

Aus dem Pathologischen Institut des Staats-Krankenhauses  
in Crownsville, Maryland, USA.

## Zur Kenntnis der Pathologie der chronischen Bromvergiftung.

Von

**HUGO V. RAUBITSCHEK.**

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Juni 1953.)

Seitdem in vielen Kulturstaten der freie Verkauf der Hypnotica der Barbitursäure-Reihe verboten ist, hat die unkontrollierte Verwendung von Brompräparaten, die im freien Handel leicht zu haben sind, stark zugenommen und damit auch die Häufigkeit der chronischen Bromvergiftung (Bromismus). So findet man in einer kürzlich veröffentlichten Statistik (LEVIN), daß mehr als 3% aller Neuaufnahmen in amerikanischen Irrenanstalten Brompsychosen sind. Es scheint deshalb angemessen, daß unsere Kenntnisse der Pathologie der chronischen Bromvergiftung nicht auf die dürftigen Angaben beschränkt bleiben, die man in pharmakologischen oder toxikologischen Büchern finden kann.

### Tierversuche (Ratten).

Erwachsene Ratten (Durchschnittsgewicht zwischen 300—400 g) erhielten das übliche gut balancierte käufliche Rattenfutter, aber als Trinkwasser eine 0,1%ige Lösung von NaBr. Jede Ratte trank gewöhnlich 30—40 cm<sup>3</sup> täglich (30—40 mg NaBr), entsprechend einem Menschen von 70 kg ungefähr 7 g NaBr täglich. Während der ersten 3—4 Wochen zeigten die Tiere keine Änderung ihres Benehmens und fraßen wie gewöhnlich. Die Ratten kümmerten sich nicht, wenn jemand mit einem Bleistift an die Wand des Käfigs klopfte. In der 5. Woche jedoch wurden einige Tiere unruhig und nervös, wenn jemand an den Käfig klopfte.

Um diese Zeit wurden zahlreiche Ratten, die bisher einzeln gehalten wurden, in geräumige Käfige übersiedelt, um das Benehmen der Versuchstiere in einer Art von Gemeinschaft zu beobachten. Jede dieser Ratten erhielt aber täglich eine intraperitoneale Injektion von 5 cm<sup>3</sup> einer 1%igen Lösung von NaBr (50 mg) und Leitungswasser zu trinken. Nach der 10. Injektion hörten die Tiere zu fressen auf, nach der 20. Injektion schliefen die Tiere fast den ganzen Tag und kümmerten sich weder um Futter, noch um Trinkwasser. In diesem Zeitraum verlor manche Ratte bis zu 100 g Körpergewicht und wurde am Rücken kahl. Neben diesem soporösen Zustand waren manche Tiere für kurze Zeit erregt, und eine Ratte sprang scheinbar ohne Grund eine andere an, um ziemlich rasch wieder soporös zu werden. Die Tiere waren untereinander ziemlich feindselig, und die Insassen duldeten keine Ortsveränderung einer Ratte von einer Stelle des Käfigs in eine benachbarte Ecke. Wenn man an den Käfig klopfte, bekamen die Tiere Krampfanfälle, Muskelzuckungen und Streckkrämpfe. Manche Ratten hüpfen bis zu 5 cm hoch in die Luft, bekamen für eine Minute Konvulsionen mit tonischem Spasmus der Beine, manchmal Kontraktionen der gesamten Körpermuskulatur. Daneben entwickelte sich eine klonische Phase der Konvulsionen, die eine Minute und länger dauerte, bis das Tier sich wieder beruhigte und scheinbar in Schlaf versank. Einzelne Tiere

starben in diesem Zustand, viele mußten abends getötet werden, wenn man fürchtete, sie würden die Nacht nicht überleben.

Das auffälligste Krankheitssymptom waren blutige Diarrhoen, welche nicht nur den Käfig, sondern auch die Tiere verunreinigten. Manche Ratten schliefen dauernd in ihren blutigen Entleerungen. Die mikroskopische Untersuchung zeigte neben roten Blutkörperchen massenhaft abgestoßene, meist nekrotische Schleimhautzellen, viele waren verfettet. Eiterzellen oder Vermehrung des Schleims wurden nicht gefunden.

Abgesehen von den Organveränderungen, die später besprochen werden sollen, war das Colon auffällig, meistens dunkelbraun wie eine Blutwurst aussehend. Die Wand des Dickdarms war nicht geschwollen. Mesenterium und Omentum hatten normales Aussehen. Die histologische Untersuchung zeigte ausgedehnte Schleimhautnekrosen mit parenchymatösen Blutungen. Darminfarkte konnten ausgeschlossen werden.

*Mäuseversuche.* Erwachsene Mäuse (25—30 g) wurden in geräumigen Käfigen gehalten und mit einem käuflichen balancierten Futter ernährt; sie erhielten gewöhnliches Wasser. Jede Maus wurde täglich mit  $0,5 \text{ cm}^3$  einer 2%igen NaBr-Lösung intraperitoneal injiziert ( $10 \text{ mg NaBr} = 0,4 \text{ g je Kilo}$ ).

Vor Beginn der Versuche waren die Tiere ruhig, still und gutartig. Nach 10 Injektionen wurden einige aufgereggt, lärmend und bissen sich häufig gegenseitig. Nach der 20. Injektion wurden die Tiere  $1-1\frac{1}{2}$  Std nach der Injektion schlaftrig, sie vernachlässigten das Futter und kümmerten sich nicht um ihre Umgebung. Das Benehmen der Tiere änderte sich zwischen der 25. und 30. Injektion. Sie schliefen den ganzen Tag, fraßen und tranken nicht, aber kurze Zeit nach einer Injektion wurden sie außerordentlich erregt und jede Maus rannte so rasch sie nur konnte im Käfig umher, so daß man den Eindruck eines gestörten Ameisenhaufens bekam. Später beruhigten sie sich und schliefen wieder. Mit der 50. Injektion (500 mg NaBr) wurde die Behandlung abgebrochen, und 2—3 Wochen später war das Benehmen der Tiere und ihre Freßlust normal; die meisten Tiere erreichten bald ihr ursprüngliches Gewicht, kein Tier litt an blutigen Diarrhoen. Erwähnenswert ist, daß um die Mitte der Versuchszeit, wenn die Tiere etwa 25 Injektionen erhalten hatten, sie das Futter zu zerkleinern begannen, ohne aber etwas zu fressen. Der Boden der Käfige war immer mit kleinsten Futterteilchen bedeckt. Man mußte den Eindruck gewinnen, daß sie das Futter als solches nicht mehr erkannten. Bei Beginn der Versuche hatten die Mäuse Maiskolben gern; jetzt entfernten sie die einzelnen Körner vom Kolben, ohne sie zu genießen (psychotisch ?). Wenn man ein Tier auf einen 4 cm hohen Holzblock setzte, wagte es nicht, herunterzuhüpfen. Der Gang war gegen Ende der Versuche ataktisch, die Hinterbeine schienen gelähmt und wurden nachgeschleppt, die Mäuse bewegten sich kaum. Mit einer Taschenlampe konnte man sie tödlich erschrecken, während normale Mäuse sich kaum um den Unterschied zwischen hell und dunkel kümmern.

Während der Versuche wurden einige Mäuse jeden 2. Tag getötet; nach Beendigung der Injektionen wurden einige jedes Wochenende geopfert.

Die bei den Autopsien gefundenen Veränderungen sollen bei der Besprechung der einzelnen Organe erwähnt werden.

*Gehirn.* Einzelne Gehirne zeigten mäßige Blutfülle, die meisten erschienen bei der Sektion durchaus normal. Zur mikroskopischen Untersuchung wurde eine der gebräuchlichen Myelinmethoden verwendet, meistens nach WEIL und LILLIE-WEIL; daneben werden Nissl, Azur-eosin, Einarson, Häm.-Eosin verwendet und als Gliafärbung Diaminesilber.

Am Ende der ersten Woche zeigten Ratten- und Mäusegehirne schlecht gefärbte Ganglienzellen nicht nur in den Kernen des Mittelhirns, sondern auch an verschiedenen Stellen der Rinde. Später war der Verlust der Nissl-Körper mehr ausgesprochen, die Kerne der Ganglienzellen färbten sich schlecht (EINARSON). Unter den Ganglienzellen waren die großen Pyramidenzellen sowie die Purkinje-Zellen besonders in Mitteidenschaft gezogen. Neuronophagie wurde nicht gefunden. Die Gefäße waren teilweise deutlich erweitert und blutreich. Ein Unterschied im Lumen einer und derselben Arterie an verschiedenen benachbarten Stellen war vielfach auffällig: ein ziemlich weites Lumen mit Blutzellen gefüllt ist in unmittelbarer Nachbarschaft einer stark kontrahierten Partie, an der nur ein zartes Lumen und nur einige wenige Blutzellen sichtbar sind. Die Capillaren sind gewöhnlich besonders blutreich und ihre Endothelien sind vielfach radiär zum Lumen gelagert, so daß man den Eindruck erhalten kann, daß sie durch ihre radiäre Stellung ein Passagehindernis bilden können. Alle Veränderungen waren um so mehr ausgesprochen, je mehr Br das Tier erhalten hatte.

Die wichtigsten Veränderungen jedoch zeigte das Myelin. Schon kurze Zeit nach Beginn der Versuche war Myelin schlechter färbbar, und die schwarzblaue Farbe war mehr und mehr verwaschen. Am Ende unserer Versuchsreihe, wenn die Ratten und Mäuse deutlich krank waren, konnte das Myelin im Gehirn an keiner Stelle speziell gefärbt werden (Abb. 1d). Die Achsenzylinder schienen unbeeinflußt.

Bei dem Studium der Schnitte b—d erhält man den Eindruck, daß das Myelin unserer Tiere durch Br geschädigt wird, ungefähr wie das in einer früheren Arbeit (RAUBITSCHEK) an Gehirnschnitten von formalinfixierten Gehirnen beschrieben ist, daß also Br lebendes und fixiertes Myelin in gleicher Weise beeinflußt.

In dieser Arbeit wurde nämlich gezeigt, daß Myelin in Gefrierschnitten von normalem in Formalin fixiertem Gehirn vom Menschen nicht spezifisch gefärbt werden kann, wenn die Schnitte vor der Chromierung mit einer Bromsalzlösung behandelt werden. Br wurde deshalb als eine jener Substanzen angesehen, die Myelin angreifen.

In den Gehirnen jedoch jener Tiere, die nach einer Brombehandlung zum Studium der Heilung weiter gehalten wurden (Abb. 1e und f) erholte sich das Myelin relativ rasch, und 3—4 Wochen nach Unterbrechung der Br-Behandlung, wenn Br bereits ausgeschieden war, war Myelin wieder normal färbbar.

Wir müssen deshalb folgern, daß Myelin durch Br nicht zerstört wird, sondern nur so weit verändert werden kann, daß es mit unseren üblichen Methoden nicht elektiv färbbar ist, solange nennenswerte Mengen von Br im Körper vorhanden sind.

Die relativ rasch wiedererworbene normale Färbbarkeit des Myelins läßt es als ausgeschlossen erscheinen, daß dieser Verlust der Färbbarkeit

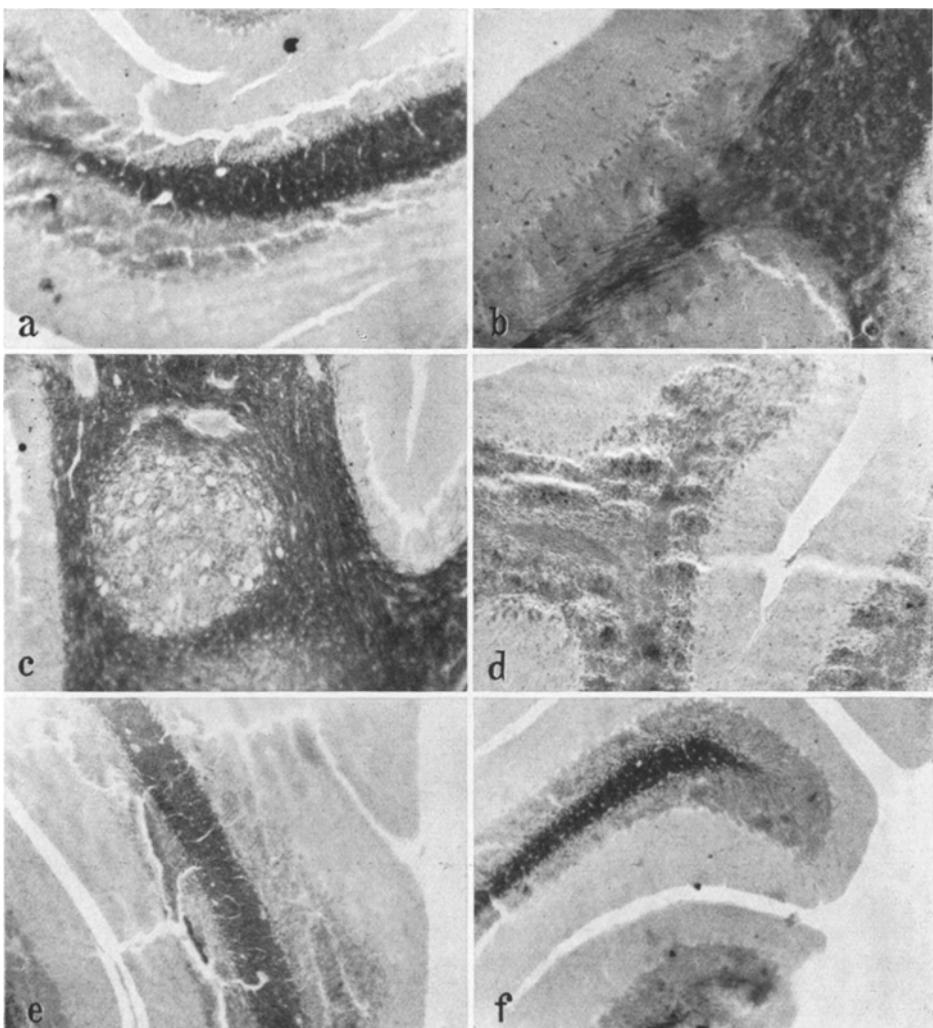


Abb. 1a—f. Schnitte durch das Cerebellum von 6 verschiedenen Mäusen. Alle Schnitte sind auf einem Objekträger montiert und daher gleichzeitig gefärbt worden. Lillie-Weil. a Normale Maus; b Maus nach 280 mg NaBr; c Maus nach 410 mg NaBr; d Maus nach 500 mg NaBr; e Eine Woche nach der Br-Behandlung; f 3 Wochen nach der Br-Behandlung.

durch ernste degenerative Prozesse oder Nekrosen bedingt ist. Die durch Br hervorgerufenen Veränderungen können demnach nicht als Myelinverlust, Entmarkung, angesehen werden, so groß auch die Ähnlichkeit

beider Veränderungen im mikroskopischen Schnitt sein mag. Wenn wir aber zwischen Myelinverlust und dem Verlust seiner elektiven Färbbarkeit von nun an unterscheiden müssen, dann ist es leicht möglich, daß einzelne Hirnerkrankungen, die gewöhnlich als Entmarkung gedeutet werden, nur durch einen dauernden oder vorübergehenden Verlust der Färbbarkeit des Myelins ausgezeichnet sind.

Einige Bemerkungen verdienen noch unsere an den Gefäßen erhobenen Befunde. PUTNAM und ALEXANDER und viele andere (Lit. TORBEN FOG) vertreten seit Jahren die Ansicht, daß die entmarkten Herde in Zusammenhang mit Gefäßthrombosen stehen, während dieser Zusammenhang ebenso eifrig abgelehnt wird (PETTE, HALLERVORDEN, HASSIN, Dow and BERGLUND). Auch LUMSDEN hat erst kürzlich diese Auffassung zurückgewiesen, aber er betont, daß Blutstauungen oder Veränderungen im Blutstrom ganz gut Entmarkungen durch Sauerstoffmangel verursachen können, wie sie bei seinen Versuchen mit Ratten, die lange Zeit mit untertödlichen Dosen von KCN behandelt wurden, vorkamen. Er fand leichten bis totalen Myelinverlust bei seinen Tieren und führt die Entmarkung auf Blutversorgungsstörungen zurück, ohne direkte Thrombenbildung. Dies sei „das einzige vasculäre Problem“, das in der spontanen Entmarkung eine Rolle spielt. BROMAN und kürzlich SWANK und HAIN haben aber gezeigt, daß eine Blutstauung in den kleinen Gefäßen die Durchlässigkeit der Gefäßwand proximal vom Hindernis wesentlich erhöht. Diese erhöhte Durchlässigkeit faßt BROMAN als die Folgen atonischer Dilatation der Gefäße auf. Tatsächlich haben auch unsere mikroskopischen Bilder auffallende Unterschiede im Lumen eines und desselben Gefäßes gezeigt, ohne uns aber gegenwärtig zu verleiten, diese Lumendifferenz und ihre möglichen Folgen in einem ursächlichen Zusammenhang mit der gefundenen Entmarkung zu sehen (vgl. KÖRNEY).

*Schilddrüse.* Bei den Sektionen unserer Tiere zeigten die Schilddrüsen makroskopisch keine erwähnenswerten Veränderungen.

Der *mikroskopische Bau* der normalen Drüsen der Ratten und Mäuse ist fast identisch mit dem der menschlichen Thyreoidea. Nur die Abwesenheit einer bindegewebigen Kapsel ist auffällig und die Acini der Nager sind viel gleichmäßiger in der Größe als die der menschlichen Drüse. Die ersten und frühesten Veränderungen waren Unterschiede in der Färbbarkeit des Kolloids. In der normalen Drüse ist der Inhalt aller Acini gleichmäßig mit Eosin gefärbt. Jetzt aber findet man viel lichter gefärbtes Kolloid in einzelnen Acini. Manche scheinen auf den ersten Blick geradezu leer, später bemerkt man, daß ein Inhalt vorhanden ist, der sich mit Eosin schlecht oder gar nicht färbt. Erwähnenswert ist, daß dieser Unterschied in der Färbbarkeit kaum auffallend ist, wenn man die Schnitte nach der Eosinfärbung in Wasser betrachtet. Während

der späteren Behandlung mit Alkohol jedoch verliert das Kolloid vieler Acini die Eosinfarbe und erscheint in den endgültig montierten Schnitten als teilweise oder gänzlich ungefärbt. Die erste pathologische Veränderung des Acinusinhaltes scheint demnach ein Verlust der Alkoholfestigkeit zu sein, indem dieses Kolloid die Eosinfärbung in Alkohol rascher und leichter abgibt als normales Kolloid.

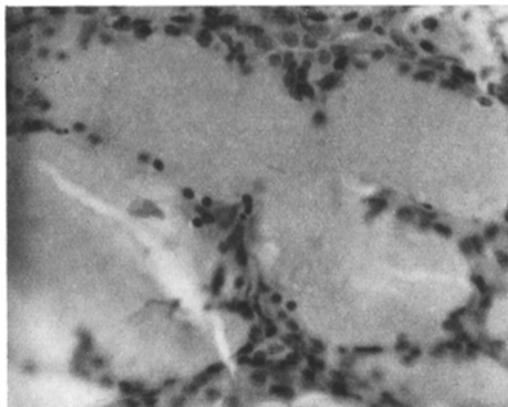


Abb. 2. Bildung von Riesenacini durch Einbrechen der Scheidewände. Ratte, 1,4 g NaBr.

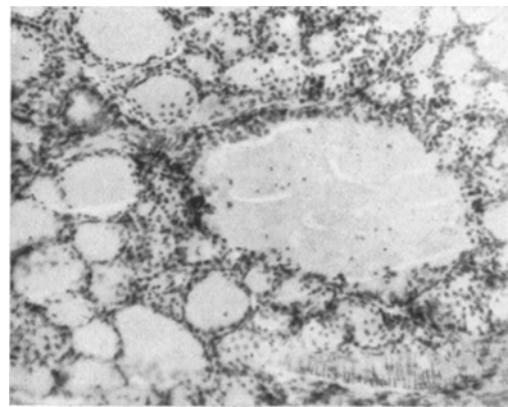


Abb. 3. Die Acini werden verschieden in der Größe. Ein Riesenacinus. Maus, 220 mg NaBr.

Später verliert der Acinusinhalt seine Homogenität, und Kolloid erscheint schlecht gefärbt und granulär mit zahlreichen ungefärbten vacuolenartigen Bildungen, die zuerst am Rande auftreten; später hat dann das Kolloid mancher Acini ein fast wabenartiges Aussehen. Nun brechen einzelne Acinischeidewände ein (Abb. 2) und es bilden sich Riesenacini durch Vereinigung mehrerer benachbarter Acini (Abb. 3). Die Lichtungen anderer Acini scheinen jedoch schmäler zu werden, indem das ursprünglich einschichtige, auskleidende Epithel mehrschichtig wird und der Inhalt mit abgestoßenen Drüsenzellen erfüllt ist. Vielfach sieht man Acini ohne jedes Lumen, das vollständig von Zellen ersetzt ist (Abb. 4). Beide Prozesse, die Bildung ganz großer Acini und das Verschwinden des Lumens anderer Acini können nur als ein Weg gedeutet werden, die funktionell aktive innere Oberfläche der Acini im Sinne einer herabgesetzten Funktion zu reduzieren. Die bisher beschriebene Veränderung der Schilddrüse unter dem Einfluß von Br ist ganz im Gegensatz zu jenen Veränderungen, die wir bei bestimmten Kröpfen sehen, wo durch knospenförmiges Vorspringen des Drüsenge-

festigkeit zu sein, indem dieses Kolloid die Eosinfärbung in Alkohol rascher und leichter abgibt als normales Kolloid. Später verliert der Acinusinhalt seine Homogenität, und Kolloid erscheint schlecht gefärbt und granulär mit zahlreichen ungefärbten vacuolenartigen Bildungen, die zuerst am Rande auftreten; später hat dann das Kolloid mancher Acini ein fast wabenartiges Aussehen. Nun brechen einzelne Acinischeidewände ein (Abb. 2) und es bilden sich Riesenacini durch Vereinigung mehrerer benachbarter Acini (Abb. 3). Die Lichtungen anderer Acini scheinen jedoch schmäler zu werden, indem das ursprünglich einschichtige, auskleidende Epithel mehrschichtig wird und der Inhalt mit abgestoßenen Drüsenzellen erfüllt ist. Vielfach sieht man Acini ohne jedes Lumen, das vollständig von Zellen ersetzt ist (Abb. 4). Beide Prozesse, die Bildung ganz großer Acini und das Verschwinden des Lumens anderer Acini können nur als ein Weg gedeutet werden, die funktionell aktive innere Oberfläche der Acini im Sinne einer herabgesetzten Funktion zu reduzieren. Die bisher beschriebene Veränderung der Schilddrüse unter dem Einfluß von Br ist ganz im Gegensatz zu jenen Veränderungen, die wir bei bestimmten Kröpfen sehen, wo durch knospenförmiges Vorspringen des Drüsenge-

epithels die aktive Drüsenauskleidung vergrößert ist und eine Überfunktion gewährleistet.

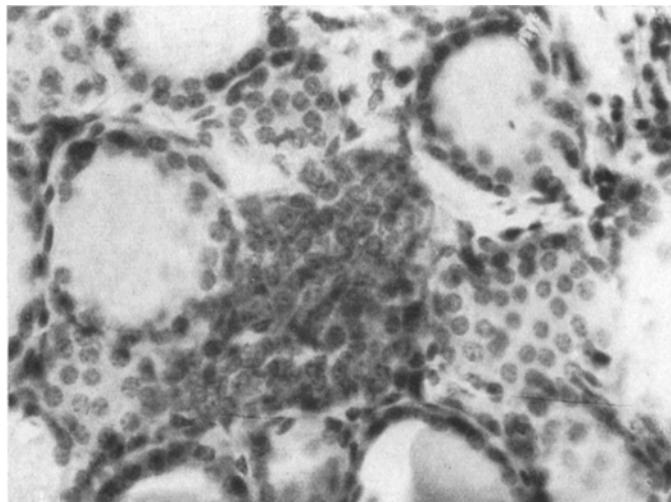


Abb. 4. Acini sind mit Zellen erfüllt. Maus, 400 mg NaBr.

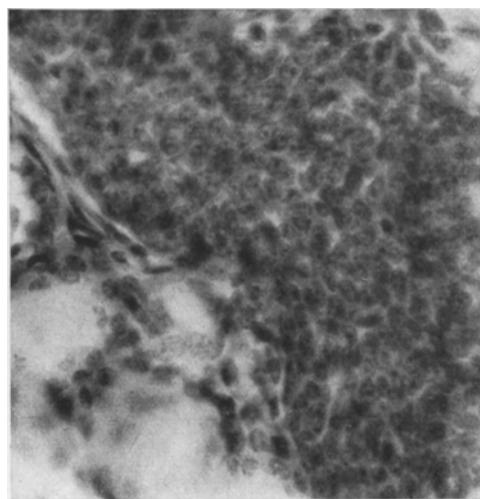


Abb. 5. Einige Acini sind solide Strukturen geworden. Maus, 450 mg NaBr.

Mit weiteren Br-Dosen (400 mg bei Mäusen, 3 g bei Ratten) erhöht sich die Intensität der Veränderung, indem die meisten Acini ihr Lumen verloren haben, Kolloid ist fast ganz verschwunden und der ganze Bau der Thyreoidea ist so verändert, daß die Drüse kaum erkannt werden kann. Das Drüsengewebe ist nun durch ein außerordentlich zellreiches

Aftergewebe ersetzt (Abb. 5). Die Acini sind solide Strukturen geworden, die aus polygonalen großen Zellen bestehen, mit großen runden Kernen und reichlichem, schlecht gefärbtem Protoplasma. Diese weitgehenden Strukturveränderungen sind mehr herdförmig, während der übrige Teil der Thyreoidea aus ganz kleinen Acini mit minimalem Lumen besteht, Bilder, die mehr an eine Speicheldrüse als an Thyreoidea denken lassen. Die noch stellenweise vorhandenen Riesenacini weisen häufig Blutungen auf (Abb. 6).

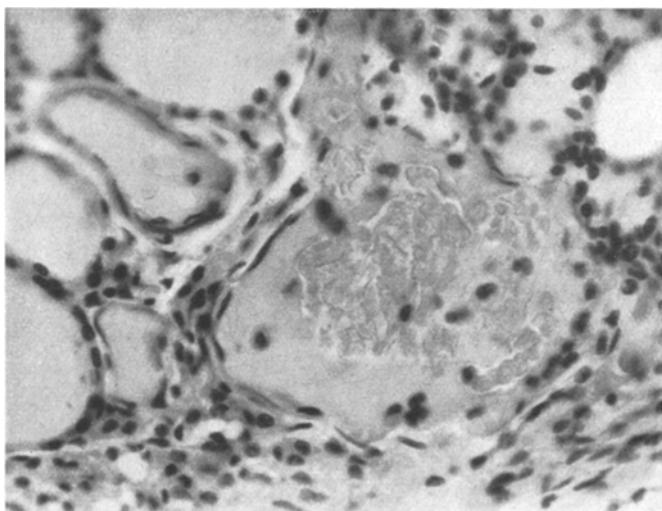


Abb. 6. Blutung in einen Riesenacinus. Maus, 420 mg NaBr.

Schließlich wurde die Br-Behandlung abgebrochen, um die Heilungsvorgänge studieren zu können.

Der erste Schritt auf dem Wege der Heilung war, daß die Acini ein leeres Lumen zeigen, in dem die Zellen fehlen, die den Kolloidraum gefüllt hatten. Bald erschien wieder Kolloid in den Acini, wenn auch noch mit verschiedener Färbarkeit mit Eosin; die Größe der Acini wurde wieder mehr gleichmäßig, wenn auch riesengroße Acini vorhanden blieben. Dort wo einige Acini gänzlich zugrunde gegangen waren, trat eine fibröse Narbenbildung auf. Es fanden sich neben Zügen fibrösen Gewebes Fibroblasten und Histiocyten, die zwischen Gruppen von erhalten gebliebenen Acini Züge von Stützgewebe bildeten, und diese Narbenbildung scheint definitiv zu sein (Abb. 7). Diese Vermehrung von fibrösem Gewebe, die wir in einer normalen Schilddrüse der Nager nie sahen, sowie einzelne Riesenacini scheinen dauernde Veränderungen zu sein, die ein Zeichen sind, daß die Drüse eine schwere Schädigung durchgemacht hat. Wir konnten trotz aller unserer Bemühungen keinen

Anhaltspunkt für die Annahme einer Regenerationsfähigkeit des Thyreoidagewebes finden, wobei das unter Br-Einfluß zugrunde gegangene spezifische Gewebe ersetzt worden wäre.

Unsere im Schrifttum niedergelegten Kenntnisse vom Verhältnis von Br und Schilddrüse sind dürftig und hauptsächlich biochemischer Natur (WYNGAARDEN, PERLMAN, WILLIAMS, BERNHARDT, NEUFELD, TANINO, TOXOPEUS, KURANAMI). Es erscheint sichergestellt, daß die normale Schilddrüse mehr Br als irgendein anderes Organ enthält und patho-

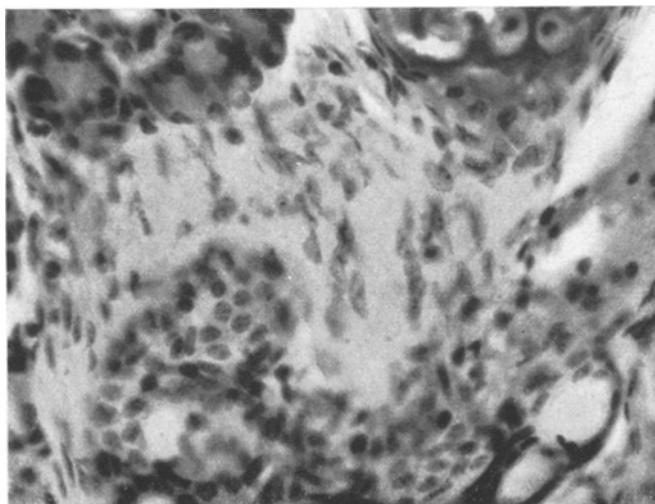


Abb. 7. Fibrös veränderter Drüsenausbau. Maus, 470 mg NaBr.

logische Schilddrüsen benützen Br mangels an Jod. Nur MARGULIN beschäftigte sich mit histologischen Studien der Schilddrüse von Meerschweinchen, die er für kurze Zeit mit geringen Mengen von Br behandelte. Er berichtet eine deutliche Vermehrung der Mitosen in den Schilddrüsenzellen. Es ist kein Zweifel, daß MARGULIN die anfänglich stimulierende Wirkung von kleinen Br-Dosen auf das Schilddrüsengebe sah, während unsere Versuche beabsichtigen, die Wirkung von chronischer Bromvergiftung (hohe Dosen durch längere Zeit) kennenzulernen.

Auch GOLDBERG, CHAIKOFF, LINDSAY und FELLER untersuchten die Schilddrüse von Ratten, die sie mit verschiedenen Anionen behandelten. Sie beschrieben einen fortschreitenden degenerativen Prozeß mit Nekrosen, Thrombenbildung in den Venen, akut entzündliche Erscheinungen, fibröse Narbenbildung, Epithelregeneration und schließlich so weitgehende Strukturveränderungen der Drüse, daß sie als solche nicht mehr identifiziert werden konnte.

Kolloidophagie konnte in keiner unserer Schilddrüsen gefunden werden (C. A. HELLWIG).

Bei den recht uncharakteristischen klinischen Zeichen einer Brompsychose, die von Fall zu Fall verschieden sein können, möchten wir glauben, daß das, was man gewöhnlich *Brompsychose* nennt, mehr durch eine vorübergehende Funktionsstörung der Schilddrüse, als durch eine Hirnreizung verursacht wird. Bei dem Mangel an Sektionsmaterial von Bromismusfällen und der Aussichtslosigkeit, Schilddrüsen von Brompsychosen mikroskopisch zu untersuchen, ist diese Auffassung an menschlichem Material schwer zu prüfen. Wir versuchten deshalb, uns diesem Problem von einer anderen Seite her zu nähern und bestimmten den

Grundumsatz bei Patienten mit hohem Bromgehalt im Blute. Abb. 8 zeigt einen der untersuchten Fälle.

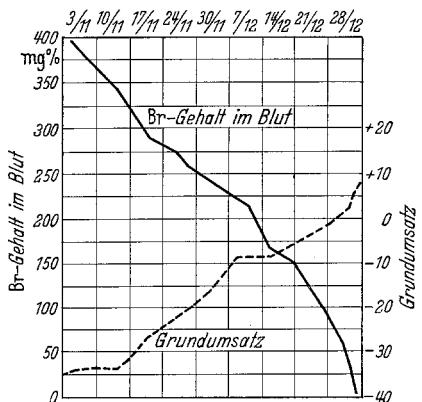


Abb. 8. Br-Ausscheidung ohne NaCl-Behandlung und Grundumsatz.

geschieden wurde. Wir möchten glauben, daß die negativen Grundumsätze, verbunden mit unseren histologischen Befunden der Versuchstiere, die Annahme stützen, daß ein Teil der brompsychotischen Symptome als Zeichen eines Dysthyreoidismus aufgefaßt werden sollten.

*Hypophyse.* Bei den wohlbekannten, engen funktionellen Beziehungen der Thyreoidea zu dem Hypophysenvorderlappen ist unser Interesse an der Pathologie der Hypophyse unter dauerndem Bromeinfluß leicht verständlich.

Zuerst war es erstaunlich, daß in Hämatoxylin-Eosinschnitten die Struktur der Hypophysen keinen auffälligen Unterschied von normalen Organen aufwies. Nur in wenigen Rattenhypophysen fanden sich vereinzelte sehr kleine und unbedeutende Blutungen. Aber in weiteren Untersuchungen wurde es bald klar, daß die Verteilung der drei Haupttypen der Drüsenzellen abnorm war. Zur Feststellung dieses Umstandes und um jeden Einfluß des Beobachters durch unbewußte Wahl der Zellen beim Differentialzählen auszuschließen, wurden alle Drüsenzellen gezählt und notiert, die man in  $1/400 \text{ mm}^2$  finden konnte. Es wurden 10 Quadrate in 10 verschiedenen Schnitten von 5 normalen Maushypophysen durchgezählt (insgesamt 50 Quadrate). Und derselbe Vorgang

wurde beim Studium der Hypophysen unserer Bromtiere beachtet. Der Hundertsatz der einzelnen Zellen schwankte bei den verschiedenen Tieren aber nur in engen Grenzen, und die in nachstehender Abb. 9 angeführten Zahlen sind verlässliche Durchschnittszahlen.

Zur Differentialzählung der Zellen ist eine der vielen veröffentlichten Färbemethoden gut brauchbar, aber die besten mikroskopischen Bilder erzielt man mit DICKIES Methode.

Man sieht ohne weiteres, daß die acidophilen Zellen von normal 20% auf 2% fielen und die Basophilen von 15% auf 52% stiegen, während die Chromophoben durch Br weniger beeinflußt wurden. Und diese Veränderung im Verhältnis der Haupttypen der Zellen ist nur für die Zeit erhöhten Br-Gehaltes festzustellen. Sobald Br ausgeschieden ist, zeigte die Hypophyse der Mäuse bald wieder normale Verhältnisse.

Ob aber diese Veränderungen im Sinn einer Über- oder Unterfunktion der Hypophyse aufzufassen sind, ist vom morphologischen Standpunkt allein schwer zu entscheiden. MORRIS, der Versuche mit Hähnen anstellte, glaubt, daß die Acidophilen der Hypophyse das thyreotrope Hormon produzieren. Da unsere Versuche eine starke Verminderung der Acidophilen zeigten, kann geschlossen werden, daß die Hypophyse an der Unterfunktion der Thyreoidea mitbeteiligt ist. Eine starke Verminderung der Acidophilen fand sich auch nach Behandlung von Ratten mit J<sup>131</sup> (GOLDBERG und CHAIKOFF) und es wird behauptet, daß die so hervorgerufenen Veränderungen in der Hypophyse morphologisch fast identisch sind mit jenen, die man nach totaler Thyreoidektomie beim Menschen finden kann. Man darf demnach die in den Hypophysen festgestellten Veränderungen im Sinn einer Unterfunktion auffassen.

*Leber.* Schon kurz nach Beginn der Versuche zeigten die ersten geopferten Tiere eine vergrößerte Leber, die schwerer war als normal. Das Lebergewicht stieg im Verlauf der Br-Behandlung wesentlich und Wochen nach der beendeten Br-Behandlung zeigte die Leber noch immer ein abnorm hohes Gewicht. Das durchschnittliche Gewicht der Leber einer erwachsenen Maus (25—30 g) ist 1,5 g (1,3—1,7 g). Das höchste

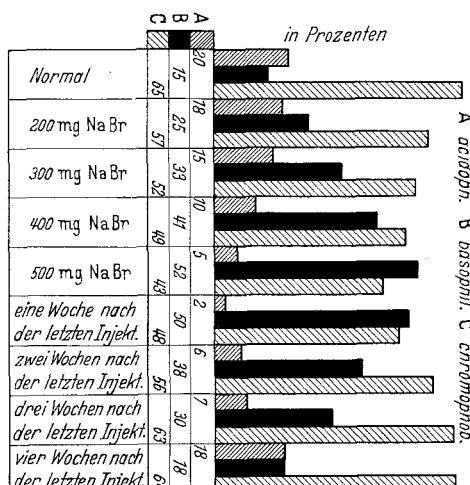


Abb. 9. Die Hypophysen-Hauptzellen unter Br-Einfluß.

Lebergewicht der im Versuch stehenden Tiere war 3,4 g (480 mg NaBr), das durchschnittliche Lebergewicht aller Br-Mäuse war 2,9 g.

Die Leber der Mäuse war in allen Dimensionen vergrößert, von abnorm dunkelbrauner Farbe und zeigte schon nach 100 mg NaBr zahlreiche kleinste weiße Fleckchen und Stippchen, die im weiteren Verlauf nicht nur an Zahl, sondern auch an Umfang zunahmen (Abb. 10). Sie waren ungefähr gleichmäßig in der Leber verstreut, aber die größten Flecken fanden sich immer am freien Leberrand. Eine Woche nachdem die Br-Behandlung abgebrochen wurde, waren die Fleckchen kaum mehr

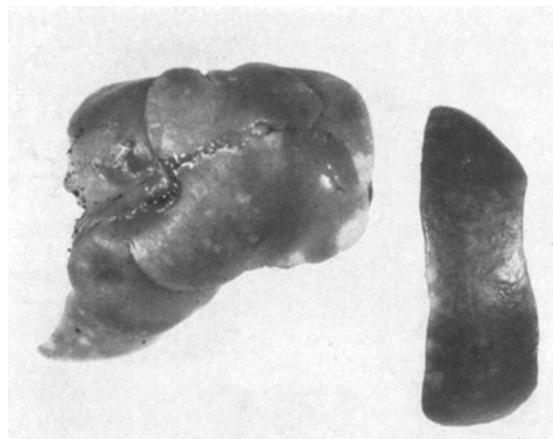


Abb. 10. Leber und Milz einer Maus nach 380 mg NaBr. Leber 3,2 g; Milz 0,6 g.

zu sehen, 2 Wochen später auch nicht mit der Lupe wahrnehmbar, obgleich das Lebergewicht noch abnorm hoch war (ungefähr 2,0 g). Die weißen Fleckchen waren in der dunklen Mäuseleber besser zu sehen als in den gelblich-grauen Rattenlebern, da diese regelmäßig und schon kurz nach Beginn der Versuche deutlich verfettet zu sein schienen, was bei Mäusen so selten war, daß es als eine besondere Ausnahme bezeichnet werden kann. Erst gegen Ende der Br-Behandlung fanden sich in den Leberzellen der Maus einige sudanophile Tröpfchen. Um diese Zeit zeigten auch die mehr ausgedehnten ältesten Nekrosen (s. unten) kleinste Fetttröpfchen in den nekrotischen Massen.

Stückchen einer Br-Rattenleber, in Flemming fixiert, zeigen die Fetttröpfchen als homogene schwarze Scheiben, wie wir sie beim menschlichen Material zu sehen gewohnt sind. Um so auffälliger wirken formalinfixierte Gefrierschnitte, die mit einem Öl löslichen Farbstoff (Sudan II, III, IV, yellow O. B., Anilin yellow, Nil-Blau, Coccinel-Rot, Diamylamino-anthrachinon) gefärbt sind (Abb. 11). Hier sieht man Fetttröpf-

chen nur am Rand in einer Art von Halbmond spezifisch gefärbt, während der größte Teil des Tropfens ungefärbt wie eine Vacuole aussieht. Diese „Vacuole“ färbt sich weder mit Kern noch mit Plasmafarbstoffen und ist auch nicht säurefest. Bemerkenswert aber ist der Umstand, daß in Sudan IV gefärbten Gefrierschnitten, die für 24 Std in einer Osmium-säurelösung gehalten wurden, die Randpartien und die „Vacuole“ gleichmäßig schwarz erscheinen. Es ist wohlbekannt, daß Osmium-tetroxyd nicht nur von Neutralfett und Fettsäuren, sondern auch von anderen Stoffen reduziert wird (Eleidin, Tannin, Tristearin, Tripalmitin

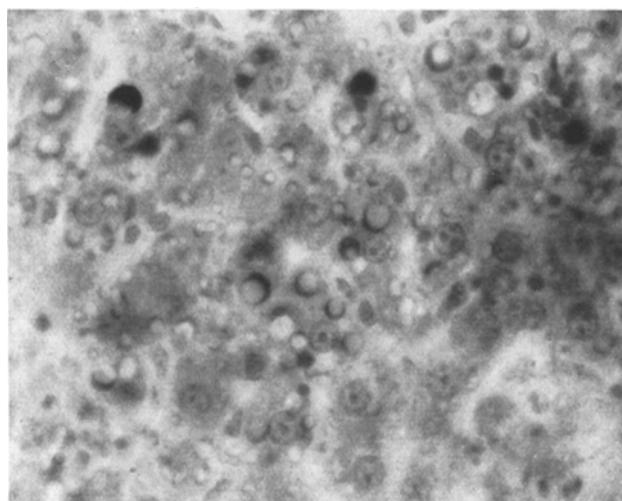


Abb. 11. Gefrierschnitt der Leber einer Ratte, 3,6 g NaBr. Sudan IV, Hämalaun, Glycerin.

u. a.), deren Vorhandensein in der Leber derzeit mindestens fraglich erscheint. Tatsächlich aber reduziert Tristearin eine Osmiumlösung (MALLORY), färbt sich aber nicht mit den üblichen Farbstoffen:

Bei den Mäusen und Ratten waren die ersten Veränderungen in der Leber kleinste Anhäufungen von stark färbbaren Rundzellen. Diese Zellhaufen sind unregelmäßig im Lebergewebe verstreut und unabhängig vom Bau der Leberläppchen. Die Zellhaufen werden bald größer und machen Nekrosen Platz, die sich rasch ausdehnen. Die Nekrosen sind kreisrund und scharf gegen das Lebergewebe abgegrenzt. Die ursprünglich vorhandenen Rundzellen sind nun verschwunden und in der Nekrose verstreut finden sich längliche, zugespitzte, zigarrenförmige Zellkerne in mäßiger Zahl. Wenige dieser kleinsten Nekrosen, die besonders brillante Bilder geben, wenn die Schnitte in Bismarckbraun überfärbt, in verdünnter Essigsäure differenziert und in Phloxin (Eosin 10 B) nachgefärbt werden (Lebergewebe braun, Nekrosen rosa), organisieren sich

bald, indem reichliche junge Bindegewebsfibrillen auftreten, die in Orange G und Methylblau in salzsaurer Lösung gefärbt, prachtvoll scharf erscheinen. Die allermeisten der Nekrosen jedoch verbreitern sich, ohne sich zu organisieren und führen zu ausgedehnten scharfrandig begrenzten runden Flecken (Abb. 12).

Wenn die kleinen Nekrosen auftreten, sieht man vorerst vereinzelt, später (250—300 mg NaBr bei Mäusen, 4 g bei Ratten) ziemlich häufig

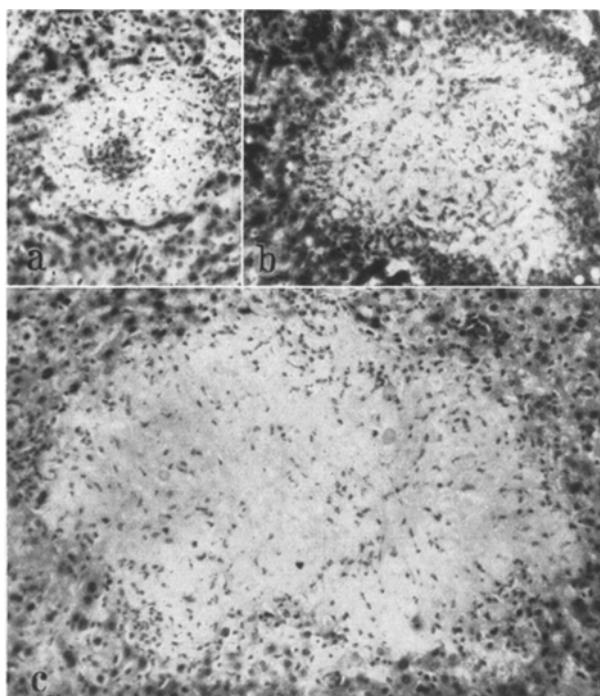


Abb. 12 a—c. Lebernekrosen. a Maus nach 220 mg NaBr. b Maus nach 370 mg NaBr. c Große Nekrose in der Leber einer Maus mit 460 mg NaBr.

Thromben in den Lebervenen (Abb. 13). Es sind kugelige, breitbasig aufsitzende Thromben, die das Lumen der Vene sehr verengen oder gänzlich verschließen. Die kleinen Thromben organisieren sich später durch eindringende Fibroblasten, während die größeren scheinbar unverändert an der Gefäßwand haften. Die Haftungsstelle selbst wird ziemlich zellreich, ohne wesentliche Schädigung der Zellwand.

Die Tatsache, daß wir nur in der Leber unserer Tiere Thromben finden konnten und in keinem anderen Organ, ist sehr auffällig und alle Bemühungen, diesen für die Leber charakteristischen Br-Prozeß auf Grund histologischer Befunde zu deuten, waren vergeblich.

Es waren auch keine zwingenden Anhaltspunkte für die naheliegende Annahme zu finden, daß die Thrombenbildung und die regellos im Leber-

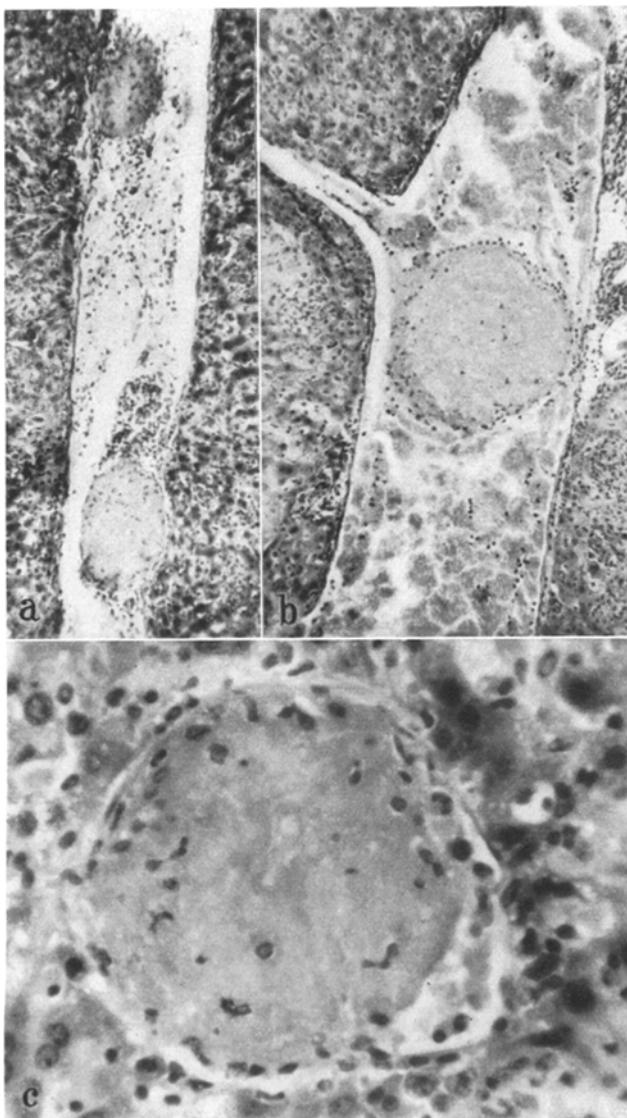


Abb. 13a—c. Thrombosen in den Lebervenen. a Maus, 410 mg NaBr. Zwei wandständige Thromben in einer Vene; b Maus, 430 mg NaBr. Kugelthrombus in einer Vene, c Ratte, 4,1 g NaBr. Querschnitt durch einen Thrombus, die Vene verschließend. Starke Vergrößerung.

gewebe verstreuten Nekrosen ursächlich zusammenhängen (Serienschnitte).

Kurze Zeit nachdem die Brombehandlung der Tiere unterbrochen wurde, konnte man in den Schnitten sehen, daß ein großer Teil der Nekrosen die kreisrunde Gestalt verloren hat und jetzt unregelmäßig geformte, landkartenähnliche Flecken bildete. Von allen Seiten oder nur von einem Punkt der Umgebung bilden die Leberzellen zungen- oder brückenähnliche Formen durch neugeformte Leberzellbalken, die in die Nekrose eindringen und sie schließlich ersetzen (Abb. 14). Diese Leberzellen sind geschwollen, die Kerne manchmal recht groß, manchmal in Teilung begriffen und füllen fast den ganzen Zellkörper aus. Wenn diese Regenerationserscheinungen weiter fortgeschritten waren, konnte man erkennen, daß die neugebildeten, in die Nekrose eingedrungenen Leberzellbalken die normale Struktur eines Leberläppchens nicht mehr erreichten, sondern in atypischem Bau die Nekrose ersetzten. Eine Vermehrung des Stützgewebes in der Art einer Cirrhose konnte nicht gefunden werden.

3—4 Wochen nach Aufhören der Brombehandlung findet man die Leber noch immer etwas schwerer als normal. Das Organ ist histologisch sehr blutreich, aber die Thromben und Nekrosen sind verschwunden und nur kleine Unregelmäßigkeiten im Bau einzelner Läppchen, sowie kleine belanglose Infiltrate um kleine Venen und in ihrer Nähe können verraten, daß die Leber Wochen vorher eine schwere Schädigung durchgemacht hat und wieder hergestellt ist<sup>1</sup>.

In diesem Zusammenhang ist es vielleicht zweckmäßig, die Arbeit von J. GILLMAN und seiner Mitarbeiter zu erwähnen, die ganz kürzlich erschienen ist. Ratten, die durch 65 Tage nur mit Erdäpfelstärke und Hefe ernährt wurden, zeigten zum Teil ausgedehnte Nekrosen in der Leber. Wenn aber die Tiere später balanciertes Futter erhielten, wies die Leber normale histologische Bilder auf. Leider haben die Beobachter die Regenerationsvorgänge in der Leber nur mangelhaft beschrieben und mehr Aufmerksamkeit den cirrhotischen Veränderungen geschenkt, die in manchen Tieren zu finden waren.

*Milz.* Auch die Milz zeigte bald nach Beginn der Versuche eine deutliche Vergrößerung, die bis 3 Wochen nachdem die Brombehandlung aufgehört hatte, noch immer auffällig war. Das durchschnittliche Gewicht einer normalen Mausmilz ist 0,13 g; die Streuung ist sehr gering. Das Durchschnittsgewicht der Milz unserer Br-Mäuse war 0,45 g, die schwerste Milz war 0,66 g schwer (nach 460 mg NaBr). Schon bald nach Beginn der Versuche (nach 250—280 mg NaBr) zeigte die Oberfläche der Milz besonders an den Polen kleinste, kaum wahrnehmbare weiße

<sup>1</sup> So reich auch unsere Kenntnisse über die Regenerationsvorgänge in der Leber sein mögen, stehen doch manche und nicht unwichtige Fragen noch offen. Die Heilung der Nekrosen nach chronischer Bromvergiftung gibt ein gutes Material zum Studium einschlägiger Fragen.

Fleckchen, die im weiteren Verlauf der Versuche mit Mäusen, die mehr Br erhalten hatten, größer waren und schließlich als unregelmäßig geformte weiße Bezirke sich ausbildeten, die nicht nur am Rande, sondern auch im Querschnitt sich deutlich gegen die dunkle Milzpulpa abhoben (Abb. 10).

Man erinnert sich an die Fleckenmilz, die von FEITIS beschrieben und seither mehrfach bestätigt wurde. Mehrere veröffentlichte Fälle sind sicher Septikämien (SCHMEISSER und HARRIS), andere wieder sind mit schweren Nierenschädigungen verbunden und als nephrotoxisch aufzufassen (LUBARSCH). Auch Gefäßwandschädigungen sind in Verbindung mit Fleckenmilz beschrieben, MAGNUS spricht von Gefäßwandveränderung, die er mit Periarteritis nodosa vergleicht. Daß es sich bei unseren Tieren um toxische Schädigungen, verursacht durch lange verabreichte hohe Br-Dosen, handelt, ist kaum zu bezweifeln.

Zwei Wochen nach Sistieren der Br-Behandlung aber war die Milz, wie erwähnt, noch immer vergrößert, aber die weißen Flecke wurden mit freiem Auge nicht gesehen.

Der mikroskopische Bau der normalen Ratten- und Mäusemilz entspricht weitestgehend dem der menschlichen Milz. Besonders in der Mäusemilz finden sich aber in der Pulpa verstreut sehr große runde oder vieleckige Zellen mit einem unregelmäßig, ganz atypisch geformten Kern oder mehreren kleinen runden Kernen. Die Kerne färben sich recht schlecht mit Hämalaun, viel besser mit Thionin oder Toluidinblau.

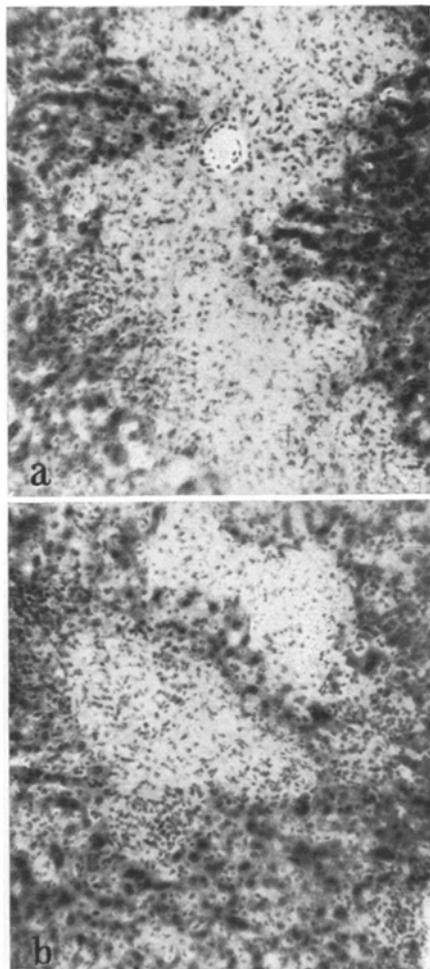


Abb. 14 a u. b. Lebergewebe der Maus in Regeneration; a Maus, 1 Woche nach Abbruch der Br-Behandlung. Junges Lebergewebe, zungenförmig gegen das Zentrum einer Nekrosevordringend; b junges Lebergewebe, eine Nekrose überbrückend. Maus, 2 Wochen nach Abbruch der Br-Behandlung.

Das Aussehen der Zellen und Kerne entspricht etwa SCHILLINGS Megakaryocyten, doch wurden in entsprechend gefärbten Schnitten Granulationen vermißt; das Protoplasma färbt sich mit verschiedenen Farbstoffen immer gleichmäßig.

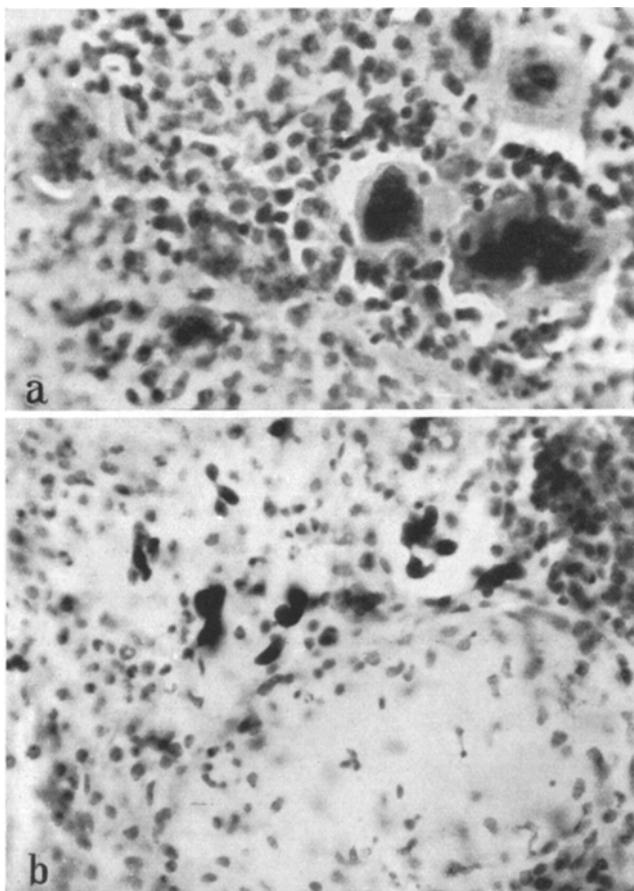


Abb. 15 a u. b. Riesige Zellen in der Milzpulpa der Maus. a Maus, 420 mg NaBr; 6 Zellen in der Pulpa. b Maus, 1 Woche nach Abbruch der Br-Behandlung; 7 riesige Zellen mit monströsen Kernen im Rande einer Nekrose (unten).

Im Verlauf der Br-Behandlung verschwinden die so beschriebenen Zellen immer mehr und mehr und es fanden sich ähnlich große oder noch größere Zellen mit ähnlichem Protoplasma, aber ganz anderen Kernen (ein Übergang der einen Zellart in die andere konnte nicht überzeugend gefunden werden) (Abb. 15). Die Kerne färben sich außerordentlich stark mit Hämalaun. Es ist unmöglich, in wenigen Worten die verblüffende Vielgestaltigkeit der Kerne zu beschreiben, und die Anzahl

von Abbildungen, die das Aussehen der Kerne belegen könnten, würde zu groß sein. Es finden sich Zellen wie Fremdkörperriesenzellen, wie die Riesenzellen in bestimmten Sarkomen oder in Epubis, Zellen mit zahlreichen runden Kernen, zusammengeballt im Zentrum oder am Rande der Zellen, Zellen mit geweihartigen, fisch-, ring-, rad- oder halbmondförmigen Kernen. Sehr bald nach Beginn der Versuche zeigt die Milz einen veränderten Aufbau, der im weiteren Verlauf der Versuche nicht nur an Intensität, sondern auch, was die Ausdehnung betrifft, deutlich zunahm. Verschwunden sind dann die Sinus, die Follikel und Keimzentren und die Pulpa ist relativ zellarm geworden und zeigt eine durchaus gleichmäßige Verteilung der kleinen, runden Milzzellen, ohne daß aber das fibröse Stützgewebe mit elastischen Fasern merklich zugenumommen hätte. Eisenpigment konnte in keinem Falle gefunden werden, die Blutgefäß scheinen, was die Wandstruktur und den Blutgehalt anlangt, nicht betroffen. Die Milzschnitte geben den Eindruck eines schweren Ödems, das die Kernarmut des Gewebes und die Größen- und Gewichtszunahme erklären würde. Um diese Zeit treten sehr unregelmäßig geformte Nekrosen auf (die früher erwähnten weißen Fleckchen), die wohl ein ähnliches Aussehen wie die Lebernekrosen aufweisen, aber nicht kreisrund sind wie jene, sondern unregelmäßig, landkartenartig, oder in schmalen oder breiten Zügen, die manchmal netzartig zusammenhängen. In den Leberschnitten konnte man trotz aller Bemühungen den naheliegenden Zusammenhang zwischen Venenthrombosen und Nekrosen nicht finden. Die Abwesenheit der Thromben in der Milz und das Auftreten ähnlicher Nekrosen macht die Unabhängigkeit beider Prozesse fast sicher.

Während aber die oben erwähnten großen atypischen Zellen an Zahl zunehmen und etwa gleichmäßig in der Pulpa verteilt sind, so daß Beziehungen zwischen diesen Zellen und den Nekrosen nicht auffallend sind, finden sich gegen Ende der Brombehandlung (400—500 mg Br) die Zellen angehäuft in der Gegend, aber nicht am Rande der Nekrosen. Aber eine Woche nach Beendigung der Br-Injektionen sieht man diese riesigen Zellen am Rande (Abb. 15b) und später in der Nekrose. Die Nekrosen scheinen dann wesentlich kleiner als früher und es hat den Anschein, als ob diese atypischen Zellen mit dem Wegschaffen nekrotischer Massen beschäftigt wären und so die Nekrose nach Beendigung der Br-Behandlung zur Ausheilung bringen würden. Denn 4 Wochen nach Abschluß der Br-Injektionen sind die Nekrosen verschwunden, die demnach in der Milz anders ausheilen als in der Leber, wo regeneriertes Lebergewebe die nekrotischen Partien ersetzt. In der Milz scheinen die Nekrosen einfach resorbiert zu werden, ohne daß sie zu Narbenbildungen geführt haben, und viele Wochen nach Beendigung der Versuche zeigt die Milz der wieder gesunden Tiere ein normales Aussehen. Nichts verrät

in den mikroskopischen Bildern, daß die Milz schwere Schädigungen erlitten hat.

*Nieren und Nebennieren.*

Die Untersuchung der Nebennieren begegnet mancher technischen Schwierigkeit. Es war von vornherein klar, daß bei diesen Organen die Lipoid-Cholestearinuntersuchungen im Vordergrund stehen mußten, daß also eine Paraffineinbettung nicht in Frage kommt. Andererseits ist die Anfertigung guter Gefrierschnitte dieser zarten und kleinen Organe auch für den Geübten keine einfache Aufgabe. Wir versuchten mehrere erst kürzlich veröffentlichte Methoden mit wasserlöslichen Einbettungsmedien (Seifen, Carbowachs, das neue Medium H.E.M.) mit den größten Enttäuschungen. Schließlich griffen wir auf eine ältere Gelatinemethode zurück, die ZWEMER empfahl und später BAKER verwendete, die wir in folgender Weise adaptierten und die uns gute Schnitte ermöglichte. Die in Formalin fixierten Organe wurden gründlich in Wasser gewaschen und kamen in 5%iger, später in 10%iger Gelatinelösung für einige Tage in den Brutofen; die Schälchen mit Gelatine wurden täglich gewechselt. Schließlich wurde das Schälchen im Eiskasten gehalten und der feste Gelatineblock herausgeschnitten, in 5%iger Formalinlösung durch 24 Std gehärtet und am Gefriermikrotom geschnitten. Die Schnitte wurden, wie üblich, aus dem Wasser mit dem Objektträger aufgefangen, das überschüssige Wasser möglichst entfernt und durch eine 0,2%ige Gelatinelösung ersetzt. Die Gefrierschnitte schwimmen nun auf der Gelatinelösung am Objektträger. Nun wird die überschüssige Gelatinelösung möglichst entfernt und die so behandelten Objektträger werden sofort für  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Std trockenen Formalindämpfen ausgesetzt.

Es ist zweckmäßig, die Objektträger in einen der üblichen gläsernen Fär betröge zu stellen, dessen Boden mit Filtrerpapier bedeckt ist, das mit 40%iger Formalinlösung getränkt ist und den Trog zugedeckt im Brutofen zu lassen. Oder vielleicht noch besser, die Objektträger mit den mit Gelatine behandelten Schnitten mit einer Klammer zu befestigen und daneben ein kleines Uhrschälchen zu setzen, in dem 1 g Pot. permang.-Kristalle sich befindet. Nun gibt man rasch  $1-\frac{1}{2}$  cm<sup>3</sup> konz. Formalin (40%) in das Uhrschälchen und stülpt über das Ganze ein Becherglas (500 cm<sup>3</sup>). Es entwickeln sich Formalindämpfe, denen man die Schnitte unter dem Becherglas für etwa  $\frac{1}{2}$  Std aussetzt. Es ist zweckmäßig, um übermäßiges Kondenswasser zu vermeiden, ein Stück Calciumchlorid zum Trocknen der Formalindämpfe neben dem Uhrschälchen unter dem Becherglas zu haben. Jetzt können die Objektträger mit den festhaftenden, flach liegenden, trockenen Schnitten wie Paraffinschnitte weiterbehandelt oder in einer 4%igen Formalinlösung beliebig lang gehalten werden. Die Schnitte wurden auf Doppelbrechung untersucht, verschieden gefärbt, Fettfärbungen verwendet, nach FEULGEN (SCHIFFS Reagens) und nach der Perjodsäure-Leukofuchsinsmethode behandelt.

Über die Befunde der Nieren und Nebennieren kann man nur wenig berichten. Die Nieren sind nicht schwerer und größer als bei normalen Tieren, und auch die Nebennieren zeigen bei Besichtigung mit freiem Auge und der Lupe keine Veränderungen.

Die histologische Untersuchung ergab durchaus normale Befunde, so daß es kaum möglich ist, beim Studium der Schnitte zu erkennen, ob das Organ einem mit Br behandelten Tier angehörte oder einem Kontrolltier.

Die Nieren mancher Tiere zeigten manchmal geringgradige perivaskuläre Infiltrate, unabhängig von den Brommengen. Immerhin ist es erwähnenswert, daß die Nebennieren unserer Br-Mäuse und -Ratten, besonders jener, die gegen Ende der Versuche geopfert wurden, also die höchsten Bromdosen erhalten hatten, nach Fixierung in 4% Formalin die chromaffinen Zellen in ihrer für Chrom charakteristischen Farbe zeigten. Die Zellen sind dann auch stärker basophil und ihr Protoplasma färbt sich mit Hämalaun intensiver als andere Zellen. Das legte den Verdacht nahe, daß Brom, so wie man das von Jodsalzen weiß, die chromaffinen Zellen in ähnlicher Weise beeinflußt wie Chromkali. Normale Nebennieren jedoch, die in einer Formalinlösung, die 5% NaBr enthielt oder in RAMON Y CAJALS Bromformalinlösung für längere Zeit fixiert wurden, zeigten die chromaffinen Zellen unbeeinflußt, ebenso wie Schnitte von formalinfixierten Nebennieren, die 24 Std vor dem Färben in einer 5%igen NaBr-Lösung belassen wurden.

Bei den Nieren und Nebennieren scheinen ähnliche Umstände zu herrschen wie bei der Schilddrüse, auf die BAUMAN, SPRINSON und MARINE aufmerksam gemacht haben. Hyperplastische Schilddrüsen mit geringem Jodgehalt besitzen mehr Br als das zirkulierende Blut, während normales Schilddrüsengewebe nicht mehr Br enthält als das Blut. Den hohen Br-Gehalt gewisser pathologischer Schilddrüsen versuchen die Untersucher durch die Annahme zu erklären, daß die Schilddrüse recht mangelhaft zwischen Jod und Brom unterscheiden kann. Hyperplastische Drüsen mit geringem Jodgehalt benützen Br in Abwesenheit von Jod und enthalten demnach mehr Br als das Blut, während normale Schilddrüsen, denen Jod in genügender Menge zur Verfügung steht, nicht mehr Brom enthalten als das Blut desselben Tieres.

Es ist als gut begründete Tatsache bekannt, daß die Nebennierenrinde neben anderen Funktionen den Na-Stoffwechsel kontrolliert. Bei den fehlenden morphologischen Veränderungen scheint die Cortex nicht irritiert zu werden, wenn Natrium als BrNa neben ClNa dem Organ zur Verfügung steht. Auch die Nieren, die die Chlorausscheidung zur Aufgabe haben, scheinen nicht zwischen Chlor und Brom zu unterscheiden und eliminieren beide Halogene in gleicher Weise ohne morphologische Schädigung.

Das Auffällige der experimentellen Bromvergiftung der Nager ist die Tatsache, daß verschiedene Organe: Gehirn, Hypophyse, Leber, Milz ziemlich schwere Veränderungen aufweisen, die alle reversibel sind. Nur für die Zeit erhöhten Bromgehaltes im Körper sind diese Veränderungen vorhanden, die später, wenn Br ausgeschieden ist, ausheilen, ohne Schädigungen zu hinterlassen. In diesem Sinn scheint die Bromvergiftung eine eigenartige Stellung in der Pathologie anorganischer Vergiftungen einzunehmen.

### Zusammenfassung.

Während der chronischen Bromvergiftung verliert Myelin die Eigenschaft, nach den üblichen Methoden gefärbt zu werden.

Die Schilddrüse zeigt so weitgehende Veränderungen im Sinne einer Unterfunktion, daß eine Reihe der Br-psychotischen Symptome als Dysthyreoidismus aufgefaßt werden sollte.

Auch die Hypophyse weist während der Bromvergiftung morphologische Zeichen einer zeitlich bedingten Unterfunktion auf.

In der Rattenleber treten im Verlauf der Bromvergiftung intracelluläre Einschlüsse auf, die mit Osmium geschwärzt, aber von Fettfarbstoffen nicht gefärbt werden.

Während der chronischen Bromvergiftung zeigt die Leber Thrombenbildung in den Venen und Nekrosen, die später durch regeneriertes Lebergewebe ausheilen.

Die Milz weist Herdnekrosen auf, die bei gleichzeitigem Auftreten sehr großer Zellen mit bizarren Kernen resorbiert werden, sobald die pathologischen Brommengen ausgeschieden sind.

Die Nieren und Nebennieren jedoch sind so wenig in Mitleidenschaft gezogen, daß angenommen werden darf, daß beide Organe kaum imstande sein dürften, zwischen NaCl und NaBr zu unterscheiden.

### Literatur.

- BAKER, F. N.: Quart. J. Microsc. Sci. **85**, 1 (1944). — BAUMAN, R., S. SPRINSON and T. MARINE: Endocrin. **28**, 793 (1941). — BERNHARDT, N., and D. UCKO: Biochem. Z. **170**, 459 (1926). — BROMAN, T.: Acta path. scand. (Københ.) Suppl. **42** (1940). — DICKIE, M.: Science (Lancaster, Pa.) **100**, 297 (1944). — Dow, R. S., and O. BERGLUND: Arch. of Neur. **47**, 1 (1942). — FEITIS, H.: Beitr. path. Anat. **68**, 297 (1921). — FOG TORBEN: Arch. of Neur. **63**, 383 (1950). — GILLMAN, T. T.: Amer. J. Digest. Dis. **19**, 211 (1952). — GOLDBERG, R., and C. CHAIKOFF: Endocrinology **46**, 91, (1950). — GOLDBERG, R., C. CHAIKOFF, S. LINDSAY and S. FELLER: Endocrinology **46**, 72 (1950). — HALLERVORDEN, J.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **150**, 201 (1940). — HASSIN, O. P.: Arch. of Neur. **7**, 589 (1922); **38**, 713 (1937). — HELLWIG, C. A.: Science (Lancaster, Pa.) **113**, 725 (1951). — KÖRNEY, S.: Arch. of Neur. **68**, 683 (1952). — KURANAMI, J.: J. of Biochem. **18**, 417 (1933). — LEVIN, M.: Bromide psychosis. Amer. J. Psychiatry **107**, 128 (1950). — LUBARSCH, O.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. I, S. 446. 1927. — LUMSDEN, C. E.: J. Neur., Neurosurg. a. Psych. **13**, 1 (1950). — MAGNUS, H.: J. of Path. **44**, 103 (1937). — MALLORY, F. B.: Quart. J. Microsc. Sci. **85**, 1 (1944). — MARGULIN, E. S.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **30**, 459 (1932). — MORRIS, N.: Endocrinology **50**, 277 (1952). — NEUFELD, A. H.: Canad. J. Res., Sect. B **14**, 160 (1935). — PERLMAN, S., N., MORTON and R. CHAIKOFF: J. of Physiol. **134**, 107 (1941). — PETTE, H.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **105**, 76 (1928). — PUTNAM, T. J., and L. ALEXANDER: Assoc. Res. Nerv. a. Ment. Dis. **18**, 562 (1938). — RAUBITSCHEK, H. V.: Virchows Arch. **322**, 461 (1952). — SCHMEISSER, H., and L. HARRIS: Amer. J. Path. **14**, 821 (1938). — SWANK, R. R., and R. F. HAIN: J. Neuropath. **11**, 280 (1952). — TANINO, F.: Biochem. Z. **241**, 392 (1931). — TOXOPEUS, M.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **154**, 247 (1930). — WILLIAMS, R., H. JAFFE and A. TAYLOR: Amer. J. Med. Sci. **219**, 7 (1950). — WYNGAARDEN, J. B., B. H. WRIGHT and M. WAYS: Endocrinology **50**, 537 (1952). — ZWEMER, R. L.: Anat. Rec. **57**, 41 (1933).

Prof. HUGO V. RAUBITSCHEK, M.D.; F.C.A.P., Crownsville, Maryland (USA.).