

Aus dem Biologischen Laboratorium der Ernst Leitz Optischen Werke, Wetzlar
(Leiter: Prof. Dr. S. ABRAMOW).

Über die Veränderungen der Nebennieren bei den akuten toxischen Infektionen (Diphtherie, Botulismus und Tetanus).

Von

WSEWOLOD SADOWNIKOW.

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Oktober 1948.)

Fast gleichzeitig mit dem Beginn des Studiums der Nebennierenveränderungen bei den Infektionen erschien TAKAMINES Arbeit über das Adrenalin und gab der Forschung eine neue Richtung. In den Veränderungen der Marksubstanz, die vor allem die Aufmerksamkeit beanspruchten, wollte man nun die Erklärung für den Kreislaufkollaps bei der Diphtherie erblicken (die meisten Arbeiten behandelten die Diphtherie). Mit der Entdeckung des Corticosterons wendete sich das Interesse nun mehr der Rinde zu. Als SWINGLE und auch VERZAR zeigten, daß auch das Corticosteron an der Steuerung des Kreislaufes beteiligt ist, sah man in der Schädigung der Rinde die Ursache des Diphtheriekollapses. Zwischen den vor noch relativ kurzer Zeit herrschenden und den neuesten Anschauungen entstand eine deutliche Diskrepanz, die besonders klar in der Formulierung auf S. 32 der Monographie von THADDEA ihren Ausdruck findet.

Die Errungenschaften der Physiologie beeinflussen die Forschungsrichtungen der Pathologie, so ist es leicht verständlich, daß die Pathologen den Befunden in der Rinde weit mehr Aufmerksamkeit schenkten, als sie es vor nicht allzu langer Zeit taten. In einigen neuesten Arbeiten trat die Tendenz zutage, das zu ignorieren, was früher erkannt wurde. Deshalb hielten wir eine Untersuchung über das, was aus den früheren Ergebnissen an Bedeutung verloren hat und das, was im Gegenteil weiterhin Geltung hat, für gerechtfertigt. Auch wollten wir feststellen, ob, wie LANDAU, DIETRICH und THADDEA es annehmen, die Veränderungen in der Nebenniere bei verschiedenen Infektionen dieselben sind oder ob sie, je nach dem Toxin, verschiedene Merkmale aufweisen.

I. Literaturübersicht.

Die Beteiligung der Nebenniere bei den akuten Infekten wurde kurz nach der Entdeckung des Diphtherietoxins beschrieben. ROUX und YERSIN stellten die erhebliche Größenzunahme und die starke

Hyperämie der Nebennieren von mit Diphtherietoxin vergifteten Meerschweinchen fest. Dieser Befund wurde im darauffolgenden Jahr von BEHRING bestätigt und so regelmäßig erhoben, daß er bei der Titration des Diphtherieserums als Beweis dafür angesehen wurde, daß die Tiere einer Diphtherietoxinvergiftung erlegen waren. Mikroskopische Untersuchungen wurden von diesen Autoren nicht angestellt, wohl aber im Jahre 1896 von PETIT, welcher eine Hyperämie und Blutungen in der Rinde beobachtete, Veränderungen, die, nach seiner Meinung, zu einer Degeneration des Parenchyms führten. Gleichzeitig erschien eine interessante Arbeit von DUBOIS, deren Ergebnisse im nächsten Jahr von LANGLOIS und 1905 von LUKSCH bestätigt wurden. DUBOIS stellte fest, daß ein Nebennierenextrakt von Meerschweinchen, die an Diphtherie gestorben waren, weniger aktiv war als ein Extrakt aus gesunden Meerschweinchennebenieren. Auch OPPENHEIM und LOEPER fanden analoge Veränderungen sowohl im Experiment als auch auf dem Sektionstisch außer bei der Diphtherie bei Tetanus, Milzbrand, Variola, Typhus abdominalis, Pneumonie und Streptokokkeninfektionen.

BOGOMOLEZ fand bei mit Diphtherieserum behandelten Tieren eine erhöhte Funktion der Rindenzellen, woraus er schloß, daß deren Produkt eine wesentliche Rolle bei der Abwehr gegen das Diphtheriegift spielt. Zu demselben Ergebnis kam SINIBALDI, welcher feststellte, daß partiell epinephrektomierte Tiere gegen Diphtherietoxin empfindlicher sind als gesunde.

1909 erschien eine wertvolle Arbeit von MOLTSCHANOW, die sowohl an Leichenmaterial als auch experimentell durchgeführt wurde. Durch direkte Einwirkung des Toxins auf die Gefäßwand erklärt MOLTSCHANOW die Hyperämie. Die in der Rinde beobachteten Nekrosen sind nach seiner Ansicht Folge der Kompression der betroffenen Zellen durch die dilatierten Gefäße und der Störung der Ernährung dieser Zellen durch Verlangsamung des Blutstromes. Bei wiederholten Einspritzungen von kleinen Serumdosen beobachtete der Verfasser in seinen Versuchen eine Erhöhung der Funktion der Rindenzellen. Obwohl er die Erhaltung der Chromreaktion feststellte, schrieb er dem Adrenalin eine wichtige Rolle zu und bemühte sich, seine Versuchstiere durch Adrenalineinspritzungen, die er gleichzeitig mit den Toxingaben verabreichte, zu retten. Diese Versuche scheiterten.

Auf dem Pathologenkongreß 1910 berichtete LUKSCH, daß bei Kaninchen, die mit Diphtherietoxin vergiftet worden waren, die Chromreaktion fast völlig oder völlig verschwand. Das Adrenalin war in der Adrenalvene nur in Spuren oder überhaupt nicht zu finden. In der Rinde sah er Blutungen, Nekrosen und leukocytaire Infiltrate. GOLDZIEHER bestätigte die Ergebnisse des Vortragenden durch eigene,

die er sowohl experimentell als auch am Sektionstisch gewonnen hatte. Er stellte fest, daß in Fällen von Diphtherie, bei unbedeutenden morphologischen Veränderungen, Adrenalin chemisch überhaupt nicht nachzuweisen war (Methode von ZANGFROGNINI). Diese Erscheinung hält GOLDZIEHER nicht für charakteristisch für Diphtherie und nimmt an, daß sie bei den verschiedensten Infektionen vorkommt.

Im selben Jahr beobachtete auch HANNES die Abnahme der Chromreaktion.

Zu denselben Ergebnissen kam etwas später ABRAMOW. Das Diphtherietoxin betrachtet er als spezifisches Gift für das chromaffine System. Spritzte er große Toxindosen, die das Meerschweinchen in 1—2 Tagen töteten, so fand er eine völlige Erschöpfung der Markzellen, die nur noch geschrumpftes Protoplasma und pyknotische Kerne zeigten. Eine Chromreaktion fehlte. Bei Meerschweinchen, die eine subletale Dose bekamen und bei Pferden, die gegen Diphtherie immunisiert worden waren, sah er eine Verstärkung der Chromreaktion, verbunden mit einer Dilatation der Lymphgefäße, die mit Adrenalin gefüllt waren.

Von dem Gedanken ausgehend, daß das Diphtherietoxin eine Affinität zum chromaffinen System besitzt, versuchte ABRAMOW zusammen mit MISCHENIKOW das Diphtherie- bzw. das Tetanustoxin in vitro mit Adrenalin zu neutralisieren. Diese Versuche und analoge von MARIE (welche dieser unabhängig durchführte) hatten ein positives Ergebnis.

1911 veröffentlichte TSCHEBOSSAROW eine wichtige Ergänzung zu den oben erwähnten Arbeiten. Er zeigte am Hunde, daß bei Einspritzung von Diphtherietoxin der Gehalt der Adrenalvene an Adrenalin erst stark zunimmt, nach 12 Stunden langsam geringer und nach 2—4 Tagen gleich Null wird.

Im selben Jahr erschien eine experimentelle Arbeit von BOGOMOLEZ über die Veränderungen der Nebenniere bei BOTULISMUS. Der Verfasser spritzte Katzen Botulismustoxin und beobachtete eine Steigerung der sekretorischen Vorgänge in der Rinde, die durch starke Schwellung, Vacuolisierung und Blasserwerden der Zellen gekennzeichnet waren. Außerdem stellte er eine mäßige Hyperämie der Rinde fest.

Die gut bekannten Ergebnisse von ASCHOFF und seinen Schülern (KAWAMURA) auf dem Gebiet der Lipoidforschung gaben dem Studium der Nebennierenschädigungen einen neuen Anstoß.

Die ursprüngliche Anschauung, daß die Schwankungen des Lipoidgehaltes der Nebennieren von denjenigen des Gesamtlipoids des Körpers abhängen, wurde bald verlassen; man nahm vielmehr an, daß die Veränderungen des Lipoidgehaltes der Nebennieren der morphologische Ausdruck der Rindenfunktion sei.

ALBRECHT und WELTMANN fanden eine Verminderung bzw. einen Schwund der doppelbrechenden Substanzen bei akuten, subakuten, septischen und pyämischen Prozessen. In dem experimentellen Teil dieser Arbeit gelang es den Verfassern, durch Infektion oder Intoxikation die Menge der doppelbrechenden Substanzen zu vermindern bzw. dieselben zum Schwund zu bringen.

In seiner Arbeit über die Wundinfektionen (Peritonitis, Gasödem, akute und chronische Sepsis), die an einem umfangreichen Material durchgeführt wurde, fand DIETRICH eine wesentliche Abnahme der doppelbrechenden Lipide und der Gesamtlipide der Nebenniere. Er ist der Ansicht, daß diese Abnahme nicht allein durch eine Verkleinerung der Lipoidtropfen bedingt ist, sondern, daß eine weitgehende Änderung in dem Aufbau der Zelle stattfindet, die zur Entstehung einer wabigen Struktur führt und mit Auflösung des Protoplasmas, Karyolysis und schließlich Tod der Zelle endet. In den äußeren Schichten der Zona fasciculata fand DIETRICH drüsenähnliche Lumina, die ASKANAZY auch in normalen Nebennieren beobachtet hatte.

Außer diesen Beobachtungen über das Lipoid konnte DIETRICH eine regelmäßig vorhandene Hyperämie und oft Blutungen, die regellos verteilt waren, feststellen. Auch beschreibt er Infiltrationsherdchen, die entweder aus polynucleären Leukocyten oder aus mononucleären Zellen (in der Hauptsache Lymphocyten) besonders im Mark und in der Zona reticularis bestehen. Bei besonders schweren Fällen kommt es zu einer blutigen Durchsetzung des Organs, die in vollkommener hämorrhagischer Infarzierung und Zerfall ihren Ausgang haben kann. Chromreaktion und Lipoidschwankungen gehen nicht parallel.

2 Jahre vor der Veröffentlichung der soeben besprochenen Arbeit hatte DEMOLE ASKANAZYS drüsenähnliche Lumina bei der Diphtherie (14 Fälle) beschrieben.

ABRAMOW und LEBEL beobachteten bei Typhus abdominalis eine starke Abnahme der doppelbrechenden Substanzen bis zum völligen Schwund des Gesamtlipoids hauptsächlich in der 1 Woche (20 Fälle).

An Hand vielseitiger Experimente geht STEMMLER an die Beantwortung folgender Fragen heran: 1. Gibt es irgendwelche Möglichkeiten im morphologischen Bild der Nebenniere die Zustände erhöhter Adrenalinausscheidung von denjenigen herabgesetzter Adrenalinbildung zu unterscheiden? 2. Ist überhaupt die sekretorische Tätigkeit des Markes im histologischen Bilde faßbar und kann man Adrenalinsekretion, Adrenalinbildung und Adrenalinabgabe im mikroskopischen Bilde auseinanderhalten?

Im ganzen können die Ergebnisse folgendermaßen zusammengefaßt werden. Die Beurteilung der Funktion des Nebennierenmarkes nach dem morphologischen Bild darf sich nicht auf eine Abschätzung der

chromaffinen Substanz beschränken. Es ist vielmehr besonders einer Vacuolisierung in den Markzellen Aufmerksamkeit zu schenken. Erhöhter Vacuolengehalt deutet auf gesteigerte Zelltätigkeit (Mehrsekretion) hin. Geht eine Abnahme der Chromaffinität mit Vacuolisierung einher, so ist sie das Zeichen einer mit erhöhter Sekretion verbundenen Ausschüttung von Adrenalin (also Zeichen erhöhter Leistung des Markes). Fehlt bei Abnahme der Chromaffinität eine gleichzeitige Vacuolisierung, so kann das auf eine erhöhte Ausschwemmung des Adrenalins ohne Mehrsekretion oder auf eine primäre Sekretionsstörung hinweisen. Beides wird sich sehr schwer unterscheiden lassen. Beide Vorgänge müssen aber, schneller oder langsamer, zu einer Erschöpfung der Nebennieren führen. Nicht selten kann man unter der Einwirkung derselben Schädlichkeit zunächst Steigerung der Sekretion feststellen, die aber dann einer Erschöpfung Platz macht.

Bei der Diphtherie handelt es sich nach STEMLERS Meinung um eine primäre Sekretionsstörung, wofür die schweren Zellveränderungen und die Blutungen im Mark sprechen.

GÜNTHER bringt auf Grund seiner Experimente am Kaninchen den Kollaps bei der Diphtherieintoxikation in Zusammenhang mit der Schädigung der Nebennierenfunktion, wahrscheinlich infolge des Adrenalinmangels. Bei später sterbenden Tieren sah GÜNTHER Schädigungen der parenchymatösen Organe: Infarzierung von Milz, Niere, Nebenniere. Auch OKINAKA und MORI sind der Meinung, daß, nach einer anfänglichen Hypersekretion, der Adrenalinmangel zu einem Gefäßkollaps führt.

DRAGANESCO und TUCOLESKO berichten über Abnahme und Schwund der doppelbrechenden Substanzen bei Endokarditis, Tollwut, Encephalitis, Tetanus, Pneumokokkenmeningitis, Fleckfieber, Scharlach, Diphtherie und Lungenabsceß.

ABRAMOW und SADOWNIKOW stellten bei Fleckfieber eine starke Abnahme der doppelbrechenden Lipoide fest, sowohl am Sektionsmaterial als auch im Meerschweinchenexperiment.

LIEBEGOTT fand das Mark bei der Diphtherie wenig verändert: die Chromierbarkeit war durchweg gut, die Vacuolisierung, außer in einem Spättodesfall, wo sie stärker war, etwa der Norm entsprechend.

In der Rinde sah LIEBEGOTT bei Diphtherie eine Hyperämie, vor allem in der Zona fasciculata. Der Lipoidgehalt war in den Frühtodesfällen erheblich, die inneren Abschnitte waren entspeichert. Die Menge der doppelbrechenden Substanzen war relativ groß. Oft wurden Rindenzellen angetroffen, die mit großen Lipoidtropfen beladen waren, in welchen sich sehr oft große Vacuolen befanden. In allen Fällen waren drüsenähnliche Hohlraumbildungen zu sehen, in deren Lichtung abgestoßene Epithelien lagen. Die sog. wabige Umwandlung (wabige

Degeneration DIETRICHs) wurde dort angetroffen, wo der Lipoidgehalt stärker herabgesetzt war.

Außer Veränderungen des Parenchyms sah LIEBEGOTT in mehreren Fällen solche des Gefäßbindegewebes, wie Schwellung des Endothels mit Lipoidspeicherung.

II. Eigene Untersuchungen.

Das geeignete Mittel zur Lösung unserer Aufgabe schien uns das Tierexperiment zu sein, das uns die Möglichkeit gibt, verschiedene Stadien eines Prozesses chronologisch zu verfolgen. Außerdem sind beim Versuchstier die anatomischen Verhältnisse viel klarer als beim Menschen, bei dem die Entwicklung der Nebenniere unter sehr starker und unregelmäßiger Fältelung und Bildung von Einstülpungen geschieht. Daher ist man oft beim Mikroskopieren nicht in der Lage zu entscheiden, zu welcher Schicht die sich gerade im Blickfeld befindenden Zellen gehören. Nach den Befunden TONUTTIs über den Umbau der Nebenniere im fetalen Leben und im ersten Lebensjahr werden diese schon verwickelten Verhältnisse noch komplizierter. (Die von uns angeführten Fälle von menschlicher Diphtherie gehören in diese Alterskategorie.) Schließlich muß man eine Fehlerquelle bei der Bearbeitung des Sektionsmaterials berücksichtigen, nämlich die sehr schnell eintretenden postmortalen Veränderungen der Nebenniere, vor allem diejenigen des Markes. (Daß man am üblichen Sektionsmaterial kaum jemals eine gute Chromreaktion bekommt, ist eine allgemein bekannte Tatsache.) LIEBEGOTT versuchte diese Fehlerquelle auszuschalten, indem er die Nebennieren kurze Zeit nach dem Tode aus der Leiche noch in der Klinik entfernte. Leider war es für uns unmöglich, seinem Beispiel zu folgen.

Der größte Teil unserer Arbeit wurde mit Meerschweinchen als Versuchstier durchgeführt (von etwa 300 g Gewicht). Den Tieren wurde Diphtherie-Botulismus- und Tetanustoxin eingespritzt. Die Toxine bekamen wir von Prof. BIELING, Marburg. Außerdem stellte er uns eine größere Anzahl Nebennieren von Meerschweinchen zur Verfügung, die bei der Prüfung des Diphtherietoxins im Laboratorium der Behring-Werke zwischen dem 2. und dem 6. Tag verendeten. Für sein lebenswürdiges Entgegenkommen sprechen wir ihm unseren verbindlichsten Dank aus. Außerdem untersuchten wir 2 Fälle von toxischer Diphtherie des Menschen. Der erste stammt aus dem Städtischen Krankenhaus Wetzlar, der zweite aus dem Pathologischen Institut Göttingen. Für die Überlassung dieser Fälle danken wir Herrn Prof. GRUBER und Herrn Prof. GROTE.

Das Untersuchungsmaterial wurde sofort nach dem Tode der Tiere entnommen, im Gemisch von 4 % Kalium Bichromat und 20 % Formalin

(zu gleichen Teilen) fixiert (mindestens 4 Tage), 24 Stunden im fließenden Wasser gewaschen, in Celloidin sowie auch in Paraffin eingebettet und mit Hämalun bzw. Hämalun-Eosin gefärbt. Zur spezifischen Färbung des Adrenalins benutzten wir das Verfahren von DEWITZKY, das uns bessere Resultate gegeben hat als dasjenige von WIESEL. Zum Studium der Lipide wurden Gefrierschnitte mit Sudan III und Nilblausulfat gefärbt, andere ungefärbt im polarisierten Licht untersucht.

1. Vorbemerkungen zur normalen Histologie.

Der Untersuchung der pathologisch veränderten Nebennieren wurde die einer normalen Meerschweinchennebenniere (Gewicht des Tieres 300 g) vorausgeschickt.

Die Nebenniere eines gesunden Meerschweinchens hat die Form einer Pyramide mit abgerundeten Ecken. Das Verhältnis Mark/Rinde bleibt ziemlich konstant; verglichen mit dem des Menschen und mit dem des Hundes, Kaninchens, der Maus, ist das Mark relativ kleiner. Es hat im Querschnitt der Nebenniere eine dreieckige Form und ist von dem breiten Mantel der Rinde umgeben. Die Abgrenzung der 3 Zonen der Rinde ist nicht so deutlich wie beim Menschen. Die Menge der Lipide bleibt im allgemeinen konstant. Bekanntlich unterscheidet man in der Nebenniere 3 Gruppen von Lipiden:

1. Die Cholesterine und Cholesterinester, gekennzeichnet durch Doppelbrechung. Bei der Sudanfärbung sind sie orange-rot. Mit Nilblausulfat färben sich die doppelbrechenden Lipide, die in kleinen Tropfen vorliegen, blau-violett.
2. Phosphatide und ähnliche, kompliziert gebaute Lipide, welche sich mit Sudan III und Nilblausulfat genau so wie die Cholesterine färben, jedoch keine Doppelbrechung geben. Sie bilden auch feine Tröpfchen.
3. Die Neutralfette, die mit Sudan III leuchtend rot, mit Nilblausulfat kräftig Rosa gefärbt werden, in wesentlich größerer Tropfenform als die 2 anderen Gruppen erscheinen und keine Doppelbrechung geben.

Alle 3 Lipidarten erscheinen in Tropfenform. Die erste Gruppe ist bei gekreuzten Nicols an den typischen Polarisationskreuzen leicht erkennbar. Doch geschieht es, besonders bei Glycerinschnitten, daß nach einiger Zeit die Fettsäuren in den Tropfen ausfallen und als doppelbrechende Krystalle erscheinen. Solche können aber auch aus einfachbrechenden Lipiden entstehen. Die Frage ob ein einfachbrechendes oder ein doppelbrechendes Lipoid vorliegt, wird durch eine einige Minuten dauernde Erwärmung im Brutschrank bei 56° gelöst: die Krystalle schmelzen zu Sphärokrystallen zusammen, die, wenn sie aus doppelbrechenden Lipiden stammen, Polarisationskreuze

aufweisen. Stammen sie aus einfachbrechenden Lipoiden, so bleibt das Gesichtsfeld dunkel.

Die Zona fasciculata enthält am meisten Lipoid, ihr folgt die Zona glomerulosa und im Abstand die Zona reticularis. Diese Verhältnisse sind besonders deutlich im polarisierten Licht: dem breiten, glänzenden Band der Zona fasciculata liegt nach außen der schmale, blassere Saum der Zona glomerulosa, während das Lipoid der Zona reticularis nur in Form von Punkten und kleinen Inseln imponiert.

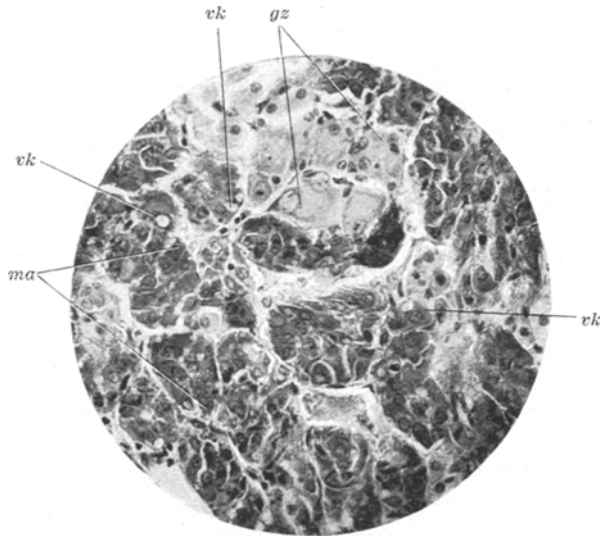


Abb. 1. Normale Meerschweinchennebenniere. Kaliumbichromat-Formol, Hämalaun. Leitz-Apochromat 8 mm, Periplan Okular 6mal, Vergr. etwa 180mal. *ma* Gruppen von Markzellen mit deutlicher Chromreaktion; *vk* Spärliche Markzellen mit Sekretionsvacuolen; *gz* Eine Gruppe von Ganglienzellen.

In der Regel ist die Chromreaktion deutlich ausgeprägt. Das Mark erscheint bei schwacher Vergrößerung als ein braunes, scharf abgegrenztes Dreieck. Auf einigen Schnitten ist die sich vom Zentrum zur Peripherie hinziehende Adrenalvene zu sehen. Bei starker Vergrößerung besteht das Mark aus Gruppen von braun gefärbten Zellen, die durch eine unbedeutende Menge Bindegewebe voneinander getrennt sind. Man kann die Ganglienzellen, die chromophob sind, ohne weiteres von den übrigen Markzellen unterscheiden (Abb. 1). Die Lymphgefäße sind kollabiert und nur an ihrem Endothel zu erkennen. In den braunen Markzellen befinden sich ziemlich große Vacuolen. Die Zahl der vacuolisierten Zellen ist verhältnismäßig gering. Die meisten Autoren, die diese Vacuolen besprochen haben, sind sich darüber einig, daß es sich um Sekretionsvacuolen handelt (STEMMLER u. a.).

2. Experimentelle Diphtherie.

Die Befunde von am 2.—6. Tag eingegangenen Tieren wurden an dem von Prof. BIELING eingesandten Material erhoben. Um die noch vor dieser Zeit eintretenden Veränderungen verfolgen zu können, wurden Meerschweinchen (Gewicht etwa 300 g) verschiedene Dosen von Diphtherietoxin eingespritzt (von 5—200 DL). Dosis letalis minimalis war: 0,01. Der früheste Spontanod trat 17 Stunden nach der Einspritzung ein. Andere Tiere wurden 3,6 und 9 Stunden nach der Einspritzung durch Kopfschlag getötet. Dabei gewannen wir den Eindruck, daß Steigerung der Dosis und Grad der pathologischen Veränderungen nicht parallel gehen. Nicht so sehr die vervielfachte Menge Toxin, als die nach der Einspritzung verstrichene Zeit beeinflußt entscheidend den Befund. Untersucht man z. B. Präparate von 2 Tieren, die beide nach 6 Stunden getötet worden sind, von denen das eine 10 Letaldosen, das andere 200 Leteldosen bekam, so weisen die Befunde keine wesentlichen Unterschiede auf.

1. Tag. Die ersten Veränderungen machen sich schon frühzeitig bemerkbar. Man kann sie bereits 3 Stunden nach der Einspritzung feststellen. Die Untersuchung im polarisierten Licht zeigt einen fast totalen Schwund der doppelbrechenden Substanzen. Das Sudan-III-Bild bleibt annähernd normal (vgl. Abb. 3 und 4); in der Rinde sind bei einer Hämalaun-Eosinfärbung keine Veränderungen zu verzeichnen. An dem Mark sind keinerlei pathologische Befunde zu erheben. Die chromaffine Reaktion ist deutlich, die Zellen sind in der überwiegenden Mehrzahl braun gefärbt. Einzelne sind nur mit Hämalaun-Eosin gefärbt, ohne irgendwelche andere Veränderungen zu zeigen. Das Verhältnis des Marks und der Rinde bleibt normal. Die weiteren Veränderungen spielen sich hauptsächlich in der Marksubstanz ab. Nach 6 Stunden sieht man in zahlreichen Markzellen große Vacuolen, die sich vom braunen Hintergrund des Zelleibes scharf abheben. Die Zahl der Zellen, die die Affinität zum Chrom verloren haben, ist, im Vergleich mit den 3-Stunden-Versuchen, deutlich gestiegen. Nach 6 Stunden beobachtet man eine mäßige Hyperämie der Markcapillaren. Eine deutliche Hyperämie der Rinde entsteht etwas später und ist nach etwa 17—20 Stunden ausgeprägt.

Nach 17 Stunden erkennt man deutliche Strukturunterschiede in den Zellen der Rinde. Neben normalen, d. h. mit wabiger Zeichnung versehenen Zellen, die mit Eosin rosa gefärbt sind, finden sich solche, deren Protoplasma nur noch schwach rosa ist und deren wabige Struktur gröber erscheint. Eine dritte Kategorie besteht aus Zellen, die ein ganz helles Protoplasma und keinerlei Struktur haben. Solche veränderten Zellen trifft man nicht nur vereinzelt, sondern auch in teilweise größeren Gruppen (Abb. 2). Die Rindencapillaren sind in diesem Stadium stark erweitert und so überfüllt, daß die Konturen der Erythrocyten in einzelnen Capillaren nicht zu erkennen sind. Neben dieser Hyperämie besteht stellenweise eine hämorrhagische Infarzierung (Abb. 2) und ganze Bezirke der Rinde sind mit Blut durchsetzt. Zwischen den Erythrocyten liegen Zellen mit pyknotischen und geschrumpften Kernen. Das Nebeneinanderbestehen dieser verschiedenen Stellen verleiht der Rinde ein buntes Aussehen.

Der Gehalt an Lipoiden entspricht dem eben erwähnten Befund: Im Polarisationsmikroskop sind keine doppelbrechenden Substanzen zu erkennen, während im Sudan III-Bild die Menge der Lipoiden etwa normal ist (Abb. 3 und 4).

Die Chromreaktion fehlt nach 17 Stunden fast vollständig, man kann nur in einzelnen Zellen eine schwach braune Färbung entdecken. Die meisten Markzellen enthalten große Vacuolen. Daneben erscheinen auch Zellen mit blassem Protoplasma, die eine große Anzahl kleinerer Vacuolen enthalten und auf diese Weise ein wabiges Aussehen bekommen. Die Kerne sind blaß, fast ohne Chromatingerüst, mit einer deutlichen Kernmembran versehen. Die Blutgefäße des Markes — die Capillaren sowohl wie die größeren Venen — sind stark erweitert und mit Blut überfüllt.

2. Tag. Bei der Testierung des Toxins erreicht bei Meerschweinchen die Zahl der Todesfälle ihr Maximum am 2. Tag. Dementsprechend bestand das aus

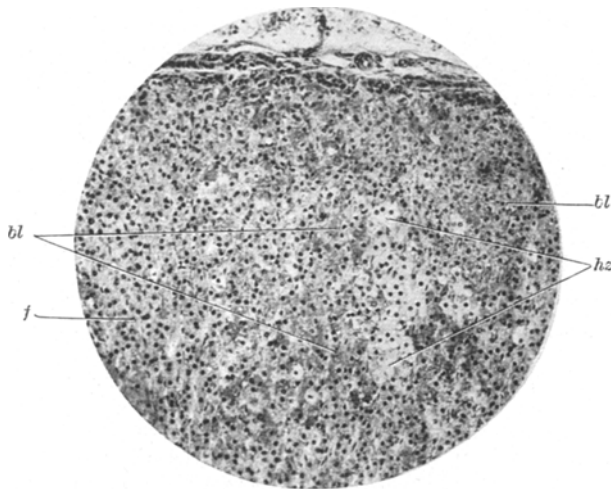


Abb. 2. Meerschweinchennebenniere. Tod 17 Stunden nach Diphtherietoxininjektion. Kaliumbichromat-Formol, Hämalaun-Eosin. Leitz-Apochromat 16 mm. Periplan Okular 8mal. Vergr. etwa 120mal. *bl* Erweiterte Blutcapillaren und beginnende hämorrhagische Infarzierung der Rinde; *hz* Gruppe von hellen (stark sezernierenden) Zellen der Zona fasciculata; *f* Gut erhaltene Zona fasciculata.

Marburg stammende Material in der Hauptsache aus Nebennieren von Tieren, die am 2. Tag eingegangen waren (über 20 Nebennieren). Jedoch wiesen diese Präparate untereinander deutliche Unterschiede auf. Wahrscheinlich handelt es sich um Tiere, die zum Teil zu Beginn, zum Teil am Ende des 2. Tages eingingen.

Die Entwicklung der bereits beschriebenen Veränderungen nimmt etwa folgenden Lauf: Nirgends findet man eine Chromreaktion, die Zahl der Vacuolen enthaltenden Zellen nimmt zu. Man beobachtet eine starke Füllung der Lymphgefäße, die, wie oben gesagt, im normalen Bild kollabiert und nur an ihrem Endothel erkennbar sind. Sie enthalten eine homogene Masse, die in Hämalaun-Eosinpräparaten einen rosa, etwas bräunlichen, in DEWITZKY-Präparaten einen grünlichen Ton erkennen läßt. Diese Überfüllung der Lymphgefäße erreicht in einigen Präparaten ein starkes Ausmaß, so daß sie wie verzweigte Stränge durch die Marksubstanz zu verfolgen sind, deren Dicke den Durchmesser einer Zelle wesentlich überschreitet (Abb. 5). Die Hyperämie nimmt zu, die Gefäße des Markes sind stark dilatiert, mit Erythrocyten in dem Maße vollgepfropft, daß die Konturen derselben nicht zu erkennen sind. An einigen Stellen findet man über die Hyperämie hinaus eine hämorrhagische Infarzierung der Marksubstanz, die im allgemeinen kein größeres Ausmaß annimmt. Die Zahl der blassen, wabig aussehenden,

oben beschriebenen Zellen wächst. Schließlich gehen sie unter, so daß man an manchen Nebennieren nur noch das netzförmig angeordnete bindegewebige Gerüst des Markes sieht, in dessen Maschen Reste von Zellen liegen (Abb. 6 und 7). Alle diese Veränderungen treten besonders deutlich hervor, wenn man die soeben erwähnten Abbildungen mit der Abb. 1 vergleicht.

Was die Rinde anbetrifft, so beobachtet man nur eine Verstärkung der im 17-Stunden-Versuch beschriebenen Veränderungen. Die Zahl der hämorrhagisch infiltrierten Stellen wird größer, in diesen Bezirken sieht man nur noch Reste von Rindenzellen. In einigen Präparaten finden sich in der Umgebung solcher Stellen Ansammlungen von polynucleären Leukocyten.

3. und 4. Tag. Die Schädigung des Organes erreicht ihren höchsten Grad. Die Marksubstanz ist fast vollständig geschwunden. An ihrer Stelle sieht man nur prall gefüllte Gefäße und hämorrhagisch infiltrierte Stellen, in denen Reste von Markzellen liegen. Auch vermißt man die Struktur der Rinde, ausgedehnte Bezirke sind hämorrhagisch infarziert. Darin liegen ohne Ordnung Zellen, die teilweise ihren Kern verloren haben. Bei schwacher Vergrößerung heben sich vom roten Hintergrund einzelne blasse, aus noch erhaltenen Zellen bestehende Felder ab. Diese eben beschriebenen Veränderungen betreffen die Zona fasciculata und die Zona reticularis, die Zona glomerulosa ist weit besser erhalten. Das Polarisationsmikroskop deckt keine doppelbrechenden Lipide auf.

5. Tag. Die Zona glomerulosa ist gut erhalten. Die angrenzende Schicht der Fasciculata ist vollständig mit Blut infarziert. Man sieht zwischen den Erythrocyten nur Kerne des Bindegewebsstromas und wenige segmentkernige Leukocyten. Von Nebennierenzellen ist fast nichts geblieben. Die tieferen Schichten der Fasciculata bestehen aus dissoziierten, regellos liegenden, meistens kernlosen, teilweise homogenen, teilweise feinwabigen Zellen, zwischen welchen man Schatten von Erythrocyten erkennt. Die doppelbrechenden Lipide vermißt man im Polarisationsmikroskop völlig.

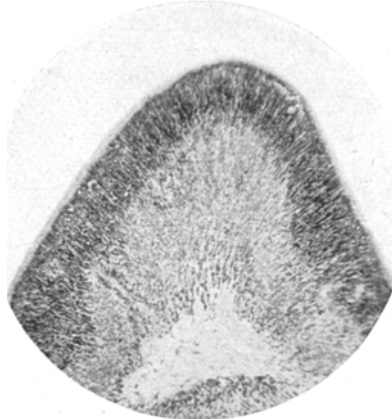


Abb. 3. Meerschweinchennebenniere. Tod 20 Stunden nach Diphtherietoxininjektion. Sudan III-Hämalaun. Leitz Objektiv P 3, Okular PM 6. Vergr. etwa 50mal. Geringe Abnahme der Gesamtlipide (einfach- und doppelbrechende).

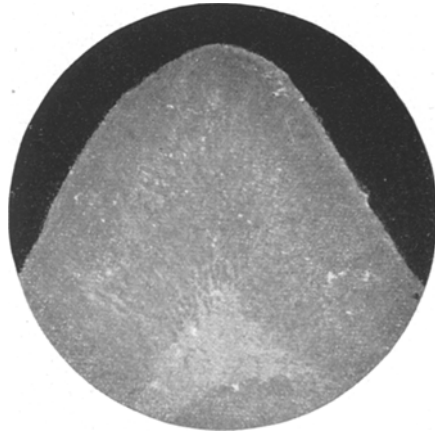


Abb. 4. Dieselbe Stelle wie auf Abb. 3. Aufnahme im polarisierten Licht bei gekreuzten Nicol. Leitz Objektiv P 3, Okular PM 6. Vergr. etwa 50mal. Vollständiger Schwund der doppelbrechenden Lipide.

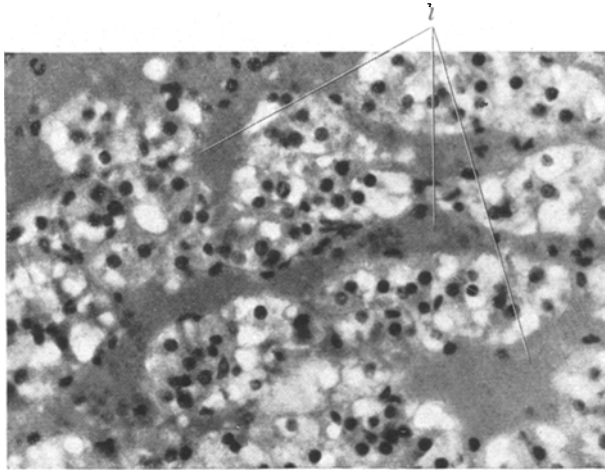


Abb. 5. Meerschweinchennebenenniere. Tod am 2. Tag nach Diphtherietoxininjektion. Kaliumbichromat-Formol, Hämalaun-Eosin. Leitz-Apochromat 8 mm, Periplan Okular 6mal. Vergr. etwa 180mal. Mit Sekret überfüllte Lymphgefäße (l). Zwischen ihnen liegen stark vacuolisierte Markzellen, die keine Chromreaktion aufweisen (vgl. Abb. 4).

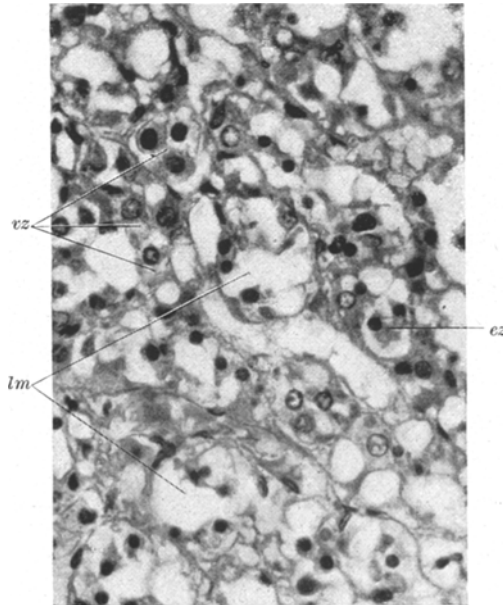


Abb. 6. Meerschweinchennebenenniere. Tod am 2. Tag nach Diphtherietoxininjektion. Kaliumbichromat-Formol, Hämalaun-Eosin. Leitz-Apochromat 8 mm, Periplan Okular 10mal. Vergr. etwa 300mal. Marksubstanz ohne Chromreaktion. *vz* Vacuolisierte, aber verhältnismäßig noch gut erhaltene Markzellen; *ez* Erschöpfte, zusammengeschrunppte Markzelle; *lm* Leere Maschen des Stromas, dessen Zellen zugrunde gegangen sind.

Das Mark ist von zahlreichen Blutungen durchsetzt. Seine Capillaren sind mit Blut überfüllt. Die Markzellen haben verschiedenes Aussehen. Neben den

in früheren Versuchen geschilderten Zellresten, die in letzten Bindegewebsmaschen liegen, sieht man normal große, gut gefärbte und kernhaltige, aber keine Chromreaktion zeigende Zellen. Weiter sieht man ebensolche, aber blasser gefärbte Zellen, die Mitosenfiguren aufweisen und endlich erkennt man kleine Gruppen von Zellen ganz normalen Aussehens, die eine schwache, aber ganz deutliche Chromreaktion zeigen.

Zwischen dem Mark und der Rinde an der Stelle der Retikularis befinden sich mächtige Demarkationslinien aus polynucleären Leukocyten (Abb. 8).

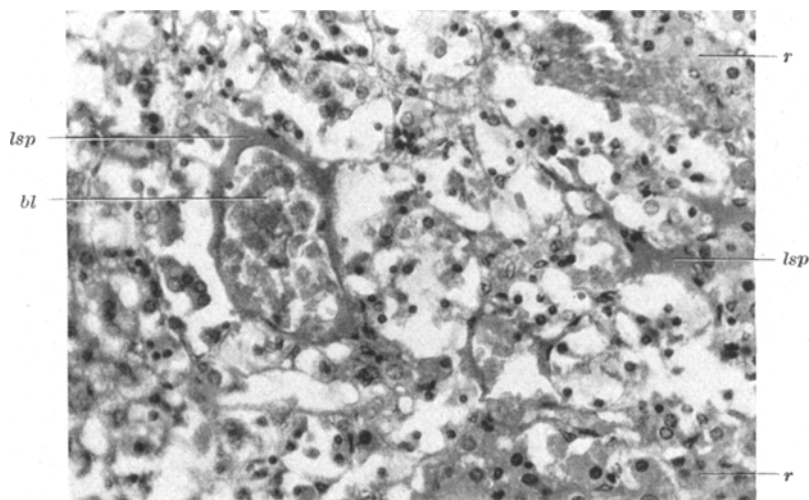


Abb. 7. Meerschweinchennebenniere. Tod am 2. Tag nach Diphtherietoxininjektion. Kaliumbichromat-Formol, Hämalaun-Eosin. Leitz-Apochromat 16 mm, Periplan Okular 8mal. Vergr. etwa 120mal. Totale Erschöpfung der Marks substanz, die nur aus bindegewebigen Maschen des Stromas besteht, in welchen sich Reste von Markzellen befinden. *bl* Erweitertes Blutgefäß; *lsp* Lymphspalten mit Resten von Sekret; *r* gut erhaltene Zona reticularis.

6. Tag. Im Vergleich zu dem vorigen Versuch hat die Zahl der Mitosen im Mark bedeutend zugenommen (Abb. 9). Ebenso ist die Zahl der chromierten Zellen größer geworden.

Die Rinde hat ein fleckiges Aussehen. Neben gut gefärbten Stellen sind blasse Bezirke zu sehen, die aus Anhäufungen von Schatten der Erythrocyten bestehen, und von einer großen Zahl von Polynucleären und Makrophagen durchsetzt sind. Die gut gefärbten Bezirke bestehen aus Zellen etwa normalen Aussehens, die aber keine normale Anordnung erkennen lassen und zwischen welchen kleine Anhäufungen von Erythrocyten und zahlreiche Polynucleäre sich befinden. Zwischen diesen normal aussehenden Zellen erkennt man zahlreiche Mitosen, hauptsächlich in den an die blassen Bezirke angrenzenden Partien. Das Polarisationsmikroskop deckt in den gut erhaltenen Bezirken kleine Inseln doppelbrechender Lipide auf.

Zusammenfassung. 3 Stunden nach Einspritzung von Diphtherietoxin fast totaler Schwund der doppelbrechenden Lipide. Nach 6 Stunden deutliche Zunahme der Vakuolisierung im Mark, Abschwächung der Chromreaktion und mäßige Hyperämie des Markes. In der Rinde ist eine Hyperämie am Ende des 1. Tages zu sehen. Gleichzeitig

erscheinen „helle Zellen“. Am 2. Tag totaler Schwund der Chromreaktion, Überfüllung der Lymphgefäße des Markes, hochgradige

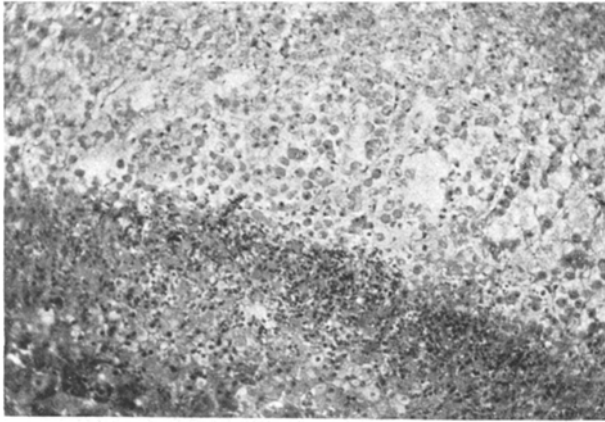


Abb. 8. Meerschweinchennebenenniere. Tod am 5. Tag nach Diphtherietoxininjektion. Kaliumbichromat-Formol, Hämalaun-Eosin. Leitz-Apochromat 16 mm. Periplan Okular 10mal. Vergr. etwa 150mal. Grenze Mark/Rinde. Unten das hämorrhagisch infarzierte Mark, oben große Rindennekrose mit regellos liegenden, meist kernlosen Zellen. Dazwischen eine aus Leukocyten bestehende Demarkationslinie. In der rechten oberen Ecke hämorrhagische Infarzierung der Rinde.

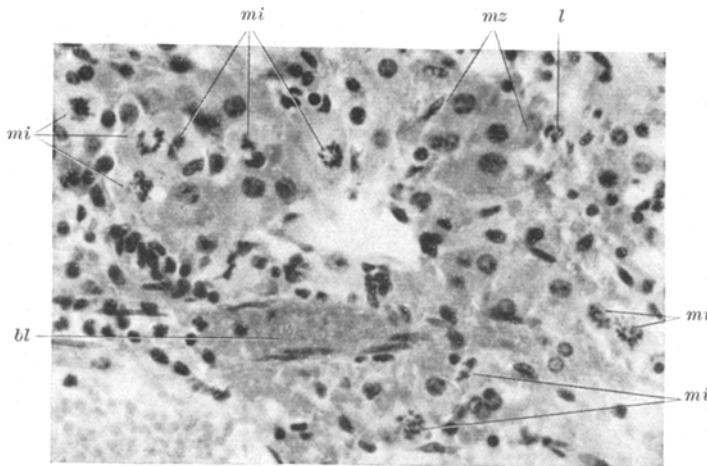


Abb. 9. Meerschweinchennebenenniere. Tod am 6. Tag nach Diphtherietoxininjektion. Kaliumbichromat-Formol, Hämalaun-Eosin. Leitz-Apochromat 4 mm. Periplan Okular 6mal. Vergr. etwa 350mal. Lebhaftige Regeneration der Markssubstanz. Im Blickfeld 10 Mitosen (*mi*); *bl* Blutgefäß mit Mitosen im Endothel (links); *mz* Markzellen (ohne Chromreaktion); *l* polynucleärer Leukocyt.

Vakuolisierung und endgültiger Zerfall der Markzellen. Zunehmende hämorrhagische Infarzierung von Mark und Rinde, totaler Schwund der doppelbrechenden Lipoidé. Am 3. und 4. Tag Umwandlung des

ganzen Organs in eine fast strukturlose, hämorrhagisch infarzierte Masse. Am 5. Tag starke leukocytaire Infiltration, spärliche Mitosen im Mark und Wiedererscheinen einzelner, eine schwache Chromreaktion aufweisender Zellen. Am 6. Tag zahlreiche Mitosen in Mark und Rinde. Wiedererscheinen von doppelbrechenden Lipoiden, Zunahme der Chromreaktion im Mark.

3. Menschendiphtherie.

Fall 1. 16 Monate altes Mädchen. Gestorben am 30. 1. 48 um 7.00 Uhr, am 4. Tag der Erkrankung. *Klinische Diagnose:* Maligne Kehlkopfdiphtherie. Sektion am 30. 1. 48 um 10.30 Uhr. *Anatomische Diagnose:* Kehlkopfdiphtherie, venöse Hyperämie der Lungen, der Leber, der Nieren, der Nebennieren und der Hirnhäute (Sektionsbericht 45).

In der Rinde sind bei einer Hämalaun-Eosin-Färbung außer einer mäßigen Hyperämie nur wenige pathologische Befunde zu erheben. Zu besprechen sind nur Inseln von hellen, kaum mit Eosin gefärbten Zellen mit einer großwabigen Struktur, die hauptsächlich unmittelbar unter der glomerulösen angeordnet sind (Abb. 10). Die Sudan-III-Färbung deckt einen sehr starken Gehalt an Lipoiden in allen 3 Zonen der Rinde auf. Auch im Mark finden sich, wenn auch in relativ geringer Menge, Lipoidtropfen, die offenbar in Zellen eingeschlossen sind. Entweder sind es größere Inseln, die einer Zellgruppe entsprechen, oder einzelne, mit Lipoid beladene Zellen.

Im polarisierten Licht sind in der Zona fasciculata nur Spuren von doppelbrechenden Substanzen zu beobachten. Größere Anhäufungen sind nur in der Zona glomerulosa zu sehen.

An der Peripherie des Marks findet man stark gedehnte Capillaren mit gut erhaltener Wand. Das Mark ist aber beinahe in seiner ganzen Ausdehnung einer hämorrhagischen Infarzierung zum Opfer gefallen (Abb. 10). Zwischen den Erythrocyten sieht man die Kerne der Markzellen. Erhaltene, normal aussehende Zellen findet man kaum. Man sieht wenige, deren Protoplasma mit Eosin gefärbt ist; daneben findet man Zellen, deren Protoplasma kaum gefärbt ist und eine wabige Struktur besitzt. Auch Zellen mit größeren Vacuolen sind vorhanden. Die chromaffine Reaktion fehlt.

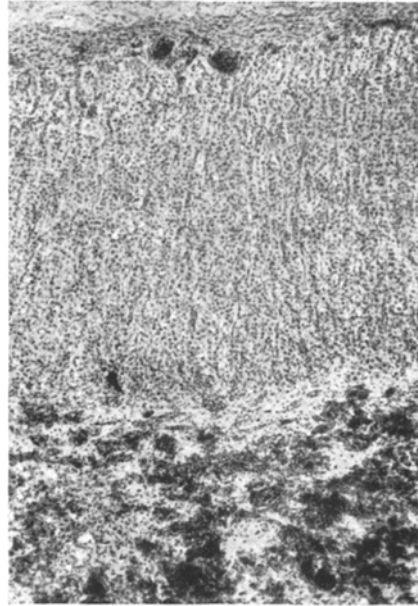


Abb. 10. Mensch. Nebenniere. Diphtherie (Fall 1). Kaliumbichromat-Formol, Hämalaun-Eosin. Leitz-Apochromat 16 mm, ohne Okular. Vergr. etwa 25mal. Die Marksubstanz ist von zahlreichen Blutungen durchsetzt. Die Rinde ist gut erhalten. Geringfügige Hyperämie. Inseln aus hellen (stark sezernierenden) Zellen.

Zusammenfassung. Spuren von doppelbrechenden Lipoiden, „helle Zellen“ in der Rinde. Starke Hyperämie und hämorrhagische Infarzierung des Markes, Schwund der Chromreaktion (Sektion 3½ Stunden nach dem Tode) und wabig vacuoläre Umwandlung der Markzellen.

Fall 2. 13 Monate altes Kind. Tod 20. 3. 46 am 5. Tag der Erkrankung. Sektion im Pathologischen Institut Göttingen. (Sektions-

bericht 225.) *Klinische Diagnose:* progrediente Diphtherie mit Croup. *Pathologisch-anatomische Diagnose:* Akute schwere Diphtherie mit ausgedehnter Membranbildung im Rachen und in den großen Bronchien. Beiderseits zentrale Pneumonie. Hochgradige Hirnschwellung. Guter Lipoidgehalt der Nebennieren. Auf dem Schnitt erscheint die Nebenniere beträchtlich abgeflacht und verdünnt. Diese Verdünnung ist auf Kosten der Marksubstanz gegangen, die im Vergleich zur Norm eine starke Rückbildung erlitten hat.

Die Zellen der gesamten Rinde sind gut erhalten, alle 3 Zonen deutlich voneinander zu unterscheiden. Mäßige Hyperämie. Bei einer Sudan-III-Färbung ist Lipoid in der Glomerulosa sehr reichlich vorhanden, so daß ein intensiv gefärbter Saum die ganze Nebenniere umgibt. Auch in der Zona fasciculata und Zona reticularis ist Lipoid in reichem Maße vorhanden.

Im polarisierten Licht sind doppelbrechende Substanzen in der Zona glomerulosa reichlich vorhanden, spärlicher in der Zona fasciculata. An einigen Stellen sind die leuchtenden Säume der Zona glomerulosa und der Zona fasciculata in der Weise verändert, daß sie nicht ein ununterbrochenes Band bilden, sondern in einzelne Inseln zerfallen. In der Zona reticularis treten doppelbrechende Substanzen nur in wenigen Zellen auf.

Die Blutgefäße des Marks, sowohl die größeren als auch die Capillaren, sind ausgedehnt, mit Blut überfüllt. Das Mark enthält wenig Zellen, die nur in Form von Inseln imponieren (Abb. 11). Im ganzen besteht es aus einem bindegewebigen Maschenwerk des Stroma und homogenen, mit Eosin gefärbten Massen (geronnenes Eiweiß?). Die erhaltenen Zellen sind stark gequollen, haben eine grobwabige Struktur. Neben kernhaltigen sind auch zahlreiche kernlose vorhanden (Abb. 12), die als ganz blasse grobwabige Gebilde erscheinen.

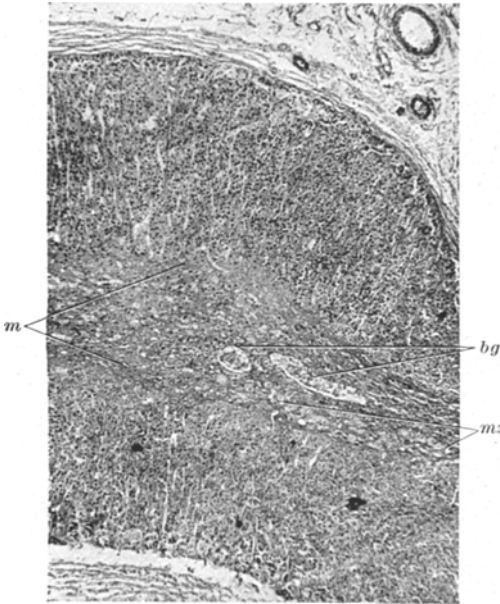


Abb. 11. Mensch. Nebenniere. Diphtherie (Fall 2). Kaliumbichromat-Formol, Hämalaun-Eosin. Leitz Summar 20 mm. Vergr. etwa 15mal. Rinde verhältnismäßig gut erhalten. Mark (m) schwer beschädigt. Es besteht fast nur noch ausschließlich aus dem bindegewebigen Stroma; bg Stark erweiterte Blutgefäße des Markes; mz Gruppe von noch erhaltenen Markzellen, die auf Abb. 12 bei starker Vergrößerung dargestellt sind.

Zusammenfassung. Doppelbrechende Lipoiden in der Zona glomerulosa reichlich, in der Zona fasciculata spärlich vorhanden. Mäßige Hyperämie der Rinde und starke Hyperämie des Markes. Im Mark nur einzelne Inseln von erhaltenen, aber hochgradig veränderten Zellen.

4. Botulismus.

Für die Versuche wurden von den Behring-Werken das Toxin A (Letaldosis für Mäuse: 0,0001) und Toxin B (Letaldosis für Mäuse:

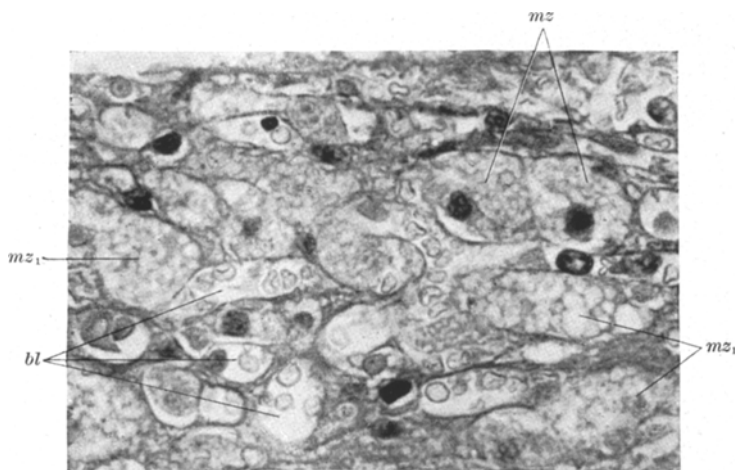


Abb. 12. Mensch. Nebenniere. Marksubstanz. Diphtherie. (Fall 2). Kaliumbichromat-Formol, Hämalaun-Eosin. Leitz-Apochromat 4 mm. Periplan Okular 10mal. Vergr. etwa 500mal. Die Markzellen sind wabig umgewandelt. Bei (*mz*) noch kernhaltige, bei *mz*₁ kernlose Zellen; *bl* Erweiterte Blutcapillaren.

0,0025) bezogen. Meerschweinchen von etwa 300 g wurden Mengen von 0,001—0,5 cm³ subcutan gespritzt. Die Tiere starben zwischen dem 1. und dem 5. Tag. Unterschiede je nach Verwendung von Toxin A oder Toxin B konnten nicht festgestellt werden.

1. Tag. Mäßige Hyperämie der Rinde. Die Mehrzahl der Rindenzellen weist bei Hämalaun-Eosinfärbung keine pathologischen Veränderungen auf. Das Protoplasma ist gut gefärbt und zeigt eine feine wabige Struktur. Selten trifft man große Vacuolen. Daneben findet man Gruppen von Zellen, die entweder schwach oder gar nicht mit Eosin gefärbt sind. Die Größe dieser Zellen übertrifft diejenige der übrigen schätzungsweise um das 1½fache. Das beinahe farblose Protoplasma ist von scharf begrenzten Vacuolen durchsetzt. Die Kerne sind gut erhalten. Gruppen von solchen grobwabigen Zellen, die als helle Bezirke imponieren, finden sich in der Zona fasciculata, welcher sie ein buntes Aussehen verleihen.

Die Sudan-III-Färbung zeigt, daß Lipoiden reichlich vorhanden sind, bemerkenswerterweise auch in der Zona reticularis. Im polarisierten Licht sieht man doppelbrechende Substanzen nur in der Zona glomerulosa.

Im Mark findet sich eine Hyperämie. Die Markzellen sind gut erhalten. Vacuolen sind, im Vergleich zur Norm, mäßig vermehrt. Die Chromreaktion ist beinahe aufgehoben. Eine braune Färbung findet sich nur in einzelnen Zellen.

3. Tag. Die Zahl der hellen, durch grobwabige Struktur ausgezeichneten Zellen in der Rinde ist wesentlich größer. Man sieht ganze Flächen, die aus solchen Zellen bestehen. Auch die Zahl der Zellen, die große Vacuolen enthalten, hat zugenommen. Hier und da beobachtet man die schon vor längerer Zeit von mehreren Autoren beschriebenen „drüsenähnlichen Lumina“. Um das Lumen herum liegen gut erhaltene Zellen, deren Grenze deutlich sichtbar ist. Es besteht der Eindruck, als sei eine Zelle, die ursprünglich eine große Vacuole enthielt,

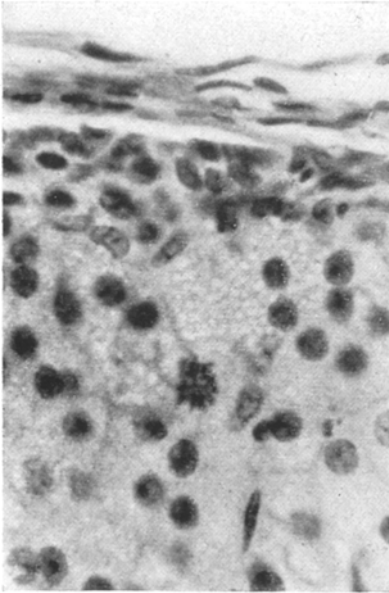


Abb. 13. Meerschweinchennebenniere. Tod am 4. Tag nach Injektion von Botulismustoxin. Kaliumbichromat-Formol, Hämalaun-Eosin. Leitz-Apochromat 4mm, Periplan Okular 10mal. Vergr. etwa 500mal. An der Grenze zwischen Zona fasciculata und Zona glomerulosa eine Gruppe von hellen, wabigen Zellen. Darunter eine Mitose.

untergegangen. An ihrer Stelle bleibt die von anderen Zellen umgebene Vacuole. Das Bild erinnert an einen Drüsenschlauch. Alle eben beschriebenen Veränderungen werden vor allem in der Außenpartie der Zona fasciculata unmittelbar unter der Zona glomerulosa angetroffen. Eine Hyperämie der Rinde ist nicht zu beobachten.

Die Menge des Lipoids erscheint im Sudan-III-Bild normal. Im polarisierten Licht sieht man, daß geringe Mengen von doppelbrechenden Substanzen sich nur in der Zona glomerulosa befinden.

Im Mark findet sich keine Capillarhyperämie. Nur die größeren Gefäße sind mit Blut gefüllt. Die Markzellen sind gut erhalten, nur in wenigen finden sich Vacuolen. Die Chromreaktion fehlt in den meisten Zellen. Nur stellenweise stößt man auf Bezirke, die eine schwache braune Färbung aufweisen.

4. Tag. Bei Hämalaun-Eosinfärbung ist die Färbung der Rinde weniger kräftig, als im vorigen Versuch. Die Zellen der Zona fasciculata sind größer als am 3. Tag, ihre Grenzen sind verwaschen. Die Zahl der grobwabigen Zellen hat im Vergleich mit dem 3. Tag zugenommen. In der Zona fasciculata, vor allem aber in der Zona glomerulosa, findet man Mitosen (Abb. 13). Eine Hyperämie fehlt.

Die Menge des Lipoids ist im Sudan-III-Bild bedeutend. Im polarisierten Licht fehlt es vollständig.

Die Lymphgefäße des Marks sind mäßig dilatiert und enthalten eine rot-bräunliche Masse. Man sieht zahlreiche vacuolisierte Zellen. Die Zellstruktur aber ist im allgemeinen gut erhalten. Zellen mit Chromreaktion finden sich vereinzelt. Sowohl die Capillaren wie die größeren Blutgefäße sind erweitert und mit Erythrocyten gefüllt.

5. Tag. In der Zona fasciculata, unmittelbar unter der Glomerulosa findet man ziemlich große, fast kernlose Bezirke (Abb. 14). Die erhaltenen Kerne sind pyknotisch. Die kernlosen Zellen sind geschrumpft, die Zelleibe körnig. Keine Hyperämie. In der Fasciculata findet man sehr zahlreiche Mitosen.

Bei der Sudan-III-Färbung erkennt man, daß Lipoid in reichem Maße vorhanden sind. Doppelbrechende Substanzen fehlen im polarisierten Licht vollständig.

Befund im Mark wie im vorhergehenden Versuch, die Überfüllung der Lymphgefäße ausgenommen.

Zusammenfassung. Bis zum 4. Tag bleiben die doppelbrechenden Lipoide in der Zona glomerulosa erhalten. Totaler Schwund erst am 4. Tag. Vom 1. Tage an erhebliche Vacuolisierung und grobwabige Umwandlung der Zellen der Rinde, die am 5. Tage zur Entstehung von Nekrosen führt. Im Mark Abschwächung, aber kein vollständiger Schwund der Chromreaktion, mäßige Vermehrung der vacuolisierten

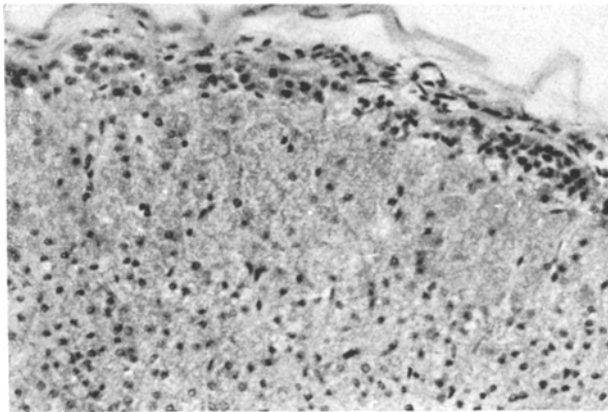


Abb. 14. Meerschweinchennebenniere. Tod am 5. Tag nach Injektion von Botulismustoxin. Kaliumbichromat-Formol, Hämalaun-Eosin. Leitz-Apochromat 16 mm, Periplan Okular 10mal. Vergr. etwa 150mal. An die gut erhaltene Zona glomerulosa angrenzende Nekrose der Zona fasciculata.

Markzellen, die nicht zum Untergang führt. Mäßige Hyperämie des Markes und der Rinde, keine hämorrhagische Infarzierung. Am 4. und 5. Tage zahlreiche Mitosen nur in der Rinde.

5. Tetanus.

Den etwa 300 g wiegenden Meerschweinchen wurden Mengen von 0,2—2,0 mg Tetanustoxin (Behring-Werke) gespritzt. (Letaldosis für Mäuse 0,36 mg).

Die Meerschweinchen gingen zwischen dem 1. und dem 3. Tag ein. Der Reichtum der Nebennieren an Lipoid fiel schon makroskopisch auf. Sie hatten einen deutlichen gelben Ton und blieben bei der Übertragung in die Fixierflüssigkeit an der Oberfläche.

1. Tag. Bei der Hämalaun-Eosinfärbung sind in der Rinde keinerlei Veränderungen zu verzeichnen. Eine Hyperämie fehlt, die Zellen sind gut erhalten.

Bei der Sudan-III-Färbung ist das Band der Lipoide breiter als in einer normalen Nebenniere und reicht bis an die Marksubstanz heran. Die Menge des Lipoids in der Zona reticularis ist ohne Zweifel größer als gewöhnlich. Neutralfett war bei der Nilblau Sulfatfärbung nicht zu sehen. Die Betrachtung im

polarisierten Licht zeigt, daß die Menge der doppelbrechenden Substanzen deutlich vermindert ist. Man sieht die charakteristischen Kreuze nur in mehr oder minder großen Inseln.

Das Mark ist von regelrechter Größe, seine Zellen zeigen eine schwache Chromreaktion. Zum Teil fehlt ihnen die braune Färbung sogar ganz. Eine größere Anzahl Zellen enthält große Vacuolen. Die Gefäße, vor allem die größeren, sind etwas dilatiert.

2. Tag. Man findet eine schwache Hyperämie der Rinde, vor allem in der Zona reticularis. Der Lipoidreichtum ist der gleiche wie in Präparaten des 1. Tages.

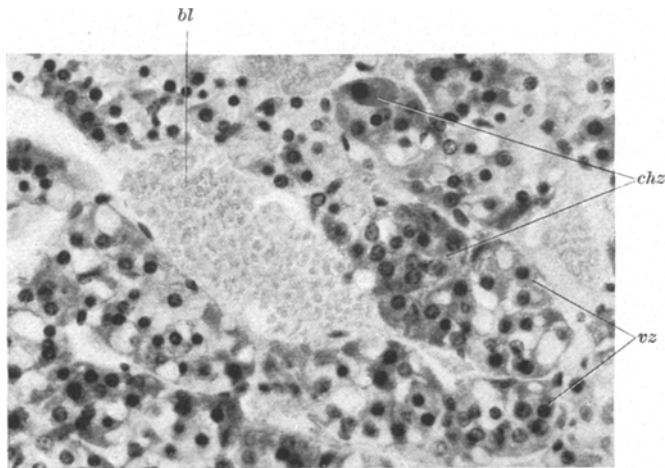


Abb. 15. Meerschweinchennebenniere. Tod am 2. Tag nach Injektion von Tetanustoxin. Kaliumbichromat-Formol, Hämalaun-Eosin. Leitz-Apochromat 4 mm, Periplan Okular 10mal. Vergr. etwa 500mal. Marksubstanz; *bl* Erweitertes Blutgefäß; *chz* Markzellen mit erhaltener Chromreaktion; *vz* Vacuolisierte Zellen ohne Chromreaktion.

Die doppelbrechenden Substanzen sind fast völlig verschwunden, eine geringe Menge befindet sich in der Zona glomerulosa.

Im Mark ist die Chromreaktion schwächer als am 1. Tage. Das Mark hat ein buntes Aussehen. Neben Zellen, die eine deutliche Chromreaktion aufweisen, finden sich solche, die sie ganz eingebüßt haben. Die Zahl der Vacuolen enthaltenden Zellen ist erhöht, jedoch sind Kerne und Protoplasma gut erhalten. Die Hyperämie ist viel ausgeprägter als am 1. Tage. Eine hämorrhagische Infarzierung fehlt hier sowohl wie in der Rinde (Abb. 15).

3. Tag. Die Menge des Lipoids ist, im Vergleich zum 2. Tag, deutlich vermindert, während die doppelbrechenden Substanzen überhaupt fehlen. In der Zona fasciculata findet man Inseln von hellen Zellen, die kaum mit Eosin gefärbt sind und eine deutliche grobwabige Struktur aufweisen. Hyperämie ist fast ausschließlich in der Zona reticularis zu beobachten.

Die Chromreaktion ist völlig verschwunden, doch sind die Markzellen gut erhalten. Man kann sogar behaupten, daß die Zahl der vacuolisierten Zellen kleiner ist als am 2. Tag. Die Lymphgefäße sind stark erweitert, mit einer homogenen Masse gefüllt. Die Hyperämie der Marksubstanz bleibt in mäßigen Grenzen.

Zusammenfassung. Nur langsame Abnahme der doppelbrechenden Lipide. Anscheinend Zunahme der einfachbrechenden Lipide. Im

wesentlichen gleichen die Veränderungen denjenigen, die beim Botulismus zu beobachten waren, sind aber schwächer ausgeprägt. Zu Nekrosen in der Rinde kommt es nicht.

III. Schlußfolgerungen.

Aus den oben angeführten Ergebnissen schließen wir, daß es sich bei den untersuchten akuten Infektionen um eine Störung der Funktion der Nebennieren handelt. Zum Teil sind unsere mikroskopischen Befunde als direkter morphologischer Ausdruck der Dysfunktion, zum Teil als Folge davon zu deuten. Die Störung der Funktion betrifft das Organ im ganzen; sowohl die Rinde als auch das Mark weisen zuerst eine Steigerung ihrer Tätigkeit auf. Dies ist besonders deutlich bei der Diphtherie. Schon wenige Stunden nach der Einspritzung des Diphtherietoxins beobachten wir die ersten Veränderungen. In der Rinde schwinden die doppelbrechenden Substanzen, was als Hormonausschüttung gedeutet werden muß. Dieser Befund widerspricht der Behauptung von ALBRECHT und WELTMANN, die den Schwund der Lipide nur in protrahierten, aber nicht bei foudroyanten Fällen beobachteten. Es muß auf die Tatsache hingewiesen werden, daß nur die doppelbrechenden Substanzen schwinden: die Sudan-III-Färbung deckt Neutralfette in reichlichem Maße auf (vgl. Abb. 3 und 4). Diesen Befund erhoben wir schon bei unseren Untersuchungen bei Fleckfieber, konnten ihn jedoch nicht richtig deuten. Von der vorherrschenden Meinung getäuscht, daß der überwiegende Teil der Lipide der Nebenniere zu den doppelbrechenden Substanzen gehört, nahmen wir an, daß es sich um eine Zunahme der einfachbrechenden auf Kosten der doppelbrechenden Lipide handle. Die sorgfältigen chemischen Bestimmungen von LIEBEGOTT haben aber ergeben, daß in der Nebenniere des Menschen durchschnittlich 508 mg einfachbrechende Lipide und 226 mg doppelbrechende Lipide gefunden werden. Die erste Zahl geht bei der Diphtherie auf 215 mg zurück.

Das erste Zeichen der Funktionssteigerung in der Marksubstanz stellt die Zunahme der Zahl der vacuolisierten Zellen und das Ausbleiben der Chromreaktion etwa nach 18 Stunden dar, was nach den gründlichen Versuchen STAEMMLERS eine erhöhte Adrenalinsekretion bedeutet. Diese Befunde wurden schon in älteren Arbeiten erhoben (GOLDZIEHER, LUKSCH, ABRAMOW). Im weiteren Verlaufe macht sich eine akute Überfüllung der normalerweise kollabierten Lymphgefäße bemerkbar. Nach 24 Stunden konnten wir in diesen stark dilatierten Lymphgefäßen eine homogene Masse sehen, die eine positive Reaktion auf Adrenalin gab (Färbung nach DJEWITZKY). Dieses Stadium könnte man „*Sekretionsstadium*“ nennen. Die Zellen, wenn auch reichlich mit Vacuolen versehen, sind noch gut erhalten (Abb. 5).

Auf das erste Stadium der Sekretion folgt bei der Diphtherie das zweite „*Erschöpfungsstadium*“, welches am Ende des 2. Tages seine maximale Ausprägung erfährt. Die Zellen der Marksubstanz gehen unter. Die Zahl der vacuolisierten Zellen nimmt rasch zu, die Vacuolen selbst vergrößern sich und nehmen schließlich beinahe den ganzen Zelleib ein (Abb. 6). Zum Schluß entsteht das Bild der totalen Erschöpfung: in dem Netzwerk des bindegewebigen Gerüsts der Marksubstanz liegen die hie und da noch vom Protoplasma umgebenen Kerne der untergegangenen Markzellen (Abb. 7). Die Lymphgefäße sind zum größten Teil leer, nur stellenweise, besonders um die Blutgefäße herum, trifft man solche, die mit den Resten des Sekretes gefüllt sind (Abb. 7). In der Arbeit von TSCHEBOSSAROW finden wir eine wichtige Bestätigung dieser Befunde und ihrer Deutung: Er untersuchte den Adrenalingehalt des Blutes aus der Adrenalvene bei mit Diphtherietoxin vergifteten Hunden und stellte fest, daß in den ersten Stunden nach der Einspritzung ein deutlicher Anstieg des Adrenalingehaltes zu verzeichnen ist, dann eine allmähliche Abnahme und am 2. Tag ein völliger Schwund.

Die Rinde erfährt keine so weitgehende Erschöpfung wie das Mark. Im Laufe des 2. Tages beobachtet man als Ausdruck erhöhter Sekretion das Auftreten von blassen, oft vacuolisierten, grobwabigen und protoplasmaarmen Zellen (Abb. 2). Ihre Zahl ist relativ klein und ein solches Bild wie bei der Erschöpfung des Markes haben wir nie angetroffen.

Der Untergang der Rinde ist anscheinend eine Folge der Kreislaufstörungen in der Nebenniere, die ihren Höhepunkt gegen Ende des 1. bzw. am 2. Tag erreichen. Das morphologische Substrat dieser Störungen ist eine akute Erweiterung der Capillaren und kleinsten Gefäße, die schließlich zu einer Stase mit Aufhebung der Grenzen der Erythrocyten führt. Stellenweise findet man auch Blutungen, so daß das entgültige Ergebnis eine hämorrhagische Infarzierung breiter Gebiete der Rinde ist. Die Kreislaufstörungen werden sowohl in der Rinde als auch im Mark gefunden, im letzteren vielleicht in einer ausgeprägteren Form.

Das hämorrhagische Ödem an der Einspritzungsstelle des Diphtherietoxins ist eine wohlbekannte Tatsache. Doch glauben wir nicht, daß die hämorrhagische Infarzierung der Nebenniere eine direkte Folge der Einwirkung des Toxins darstellt. Eine Identifizierung der Wirkungen in loco applicationis und in den inneren Organen ist schon aus dem Grunde nicht berechtigt, weil die Menge und die Konzentration des Toxins an den beiden Orten eine ganz verschiedene ist. Die experimentelle Arbeit an Meerschweinchen und Pferden von LURJE erscheint in diesem Zusammenhang erwähnenswert. Sie spritzte

Diphtherietoxinlösungen von verschiedenen Konzentrationen direkt in das Lungengewebe. Stark konzentrierte Lösungen riefen hämorrhagische Infarkte hervor, während stark verdünnte Lösungen die Alveolarwand intakt ließen und chemotaktisch wirkten: Die Alveolen fand die Verfasserin erfüllt mit segmentkernigen Leukocyten. Ferner würde man erwarten, wenn die hämorrhagische Infarzierung eine direkte Folge der Diphtherietoxinwirkung wäre, daß sie annähernd gleichzeitig mit dem Beginn der Funktionssteigerung stattfinden würde; in der Tat tritt sie erst dann ein, wenn die Zellen des Markes der vollständigen Erschöpfung nahe sind. Man darf annehmen, daß die Infarzierung die Folge der Verarmung der Nebenniere an Adrenalin ist, welches zu diesem Zeitpunkt nicht mehr nachweisbar ist. Ob das Corticosteron in dieser Hinsicht eine wesentliche Rolle spielt, bleibt für uns fraglich, obwohl es feststeht, daß seine Menge, wie die des Adrenalins, rasch abnimmt. Eine Bestätigung der Annahme, daß dem Adrenalin in dieser Hinsicht eine vorherrschende Rolle zukommt, sehen wir darin, daß in Tetanus- und in Botulismuspräparaten (obwohl die Rinde beim letzteren die stärksten Veränderungen erleidet), wo keine weitgehende Erschöpfung des Markes gefunden wird, auch die schweren Kreislaufstörungen fehlen. Dementsprechend möchten wir uns den älteren und denjenigen von den neueren Autoren (GÜNTHER) anschließen, die die hämorrhagische Infarzierung und auch das Gesamtbild des Diphtheriekollapses mit dem Adrenalinmangel, d. h. mit der Funktionsstörung des Markes, in Zusammenhang bringen.

Zu erörtern bleibt die Frage, warum man bei der Diphtherie in keinem Organ so tiefgreifende Kreislaufveränderungen antrifft wie in der Nebenniere, obwohl diese Störungen als lokaler Befund des allgemeinen Diphtheriekollapses angesehen werden müssen. Man könnte annehmen, daß die Gefäße der Nebenniere gegen Adrenalinmangel empfindlicher sind als die der anderen Organe, vielleicht deshalb, weil sie physiologischerweise einer höheren Adrenalinkonzentration ausgesetzt sind.

Wie dem auch sei, bringen die Kreislaufstörungen den Untergang der Rindenzellen mit sich, und wir schließen uns der Meinung derjenigen an, die die Nekrosen der Rinde nicht der direkten Einwirkung des Toxins zuschreiben (wie THADDEA, BEITZKE, THOMAS, DIETRICH, SIEGMUND), sondern der Störung des Kreislaufes (LIEBEGOTT, GÜNTHER, ABRAMOW).

Am 3.—4. Tag erreicht die Erschöpfung der Nebenniere ihren Höchststand. Nach dem morphologischen Befund zu urteilen, stellt die Nebenniere ihre Funktion fast vollständig ein. Das Mark ist zu einem kleinen hämorrhagisch infarzierten Dreieck zusammengeschrumpft, während die Rinde zum größten Teil auch hämorrhagisch

infarziert ist. Überleben die Tiere diese kritischen Tage, so treten Reparationsvorgänge ein (drittes und letztes „*Reparationsstadium*“). Schon nach 2 Tagen konnten wir eine geringe Leukocytenansammlung beobachten. Am 5. Tage bilden sich mächtige leukocytäre Infiltrationen aus, die den Charakter einer Demarkationslinie am Rande der Nekrosen und Blutungen annehmen (Abb. 8). Gleichzeitig mit der Resorption der untergegangenen Teile beginnt eine lebhafte Vermehrung der erhaltenen Zellen, so daß man am 6. Tag zahlreiche Mitosen im Mark, sowie auch in der Rinde antrifft. In der Abb. 9 findet man in einem relativ kleinen Gesichtsfeld des Marks 10 Mitosen. Im Widerspruch zu den Anschauungen von LABSIN und RAZZABONI, die auf Grund ihrer Experimente mit chirurgischen Verletzungen der Nebennieren ihre Regenerationsfähigkeit sehr niedrig geschätzt haben, scheint sie nach unseren Versuchen sehr hoch zu sein. Die Wiederherstellung des Organs geht schnell vor sich, und am 6. Tag sahen wir Zeichen der Wiederaufnahme der Funktion: Wiedererscheinen der doppelbrechenden Lipide in der Rinde und der Chromreaktion im Mark.

Nun erhebt sich die Frage, inwiefern es gestattet ist, die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen auf die menschliche Pathologie zu übertragen. Selbstverständlich darf man keine absolute Übereinstimmung unter anderem in den Zeitverhältnissen erwarten. Im Experiment wird dem Tiere auf einmal fertiges Toxin zugeführt, während es bei der menschlichen Diphtherie in dem Maße entsteht, in dem die Erreger sich vermehren. Außerdem muß man die therapeutischen Eingriffe berücksichtigen. Die Veränderungen, die man beim Tier am 2. und 3. Tag antrifft, darf man beim Menschen erst später erwarten. Ferner benutzen wir beim Tierexperiment ein Toxin bekannter, konstanter Stärke, während beim Menschen sein Wirkungsgrad je nach der Virulenz des Erregers schwankt. Daher ist der Vergleich der Ergebnisse verschiedener Tierexperimente untereinander mehr gerechtfertigt als dieser mit den Befunden beim Menschen. Die Befunde beim Menschen werden auch verschieden sein, je nachdem, ob der Tod durch Wirkung eines sehr virulenten Erregers z. B. bei einer toxischen Diphtherie eintritt oder später durch Erstickung. Schließlich bleibt das Tierexperiment frei von Sekundärinfektion, während der Befund beim Menschen teilweise durch diesen Faktor bedingt sein kann. Deswegen haben wir uns bei der Auswahl der Fälle aus dem menschlichen Sektionsmaterial auf die rein toxischen Fälle beschränkt. Wir verfügen über 2 solche Fälle. Bei dem einen erfolgte der Tod am 5. Tage und die Sektion am nächsten Tage. Der andere Kranke, der am 4. Tage starb, wurde wenige Stunden nach dem Tode seziiert. In Analogie zu den eben erwähnten experimentellen Ergebnissen handelt es sich bei

dem einen Fall um das Bild der Erschöpfung: akute Hyperämie, starke Vacuolisierung und Untergang der Markzellen (Abb. 11 und 12), bei dem anderen Fall um das Bild der gesteigerten Sekretion. Bemerkenswert ist hier der geringe Grad der Veränderungen in der Rinde (Abb. 10). Nur der Schwund der doppelbrechenden Lipoiden und Erhöhung der Sekretion ohne Erschöpfung ist auffallend.

Abschließend zu der Frage der Diphtherie sei bemerkt, daß unsere Ergebnisse in verschiedenen Punkten von denjenigen der bemerkenswerten und ausführlichen Arbeit von LIEBEGOTT abweichen, der in den Veränderungen der Rinde den wichtigsten Befund sieht. Unsere Befunde in der Rinde stimmen im großen und ganzen mit seinen Befunden überein. Dagegen muß die Tatsache unterstrichen werden, daß LIEBEGOTT in seiner sehr gründlichen Arbeit keine Veränderungen im Mark gefunden hat. Wir sind geneigt, zu denken, daß dieser Umstand der Wahl des Materials zuzuschreiben ist. Von den 7 Fällen, die LIEBEGOTT anführt, sind 5 Spättodesfälle (4 nach Erstickung, einer nach Myokardschaden). Unter diesen Fällen wird ein Bild beschrieben, das dem Stadium der Reparation entspricht. (Leukocyteninfiltration und Mitosen in der Rinde.) Daß LIEBEGOTT dabei keine pathologischen Befunde in dem Mark fand, kann damit erklärt werden, daß seine Regeneration, wie wir sahen, sehr lebhaft vor sich geht, so daß man annehmen könnte, daß sie in den Fällen von LIEBEGOTT bereits abgeschlossen war. Schwieriger ist die Diskrepanz unserer Befunde mit denjenigen von LIEBEGOTTs Frühtodfällen zu erklären. Wir können diesbezüglich nur auf das bereits Gesagte verweisen. Es ist nicht zugänglich, eine völlige Übereinstimmung bei verschiedenen Diphtheriefällen beim Menschen zu erwarten.

Im Falle des *Botulismus* wie auch im Falle der Diphtherie handelt es sich um eine Störung der Funktion des ganzen Organs, doch werden hier etwas abweichende Veränderungen gefunden. Die Beteiligung des Markes an dem pathologischen Prozeß ist gering und die schwerst-wiegenden Befunde weist die Rinde auf. Die Mobilisation der Lipoiden geht langsamer vor sich: Am Ende des 1. Tages waren sie in der Zona glomerulosa noch vorhanden. Einen totalen Schwund stellten wir erst am 3. Tage fest. Deutliche Zeichen einer Steigerung der Funktion des Rindenparenchyms waren dagegen schon am 1. Tage vorhanden: Es erscheinen in der Rinde Gruppen von hellen, großen, schwach rosa gefärbten Zellen, die mit scharf begrenzten Vacuolen ausgestattet sind. Am 3. Tag ist die Zahl solcher Zellen bedeutend gestiegen, auch findet man drüsenähnliche Lumina (die wir nur beim Botulismus beobachtet haben). Am 4. Tag besteht der größte Teil der Zona fasciculata aus solchen hellen, wabigen Zellen. Auch sieht man einige Mitosen (Abb. 13).

Am 5. Tag findet man, außer der Vermehrung solcher Bezirke, Nekrosen an der Grenze zwischen der Zona glomerulosa und der Zona fasciculata sowie eine mäßige Hyperämie (Abb. 14). Eine hämorrhagische Infarzierung haben wir nicht gesehen. Dieses Bild spricht dafür, daß die Rindenfunktion eine Steigerung erfährt, die zur Erschöpfung führt. Im Gegensatz zur Diphtherie kommt es im Mark nur zu einer relativ geringen Steigerung der Funktion, die wir in der Abschwächung der Chromreaktion und einer mäßigen Füllung der Lymphgefäße erblicken. Die Zellen der Marksubstanz bleiben gut erhalten.

So ziehen wir den Schluß, daß im Falle des Botulismus die Rinde primär in Mitleidenschaft gezogen wird, und daß es durch eine akute Hyperfunktion zu einer Erschöpfung kommt. Der Anteil des Markes an dem Geschehen ist viel geringer. Erschöpfung wird nicht beobachtet und die Adrenalinproduktion bleibt, wenn sie auch schwächer wird, erhalten. Wir sehen darin den Grund, warum die Kreislaufstörungen gering sind. Unsere Ergebnisse stimmen im großen und ganzen mit denjenigen von BOGOMOLEZ überein. Wir fanden in der Literatur keinen anderen Autor, der die Nebenniere bei Botulismus studiert hätte.

Im Vergleich zur Diphtherie und zum Botulismus sind die Veränderungen beim *Tetanus* viel weniger ausgeprägt. In der Literatur fanden wir keine Angaben über dieses Problem, so daß wir uns nur auf die eigenen Beobachtungen stützen müssen. Auch hier sahen wir eine Funktionssteigerung des ganzen Organs, doch bieten weder das Mark noch die Rinde das Bild der Erschöpfung.

Die Menge der doppelbrechenden Lipide nimmt nur langsam ab. Am Ende des 1. Tages sind sie in der Zona glomerulosa noch reichlich vorhanden. Erst am Ende des 3. Tages, so wie es beim Botulismus der Fall war, verschwinden sie. Wir möchten noch auf die oben beschriebene Zunahme der einfachbrechenden Lipide aufmerksam machen. Eine Erklärung für diese beim *Tetanus* regelmäßig vorkommende Erscheinung konnten wir nicht finden.

Der Befund im Mark ist gering und entspricht etwa dem beim Botulismus erhobenen (Abb. 15).

Auch sind die Kreislaufstörungen wenig ausgeprägt und gleichen in der Stärke denjenigen des Botulismus.

Der Auffassung von LANDAU, DIETRICH und THADDEA, daß die verschiedenen Toxine dasselbe Bild hervorrufen, können wir nicht beipflichten. Obwohl es sich bei allen drei von uns untersuchten Infektionen um eine Funktionsstörung des ganzen Organs handelt, hat jedes Toxin charakteristische Eigenschaften in der Wirkungsweise auf das Organ. Bei der Diphtherie spielen sich die schwersten Verände-

rungen, die der direkten Wirkung des Toxins zuzuschreiben sind, hauptsächlich im Mark, beim Botulismus hauptsächlich in der Rinde ab. Beim Tetanus sind beide Anteile viel schwächer betroffen.

Literatur.

- ABRAMOW, SERGEI: Z. Immunit.forsch. **15** (1912). — ABRAMOW, SERGEI u. MICHAEL LEBEL: C. r. Soc. Biol. **94** (1926). — ABRAMOW, SERGEI u. S. MISCHENNIKOW: Z. Immunit.forsch. **20** (1914). — ABRAMOW, SERGEI u. WSEWOLOD SADOWNIKOW: Virchows Arch. **313** (1944). — ALBRECHT u. WELTMANN: Wien. klin. Wschr. **1911**. — ASCHOFF, LUDWIG: Verh. dtsch. path. Ges. **1906**. — Beitr. path. Anat. **47** (1910). — ASKANAZY, M.: Berl. klin. Wschr. **1908**. — BAYER, GUSTAV: Normale und pathologische Physiologie des chromaffinen Gewebes. In LUBARSCH-OSTERTAGS Ergebnisse, Bd. XIV/2. **1911**. — BEHRING, EMIL: Dtsch. med. Wschr. **1890**. — BOGOMOLEZ, A.: Beitr. path. Anat. **38** (1905). — Z. Immunit.forsch. **8** (1911). — CHVOSTEK, F.: Pathologische Physiologie der Nebenniere. In LUBARSCH-OSTERTAGS Ergebnisse, Bd. IX/2. **1905**. — DEMOLE, VICTOR: Zbl. path. Anat. **27** (1916). — DEWITZKY, WLADIMIR: Beitr. path. Anat. **52** (1912). — DIETRICH, A.: Zbl. path. Anat. **29** (1918). — DRAGANESCO, STATE et I. TUCOLESKO: Bull. Sect. Endocrin. Soc. roum. Neur. etc. **1938**. — DUBOIS: Arch. de physiol. **1896**. — GOLDZIEHER, M.: Verh. dtsch. path. Ges. **1910**. — GÜNTHER, G. W.: Beitr. path. Anat. **105** (1941). — HANNES: Dtsch. Arch. klin. Med. **1910**. — KAWAMURA: Cholesterinverfettung. Jena **1911**. — LABSIN, M.: Arch. biol. Wissensch. **11** (zit. nach M. GOLDZIEHER u. E. MAKAI in LUBARSCH-OSTERTAGS Ergebnisse, Bd. XVI/2. **1913**). — LANDAU, M.: Dtsch. med. Wschr. **1913**. — Die Nebennierenrinde usw. Jena **1915**. — LANGLOIS: Arch. de physiol. **1897**. — LIEBEGOTT, G.: Beitr. path. Anat. **109** (1944). — LUKSCH, FR.: Wien. klin. Wschr. **1905**. — Berl. klin. Wschr. **1909**. — Verh. dtsch. path. Ges. **1910**. — LURJE, MARIE: Z. Immunit.forsch. **10** (1911). — MARIE, A.: Z. Immunit.forsch. **17** (1913). — MOLTSCHANOW, WASSILI: Die Nebennieren und ihre Veränderungen bei der Diphtherie. Moskau **1909**. — OKINAKA, S., u. K. MORI: Klin. Wschr. **1939**. — OPPENHEIMER u. LÖPER: Arch. Med. exper. Anat. **1901**, Nr 3 u. 5. — PETIT: J. Anat. et Physiol. **1896**. — C. r. Soc. Biol. **1896**. — RAZZABONI, G.: Zbl. path. Anat. **22** (1911). — ROUX et YERSIN: An. l'Inst. Pasteur **1888; 1889; 1890**. — SIMIBALDI, G.: Zbl. path. Anat. **1907**. — STAEMMLER, M.: Beitr. path. Anat. **91** (1933). — THADDEA, SIGISMUND: Die Nebenniereninsuffizienz und ihr Formenkreis. Stuttgart **1941**. — TSCHEBOSSAROW: Berl. klin. Wschr. **1911**. — VERZAR, F.: Funktion der Nebennierenrinde. Basel **1939**.