

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. C. KRAUSPE) und dem Forschungsinstitut Borstel, Institut für experimentelle Biologie und Medizin (Direktor: Prof. Dr. Dr. E. FREERKSEN)

Die Nebennierentuberkulose der Ratte

Von

J. KRACHT und G. MEISSNER

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 21. Januar 1964)

Die doppelseitige chronische Nebennierentuberkulose gilt als Prototyp einer isolierten Organtuberkulose. Die Symptomatik und der Ablauf des Krankheitsbildes werden lediglich durch die Lokalisation der Tuberkulose in einem lebenswichtigen Organ und nicht durch die allgemeine, d. h. extraadrenale Tuberkulose bestimmt, die nach allgemeinen Erfahrungen sogar auffallend günstig verläuft (HUEBSCHMANN, GSSELL u. UEHLINGER, SANFORD u. FAVOUR). Diesen Fakten steht eine Fülle ungelöster Fragen in der Pathogenese gegenüber. Sie erstrecken sich unter anderem auf die Bedingungen, die zur Ansiedlung der Erreger, zum Angehen der Infektion und zu den Besonderheiten des morphologischen Substrats führen. Für das Angehen der Infektion glaubte man schlagwortartig infekt-allergische Umstände, konstitutionell bedingte Krankheitsbereitschaft, Unterentwicklung des Mark-Rindenorgans bzw. Hypoplasie des chromaffinen Systems, Disposition nach vorausgegangenen Infektionskrankheiten, besondere Empfindlichkeit oder Empfänglichkeit des Nebennierengewebes, anatomische Struktur und Funktion, aber auch den biologischen Zeitfaktor und Erregereigenschaften heranziehen zu können. LÖWENSTEIN nahm zur Frage des einseitigen oder gleichzeitig doppelseitigen Beginns des Leidens an, daß durch Tuberkulose zerstörtes Nebennierengewebe als Antigen die Bildung organspezifischer Antikörper (Resorbine) auslöse und so nach dem Gesetz der sympathischen Erkrankung paariger Organe analoge Gewebsstrukturen zur nachfolgenden Erkrankung disponiere. LÖWENSTEIN setzte sich damit für die Zweitertkrankung des kontralateralen Organs ein, eine Ansicht, die auch von GUTTMAN auf Grund vergleichender morphologischer Untersuchungen vertreten wird. GSSELL und UEHLINGER weisen darauf hin, daß die Erfahrungen mit der hämatogenen Streuung grundsätzlich für die Möglichkeit einer gleichzeitigen beiderseitigen Infektion sprechen und setzen sich an Hand ihres Materials für eine einzeitige Infektion im Rahmen einer einzigen hämatogenen Streuperiode ein. Die Bearbeitung der damit aufgeworfenen Fragen wird durch die im Gegensatz zur primären idiopathischen Nebennierenrindenatrophie (sog. cytotoxische Atrophie) zunehmende Seltenheit des M. Addison tuberkulöser Ätiologie und durch die Auswirkungen einer Substitutionsbehandlung erschwert. Sie krankt auch daran, daß bisher kein mit dem Krankheitsbild des Menschen vergleichbares experimentelles Modell von Nebennierentuberkulose existiert. Durch intraadrenale Infektion von Meerschweinchen wird zwar gelegentlich ein spezifisches Substrat in den Nebennieren erzielt (SUMIYOSHI,

eigene Befunde); es tritt quantitativ aber gegenüber der allgemeinen Tuberkulose einschließlich Peritonealtuberkulose zurück. Die Nebennierenveränderungen sind unter diesen Bedingungen ein Nebenbefund und nicht Todesursache. Ebenso wenig überzeugen Befunde von SUMIYOSHI über experimentelle Nebennierentuberkulose beim Meerschweinchen zur Stütze der sympathischen Erkrankung der kontralateralen Nebenniere nach den Vorstellungen seines Lehrers LÖWENSTEIN.

In den folgenden Ausführungen wird über Nebennierentuberkulose bei der Ratte berichtet. Dieses Modell der Nebennierentuberkulose des Menschen ist insofern von Bedeutung, als es 1. bei einer mit hoher natürlicher Resistenz ausgestatteten Species erreicht wurde, 2. qualitativ der Nebennierentuberkulose beim Menschen im wesentlichen gleichzusetzen ist und weil 3. auch die extraadrenalen tuberkulösen Veränderungen bei Mensch und Ratte mit Nebennierentuberkulose im Reaktionstyp einander entsprechen.

Material und Methodik

Im Rahmen vergleichender Untersuchungen zur Virulenz und Pathogenität von echten und atypischen Mycobakterien bei verschiedenen Laboratoriumstieren und speziell zur Differenzierung von Stämmen der aviären Mycobakteriengruppe (MEISSNER) wurden unter anderen auch Sprague-Dawley-Ratten beiderlei Geschlechts im Ausgangsgewicht von etwa 80 g mit aviären Mycobakterien (Infektionsdosis 5 mg Feuchtgewicht/Tier) in die Schwanzvene infiziert. Verwendet wurden hühnervirulente typische *Mycobacterium avium*-Stämme, die aus Schlachtschweinen gezüchtet worden waren, und nicht hühnervirulente Stämme aus der aviären Mycobakteriengruppe. Die Kulturen stammten von LÖWENSTEIN-JENSEN-Eier-nährböden und waren etwa 4—6 Wochen alt. Da die spontane Ausfallsquote bis zur Versuchsdauer von etwa 1 Jahr gering war, wurden die Tiere, um den Versuch abzubrechen, nach 15—18 Monaten teils in schlechtem Allgemeinzustand getötet. Vorher war festgestellt worden, daß mit hühnervirulenten Stämmen infizierte Tiere teilweise regelmäßig Mycobakterien mit dem Harn ausschieden. Die Organe wurden makroskopisch beurteilt, Lunge, Leber, Milz, Nieren, Nebennieren, Ovarien und Hoden histologisch aufgearbeitet und mit Hämatoxylin-Eosin, nach VAN GIESON und nach ZIEHL-NEELSEN gefärbt.

Befunde

Nebennierentuberkulose

Als auffallendsten Befund heben wir das häufige Vorkommen von Nebennierentuberkulose nach Infektion mit sieben verschiedenen hühnervirulenten *Mycobacterium avium*-Stämmen heraus (Nr. der Stämme 16459/61, 1392/62, 3751/62, 3752/62, 8788/62, 568, 15 896 b). Die Ausbeute an Nebennierentuberkulose aller Stadien betrug hierbei für 16 eingehend untersuchte Tiere 75 %. Es ist zu betonen, daß nicht jeder hühnervirulente Stamm Nebennierentuberkulose bewirkt, aber auch, daß Nebennierentuberkulose niemals nach Infektion mit nichthühnervirulenten Stämmen der aviären Mycobakteriengruppe gesehen wurde. Unsere Beobachtungen beinhalten in der Mehrzahl Spätveränderungen, da die Ergebnisse nicht vorauszusehen waren und deshalb systematische Verlaufsuntersuchungen nicht vorgenommen wurden.

Makroskopische Befunde. In allen Fällen lag ein bilateraler Befall der Nebennieren vor, obwohl im Initialstadium äußerlich nicht immer erkennbar. Die Nebennieren sind zunächst weder großen- noch gewichtsmäßig verändert, so daß spezifische Veränderungen nur auf der Schnittfläche erkennbar sind und dort

in Form eines einzelnen oder mehrerer voneinander getrennter, etwa stecknadelkopfgroßer, graugelber Herde im Bereich der Mark-Rindengrenze bzw. in der mittleren Rinde, niemals aber primär im Mark angetroffen werden. Diese dehnen sich in der Folge nach allen Richtungen aus und beziehen recht bald das Nebennierenmark ein, während unter der Kapsel noch über längere Zeit ein schmäler ausgezogener bzw. einfach oder mehrfach unterbrochener Saum von Rindenrestgewebe erkennbar ist. Das Organ nimmt im weiteren Verlauf an Größe und Gewicht zu. Die Oberfläche ist dann entweder noch glatt oder später klein- bis grobhöckrig beschaffen (Abb. 1). Die Schnittfläche ist mit diffusen oder herdförmig voneinander abgegrenzten verkästen Nekrosen durchsetzt, die erst in Spätstadien Zeichen randständiger Vernarbung und teilweise auch Kalkinlagerungen aufweisen. Die Größen- und Gewichtszunahme beider Nebennieren kann das Zehnfache der Norm übersteigen. In diesen Endstadien ist ein Rindenrestgewebe nicht mehr sicher erkennbar. Über das Ausmaß dieser Veränderungen orientiert Abb. 2.



Abb. 1. Bilateral verkäste Nebennierentuberkulose der Ratte (Mycobacterium avium, hühnervirulent, Stamm Nr. 3751/62). Standardtyp nach 10monatiger Versuchsdauer



Abb. 2. Formale Genese der Nebennierentuberkulose der Ratte. Schnittflächen von Nebennieren in Initial- und Spätphase der Erkrankung. Zunehmender Parenchymchwund. Nebennierenvergrößerung durch Ausbreitung der Verkäsung. Links: Schnittfläche der Nebenniere eines Kontrolltieres (3,5fach)

Mikroskopische Befunde. Das mikroskopische Substrat der Nebennierentuberkulose der Ratte wird durch die verkäste Nekrose bestimmt. Dies besagt nicht, daß auch initiale Veränderungen notwendigerweise exsudativer Art sind, da in einem Einzelfall neben nur geringfügigen, die inneren Rindenschichten und das Mark partiell einnehmenden, mit Kerntrümmern beladenen Nekrosen auch kleine Epitheloidzellknötchen mit Lymphocytensaum in der Z. reticularis vorlagen (Abb. 3). Diese entsprechen dem extraadrenalen Substrat in Leber, Milz und Lymphknoten. Wir leiten hieraus ab, daß die Nebennierentuberkulose wahrscheinlich granulierend beginnt und erst in einer zweiten Phase in die

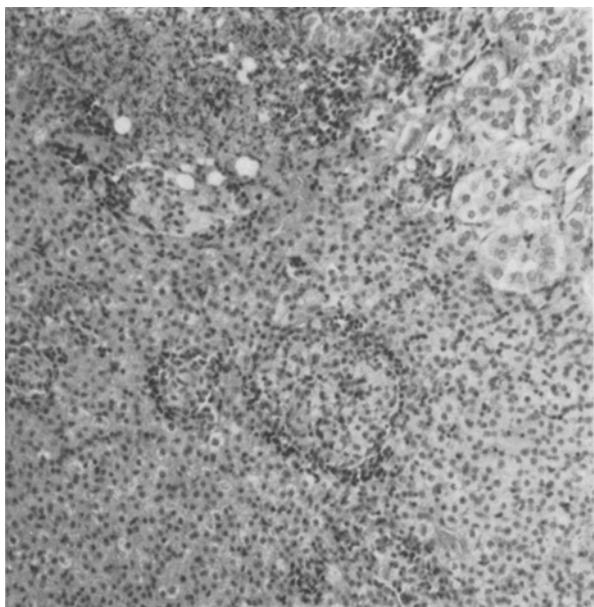


Abb. 3. Initiale tuberkulöse Veränderungen im Bereich der Mark-Rindengrenze. Kleine granulierende Tuberkel mit Lymphocytenraum in der Z. reticularis. Mit Kerntrümmern beladene verkäste Nekrose links oben, Nebennieremark rechts oben (H.-E, 120fach)

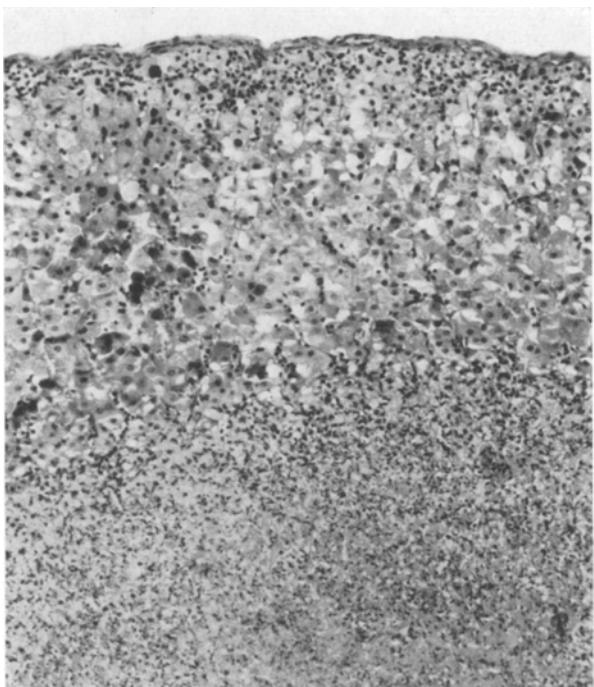


Abb. 4. Scharfe Trennung von verkäster Nekrose und noch intaktem Rindengewebe. Kein spezifischer Granulationsgewebswall. Keine Ansätze zu Demarkierung bzw. Organisation der Nekrose (van Gieson, 126fach)

exsudativ-nekrotisierende Form umschlägt, doch wird diese Annahme erst in Verlaufsuntersuchungen entschieden werden können. Die verkästen Nekrosen enthalten im Anfangsstadium massenhaft Tuberkelbakterien, dehnen sich mark- und rindenwärts aus und sind jeweils ziemlich scharf und ohne Zwischenschaltung eines Granulationsgewebes vom Rinden- oder Markgewebe getrennt (Abb. 4). Mark und Rinde werden in die Nekrose in gleicher Weise einbezogen. Das Rindenparenchym wird hierdurch zunehmend reduziert. Z. glomerulosa und äußere Z. fasciculata bleiben am längsten erhalten, bis zungenförmige Nekroseausläufer den noch intakt gebliebenen Parenchymring sprengen und die Kapsel erreichen. Bei fortgeschrittenem Parenchymschwund werden Ansätze zur Rindenregeneration in Form vermehrter Kernteilungsfiguren, Riesenkernen und unter Umständen kleinknotigen Hyperplasien erkennbar, die schließlich auch in die Verkäsung einbezogen werden. Bis zu dieser Phase verläuft die Nebennierentuberkulose parasitär. Reaktive Veränderungen oder auch nur Ansätze für die Ausbil-

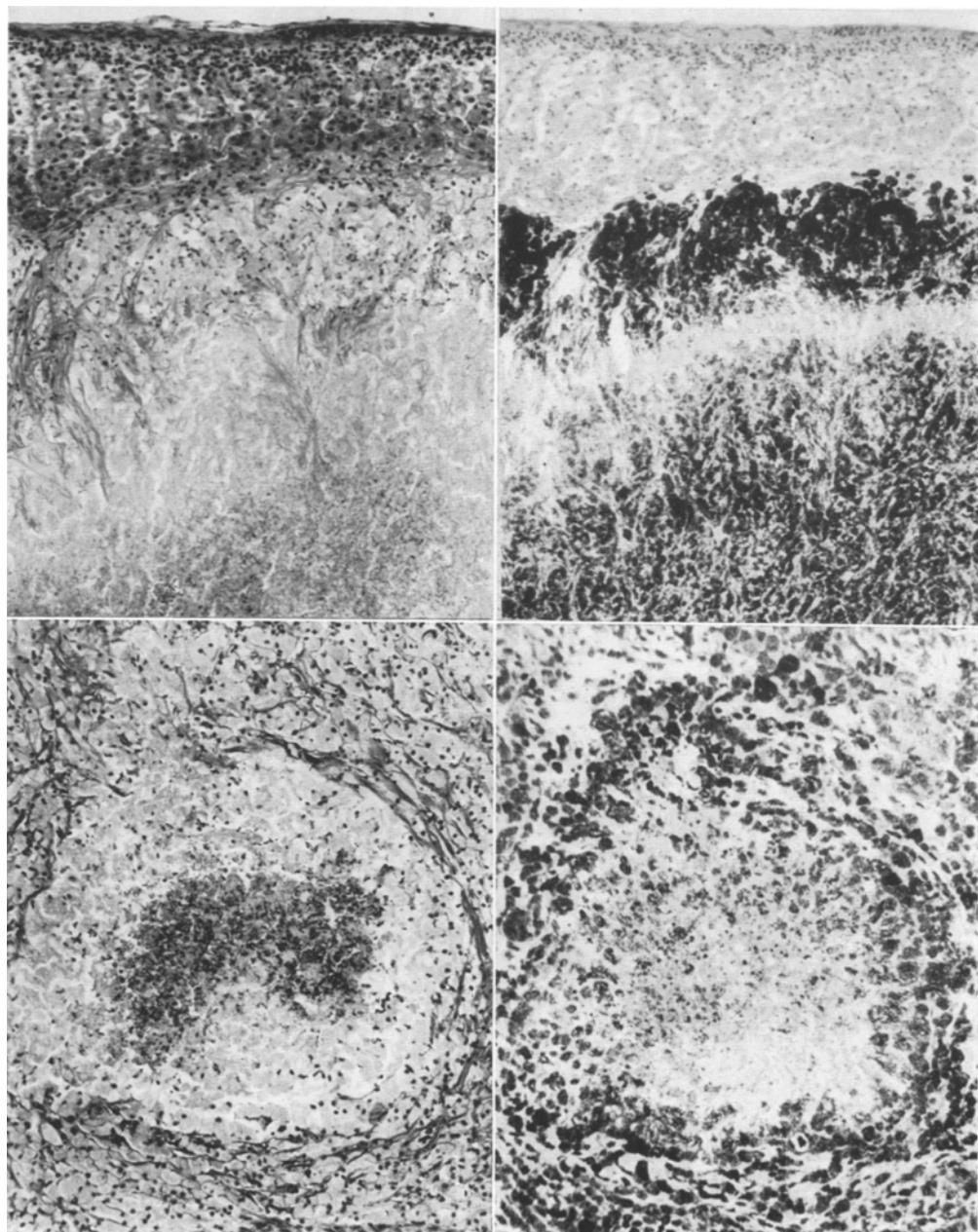


Abb. 5. Oben: Demarkierung der Nekrose durch einen Fasern bildenden mit Tuberkelbakterien über-speicherten Schaumzellenwall. Bakterienarmer Saum zwischen Histiocytens und Nekrosezentrum (links van Gieson, rechts Ziehl-Neelsen, 113fach). Unten: Allseitige schaumzellige Begrenzung und Durchsetzung eines verkästen Herdes. Zunehmende Bakterienverarmung der Nekrose. Erreger-anreicherung in an Virchow-Zellen erinnernde Histiocytens (links: van Gieson, rechts Ziehl-Neelsen, 113fach)

dung eines spezifischen oder unspezifischen Granulationsgewebes fehlen. Dieses ändert sich, wenn die Nekrosen die äußere Rinde erreicht haben. Unter dem noch

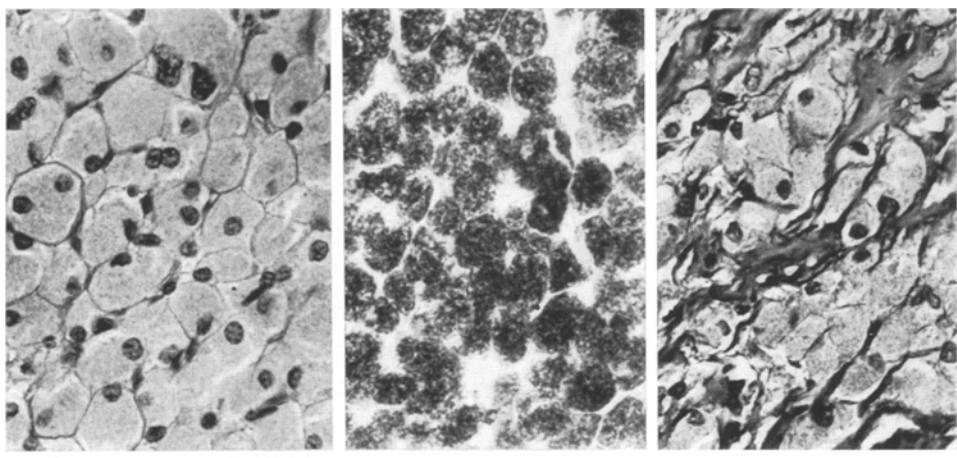


Abb. 6. a Histiocytäre, teils mehrkernige Schaumzellen in der Peripherie verkäster Nekrosen bei Nebennierentuberkulose der Ratte (van Gieson, 454fach). b Intracelluläre Tuberkelbakterienanreicherung in gleichen Strukturen (Ziehl-Neelsen. c Faserbildung in histiocytären Schaumzellen (van Gieson, 454fach)

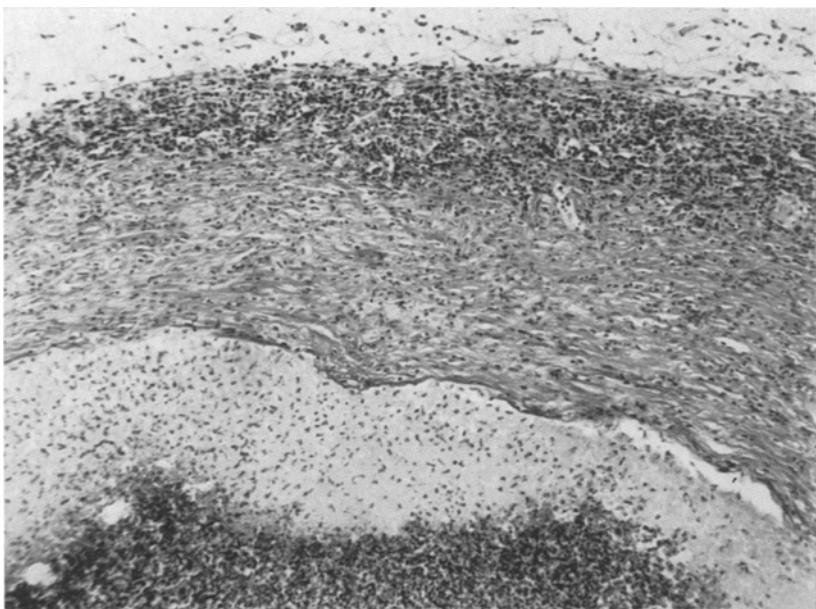


Abb. 7. Totalschwind des Rindengewebes. Zeichen von Defektheilung. Zunehmende Sklerosierung des die Nekrose umgebenden Histiocytenwalls. Chronische Periadrenalitis. Von der Nebennierenkapsel ausgehende äußere kollagene Bindegewebeskapsel (van Gieson, 126fach)

intakten, wenn auch transformierten Glomerulosa-äußeren Fasciculata-Komplex, etwa dem Gebiet der sudanophoben Zone entsprechend, bilden sich schaumzellartige Strukturen aus, die die zentralen Nekrosen wallartig umgeben. Diese Zellen sind durch ein großes, teils wabenartiges Cytoplasma und durch unterschiedlich große, teilweise randständig angeordnete Kerne ausgezeichnet. Sie erinnern zunächst auch an endokrines Gewebe, so daß der Eindruck entstehen

könnte, es handele sich um eine Metamorphose von Rindenepithelien. Tatsächlich liegen mesenchymale Elemente vor, deren Zelleib massenhaft Tuberkelbakterien enthält. Die phagocytotische Potenz dieser epitheloiden Zellen im engeren Sinne muß so groß sein, daß — bakterioskopisch verfolgbar — eine zunehmende Bakterienentleerung der Nekrose stattfindet. Die Masse der Erreger ist schließlich im Schaumzellenwall angereichert, welcher nun nicht nur in der äußeren Rinde vorkommt, sondern auch andere intracorticale Herde allseitig umgibt (Abb. 5). Die Schaumzellen ähneln in vielen Einzelheiten den Virchowzellen bei der Lepra und enthalten, gemessen an ihrem Bakterienreichtum, wenig oder kaum Lipoide (Abb. 6). In späteren Phasen kann hieraus ein pseudoxanthomatöses Granulationsgewebe mit Nadellücken und Riesenzellen entstehen, in jedem Falle aber werden Fasern gebildet, die schließlich zur Kollagenisierung und Sklerosierung des Histiocytenwalls führen. Mit der Eliminierung restlichen Rindengewebes setzen auch reparative Leistungen von der Kapsel aus ein. Sie bestehen in einem unspezifischen lymphocytären und capillarreichen Granulationsgewebe, das zur Kapselverdickung und zur Periadrenalitis führt (Abb. 7).

Zur Frage nach der Gleichartigkeit oder nach etwaigen Seitenunterschieden des histologischen Substrats muß für fortgeschrittene Stadien eine grundsätzliche Identität in quantitativer und qualitativer Hinsicht betont werden. Lediglich in einem Falle sahen wir eine bereits fortgeschrittene Verkäsung mit randständiger Sklerosierung in der rechten Nebenniere, während links nur eine kleine, von der Reticularis auf das Mark übergreifende Verkäsung und in deren näherer und weiterer Umgebung multiple kleine Epitheloidzellknötchen vorlagen.

Extraadrenale Tuberkulose

Makroskopische Befunde. Gemessen an den Veränderungen der Nebennieren ist der tuberkulöse Befall anderer Organe äußerst gering. Dies gilt besonders für Leber und Milz, die in den meisten Fällen keine Herde enthielten, während sich die Beurteilung der Lungen im Hinblick auf die bei alten Ratten häufig vorkommenden unspezifischen Herdpneumonien unsicher gestaltete. Unter den großen parenchymatösen Organen waren die Nieren am ausgeprägtesten verändert und enthielten verschiedentlich multiple bis über stecknadelkopfgroße Herde in Rinde und Mark. Nierentuberkulose ohne Nebennierentuberkulose wurde niemals festgestellt. Nebennierentuberkulose muß aber nicht notwendigerweise mit Nierentuberkulose einhergehen. Lymphknoten, Hoden, Nebenhoden und Ovarien zeigten keine Abweichungen von der Norm.

Mikroskopische Befunde. Im Gegensatz zu den Nebennieren wurden exsudative tuberkulöse Veränderungen in Lungen, Leber und Milz stets vermißt. Die insgesamt geringfügigen Veränderungen bestehen ausschließlich aus kleinen granulierenden Tuberkeln mit epitheloidzelligen Elementen klassischer Form und schmalem oder fehlendem Lymphocytensaum. Schaumzellenstrukturen wurden hier stets vermißt. Das Nierensubstrat nimmt eine gewisse Mittelstellung zwischen den Befunden in Leber, Milz und Lunge einerseits und der Nebennierentuberkulose andererseits ein. Neben granulierenden Knötchen kommen hier auch gemischtformige Veränderungen mit verkästen und granulierenden Anteilen vor, die jedoch stets eine Tendenz zur Vernarbung aufweisen. Auf die Besonderheiten dieses

Substrats soll in einer späteren Mitteilung eingegangen werden. In abdominalen und thorakalen Lymphknoten handelte es sich um eine diskrete Epitheloidzell-tuberkulose. In Hoden, Nebenhoden und Ovarien boten sich keine Anhaltspunkte für Tuberkulose.

Besprechung

Mit hühnervirulenten Stämmen der aviären Mycobakteriengruppe wurde bei weißen Ratten nach i.v. Injektion Nebennierentuberkulose erzeugt. Hinsichtlich der Identität des morphologischen Substrats in den Nebennieren (verkäste Tuberkulose), der Geringfügigkeit und Benignität der extraadrenalen Veränderungen und der Chronizität des Verlaufs ergeben sich Parallelen zur Nebennierentuberkulose des Menschen. Damit sind die Voraussetzungen gegeben, an einem experimentellen Modell offene Fragen in der Pathogenese der Nebennierentuberkulose zu bearbeiten. Sie werden sich in erster Linie auf die Präzisierung der hierbei beteiligten mikro- und makroorganismischen Faktoren zu erstrecken haben. Daneben wird es aber auch möglich sein, die Frage nach dem gleichzeitigen Befall beider oder der späteren Erkrankung der kontralateralen Drüse zu klären, Therapieprobleme anzugehen und die inkretorischen Regulationen bei dieser Form von Nebennierenrindeninsuffizienz in ihren Auswirkungen auf andere endokrine Organe zu analysieren.

In dem Versuch, die beschriebenen Veränderungen zu deuten, ist davon auszugehen, daß sie bei einer Species erzielt wurden, die sich gegenüber Tuberkuloseinfektionen auf Grund ihrer hohen natürlichen Resistenz weitgehend refraktär verhält. (Ältere Literatur s. bei STEINBACH.) Die Erreger vegetieren in der Ratte zunächst in phagocytierter Form, ohne zur Erkrankung zu führen, behalten aber ihre Virulenz für die üblicherweise in der Tuberkuloseforschung verwendeten Laboratoriumstiere. Erst nach längerer Versuchsdauer entstehen geringfügige und nur nach Anwendung höchster Infektionsdosen auch schwere Organ tuberkulosen. MEISSNER gibt zur Virulenz genuiner und atypischer Mycobakterien bei der Ratte nach i.v. Infektion an, daß mit Typ *humanus*, *bovinus* oder *avium* (Infektionsdosis 5 mg Feuchtgewicht/Tier) nach 4 Monaten jeweils eine leichte Organ tuberkulose erreicht wird. Nebennierentuberkulose wurde in länger als einem Jahr währenden Versuchen nur nach Infektion mit hühnervirulenten Stämmen von *Mycobacterium avium*, nicht dagegen nach Infektion mit nicht hühnervirulenten Varianten dieses Typs bzw. mit Typus *humanus* oder *bovinus* gesehen. Da die makroorganismischen Voraussetzungen für die Entstehung von Nebennierentuberkulose unter den genannten Bedingungen die gleichen sein sollten, Nebennierentuberkulose aber nur mit Stämmen eines bestimmten Typs erzielt wurde, liegt der Gedanke nahe, für diesen Typ besondere Erregerqualitäten zu fordern, die zumindest das Haftenbleiben der eingebrachten Keime und das Angehen der Infektion in den Nebennieren ermöglichen. Die Basis hierfür könnte auf einer besonderen Organaffinität beruhen, da bekannt ist, daß Verteilung und pathologische Leistung verschiedener Mycobakterientypen und -stämmen in den Organen verschiedener Species variieren können (FREERKSEN). Aus diesen Überlegungen leitet sich die Forderung nach Typenbestimmungen bei Nebennierentuberkulose des Menschen ab, zumal hierüber keine Sammelergebnisse vorliegen.

Wenn nach diesen Ausführungenerregerbiologische Eigenschaften für den Nebennierenbefall im Experiment wahrscheinlich, aber keineswegs konkret umrissen sind, interessieren auf der Seite des Makroorganismus die Gründe für den Dimorphismus zwischen adrenaler und extraadrenaler Tuberkulose. Man darf annehmen, daß die Infektion in allen befallenen Organen erst nach längerer Latenzzeit angeht. Hierbei handelt es sich um epitheloidzellige Knötchen, die diese Struktur im weiteren Verlauf in den meisten Organen beibehalten, während das Nebennierensubstrat zur verkästen Nekrose modifiziert wird. Mit gemischt-förmigen exsudativ-granulierenden Veränderungen und Tendenz zur Vernarbung nimmt die Niere zwischen diesen Extremen eine Mittelstellung ein. Die Gründe hierfür könnten matrix-bedingt sein, im Falle der Nebenniere aber auch auf örtlichen hormonalen Einflüssen beruhen. Da die Ratte ein Corticosteronbildner ist, muß erörtert werden, inwieweit die Mesenchym- und antiphlogistische Wirkung dieses Hormons am Ort seiner Bildung und Sekretion eine einmal angegangene Infektion direkt oder indirekt zu beeinflussen vermag. Die Grundlagen hierfür sind von LURIE u. Mitarb. sowie von FRENKEL erarbeitet worden. LURIE u. Mitarb. haben festgestellt, daß die Phagocytose von Tuberkelbakterien unter Cortisoneinfluß verstärkt ist, so daß Tuberkelbakterien schneller aus dem Blut eliminiert werden. Ihre intracelluläre Verdauung ist außerdem gehemmt. Diese Autoren sehen in der gesteigerten phagocytotischen Aktivität und in der verzögerten Digestion von Tuberkelbakterien einen der signifikantesten Effekte pharmakodynamischer Cortisonwirkung auf die Makrophagen. Obwohl nicht zwingend vergleichbar, finden diese mit anderer Methodik gewonnenen Ergebnisse in den bakterioskopischen Befunden an Schaumzellenstrukturen der Nebennierentuberkulose der Ratte eine plastische Bestätigung. In Untersuchungen über Nebennierennekrosen durch Besnoitia jellisoni beim Goldhamster konnte FRENKEL zeigen, daß die Vermehrung dieser Protozoen in der Nebenniere von der funktionellen Rindenaktivität gesteuert wird. Der Autor vertritt die Ansicht, daß die Vermehrung der Erreger durch die lokale Corticoidkonzentration permissiv gefördert wird. Durch Hypophysektomie oder bei Unterfunktion des Hypophysen-Nebennierensystems durch Corticoidzufuhr würde die Vermehrungsfreudigkeit der Keime in den Nebennieren gehemmt, durch zusätzliche ACTH-Gaben dagegen wieder gefördert. Die Entstehung von Nekrosen stände wiederum in direkter Proportionalität zur Keimzahl. Da die Corticoide selbst als Substrat für den Erregerstoffwechsel ausscheiden, postuliert FRENKEL eine corticoid-bedingte Abnahme der erworbenen oder natürlichen Immunität in den Nebennieren, wodurch Ablauf und Substrat einer Infektion in diesem Organ bestimmt würden. Ein ähnlicher Corticoidmechanismus wird von FRENKEL für Nebennierennekrosen bei Tuberkulose, Histoplasmose, Coccidiomycose, Cryptococcose, Blastomycose, Cytomegalie sowie bei Herpes simplex und Varicellen-Infektionen des Menschen erörtert. Es liegt nahe, diese Vorstellungen auf die Nebennierentuberkulose der Ratte zu übertragen. Aus der Erregerquantität, der verkästen Nekrose und dem weitgehenden Fehlen mesenchymaler Reaktionen bis zur Zerstörung des corticosteronbildenden Fasciculata-Reticularis-Komplexes kann eine örtliche hormonale Einflußnahme nach dem Prinzip der Cortisonwirkung abgeleitet werden. Da die hierfür vorgebrachten Argumente zwar plausibel, aber indirekter Art sind, werden weitere Untersuchungen zur Stütze dieser Annahme

erforderlich sein. Da die hormonale Konstellation in der Nebenniere nach Infektion mit anderen Mycobakterientypen, die nicht zur Nebennierentuberkulose führen, aber die gleiche ist, kann der Corticoidmechanismus nicht als allein verantwortlicher Faktor für das Resultat Nebennierentuberkulose gelten.

Unsere vorläufige Deutung der Nebennierentuberkulose der Ratte geht dahin, daß an ihrer Entstehung mikro- und makroorganismische Faktoren beteiligt sind. Beide Seiten des Geschehens sind noch unzureichend definiert. Erregereigenschaften dürften in erster Linie für das Haftenbleiben der Keime und für das Angehen der tuberkulösen Infektion in der Nebenniere verantwortlich sein. Danach wird das morphologische Substrat durch makroorganismische Einflüsse zur verkästen Nekrose modifiziert. Der weitere Ablauf und das Substrat der angegangenen Infektion werden via Keimzahl und Hemmung mesenchymaler Reaktionen durch örtliche hormonale Einflüsse mitbestimmt werden. Erst nach Eliminierung der Corticosteronbildungsstätten treten nennenswerte reparative Leistungen und Ansätze zur Defektheilung auf.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, daß die Ratte für das beschriebene Modell und wahrscheinlich auch für isolierte Organtuberkulosen anderer Lokalisation deshalb besonders geeignet zu sein scheint, weil ihre natürliche Resistenz dem vorzeitigen Tod der Versuchstiere an allgemeiner Tuberkulose vorbeugt. Da dies unter den genannten Aspekten wünschenswert ist, dürfte diese Species als Versuchstier in der experimentellen Tuberkuloseforschung an Bedeutung gewinnen.

Zusammenfassung

Bei Ratten wurde mit hühnervirulenten Stämmen der aviären Mycobakteriengruppe eine bilaterale verkäste Nebennierentuberkulose nach Art der isolierten Organtuberkulose erzeugt. Der tuberkulöse Befall anderer Organe ist vergleichsweise minimal. Mit Ausnahme der Niere, in der exsudativ-granulierende Veränderungen vorkommen, liegt extraadrenal eine granulierende Tuberkulose vor. Nach Nebennierensubstrat, Geringfügigkeit der allgemeinen Tuberkulose und chronischem Verlauf bestehen Parallelen zum gleichen Krankheitsbild des Menschen. Zur Deutung dieses für die Bearbeitung offener Fragen in der Pathogenese der Nebennierentuberkulose geeigneten experimentellen Modells wird ein Zusammenwirken mikro- und makroorganismischer Faktoren angenommen. Für das Angehen der Infektion in der Nebenniere werden besondere erregerbiologische Eigenschaften gefordert. Makroorganismische Einflüsse und unter diesen besonders die örtliche Corticosteronwirkung dürften für den weiteren Ablauf der Infektion und für den Substratwandel in der Nebenniere maßgeblich sein.

Adrenal Tuberculosis in the Rat

Summary

A bilateral caseating adrenal tuberculosis, similar to isolated organ tuberculosis, was produced in rats with strains of the avian mycobacterium group which were virulent for chickens. The tuberculous involvement of the other organs was comparatively minimal. With the exception of the kidney, in which exudative and granulating changes occurred, extra-adrenally there was a granulating tuberculosis. Because of the adrenal involvement, the insignificant general

tuberculosis, and the chronic course, there were parallels with the same disease picture in humans. In interpreting this appropriate experimental model for the study of unanswered questions in the pathogenesis of adrenal tuberculosis it may be assumed that there is an interplay of micro- and macro-organismic factors. For the development of the infection in the adrenal, special biological properties of the mycobacterium are required. Macro-organismic influences, especially the local corticosteroid effect, may well be decisive for the further progress of the infection and for the change in the substrate in the adrenal.

Literatur

- FREERKSEN, E.: Persönliche Mitteilung.
- FRENKEL, J. K.: Effects of hormones on the adrenal necrosis produced by *Besnoitia jellisoni* in golden hamsters. *J. exp. Med.* **103**, 375 (1956).
- Pathogenesis of infections of the adrenal gland leading to Addison's disease in man: the role of corticoids in adrenal and generalized infection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **84**, 391 (1960).
- Infections involving the adrenal cortex. In H. D. MOON: *The adrenal cortex*. New York: P. B. Hoeber, Inc. 1961.
- GSELL, O., u. E. UEHLINGER: Tuberkulöser Morbus Addison. *Beitr. Klin. Tuberk.* **83**, 121 (1933).
- GUTTMAN, P. H.: Addison's disease, a statistical analysis of 566 cases and a study of the pathology. *Arch. Path.* **10**, 742, 805 (1930).
- HUEBSCHMANN, T.: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. In: *Tuberkulose und ihre Grenzgebiete in Einzeldarstellungen*, Bd. V. Berlin: Springer 1928.
- LÖWENSTEIN, E.: Die Tuberkulose als Organsystem-Erkrankung. *Wien. klin. Wschr.* **36**, 549 (1923).
- LURIE, M. B., P. ZAPPASODI, A. M. DANNENBERG jr., and E. CARDONA-LYNCH: Constitutional factors in resistance to infection; the effect of cortisone on pathogenesis of tuberculosis. In: G. SHWARTZMAN: *The effect of ACTH and cortisone upon infection and resistance*. New York: Columbia University Press 1953.
- — — and I. B. SWARTZ: Constitutional factors in resistance to infection effect of cortisone on pathogenesis of tuberculosis. *Science* **113**, 234 (1951).
- MEISSNER, G.: Local pathogenicity and virulence of atypical mycobacteria compared with genuine tubercle bacilli. *Bull. int. Un. Tuberc.* **30**, 202 (1960).
- Vorkommen und Eigenschaften (bakteriologisch und tierexperimentell) von atypischen Mycobakterien. *Jber. Borstel* **5**, 408 (1961).
- SANFORD, J. P., and C. B. FAVOUR: The interrelationships between Addison's disease and active tuberculosis: a review of 125 cases of Addison's disease. *Ann. intern. Med.* **45**, 56 (1956).
- STEINBACH, M. M.: Experimental tuberculosis in the albino rat. *Amer. Rev. Tuberc.* **26**, 52 (1932).
- SUMIYOSHI, Y.: Über das Krankheitsbild der Nebennierentuberkulose beim Meerschweinchen. *Z. Tuberk.* **40**, 254 (1924).
- Die Nebennierentuberkulose als Organsystemerkrankung. *Z. Tuberk.* **41**, 325 (1924).

Prof. Dr. J. KRACHT, 2000 Hamburg 20,
Pathol. Institut der Universität,

Prof. Dr. G. MEISSNER, 2061 Borstel,
Forschungsinstitut Borstel, Institut für exper. Biol. u. Med.