endokrine Apparat muß bei Vergiftungen eine große Rolle spielen, da die funktionell und biologisch eng verbundene Kette der endokrinen Drüsen dem Organismus als eine Art „Vorposten“ dient (*Zondek*), in dem die von außen kommenden Einwirkungen sich zuerst entladen, um sich sodann über den ganzen Körper zu verbreiten. Der Zustand dieses „Vorpostens“ ist bei derartigen Vergiftungen wie diejenige mit Kohlenoxyd zu studieren, bei welcher die Art-, Geschlechts- und Konstitutionseigenschaften des Organismus bis zu einem gewissen Grade den Verlauf und den Ausgang der Vergiftung beeinflussen können. So gehen z. B. Männer öfter an der Kohlenoxydvergiftung zugrunde als Frauen, während Kinder eine solche Vergiftung am leichtesten vertragen (vorausgesetzt, daß alle übrigen Verhältnisse gleich bleiben). Bei der experimentellen Vergiftung mit Kohlenoxyd sterben Katzen, bei Anwendung der gleichen Konzentration, bedeutend rascher als Kaninchen usf. Für die Eigenart der individuellen Reaktion auf das in den Organismus eindringende CO haben die inkretorischen Organe zweifellos unter den übrigen Faktoren eine große Bedeutung. Wir stehen vor der Aufgabe, die pathologischen Veränderungen an den inkretorischen Drüsen verschiedener Tiergruppen nachzuweisen, die sich bei akuter CO-Vergiftung in diversen Konzentrationen desselben einstellen.

Mit den Fragen über den Einfluß der Vergiftung auf die innersekretorischen Drüsen, namentlich auf die Nebennieren, haben sich *Schur* und *Wiesel* befaßt.

Diese Forscher stellten bei Kaninchen nach Narkose mit einem Gemisch von Chloroform, Äther und Biloth eine Abnahme oder gar einen Schwund des Adrenalins und eine Änderung des Verhaltens der Markzellen zum Chrom fest. *Hornowski* beobachtete bei Kaninchen nach Chloroformnarkose und auch in Fällen von operativem Shock eine Abnahme der chromaffinen Eigenschaft des Nebennierenmarks. Auf Grund seiner an Katzen angestellten Versuche kam *Marchetti* zu dem Schlusse, daß die Nebennieren unter Einfluß von Chloroform zuerst an Adrenalin verarmen, weil das vorhandene verausgabt wird und kein neues sich bildet, daß später aber eine gesteigerte Adrenalinbildung nachweisbar ist. Nach

Barberg kann ein langdauernder asphyktischer Zustand zum vollständigen Verlust der chromaffinen Substanz im Nebennierenmark führen. *Neubauer* und *Porges* haben gefunden, daß die Chromierbarkeit der Markzellen durch Chrom bei Phosphorvergiftung abnimmt oder schwindet. Endlich ist eine Beteiligung des Nebennierenmarks bei an Quecksilber-, Alkohol-, Niesin-, Bleivergiftung unter Krämpfen verstorbenen Menschen deutlich zu erkennen.

Von anderen innersekretorischen Organen haben *Reich* und *Blauel* die Schilddrüse untersucht und Veränderungen bei Trachealstenose, d. h. bei Erscheinungen einer unvollkommenen Asphyxie, beobachtet.

Die Schilddrüsenbläschen waren mit abgeflachtem Epithel mit kleinen pyknotischen Kernen überzogen; die Lichtungen der Bläschen waren weit und mit Kolloid angefüllt. *Breitner* nimmt an, daß bei unvollkommener Asphyxie die Absonderung der Schilddrüse gesteigert sei, während bei zunehmender Asphyxie die Drüse erschöpft werde und ihre Funktion nachlasse. *Malowitschko* ließ einen jungen Hund $1\frac{3}{4}$ Stunden lang unter einer luftleeren Glocke ersticken, und fand danach keinerlei scharf ausgeprägte Veränderungen an der Schilddrüse.

In dem uns zugänglichen Schrifttum konnten wir aber keine Angaben über das Verhalten der innersekretorischen Drüsen bei akuter und chronischer Kohlenoxydvergiftung finden.

Methodik: Wir untersuchten die innersekretorischen Drüsen verschiedener im experimentellen Laboratorium des Institutes mit CO vergifteter Tiere. Im ganzen wurden von uns 10 Kaninchen, 15 Hunde, 35 Katzen, 14 weiße Ratten und 2 weiße Mäuse untersucht.

Die Organe wurden in üblicher Weise fixiert und in Paraffin oder Celloidin eingebettet. Die Nebennieren wurden in verschiedenen Gemischen (*Wiesel*, *Orth* u. a.) fixiert, die Chromsalze enthielten, um dem Nachweis chromaffiner Substanzen zu dienen. Einige Organe wurden auch in Alkohol oder Aceton fixiert mit nachfolgender Färbung nach *May-Grünwald* und *Giemsa*. Die histochemischen Reaktionen wurden an Gefrierschnitten angestellt.

Untersuchungsergebnisse: Ehe wir auf das Weitere eingehen, müssen wir die Frage nach der Bestimmung von Adrenalin in den Nebennieren erörtern, d. h. der Wechselbeziehungen erwähnen, welche zwischen den charakteristischen Reaktionen und der Menge des Adrenalins bestehen. *Biedl* meint, die histologische Untersuchung könne einen bestimmten Hinweis über den Gehalt der Nebenniere an Adrenalin liefern. Die Chromaffinität der Adrenalinzellen, die Fähigkeit ihres Zellplasmas, sich von Chromsalzen imprägnieren zu lassen und dabei eine braune bis gelbbraune Färbung anzunehmen, darf als Maßstab des Gehaltes dieser Zellen an Adrenalin gelten. *Kohn* behauptet, daß auch die feineren Abstufungen der Chromreaktion parallel mit dem Adrenalinegehalt gehen. Zwar wurde in jüngster Zeit darauf hingewiesen, daß zwischen Adrenalinmenge und derjenigen der chromaffinen Substanz keinerlei nahe Abhängigkeit bestehe; jedenfalls wird von vielen Forschern angenommen, diese Reaktion dürfe zur vorläufigen Orientierung über die Adrenalinmenge angewandt werden.

Wir sonderten unser großes Material, das einer akuten Vergiftung unterworfen war (welche von einigen Minuten bis zu 2 Stunden andauerte), in 2 Gruppen. Außerdem zählten wir diejenigen Fälle zu einer besonderen Gruppe, die nach einer gewissen Zeitspanne einen tödlichen Verlauf nahmen. Für eine jede dieser Gruppen von Tieren, bei denen die Vergiftung den gleichen Charakter trug, führen wir die histologische Schilderung der Veränderungen der innersekretorischen Drüsen an, die sich meistens auf Katzen und Hunde beziehen. Ihrem Charakter nach sind die bei Kaninchen und Ratten zu beobachtenden Veränderungen nur unwesentlich von solchen bei Hunden und Katzen verschieden.

Bei akuten Vergiftungen waren die makroskopischen Veränderungen folgende: Pupillen erweitert, Mund halb offen, verfärbten Schaum entleerend; Rumpfmuskeln rosarot; Blut flüssig, kirschrot, rasch außerhalb der Gefäße gerinnend unter Beibehaltung der kirschroten Farbe. Innersekretorische Drüsen stark blutüberfüllt.

Erste Gruppe. Akute Vergiftung. Konzentration: 2—0,4%; Dauer 8—40 Minuten.

Katze Nr. 247 (nach dem Journal) wurde mit 1proz. CO vergiftet. Tod nach 20 Minuten.

Hypophyse: Starke Hyperämie der Capillaren. Blutungen. Rote Blutzellen normal geformt, gut färbbar. Die Bläschen kolloidarm. Im Hinterlappen zahlreiche Myelinkugeln. *Schilddrüse:* Bläschen ungleichmäßig mit Kolloid ausgefüllt, das in den mittleren Bläschentteilen blaßrosa, nach den Rändern zu immer stärker sich fortsetzt. Einige Bläschen kolloidfrei. Epithel scharf umrissen, mit feingelöchertem Protoplasma. In den Lichtungen der Bläschen befinden sich einzelne und gruppenweise gelagerte, strukturlose, blaßrosa Nucleolen. Starke Blutfüllung der Capillaren und großen Blutgefäße. Feinste Blutungen. *Parathyreoidea:* Kerne mit zahlreichen Nucleolen. Hyperämie. *Pankreas:* Langerhanssche Inseln in jedem Gesichtsfelde. Die Zellen deutlich abgegrenzt. Kerne sind scharf gezeichnet. Blutungen in einigen Inseln. Starke Gefäßfüllung. *Hoden:* Samenbildung gut ausgebildet. Gefäßblutfüllung. *Nebennieren:* Lipoider Einschlüsse; Zellumrisse deutlich. Kerne gut färbbar, enthalten viele, meist am Kernrand gelegene Kernkörperchen, starke Füllung. In den Gefäßlichtungen, nahe dem Mark, kleine strukturlose ovale, durch Eosin schwach gefärbte, Kernkörperchen. Leib der Markzellen durch Chromsalze schwach und ungleichmäßig bräunlichgelb gefärbt. Besonders braun der den Gefäßen unmittelbar anliegende Teil des Zelleibs. Vakuolisierung des Protoplasma. Kernkörperchen in ausgiebiger Anzahl an der Peripherie des Kernes. In den Gefäßen sind gut umrissene Erythrocyten. Quellung und teilweise Abstoßung des Epithels.

Hund 291 (nach dem Journal). Vergiftung mit 1proz. CO, Entblutung 10 Minuten darauf. *Hypophyse:* In der Zwischenschicht viele erweiterte Bläschen mit vakuolisiertem, schwach färbbarem Kolloid. Starke Blutüberfüllung. Geringe Blutungen. *Schilddrüse:* Einige Bläschen, namentlich in den zentralen Abteilen der Drüse gelegene, leer. Das Kolloid unregelmäßig verteilt, teils blaßrosa, teils rot gefärbt. Epithel in den nach den Drüsenrändern sich ausbreitenden Bläschen abgeflacht. Starke Blutüberfüllung. *Parathyreoidea:* Starke Blutüberfüllung. *Eierstock:* Eier in allen Stadien der Entwicklung. Stark ausgeprägte Blutüberfüllung. *Nebennieren:* Rinde mit vielen scharf umrissenen Schaumzellen

mit feinkörnigem Protoplasma. Kerne mit zahlreichen Kernkörperchen. Starke Hyperämie der Reticularis. Mark ergibt eine negative Reaktion auf Chromsalze, nur vereinzelte Zellen färben sich gelblichbraun. Die Umrisse der Zellen sind scharf. *Pankreas*: Stark ausgeprägte Blutüberfüllung in den L.I.

Zweite Gruppe. Akute Vergiftung mit 0,2% CO. Dauer der Vergiftung 1—2 Stunden, sodann Tod durch Entblutung.

Katze 201 (nach dem Journal). Vergiftung mit 0,2proz. CO im Laufe einer Stunde. Tod durch Entblutung. *Nebennieren*: Rindenschicht: lipoide Einschlüsse, meist in der Fascicularschicht. Zahlreiche Kernkörperchen in den Kernen. Hyperämie der Capillaren der Zona reticularis. *Mark*: Die Reaktion auf Chromsalz fiel sehr deutlich aus. Sowohl Zellgruppen, als auch einzelne Zellen nahmen elektiv eine bräunliche Färbung an. Eine homogene Masse füllt auch die intercellulären Spalten der Medullaris aus. Die Lumina der Capillaren färben sich öfters in intensiveres Braungelb, als das Protoplasma der Zellen in der Medullaris. Die Zellen sind deutlich sichtbar. Die Kerne weisen zahlreiche Kernkörperchen auf. Auch die großen Venen sind mit einer homogenen braunen Masse angefüllt, in der Erythrocyten vorkommen, die ihre Form und ihre Färbung erhalten haben. *Schilddrüse*: Die Bläschen sind ungleichmäßig erweitert und von einem Kolloid ausgefüllt, das von Eosin grell gefärbt wird. Vakuolisierung der kolloidalen Substanz. Das Epithel ist gut umrissen. Die Kerne haben viele Kernkörperchen. Gefäßhyperämie. *Parathyreoidea*: Mäßige Hyperämie der Capillaren. *Pankreas*: Hyperämie der Capillaren in den Langerhansschen Inseln. Die Zellen sind scharf umrissen, die Kerne gut konturiert. *Hypophyse*: Hyperämie der Capillargefäße, geringfügige Blutungen. Keine kolloidalen Massen in den Bläschen. Myelinkugeln in der Neurohypophyse.

Dritte Gruppe. Zu dieser Gruppe gehören die Tiere, die 2—3 Monate lang akut, aber nicht tödlich vergiftet wurden, und erst einige Zeit darauf unter Erscheinungen allgemeiner Erschöpfung eingingen.

Katze 181 (nach dem Journal). Vergiftung mit 2proz. CO; Dauer der Vergiftung 8—10 Minuten, wobei die Vergiftung im Laufe eines Monats 3 mal wiederholt wurde. Tod. *Nebennieren*: Rinde: bedeutende Abnahme der Schaumzellen; lipoide Einschlüsse spärlich. Zellumrisse undeutlich. Ungleichmäßige Färbung des Zelleibs. Kernpyknose. Capillare Blutüberfüllung. *Mark*: Schwach positive Chromreaktion. Vereinzelte Zellen oder Zellgruppen zu 2—3 Exemplaren braun gefärbt. Verminderung der Zellen. Vakuolisierung des Protoplasma. Hypertrophie eines gewissen Teils der Kerne, daneben Pyknose anderer. Grobes Stroma. Capillare Blutüberfüllung. Epithel gequollen. *Schilddrüse*: Teilweise Follikelatrophy in den zentralen Abteilen der Drüse. Ausgleichende Hypertrophie an der Peripherie. Follikel-epithel abgeflacht. Kolloid an der Peripherie mit Eosin grell gefärbt. Capillare Blutüberfüllung. *Parathyreoidea*: Zellen und Zellkerne deutlich. *Pankreas*: Die Zellen der L.I. undeutlich umrissen, teilweise Pyknose der Kerne. Capillare Blutüberfüllung. *Hoden*: Gut ausgebildete Samenbildung. *Hypophyse*: o. B.

Wie eingangs erwähnt, waren bei kurzfristigen Vergiftungen wohl kaum deutliche oder charakteristische Veränderungen an den inkretorischen Drüsen zu erwarten. Die bei der Untersuchung erzielten Ergebnisse berechtigen jedoch zu einigen bestimmten Schlüssen, durch die sich die Beeinflussung der inkretorischen Drüsen bei akuten CO-Vergiftungen charakterisieren läßt.

Vor allem sind die Veränderungen hervorzuheben, die wir an den Nebennieren nachweisen konnten.

Akute CO-Vergiftungen von kurzer Dauer rufen in der Rindenschicht keinerlei Veränderungen hervor im Sinne einer Ab- oder Zunahme der Lipoide oder Veränderungen in der chemischen Struktur der Einschlüsse. Im Mark liefert aber die sonst gut ausgeprägte Reaktion, Chromsalzreaktion auf das Vorhandensein von chromaffinen Substanzen bzw. Adrenalin, einen nur schwachen Ausfall. Um diesem eines Erachtens wichtige Tatsache zu erforschen, wurde die Reaktion mit Chromsalzen wiederholt an akut vergifteten Hunden und Katzen angestellt, wobei wir zu dem Schluß gelangten, daß erstens bei akuten, kurze Zeit dauernden CO-Vergiftungen in der Rindenschicht keinerlei besondere Abweichungen bemerkbar sind (die lipoide Struktur bleibt unverändert) und zweitens, daß dabei die Reaktion mit Chromsalzen im Mark abgeschwächt bzw. vernichtet wird. Bei akuten, aber mit geringerer Konzentration erzielten Vergiftungen waren die Ergebnisse denen bei langdauernder Vergiftung gerade entgegengesetzt. Die Reaktion mit Chromsalzen fiel sehr elektiv aus. Eine braune Färbung nahmen nicht allein die Markzellen an, sondern auch die amorphen Massen der Capillaren und Venen. Die Markzellen reagierten scharf auf akute, nicht tödliche CO-Vergiftungen.

Wie ist die von uns beobachtete Tatsache zu deuten? Wodurch ist es zu erklären, daß Vergiftungen mit einer bestimmten Konzentration und einer gewissen Zeitdauer das Mark schwächen und erschöpfen, während in anderen Fällen, wo die Konzentration des CO und die Dauer des Versuches verschieden waren, die Tätigkeit dieser Schicht im Gegenteil angeregt wurde? Die Beantwortung dieser Frage ist äußerst schwierig, da uns die Wechselbeziehungen und die innere Korrelation der Organe und Gewebssäfte bei der CO-Vergiftung noch ganz unklar sind. Möglicherweise wird der Vorrat des „Vorpostens“ an Chromaffin erschöpft, während derselbe dem ersten starken Angriffe des schädlichen Stoffs widersteht, wobei die Tiere zugrunde gehen, ehe Ersatzstoffe sich hatten ausbilden können. Dies wäre ein Analogon zu der von *Marchetti* in den Nebennieren einer Katze bei Chloroformvergiftung nachgewiesenen Veränderungen; unter Einfluß einer akuten Chloroformvergiftung verarmten die Nebennieren nämlich zuerst am Chromaffin, worauf eine morphologisch nachweisbare Steigerung der Adrenalinbildung folgte¹.

¹ Die in der Experimentellen Abteilung unseres Institutes von *A. I. Tscherkess* angestellten Untersuchungen der physiologischen Aktivität der Nebennierenextrakte von Tieren, die sich in verschiedenen Stadien der CO-Vergiftung befanden, deuten einstweilen auch auf gesteigerten Adrenaliningehalt (Gefäßwirkung, Blutdruck), der sich während der Vergiftung zeigt, gegen Ende schwerer Vergiftung aber geringer wird (prämortales Koma).

Obgleich wir die bei gewissen Konzentrationen des CO zu beobachtende Erscheinung des gesteigerten Gehaltes der Nebennieren an Adrenalin nicht deuten können, so ist doch hervorzuheben, daß im ersten Augenblick der ganze vorhandene Vorrat an Adrenalin ins Blut übergeht und dann eine ausgleichende Zunahme des Chromaffins erfolgt. Somit geht eine überschüssige Menge Adrenalin ins Blut über, worauf möglicherweise eine Reihe von Tatsachen zu beziehen wäre, die bei akuten Vergiftungen festgestellt wurden, wie die Steigerung des Tonus des vegetativen Nervensystems, Hyperglykämie, Hypersalcmie u. a.

Bei akuten, im Laufe eines Monats wiederholten Vergiftungen oder bei einer akuten CO-Vergiftung, auf die der Tod binnen 2—3 Wochen folgte, konnten wir in der Rinde und Mark Veränderungen nachweisen. In der Rinde Abnahme der Lipide und andere rückschrittliche Vorgänge. Im Mark vor allem Erlöschen oder Abnahme der Chromsalze, Vermehrung der Kerne, Verdickung des Gewebes. Ausgesprochene Markatrophie, so daß die Tiere unter Erscheinungen einer zunehmenden Adynamie und starker Abmagerung zugrunde gingen.

Bei akuten Vergiftungen mit raschem Verlauf zeigte die Schilddrüse Veränderungen der Kolloide (Dünnflüssigkeit, veränderte Färbbarkeit, zum Teil Fehlen).

In Fällen von akuter CO-Vergiftung, in denen die Konzentration 0,2% gewählt wurde, färbte sich das Kolloid stärker und die Bläschen strotzten von übergroßen Kolloidmassen. Die Bestimmung der Schattierungen in der Färbung der Kolloide der Schilddrüse hängt in hohem Grade von dem Untersucher ab, deswegen untersuchten wir mehrmals eine große Anzahl von Schilddrüsen, die meist Katzen gehörten, welche mit CO in verschiedenen Konzentrationen vergiftet worden waren, und fanden durchweg den Charakter der Färbung und die Konsistenz des Kolloids verändert. *Biedl* sagt, Änderungen der Kolloidfärbung wären ein Hinweis darauf, daß das Kolloid im Begriffe sei, sich in Schleim umzuwandeln, völlig aufzulösen und zu resorbieren. Bei den akuten Vergiftungen, denen der Tod nach 2—3 Wochen folgte, erfolgten in der Schilddrüse geringe atrophische Vorgänge.

In den von uns untersuchten Organen — Nebennieren und Schilddrüse — treten also Veränderungen auf, die einander in einer bestimmten Reihenfolge ablösen. Dieselben dürfen auf zwei Phasen der Vergiftung bezogen werden; die erste Phase einer akuten Vergiftung wird durch den Schwund oder die bedeutende Abnahme des Chromaffins des Nebennierenmarks und des Kolloids der Schilddrüse gekennzeichnet. „Der Vorposten“ hat die erste Einwirkung des CO gespürt, die vorhandenen Hormone mobilisiert und diese regen den Organismus zu weiterer Abwehr an. Die zweite Phase, welche bei akuten oder langdauernden Vergiftungen stattfindet, äußert sich in der Erschöpfung der vorhanden

gewesenen Vorräte, und einer allmählich sich steigernden erhöhten Funktion dieser Organe, die wir morphologisch verfolgen konnten.

Die übrigen inkretorischen Drüsen boten nichts Bemerkenswertes.

Bei weißen Ratten wird die Reaktion auf chromaffine Stoffe bei akuten, tödlichen, einige Minuten dauernden Vergiftungen immer schwächer und schwächer, je weniger Kolloide in der Schilddrüse blieben, diese nahmen aber im ganzen Verlauf der Vergiftung ab. Die Reaktion der inkretorischen Organe muß im morphologischen Sinn als äußerst träge bezeichnet werden.

So zeigten die weißen Ratten Nr. 463, 464, 465, 469, 473, 474, die an 1proz. CO durchschnittlich nach 10 Minuten starben, eine mäßige Menge chromaffiner Stoffe im Nebennierenmark, und eine spärliche Menge von blaß färbbarem Kolloid in den Bläschen der Schilddrüse.

Bei den Ratten Nr. 475, 476, die an einer 0,4proz. CO-Konzentration in 65 bzw. 75 Minuten umkamen, wiesen die Bläschen gar kein Kolloid auf, sondern bloß ein feines, der Struktur entbehrendes Netz; das aus Schleim zu bestehen schien und mit Eosin kaum färbbar war. In den Nebennieren lagen chromaffine Substanzen in geringer Menge vor und in der Medullaris waren Blutungen nachweisbar.

Wir sind folglich dazu berechtigt, im Lichte der modernen Kenntnisse von den Wechselbeziehungen zwischen dem morphologischen Zustande einer innersekretorischen Drüse und ihrer Funktion einige Schlüsse zu formulieren, die sich auf unsere Beobachtungen beziehen; letztere haben gezeigt, daß im tierischen Organismus bei CO-Vergiftung eine Reihe biochemischer Veränderungen auftritt, und zwar sowohl in verschiedenen Organen und Organsystemen, als auch im System der inkretorischen Drüsen.

Zusammenfassung.

1. Eine akute CO-Vergiftung ruft bei kurzer Einwirkung eine Erschöpfung der chromaffinen Substanz hervor; bei anhaltendem Einfluß der CO-Vergiftung kommt eine Hyperfunktion des Nebennierenmarks zustande.

2. Eine akute CO-Vergiftung beeinflusst den Zustand der kolloidalen Massen, die sich in den Bläschen der Schilddrüse befinden, im Sinne histochemischer Veränderungen am Anfange einer akuten Vergiftung, und erhöhter Kolloidbildung bei langdauernden Vergiftungen.
