

AUS DEM LABORATORIUM DER UNIVERSITÄTSNERVENKLINIK TARTU  
DIREKTOR PROF. DR. MED. *I. PUUSEPP*

---

**ÜBER DIE HISTOPATHOLOGISCHEN  
VERÄNDERUNGEN IM ZENTRALNERVENSYSTEM  
BEI EXPERIMENTELLER NEBENNIEREN-  
INSUFFIZIENZ**

VON

**JOHANNES RIVES**

---

(MIT 16 MIKROPHOTOGRAPHISCHEN AUFNAHMEN)

---

TARTU (DORPAT) 1928



## I. Einiges über die Beziehungen zwischen Gehirn und Nebennieren.

Der bei anencephalen menschlichen Missgeburten konstante Befund von Hypoplasie, resp. Agenesie der Nebennieren war der erste und hauptsächlichste Grund für die Annahme, dass zwischen Gehirn und Nebennieren irgendwelche besondere Beziehungen vorhanden sein müssen. Dieser Gedanke ist bereits verhältnismässig alt, denn als noch nichts über die Funktion und die Aufgabe der Nebennieren im Organismus bekannt war, war schon von pathologisch-anatomischer Seite festgestellt worden, dass angeborene Entwicklungsfehler des Gehirns, wie Anencephalie, Hemicephalie u. a. gleichzeitig mit Hypoplasie oder gar Agenesie der Nebennieren vorkommen. In seiner Übersicht über die den Nebennieren gewidmeten Arbeiten bekennt Caillaud im Jahre 1819 öffentlich, dass es den Anatomen nicht gelungen ist, die Bestimmung der Nebennieren zu erhellen, und das Problem der Nebennieren seit der Zeit, da Eustachius erstmalig dieselben erwähnte, keine weitere Förderung erfahren hat. Damals war jedoch schon von mehreren Autoren Hypo- und Aplasie der Nebennieren bei Anencephalen beschrieben worden. So haben als erste im 18. Jahrhundert Vogli, Winslow, Hewson, Sömmerring, Monro und am Anfang des 19. Busch, Tiedemann und Otto Unterentwicklung und Fehlen der Nebennieren bei angeborenen Gehirndefekten verzeichnet. Weiterhin wurden solche Fälle schon häufiger in der Literatur erwähnt, und Rayer weist darauf hin, dass die Aplasie oder Hypoplasie der Nebennieren bei Anencephalen die einzige ernstlicheres Interesse verdienende Anomalie der Nebennieren sei, da diese Erscheinung in zahlreichen Beobachtungen ihre Bestätigung gefunden habe. Bergmann meint, dass die gleichzeitige Aplasie von Nebennieren und Gehirn keine zufällige Erscheinung sei, sondern dass zwischen diesen Organen feste Beziehungen irgendwelcher Art bestehen müssen. Auch J. F. Meckel ist das gleichzeitige Auftre-

ten von Nebennierenhypoplasie und Anencephalie nicht unbekannt. In seinem Handbuch der Pathologischen Anatomie vom Jahre 1842 schreibt er, dass bei Fällen von fehlerhaft entwickeltem Gehirn auch die Nebennieren entweder kleiner als gewöhnlich sind oder gänzlich fehlen. Meckels Vater fand bei 6 anencephalen Föten abnorme Kleinheit der Nebennieren, und Meckel selbst stellte an neun solcher Föten zweimal Nichtvorhandensein der Nebennieren fest. Immerhin sind in der älteren Literatur auch Fälle von Anencephalie mit vollkommen normal entwickelten Nebennieren zu finden. Davon berichten Klein, Weber sowie Knackstedt, und Klebs meint in seiner allgemeinen Zusammenfassung, dass Unterentwicklung oder Fehlen der Nebennieren nicht in allen Fällen von Anencephalie und Hemicephalie zu finden sei.

Bis zur gegenwärtigen Zeit ist eine grosse Anzahl von angeborenen Hirndefekten mit Hypo- und Aplasie der Nebennieren beschrieben worden, denn die eigenartige Verknüpfung dieser beiden Erscheinungen hat immer wieder die Aufmerksamkeit der Wissenschaftler auf sich gelenkt und ihr Interesse gefesselt. Die späteren Untersuchungen des Phänomens sind daher bereits eingehender und begnügen sich nicht mehr mit einer einfachen Feststellung der Tatsachen, sondern streben danach, auch die Ursache der mangelhaften Entwicklung der Nebennieren bei den Hirndefekten aufzudecken.

Lomer verfügte über ein Material von 17 zur Sektion gekommenen Hemicephalen. In 7 dieser Fälle fehlten die Nebennieren vollständig, in 5 waren sie rudimentär und in den übrigen 5 hypoplastisch. Die 17 Fälle beweisen nach der Meinung des Autors vollkommen klar, dass die Unterentwicklung der Nebennieren bei Hemicephalen eine gewöhnliche Erscheinung ist, die zu der Annahme nötigt, dass zwischen dem Zentralnervensystem einerseits und den reichlich mit Nerven und Ganglienzellen versehener Nebennieren andererseits ein gewisses Abhängigkeitsverhältnis besteht. Weigert fand in allen Fällen von Hemicephalie nur eine mehr oder weniger ausgesprochene Hypoplasie und keinmal gänzlich Fehlen der Nebennieren. Die Hypoplasie betrifft sowohl Rinden- als auch Marksubstanz in gleicher Weise. In einem Falle stellte Weigert Fehlen des oberen sympathischen Halsganglions fest, was zur Annahme führte, dass die Nebennierenhypoplasie hier durch das Nichtvorhanden-

sein der Verbindung zwischen dem zentralen und peripheren Teil des Sympathikus bedingt war. Weigert ist der Anschauung, dass auch in den übrigen Fällen von durch Hirndefekte begleiteter Nebennierenhypoplasie eine genügend durchgeführte, ins einzelne gehende Untersuchung imstande ist, diesen Grundfehler im Nervensystem, der die Hypoplasie der Nebennieren bedingt, aufzudecken. Damit lenkte Weigert die Aufmerksamkeit auf den Sympathikus als Grundursache der Hypoplasie, und in den danach veröffentlichten Beobachtungen von Nebennierenhypoplasie ist es nie verfehlt worden, auch den Sympathikus eingehend zu untersuchen. So hat Biesing 18 Fälle von Nebennierenmissbildung untersucht und das sympathische Nervensystem stets fehlerlos entwickelt gefunden. Liebmann studierte Fälle von Hernio- und Hydrocephalie, die der Missbildung des Gehirns nach der Hemicephalie nahestanden, und fand die Nebennieren hypoplastisch bei vollkommen normal entwickeltem Sympathikus. Magnus präparierte an 13 Hemicephalen den sympathischen Grenzstrang und das Ganglion coeliacum ohne jemals Alterationen in denselben feststellen zu können. Zander veröffentlichte 56 Fälle von Hirnmissbildungen bei 19 männlichen und 37 weiblichen Monstren, wo die Nebennieren zu geringe Dimensionen und unternormales Gewicht aufwiesen. Auf Grund dieser Fälle konstatierte Zander, dass der Grad der Unterentwicklung der Nebennieren in keinem richtigen Verhältnis zum Ausmass des Hirndefektes steht. Sie tritt nur in den Fällen von Hirnmissbildung auf, wo das Stirnhirn fehlt, ungeachtet der vielleicht guten Entwicklung der übrigen Hirnteile. Umgekehrt tritt keine Anomalie der Nebennieren auf, wenn die hinteren Hirnteile allein geschädigt sind und das Frontalhirn normal ist. Diesen Versuchen nach hat es den Anschein, als ob dem Stirnhirn eine besondere Wichtigkeit für die normale Entwicklung der Nebennieren zuzuerkennen sei. Zander hat auch in vielen Fällen von Hemicephalie erfolglos nach Läsionen des Sympathikus gesucht; in 8 Fällen von Hydrocephalie fand er auch in den Nebennieren keinerlei Abweichung von der Norm.

Auf einen Standpunkt, der dem von Weigert, Zander und ihren Anhängern in der Frage der gleichzeitigen Hypoplasie von Nebennieren und Zentralnervensystem eingenommenen diametral entgegengesetzt ist, stehen Alexander und Alessandrini. Alexander meint, dass die Hypoplasie der Nebennieren der primäre

Fehler sei, der sekundär die Missbildung des Gehirns nach sich ziehe. Er versucht seine Behauptung durch seine Untersuchungen über den Lecithingehalt der Organe zu stützen. Er fand, dass Zentralnervensystem und Nebennieren die lecithinreichsten Gebilde im Organismus sind. Wie seine Versuche zeigten, enthielt die graue Hirnsubstanz des Kalbes zweimal soviel Lecithin, wie die weisse. Daraus schliesst er, dass das Lecithin der Nebennieren für die normale Tätigkeit der Ganglienzellen notwendig und sein Fehlen, das bei der Nebennierenhypoplasie als sehr wahrscheinlich imponiert, von schädigender Wirkung auf das Gehirn ist. Aus dieser Anschauungsweise ergibt sich, dass Alexander in der Lecithinbildung die Aufgabe der Nebennieren sieht. Weiterhin hat derselbe Autor alle in der Literatur beschriebene Fälle von Hypoplasie und Aplasie der Nebennieren bzw. des Zentralnervensystems verglichen und gefunden, dass sich keine einzige Beschreibung von Nebennierenunterentwicklung findet, in der nicht auch verschiedene Defekte des Gehirns oder Rückenmarks konstatiert worden wären. Es fanden sich wohl Fälle, in denen das Gehirn trotz Intaktheit der Nebennieren Defekte aufwies, doch wäre dieses damit zu erklären, dass ausser Lecithinmangel noch eine ganze Reihe anderer Momente denkbar sind, die auch bei vollkommen tadellosen Nebennieren die Entwicklung des Gehirns schädigen können.

Ulrich hat einen 72-jährigen Patienten beschrieben, dessen unterentwickelte Nebennieren sich unter der Nierenkapsel am oberen Ende der entsprechenden Niere befanden und zu radförmigen Läppchen von kaum 0,5—1 mm. Dicke zusammengedrängt waren. Sie bestanden nur aus zwei Rindenschichten, die durch eine schmale bräunliche Zellenzone voneinander geschieden waren. Die Markschiicht fehlte vollständig. Im Gehirn des Patienten, der im Leben Symptome von Idiotie gezeigt hatte, fand sich eine diffuse Sklerose der Medulla oblongata und der Brücke, allgemeine Hirnatrophie mit Ödem und chronischer Leptomeningitis.

Czerny versuchte durch Experimente das Zustandekommen des Hydrocephalus klarzustellen und injizierte weissen Ratten Berlinerblau in die Hirnventrikel. Er fand, dass der Farbstoff zuerst in einem Lymphgefäss auftrat, welches einen Ast an die Nebennieren abgab. Dieser Umstand lenkte sein Augenmerk auf den Zustand der Nebennieren bei Hydrocephalie. Im Zusammenhang damit wurden von Czerny 5 Fälle von ausgebilde-

tem Hydrocephalus bei 5—21 Monate alten Kindern beschrieben, wo die Nebennieren makroskopisch normal erschienen, sich bei der mikroskopischen Untersuchung jedoch als vollständig ohne Marksicht erwiesen, während ihre Rindenschichten nur durch breite Venen voneinander getrennt waren.

Ilberg beschrieb einen 1,5 Tage alten Knaben, dessen Gehirn eine weiche, von Blutergüssen und Zysten erfüllte Masse vorstellte, die von den weichen und harten Hirnhäuten umgeben war. Nur im hintereren unteren Teil konnte man die Medulla oblongata erkennen, die ins Rückenmark übergang. Bei der mikroskopischen Untersuchung von Medulla oblongata und Rückenmark stellte sich heraus, dass sie, der Myelinisation nach zu schliessen, unterentwickelt waren. Die Nebennieren waren sowohl in der Rinden- als auch in der Marksicht unterentwickelt.

Léri fand in 4 Fällen von Anencephalie die Nebennieren so klein, dass sie ihrer Funktion nach überhaupt nicht in Betracht kommen konnten. Nach Léri ist die Anencephalie keine Erscheinung von Unterentwicklung des Gehirns, sondern die Folge irgendeines Endzündungsvorganges im Gehirn, so dass man demnach die Hypofunktion der Nebennieren nicht als Ursache der Anencephalie ansehen könne. Umgekehrt besteht nach Léri dank dem Untergang des Gehirns kein Lecithinbedürfnis desselben mehr, dessen Lieferanten die Nebennieren sind, und durch den Fortfall ihres Zweckes wird dann die Atrophie der Nebennieren bedingt. Andererseits verneint Léri nicht vollständig die andere Möglichkeit, dass die Nebennieren schon primär aplastisch sein können. Die dadurch bedingte Lecithinarmut schafft im Gehirn, dessen normale Entwicklung dadurch behindert ist, die Prädisposition zur Entstehung verschiedener meningo-encephalitischer Prozesse, deren Resultate Hydrocephalie und Anencephalie sind. Die letztere Behauptung sucht Léri durch die Tatsache zu begründen, dass die Anencephalie hauptsächlich bei weiblichen Früchten auftritt, da bei Knaben die Testikel, die sehr lecithinreich sind, eine Zeitlang die Aufgabe der fehlenden Nebennieren erfüllen können.

Miloslavič veröffentlichte zwei Fälle von Status thymico-lymphaticus, bei denen die Sektion Missbildung der Nebennieren und Hirndefekte ergeben hatte. Bei dem einen Fall fand sich Hirnhypertrophie, bei dem anderen ein Gliom in der Pontocere-

bellargegend. Die Nebennieren, eingeschlossen in die Nierenkapseln, waren mit dem oberen Teil der Kapsel verwachsen und stellten plattgedrückte, radförmige Gebilde dar. Miloslavič ist der Meinung, dass bei gesundem Zentralnervensystem niemals eine vollständige Aplasie der Nebennieren vorkomme, und die von Martin u. a. beschriebenen Fälle nur dadurch zu erklären seien, dass die Nebennieren nicht ausfindig gemacht wurden, da sie statt an ihrem normalen Fundort an einer ganz anderen Stelle vorkommen können.

Auf Grund der oben kurz zusammengestellten Fälle kann man zu der Anschauung gelangen, dass bei Unterentwicklung des Gehirns an den Nebennieren in erster Linie die Markschiicht unterentwickelt ist. Die neueren Untersuchungen jedoch behaupten das diametral Entgegengesetzte, und in der neueren Literatur wird die Hypoplasie der Rindenschicht besonders hervorgehoben, während die Markschiicht gut entwickelt und sogar hypertrophiert befunden wird. Derartige Fälle sind von Massone, Elliott, Armour und Meyer beschrieben worden.

Meyer hat 19 Fälle von Hirnmissbildung, davon vier mit einer grossen Encephalocoele und 15 mit Anencephalie, untersucht. 6 mal fand sich dabei von den Nebennieren keine Spur, 3 mal waren sie in eine strukturlose, weiche Masse verwandelt, und in 10 Fällen waren nur einzelne Überreste der Nebennieren zu konstatieren. In den Fällen von Encephalocoele, wo die Hirnmasse noch ziemlich gross war, erwiesen sich auch die Nebennieren als verhältnismässig gut entwickelt. Bei den hypoplastischen Nebennieren kam ihre Verkleinerung hauptsächlich auf Rechnung der Rindenschicht, da in der Mehrheit (in über der Hälfte) der Fälle die Markschiicht gut entwickelt, ja sogar hyperplastisch war.

Derselbe Autor hatte auch die Gelegenheit, einen 2 und einen 5 Monate alten Hemicephalen zu sezieren. Bei dem ersteren wurden die Nebennieren eher zu gross als zu klein befunden, bei dem letzteren erschien nur die rechte Nebenniere verkleinert, die linke dagegen gut entwickelt. Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich in ihnen keinerlei Abweichungen von der Norm, ausgenommen Lipoidarmut. Von diesen beiden Fällen glaubt der Autor, dass sie den Beweis für die normale Entwicklung der Nebennieren in der ersten Hälfte des intrauterinen Lebens bei Hirndefekten liefern. Nur nach dem 5. Monat oder

noch später beginnt nach ihm eine Atrophie der Nebennieren. Es wird dabei nicht bezweifelt, dass die Entwicklungshemmung der Nebennieren in direktem Zusammenhang mit dem Hirndefekt steht, und angenommen, dass die Grundursache in einer Schädigung des Gehirns zu suchen ist.

Ins einzelne gehende interessante Untersuchungen über die Morphologie der Nebennieren bei Anencephalie sind von Landau veröffentlicht worden. Zur Untersuchung kamen 13 Fälle. Markschrift, Sympathikus und Paraganglien waren gut entwickelt und fehlerlos. In der Rindenschicht waren jedoch viel-sagende Abweichungen von der Norm zu finden, deren Verständnis aus dem normalen Entwicklungsgang der Nebennieren ermöglicht werden konnte. Die Untersuchungen von Thomas, Elliot und Landau selbst haben gezeigt, dass die menschlichen Nebennieren besonders schnell in der ersten Hälfte des Fötallebens wachsen; in der zweiten Hälfte ist ihr Wuchs langsamer. Zu dieser Zeit beginnt aber das Vordringen der Rindenschicht nach dem Mittelpunkte hin, besonders in der Umgebung der Zentralvene, wodurch einzelne Teile der Rindenschicht inselförmig in die Markschicht eingelagert werden. Dieser Wachstumsvorgang verursacht das Auftreten von Furchen und Windungen auf der Oberfläche der Nebennieren. Bald nach der Geburt werden die innersten Schichten der Rindensubstanz hyperämisch, und ihre Zellen degenerieren und gehen zugrunde. Dieser Degenerationsvorgang verbreitet sich allmählich nach der Peripherie hin und erreicht seinen Höhepunkt am Ende des ersten Monats, dann kommt er zum Stillstand und verschwindet im Laufe der nächsten Monate. Durch den Zerfall der inneren Schichten der Rindensubstanz wird ein günstiger Boden für die Entwicklung der Marksubstanz geschaffen, und letztere stellt bereits am Ende des ersten Monats einen ansehnlichen Gewebekomplex vor. Doch die Markschrift vermag nicht den ganzen durch den Zerfall entstandenen Raum zu füllen, die übriggebliebene Rindenschicht kollabiert und faltet sich, wodurch die Nebennieren als Ganzes kleiner werden. Kurze Zeit nach dem Beginn des Zerfalls in den inneren Schichten der Rindensubstanz tritt eine intensive Zellvermehrung in ihrer äusseren Schicht auf, aus der im Laufe des ersten Halbjahres die Zona glomerulosa und fasciculata entstehen, wohingegen die Zona reticularis erst im Laufe des zweiten Lebensjahres aus den inneren Teilen der Zona fasciculata hervorgeht. Somit erhält

die Rindenschicht ihre endgültige Gestalt erst während des zweiten Lebensjahres. Die Marksubstanz entwickelt sich gleichmässig, indem sie sich passiv den anfangs durch den Zerfall und dann durch die Proliferation der Rindenschicht geschaffenen Raumverhältnissen anpasst. Den Zweck dieser Vorgänge sehen manche Autoren darin, dass einfach Raum geschaffen werden soll zur besseren Entwicklung der Markschiebt, andere huldigen der Auffassung, dass durch den Untergang der inneren Rindenschichten für die Entwicklung des Zentralnervensystems notwendige Lipide freigemacht werden. Eine besondere Ansicht, die wohl am ehesten Zustimmung finden dürfte, wird von Landau vertreten. Es soll nämlich eine Vergrösserung der Oberfläche der Rindenschicht auf möglichst kleinem Raume vor sich gehen, was nicht nur durch das Zusammensinken und Aneinanderschliessen mit späterer Proliferation erreicht wird, sondern auch durch die vollständige Loslösung einzelner Inseln von der Mutterschicht, welche sich von der Markschiebt umschlossen selbstständig weiter entwickeln. Zusammen mit der Oberfläche vergrössert sich auch die Berührungsfläche der beiden Schichten, wodurch ihr Zusammenhang ein innigerer wird.

Bei Anencephalie machen die Nebennieren denselben Entwicklungsgang, wie bei gesunden Fällen, durch, nur dass die physiologische Degeneration der Rindenschichten bei den Anencephalen viel früher eintritt und besonders intensiv ist. Dabei sind die Nebennieren der Anencephalen für den Degenerationsprozess noch nicht reif genug, da ihnen das schnelle Wachstum in der Rindenschicht fehlt, das normalen Nebennieren in der ersten Hälfte des Fötallebens eigen ist. Von dem Wachstumsstillstand der Rindenschicht und dem vorzeitigen Zerfall ihrer inneren Teile hängt es ab, dass die Nebennieren eines Anencephalus denjenigen eines normalen Säuglings gegenüber wie ein verkleinertes Abbild aussehen. Sie sind im Ganzen kleiner, aber in ihrem Entwicklungsgange dessenungeachtet weiter fortgeschritten, als die Nebennieren eines Neugeborenen. Beim Anencephalus ist die Rindenschicht der Nebennieren hypoplastisch, die Markschiebt dagegen vollkommen normal entwickelt.

Landau macht auf die ins Auge fallende Analogie zwischen der Entwicklung der Nebennierenrinde und des Gehirns aufmerksam. Diese Analogie offenbart sich nicht nur in äusseren Entwicklungsformen, wie Auftreten von Windungen und Furchen

in beiden Organen, sondern auch im Zweck derselben, eine möglichst grosse Oberfläche in beschränktem Raum zu entfalten.

Die Untersuchungen von Dewitzky und Landau haben gezeigt, dass der oben beschriebene physiologische Degenerationsprozess in den Nebennieren nur dem Menschen eigentümlich ist und den anderen Säugetieren fehlt. Landau hat zwar auch bei Affen Anzeichen gefunden, die auf einen gleichartigen Vorgang schliessen lassen, jedoch in bedeutend geringerem Masse, als beim Menschen. Somit wäre die physiologische Degeneration der Nebennieren ein phylogenetisches Moment, das den Menschen von den anderen Säugetieren unterscheidet und ihn in Verbindung mit der mächtigen Entwicklung des Gehirns auf eine höhere Entwicklungsstufe stellt.

Landau ist der Ansicht, dass der Zusammenhang von Nebennierenrinde und Gehirn ein enger und für beide Organe lebenswichtiger ist, da die erwähnte Analogie zwischen beiden sich nicht nur in ihrer phylogenetischen und normalen ontogenetischen Entwicklung äussert, sondern auch in der pathologischen Ontogenese bestehen bleibt, indem Hypo-, resp. Agenesie des einen Organs regelmässig Unterentwicklung oder Fehlen des anderen mit sich führt.

Aus den bereits angeführten Daten, besonders denjenigen aus dem neueren Schrifttum, ergibt sich, dass bei verschiedenen, in der Mehrzahl angeborenen Missbildungen des Zentralnervensystems Unterentwicklung oder vollständige Aplasie der Nebennieren ein regelmässiger Befund ist. Aus früherer Zeit stammen einzelne Beschreibungen von Anencephaliefällen mit normal entwickelten Nebennieren, von denen auch Alexander in seiner Arbeit spricht, doch handelt es sich hier augenscheinlich um einen Irrtum, da sich im späteren Schrifttum keine einzige derartige Beobachtung mehr findet. Auch der Befund von ausgesprochener Agenesie der Nebennieren bei normalem Zentralnervensystem imponiert nicht als wahrscheinlich, da es sich in solchen Fällen gewöhnlich um Verlagerung der Nebennieren an eine ungewöhnliche Stelle des Organismus und nicht um Nichtvorhandensein handelt, wie auch Miloslavič betont. Missbildung des Gehirns in Verbindung mit Unterentwicklung der Nebennieren, besonders Hypoplasie ihrer Rindenschicht, ist eine dermassen konstante Erscheinung, dass beinahe von allen Autoren eine Auffassung vertreten wird, die den Erscheinungskom-

plex durchaus nicht als zwei von einer zufälligen Ursache bedingte, nur mittelbar zusammenhängende Parallelvorgänge betrachtet, sondern ein festes gesetzmässiges Abhängigkeitsverhältnis zwischen Gehirn und Nebennieren gelten lässt. Landau, der die Morphologie der unterentwickelten Nebennieren bei Anencephalie studierte und ihren Entwicklungsgang mit demjenigen normaler Nebennieren verglich, zeigte mit Hilfe seines Beobachtungsmaterials, dass in der onto- und phylogenetischen Entwicklung der beiden Organe eine weitgehende Analogie besteht, die nicht ohne Bedeutung für das Leben derselben ist, da sie sich auch unter pathologischen Bedingungen manifestiert.

Ogleich alle, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, einmütig den Zusammenhang von Gehirn und Nebennieren anerkennen, hat noch niemand vermocht den Mechanismus desselben zufriedenstellend zu erklären. Es ist die Anschauung verfochten worden, dass durch verschiedene exo- oder endogene Momente herbeigeführte Schädigungen des Gehirns eine sekundäre Hypo- oder Aplasie der Nebennieren nach sich ziehen, indem nach den einen Autoren der Sympathikus das Zustandekommen der letzteren vermittelt, während nach anderen ein von der Hirnschädigung abhängiger pathologischer Stoffwechsel die Ursache für die Missbildung der Nebennieren ist. Diese Erklärungsarten verlegen die primäre Schädigung in das Gehirn. Eine andere Hypothesengruppe macht umgekehrt die Missbildung des Gehirns abhängig von einer Läsion der Nebennieren. Sie fusst auf der Annahme, dass die Rindenschicht der Nebenniere die Lipide herzustellen hat, welche grösstenteils zum Aufbau und normalen Funktionieren des Zentralnervensystems benötigt werden. Bei Aplasie der Nebennieren würde das Gehirn dann an den notwendigen Lipiden natürlich zu kurz kommen, wodurch Missbildung oder Aplasie entstehen könnte. Eine eigenartige Erklärung hat Léris veröffentlicht, welcher annimmt, dass Anencephalie und andere Hirnmissbildungen die Folgen von meningoencephalitischen Prozessen sind, und die Nebennieren sekundär der Atrophie verfallen, weil sie dann überflüssige Organe darstellen, die ihre Aufgabe nicht mehr zu erfüllen haben, da bei Anencephalie kein Bedürfnis nach Lipiden vorhanden ist.

Zur Zeit ihres Entstehens waren diese Erklärungsversuche rein hypothetischer Natur. Die von Weigert in einem Falle festgestellte Sympathikusläsion fand keine Bestätigung durch

andere Autoren, und die Erklärung von Meyer entbehrte damals jeglicher Grundlage für ihre Annahme eines pathologischen Stoffwechsel beim Anencephalus. Ebenso ungeklärt und unbewiesen war die Ansicht von der lipoidbildenden Funktion der Nebennieren, welche man hauptsächlich durch den Nachweis zu begründen versuchte, dass Gehirn und Nebennieren die lipoidreichsten Organe des Körpers sind. Erst spätere Forschungsergebnisse lieferten diesen Erklärungsversuchen eine gewisse wissenschaftliche Grundlage und liessen sie weniger hypothetisch erscheinen als bei ihrem ersten Auftreten.

Die Frage der lipoidbildenden Funktion der Nebennieren ist auch heute noch nicht einheitlich beantwortet worden, und die Meinungen darüber gehen auseinander. Nach Untersuchungen einiger Autoren, besonders solcher aus der deutschen Schule, Aschoff, Landau, Krylow u. a., hängt die Lipoidmenge in den Nebennieren vom Lipidgehalt des Blutes ab, wobei allerdings die Nebennieren das Bestreben zeigen, möglichst viel Lipoid in sich aufzuspeichern, so dass in ihnen bedeutend mehr Lipoid enthalten sein kann als im Blut. Mit der Verringerung des Lipidgehalts im Blut sinkt auch derjenige der Nebennieren, jedoch viel langsamer als in ersterem.

Landau und Rotschild fanden, dass nach doppelter Nebennierenexstirpation der Cholesteringehalt im Blute sowohl als auch in der Galle und an anderen Orten anstieg. Darauf fussend wurden die Nebennieren als Regulationsapparat der Lipide angesehen. Nach Landau ist die Ansammlung von Lipiden in der Rindenschicht eine lebenswichtige Bedingung für das normale Funktionieren der Nebennieren, da das vollständige Verschwinden der Lipide aus der Rindenschicht dieselben Erscheinungen zeitigt, wie die Nebennierenexstirpation, d. h. vollständigen Funktionsausfall. In den Fällen, wo die Versuchstiere bereits nach einseitiger Nebennierenexstirpation eingingen, war die übriggebliebene Nebenniere sehr lipoidarm. Trotzdem also von den deutschen Autoren eine lipoidsezernierende Funktion abgelehnt wird, verbleibt den Nebennieren auch ihrer Ansicht nach eine wichtige Aufgabe im Lipidstoffwechsel, nämlich die eines Regulationsapparates.

Auf vollständig entgegengesetztem Standpunkt stehen die französischen Autoren. Chauffard, Guy Laroche und Grigaut stellten den Cholesteringehalt der Nebennieren und anderer

Organe bei verschiedenem Alter, Krankheiten und mannigfaltigen anderen Bedingungen fest und fanden, dass jedesmal die Nebennieren verhältnismässig am meisten Cholesterin enthielten. Nur bis zum Ende des dritten Schwangerschaftsmonats ist der Cholesteringehalt in der fötalen Nebenniere, Niere und Leber gleich. Das hängt davon ab, dass die Nebennieren bis dahin nur das allgemeine Gewebcholestin enthalten. Die zum Aufbau des Zentralnervensystems benötigten Lipide erhält der Fötus bis zum Alter von 3 Monaten auf dem Blutwege von der Mutter, bei der man zu dieser Zeit Hypertrophie der Nebennieren und des Corpus luteum sowie Hypercholesterinämie finden kann. Mit der Weiterentwicklung des Fötus steigt auch der Lipoidbedarf, die Nebennieren beginnen als Lipoidbildner zu funktionieren, und ihr Lipoidgehalt steigt an. So ist der Lipoidgehalt der Nebennieren bei einem Fötus von 3 Monaten — 2,6%, 4 Mon. — 3,64%, 7 Mon. — 8,16% und beim Neugeborenen 14—15%. Diese von Chauffard vertretene Ansicht von der Lipoidsekretion der Nebennieren hat zahlreiche Anhänger gefunden, allerdings hauptsächlich unter den französischen Autoren. P e n d e meint, dass die Nebennieren in so engem Zusammenhang mit dem vegetativen Nervensystem stehen, dass man sie richtige Nervendrüsen nennen kann. Die Lipide der Rindenschicht spielen eine wichtige Rolle im Stoffwechsel der Nervenzentren, besonders des Herz- und Atemzentrums. Dadurch wäre auch erklärt, wie bei durch Wegfall der Nebennierenrinde bedingter psychischer und physischer Adynamie plötzlicher Tod durch Herz- und Atemlähmung eintreten kann.

P o r a k bestimmte den Lipoid- und speziell den Cholesteringehalt des Kaninchenhirns nach Entfernung der Nebennieren und fand, dass derselbe beträchtlich gesunken war. Allerdings hat Porak die Frage offen gelassen, ob es sich hier um Fehlen des Lipoidzustromes oder aber um ein Austreten eines Teiles der Lipide aus dem Gehirn und den Geweben ins Blut handelt, wodurch Hypercholesterinämie hervorgerufen würde, wie sie Rotschild und Landau nach Nebennierenexstirpation gefunden haben.

Weiter stellte sich bei den Porakschen Untersuchungen heraus, dass ins Blut gebrachte körperfremde Lipide nicht in der Nebennierenrinde aufgespeichert werden, sondern giftig auf dieselbe einwirken. Jede Tierart besitzt nämlich individuell verschiedene Lipide, die nicht durch andersartige ersetzt werden können.

Im Zusammenhang damit glaubt Porak, dass die Aufgabe der Nebennieren darin besteht, die Dissimilationsprodukte körperfremder Lipide in arteigene Lipide zu verwandeln, welche dann auf dem Blutwege in die sie benötigenden Organe, besonders ins Gehirn, gelangen.

Den Nebennieren käme somit eine wichtige Funktion im Lipidstoffwechsel zu, nämlich als Speicher und Regulationsorgan nach der Ansicht der einen Autoren, und als lipoidbildendes Organ nach der Meinung der anderen. Im Stoffwechsel des Gehirns spielen die Lipide eine besonders wichtige Rolle; daher ist es auch leicht zu verstehen, dass bei Nebennierendefekten wenn nicht Lipoidmangel, so doch eine Störung des Lipidstoffwechsels eintritt, was in erster Linie einen Einfluss auf das Zentralnervensystem ausübt. Wenn die Nebennieren tatsächlich Lipide zu sezernieren haben, die im Fötalleben hauptsächlich zum Aufbau des Zentralnervensystems verwandt werden, so wäre es eine einfache biologische Erscheinung, dass bei bedeutenden Verlusten von Gehirns substanz, wie z. B. bei Anencephalie, die Nebennieren durch Fortfall ihres Funktionszweckes atrophieren können, wie das Léri betont. Diese Ansicht wird in gewisser Hinsicht durch den Befund von Meyer gestützt, welcher konstatierte, dass bis zum Ende des 5. Monats auch beim anencephalen Fötus normale Nebennieren vorhanden sind, wenn man auf Grund der Chaffard'schen Untersuchungen annimmt, dass die sekretorische Funktion der Nebennierenrinde erst in der zweiten Hälfte des Fötallebens beginnt. Vollständig unannehmbar bliebe dann aber die Ansicht, dass die primäre Hypofunktion der Nebennieren Missbildung des Gehirns nach sich ziehen kann, da die Anencephalie schon zu einem so frühen Zeitpunkt in der Entwicklung des Organismus eintritt, wo die Sekretion der Nebennieren überhaupt noch nicht begonnen haben kann.

Auch die andere Hypothese, welche die Nebennierenhypoplasie und Aplasie als durch angeborene Hirndefekte bedingt ansieht, entbehrt nicht einer gewissen Begründung. So meint Kohn, dass beim Zustandekommen der Nebennierenhypoplasie die Hypophyse eine Rolle spielen könnte, da eine Schädigung der Hypophyse bei Anencephalie und anderen Hirndefekten sehr wahrscheinlich ist, umsomehr als Erdheim, Simmonds, Kraus, Prisel u. a. bei hypophysärem Zwergwuchs Atrophie der Nebennieren fanden, und nach Hofstätter eine Injektion von Pituitrin Hypertrophie

der Nebennieren bewirkt. Die Adenohypophyse wurde von Kohn in 9 Anencephaliefällen wohl disloziert, doch verhältnismässig gut entwickelt befunden, die Neurohypophyse dagegen war missgebildet, in einigen Fällen überhaupt nicht zu finden, während in anderen ihr Zusammenhang mit dem übrigen Hirn aufgehoben war, da das verbindende Infundibulum fehlte. Nach der Ansicht von Kohn verursacht die Missbildung der Neurohypophyse die Nebennierenaplasie, ebenso wie beim Syndrom der adiposogenitalen Dystrophie eine Atrophie der Geschlechtsdrüsen entsteht. Diese Ansicht gewinnt noch an Wahrscheinlichkeit, wenn man sich die Resultate der Zander'schen Forschungen vergegenwärtigt, wonach die Nebennierenhypoplasie nur bei gestörter Entwicklung der vorderen Hirngegend auftritt, aber in keinem Verhältnis zur Grösse des Hirndefekts steht. Kohn ist jedoch insofern ein Irrtum zuzuschreiben, als er ausschliesslich die Missbildung der Neurohypophyse für die Entstehung der Nebennierenhypoplasie verantwortlich macht. Eine viel wichtigere Rolle kommt u. E. Läsionen der im Infundibulum, Tubercinereum und Boden des III Ventrikels belegenen Zentren für das vegetative Nervensystem, Temperatur und Stoffwechsel zu, umso mehr als Kohn in allen Fällen vollständiges Fehlen des Infundibulums feststellen konnte. Es ist nicht unmöglich anzunehmen, dass die Schädigung besonderer Zentren im Boden des III Ventrikels Störungen des Lipidstoffwechsels und dadurch Nebennierenhypoplasie hervorrufen kann, in analoger Weise, wie Geschlechtsdrüsenatrophie bei Störungen des Zucker-, Wasser- und Fettstoffwechsels beobachtet wird.

So sind, wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich, sowohl für die eine, als auch für die andere Hypothese sprechende beachtliche Forschungsergebnisse vorgebracht worden, die den beiden, anfangs nur unmassgebliche Meinungen darstellenden, Hypothesen immer mehr Gewicht verliehen; eine endgültige Beantwortung der Frage nach der Ursache der Nebennierenhypoplasie und -aplasie konnte dadurch jedoch noch nicht erzielt werden, und gegenwärtig harret das Problem noch seiner Lösung.

Wenn nun im intrauterinen Leben ein direkter Zusammenhang zwischen Gehirn und Nebennieren besteht, so entsteht die Frage, ob derselbe auch nach der Geburt noch bestehen bleibt, ob die Schädigung des einen dieser Organe notwendig funktionelle und pathologisch-anatomische Alterationen im anderen nach sich zieht oder nicht.

In dieser Frage sind eigentlich zwei enthalten: erstens, ob eine Hirnläsion, resp. ein grösserer oder kleinerer Verlust von Hirnsubstanz pathologische Erscheinungen in den Nebennieren, besonders in deren Rinde zeitigt, und zweitens, welche Veränderungen im Zentralnervensystem nach Nebennierenschädigungen gefunden werden können.

Was ersteres anlangt, so ist es besonders schwer, hier Klarheit zu schaffen, da einschlägige klinische oder experimentelle Beobachtungen beinahe vollständig fehlen. Es wäre nur die Arbeit von Ceni zu nennen, der auf Grund seiner Resultate die Existenz von besonderen, die Tätigkeit der endokrinen Drüsen regulierenden Zentren in der Hirnrinde annahm. Ceni konnte kurze Zeit nach Exstirpation der vorderen Hirnhälfte bei Vögeln Degeneration und Untergang von Zellen im sympathischen Ganglion der Nebenniere feststellen. Die Nebennieren selbst zeigten Hyperaktivitätssymptome und hypertrophierten. Neben der Hyperaktivität war auch eine Dysfunktion anzunehmen, da die Rindenschicht die Fähigkeit siderophile und lipoider Körnchen zu verarbeiten einbüsste, die Marksicht sich nur mehr schlecht mit Hämatoxylin und anderen Kernfarben färbte, und die Chromaffinreaktion in den Zellen verschwand. Diese Nebennierenhypertrophie war nur vorübergehend; 4 Monate nach dem Eingriff erschienen die Nebennieren normal.

Ceni glaubt, dass im Gehirn hemmende Zentren für die Nebennieren vorhanden sind, nach deren Entfernung eine Hyperfunktion in Erscheinung tritt. Die Versuche von Ceni sind die einzigen in dieser Richtung und als solche noch nicht nachgeprüft.

Viel zahlreicher sind die Daten, welche sich mit der Wirkung der Nebennierenhypofunktion auf das Gehirn befassen. Es ist schon a priori anzunehmen, dass eine Läsion der Nebennieren pathologische Erscheinungen am Gehirn zur Folge haben kann, wenn man einerseits die Bedeutung der Lipoider für den Stoffwechsel des Nervensystems und andererseits die der Nebenniere zugeschriebene regulierende oder gar sezernierende Funktion im Lipoidumsatz in Betracht zieht, ganz zu schweigen von anderen, durch Nebenniereninsuffizienz bedingten Störungen im Organismus, die ihrerseits mittelbar schädlich auf das Gehirn einwirken können. Zugunsten dieser Annahme spricht auch die enge Verbindung der Nebennieren mit dem vegetativen Nervensystem, dessen höhere Zentren ihren Sitz im Gehirn haben.

Tierexperimente und klinische Beobachtungen haben in der Tat gezeigt, dass Insuffizienz der Nebennieren, besonders der Rindenschicht, schwere Krankheitserscheinungen im Nervensystem hervorruft, die manchmal an Wirkungen von Nervengiften erinnern.

Der Nebennieren beraubte Tiere zeigen Charakterveränderungen, werden apathisch, bösartige verlieren ihre Angriffslust und Wildheit. Mit der Zeit stellt sich Unsicherheit in den Bewegungen, Rigidität und endlich Paralyse der Extremitäten ein; am ganzen Körper macht sich Hyperalgesie bemerkbar, zeitweilig treten tonische und klonische Krämpfe auf, und das Tier geht schliesslich unter Anzeichen von Herz- oder Atemlähmung ein. Diese allgemein bekannten Begleiterscheinungen der Nebenniereninsuffizienz sind der Ausdruck einer schweren Schädigung der Nerventätigkeit. Die Addison'sche Krankheit und andere klinische Insuffizienz Zustände der Nebennieren sind ebenfalls konstant von nervösen Symptomen begleitet. Klippel beschrieb sie sogar als besonderen Symptomkomplex bei der Addison'schen Krankheit und nannte sie „encéphalopathie addisonienne“. Sergent fand dieselben Erscheinungen bei akuter und subakuter Nebenniereninsuffizienz und nannte sie „encéphalopathie surrénale“. Dieser Symptomkomplex kommt in heftigen Schmerzen des Kopfes und verschiedener Körperstellen, Schwäche, epileptiformen Krämpfen und Funktionsstörungen an der Pupille und dem Okulomotorius zum Ausdruck. Damit gehen verschiedene psychische Alterationen Hand in Hand, wie Reizbarkeit und Verwirrtheit, Halluzinationen, Depression, Apathie, Melancholie, Sopor, Abulie u. a. als periodische Erscheinungen. In einigen Fällen von Nebenniereninsuffizienz prävalieren meningitische Phänomene, welche Anlass gaben, sie „pseudomeningitische Symptome“ zu nennen (Sergent).

Die von Klippel und Sergent beschriebenen neurologischen Syndrome der Nebenniereninsuffizienz finden sich in der späteren Literatur verhältnismässig häufig wieder.

Indem man sich auf die schon beschriebenen Forschungen stützt und die verschiedenen Resultate miteinander in Verbindung bringt, könnte man zu folgender Auffassung vom Verhältnis zwischen Gehirn und Nebennieren kommen: Die Funktion der Nebennieren, sei es die Regulation des Lipoidstoffwechsels oder die Sekretion von Lipoiden, ist in ähnlicher Weise, wieder

Zucker- und Wasserhaushalt, von einem im Boden des III Ventrikels befindlichen übergeordneten Zentrum abhängig. Bei Schädigung oder Zerstörung dieses Hirngebiets gerät das Zentrum in Unordnung oder fällt vollkommen weg, wodurch Hypo- oder Aplasie der Nebennieren bedingt wird. Wenn aber die Nebennieren in ihrer Tätigkeit gestört oder primär vernichtet sind, so gerät auch der Lipoidumsatz in Unordnung, resp. entsteht Lipoidmangel, wodurch im Gehirn verschiedene Krankheitserscheinungen dank der Bedeutung der Lipoide für dasselbe hervorgerufen werden. Es ist auch möglich, dass bei umfassenden Verlusten von Hirnsubstanz eine direkte Inaktivitätsatrophie der Nebennieren zustande kommt.

Es sei hier nochmals unterstrichen, dass sich aus dem Forschungsmaterial eine viel intimere Wechselbeziehung zwischen Gehirn und Nebennieren ergibt, als zwischen anderen Organen.

Man könnte annehmen, dass die bei Exstirpationsversuchen und klinischen Insuffizienzfällen beobachteten schweren Symptome von seiten des Nervensystems keine Manifestationen von funktionellen Störungen desselben sind, sondern auf eindeutigen anatomischen Veränderungen beruhen. Bei näherer Bekanntschaft mit dem darüber vorhandenen Schrifttum kann man jedoch nicht behaupten, dass eine solche Ansicht sich vollkommen bestätigt. Es finden sich auch nur spärliche Daten darüber, die einander zum Überfluss noch widersprechen.

Da in dieser Frage den anatomischen, resp. histopathologischen Untersuchungen nur wenig Aufmerksamkeit neben den klinischen Beobachtungen gewidmet worden, das Problem aber sehr belangreich ist, so hat mein hochverehrter Lehrer, Herr Professor L. P u u s e p p, mir die Aufgabe gestellt, unter Benutzung der einschlägigen Literatur und Anstellung eigener Versuche nach Möglichkeit klarzustellen, welche Veränderungen im Zentralnervensystem durch Nebenniereninsuffizienz hervorgerufen werden.

## **II. Übersicht über die Veränderungen im Nervensystem bei Nebenniereninsuffizienz betreffende Schrifttum.**

Über Fälle von Addison'scher Krankheit oder Nebenniereninsuffizienz anderer Herkunft, bei denen auch das Nerven-

system einer histopathologischen Untersuchung teilhaftig geworden ist, wird im Schrifttum nur vereinzelt berichtet. Dasselbe gilt auch für die Experimentaluntersuchungen. Dieses erscheint um so befremdlicher, als unter den Symptomen der Nebenniereninsuffizienz gerade die Erscheinungen seitens des Nervensystems besonders ausgesprochen und so schwerer Art sind, dass man daraufhin wohl mehr als nur funktionelle Veränderungen im Zentralnervensystem vermuten dürfte. Etwas mehr Aufmerksamkeit ist eventuell vorkommenden Sympathikusveränderungen geschenkt worden. Das ist zu verstehen, wenn man bedenkt, dass schon Addison in seiner ersten Arbeit über die Bronzekrankheit ausser Veränderungen in den Nebennieren auch solche im abdominalen Sympathikus beschrieb, und die Meinungen über die Ursache dieser Krankheit sogar lange Zeit zwischen Nebenniereninsuffizienz und Sympathikuserkrankung hin und her schwankten.

Die Schwierigkeit, auf Grund der im Schrifttum niedergelegten Daten zu entscheiden, ob die ungenügende Tätigkeit der Nebennieren histopathologisch fassbare Veränderungen im Zentralnervensystem verursacht oder nicht, beruht nicht nur darauf, dass die Zahl der untersuchten Fälle gering ist, sondern auch auf der Gegensätzlichkeit der von verschiedenen Autoren stammenden Untersuchungsergebnisse. Ausserdem ist bei klinischem Material stets die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass etwaige Veränderungen im Nervensystem nicht von den Nebennieren, sondern von der Grundkrankheit, z. B. Tuberkulose, verschuldet worden sind. Letzteres ist besonders beim Bauchsympathikus im Auge zu behalten, da er in unmittelbarer Nähe der Nebennieren liegt und die Krankheit infolgedessen leicht von den Nebennieren per continuitatem auf den Plexus coeliacus, suprarenalis u. a. übergreifen kann. Deswegen sind im folgenden nur solche Angaben über Sympathikusveränderungen berücksichtigt worden, wo man mit einer gewissen Sicherheit solche Fehlerquellen ausschliessen konnte.

Zwecks besserer Übersichtlichkeit sollen die von klinischen Fällen herrührenden Angaben über pathologisch-histologische Veränderungen des Nervensystems bei Nebenniereninsuffizienz gesondert von den experimentalen Daten zusammengefasst und besprochen werden

## 1. Veränderungen im Nervensystem bei klinischer Nebenniereninsuffizienz.

Nach Alexander fallen die ersten pathologisch-anatomischen Untersuchungen über die Addison'sche Krankheit in die 80-ger Jahre des vorigen Jahrhunderts. Damals soll Burres bei Bronzekrankheit Hyperämie des Rückenmarks, Anfüllung des Zentralkanals mit Exsudat, Veränderungen in den Nervenzellen des Rückenmarks und Erweichung seiner weissen Substanz gefunden haben. Einige Jahre später berichtete Jürgens über 2 Fälle von Addison'scher Krankheit mit starker Atrophie der Nebennieren und grauer Degeneration der Myelinfasern in beiden Splanchnikusstämmen. Nach Jürgens finden sich auch in den Ganglienzellen des Plexus coeliacus schwere Veränderungen, jedoch nicht regelmässig. A begg beschrieb bei einem typischen Addisonfall, der durch Tuberkulose der Nebennieren verursacht war, eigenartige Veränderungen in den Hintersträngen des Hals- und Brustmarkes. In den äusseren Teilen der Hinterstränge fanden sich mit blossem Auge erkennbare Herde, die sich bei der mikroskopischen Untersuchung als von einer Anhäufung zelliger Elemente, teils Leukozyten, teils Wucherungsprodukte der Neuroglia, herrührend herausstellten. Die Blutgefässe in den Herden waren erweitert und blutüberfüllt. Die Neuroglia-wucherung und die Sklerose waren eine Folge des Unterganges von Nervenfasern. In einem von Kalindero und Babès untersuchten Fall waren die Ganglienzellen des Bauchsympathikus verhältnismässig intakt, trotzdem er bereits vom tuberkulösen Prozess erfaßt worden war. Veränderungen fanden sich hier hauptsächlich im Rückenmark, dessen Häute verdickt und von dunkelbrauner Farbe waren. Auf der Höhe des III—IV. Halswirbels wiesen im Querschnitt die lateralen Teile der Vorderstränge, die Hinterstränge und die Wurzeln bleiche, gelbliche Stellen auf. Im unteren Brustmark fanden sich Veränderungen mehr in den Seitensträngen, im Lendenmark ebenfalls vorwiegend in den Seitensträngen, während die Hinterstränge weniger Veränderungen zeigten. Die Veränderungen waren durch Proliferation der Neuroglia, perivaskuläre Infiltrate und Verdickung der Gefässintima charakterisiert. Das Nervengewebe war an diesen Stellen schwer geschädigt: die Achsenzylinder waren spindelförmig angeschwollen, stellenweise varikös, spiralgig oder in

Körnchen zerfallen. Besonders ausgesprochen waren die Veränderungen in den hinteren Wurzeln, wo die Achsenzylinder an den Ranvierschen Kerben unterbrochen und die Markscheiden weitgehend zerfallen waren. Nach der Ansicht von Kalindero und Babès handelte es sich hier um eine chronische Rückenmarksklerose.

Alezais und Arnaud untersuchten bei 3 Addisonfällen den Bauchsympathikus. Die Plexus suprarenales waren jedesmal durch die Tuberkulose geschädigt, und nur in einem Fall bestand eine leichte Degeneration der Myelinfasern im Vagus und den beiden Splanchnici. In einer von denselben Autoren zusammengestellten Tabelle über 47 Addisonfälle ist 12 mal der Sympathikus als ganz gesund verzeichnet, 35 mal waren Schädigungen festzustellen gewesen, die aber häufig nur leichterer Natur waren und sich auf Zellpigmentation oder Proliferation der Bindegewebelemente beschränkten. In der Mehrzahl rührten die Schädigungen direkt von der Tuberkulose und nicht von der Nebenniereninsuffizienz her. Allerdings scheinen die Daten dieser Tabelle den Autoren selbst nur von zweifelhafter Zuverlässigkeit zu sein, da sich die Untersuchung des Sympathikus oft auf den makroskopischen Augenschein allein beschränkte.

Von Fleiner ist das zerebrospinale und vegetative Nervensystem in zwei Fällen untersucht worden. Der eine Patient litt an Knochentuberkulose und Bronzekrankheit, wozu sich später Sepsis gesellte. Bei der Sektion fand sich eine Tuberkulose der Nebennieren, die auf den Plexus solaris übergegangen war und dort schwere Veränderungen des Bindegewebes, der Nervenzellen, Achsenzylinder und Markscheiden bedingt hatte. Aber auch in anderen Teilen des Sympathikus, die von direkter Tuberkulose verschont geblieben waren, fanden sich Veränderungen. Der Grenzstrang des Bauchsympathikus hatte nur mehr kaum erkennbare Ganglien und war stark atrophisch. Die Nervenzellen der abdominalen Ganglien enthielten reichlich Pigment, waren sklerotisch oder vakuolisiert und füllten nicht mehr ihre Kapseln aus. Die Achsenzylinder und Markscheiden waren nicht weniger verändert; teils im Zerfall begriffen, teils bereits untergegangen, ähnelten sie dem Grade ihrer Veränderungen nach den Nerven-elementen des Solarplexus. Die Splanchnici waren so verändert, dass sie stellenweise nur noch aus reinem Bindegewebe bestanden. Die Veränderungen im thorakalen und zervikalen Sympa-

thikus waren weniger entwickelt, doch glichen sie denjenigen des abdominalen. Schwere Veränderungen zeigten die Intervertebralganglien, nämlich Bindegewebswucherung, Verdickung der Ganglienzellenkapseln, Vakuolisierung der Ganglienzellen und Pigmentatrophie. Die Markscheiden waren in den hinteren Wurzeln und den rami communicantes im Zerfall begriffen. Im hyperämischen und obliterierten Zentralkanal des Rückenmarks konnte mit Hilfe der Weigertfärbung Untergang der Myelinfasern festgestellt werden. Auch periphere Nerven, wie z. B. Vagus, Femoralis, Ischiadicus u. a., sind von Fleiner einer mikroskopischen Prüfung unterzogen worden, wobei Anzeichen einer interstitiellen Neuritis konstatiert werden konnten, wie Bindegewebswucherung, stellenweise Rundzelleninfiltration, Zerfall von Myelin und Achsenzylindern. Die sensiblen Nerven waren hierbei in höherem Masse verändert als die motorischen, der Vagus mehr als die übrigen peripheren Nerven. Die Muskeln boten das Bild einer chronischen entzündlichen Bindegewebswucherung mit Degeneration von Muskelfibrillen und Atrophie dar. Der andere Patient hatte an Magenkrebs gelitten mit Metastasen in Nebennieren, Leber, den retroperitonealen und mediastinalen Lymphdrüsen. Der thorakale und abdominale Sympathikus, zwischen den Tumormassen komprimiert, zeigte schwere Veränderungen. Doch auch im übrigen sympathischen Nervensystem, im Rückenmark, den peripheren Nerven und den Muskeln fanden sich ähnliche Bilder, wie beim ersten Fall. Beim ersten war das Gehirn nicht untersucht worden, beim zweiten wurden Oblongata, Brücke, Grosshirn usw. ohne Veränderungen befunden. Fleiner hat die Ansicht ausgesprochen, dass es sich bei beiden Patienten um eine chronische Entzündung gehandelt hat, die, von den Nebennieren ausgehend, durch den Sympathikus ins Rückenmark, die peripheren Nerven und die Muskulatur gewandert ist.

Es scheint beinahe unzweifelhaft, dass die von Fleiner beschriebenen Nervenschädigungen tatsächlich nicht ausschliesslich auf Rechnung der Nebenniereninsuffizienz zu setzen sind. Beide Patienten litten an einer langwierigen, auszehrenden Krankheit, die naturgemäss auch in den nicht befallenen Organen Veränderungen bedingen konnte.

Ewald berichtet über einen Patienten, bei dem die Bronzekrankheit durch beiderseitige bindegewebige Metaplasie der Nebennieren verschuldet war. In Sympathikussystem und Rücken-

mark bestanden Veränderungen, die nur von der Nebenniereninsuffizienz herrühren konnten. Am meisten geschädigt war der Plexus coeliacus, dessen Ganglienzellen und Markscheiden entweder vollständig zerfallen oder bis zur Unkenntlichkeit verändert waren: Die Splanchnici erschienen atrophiert und enthielten zahlreiche feine, variköse oder in Körnchen zerfallende Markscheiden. Gleichartige Veränderungen waren auch sonst im Sympathikus zu finden. Im Rückenmark war vornehmlich die weisse Substanz lädiert. Hier bestand stellenweise Metachromasie der Myelinbahnen, herdweiser Zerfall des Myelins und Schwellung der Achsenzylinder in verschiedenen Stadien, bis zum gänzlichen Untergang. Hand in Hand mit dem Zerfall der nervösen Elemente ging eine Proliferation der Gefässadventitia und Auftreten von Amyloidkörpern in der weissen Substanz des Rückenmarks.

Brauer beschreibt einen Schwind süchtigen, dessen Haut in der für die Bronzekrankheit charakteristischen Weise pigmentiert war. Bei der Sektion stellte sich heraus, dass auf der Hirnkonvexität, im Streifenhügel und stellenweise in der weissen Substanz einzelne stecknadelkopf-grosse Zerfallsherde sassien. Die mikroskopische Untersuchung des abdominalen Sympathikus ergab leichte Veränderungen der Ganglienzellen, Überfüllung mit Pigment und variköse Erweiterungen neben körnigem Zerfall in den Markscheiden beider Splanchnici. In den Nebennieren war ausser leichter Atrophie nichts krankhaftes zu bemerken. Wenn man in Betracht zieht, dass die Sektion Endokarditis, Leber- und Darmtuberkulose sowie Niereninfarkte bei fast normalen Nebennieren ergeben hat, so mutet es wenig wahrscheinlich an, dass es sich hier um Addisonsche Krankheit gehandelt haben könnte, und es liegt nahe, die Ursache der Veränderungen nicht in den Nebennieren zu suchen.

Bonardi erwähnt einen Bronzekranken, der ungefähr 2 Jahre lang an Schmerzen im Epigastrium und der Lebergegend neben Erbrechen und allgemeiner Schwäche gelitten und in den letzten 6 Monaten eine bräunliche Verfärbung der Haut bekommen hatte. Zur selben Zeit traten lanzinierende Schmerzen und Parästhesien in den Beinen und schwankender Gang beim Schliessen der Augen auf. Die Stimmung wurde deprimiert und apathisch. Patient klagte über physische Schwäche und Energielosigkeit. Bei der Untersuchung wurde Ataxie, positiver Romberg und gänzlich fehlendes Haut- und Sehnenreflexe ge-

funden. In der Sensibilitätssphäre hatte der Muskelsinn am meisten gelitten, und zwar sowohl an den unteren, als auch den oberen Extremitäten, so dass die Lage der Glieder nicht erraten werden konnte. Die Nervenstämmen waren nicht schmerzhaft und reagierten auf elektrische Reize in normaler Weise. Kennzeichen von Alkoholismus oder Lues fehlten. Exitus unter klonischen Krämpfen. Die Sektion ergab Krebs des Pankreas und der Nebennieren mit gänzlichem Untergang der letzteren. Das Rückenmark schien makroskopisch von festerer Konsistenz und dünner, als in der Norm, besonders das Brust- und Lendenmark.

Mikroskopisch war leichte Hyperplasie des interstitiellen Bindegewebes und Vermehrung der Neurilemmkerne in den peripheren Nerven zu bemerken. Im Burdachschen und Gollischen Strang des Brust- und Lendenmarks zeigten sich disseminierte Veränderungen, welche stellenweise nur einzelne Nervenfasern übrig gelassen hatten. In der Lissauerschen Zone, den Hinterhörnern und Seitensträngen war der Krankheitsprozess in schwächerer Form vertreten. Der Untergang der Nerven-elemente war von Bindegewebswucherung in den Rückenmarkshäuten und Gefäßen begleitet, was deutlich an den verdickten Gefäßwänden, der Verengung ihres Lumens und dem Kernreichtum zum Ausdruck kam. Bonardi hält die Rückenmarksklerose für abhängig von toxischen Ursachen, die im Organismus durch den Untergang der Nebennieren geschaffen wurden.

Klippel beschreibt einen Addisonkranken, der an geistiger Verwirrtheit („attaques de délire“) und epileptiformen Krämpfen litt. Letztere traten gewöhnlich frühmorgens auf und begannen mit Sprachverwirrtheit, grundlosem Schreien und unmotiviertem Umherlaufen; darauf folgten Krämpfe in den Händen, die auf den ganzen Körper übergingen, worauf für einige Minuten Besinnungslosigkeit eintrat. Bei der Autopsie wurde makroskopisch Schwellung der Hirnhäute gefunden. Mikroskopisch erwies sich die Umgebung der Blutgefäße als Hauptsitz der Schädigungen. Die erweiterten Perivaskularräume der weissen und grauen Substanz waren mit Rundzellen, stellenweise auch mit Erythrozyten angefüllt, die anscheinend durch Diapedese hierher gelangt waren.

Hand in Hand damit gingen Chromatolyse, Schwellung und Verlagerung der Kerne an die Zellperipherie in den Nervenzellen. In einigen Perizellularräumen sassen Leukozyten. Degeneration

der Markscheiden und Achsenzylinder nebst Neurogliawucherung zeigten sich im Gehirn ebenso wie im Rückenmark. In letzterem waren die Hinter- und Seitenstränge besonders stark befallen. Im Kleinhirn fanden sich die gleichen Veränderungen, wie im Grosshirn. Klippel meint, dass die Schädigungen durch Autointoxikation zustande gekommen seien, die ihrerseits von den Nebennieren abhing. Andererseits zieht Klippel auch den encephalitischen Charakter der Veränderungen in Erwägung und kommt zum Schluss, dass es sich um eine Gehirnentzündung gehandelt haben dürfte, für welche die Nebenniereninsuffizienz nur den Boden vorbereitet hatte.

Laignel-Lavastine untersuchte das Nervensystem eines an Bluterguss in die Nebennieren gestorbenen Patienten und fand in der Hirnrinde, Oblongata und Rückenmark einer akuten Intoxikation entsprechende zytologische Veränderungen in weiter Verbreitung über die genannten Organe. Die Ganglienzellen des Sympathikus zeigten scholligen Zerfall, Vakuolisierung, Spaltung und an die Peripherie verschobene Kerne. Stellenweise waren auch zweikernige Zellen zu sehen.

Petit veröffentlichte eine umfangreichere Arbeit über die bei Addison'scher Krankheit und Nebenniereninsuffizienz auftretenden geistigen Störungen, wie psychische Adynamie, Exzitation in Verbindung mit epileptischen Krämpfen, Disorientation usw. Die einzelnen Fälle wurden von ihm in nosologische Syndromgruppen zusammengefasst und als solche eingehend beschrieben. In 4 Fällen hatte Petit Gelegenheit, anatomische Veränderungen in Nervensystem und Nebennieren untersuchen zu können. Die Krankheitsursache war Nebennierentuberkulose, wobei noch der Plexus suprarenalis und einmal auch der Plexus coeliacus in Mitleidenschaft gezogen waren. Das Gehirn erschien nach Gewicht und äusserem Aspekt vollkommen normal. Histologisch fand sich jedoch eine ganze Reihe von Veränderungen, die hauptsächlich die Nervenzellen betrafen. In den Ganglienzellen der Grosshirnrinde waren verschiedene Stadien und Formen von Tigroidzerfall, Kernschwellung, Sklerose oder vollständigem Untergang des Kernes durch Karyolyse zu sehen. Im Zusammenhang damit trat eine scharf ausgeprägte neuronophagische Reaktion in Erscheinung, wobei einige Pyramidenzellen von 7—10 Neuronophagen umgeben waren. An den verhältnismässig normaleren Zellen war Fibrillenarmut und Pigmentatrophie zu bemerken.

In einem Falle war in der Umgebung der Blutgefäße Gliose und in der Hirnrinde nebst Hirnhäuten Gefässproliferation zu sehen.

Spiegel und Adolf untersuchten den Sympathikus auf histologische Veränderungen in verschiedenen Fällen, darunter auch einmal bei Bronzekrankheit. Hier war eine starke Pigmentation der Ganglienzellen erkennbar, sogar ganz kleine Zellen enthielten so viel Lipoidpigment, wie es selbst in hohem Alter nicht beobachtet worden ist. Ausserdem zeigte ein Teil der Zellen in den Ganglien Vakuolisierung und Neuronophagie mit Rundzelleninfiltration des Bindegewebes. Da die Nebennieren selbst histologisch normal erschienen, so hielten die Autoren die Sympathikusläsionen für die Ursache der Bronzekrankheit, die wohl auf dem Wege über die Nebennieren entsteht, da die sekretorische Tätigkeit der Nebennieren vom Sympathikus abhängt.

Man kann beinahe mit Sicherheit behaupten, dass nicht bei allen diesen wenigen im Schrifttum vorhandenen Beschreibungen von Alterationen des Nervensystems bei Nebennierenschädigung die Nebenniereninsuffizienz als Ursache in Betracht kommt. Dieses gilt besonders für die älteren Beobachtungen, wo eine histologische Untersuchung nur bei positivem makroskopischem Befund vorgenommen wurde. Die späteren Untersuchungen aber zeigen, dass der makroskopische Befund im Zentralnervensystem bei Nebenniereninsuffizienz und Bronzekrankheit nicht vom normalen Bilde abweicht. Bei vielen beschriebenen Fällen ist zu überlegen, ob ausser der Nebennierenerkrankung nicht ganz andere Ursachen eine Rolle beim Zusammenkommen der Nervenveränderungen gespielt haben, z. B. die Syphilis im Falle von Bonardi, die Sepsis und allgemeine Karzinomatose mit Kachexie bei den Patienten von Fleiner usw. Obwohl die späteren Untersuchungen genauer und zuverlässiger sind, kann man auch sie nur mit einer gewissen Zurückhaltung zu der Beantwortung der Frage heranziehen, ob die Nebenniereninsuffizienz anatomisch feststellbare Veränderungen im Nervensystem zuwege bringt oder nicht, denn in den klinischen Fällen ist die Wirkung der Nebenniereninsuffizienz durch den Einfluss der sie erst hervorrufenden Grundkrankheit kompliziert, was durchaus im Auge zu behalten ist. Im Zusammenhang damit erscheinen die experimentellen Untersuchungen ungleich wertvoller und übersichtlicher.

## 2. Veränderungen im Nervensystem bei experimenteller Nebenniereninsuffizienz.

Die Mitteilung von Addison über den Befund in den Nebennieren bei Bronzekrankheit weckte ein reges Interesse für deren Physiologie, und zahlreiche Forscher strebten durch Exstirpation oder teilweise Zerstörung der Nebennieren die Frage nach der Lebenswichtigkeit und unbedingten Notwendigkeit dieser Organe zu klären. Die ersten Experimente datieren vom Jahre 1856 und sind von Brown-Séguard gemacht worden. Dieser war der erste, der die von der Nebenniereninsuffizienz verursachten Nervensymptome beschrieb. Neben allgemeiner Schwäche, Atmungs- und Herzstörungen wurden Unruhe und an Strychninvergiftung mahnende Krämpfe beobachtet. Einige Tiere litten an epileptischen Krämpfen ähnlichen Anfällen, während deren sie die Neigung zeigten, sich um ihre Achse zu drehen oder hin und her zu werfen. Diese Erscheinungen wollte Brown-Séguard durch Kreislaufstörungen erklärt wissen, hervgerufen durch Pigmentansammlung im Blut, wobei das Pigment sich zu Körnchen zusammenballen soll, die die Blutgefäße verstopfen und Embolien nebst Blutergüssen verursachen. Diese Anschauung entwickelte Brown-Séguard auf Grund ausschliesslich makroskopischer Untersuchungen.

Einige Jahrzehnte später untersuchte Tizzoni das Nervensystem der Nebennieren beraubter Tiere histologisch und fand dort weitgehende Veränderungen, die durch Gefässverletzungen und Kreislaufstörungen entstanden waren. Nach Entfernung einer oder beider Nebennieren durch Lumbalschnitt trat regelmässig der Tod ein, wenn auch erst nach Monaten oder gar nach einigen Jahren. Es war von keinerlei Einfluss auf den Charakter der gefundenen Veränderungen, ob das Tier Stunden oder Monate nach der Operation gelebt hatte, ob es spontan eingegangen oder geschlachtet worden war. Ein Unterschied bestand nur darin, dass im Nervensystem bald nach der Operation verstorbener Tiere mehr hämorrhagische Erscheinungen im Vordergrund standen. Sie traten gleicherweise in Gross- und Kleinhirn, Rückenmark, Grenzsträngen und sympathischen Nerven auf und bestanden in Zerfall von Nervenzellen und Fasern sowie leukozytärer Infiltration der Hirnsubstanz, bedingt durch Hyperämie, Blutergüsse und Störungen des Lymphstromes. In besonders hohem Grade waren die Veränderungen im Hals- und

oberen Brustmark ausgebildet, wo sie vornehmlich in der grauen Substanz und den weichen Häuten lokalisiert waren. In Gross- und Kleinhirn war der Krankheitsprozess diffus, in der Oblongata konzentrierte er sich auf dem Boden des IV Ventrikels und schädigte auch die hier belegenen Nervenzentren. Im Rückenmark trat er zuerst um den Zentralkanal herum auf, und verbreitete sich dann durch die graue und weisse Kommissur in die Vorder- und Hinterhörner. Im weissen Mark war stellenweise der ganze Hinterstrang befallen, mitunter beschränkte sich der Prozess auf den Gollischen Strang allein. In den peripheren Nerven fanden sich keine allgemeinen Veränderungen, nur einzelne Fasern waren im Zerfall begriffen.

Nach Tizzoni sind Nebennieren und Nervensystem eng miteinander verbunden, und die Nervenläsionen können bei Nebennierenexstirpation durch Vermittelung seitens des Sympathikus zustande kommen.

Bei der Nachprüfung der Tizzonischen Resultate durch analoge Versuche fand Stilling, dass die Entfernung einer Nebenniere von keinerlei Einfluss auf die Gesundheit des Versuchstieres war, da die übriggebliebene Nebenniere entsprechend hypertrophierte. Auch nach beiderseitiger Exstirpation blieben die Tiere am Leben und litten nur an periodischer Herabsetzung des Körpergewichts, Krämpfen und Schweratmigkeit, was aber nicht zum Tode führte. Späterhin starben sie an einer interkurrenten Lungenentzündung, und dann stellte sich heraus, dass die rechte Nebenniere nicht vollständig entfernt war, und das übriggebliebene Stück sowie die akzessorischen Nebennieren durch Hypertrophieren den Tod abgewandt hatten. Bei der histologischen Untersuchung zeigte das Nervensystem keine Veränderungen. Stilling glaubte, dass die von Tizzoni beschriebenen Nervenschädigungen durch meningitische und encephalitische Vorgänge bedingt waren, hervorgerufen durch eine Infektion bei der Operation, welche aus der Operationswunde zuerst in den Wirbelkanal und dann längs den Meningen ins Gehirn gelangt sein sollte. Die Tizzonische Methode der Exstirpation durch Lumbalschnitt bot hierzu eine günstige Gelegenheit, während Stilling dagegen einen Bauchschnitt benutzte.

Nageotte und Ettlinger sind der Meinung, dass die der Nebennieren beraubten Tiere an Autointoxikation zugrunde gehen, wobei besonders das Nervensystem schwer geschädigt

werden soll. Sie entfernten bei 4 Hunden die Nebennieren durch Bauchschnitt, was in 18—40—48—168 Stunden (7 Tage) den Tod herbeiführte. Die Autopsie bot keine Erklärung für das ungleich lange Überleben der verschiedenen Hunde dar. Die histologische Untersuchung ergab weitgehende Schädigung der Nervenzellen, was sich in Zellschwellung, Chromatolyse und Spaltenbildung im Protoplasma äusserte; die Spalten waren in den Zellen des Rückenmarkes konzentrisch, in denen des Gehirns diagonal angeordnet. Das Nervensystem der länger überlebenden Tiere war schwer verändert; hier herrschte das Bild der Zellsklerose, auch die Zellkerne waren geschädigt. Die Veränderungen waren über das ganze Nervensystem zerstreut; am stärksten waren sie im Gehirn, mit Ausnahme des Kleinhirns, welches gerade am allerwenigsten geschädigt zu sein schien. Das Operationstrauma oder irgendein anderes Moment kam hier nicht als Ursache in Frage, da bei der Exstirpation nur einer Nebenniere und Schädigung der anderen sowie durch Chloroformvergiftung oder Blutverlust eingegangene Tiere ein histologisch vollkommen normales Nervensystem zeigten.

Donetti wiederholte die Versuche von Nageotte an Kaninchen und Meerschweinchen. Die Nebennieren wurden gleichzeitig durch Rückenschnitt entfernt, worauf die Tiere innerhalb 15—48 Stunden unter Krämpfen zugrunde gingen. Es fanden sich Veränderungen der Nervenzellen in den mannigfaltigsten Abstufungen, von den allerleichtesten bis zum Untergang der Zelle. Zellschwellung, perinukleare und periphere Chromatolyse, Vakuolisierung und körniger Zerfall neben verschiedenen Kernveränderungen konnten hier beobachtet werden. Von einigen Zellen waren nur noch wenige Reste vorhanden. Zellsklerose wurde nicht gefunden, da die Tiere zu früh nach der Operation gestorben waren, so dass sich nur Zellveränderungen akuterer Art ausbilden konnten. Die Donettischen Untersuchungen sind noch insofern von Interesse, als in der weissen Substanz, den Markscheiden und Achsenzylindern keine Abweichungen von der Norm gefunden werden konnten.

Pende entfernte zwecks Untersuchung des Einflusses akuter Nebenniereninsuffizienz zuerst die eine und nach wenigen Wochen die andere Nebenniere. Zur Erzeugung chronischer Insuffizienz bediente er sich einer Suspension von Arsensäure in Agar-Agar und injizierte sie in die linke Nebenniere, nach vorheriger Be-

seitigung der rechten. Durch die allmählich fortschreitende Resorption des Agars wurde die Arsensäure frei, wodurch eine progressierende Degeneration und chronische Insuffizienz der Nebenniere verursacht werden sollte. Die Tiere lebten nach der Einspritzung 1—2 Monate, dann wurde auch die linke Nebenniere entfernt, was in 2—4 Tagen zum Tode führte. Die Befunde früherer Autoren veranlassten P e n d e, auch an seinen Tieren das Nervensystem zu untersuchen. Er fand bei den chronischen Fällen in den Hintersträngen, besonders im Goltgischen, eine sekundäre Degeneration. Bei den schwereren Fällen erwiesen sich auch die hinteren Wurzeln und Hörner, stellenweise auch die Vorderhörner, als geschädigt. Das Gehirn erschien in nach Nissl gefärbten Präparaten normal.

Biedl spricht auf Grund seiner Versuche die Meinung aus, dass die von einigen Autoren gleich nach der Operation gefundenen Erscheinungen mehr vom Operationstrauma, als von der Nebenniereninsuffizienz herrühren. Um hierin Klarheit zu schaffen, versetzte Biedl die Nebennieren vermittelt einer präliminaren Operation zuerst unter die Rückenhaut und entfernte sie von da auf ganz leichte Art ohne Narkose, nachdem die Tiere sich von der ersten Operation vollständig erholt hatten. Während der ersten 2 Tage nach der auf solche Weise bewerkstelligten Entfernung der Nebennieren erschienen die Tiere ganz normal; am 2.—3. Tage war Appetitverlust, Apathie und Schwäche zu bemerken, die Bewegungen wurden unsicher, an den hinteren Extremitäten zeigte sich Rigidität, die endlich in Lähmung überging. Am 4.—6. Tage trat unter Atem- und Herzstörungen und Lähmungserscheinungen der Tod ein. Bei einigen waren auch Krämpfe zu beobachten. Biedl bringt keine histologische Untersuchung des Nervensystems dieser Tiere, nimmt aber nichtsdestoweniger in seiner allgemeinen Übersicht einen verneinenden Standpunkt gegenüber der Frage nach der Entstehung von Nervenveränderungen durch Nebenniereninsuffizienz ein.

Urechia und Mihalescu exstirpierten 4 Hunden die Nebennieren, was in 8—20 Stunden den Tod zur Folge hatte. Bei der histologischen Untersuchung des Gehirns zeigten sich Schädigungen akuten Charakters in gleichmässiger Ausbreitung über das ganze Gehirn. In den Nervenzellen fand sich Chromatolyse oder Hyperchromasie, Vakuolisierung und manchmal vollständiger Zerfall. Die Achsenzylinder und Myelinscheiden wiesen Dege-

nerationserscheinungen verschiedensten Grades auf. Die Neuroglia zeigte auf diese Veränderungen eine relativ schwache Reaktion, welche teils in progressiven Vorgängen, wie Hypertrophie des Plasmas und der Zellfortsätze, teils in regressiven, wie Vakuolisierung, körniger Zerfall und Anhäufung acidophiler Körner im Plasma, zum Ausdruck kam. Die regressiven Veränderungen der Neuroglia prävalierten in der Hirnrinde, die progressiven in der weissen Substanz. Besonders schwere Veränderungen zeigte das Tuberculum cinereum und die im Boden des III Ventrikels belegenen Zentren des vegetativen Nervensystems.

Da sich unter den Symptomen der Nebenniereninsuffizienz auch Hypothermie, Störungen des Fett- und Kohlehydratumsatzes, Somnolenz und vasomotorische Störungen finden, deren übergeordnete Zentren im Boden des III Ventrikels lokalisiert sind, so wird von den Autoren angenommen, dass die von ihnen festgestellten Verletzungen dieser Region die Ursache der erwähnten Störungen sein könnten.

Aus der hier beigebrachten Übersicht ergibt sich, dass die histopathologischen Untersuchungen des Nervensystems bei experimenteller Nebenniereninsuffizienz wenig zahlreich sind, obgleich schon vom Jahre 1856 an, als Brown-Séguard die erste Nebennierenexstirpation vornahm, eine stattliche Reihe von Versuchen den Nebennieren gewidmet worden ist. Zusammenfassend wäre zu sagen, dass die Tizzonischen Versuche bei der Beantwortung der Frage, ob Nebenniereninsuffizienz anatomische Veränderungen im Nervensystem verursacht, nicht in Betracht kommen können, denn sie ergaben sowohl nach Exstirpation nur einer Nebenniere als nach totaler Nebennierenexstirpation auch dann schwere Veränderungen, wenn die Tiere im Leben keinerlei Insuffizienzerscheinungen zeigten und nach vielen Monaten nicht spontan eingingen, sondern zur Ermöglichung einer histologischen Untersuchung getötet werden mussten. Stilling fand nach Nebennierenexstirpation keinerlei histopathologische Veränderungen des Nervensystems. Einige Jahre darauf beschrieben Nagelotte, Ettlinger und Donetti verschiedene, verhältnismässig schwere Veränderungen des Zentralnervensystems nach dem gleichen Eingriff. Jedoch wurde den Befunden dieser Forscher wiederum durch Pende widersprochen, dessen Untersuchungen an einer viel grösseren Anzahl von Versuchen durchgeführt waren. So verbleibt der Eindruck, dass die Nebenniereninsuffizienz nicht

mit Sicherheit Veränderungen im Nervensystem hervorruft, und Biedl, der sich hauptsächlich auf die Untersuchung von Stilling und Pende stützt, hat einen dementsprechenden Standpunkt in dieser Frage eingenommen, der auch in seiner „Inneren Sekretion“ von ihm beibehalten wird. Nun aber wurde dieser Ansicht vor einiger Zeit durch die Untersuchungen von Urechia und Michalescu widersprochen, die im Nervensystem nach Nebennierenexstirpation eingegangener Tiere reichliche Veränderungen nachweisen konnten. So ist es denn vollkommen unmöglich, auf Grund der im Schrifttum vorhandenen Angaben eine Entscheidung darüber zu treffen, ob die Nebenniereninsuffizienz organische oder nur funktionelle Veränderungen im Nervensystem verursacht.

### III. Eigene Versuche.

#### 1) Aufgaben.

Die früheren Forscher beobachteten die Wirkung der Epinephrektomie auf das Nervensystem an älteren Tieren. Sie entfernten beide Nebennieren und verursachten auf diese Weise eine akute Insuffizienz, an welcher die Tiere innerhalb 8 — 48 Stunden zugrunde gingen. Nur bei Nageotte und Ettlinger blieb ein Hund nach der Operation noch 2 Tage am Leben, ein anderer sogar 7 Tage. Man kann daher sagen, dass die früheren Versuche sich ausschliesslich mit der Wirkung akuter Nebenniereninsuffizienz auf ältere Tiere befassten.

Da einige Autoren bei der histopathologischen Untersuchung des Nervensystems epinephrektomierter Tiere keine Veränderungen feststellen konnten, liegt die Annahme nahe, dass während der überaus kurzen Lebensdauer der Tiere nach der Operation noch keine Veränderungen zur Ausbildung kommen konnten. In Anbetracht alles dessen wurde in den im folgenden beschriebenen Versuchen angestrebt, chronische Nebenniereninsuffizienz hervorzurufen, was bisher nur bei den Versuchen von Pende gemacht worden war, jedoch keine Veränderungen im Nervensystem zum Resultat gehabt hatte. Zu den Versuchen wurden nach Möglichkeit junge Tiere benutzt, um den Einfluss der Nebenniereninsuffizienz auf ein noch in der Entwicklung befindliches Nervensystem zu studieren, womit sich die Forschung bisher noch nicht befasst hatte. So wurde bei der Untersuchung

- 1) der Einfluss akuter und chronischer Nebenniereninsuffizienz auf die Entstehung von Veränderungen im Zentralnervensystem und
- 2) der Einfluss der chronischen Nebenniereninsuffizienz auf die Entwicklung des Gehirns mit besonderer Aufmerksamkeit verfolgt.

## 2) Methoden und Untersuchungsmaterial.

Es ist verhältnismässig einfach, eine akute Nebenniereninsuffizienz zu verursachen. Die Nebennieren werden in 2 Operationen extirpiert. Zuerst wird durch Lumbalschnitt die linke entfernt und ungefähr 2 Wochen darauf die rechte. Die Entfernung der letzteren verursacht einige Schwierigkeiten, weil sie der Vena cava aufsitzt und diese bei der Operation leicht verletzt werden kann, was meist eine tödliche Blutung nach sich zieht. Bei stückweisem Entfernen der Nebenniere vermittelt einer Pinzette sind jedoch solche Unfälle kaum zu befürchten. Da die rechte Nebenniere höher liegt als die linke, so sieht man sich mitunter genötigt die unterste Rippe zu durchschneiden, um das Operationsfeld freizulegen. In den Fällen, wo die beiderseitige Nebennierenextirpation nicht zum Tode führte (bei Kaninchen in 15—20%), hatte man es mit dem Vorhandensein akzessorischer Nebennieren zu tun, die gewöhnlich rechts in der Umgebung der Hohlvene liegen und nach Extirpation der Nebennieren dieselben ersetzen können. Die Blutung bei der Durchschneidung der die Nebennieren versorgenden Gefässe ist gewöhnlich so gering, dass sie schon durch kurzdauernde Tamponade zum Stillstand zu bringen ist.

Im Gegensatz zur akuten, ist es sehr schwierig, mitunter sogar unmöglich, eine chronische Nebenniereninsuffizienz hervorzurufen. Zuerst wird die linke Nebenniere vollständig entfernt und 2 Wochen darauf ein Teil der rechten geschädigt. Nach den Versuchen von Langlois und Biedl genügt schon ein Rest von  $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{11}$  Nebenniere zur Aufrechterhaltung des Lebens. Das richtige Abschätzen des übrig zu lassenden Restes ist aber während der Operation sehr schwer, und gewöhnlich verursacht man statt einer chronischen eine akute Insuffizienz, die in 12—48 Stunden letal ausgeht. Andererseits kann es auch vorkommen, dass die Erholung nach dem Operationstrauma eine vollständige ist und überhaupt keine Krankheitserscheinungen zur Beobachtung kommen. Nur in ver-

einzelten Fällen, man möchte beinahe sagen, durch einen glücklichen Zufall, gelingt es, die richtige Menge von suprarenalem Gewebe zu entfernen und eine befriedigende chronische Insuffizienz zu erhalten.

Pende verwendete, wie schon gesagt, zu diesem Zweck eine Suspension von Arsensäure in Agar-Agar, die er in die Nebenniere injizierte. Seine Methode hat jedoch den Nachteil, dass die freiwerdende Arsensäure nicht nur lokal, sondern auf den ganzen Organismus samt dem Nervensystem schädigend einwirkt und infolgedessen die Wirkung der Nebenniereninsuffizienz nur schwer von der störenden Beeinflussung durch das Arsen zu unterscheiden ist.

Porak spritzte zu demselben Zweck Fettsäure des Baumwollöls in die Nebennieren und erzielte dadurch Sklerose und Verkalkung derselben. Die Methode von Porak erscheint rationeller, da eine Schädigung des Nervensystems durch die verwendeten Fettsäuren weniger zu befürchten ist als durch Arsen. Da aber die von Porak verwendeten Säuren nicht im Handel vorhanden waren und für die Porakschen Versuche besonders hergestellt werden mussten, eine genaue Anleitung dazu aber nicht gegeben war, so hatte Herr Mag. chem. A. Sossi auf unsere Bitte hin die Freundlichkeit, für unsere Versuche Fettsäuren aus Baumwollöl herzustellen. Leider gelang es mit denselben aber nicht, bei unseren Tieren einen Erfolg zu erzielen, denn die Nebennieren eines jungen Kaninchens sind so winzig, dass es unmöglich ist, auch nur die geringste Flüssigkeitsmenge in dieselben einzuspritzen. Aus demselben Grunde waren auch alle übrigen Schädigungsmethoden durch lokale Behandlung mit Chemikalien nicht zu verwenden. Es wurde daher die von Nothnagel beschriebene Methode der mechanischen Schädigung der Nebennieren benutzt, und zwar wurde zuerst die linke Nebenniere unter Äthernarkose durch einen Schnitt im Rücken entfernt; 15—20 Tage später wurde ungefähr die Hälfte der rechten exstirpiert und der Rest mit einer Pinzette zerdrückt. Wenn auf diese Weise der gesamte Rest der Vernichtung anheimgefallen war, so entstand akute Insuffizienz; hatte man es glücklicher getroffen, so war die Schädigung nicht letal, und die Tiere lebten länger, bis der nach Resorption der geschädigten Teile verbliebene Rest nicht mehr ausreichte und zum Tode führende Insuffizienzerscheinungen auftraten. Eine dritte

Kategorie von Tieren zeigte nach der Operation eine Zeitlang wohl Erscheinungen von Nebenniereninsuffizienz, erholte sich dann aber wieder und entwickelte sich einigermaßen normal weiter, dem äusseren Anschein nach zu urteilen. Diese Tiere wurden einer dritten Operation unterzogen, wobei sich herausstellte, dass die übriggebliebenen Teile und die accessorischen Nebennieren stark hypertrophisch waren. Erst nach dem endgültigen Entfernen oder Zerquetschen derselben bei der dritten Operation fingen die Tiere an, fortschreitend an Gewicht einzubüssen, und gingen schliesslich an den Folgen der Insuffizienz zugrunde. Bei allen Kontrolltieren wurden unter Äthernarkose dieselben zweizeitigen Operationen durchgeführt, jedoch wurden die Nebennieren nur vom umgebenden Gewebe befreit, aber im übrigen unversehrt an Ort und Stelle belassen.

Zu den Versuchen wurden 30 Kaninchen benutzt: 5 davon waren 10, 9 waren 15 und 4 waren 22 Tage alt, 10 andere 28—30 Tage, und zwei 90 Tage. Dazu kamen 5 Kontrolltiere, welche in Altersabstufungen getötet wurden, die ungefähr dem Alter jeweils an Nebenniereninsuffizienz eingegangener Versuchstiere entsprachen.

Die 5 Kaninchen im Alter von 10 Tagen gingen sämtlich innerhalb 10 bis 15 Stunden nach der in der ersten Operation erfolgten Entfernung der linken Nebenniere allein zugrunde. Die Sektion ergab keine klare Todesursache, anscheinend war der Tod durch das Operationstrauma bedingt. Von den neun 15 Tage alten Kaninchen starben 6 ebenfalls nach der ersten Operation, die drei übrigen nach Entfernung der anderen Nebenniere unter Insuffizienzerscheinungen. Die 4 Kaninchen im Alter von 22 Tagen überstanden die erste Operation und starben einige Zeit nach der zweiten, worüber weiter unten eingehender berichtet werden soll. Von den 10 28—30 Tage alten starben 2 nach der ersten Operation an Coccidiose, ein drittes ging an einer durch Verletzung der Hohlvene entstandenen Blutung während der Entfernung der zweiten Nebenniere ein, und bei 6 Tieren konnte der Tod durch Nebenniereninsuffizienz erzielt werden (bei zweien davon allerdings erst nach einer dritten Operation mit Entfernung der hypertrophischen Reste der rechten Nebenniere und der ebenfalls hypertrophischen akzessorischen Nebennieren, während bei einem dritten die linke Nebenniere und ein Teil der rechten schon beim ersten Mal entfernt worden war). Ein Tier aus dieser Gruppe

entwickelte sich auch nach der zweiten Operation normal weiter und wurde am 43. Tage danach getötet. Die zwei Kaninchen im Alter von 3 Monaten starben an akuter Insuffizienz nach gleichzeitiger Entfernung beider Nebennieren.

Histopathologisch wurde nur das Nervensystem derjenigen Tiere untersucht, die nach gänzlicher Entfernung der linken und teilweiser der rechten Nebenniere an den dadurch bedingten Insuffizienzerscheinungen starben. Eine Ausnahme bildet Kaninchen Nr. 5, das auch nach teilweiser Exstirpation der rechten Nebenniere keine Krankheitserscheinungen zeigte.

Die hier beigefügten Tabellen geben eine Übersicht über das Tiermaterial und die Eingriffe. Sie enthalten Angaben über das Alter der Tiere zu Beginn und nach Abschluss der Ver-

### Epinephrektomierte Kaninchen.

Versuchs-Nr.	Tier-Nr.	Alter zu Beginn der Versuche in Tagen	Epinephrektomie: linke NN. ganz entfernt, rechte teilweise	Lebensdauer nach der Epinephrektomie	Alter in Tagen zum Schluss d. Versuche	Bemerkungen
1	12	22	zweizeitig, Abst. 15 Tage	8 St.	37	Tod unter Insuffizienzerscheinungen
2	10	22	zweizeitig, Abst. 15 Tage	10 St.	37	do.
3	37	90	einzeitig bei beiden	12—14 St.	90	do.
4	11	22	zweizeitig, 15 Tage Abst.	2 Tage	39	do.
5	1	28	" 18 " "	2,5 "	50	getötet in Agonie
6	3	28	" 18 " "	2,5 "	50	Tod unter Insuffizienzerscheinungen
7	8	22	" 15 " "	3 "	40	do.
8	15	15	" 14 " "	4 "	32	do.
9	36	30	dreizeitig, 14 u. 68 T. Abst.	6 "	117	do.
10	14	15	zweizeitig, 14 Tage Abst.	11 "	40	do.
11	35	30	dreizeitig, 14 u. 68 T. Abst.	15 "	126	getötet in Agonie
12	16	15	zweizeitig, 14 Tage Abst.	19 "	48	Tod unter Insuffizienzerscheinungen
13	4	30	" 18 " "	38 "	86	do.
14	5	30	" 18 " "	43 "	91	getötet in normalem Zustand
15	2	29	einzeitig	58 "	87	Tod unter Insuffizienzerscheinungen

## Kontrolltiere.

Versuchs-Nr.	Tier-Nr.	Alter in Tagen zu Beginn der Versuche	Nebennieren vom umgebenden Gewebe befreit, sonst unbehandelt	Lebensdauer in Tagen nach der Operat.	Alter i. Tagen zum Schluss der Versuche	Bemerkungen
1	13	22	zweizeitig, 15 Tage Abst.	3	40	getötet
2	17	15	„ 14 „ „	19	48	„
3	6	30	„ 18 „ „	43	91	„
4	40	90	} einzeitig, beide NN. auf einmal {	2	92	„
5	41	120		5	125	„

suche, Zeitpunkt und Art des operativen Eingriffes, sowie die Lebensdauer nach der Entfernung der Nebennieren als besonders zu berücksichtigendes Moment. Die Versuchstiere sind in der Tabelle ihrer postoperativen Lebensdauer nach angeordnet.

Ihrer postoperativen Lebensdauer nach können die Versuchstiere in 3 Gruppen eingeteilt werden: **1)** die an akuten Insuffizienzerscheinungen im Laufe von 8—14 Stunden eingegangenen (hierher gehören die Versuche 1, 2 und 3), **2)** die innerhalb 2—6 Tagen nach der Operation eingegangenen (Vers. 4, 5, 6, 7, 8 und 9) und **3)** die Fälle mit chronischer Insuffizienz, in welchen die Tiere 11—58 Tage nach der Epinephrektomie am Leben blieben (Vers. 10, 11, 12, 13 und 15). Besonders zu behandeln ist Vers. Nr. 14, wo das Tier nach der Epinephrektomie keine Krankheitserscheinungen aufwies, obgleich ihm kaum  $\frac{1}{8}$  der Nebennierensubstanz belassen worden war. Bei diesem Tier wurde das Nervensystem nur zu dem Zweck untersucht, um festzustellen, ob sich auch im Nervensystem äusserlich normal gebliebener Tiere nach der Epinephrektomie Veränderungen finden.

Von den Kontrolltieren war eines 15 und ein anderes 22 Tage alt. Bei ihnen wurden die Nebennieren in zwei um 14—15 Tage auseinanderliegenden Sitzungen nur vom umgebenden Gewebe isoliert, jedoch an Ort und Stelle belassen. Das erste Kontrolltier wurde im Alter von 48 Tagen 19 Tage nach der zweiten Operation getötet, das andere im Alter von 40 Tagen, 3 Tage nach der zweiten Operation. Ein drittes Kontrolltier wurde genau ebenso operiert und 43 Tage nach der zweiten Operation im Alter von 91 Tagen getötet. Dem 4. und 5. Kontrolltier wurden am 90., resp. 120. Lebenstage beide Nebennieren auf einmal ebenso behandelt, wie bei den vorhergehenden in

zwei Malen, und ausserdem leicht traumatisiert. Das 4. Tier wurde 2, das 5. — 5 Tage nach der Operation getötet.

Nach der Nebennierenextirpation wurden die Tiere von Zeit zu Zeit gewogen, da die Abnahme des Körpergewichts eine regelmässige Begleiterscheinung der Nebenniereninsuffizienz ist. Andere physiologische Untersuchungen wurden nicht vorgenommen, da sie bereits von früheren Autoren in genügender Anzahl angestellt worden sind. Nur nach neurologischen Krankheitssymptomen wurde unausgesetzt gesucht und jedes derselben verzeichnet. Die Sektion wurde immer möglichst bald nach dem Tode des betreffenden Tieres gemacht; sie erfolgte nie später als 6 Stunden nach dem Exitus. In erster Linie wurde hierbei der Zustand der Nebennieren, dann alle inneren Organe untersucht. Darauf wurden die sympathischen Ganglien, der Grenzstrang, die Schilddrüse, Thymus und Geschlechtsdrüsen zur histologischen Untersuchung entnommen. Der Hals wurde im oberen Teile durchschnitten, der Schädel von den Weichteilen befreit und mit mehreren Öffnungen versehen, um das Eindringen der Fixationsflüssigkeit zu erleichtern; darauf wurde der ganze Kopf für 12—24 Stunden in 10% neutrale Formollösung gelegt. Das Ziel eines solchen Fixierens in situ war, der Gehirns substanz eine möglichst harte Konsistenz zu verleihen und infolgedessen besonders die obere Rindenschicht beim Herausnehmen möglichst wenig zu beschädigen. Nach 12—24 Stunden wurden Gehirn und Hypophyse von der Knochenhülle befreit, in Stücke geschnitten und je nach der geplanten Färbemethode weiter fixiert. Mit dem Rückenmark wurde ganz analog verfahren. Ausser dem Zentralnervensystem wurden auch Teile von peripheren Nerven für die Untersuchung entnommen, gewöhnlich aus dem Ischiadikus. Die innersekretorischen Drüsen wurden auf etwaige durch die Nebenniereninsuffizienz bedingte Schädigungen untersucht. Auf die Resultate dieser Untersuchung soll jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden.

Der makroskopische Befund war in allen Fällen negativ. Gewicht und Masse des Gehirns ergaben auch nichts Bemerkenswertes, weshalb sie in den Versuchsprotokollen auch nicht weiter vermerkt wurden.

Da der makroskopische Befund keine Anhaltspunkte für die Beurteilung des Einflusses der Nebenniereninsuffizienz auf die Entwicklung des Gehirns beim jungen Tier darbot, so wurde ein

besonderes Augenmerk auf die Entwicklung der Markscheiden gerichtet. Die Myelinisation einiger Nervenfasern geht im Laufe der ersten Lebensmonate vor sich, und nach dem Entwicklungsstadium derselben ist es daher möglich zu beurteilen, ob ein junges Gehirn normal entwickelt oder in der Entwicklung zurückgeblieben ist. Nach Goichi Hirako beginnt die Myelinisation der tangentialen Hirnfasern beim Kaninchen am 11. Lebenstage und ist in 3—4 Monaten beendet. André Barbé untersuchte die Entwicklung der Pyramidenbahnen beim Kaninchen und hat die im Laufe ihrer Entwicklung eintretenden Veränderungen beschrieben. Auf Grund dieser Arbeiten konnte man erwarten, dass sich in der Myelinscheidenentwicklung des epinephrektomierten jungen Tieres vielleicht einige Besonderheiten feststellen lassen, die zur Klärung der Frage vom Einfluss der Nebenniereninsuffizienz auf die Gehirnentwicklung beitragen könnten.

### 3) Technik der mikroskopischen Untersuchungen.

Zur Untersuchung der Ganglienzellen wurden Paraffinschnitte angefertigt und mit 0,1% Tionin und Toluidinblaulösungen gefärbt. Parallel damit wurde in einigen Fällen die Kull'sche Kuprumkarminfärbung angewandt, doch ergab sie für die histopathologischen Untersuchungen weniger kontrastreiche Bilder als die Färbung mit Tionin oder Toluidinblau. Zur Untersuchung der Nervenfibrillen und Achsenzyylinder wurde die Bielschowsky'sche Versilberungsmethode an Gefrierschnitten angewendet. Die Markscheiden wurden nach Kultschitzky und nach Pal gefärbt. Die Methode von Kultschitzky ermöglicht eine Färbung auch der feinsten Tangentialfasern, was bei der Beurteilung des Fortschrittsstadiums der Myelinisation von Wichtigkeit war. Die Palsche Methode ergab wiederum ein klares Gesamtbild mit Kontrastfärbung der Leitungsbahnen. Ungeachtet eines monatelangen Chromierens in kleinen Stücken, glückte keine dieser Methoden ohne ergänzendes 12-stündiges Chromieren der Schnitte in Müllerscher Flüssigkeit bei 37° und 24-stündiges Färben in einer Hämatoxylinlösung bei derselben Temperatur. Zur Feststellung frischer Veränderungen in den Markscheiden wurde die Chrom-Osmiummethode von Marchi angewandt. Besondere Schwierigkeiten verursachte die Färbung der Glia, denn so manche Methode, die am menschlichen Hirn

ein brauchbares Bild ergab, glückte durchaus nicht bei der Färbung der Tierglia. Die protoplasmatische Glia wurde mit Tionin- und Kresylviolettlösungen, zum Teil auch nach Alzheimer mit Fuchsin-Lichtgrün gefärbt. Die Gliafasern wurden nach der Methode von Jakob-Mann und Snesarew behandelt. Letztere färbt Gliazellen und -fasern gleich gut. Die Snesarewsche Methode erfordert keine spezielle Fixation, ist leicht durchführbar und verdient daher eine eingehendere Beschreibung, zumal sie noch wenig bekannt ist. Snesarew hat seine Methode in verschiedenen Modifikationen beschrieben; davon können die 2 folgenden hier empfohlen werden.

### I.

1) Fixieren in 10% neutraler Formollösung, Gefrierschnitte 10 Mikron dick.

2) Spülen der Schnitte in destilliertem Wasser, Auffangen derselben auf mit Glycerin-Eiweiss bestrichenen Objektträgern, Austrocknen in der Luft oder dem Thermostaten, oder Entwässerung mit Methyl- oder absolutem Äthylalkohol mit nachfolgendem Trocknenlassen.

3) Auftragen einiger Tropfen einer May-Grünwald-Lösung auf das trockene Präparat, Färben bis die Lösung eine dickere Konsistenz annimmt, darauf Hinzufügen von 1—2 Tropfen destillierten Wassers und 2—3 Minuten langes Fortsetzen des Färbens.

4) Spülen mit destilliertem Wasser, Abtrocknen mit Filtrierpapier.

5) Spülen in reinem Azeton 1—2 Sekunden lang.

6) Xylol, Kanadabalsam.

### II.

1) Fixieren und Schnitte wie in I.

2) Aus dem destillierten Wasser werden die Schnitte für 35—90 Sekunden in 1% Phosphor-Molybdänsäurelösung gebracht.

3) Spülen mit destilliertem Wasser, Aufkleben und Trocknen wie in I.

4) Färben wie in I.

5) Differenzieren in 30—33% Eisessig bis zum Auftreten eines Kontrastes zwischen der weissen und grauen Substanz und einer rosigen Tönung des Präparats.

6) Fortsetzung wie in I.

Die erste Modifikation eignet sich für die Färbung von Gliafasern, die zweite für Gliazellen. Snensarew hat nach seiner Methode ausschliesslich Gefrierschnitte gefärbt, doch können unseren Erfahrungen nach Paraffinschnitte ebensogut gefärbt werden. Ausser diesen Methoden wurden in beinahe allen Fällen noch mit Hämatoxylin und Eosin gefärbte Präparate angefertigt, um orientierende Übersichtsbilder zu erhalten. Für die Untersuchung auf fettige Degeneration und Ablagerung von Lipoidpigmenten benutzte ich die Scharlachrotfärbung an Gefrierschnitten.

#### IV. Versuchsprotokolle.

##### Versuch Nr. 1.

Kaninchen Nr. 12, 22 Tage alt, Gewicht 270 gr.

13./VIII. 24. Äthernarkose, Entfernung der linken Nebenniere.  
Nach der Operation keine besonderen Erscheinungen.

14./VIII. 24. Gewicht 275,0.

20./VIII. 24. „ 315,0.

26./VIII. 24. „ 350,0.

28./VIII. 24. „ 355,0. Äthernarkose, Entfernung von  $\frac{3}{4}$  der rechten Nebenniere, der Rest wird mit einer Pinzette zerdrückt. Nach dem Erwachen aus der Narkose Apathie und Schwäche, beständiges Liegen auf dem Boden, Tod ungefähr 8 Stunden nach der Operation. Alter 37 Tage.

Sektion: Linke Nebenniere fehlt vollständig, von der rechten ist ein kleiner Teil erhalten, sonst nichts Krankhaftes.

Mikroskopische Untersuchung: In der Hirnrinde lenken 2 verschiedene Arten von Veränderungen die Aufmerksamkeit auf sich: Zellschwellung und Spaltenbildung im Zellkörper und den Verzweigungen. Die Hirnrindenzellen sind in der Mehrzahl in runde, bläschenförmige Gebilde verwandelt; zu sehen ist gewöhnlich nur ein einziger Dendrit, gewöhnlich ein apikaler. Er ist an manchen Stellen sehr breit und auf eine weite Strecke hinaus verfolgbar. Die Kerne sind gross, hell und erfüllen die ganze Zelle; das Plasma umgibt sie nur in Form eines schmalen Ringes. In den Kernen ist die Struktur verschwommen, da das Linin seine gewöhnliche Zeichnung eingebüsst hat.

Spaltenbildung ist im Vergleich damit weniger oft zu finden. Die Spalten sind konzentrisch angeordnet, liegen unter

der Zelloberfläche und trennen auf längere oder kürzere Strecken einen schmalen Streifen vom Gesamtplasma ab, oder verlaufen in der Nähe des Kernes und isolieren ihn zum Teil vom Zellplasma.

Diese perinuklearen Spalten ziehen sich dem Kern parallel hin und dringen nie in denselben ein. Ausser den unter der Oberfläche befindlichen konzentrischen und den perinuklearen können zum Teil auch in den verbreiterten Zellverästelungen verlaufende Spalten wahrgenommen werden. Unter den geschwollenen Zellen finden sich einzelne, die eine Neigung zur Sklerose zeigen: der Zellkörper ist kleiner, scharf umrissen und intensiv gefärbt; ihr deformierter Kern, der bald eine eckige, bald eine längliche Form angenommen hat, ist öfters exzentrisch gelagert.

In den subkortikalen Ganglienzellen sind neben der allgemeinen Schwellung noch schwerere Veränderungen zu beobachten. Ihr Plasma zeigt eine spongiöse Struktur und enthält Vakuolen, in welche Gliazellen eingelagert sind. Im allgemeinen sind die Zellen schwach gefärbt und von zackigen, aber sehr zarten Konturen umrissen: daher fällt es äusserst schwer, ihre Abgrenzung nach aussen hin wahrzunehmen. In einigen Zellen sind die Veränderungen von noch ernsterer Natur: das Plasma ist im Zerfall begriffen und die Zelle von Neuronophagen umgeben. Die Veränderungen in den am Boden des III Ventrikels befindlichen Ganglien entsprechen vollkommen denen der subkortikalen Ganglien.

Die Purkinje'schen Zellen sind hier von länglicher Gestalt; ihre Dendriten sind auf weite Strecken hinaus zu verfolgen. Die Tigroidsubstanz ist aufgelöst, daher gleichmässige Färbung des Plasmas, nur die Kernkappe ist noch ungelöst vorhanden und sitzt dem Kern als halbkreisförmiges Gebilde auf.

Im verlängerten Mark und der Brücke zeigen die grossen multipolaren Ganglienzellen leichte periphere Tigrolyse; in den kleineren Zellen sind die Veränderungen weiter fortgeschritten: die Tigroidsubstanz ist vollständig aufgelöst, das Plasma zeigt schaumiges Aussehen, die Zellränder sind zackig und schwach gefärbt. Degenerationsringe, die von einem schweren Krankheitsprozess in der Zelle zeugen würden, sind nicht zu finden.

Die Veränderungen der Rückenmarkszellen unterscheiden sich in nichts von denjenigen der Ganglienzellen des Verlängerten Markes.

In den Achsenzylindern finden sich keine Schädigungen. Das Marchi'sche Bild ist normal.

Die nach Kultschitzky gefärbten Myelinbahnen zeigen keinerlei Abweichungen vom normalen Aussehen. Die äusseren Tangentialfasern fehlen sowohl an der Konvexität als auch an den medialen Flächen des Gehirns.

Fettige Degeneration und Lipoidpigmente sind in den Ganglien und Gliazellen nicht vorhanden.

An den Blutgefässen und Hirnhäuten kein Befund.

#### Versuch Nr. 2.

Kaninchen Nr. 10, 22 Tage alt, Gewicht 250 gr.

13./VIII. 24. Äthernarkose, Exstirpation der linken Nebenniere. Nach der Operation schnelle Erholung.

14./VIII. 24. Gewicht 260,0.

20./VIII. 24. „ 325,0.

26./VIII. 24. „ 375,0.

28./VIII. 24. „ 390,0. Zweite Operation. Durch einen Lumbalschnitt wurden ca.  $\frac{3}{4}$  der rechten Nebenniere entfernt, der Rest mit der Pinzette zerdrückt. Operation unter Äthernarkose. Es erwies sich als notwendig, die letzte Rippe zu durchschneiden, um zur Nebenniere zu gelangen. Stärkere Blutungen nicht vorgekommen. Eine halbe Stunde nach der Operation Benommenheit, dann lebhafterer Zustand des Tieres. Ungefähr 7 Stunden nach der Operation trat jedoch Apathie ein, die im Laufe weniger Stunden in völlige Prostration überging. Nackenstarre. Herz und Atmung unregelmässig und beschleunigt. Tod ca 10 Stunden nach der Operation.

Sektion eine Stunde nach dem Tode. Die linke Nebenniere erwies sich als restlos entfernt, aber auch von der rechten war keine Spur mehr zu finden. Die Operationswunde sauber. Blutergüsse nicht vorhanden. Die übrigen Organe ohne Befund. Alter des Tieres 37 Tage.

#### Mikroskopische Untersuchung.

In der Hirnrinde bestehen die Veränderungen hauptsächlich in Zellschwellung. Unter den ödematösen Zellen finden sich solche mit typisch entwickelter Sklerose, besonders deutlich ist diese Erscheinung in der V Hirnrindenschicht. Einzelne Ganglienzellen weisen Spalten unter der Oberfläche und rings um den Kern auf.

In den subkortikalen Ganglien und in der Gegend des III Ventrikels tritt neben Schwellung auch Auflösung der Zellen in Erscheinung. Das Protoplasma färbt sich schwach, besonders an den Rändern, die Zellgrenze ist unregelmässig, zackig, enthält reichlich Vakuolen und schwimmt mit dem umgebenden Gewebe. Auch hier kommen Zellen mit Spalten vor.

Die Ganglienzellen der Brücke, des Verlängerten und des Rückenmarks sind in ihrer Mehrzahl verändert. Die teils pyknotischen, teils geschwollenen Kerne und das in Auflösung befindliche Tigroid haben ihre Kontrastzeichnung verloren, die hellen Zwischenräume sind hier ebenfalls gefärbt, und die Zelle hat ein fleckiges, verwischtes Aussehen angenommen. Das periphere Tigroid ist hier öfter zu finden, als das perinukleäre. In einigen Zellen zeigen sich Spalten, die im Gegensatz zu denjenigen der Grosshirnzellen ohne jedwede Anordnung im Plasma verstreut sind.

Die Glia zeigt im ganzen Nervensystem Aktivierungsmerkmale. Hier und da ist schon in Nisslpreparaten um den Kern herum eine schwache Ansammlung von Protoplasma zu bemerken; die Kerne selbst sind vergrössert und enthalten mehr dunkle Körnchen als in der Norm.

In den nach der Marchi'schen Chrom-Osmiummethode gefärbten Schnitten ist keine Abweichung von der Norm zu konstatieren.

In nach Pal und Kultschitzky gefärbten Präparaten erscheinen die Myelinbahnen intakt. Tangentiale Myelinfasern sind in geringer Anzahl in der Hirnrinde sichtbar.

Achsenzylinder ohne Befund.

Die Kapillaren sind erweitert, besonders in der Brücke und dem Verlängerten Mark. In letzterem finden sich punktförmige Blutungen in die Hirnsubstanz. Hirnhäute ohne Befund.

### Versuch Nr. 3.

Graues Kaninchen Nr. 37, Gewicht 1350,0 gr; schwarzes Kaninchen Nr. 38, Gew. 1360,0 gr. Beide 3 Monate alt.

27./VI. 26. Unter Äthernarkose Entfernung beider Nebennieren durch Lumbalschnitt. Nach der Operation befinden sich die Tiere wohl.

10 Stunden nach der Operation ist an ihnen nichts zu bemerken. Am nächsten Morgen um 6 Uhr tot aufgefunden. Da

die Leichen noch nicht ganz erkaltet waren, war der Tod anscheinend vor kurzer Zeit eingetreten.

Sektion. Von der rechten und linken Nebenniere keine Reste zu finden. Blutergüsse nicht vorhanden. Innere Organe intakt. Die Tiere haben nach der Operation ca. 12—14 Stunden gelebt. Alter 90 Tage.

### Mikroskopische Untersuchung.

Hirnrinde. Die Ganglienzellen zeigen in der Mehrzahl das Bild einer akuten Schwellung, einige in höherem Grade als andere; die besonders stark geschwollenen Zellen sitzen in Nestern unter den weniger geschädigten. Die ödematösen Zellen sind breit und abgerundet und haben grosse helle Kerne. Der äussere Rand der Zelle ist undeutlich, das Plasma netzförmig. Die chromatophile Substanz ist bei einigen Zellen näher am Kern, denselben umgebend, gelagert, wodurch die Zellperipherie farblos und hell wird; bei anderen ist sie im Gegensatz dazu gerade rändständig, so dass der Kern von einem hellen Ringe umgeben erscheint. Es kommen auch Zellen vor, in denen das Plasma vollkommen vom Kern abgetrennt ist. Einzelne Zellen sind in höherem Grade geschädigt und von Neurophagen umgeben. Auch in anderen Zellen, die relativ normal erscheinen, kann dennoch eine leichte Schwellung bemerkt werden, denn ihre Dendriten sind breiter und weiter zu verfolgen als in der Norm. Die grossen Pyramidenzellen in der V Hirnschicht sind von sklerotischem Aussehen und weisen öfter Risse in ihrem Inneren auf, als die Zellen der anderen Schichten. Hier und da trifft man Ganglienzellen mit zerfallendem, karyorrhektischem Kern.

In den subkortikalen Ganglien wiederholt sich das Bild der akuten Zellschwellung, die Mehrzahl der Zellen zeigt aber noch schwerere Veränderungen. Der Kern ist entweder pyknotisch und von länglicher oder eckiger Form, oder aber durch Schwellung beträchtlich vergrössert, hell, membranlos, so dass seine Grenzen stellenweise nicht zu bestimmen sind. Gewöhnlich ist der Kern exzentrisch gelagert. Das Protoplasma ist von schaumiger Struktur und enthält Vakuolen. Die Gliazellen sitzen in grossen Zellvakuolen und dringen auch an den Rändern in den Zellkörper ein. Viele Kerne sind vollständig zerfallen.

Die Veränderungen der Regio subthalamica sind ähnlich denjenigen der Hirnrinde und der subkortikalen Ganglien. Es

finden sich zahlreiche, in kleine Körnchen zerfallende Kerne von Ganglienzellen.

Beim Betrachten der Rückenmarkpräparate mit kleiner Vergrösserung erscheint der betreffende Schnitt sehr ungleichmässig gefärbt. Unter grossen, hellen Zellen befinden sich intensiv gefärbte, schmale, sklerotische Zellen mit vielen, auf weite Strecken hinaus sichtbaren Dendriten. Kern und Protoplasma sind hier gleichmässig überfärbt, nur das dunklere Kernkörperchen hebt sich mehr oder weniger deutlich vom Zellkörper ab. Die heller gefärbten Zellen sind geschwollen, und die Zeichnung ihrer Tigroidssubstanz erscheint nicht mehr normal (Taf. I, Fig. 1). Periphere Tigrolyse ist hier öfter anzutreffen als zentrale.

In einigen Zellen ist das Tigroid in feine Körnchen zerfallen, die staubförmig das Protoplasma erfüllen. Einzelne geschwollene Zellen sind völlig homogen gefärbt, jedoch so schwach, dass sie als Zellschatten angesprochen werden können.

An der Neuroglia sind Anzeichen von Aktivierung zu sehen. Die Kerne sind gross, dunkel gefärbt und enthalten Körnchen in grösserer Anzahl als gewöhnlich. Charakteristisch ist das Ansammeln des Plasmas um den Kern herum, das an einigen Stellen Verdichtungen von beträchtlichen Ausmassen bewirkt hat. Seltener sind regressive Formen der Gliazellen anzutreffen, die sich hauptsächlich durch Karyorrhesis zu erkennen geben. Die Kernmembran ist mitunter gänzlich verschwunden, und der Kern durch mehrere grössere Körner dargestellt; in manchen Fällen liegen dieselben ringförmig auf der Kernmembran.

Die intervertebralen Ganglien sind relativ wenig verändert. An einzelnen Zellen ist die äussere Umgrenzung in Auflösung begriffen, andere sind überfärbt, die Mehrzahl der Ganglienzellen jedoch ist intakt.

Die Ganglienzellen des Solarplexus sind dagegen viel schwerer geschädigt. Sie sind von länglicher Gestalt, ihre Umrisse sind verschwommen und die Ränder zerrissen (Taf. I, Fig. 2). Das Protoplasma färbt sich verwischt und ist körnig. In vielen Zellen ist der Kern nicht aufzufinden, andere sind zerfallen, und an Stelle der Zelle ist nur noch der Kern mit einigen amorphen Protoplasmaresten verblieben. Die Zahl der schwer geschädigten Zellen ist verhältnismässig gross. Von den in gewöhnlichem Grade gefärbten Zellen heben sich einige chromatinarme, schwach gefärbte Ganglienzellen ab.

Die zytologischen Veränderungen am Zervikalganglion unterscheiden sich nicht von den oben beim abdominalen Sympathikus beschriebenen. Die Kapillaren sind hier in höchstem Grade erweitert und blutreich.

In den Ganglien des thorakalen Sympathikus finden sich analoge Veränderungen.

Nach Bielschowsky gefärbte Präparate zeigen Schwellung der Achsenzylinder und stellenweise variköse Erweiterungen derselben. In nach Marchi gefärbten Schnitten sind die Myelinbahnen statt gelb bräunlich gefärbt; mitunter ist auch Myelinzerfall nebst schwarzgefärbten körnchenförmigen Zerfallsprodukten zu beobachten; letzteres kommt gleich stark entwickelt sowohl im Grosshirn, Kleinhirn und Rückenmark, als auch in den peripheren Nerven vor.

In nach Kultschitzky und nach Pal gefärbten Schnitten sind keine Abweichungen von der Norm zu bemerken.

Fettige Degeneration der Ganglienzellen und Lipoidablagerung in ihnen ist nicht vorhanden, soweit sich dieses nach mit Scharlachrot gefärbten Schnitten beurteilen lässt.

Hirnhäute und Blutgefäße ohne Besonderheiten.

#### Versuch Nr. 4.

Kaninchen Nr. 11, 22 Tage alt, Gewicht 405,0 gr.

- 13./VIII. 24. Äthernarkose, Entfernung der linken Nebenniere.  
 14./VIII. 24. Tier nach der Operation lebhaft und beweglich, gut erholt.  
 16./VIII. 24. Gewicht 420,0.  
 20./VIII. 24. „ 475,0.  
 26./VIII. 24. „ 545,0.  
 28./VIII. 24. „ 568,0. Zweite Operation. Äthernarkose. Von der rechten Nebenniere stückweise ungefähr die Hälfte entfernt, der Rest mit der Pinzette zerdrückt. Die dabei auftretende Blutung kam durch Tamponade alsbald zum Stehen. Abends ist das Tier apathisch, bewegt sich wenig und nimmt keine Nahrung zu sich.  
 29./VIII. Gewicht 540,0. Apathisch, frisst nichts.  
 30./VIII. „ 525,0. Morgens liegt das Tier da, ohne Nahrung zu sich genommen zu haben. Bei Berührung Schreien und Muskelspannung, worauf einzelne klonische Krampfzuckungen folgen. Einige Stunden später treten spontane Krämpfe auf. In den

Pausen zwischen den allgemeinen Krämpfen Muskelzucken, das eine gewisse Ähnlichkeit mit faszikulären Zuckungen hat. Die Krämpfe werden allmählich seltener bis zum Exitus um 12 Uhr mittags.

Sektion ca. 2 Stunden nach dem Tode. Die Operationsstellen sind sauber und ohne Befund. Von beiden Nebennieren fehlt jeglicher Rest. An den übrigen Organen makroskopisch nichts zu bemerken. Das Tier starb 2 Tage nach der zweiten Operation und erreichte ein Alter von 39 Tagen.

### Mikroskopische Untersuchung.

In der Hirnrinde finden sich besonders schwere Veränderungen in der V Schicht. Hier sind sklerotische, einen intensiv gefärbten Kern aufweisende grosse Pyramidenzellen neben ischämischen Zellen zu sehen, die in hohem Masse an Zellschatten erinnern.

Hier und da zeigen sich auch Symptome von Zelluntergang, wie Vakuolisierung, spongioser Protoplasmabau und Zerfall des Plasmas in Degenerationsringe. Auch ausserhalb der V Schicht sind die Ganglienzellen sichtlich verändert, jedoch nicht in dem Grade, wie hier. Über die ganze Hirnrinde verstreut finden sich sehr häufig Zellen mit konzentrisch unter der Oberfläche angeordneten oder den Kern umgebenden Rissen. Man könnte sagen, dass kaum eine Zelle ganz frei von ihnen ist. Die Zellen haben ihre regelmässige Gestalt verloren und stellen entweder verschrunpft, dunkel gefärbte oder bläschenförmig aufgetriebene Gebilde dar.

In den subkortikalen Ganglien sind die Zellen dicht von Neurophagen umgeben, welche oft auch in den Zellkörper eindringen. Das Protoplasma ist vakuolisiert; in den grösseren Vakuolen sitzen Neuronophagen. Die Zahl der Zellen mit Rissen ist gross.

Im Grau der Umgebung des III Ventrikels sind die Ganglienzellen schwerer geschädigt, als in den subkortikalen Ganglien. Ausser geschwollenen, Risse und Vakuolen aufweisenden Zellen stösst man auf zahlreiche gangliöse Elemente, deren Zerfall bereits weit fortgeschritten ist. Die Kerne sind in der Mehrzahl pyknotisch, an der Oberfläche verschrunpft, und enthalten neben den Kernkörperchen noch zahlreiche intensiv gefärbte Körnchen. Die Mehrzahl der Zellen weist konzentrische Risse auf. Im Kleinhirn ist die Gestalt der Purkinjezellen verändert; statt einer runden oder birnenförmigen haben sie eine dreieckige oder

längliche Form angenommen. Das Tigroid ist aufgelöst, und die Zellen sind von einer gleichmässigen Farbentönung, ausgenommen das sogenannte Käppchen, welches dem Kern eng aufliegt und eine intensive dunkle Tönung zeigt. In vielen Zellen sind pyknotische Kerne zu sehen, die ein heller Streifen umgibt. Konzentrische Spaltbildungen sind in den Purkinjezellen ein verhältnismässig seltener Befund.

In Brücke und Verlängertem Mark sind die grossen multipolaren Zellen relativ gut erhalten. In ihnen sind unter der Oberfläche verlaufende Spalten, leichte Chromatolyse und Färbung der hellen Binnenwege zu bemerken. Viel schwerere Schädigungen zeigen sich an den kleineren ventrolateralen Zellen, in denen Vakuolisierung des Plasmas, Spaltbildung und Neuronophagie auf Schritt und Tritt angetroffen werden.

Alle Ganglienzellen des Rückenmarks sind verändert. Die leichteren Veränderungen bestehen in zentraler und peripherer Chromatolyse, die schwereren in schaumiger Struktur des Plasmas, Auflösung der Verzweigungen und der Zellwand sowie Kernverlagerung. Hier und da sind auch sklerotische Zellen zu sehen. Spaltenbildung im Protoplasma ist häufig.

Die Neuroglia zeigt allgemeine Irritationsmerkmale, wie sie gewöhnlich bei Infektionsprozessen auftreten. Alle Gliazellen sind plasmareicher, und das Auftreten eines dem Kernkörperchen ähnlichen dunklen Körnchens im hypertrophierten Kern ist ein Anzeichen für dessen Aktivierung. Regressive Veränderungen in der Neuroglia, wie Hyperchromatose der Kernwandungen und beginnende Karyorrhesis, sind im Gehirn ebenso wie im Rückenmark anzutreffen.

In den intervertebralen Ganglien fallen einzelne sklerotische Ganglienzellen unter den sonst hell gefärbten übrigen auf; sie sind dunkel und gleichmässig gefärbt, ihr Kern ist pyknotisch. Die Kerne der helleren Ganglienzellen sind ödematös, das Plasma ist im Zerfall begriffen und enthält Vakuolen. Die Kapselzellen weisen Proliferationsmerkmale auf.

Die Achsenzylinder zeigen ein äusserst ungleichmässiges Kaliber. Neben dünnen, schwarz imprägnierten und scharf umrissenen finden sich zahlreiche ödematöse, bräunliche, varikös erweiterte Neuriten.

Kein Präparat nach M a r c h i angefertigt. In den Myelinfasern finden sich keine pathologischen Alterationen. Die äusseren Tan-

gentialfasern sind in geringer Anzahl in der medialen Fläche und der Konvexität des Gehirns vertreten.

Die Blutgefäße sind in Gehirn und Rückenmark gleich stark erweitert und hyperämisch. An den Hirnhäuten kein pathologischer Befund.

#### Versuch Nr. 5.

Kaninchen Nr. 1, Alter 28 Tage, Gewicht 234,0.

6./VIII. 24. Äthernarkose. Gänzliche Entfernung der linken Nebenniere durch Lumbalschnitt. Einige Stunden nach der Operation ist das Tier wieder munter und zeigt keine Besonderheiten.

8./VIII. 24.	Gewicht 220,0.	14./VIII. 24.	Gewicht 285,0.
11./VIII. 24.	„ 232,0.	16./VIII. 24.	„ 285,0.
13./VIII. 24.	„ 257,0.	20./VIII. 24.	„ 300,0.
26./VIII. 24.	„ 370,0.		

Durch Lumbalschnitt ungefähr die Hälfte der rechten Nebenniere entfernt, der Rest mit einer Pinzette zerdrückt und zurückgelassen. Nach ein paar Stunden ist das Tier wieder ganz lebhaft.

27./VIII. 24. Gewicht 370,0. Nimmt keine Nahrung zu sich, liegt meistens still.

28./VIII. 24. Gewicht 365,0. Frisst nichts. Zur Bewegung gezwungen, versucht das Tier einige Schritte zu gehen und fällt dabei bald auf die eine, bald auf die andere Seite. Bewegungen steif. Gegen Abend kraftloses Darniederliegen auf der Seite mit gestreckten Hinterbeinen. Nackenstarre. Der Hals kann passiv gerade gebogen werden, kehrt aber nach dem Loslassen in seine frühere Lage zurück. Bei Berührung klägliches Schreien und tonischer Krampfanfall, dem einige klonische Zuckungen nachfolgen. Getötet in der Agonie am selben Abend. Alter 50 Tage.

Die Sektion erwies, dass der Rest der rechten Nebenniere vollständig der Resorption anheimgefallen war. Ausser der Nebennierenextirpation liess sich keine andere Todesursache feststellen.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass der Charakter der hier bestehenden Schädigungen mit demjenigen von Versuch 4 weitgehend übereinstimmte. Die Veränderungen der Ganglienzellen bestanden hauptsächlich in Zellschwellung, die von den charakteristischen Veränderungen in Kern und Protoplasma begleitet wurde. Konzentrische Risse unter der

Oberfläche, um den Kern und in den Verzweigungen waren auch hier häufig zu finden, und zwar stärker ausgeprägt im Gehirn als im Rückenmark. Die Zellsklerose war noch nicht zu typischer Ausbildung gelangt, und die Anzahl der von ihr befallenen Zellen verhältnismässig gering. Merkmale von Zellschädigung, wie Vakuolisierung, unregelmässige Konturen, Neuronophagie und Karyorrhesis, waren hier nicht weniger zahlreich vertreten, als in Versuch 4. Die Schädigung der Zellen im Gehirn war diffus und in allen Regionen von gleicher Stärke.

Im Rückenmark herrschte das Bild der zentralen und peripheren Chromatolyse vor. Stellenweise hatte sich das Tigroid vollständig aufgelöst, und die Zellen erweckten den Eindruck, als wären sie von einer homogenisierenden Krankheit befallen oder nur noch Zellschatten. Der Kern war häufig an die Peripherie verlagert, das Plasma vakuolisiert. Besonders verändert waren die Kernkörperchen, die bald viereckige, bald längliche Gebilde darstellten und dunkle Körnchen enthielten. An den schwerer befallenen Zellen fand sich Neuronophagie.

In der weissen Substanz zeigte die Neuroglia Proliferationsmerkmale. In der grauen Substanz des Rückenmarkes, der Hirnrinde, den subkortikalen Ganglien und der grauen Substanz des III Ventrikels war Hyperchromatose der Kernwandungen und, etwas seltener, körniger Zerfall der Kerne zu sehen.

Die Schädigungen der Achsenzyylinder waren von einheitlicher Art und bestanden in Schwellungserscheinungen. Sie waren gleichmässig oder varikös verbreitert, was besonders deutlich inmitten von dünnen normalen Achsenzylindern in die Augen fiel. Die Umrisse der geschwollenen Achsenzyylinder hatten an Deutlichkeit eingebüsst und waren verschieden stark imprägniert.

Die nach Marchi osmierten Schnitte zeigten diffusen Myelinzerfall in der weissen Substanz des Rückenmarkes, des Gross- und Kleinhirns.

In nach Kultschitzky gefärbten Gehirnpräparaten waren in der Umgebung der Commissura anterior variköse Erweiterungen der Markscheiden zu bemerken, während solches an anderen Orten eine seltenere Erscheinung darstellte. Die Myelinfasern des Rückenmarks zeigten keine Veränderungen.

Tangentiale Myelinfasern fehlten in dem konvexen Teil der Hirnrinde vollständig, in dem der grossen Längsfurche zugewandten Teil waren sie zwar schwach gefärbt, doch immerhin anzutreffen.

Die Hirnhäute mit ihren Gefässen sowie die Hirngefässe ohne Abweichungen von der Norm.

In mit Scharlach gefärbten Gefrierschnitten war weder fettige Degeneration noch Fettablagerung zu bemerken. Nur in der weissen Substanz fanden sich einige ausserhalb der Zellen gelagerte kleine rote Körnchen.

#### Versuch Nr. 6.

Kaninchen Nr. 3, Alter 30 Tage, Gewicht 250,0.

- 8./VIII. 24. Äthernarkose. Linke Nebenniere durch Lumbalschnitt vollständig entfernt. Tier nach der Operation wieder ganz munter.
- 9./VIII. 24. Gewicht 260,0.
- 11./VIII. 24. „ 282,0.
- 14./VIII. 24. „ 315,0.
- 16./VIII. 24. „ 315,0.
- 20./VIII. 24. „ 345,0.
- 26./VIII. 24. „ 365,0. Von der rechten Nebenniere ungefähr  $\frac{3}{4}$  vermittels einer Pinzette durch Lumbalschnitt entfernt. Der Rest mit der Pinzette zerdrückt und an Ort und Stelle belassen. — Tier stundenlang benommen, gegen Abend Erholung.
- 27./VIII. 24. Gewicht 365,0. Erscheint normal.
- 28./VIII. 24. „ 385,0. Tagsüber ist das Tier müde, bewegt sich nur langsam, liegt abends kraftlos darnieder. Berührung verursacht Zuckungen in den einzelnen Muskeln. Gestorben um  $\frac{1}{2}$ 10 Uhr abends.

Sektion gleich darauf. Linke Nebenniere vollkommen entfernt. Von der rechten kaum  $\frac{1}{4}$  in zerdrücktem Zustande übrig. Blutergüsse nicht vorhanden. Die übrigen Organe makroskopisch ohne Befund. Das Tier starb  $2\frac{1}{2}$  Tage nach der zweiten Operation im Alter von 50 Tagen.

#### Mikroskopische Untersuchung.

Hirnrinde. Die Nervenzellen haben ihre mehr oder weniger gleichmässige Gestalt eingebüsst und erscheinen als breite, unförmige oder schmale und langgestreckte Gebilde. Viele von ihnen haben ein bläschenförmiges Aussehen und sind beinahe gänzlich vom grossen, hellen, angeschwollenen Kern an-

gefüllt. In anderen Zellen ist der Kern intensiver gefärbt und enthält dunkle Körnchen. Das Kernkörperchen dieser Zellen ist grösser als normal, eckig, bläulich gefärbt und enthält seinerseits eine Anzahl kleinerer Körnchen.

Die perinuklearen und unter der Oberfläche gelegenen Spalten im Protoplasma sind in diesem Versuch besonders deutlich ausgeprägt und verhältnismässig zahlreich (Tafel II, Fig. 3). Einzelne Zellen befinden sich in einem schwereren Zerfallsstadium. Sie haben ein spongiös verändertes Protoplasma und verschwommene Umrisse. In der Schicht der grossen Pyramidenzellen sind die Nervenzellen in der Mehrzahl sklerotisch, wodurch dieselbe im Gesichtsfeld besonders scharf hervorsticht.

In den subkortikalen Ganglien prävaliert Vakuolisierung des Protoplasmas und Neuronophagie. Die Zellen der Neuroglia sitzen in Vakuolen und Randeinbuchtungen der Ganglienzellen. Manche Nervenzelle stellt eine grosse Vakuole dar, in welcher 1—2 Gliazellen sitzen. Auch in den subkortikalen Ganglienzellen finden sich selten Spalten.

Die Ganglienzellen der grauen Substanz des III Ventrikels sowie des Nucleus periventricularis und supraopticus zeigen in der Mehrzahl Merkmale von Sklerose. Die Zellen sind eingeschrumpft, ischämisch, homogen zart blau gefärbt und weisen einen unförmigen, hyperchromatischen Kern auf. Die einzelnen Zellen enthalten Vakuolen und sind von Neuronophagen umgeben. Viele Zellen sind gänzlich zerfallen, so dass man nur noch aus einigen formlosen Resten auf ihr einstiges Vorhandensein schliessen kann. Das Plasma der sklerotischen Zellen ist ungleichmässig bläulich und violett getönt.

In den Zellen des Rückenmarkes sind die Veränderungen akuter Art und bestehen aus Chromatolyse und Vakuolisierung sowie Verlagerung des Kernes an die Peripherie. Einzelne Zellen sind sklerotisch. Konzentrische Risse finden sich in den Rückenmarkszellen nicht.

An den Gliazellen treten in der weissen Substanz hauptsächlich Proliferationserscheinungen hervor, in der grauen dagegen halten sich die progressiven und die regressiven Veränderungen der Glia die Wage.

Die Achsenzylinder im Rückenmark sind geschwollen, bandförmig, schwach imprägniert und stellenweise varikös erweitert. In besonders schwerer Form aber sind diese Veränderungen in der Brücke vertreten. Die Bielschowskyfärbung zeigt geschwollene runde Zellen mit breiten, ödematösen Neuriten, in denen

die Zeichnung der einzelnen Fibrillen deutlich hervortritt. In den erweiterten, schwach imprägnierten Achsenzylindern befinden sich stellenweise schwarze Körnchen oder grössere Konglomerate.

An den nach Marchi gefärbten Myelinfasern tritt, über das ganze Zentralnervensystem verbreitet, in der weissen Substanz ein gleichmässiger Myelinzerfall hervor, der allerdings verhältnismässig leichter Art ist, da die mit Osmium färbbaren Körnchen nicht zahlreich sind.

Bei der Myelinfärbung nach Kultschitzky sind die hinteren Teile der Seitenstränge im Rückenmark verhältnismässig blass. Die graue Substanz des Rückenmarks ist arm an Myelinfasern. Die aus den Hirnnervenganglien des Bodens des IV Ventrikels hervorgehenden Myelinfasern sind öfters spindelförmig aufgedunsen und zum Teil fragmentiert.

Myelinisierte Tangentialfasern in kleiner Anzahl sind in der medialen Rinde sowohl des Frontal- als auch des Occipitalhirns zu sehen. In dem konvexen Teil der Rinde fehlen sie gänzlich.

An den Gefässen in der Hirnsubstanz wäre ihr äusserst dilatierter Zustand zu bemerken.

Die Scharlachfärbung ergab ein negatives Resultat in bezug auf Fette sowohl in den Zellen als auch in der Umgebung der Blutgefässe.

#### Versuch Nr. 7.

Kaninchen Nr. 8, 22 Tage alt, Gewicht 370,0.

- 13./VIII. 24. Äthernarkose. Linke Nebenniere vollständig entfernt. Während der Exstirpation Blutung, durch Tamponade zum Stehen gebracht. Nach der Operation einige Stunden lang Benommenheit.
- 14./VIII. 24. Gewicht 390,0.
- 20./VIII. 24. „ 455,0.
- 26./VIII. 24. „ 520,0.
- 28./VIII. 24. „ 510,0. Äthernarkose.  $\frac{3}{4}$  der rechten Nebenniere entfernt. Tier nach der Operation schwach, nimmt kein Futter. Abends munterer, frisst jedoch nichts.
- 29./VIII. 24. Gewicht 500,0. Matt, frisst nicht, geht nur, wenn dazu genötigt. Bewegungen steif und unsicher.
- 31./VIII. 24. Gewicht 480,0. Nach Aussage des Wärters lag das

Tier um 6 Uhr morgens darnieder, allmählich stellten sich über den ganzen Körper Krämpfe ein, und nach etwa 1½ Stunden trat der Tod ein.

Sektion um 10 Uhr morgens. Von der linken Nebenniere keine Spur mehr vorhanden; von der rechten nur noch etwas zerquetschte gelbliche Masse. Makroskopisch ist in den anderen Organen nichts Pathologisches zu bemerken.

Zusammenfassung. Die teilweise Entfernung der rechten Nebenniere erfolgte 15 Tage nach Exstirpation der linken. Lebensdauer nach der zweiten Operation 3 Tage. Tod im Alter von 40 Tagen.

#### Mikroskopische Untersuchung.

In der Hirnrinde hat die Mehrzahl der Zellen die normale Gestalt verloren und weist mannigfaltige Veränderungen auf. Die leichteren Veränderungen bestehen in Zellschwellung, wodurch die Zelle ein rundes, blasenförmiges Aussehen erhält. Das Tigroid ist in solchen Zellen in Körnchen zerfallen und füllt das Protoplasma gleichmässig an. An den Rändern von Zellen, die mehr gelitten haben, treten Verflüssigungsprozesse in Erscheinung; die äusseren Umrisse der Zellen verlieren an Schärfe, im Körper treten hellere Flecken auf, wodurch das Protoplasma ein schaumiges oder spongiöses Aussehen annimmt. Die Ränder der Zellen sind häufig zackig, halbmondförmige Aussparungen derselben schliessen Gliazellen ein. In nicht sehr grosser Zahl werden mit Nisslschen schweren Zellveränderungen behaftete Elemente gefunden, wo der Kern dunkel gefärbt und pyknotisch, der Körper aber zusammengeschrumpft und gleichwie seine Dendriten mit Degenerationsringen angefüllt ist. Der zur Konvexität hinstrebende Dendrit dagegen ist durch mehrere Schichten hindurch zu sehen und endigt gewöhnlich in einem korkenzieherartig gedrehten Stück. Vollkommen zerfallene und sklerotische Zellen sind verhältnismässig selten zu finden; auch hier zeigen sich beinahe in jeder geschädigten Zelle konzentrische Risse im Protoplasma, die den schon beschriebenen analog sind.

In den subkortikalen Ganglien finden sich in grösserer Anzahl von Neuronophagen umgebene Zellreste. Die Zellkerne sind deformiert, an den Rand verschoben und intensiv gefärbt. Auch hier fehlen nicht typische Nisslkrankheit zeigende, mit Degenerationsringen angefüllte Zellen.

In den im Boden des III Ventrikels und dessen Umgebung

gelegenen Kernen gleichen die Veränderungen denjenigen der subkortikalen Ganglien.

Bei den Purkinjezellen ist Kern und Plasma meist gleich gefärbt, der Kern an den Rand gedrängt und nicht mehr rund wie in der Norm. Der äussere Rand des Protoplasmas ist zackig, das Plasma selbst enthält Vakuolen. Risse sind in den Purkinjezellen nicht vorhanden. Die Zellen der Körnerschicht fallen durch ihre hyperchromatischen Kerne ins Auge.

Sehr schwere Veränderungen finden sich in der Brücke und dem Verlängerten Mark. Hier ist kaum noch eine normale Ganglienzelle zu finden. Es bestehen hier sowohl leichtere Veränderungen als auch schwerere bis zu vollständigem Zelluntergang. Viele Zellen stellen eine grosse Vakuole dar, in welcher sich Neuronophagen befinden, andere sind von Neurogliaelementen dicht umgeben, die zum Teil bereits in den Zellkörper eingedrungen sind (Tafel II, Fig. 4). Die Veränderungen sind diffus über die ganze Brücke und das Verlängerte Mark verteilt ohne merkliche Prädilektionsstellen.

Die Veränderungen der Neuroglia bestehen in Hyperchromatose der Kerne und stellenweise karyorrhektischem Zerfall. Das Zellplasma ist meist hypertrophisch. Daneben finden sich in ziemlich grosser Anzahl hellkernige amöboide Neurogliazellen, deren Protoplasma öfters vakuolisiert und mit metachromatischer Substanz ausgefüllt ist. Um die Kapillaren sind Glimanschetten zu bemerken.

Die Achsenzyylinder sind geschwollen, sehr breit und bräunlich imprägniert. Viele sind in Fibrillen zerfallen. Die Neuriten der Purkinjezellen sind stellenweise varikös erweitert, hier und da endigen sie in spindelförmigen Gebilden. Die schwersten Veränderungen der Achsenzyylinder sind im Verlängerten Mark und der Brücke zu konstatieren. Hier ist neben äusserst angeschwollenen Neuriten auch deren scholliger Zerfall feststellbar.

An mit Osmiumsäure behandelten Schnitten ist zu sehen, dass auch die Myelinwege gelitten haben. Anstelle der gleichmässigen gelblichen Färbung haben sie einen schmutzig-bräunlichen Ton angenommen und enthalten schwarze Neutralfett-Körnchen, jedoch nicht in sehr grosser Zahl.

In nach Kultschitzky gefärbten Präparaten sind gar keine Veränderungen der Markscheiden zu bemerken. Tangen-

tialfasern fehlen an der Hirnoberfläche sowohl im konvexen als auch im medialen Teil.

Die Kapillaren sind äusserst erweitert und blutreich. In den perivaskulären Räumen der subkortikalen Ganglien sind in mässiger Anzahl metachromatisch gefärbte Zerfallsprodukte und rundzellige Elemente zu finden. Fettige Degeneration nicht vorhanden, ebenso Ablagerung von Lipoidpigmenten. Hirnhäute ohne Befund.

#### Versuch Nr. 8.

Kaninchen Nr. 15, 15 Tage alt.

- 27./X. 24. Gewicht 185,0. Äthernarkose. Linke Nebenniere durch Lumbalschnitt vollständig entfernt.
- 28./X. 24. Gewicht 190,0.
- 3./XI. 24. „ 215,0.
- 8./XI. 24. „ 270,0.
- 10./XI. 24. „ 300,0. Äthernarkose. Der grössere Teil der rechten Nebenniere entfernt, der Rest zerdrückt.
- 11./XI. 24. Gewicht 280,0. Apathisch.
- 12./XI. 24. „ 285,0. Bewegt sich wenig, frisst nicht.
- 13./XI. 24. „ 270,0. Sehr apathisch, liegt meistens. Bei Nötigung zum Gehen leichtes Hinfallen. Frisst nicht.
- 14./XI. 24. Gewicht 262,0. Steht nicht mehr auf. Atmung schwer. Später Liegen auf der Seite. Genickstarre. Bei Berührung, Geräusch oder hellem Licht treten Krämpfe in den Muskeln auf, die anscheinend Schmerzen verursachen, da das Tier schreit. Tod ganz allmählich eingetreten.

Sektion. Linke Nebenniere fehlt vollständig, von der rechten ungefähr  $\frac{1}{2}$  vorhanden, besteht jedoch ausschliesslich aus vollkommen zerquetschten und zerfallenen Stückchen. Das Tier starb 4 Tage nach der 2. Operation im Alter von 32 Tagen.

#### Mikroskopische Untersuchung.

In der Rinde sowohl der Frontal- als auch der Occipitalregion weist die Mehrzahl der Zellen typische, meist unter der Zelloberfläche verlaufende Risse auf. Das Plasma ist schollig und enthält Vakuolen. Im Gesichtsfeld stösst man verhältnismässig oft auf eingeschrumpfte Zellen mit pyknotischem Kern und Degenerations-

ringe aufweisendem Protoplasma, deren Verästelungen durch mehrere Hirnrindenschichten zu verfolgen sind. Die leichter geschädigten Zellen sind ödematös abgerundet mit homogen gefärbtem Plasma und hyperchromatischem Kern. Um den Kern herum ist das Plasma heller gefärbt, wodurch der Anschein erweckt wird, als wäre der Kern durch einen ringförmigen Riss vom Plasma abgetrennt. In Wirklichkeit aber besitzt das Plasma solcher Zellen eine netzförmige Struktur. Gerade in der Umgebung des Kernes sind die Maschen dieses Netzes recht weit, wodurch der helle Ring um den Kern bedingt wird. In der III Rindenschicht, der Schicht der kleinen Pyramidenzellen, und in grösserem Masse in der V, der grossen Pyramidenschicht, ist typische Sklerose von Ganglienzellen anzutreffen.

Die Schädigungen in den subkortikalen Ganglien gleichen denen in der Rinde. Auch hier sind Risse im Zellkörper zu verzeichnen, ausserdem jedoch kommt hier verhältnismässig oft Neuronophagie vor.

Die Ganglienzellen der Regio subthalamica sind sehr verästelt, ihre Dendriten, manchmal auch ein Neurit, sind noch weit von der Zelle zu sehen. In ihrer Gesamtheit bilden sie ein dichtes Geflecht. Das Plasma solcher Zellen besteht aus staubförmigen Körnchen, der Kern ist hyperchromatisch und an den Rand gedrängt. Darunter finden sich auch schwerer geschädigte Zellen, deren Umrisse ihre Deutlichkeit und Regelmässigkeit eingebüsst haben, da die Zellgrenzen in der Auflösung begriffen sind. Andere Zellen sind sklerotisch mit metachromatischem Plasma und Kern.

Die Ganglienzellen der Brücke und des Verlängerten Markes sind ungleich intensiv gefärbt. Einige sind dunkel, mit schmutzigem Protoplasma, das aus grossen Tigroidschollen besteht. Letztere besitzen nicht die normale scharfe Zeichnung; ihre Grenzen sind undeutlich, die zwischen ihnen gelegenen, sogenannten farblosen, Wege sind mitgefärbt, was diesen Zellen ihr verwischtes Aussehen verleiht. Die äussere Umgrenzung der Zelle selbst ist unscharf und verschwommen. Andere Zellen sind sehr zart gefärbt, ihre Wandung hat sich aufgelöst, wodurch die Umrisse so zackig, unregelmässig und schwach gefärbt erscheinen, dass sie mit der Färbung des umgebenden Gewebes verschwimmen. Diese Zellen besitzen ein spongiöses, Vakuolen aufweisendes Protoplasma, in welchem das Tigroid vollständig auf-

gelöst ist. Sowohl die dunklen als auch die schwach gefärbten Zellen weisen Risse im Protoplasma auf. Dort, wo die Ganglienzellen besser erhalten sind, sind sie geschwollen, und daher kann man an den Zellen eines Schnittes mehr sich ineinander verflechtende Verästelungen sehen, als gewöhnlich.

Die Purkinjezellen sind im Ganzen schwach gefärbt. Sie sind geschwollen, ihre Kernmembran und Tigroid aufgelöst. Nur das Kernkappchen ist noch erhalten. Das Plasma ist spongiös, mit weiteren und geräumigeren Hohlräumen in der nächsten Umgebung des Kernes, wodurch derselbe von einem hellen Ring umgeben erscheint. In den Zellen der Lamina granularis ist nichts Besonderes zu verzeichnen.

Die Neuroglia zeigt Aktivierungsmerkmale. In den Kernen erscheinen grössere, den Kernkörperchen ähnliche Körnchen, und die Kerne umgibt ein schwach gefärbtes protoplasmatisches Band. Regressive Formen, Karyorrhesis, sind relativ selten.

Die Ganglienzellen des Halssympathikus sind im allgemeinen geschwollen. Die Chromatinsubstanz befindet sich gewöhnlich in der Nähe der äusseren Oberfläche, so dass die Zelle wie von einem dunkleren Rahmen umgeben aussieht. Die Kerne sind hell, in jeder Zelle finden sich 1—2 Kerne. Oft haben sie eine längliche Gestalt angenommen und liegen exzentrisch. Einige Zellen enthalten Vakuolen, ihr Protoplasma ist im Zerfall begriffen, die äussere Umgrenzung unklar und unregelmässig. Unter anderem finden sich Überbleibsel untergegangener Zellen. Die Kerne der Kapselzellen sind grösser und üppiger als gewöhnlich und färben sich intensiver, daher könnte hier vielleicht von einer gewissen Proliferation der Satelliten die Rede sein.

Die Achsenzylinder, besonders in der Brücke und im verlängerten Mark, sind geschwollen und von verschiedenem Kaliber. Die breiten Achsenzylinder sind bräunlich, schwach imprägniert, die schmalen normalen dagegen schwarz. Fragmentation ist nicht vorhanden. Die Dendriten und Neuriten der Ganglienzellen sind breit und auf weite Strecken hinaus verfolgbar.

In den nach Kultschitzky und Pal gefärbten Präparaten sind in den Myelinwegen keine Abweichungen von der Norm zu verzeichnen. In der Hirnrinde fehlen die äusseren Tangentialfasern.

Die Blutgefässe in Hirn und Hirnhäuten sind erweitert und prall mit Blut gefüllt. Die Hirnhäute selbst ohne Befund.

## V e r s u c h N r. 9.

Kaninchen Nr. 36, Alter 30 Tage.

7./VI.	25.	Gewicht 270,0.	Äthernarkose. Linke Nebenniere durch Lumbalschnitt entfernt.
13./VI.	25.	„ 410,0.	
19./VI.	25.	„ 500,0.	
21./VI.	25.	„ 530,0.	Ungefähr die Hälfte der rechten Nebenniere entfernt. Äthernarkose.
22./VI.	25.	Gewicht 520,0.	
26./VI.	25.	„ 580,0.	
1./VII.	25.	„ 540,0.	
6./VII.	25.	„ 650,0.	
10./VII.	25.	„ 720,0.	
13./VII.	25.	„ 760,0.	
7./VIII.	25.	„ 905,0.	
28./VIII.	25.	„ 1150,0.	Dritte Operation. Äthernarkose. Es erweist sich bei der Blosslegung der rechten Nebenniere, dass der von ihr verbliebene Rest hypertrophiert ist. Er wird mit der Pinzette zerdrückt. Die auftretende Blutung wird durch kurzdauerndes Tamponieren gestillt. Wunde zugenäht.
29./VIII.	25.	Gewicht 1120,0.	Kraftlos, frisst nicht.
31./VIII.	25.	„ 1015,0.	Munterer, nimmt Nahrung zu sich.
2./IX.	25.	Gewicht 1000,0.	Frisst nichts, bewegt sich langsam und steif.
3./IX.	25.	Gewicht	Nicht gewogen. Zustand schlechter. In der Nacht gestorben.
4./IX.	Sektion. Linke Nebenniere nicht vorhanden. Von der rechten nur noch ein kleines Stück nachgeblieben. Die übrigen Organe ohne Befund.		

Zusammenfassung. 14 Tage nach der Entfernung der linken Nebenniere wurde die Hälfte der rechten exstirpiert, 68 Tage danach die hypertrophierten Teile der rechten Nebenniere zerquetscht. Tod am 6. Tage darauf im Alter von 117 Tagen.

## Mikroskopische Untersuchung.

Von den Zellen der Hirnrinde ist ein Teil geschwollen, rund, mit breiten, weithin verfolgbaren und schwach gefärbten Verästelungen, ein anderer, besonders in der III und V Schicht, sklerotisch, mit eingeschrumpftem Kern und intensiv gefärbtem Protoplasma sowie

langen, durch mehrere Schichten sichtbaren, dünnen, spiraligen Dendriten. Konzentrische Risse zeigen sich auf Schritt und Tritt, dabei sind sie sehr weitgestreckt und bilden halbe und manchmal sogar ganze Kreise.

In vielen Zellen ist um den Kern ein breiter, ringförmiger, blasser Streifen zu sehen, während das Plasma an der Peripherie kompakt und dunkel gefärbt ist. Stellenweise findet sich körniger Zerfall der Zelle und Karyorrhesis.

In den subkortikalen Ganglien finden sich intrazelluläre Spalten nicht in demselben Masse wie in der Hirnrinde, dagegen ist hier Neuronophagie und Vakuolisierung ein häufiger Befund (Tafel III, Fig. 5). Die Zellen sind im allgemeinen schwach gefärbt und besitzen nur zarte Umrisse. In einzelnen Zellen sind die Kerne in Körnchen zerfallen und das Protoplasma bietet das typische Bild einer „schweren Zellkrankheit“ nach Nissl dar.

Regio subthalamica. Die Veränderungen sind hier sehr mannigfacher Art. Die Mehrzahl der Zellen ist ödematös und besitzt lange, ineinander verflochtene Ausläufer, wodurch das Bild ein netzartiges Aussehen erhält. Neben ihnen fallen sklerotische Zellen auf mit dunklem, mitunter metachromatisch gefärbtem Kern. Risse finden sich in sehr grosser Zahl sowohl im Zellkörper als auch in den Ausläufern.

Kleinhirn. Die Purkinjezellen sind länglich, eckig, mit breiten, bandförmigen, weithinaus sichtbaren Ausläufern, und enthalten Risse. Die einen sind sehr intensiv gefärbt, die anderen hingegen ödematös mit zart gefärbtem, homogenem Protoplasma.

Das histopathologische Bild der Brücke und des Verlängerten Markes ähnelt demjenigen der Hirnrinde. Es finden sich viele Spalten. In den grossen, reichverzweigten motorischen Zellen zeigt sich periphere Tigrolyse öfter als perinukleare. Hier und da ist Vakuolisierung und Neuronophagie zu sehen. Dank der Schwellung sind die Ausläufer der Zellen breit und auf eine beträchtliche Entfernung von der Zelle zu verfolgen; es ist deutlich zu sehen, wie sie sich miteinander verflechten und ein Netz bilden.

Im Rückenmark ist die Mehrzahl der Zellen verändert. Leichtere Schädigung äussert sich in peripherer Chromatolyse, schwerere in gänzlicher Auflösung der Tigroidsubstanz. Die Zellen mit gelöstem Tigroid sind von rundlicher Gestalt, sehr zart, vollkommen homogen gefärbt und ähneln den sogen.

„Zellschatten“. Die Kerne sind exzentrisch gelagert. Neben ödematösen und mit Chromatolyse behafteten Zellen sieht man in geringerer Anzahl sklerotische Zellen mit Spaltbildung im Inneren. Andere Zellen besitzen zackige, kaum sichtbare äussere Umrisse und sind angefüllt mit Vakuolen, in welchen häufig Gliazellen sitzen. Die Gliazellen zeigen das Bestreben, auch von aussen in den Körper der Ganglienzellen einzudringen. Durch die breiten und langen miteinander verflochtenen Dendriten erhält das Gesamtbild ein netzartiges Aussehen.

Die Glia zeigt im gesamten Zentralnervensystem Anzeichen von Aktivierung, und die Zellen besitzen grosse, blasse Kerne, die 3 — 4 Kernkörperchen enthalten; das Zellplasma ist hypertrophisch. In den subkortikalen Ganglien ist die Neuroglia in der Umgebung der Gefässe besonders verdichtet und bildet hier die sogen. Gliamanschetten. Eine besonders kräftige Proliferation der Glia ist unter dem III Ventrikel und in seiner Umgebung zu sehen.

In den Ganglien- und Gliazellen fehlt jegliche Ablagerung von Lipoid oder Neutralfetten.

In nach Marchi osmierten Schnitten sind die Myelinbahnen gelblich gefärbt mit vereinzelt seltenen schwarzen Körnchen.

In den nach Bielschowsky imprägnierten Schnitten ist Schwellung der Achsenzyylinder zu sehen, die stellenweise zu einer äusserst starken Verbreiterung derselben geführt hat. Körniger Zerfall und Fragmentation fehlen.

Nach Kultschitzky und Pal ist in den Myelinfasern nichts von Veränderungen zu sehen.

Die Blutgefässe in der Hirnsubstanz und den Hirnhäuten sind erweitert und stark blutreich. In den Hirnhäuten nichts Besonderes.

#### Versuch Nr. 10.

Kaninchen Nr. 14, Alter 15 Tage.

27./X.	24.	Gewicht	215,0.	Äthernarkose, linke Nebenniere exstirpiert. Ungefähr eine Stunde nach der Operation ist das Tier wieder munter und zeigt keinerlei Krankheitserscheinungen.
28./X.	24.	Gewicht	230,0.	
3./XI.	24.	„	275,0.	
8./XI.	24.	„	350,0.	

- 10./XI. 24. Gewicht 390,0. Zweite Operation: Äthernarkose. Um zur rechten Nebenniere zu gelangen, wird die letzte Rippe durchgeschnitten. Rechte Nebenniere zum grössten Teil in Stücken entfernt, der Rest mit der Pinzette zerdrückt. Das Tier erholt sich nach der Operation und erscheint ganz munter.
- 11./XI. 24. Gewicht 380,0.
- 13./XI. 24. „ 380,0.
- 16./XI. 24. „ 350,0.
- 18./XI. 24. „ 370,0.
- 20./XI. 24. „ 395,0.
- 22./XI. 24. Tier morgens tot aufgefunden. Am Abend vorher war an ihm nichts zu bemerken.

Sektion. Linke Nebenniere fehlt vollständig, von der rechten sind nur noch einzelne zerstörte Stücke übrig. In der Leber Veränderungen durch Coccidiose.

Zusammenfassung. Das Tier starb am 11. Tage nach der zweiten Operation im Alter von 40 Tagen.

#### Mikroskopische Untersuchung.

In der Hirnrinde zahlreiche veränderte Nervenzellen. Die Mehrzahl derselben enthält konzentrische Risse sowohl um den Kern, als auch am äusseren Rand der Dendriten. Viele Zellen zeigen Zerfallssymptome, besitzen ein spongiöses Protoplasma, das mit Vakuolen angefüllt ist, und haben schwach gefärbte Umrisse. Einige Zellen sind soweit zerfallen, dass sie schwer zu erkennen sind, einzelne sind nur noch formlose, von Neuronophagen dicht umlagerte Massen, andere stellen halbmondförmige Gebilde dar. Der Zellkern ist entweder pyknotisch und intensiv gefärbt, oder aber ödematös, mit aufgelöster Membran und sehr schwach gefärbt.

Die weniger geschädigten Ganglienzellen sind aufgedunsen und haben eine rundlichere Gestalt angenommen. Das Protoplasma hat in diesen Zellen sein gewöhnliches Aussehen verloren und besteht entweder aus Körnchen und Schollen oder zeigt eine gleichmässige netzartige Struktur. Eigentümlich ist, dass das Plasma in vielen Zellen um den Kern herum schwach gefärbt

ist und einen hellen, ringförmigen Streifen bildet, während es an den Zellrändern einen dunklen Streifen darstellt. Der Kern ist in solchen Zellen immer geschädigt, gewöhnlich pyknotisch oder karyorrhektisch zerfallen.

In den subkortikalen Ganglien gleichen die Veränderungen denjenigen der Hirnrinde. Besonders in die Augen fallend sind hier die Risse, Vakuolisierung und andere Kennzeichen des Protoplasmazerfalls. Dementsprechend ist auch auf Schritt und Tritt Neuronophagie zu finden.

Schwere Veränderungen finden sich in der grauen Substanz der Umgebung des III Ventrikels. Hier sind die Ganglienzellkerne metachromatisch grünlichblau gefärbt und zeigen zackige und verschrumpfte Konturen. Der Zellkörper ist bald vakuolisiert, von schwammiger Struktur, unregelmässig und mit verschwindendem äusserem Rand, bald sklerotisch und dunkel gefärbt. Viele Zellen sind vollständig untergegangen, und ihre Stelle wird von Gliazellen eingenommen. Analoge Veränderungen finden sich im Boden des IV Ventrikels.

Die Purkinjezellen sind sklerotisch. Sowohl Kern als Protoplasma sind gleichmässig intensiv gefärbt, so dass es unmöglich ist sie voneinander zu unterscheiden. Zum Teil sind die Purkinjezellen in Zerfall begriffen und verschwinden allmählich.

Die Nervenzellen des Rückenmarkes zeigen schwere Veränderungen. Ein Teil derselben ist sklerotisch mit pyknotischem, metachromatisch gefärbtem Kern, in anderen herrscht körniger Zerfall, wobei das Tigroid in eine feine körnige Masse verwandelt ist. Stellenweise sind die Zellen sehr schwach und homogen gefärbt und erinnern an Zellschatten. Der Körper der untergehenden Zellen ist zackig und verschwommen in den Umrissen, er enthält Vakuolen, in welche oft Neuronophagen eingelagert sind.

Spalten finden sich im Protoplasma sehr häufig, jedoch nicht in konzentrischer Anordnung, sondern kreuz und quer durch die Zelle verlaufend, ohne jemals den Kern zu berühren.

Die Neuroglia zeigt hauptsächlich regressive Veränderungen. In der weissen Substanz, wo man sie leichter unterscheiden kann, findet sich hier und da eine amöboid veränderte Gliazelle. Ein häufiger Befund ist Karyorrhexis der Gliazellkerne.

Die Veränderungen der Achsenzylinder sind einförmig. Es prävaliert Schwellung und schwache Imprägnation. Einige sind

in ihrem gesamten Verlauf sehr breit, bandförmig, andere wiederum varikös erweitert. Fragmentation kommt nicht vor.

Nach der Marchischen Methode erscheint die ganze weisse Substanz diffus mit schwarzen Körnchen angefüllt. Die Myelinbahnen sind nicht hellgelb, sondern verschwommen braun gefärbt, was eine frische Schädigung der Myelinbahnen anzeigt.

In dem mit Scharlach gefärbten Präparaten ist keine fettige Degeneration festzustellen.

Die Kultschitzkypräparate zeigen keine Schädigungen. In der Rinde fehlen die äusseren Tangentialfasern.

Die Blutgefässe sind sehr dilatiert und blutgefüllt.

### Versuch Nr. 11.

Kaninchen Nr. 35, Alter 30 Tage.

- |               |                 |   |
|---------------|-----------------|---|
| 7./VI. 24.    | Gewicht 220,0.  | Äthernarkose, die linke Nebenniere durch Lumbalschnitt vollkommen entfernt.   |
| 10./VI. 24.   | Gewicht 300,0.  |   |
| 13./VI. 24.   | „ 360,0.        |   |
| 17./VI. 24.   | „ 400,0.        |   |
| 21./VI. 24.   | „ 460,0.        | Zweite Operation. Äthernarkose. Durch Lumbalschnitt ein Teil der rechten Nebenniere exstirpiert, der Rest zerdrückt und zurückgelassen.   |
| 22./VI. 24.   | Gewicht 450,0.  | 1./VII. 24. Gewicht 480,0.  |
| 24./VI. 24.   | „ 480,0.        | 6./VII. 24. „ 590,0.  |
| 28./VI. 24.   | „ 590,0.        | 10./VII. 24. „ 670,0.   |
|               |                 | 7./VIII. 24. „ 838,0.   |
| 28./VIII. 24. | Gewicht 1075,0. | Dritte Operation. Äthernarkose. Durch Lumbalschnitt zur rechten Nebenniere gelangt. Es stellt sich heraus, dass die nach der zweiten Operation übriggebliebenen Stücke der rechten Nebenniere stark hypertrophisch sind. Sie werden vollständig entfernt. |
| 29./VIII. 24. | Gewicht 1055,0. | 5./IX. 24. Gewicht 990,0.   |
| 30./VIII. 24. | „ 1060,0.       | 7./IX. 24. „ 940,0.   |
| 31./VIII. 24. | „ 1080,0.       | 11./IX. 24. „ 800,0.  |
| 3./IX. 24.    | „ 1000,0.       |   |

12./IX. 24. Gewicht 770,0. Sehr apathisch. Gang unsicher und steif. Appetit fehlt. Darniederliegen. Im Laufe von zwei Stunden Krämpfe. Getötet in der Agonie.

Sektion. Linke Nebenniere fehlt, von der rechten ein kleiner Teil erhalten. Sonstige Organe ohne Befund.

Zusammenfassung. 14 Tage nach Exstirpation der linken Nebenniere Entfernung eines Teiles der rechten; 68 Tage später Entfernung der hypertrophierten Reste der rechten Nebenniere. Das Tier starb 15 Tage nach der dritten Operation im Alter von 126 Tagen.

#### Mikroskopischer Befund.

In der Hirnrinde zeigen sich Veränderungen, angefangen von akuter Schwellung bis zum Zelluntergang. Die Gestalt der Zellen ist etwas abgerundeter als gewöhnlich, der Kern hell gefärbt und gross. Das Chromatolyse zeigende Protoplasma ist häufig vom Kern vollkommen getrennt, und da das Chromatin in seiner Gesamtheit an den Zellrand gewandert ist, so entsteht der Eindruck, als läge der Kern in einem dunklen Ring. In anderen Zellen hat sich das Chromatin um den Kern herum angesammelt, und die Ränder bleiben frei und farblos.

Die Zellen besitzen meistens ein netzförmiges, häufig ein vakuolisirtes Plasma. In vielen Zellen fehlt der Kern; wo er vorhanden, ist er eckig und exzentrisch gelegen. Mehrere Zellen sind vollkommen untergegangen. Unter den geschwollenen und schwach gefärbten Zellen findet man relativ oft und reichlich dunkel gefärbte sklerotische mit zackigen, verschrumpften Konturen. Der Kern und z. T. auch das Plasma solcher Zellen ist hyper- und metachromatisch. Besonders viel sklerotische Zellen sind in der V Hirnrindenschicht zu finden (Tafel IV, Fig. 7). In diesen letzteren sind auch reichlich konzentrische Spalten vorhanden (Tafel III, Fig. 6).

Die subkortikalen Ganglien weisen dieselben Veränderungen auf, wie die Hirnrinde, mit der Besonderheit, dass hier sehr selten sklerotische Zellen zu finden sind. Das Protoplasma ist spongios oder feinblasig; in manchen Zellen sind auch grosse Vakuolen anzutreffen. Oft ist die Kernmembran aufgelöst, Kern und Zellkörper sind gleichförmig gefärbt, und nur das Kernkörperchen zeigt das Vorhandensein eines Kernes an.

An der Stelle der untergegangenen Zellen sind Überbleibsel des Kernes oder des Plasmas zu finden. Neuronophagie.

Die Schädigungen der Ganglienzellen der *Regio subthalamica* unterscheiden sich in nichts von denjenigen der subkortikalen Ganglien. Es wäre vielleicht zu bemerken, dass hier die Anzahl der vollkommen untergegangenen Zellen grösser ist als dort.

In der Brücke und dem Verlängerten Mark finden sich zahlreiche geschwollene Zellen mit aufgelösten Rändern, feinblasigem oder netzförmigem Protoplasma. Einige solche Zellen sind beinahe ganz zerfallen; andere sind sklerotisch und haben einen pyknotischen Kern. Bei einem Teil der Zellen ist das Tigroid reliefartig sich abhebend gefärbt, der Zellkörper erscheint normal und Veränderungen sind nur am Kern zu beobachten, nämlich Auflösung der Kernmembran.

Alle Purkinjezellen sind geschwollen und zeigen Auflösung des Tigroids. In einzelnen ist der Zerfallsprozess noch weiter fortgeschritten. Hier zeigt sich das Bild einer homogenisierenden Krankheit, welche sich in homogener Struktur des Protoplasmas und gleichmässiger Färbung desselben offenbart. Der Kern ist hierbei pyknotisch und von einem hellen Ring umgeben, der durch die Schrumpfung des Kernes bedingt ist.

Im Rückenmark ist kein einziges normales gangliöses Element zu finden. Die Mehrzahl ist in einem schweren Zerfallsstadium. Der Zellkörper ist breit, ohne scharfe Umrisse, mit netzförmigem oder feinblasigem Protoplasma, das oft grosse Vakuolen enthält. Das Tigroid ist vollkommen aufgelöst (Tafel IV, Fig. 8). Das Chromatin ist um den Kern herum gelagert, während die Zellränder in Auflösung begriffen und sehr schwach oder auch gar nicht gefärbt sind. Der Kern liegt gewöhnlich exzentrisch, er ist entweder dick angeschwollen und von rundlicher oder lappiger Gestalt, oder aber pyknotisch und in Körnchen zerfallen. Es sind viele vollkommen zerfallene Zellen anzutreffen, wovon deformierte Kern- oder Protoplasmastücke zeugen. Über das Gesichtsfeld gleichmässig zerstreut finden sich typische sklerotische Zellen mit hyper- und metachromatischem Kern und Plasma.

Die Achsenzylinder sind manchmal aufgeschwollen und von sehr verschiedenem Kaliber. Andere Veränderungen sind nicht festzustellen.

Nach der Methode von Marchi zeigen die Myelinbah-

nen schmutzigbraune Färbung. Diffus verstreut sind auch schwarze Körnchen von Neutralfett zu finden, jedoch in verhältnismässig geringer Zahl. Sie sind auch in peripheren Nerven anzutreffen.

Die nach Pal und Kultschitzky gefärbten Schnitte zeigen, dass die Myelinbahnen normal myelinisiert sind. Schädigungen sind nicht zu bemerken. Die äusseren Tangentialfasern sind in der Rinde überall vorhanden.

Blutgefässe und Hirnhäute ohne Befund.

#### Versuch Nr. 12.

Kaninchen Nr. 16, Alter 15 Tage.

27./X.	24.	Gewicht	190,0.	Äthernarkose. Linke Nebenniere durch Lumbalschnitt entfernt.
28./X.	24.	Gewicht	180,0.	
30./X.	24.	"	210,0.	
3./XI.	24.	"	245,0.	
8./XI.	24.	"	300,0.	
10./XI.	24.	"	325,0.	Zweite Operation. Äthernarkose. Der grössere Teil der rechten Nebenniere mit einer Pinzette entfernt, der Rest mit der Pinzette zerdrückt und zurückgelassen. Eine auftretende Blutung durch kurzdauernde Tamponade zum Stehen gebracht. Das Tier wacht nur langsam auf, ist abends aber wieder munter.
11./XI.	24.	Gewicht	310,0.	
13./XI.	24.	"	340,0.	
16./XI.	24.	"	350,0.	
17./XI.	24.	"	350,0.	Frisst nichts, liegt auf der Seite. Atmung schwer und beschleunigt. Opisthotonus. In den Muskeln von Zeit zu Zeit Krämpfe. Der Zustand hält ungefähr 8 Stunden an, darauf Besserung.
18./XI.	24.	Gewicht	343,0.	
20./XI.	24.	"	370,0.	
23./XI.	24.	"	385,0.	
26./XI.	24.	"	405,0.	

- 28./XI. 24. Gewicht 390,0. Benommen, liegt meistens und hüpfte nur auf Nötigung umher.  
29./XI. 24. Gewicht 385,0. Spät abends gestorben.

Sektion nach 10 Stunden. Linke Nebenniere fehlt, von der rechten nur noch einige Überreste in zerfallenem Zustand. In der Leber wenig ausgedehnte Veränderungen durch Coccidiose. Andere makroskopische Veränderungen nicht zu konstatieren.

Zusammenfassung. 14 Tage nach Entfernung der linken Nebenniere teilweise Exstirpation der rechten. Starb am 19. Tage nach der zweiten Operation im Alter von 48 Tagen.

#### Mikroskopischer Befund.

Nach der Nisslschen Methode erscheint die Hirnrinde sehr wenig gleichmässig gefärbt, dunkle Flecken wechseln ab mit helleren Stellen. Bei näherer Besichtigung erweist es sich, dass in den wenig gefärbten Flecken die Ganglienzellen meist im Zerfall begriffen oder bereits gänzlich untergegangen sind. Von manchen Zellen ist nur der aus Körnchen bestehende pyknotische Kern oder Teilchen vom Protoplasma übrig geblieben, die von zahlreichen Gliazellherden eingekreist sind. In den weniger geschädigten Zellen ist der Kern an die Peripherie gedrängt, im ganzen kleiner als gewöhnlich, ohne sichtbare Membran und mit Anzeichen von Karyorrhexis. Das Protoplasma solcher Zellen zeigt spongiösen Bau und vollkommene Auflösung des Tigroids. Es enthält Vakuolen. Die äussere Umgrenzung der Zellen ist aufgelöst, daher fehlt ihnen Regelmässigkeit und Deutlichkeit. Oft ist das Plasma ganz vom Kern getrennt und umgibt den pyknotischen Kern entweder als einzelner gleichmässiger Ring oder als sichelförmiges Band. Mitunter haben die Zellen den Kern ganz verloren, dann ist nur noch der protoplasmatische Ring oder das sichelförmige Gebilde übrig.

Die besser erhaltenen Ganglienzellen sind mehr oder weniger normal gefärbt. Durch ihre intensivere Färbung werden die dunkleren Flecken gebildet.

Auch in diesen Zellen ist das Tigroid aufgelöst, das Protoplasma weist Vakuolen auf und ist von Rissen durchzogen, während der Kern hyperchromatisch und kleiner als in der Norm erscheint. Unter diesen verhältnismässig wohl erhaltenen Zellen sind einzelne an schwerer Nisslscher Zellkrankheit leidende gang-

löse Elemente zu sehen. In den in dunkleren Flecken befindlichen Zellen finden sich reichlich unter der Oberfläche verlaufende Risse.

Die Nervenzellen der subkortikalen Ganglien sind im allgemeinen schwach gefärbt und in der Mehrzahl verändert. Das Protoplasma zeigt spongiösen Bau, das Tigroid ist aufgelöst, der äussere Zellrand ist zackig und von kaum bemerkbaren Umrissen. Die Zellen sind von Neuronophagen umgeben, die in den Zellkörper eindringen, während einige in Vakuolen innerhalb der Zellen sitzen (Tafel V, Fig. 9). Der Kern liegt gewöhnlich an der Peripherie, er ist klein und lappig und besteht aus Körnchen, die ringförmig an der Stelle der Membran angeordnet sind. Risse sind in den Zellen der subkortikalen Ganglien nicht zu sehen.

Viele Zellen sind vollständig zerfallen. In den besser erhaltenen Zellen umgibt den Kern ein heller Ring, der Zellkörper ist aufgeschwollen und rundlich. Das Plasma ist spongiös und der helle Ring ist durch die um den Kern gelagerten grösseren Hohlräume bedingt.

Die Ganglienzellen der *Regio subthalamica* sind sehr schwer verändert. Der grösste Teil derselben ist vollkommen untergegangen, und ihre Stelle nehmen gewucherte Gliazellen ein. Die erhaltenen Zellen sind alle geschädigt, besonders häufig findet sich Karyorrhesis.

Ausserst schwer sind die Veränderungen in den Ganglienzellen des Rückenmarks. Die gangliösen Elemente des Vorder- und Hinterhorns sind gleichstark verändert. Einige haben ihre normale Gestalt vollständig eingebüsst und erscheinen als breite, schmutzig gefärbte Flecken, während das Tigroid teilweise oder ganz aufgelöst ist. Andere sind noch mehr zerfallen, zeigen aufgelöste Ränder, mit Vakuolen angefülltes Protoplasma und einen sehr schwach gefärbten Zellkörper, so dass sie an Zellschatten erinnern. Die Kerne liegen exzentrisch, sie sind entweder gequollen, mit aufgelöster Membran, oder eingeschrumpft und in Körnchen zerfallen (Tafel V, Fig. 10). Von manchen Zellen sind im Präparat nur noch die Überreste zu sehen, die dicht von einer Gliarosette umgeben sind. Risse sind in den weniger geschädigten Zellen zu finden.

Die Neuroglia zeigt Aktivierungsmerkmale im ganzen Zentralnervensystem, denn ihre Kerne sind von mehr oder weniger reichlichem Protoplasma umgeben. Die Kerne sind zum Teil üppig

und hell, zum Teil erscheinen sie als runde schwarze Flecken, von denen einige in Körnchen zerfallen sind.

Die Achsenzylinder haben in diesem Falle bedeutend mehr gelitten, als in den bisher beschriebenen Beispielen. Eine besonders häufige Erscheinung ist Schwellung und körniger Zerfall der Achsenzylinder. Die in fortgeschrittenerem Zerfallsstadium befindlichen Achsenzylinder bestehen aus einzelnen Körnchen. Fragmentation ist auch an feinen Achsenzylindern zu konstatieren. Stellenweise enthalten die Achsenzylinder Vakuolen und Risse (Tafel VI, Fig. 11).

In den osmierten Schnitten sind die Myelinbahnen schmutziggelb anstelle von hellgelb. Körnchen von Neutralfett finden sich diffus im ganzen Zentralnervensystem, in grösserer Zahl in den Perivaskularräumen.

In den nach Kultschitzky und Pal gefärbten Schnitten ist stellenweise variköse Erweiterung der Myelinwege zu sehen, dann wieder Zerfall in tröpfchenförmige Gebilde. Schwerer geschädigt sind die Myelinfasern der Varolsbrücke, des Verlängerten Marks und besonders der grauen Substanz des Rückenmarks. Äussere Tangentialfasern finden sich in geringer Menge an der Konvexität und der medialen Rinde.

Die Blutgefässe sind in Gehirnschubstanz und Hirnhäuten dilatiert und stark mit Blut gefüllt.

Ungeachtet der weitgehenden Veränderungen im Nervensystem ist nirgends fettige Degeneration oder Ablagerung von Fettschubstanz zu finden, weder in den Zellen selbst, noch in den perivaskulären Räumen.

#### Versuch Nr. 13.

Kaninchen Nr. 4, Alter 30 Tage, Gewicht 270,0.

8./VIII. 24.		Äthernarkose. Durch Lumbalschnitt linke Nebenniere entfernt.
11./VIII. 24.	Gewicht 290,0.	
13./VIII. 24.	„ 300,0.	
16./VIII. 24.	„ 340,0.	
20./VIII. 24.	„ 385,0.	
26./VIII. 24.	„ 415,0.	Durch Lumbalschnitt ungefähr die Hälfte der rechten Nebenniere entfernt (in Stücken mit der Pinzette), der Rest zerdrückt und zurück-

			gelassen. Tier nach der Operation matt, nach 3—4 Stunden wieder munter.
27./VIII.	24.	Gewicht 405,0.	Apathisch, frisst nichts.
29./VIII.	24.	„ 400,0.	Munterer, frisst.
1./IX.	24.	„ 435,0.	Erscheint gesund.
4./IX.	24.	„ 425,0.	25./IX. 24. Gewicht 550,0.
8./IX.	24.	„ 465,0.	30./IX. 24. „ 500,0.
13./IX.	24.	„ 515,0.	2./X. 24. „ 475,0. Frisst nicht, matt. Bewegungen steif.
I 3./X.	24.	Gewicht 450,0.	Darniederliegen. Hinterbeine schwach. Später Liegen auf der Seite. Atmung beschleunigt, Herz- tätigkeit schwach. Vor dem Tode klonische Krämpfe.

Sektion 6 Stunden später. Von beiden Nebennieren keine Spur zu finden. Auch keine akzessorischen Nebennieren zu bemerken. In der Leber Nester von Coccidiose. Sonst keine pathologisch-anatomischen Veränderungen zu sehen.

Zusammenfassung. Das Tier lebte nach der zweiten Operation 38 Tage, erreichte ein Alter von 86 Tagen.

#### Mikroskopischer Befund.

Hirnrinde. Die Nervenzellen zeigen Veränderungen sehr mannigfacher Art in verschiedenen Abstufungen. Die Kerne sind meist dunkel gefärbt und enthalten eine Masse kleiner Körnchen, was auf das Anfangsstadium von Karyorrhesis schliessen lässt. Das Kernkörperchen ist gewöhnlich gross und dunkel gefärbt. In vielen Kernen finden sich mehrere Kernkörperchen.

In manchen Zellen haben die Kerne ihre runde Gestalt verloren und sind an den Zellrand gedrängt. Im Protoplasma beinahe jeder Zelle sind Risse in charakteristischer konzentrischer Form zu finden. Im übrigen zeigt der Zellkörper das Bild einer schweren sogen. Nisslschen Zellkrankheit mit zerfallenden, schwach gefärbten Grenzen und Verzweigungen. Oft enthält das Protoplasma Vakuolen sowie sogenannte Degenerationsringe und ist von spongiöser Struktur. Der apikale Dendrit einzelner Zellen ist geschwollen, mit Degenerationsringen angefüllt und kann leicht im ganzen Gesichtsfeld durch mehrere, obere Hirnschichten hindurch verfolgt werden (Tafel VI, Fig. 12). Der Körper einer

solchen Zelle ist selbst klein und zerfallen. Dort, wo der Zerfall noch weiter fortgeschritten ist, sind von der Zelle nur noch amorphe Überreste nachgeblieben. Sklerotische Zellen sind in ziemlicher Menge in der Rinde der Stirnwandung zu finden, wo sie hauptsächlich in der V, der III und sogar der II Schicht sitzen.

In den subkortikalen Ganglien sind die Veränderungen weniger in die Augen fallend. Die Kerne sind verhältnismässig wohl erhalten und enthalten 1—3 dunkel gefärbte Kernkörperchen. Das Protoplasma dagegen ist angefüllt mit Degenerationsringen und Vakuolen.

Ebenso schwere Veränderungen der Nervenzellen bestehen in den vegetativen Zentren des Bodens des III Ventrikels und seiner Umgebung. Die Mehrzahl der Zellen ist im Zerfall begriffen, z. T. sklerotisch mit pyknotischem Kern, zum anderen Teil vakuolisiert, mit spongiösem Protoplasma und karyorrhektischen Kernen. Auch hier sind die charakteristischen konzentrischen Risse im Zellkörper zu sehen.

In den Nervenzellen der Varolsbrücke treten typische Risse auf, das Tigroid ist aufgelöst, die Kerne gewöhnlich an die Peripherie verlagert. Viele Ganglienzellen sind vollkommen zerfallen, ihr Plasma ist von Neuronophagen umgeben.

In den Kernen des Vagus und Glossopharyngeus sind bei kleiner Vergrösserung unter grossen, hellen Zellen verstreute Mengen von kleineren, eingeschrumpften, unregelmässig umrissenen und dunkel gefärbten Zellen zu sehen, in welchen Zellkörper und Kern gleich intensiv gefärbt sind. In anderen Zellen treten Zerfallserscheinungen hervor, und ihre mit üppigen Kernen versehenen proliferierenden Kapselzellen zeigen Neigung zur Phagozytose. Die Kapseln von Nervenzellen, in welchen keine grösseren Veränderungen zu sehen sind, sind verdickt und reich an Kapselzellen.

Die Gliazellen in der Hirnrinde und den subkortikalen Ganglien zeigen regressive Veränderungen, was sich hauptsächlich in Hyperchromatose der Kerne, Gehalt an Körnchen und Kernzerfall äussert. Einzelne Zellen sind amöboid umgewandelt. Entsprechend dem Zerfall der Nervenzellen ist Neuronophagie ein gewöhnlicher Befund sowohl in der Hirnrinde als auch in den subkortikalen Ganglien. In der weissen Substanz treten die Veränderungen der Neuroglia in viel schwächerer Masse auf. Sie zeigen sich besonders in Verdichtung um die Blutgefässe herum, die mit einer Gliamanschette umgeben erscheinen.

Der Befund an den Achsenzylindern ist sehr einförmig. Man findet ungleichmässiges Kaliber und verschiedene Intensität der Imprägnation. So sind neben feinen, schwarzen Achsenzylindern bandförmige, breite oder varikös erweiterte, nur bräunlich imprägnierte Neuriten sichtbar. Fragmentation der Achsenzylinder ist nur selten zu finden. Die Achsenzylinder der peripheren Nerven sind intakt.

In nach Marchi angefertigten Präparaten ist, über das ganze Nervensystem zerstreut, leichter Myelinzerfall zu sehen, der sich darin äussert, dass die weisse Substanz ihre gleichmässig gelbe Farbe verloren hat und zerstreute schwarze Körnchen von Neutralfett enthält. Letztere sind auch in den Perivaskularräumen als schwarzer Ring zu finden.

Die Färbung der Myelinfasern nach Kultschitzky ergibt, dass Tangentialfasern sowohl an der Konvexität, als auch in der medialen Rinde ausgebildet sind. Abweichungen von der Norm sind nicht zu verzeichnen.

Die Pia und Arachnoidea sind stark verdickt.

Die Blutgefässe sind dilatiert in Grosshirn, Brücke und Rückenmark und erscheinen stark mit Blut gefüllt.

Die Scharlachfärbung zeigte keine Fettsubstanzen in den Zellen.

#### Versuch Nr. 14.

Kaninchen Nr. 5, Alter 30 Tage, Gewicht 295,0.

8./VIII. 24. Äthernarkose. Linke Nebenniere durch Lumbalschnitt entfernt. Gegen Abend erscheint das Tier bereits normal.

11./VIII. 24. Gewicht 315,0. 16./VIII. 24. Gewicht 405,0.

13./VIII. 24. " 352,0. 20./VIII. 24. " 470,0.

14./VIII. 24. " 402,0. 26./VIII. 24. " 500,0. Äthernarkose.

Durch Lumbalschnitt  $\frac{3}{4}$  der rechten Niere entfernt,  $\frac{1}{4}$  zurückgelassen und mit der Pinzette zerdrückt. Um zur Nebenniere zu gelangen, musste die letzte Rippe rechts durchschnitten werden. Ungefähr 5 Stunden später ist das Tier wieder munter.

27./VIII. 24. Gewicht 515,0. 25./IX. 24. Gewicht 735,0.

31./VIII. 24. " 535,0. 2./X. 24. " 700,0.

8./IX. 24. " 595,0. 4./X. 24. " 660,0.

20./IX. 24. " 730,0. 8./X. 24. " 725,0.

Das Tier zeigt nichts Krankhaftes und wird am 8./X. getötet.

Sektion. Linke Nebenniere fehlt vollständig, der Rest der rechten hypertrophisch, gleicht an Grösse ungefähr einer halben normalen Nebenniere. In der Leber Spuren von Coccidiose. Sonst o. B.

Zusammenfassung. Lebte nach der zweiten Operation 43 Tage, getötet im Alter von 91 Tagen.

#### Mikroskopischer Befund.

In der Hirnrinde und den subkortikalen Ganglien sind leichte Schädigungen der Nervenzellen zu konstatieren. Sie äussern sich in Schwellung und dadurch bedingter weniger kontrastreicher Färbung der Verzweigungen und der Zellumrisse. Die Nervenzellen des Rückenmarks zeigen analoge Veränderungen. Die Ganglienzellen sind stellenweise geschwollen und mit breiten Verzweigungen versehen. Die Zeichnung des Tigroids ist verschwommen.

In den Zellen der Neuroglia zeigt sich Hyperchromatose der Kerne. Bisweilen ist die Kerngrenze durch einen Ring gebildet, der aus dunkel gefärbten Körnchen besteht. Grosse, helle, grosskernige amöbenförmige Neurogliazellen waren nicht zu beobachten.

Im Vaguskern vereinzelte dunkel gefärbte sklerotische Zellen.

Nach der Bielschowskyfärbung erwiesen sich die Achsenzylinder als normal. Im Kleinhirn sind die Ausläufer der Purkinjezellen breit und weithinaus sichtbar.

Die Methode von Marchi zeigt keine Veränderungen in den Myelinbahnen.

In den nach Kultschitzky gefärbten Schnitten finden sich Tangentialfasern reichlich in der medialen Rinde, sind aber an der Konvexität nur spärlich vertreten. Sonst erscheinen die Myelinfasern vollständig normal.

In den Blutgefässen und Hirnhäuten keine Veränderungen.

#### Versuch Nr. 15.

Kaninchen Nr. 1, Alter 29 Tage, Gewicht 240,0.

7./VIII. 24. Äthernarkose. Linke Nebenniere durch Lumbalschnitt entfernt. Die rechte mit der Pinzette zerdrückt und zurückgelassen. Um zur rechten Nebenniere zu gelangen, musste die letzte Rippe durchschnitten werden. Tier nach der Operation sehr apathisch und liegt den halben Tag über am Boden. Nachher Erholung. Frist.

8./VIII. 24.	Gewicht 235,0.	26./VIII. 24.	Gewicht 375,0.
11./VIII. 24.	„ 250,0.	31./VIII. 24.	„ 395,0.
13./VIII. 24.	„ 250,0.	4./IX. 24.	„ 430,0.
14./VIII. 24.	„ 280,0.	9./IX. 24.	„ 485,0.
16./VIII. 24.	„ 290,0.	13./IX. 24.	„ 495,0.
20./VIII. 24.	„ 325,0.	20./IX. 24.	„ 555,0.
23./IX. 24.	„ 530,0.	Das Tier liegt mit ausgestreckten hinteren Extremitäten steif auf der Seite. Alle 5—10 Minuten krampfhaftige Zuckungen in allen Muskeln, wobei das Tier kläglich schreit. Atmung oberflächlich und beschleunigt. Berührung und sogar Geräusch ruft Krampfanfälle hervor. Die Anfälle dauern ungefähr 2 Stunden. Nachher stundenlang mattes Darniederliegen. Gegen Abend Besserung, Umherhüpfen und Nahrungsaufnahme.	
24./IX. 24.	Gewicht 530,0.	Tier erscheint gesund.	
25./IX. 24.	„ 550,0.		
28./IX. 24.	„ 525,0.	Nichts besonderes zu verzeichnen.	
2./X. 24.	„ 510,0.	Tier schlaff und benommen, frisst nicht.	
4./X. 24.	„ 480,0.	Liegt auf dem Boden. Nackenstarre, Beine ausgestreckt. Von Zeit zu Zeit Krampfanfälle. Tod im Anfall.	

Sektion 3 Stunden nachher. Beide Nebennieren fehlen vollständig. Akzessorische Nebennieren nicht zu finden. Solarplexus und obere Halsganglien hypertrophiert. In der Leber einzelne Nester von Coccidiose. Sonst makroskopisch keine Veränderungen zu sehen.

### Mikroskopischer Befund.

Im Vordergrund stehen nach Ausbreitung und Mannigfaltigkeit die Veränderungen der Ganglienzellen. Auch ohne besonders zu suchen, findet man überall im Zentralnervensystem, in Cerebrum, Cerebellum und Rückenmark, in jedem Gesichtsfeld Veränderungen von Nervenzellen. Die grosse Mehrzahl der Ganglienzellen ist verändert, und kaum einige wenige sind als normal anzusehen. Die Veränderungen selbst treten in den verschiedensten Graden auf, von den leichtesten bis zum Zellzerfall oder gänzlichen Untergang.

So ist in der Hirnrinde und den subkortikalen Ganglien Zellschwellung zu beobachten, die sich in einer grösseren Abrundung des Körpers der Ganglienzellen ausprägt Hand in Hand

mit Verbreiterung der Dendriten, wodurch letztere weithinaus sichtbar bleiben. Der Kern solcher Zellen ist gross, blass und von verschwommenen Umrissen, da die Kernmembran nur schwach gefärbt ist. Daneben zeigen sich schwerer veränderte Zellen mit grösseren oder kleineren Vakuolen im Plasma, in denen zuweilen Neurogliazellen sitzen. Letzteres ist besonders häufig in den subkortikalen Ganglien zu sehen, wo das Plasma der Nervenzelle von einer oder mehreren grossen Vakuolen eingenommen ist, wodurch der Kern an die Peripherie gedrängt wird. In vielen Zellen sind die Veränderungen noch weitgehender, der Zellkörper hat seine normalen Konturen verloren, zeigt zackige, ausgefressene Ränder sowie feinblasiges, schwach gefärbtes Protoplasma und ist von Neuronophagen umgeben, von denen einige bereits in die Zelle eingedrungen sind. Die Kerne sind hyperchromatisch und verkleinert. Sie sind von runder oder eckiger Gestalt und besitzen ein wohlerhaltenes Kernkörperchen. Letzteres ist manchmal doppelt und mehrfach vertreten. In vielen Ganglienzellen hat sich das Protoplasma vom Kern abgetrennt und bildet einen Ring, in dessen Mitte der Kern liegt. Stellenweise ist das Protoplasma vollkommen gelöst und pyknotisch; der in Körnchen zerfallene Kern liegt dann inmitten eines hellen Ringes, dessen Stelle früher vom Protoplasma eingenommen war (Taf. VII, Fig. 13). Vollkommen zerfallene und untergegangene Zellen sind sehr reichlich zu finden. Ihre Stelle nehmen Gliarosetten ein, die die amorphen Überreste von Kern oder Protoplasma einschliessen.

Auf Schritt und Tritt sind in weniger geschädigten Zellen typische konzentrische Risse zu sehen, die unter der Zelloberfläche, um den Kern herum und in den Rändern der breiten Ausläufer verlaufen. Stellenweise trennt ein solcher Riss einen dünnen Protoplasmarand an der gesamten Peripherie der Zelle ringförmig ab.

Bei kleiner Vergrösserung, die ein gleichzeitiges Überschauen aller Schichten gestattet, fällt besonders die intensive Färbung der V Hirnrindenschicht auf. Bei der eingehenderen Untersuchung der grossen Pyramidenzellen dieser Schicht bei stärkerer Vergrösserung zeigt sich, dass die intensive Färbung durch Zellsklerose bedingt ist, die sich in Überfärbung und Veränderung der äusseren Form zeigt. Die dunkel gefärbten dreieckigen, schmalen und langgestreckten Zellen mit den weithinaus

sichtbaren Dendriten heben sich scharf von der blässeren Umgebung ab. Der eckige und länglich zusammengedrückte Kern, oft mit zwei Kernkörperchen versehen, ist von gleicher Intensität der Färbung wie das Protoplasma, so dass es schwierig ist die Kerngrenzen festzustellen und das Kernkörperchen zu erkennen. Dabei ist das Protoplasma durch die Tioninfärbung violett getönt, die Kerne aber grünlichblau. Metachromasie kann auch in den Verzweigungen der sklerotischen Zellen gefunden werden, wo sich vom violetten Hintergrund einzelne grünliche Streifen abheben.

Die Purkinjezellen sind aufgeschwollen und haben ihre normale birnenähnliche Form verloren. Das Tigroid ist aufgelöst, die Konturen sind verschwommen. Der Kern liegt häufig exzentrisch und besitzt eine erhalten gebliebene Kernkappe. Neben den unförmigen geschwollenen Purkinjezellen sind spärlichere sklerotische Zellen sichtbar, die durch ihre intensive und metachromatische Färbung lebhaft ins Auge stechen (Tafel VII, Fig. 14).

Die Nervenzellen des Rückenmarks sind nicht weniger geschädigt. Eigenartig ist hier das Bild der „homogenisierenden Zellkrankheit“. Die Zellen sind geschwollen, infolgedessen rundlicher und im ganzen blass, aber ganz homogen gefärbt. Tigroid ist überhaupt nicht zu sehen, oft ist auch der Kern unsichtbar, und nur das dunkle Kernkörperchen hebt sich vom schwach gefärbten Hintergrund ab. In anderen homogen gefärbten Zellen ist der Kern pyknotisch und dunkel. Da, wo der Prozess der homogenisierenden Krankheit weiter fortgeschritten ist, sind von den Zellen nur noch die sogen. Schatten übrig; welche sogar bei starker Überfärbung des Präparats blass bleiben und beim Differenzieren sehr rasch ihre Farbe abgeben. Unter der Homogenisation haben besonders schwer die Zellen der Vorderhörner zu leiden gehabt, während an anderen Orten mehr die gewöhnlichen Erscheinungen des Zerfalls und der Sklerose von Ganglienzellen zu bemerken sind. In einigen Ganglienzellen offenbaren sich die Veränderungen nur in marginaler Chromatolyse: der Rand des Zellkörpers ist homogen gefärbt, und nur in der Umgebung des Kernes befinden sich Tigroidschollen. Die schwerer befallenen Zellen zeigen unregelmässige Konturen, vakuolisirtes Protoplasma und an die Peripherie gedrückte Kerne. Die Kerne sind entweder gross und geschwollen oder, im Gegenteil,

pyknotisch mit intensiv gefärbten Körnchen am Rande der Kernmembran. Hier und da stösst man auf Karyorrhesis. Die Kernkörperchen sind auch in den Zellen des Rückenmarks wohlerhalten. Die sklerotischen Zellen fallen unter den anderen durch ihre Färbung und die scharfen Umrisse auf. Ihr Körper ist zusammengeschrumpft, der Kern an den Zellrand gedrängt und ebenso intensiv gefärbt wie das Protoplasma. Die Dendriten dieser Zellen sind weithin zu verfolgen, einige von ihnen haben dabei eine spiralige, korkzieherförmige Gestalt angenommen. Zellsklerose ist über die ganze graue Substanz des Rückenmarks verstreut zu finden, ohne dass man für dieselbe irgendeine Prädiaktionsstelle festzustellen vermöchte (Taf. VIII, Fig. 15).

Wo der Zerfallsprozess recht weit fortgeschritten ist, können von den Zellen nur noch amorphe Reste von Kern oder Protoplasma, umzingelt von Neurophagen, gesehen werden. Stellenweise ist die Ganglienzelle vollkommen untergegangen und nur nach der Gliarosette kann man schliessen, dass hier früher eine Ganglienzelle gewesen sein dürfte. Die Risse sind in den Ganglienzellen des Rückenmarks nicht konzentrisch, sondern verlaufen ohne bestimmte Orientation im Zellkörper und den Verzweigungen.

In den Ganglienzellen des Sympathikus sind Veränderungen der verschiedensten Stadien zu sehen, angefangen von partieller oder totaler Tigrolyse bis zum Zelluntergang. Die Zellen färben sich im allgemeinen schwach. Sie enthalten 2—3 Kerne. Im Zusammenhang mit den Veränderungen der Ganglienzellen steht eine Proliferation der Kapselzellen und des Bindegewebes, besonders da, wo die Ganglienzellen ausnehmend schwer verändert sind. Erwähnenswert ist noch die Erweiterung der Blutgefässe in den sympathischen Ganglien und ihre Überfüllung mit Blut.

Hand in Hand mit den Schädigungen der Ganglienzellen gehen Veränderungen der Neuroglia, welche einerseits in progressiven, andererseits in regressiven Vorgängen bestehen. Die Veränderungen der Glia in der weissen Substanz des Hirns und Rückenmarks sind überwiegend von einheitlich progressiver Art, die sich im Sichtbarwerden des Plasmas der Gliazellen äussert. Der im verzweigten Protoplasma gelegene Kern ist aufgeschwollen und chromatinarm, mit einem oder zwei stark gefärbten, Kernkörperchen ähnelnden Körnchen. Viel komplizierter sind die Veränderungen der Neuroglia in der grauen Substanz, da

hier neben progressiven Formen regressive auftreten und sogar anfänglich progressiv veränderte Gliazellen Zerfallserscheinungen zeigen können.

So sind stellenweise die Kernwandungen hyperchromatisch, stellenweise wiederum besteht der Kern nur aus Körnchen, während die Membran fehlt. In anderen Zellen zeigt sich der Kern pyknotisch und ist im ganzen dunkel gefärbt. Neben einkernigen Zellen findet man einzeln mehrkernige, sehr protoplasmareiche, sogenannte Neuroglia-Mastzellen.

Die Veränderungen der Achsenzylinder bleiben ihrem Umfang nach im Hintergrund, verglichen mit den Erscheinungen auf dem Gebiete der Ganglien- und Gliazellen. Im Übersichtsbild fällt am ehesten ihr veränderliches Kaliber und die ungleiche Imprägnation auf. Manche Axone sind sehr dünn, andere dagegen weisen Kennzeichen von Schwellung auf, sind sehr breit und bandförmig (Taf. VIII, Fig. 16).

Die Breite eines erweiterten Axons kann auf der ganzen Strecke seiner Sichtbarkeit die gleiche bleiben, oder aber einen varikösen Charakter tragen, so dass enge Stellen mit weiten abwechseln. Ungleiche Intensität der Imprägnation tritt in den erweiterten Achsenzylindern in Erscheinung, welche stellenweise dunkle Schollen und Körnchen enthalten, während die dazwischenliegenden Stellen so blass sind, dass an manchen Stellen der Eindruck einer Vakuolisierung der Achsenzylinder erweckt wird. Die Nervenzellen erscheinen im Bielschowsky Präparat mit breiten, schaufelförmigen Ausläufern und einem weithin sichtbaren Neuriten versehen. Die Veränderungen der Achsenzylinder können in allen Teilen des Zentralnervensystems beobachtet werden, besonders charakteristisch sind sie jedoch in der Varolsbrücke.

Der Zustand der Myelinfasern wurde nach den Methoden von Marchi und Kultschitzky untersucht. Im osmierten Präparat sind zahlreiche mit Osmium schwarzgefärbte Neutralfettkörnchen zu sehen. Sie sind in Präparaten aus der weissen Substanz von Hirn, Kleinhirn und Rückenmark in gleicher Weise sichtbar und zeigen einen diffusen Myelinzerfall an.

Da die Perivaskularräume in der grauen und weissen Substanz mit schwarzen Körnchen gefüllt sind und auch unter der Pia solche angesammelt sind, dahin jedoch nur durch Resorption der Degenerationsprodukte des Myelins gelangen konnten, so ist anzunehmen, dass die Myelindegeneration nicht sehr rezent ist.

In den Schnitten aus dem Rückenmark, in welchen die vorderen und hinteren Wurzeln zu sehen sind, zeigen letztere Symptome von Myelinveränderungen.

In den nach Kultschitzky behandelten Schnitten sind die Myelinfasern verhältnismässig gut gefärbt und zeigen nichts Pathologisches. Die durch die graue Substanz des Rückenmarks gehenden Fasern, ebenso wie die Radiärfasern der Hirnrinde, sind relativ myelinarm, färben sich nur grau und haben nicht ganz das Aussehen myelinisierter Nervenfasern. Besonders deutlich zeigt sich dieses in der Hirnrinde und der Umgebung des III Ventrikels. Die äusseren Tangentialfasern sind sowohl in der medialen Rinde als auch in der Konvexität nur schwach gefärbt.

Wie die mit Scharlach gefärbten Gefrierschnitte zeigen, ist innerhalb der Zellen keine fettige Degeneration zu konstatieren.

An den Blutgefässen in den Häuten des Hirns und Rückenmarks ist ihre abnorme Dilatation und Blutüberfüllung zu verzeichnen, während an den Blutgefässen der Hirnsubstanz selbst nichts Aussergewöhnliches zu bemerken ist.

#### Kontrollversuch Nr. 1.

Kaninchen Nr. 13, Alter 22 Tage.

- |               |                |   |
|---------------|----------------|---|
| 13./VIII. 24. | Gewicht 260,0. | Äthernarkose. Durch Lumbalschnitt die linke Nebenniere zugänglich gemacht, sie vom umgebenden Gewebe getrennt, dann die Wunde vernäht. Einige Stunden nach der Operation erscheint das Tier normal. |
| 14./VIII. 24. | Gewicht 280,0. |   |
| 16./VIII. 24. | „ 295,0.       |   |
| 18./VIII. 24. | „ 320,0.       |   |
| 23./VIII. 24. | „ 335,0.       |   |
| 27./VIII. 24. | „ 360,0.       |   |
| 28./VIII. 24. | „ 360,0.       | Äthernarkose. Lumbalschnitt. Die rechte letzte Rippe durchschnitten, die rechte Nebenniere aufgesucht, traumatisiert und die Wunde vernäht.   |
| 29./VIII. 24. | Gewicht 365,0. |   |
| 30./VIII. 24. | „ 390,0.       |   |
| 31./VIII. 24. | „ 405.         | Getötet.  |

Sektion. Die Nebennieren normal. Alter beim Tode 40 Tage. Die tangentialen Myelinfasern fehlen in der medialen Rinde und der Konvexität.

### Kontrollversuch Nr. 2.

Kaninchen Nr. 17, Alter 15 Tage.

- 27./X. 24. Gewicht 170,0. Äthernarkose. Die linke Nebenniere durch Lumbalschnitt freigelegt, vom umgebenden Gewebe abgetrennt. Wunde vernäht.
- 28./X. 24. Gewicht 180,0.
- 30./X. 24. „ 205,0.
- 3./XI. 24. „ 230,0.
- 8./XI. 24. „ 270,0.
- 10./XI. 24. „ 300,0. Äthernarkose. Durch Lumbalschnitt die rechte Nebenniere traumatisiert. Die letzte Rippe rechts durchschnitten. Wunde vernäht.
- 11./XI. 24. Gewicht 290,0.
- 13./XI. 24. „ 305,0.
- 17./XI. 24. „ 340,0.
- 20./XI. 24. „ 375,0.
- 26./XI. 24. „ 405,0.
- 29./XI. 24. „ 445,0. Getötet im Alter von 48 Tagen.
- In den nach Pal und Kultschitzky gefärbten Schnitten ist Myelinisierung der Tangentialfasern in der medialen Hirnrinde zu bemerken, an der Konvexität ist sie noch nicht vorhanden.

### Kontrollversuch Nr. 3.

Kaninchen Nr. 6, Alter 30 Tage, Gewicht 275,0.

- 8./VIII. 24. Äthernarkose. Lumbalschnitt. Linke Nebenniere aufgesucht, mit der Pinzette vom umgebenden Gewebe isoliert und traumatisiert. Wunde vernäht.
- 11./VIII. 24. Gewicht 315,0.
- 14./VIII. 24. „ 340,0.
- 20./VIII. 24. „ 400,0.
- 26./VIII. 24. „ 455,0. Äthernarkose. Die letzte Rippe rechts durchschnitten und die rechte Nebenniere traumatisiert. Wunde vernäht.
- 29./VIII. 24. Gewicht 470,0.
- 4./IX. 24. „ 540,0.

- 9./IX. 24. Gewicht 620,0.  
 20./IX. 24. „ 705,0.  
 1./X. 24. „ 730,0. Getötet im Alter von 91 Tagen.

Sektion. In der Leber Veränderungen durch Coccidiose. Tangentialfasern, intensiv gefärbt, sind sowohl an der Konvexität als auch in der medialen Hirnrinde reichlich zu finden.

#### Kontrollversuch Nr. 4.

- Kaninchen Nr. 40, Alter 90 Tage.  
 27./VI. 26. Gewicht 1240,0. Äthernarkose. Durch Lumbalschnitt beide Nebennieren mit einer Pinzette vom umgebenden Gewebe isoliert. Wunde vernäht.  
 28./VI. 26. Gewicht 1250,0.  
 29./VI. 26. „ 1295,0. Getötet im Alter von 92 Tagen.  
 Die Tangentialfasern in der Hirnrinde gut myelinisiert.

#### Kontrollversuch Nr. 5.

- Kaninchen Nr. 41, Alter 4 Monate.  
 27./VI. 26. Gewicht 1600,0. Äthernarkose. Durch Lumbalschnitt beide Nebennieren aufgesucht, mit der Pinzette traumatisiert. Die rechte letzte Rippe durchschnitten. Wunde vernäht.  
 2./VII. 26. Gewicht 1580,0. Getötet.  
 Die tangentialen Myelinfasern gut ausgebildet.

### V. Von den klinischen Erscheinungen der Nebenniereninsuffizienz.

Auf Grund der hier angeführten Versuche ist es nicht möglich, ein vollständiges Bild der durch Nebenniereninsuffizienz bedingten Erscheinungen zu entwerfen, da die physiologischen Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit keinen Platz gefunden haben. Die Nebenniereninsuffizienz ist auch bereits häufig mit physiologischen Methoden untersucht worden, und die Ergebnisse dieser Forschungen sind allgemein bekannt. Auf Grund der während dieser Arbeit gemachten Beobachtungen kann nur bei den an epinephrektomierten Tieren bemerkten Gewichtsschwankungen und den nervösen Symptomen verweilt werden.

Nach der einstimmigen Meinung der Autoren ist das Sinken des Körpergewichts eines der konstantesten Symptome der Nebenniereninsuffizienz. Gewichtsabnahme ist schon nach Entfernung nur einer Nebenniere beschrieben worden, was jedoch den hier ausgeführten Versuchen nach wenig wahrscheinlich und nicht anzuerkennen ist. In drei Fällen von 15 Versuchen, bei Nr. 5, Nr. 12 und Nr. 15, ist die Gewichtsabnahme nach Entfernung der einen Nebenniere so geringfügig und so wenig anhaltend, dass sie viel eher durch das Operationstrauma, als durch den Verlust der Nebenniere zu erklären ist.

Die Gewichtsabnahme beginnt bei jungen Tieren gewöhnlich erst nach Entfernung der rechten Nebenniere, nachdem die linke schon früher exstirpiert worden ist, und hält bis zum Tode an, wenn dieser im Laufe von 2—6 Tagen erfolgt. Bei länger am Leben bleibenden Tieren kann der Gewichtsverlust nur während der ersten Tage nach partieller Entfernung der zweiten, übriggebliebenen Nebenniere beobachtet werden, danach beginnt das Körpergewicht wieder zuzunehmen und nimmt erst wieder einige Tage vor dem Tode fortschreitend ab, wenn auch andere Insuffizienzerscheinungen bereits aufgetreten sind. Jedoch steigt das Körpergewicht der unter chronischer Nebenniereninsuffizienz leidenden Tiere nie in demselben Masse an, wie bei den Kontrolltieren. Bei ersteren schwankt die mittlere tägliche Zunahme zwischen 4 und 6, bei den letzteren um 8 Gramm herum. Das Zurückbleiben im Gewicht ist beim wachsenden Tiere somit eines der wichtigsten Anzeichen der chronischen Nebenniereninsuffizienz. In den Versuchen Nr. 12 und Nr. 15 litten die Tiere am 7., resp. 45. Tage nach der zweiten Operation an Krämpfen und verloren beide während dieser Zeit an Gewicht. Nichtsdestoweniger stieg das Gewicht später wieder an, und die Tiere erschienen äusserlich gesund. Nur in Versuch Nr. 11 begann der Gewichtsverlust nach der dritten Operation bereits dann, als noch keinerlei andere Insuffizienzsymptome zu bemerken waren. Somit kann man sagen, dass bei jungen, wachsenden Tieren das Körpergewicht bei Nebenniereninsuffizienz nicht progressiv abnimmt, sondern Gewichtsabnahme erst von der Zeit an konstatiert werden kann, wenn die Nebenniereninsuffizienz bereits so stark ist, dass man sie auch an anderen Symptomen erkennen könnte.

Einige Autoren haben gefunden, dass die Nebenniereninsuffizienz bei jungen Tieren langsames Wachstum verursacht. V a s-

sale beschreibt Zurückbleiben der operierten Tiere im Wachstum. Ferreira de Mira fand, dass einen Monat alte Hunde nach Entfernung der linken Nebenniere an Gewicht verloren, und auch ihr Körper sich äusserlich veränderte: der Hund wird kürzer, zarter und magerer, die Extremitäten sind dünn, die Haare kurz und weich, die dunklen Flecken sind heller, als bei den Kontrolltieren. Nach unseren Erfahrungen können wir die Ergebnisse dieser Autoren nicht vollkommen bestätigen, denn die längere Zeit nach der Extirpation der Nebennieren lebenden Tiere zeigten keinerlei Besonderheiten in ihrem Wachstum, verglichen mit den Kontrolltieren, ausgenommen eine langsamere Zunahme des Körpergewichts.

Was die Nervensymptome der Nebenniereninsuffizienz anlangt, so haben sie in den früheren Arbeiten zwar des öfteren Erwähnung gefunden, so gut wie niemals aber wurde länger bei denselben verweilt oder eine kritische Sichtung derselben vorgenommen. Nur vereinzelte Autoren haben das eine oder das andere Nervensymptom untersucht. Schon Brown-Séguard vermerkte, dass einige epinephrektomierte Tiere an Krämpfen leiden, die an Strychninvergiftung erinnern, bei anderen wiederum epilepsieartige Anfälle auftreten. Stilling, der keine Veränderungen im Zentralnervensystem durch Nebenniereninsuffizienz anerkennt, erwähnt, dass die Tiere in bestimmten Perioden an Gewicht verlieren, an Krampfanfällen und erschwerter Atmung leiden und dann wieder besser werden. Abelous und Langlois fanden, dass die elektrische Erregbarkeit des Muskels durch den Nerv bei epinephrektomierten Tieren erloschen, die direkte aber erhalten ist. Albanèse bemerkte, dass die Muskeln bei Nebenniereninsuffizienz viel rascher ermüden, als in der Norm. Wenn der Nebennieren beraubte Tiere in Bedingungen versetzt werden, durch welche sie gezwungen sind unaufhörlich Muskelarbeit zu leisten, so erfolgt bei ihnen der Tod viel früher, als bei ruhenden Tieren. Einige von ihnen stürzen nach anhaltenden, anstrengenden Bewegungen plötzlich tot hin. Kudincev ligierte Hunden die Blutgefässe der Nebennieren, wonach sie ungefähr noch 3 Wochen lebten. Während dieser Zeit verloren sie an Körpergewicht und bekamen durch Krampfanfälle komplizierte Lähmungen. Goljachovskij's Versuche, bei denen Nähte um die Nebennieren herum angelegt wurden, entsprechen ihren Ergebnissen nach denjenigen von Kudincev. Bei den Tieren ent-

wickelte sich Muskelschwäche und Lähmung, später traten tonische und klonische Krämpfe auf.

Die Autoren, welche zu ihren Versuchen Ratten verwendeten, haben an ihnen psychische Veränderungen beobachtet; wilde und bissige Ratten wurden [nach der Epinephrektomie zahm. P e n d e beschreibt an seinen Tieren Erscheinungen von Asthenie und Hyperalgesie. Biedl meint, dass die bei epinephrektomierten Tieren vor dem Tode auftretenden Muskelzuckungen oder Krämpfe nichts Charakteristisches für Nebenniereninsuffizienz darbieten. Urechia und Mihalescu, die bei Tieren, die an den Folgen der Nebennierenexstirpation gestorben waren, im Gehirn, besonders im Boden des III Ventrikels und seiner Umgebung, schwere histopathologische Veränderungen fanden, nehmen an, dass die Hypothermie, Störung des Fett- und Kohlehydratstoffwechsels, Somnolenz und die vasomotorischen Erscheinungen von Läsionen der in der erwähnten Hirnregion befindlichen Zentren des vegetativen Nervensystems abhängig sind.

Auf den in der vorliegenden Arbeit gemachten Experimenten fussend, müssen wir wohl betonen, dass die Mehrzahl der epinephrektomierten Tiere unter gleichartigen Krankheitserscheinungen stirbt, wovon die charakteristischsten und durch äusseren Augenschein am leichtesten feststellbaren gerade die neurologischen Symptome sind. Das klinische Bild der experimentellen Nebenniereninsuffizienz kann den Versuchsprotokollen nach geradezu als ein einheitliches, sich typisch wiederholendes, bezeichnet werden. Mit dem Auftreten der Gewichtsabnahme werden die Tiere wenig beweglich und apathisch, verhalten sich ruhig und nehmen keine Nahrung mehr zu sich. Zum Gehen gezwungen, bewegen sie sich nur langsam und fallen bald auf die eine, bald auf die andere Seite, da ihre Beine zu schwach sind. Später kann man sie gar nicht mehr zum Aufstehen bringen, sondern sie bleiben auf dem Bauche liegen. Beim Fortschreiten der Krankheit nimmt auch die Schwäche zu. Die Tiere fallen auf die Seite und zeigen beschleunigte, schwache Herztätigkeit und sehr frequente Atmung. Auf der Seite liegend, nimmt das Tier eine ganz eigenartige Stellung ein. Der Rücken ist in Opisthotonus, der Kopf nach hinten gezogen und die Beine extrem ausgestreckt; beim Beugen des Kopfes nach vorne spürt man einen deutlichen Widerstand, lässt man den Kopf los, so nimmt er seine frühere Stellung ein, ebenso wie bei durch Meningitis

bedingter Nackenstarre. Bei Tieren in solchem Zustande treten von Zeit zu Zeit spontane Krämpfe auf, die eigentümlich an epileptische Anfälle erinnern, indem auf tonische Muskelkontraktion eine Reihe klonischer Krampfzuckungen folgt. Zwischen den einzelnen Anfällen sind Zuckungen der verschiedenen Muskeln zu beobachten, welche faszikulären Zuckungen ähnlich sind. Während der Krampfperiode haben die Tiere offenbar Schmerzen, da sie dazwischen kläglich schreien. Ausser den spontanen Krämpfen können auch reflektorisch durch jede Berührung, stärkeren Lärm, plötzliche helle Beleuchtung usw. Krämpfe hervorgerufen werden. Bewegung und Berührung bringen die Tiere zum Schreien, was augenscheinlich durch Hyperästhesie bedingt wird. Die Krämpfe dauern mit Unterbrechungen mehrere Stunden, endlich werden sie schwächer, das Tier liegt bewegungslos, die Atmung wird langsam und schwächer, das Herz ist kaum zu spüren, und schliesslich tritt der Tod ein. Ein solches Krankheitsbild wiederholt sich am meisten in den subakuten und chronischen Fällen und führt, sich im Laufe von 2—3 Tagen entwickelnd, zum Tode. Die spontanen Krampfanfälle, die Reflexkrämpfe, die Hyperästhesie, den Opisthotonus u. dergl. kann man nicht als banale Agoniesymptome auslegen, da sie einen ganz deutlich ausgeprägten Charakter bestimmter Nervensymptome haben. Sie können nur von Schädigungen des Zentralnervensystems herrühren.

Besonders deutlich zeigt sich das in den Versuchen Nr. 12 und Nr. 15, in welchen die Tiere, das erstere am 7., das andere am 45. Tage nach der partiellen Epinephrektomie zeitweilig Krampfanfälle und Hyperästhesie zeigten, die vollkommen den oben beschriebenen glichen, aber wieder verschwanden, worauf die Tiere sich wieder erholten und an Gewicht zunahmen. Als Grund für das Auftreten dieser Erscheinungen kann ein vorübergehendes Akutwerden der chronischen Nebenniereninsuffizienz gelten, welches durch Schädigung des Zentralnervensystems Krämpfe, zeitweilige Lähmung, Hyperästhesie, Opisthotonus usw. hervorruft.

Von 16 Versuchstieren starben 10 unter solchen Erscheinungen; von den übrigen 6 erfolgte der Tod bei einem zu früh nach der Entfernung der Nebennieren, so dass sich das Krankheitsbild noch nicht völlig entwickeln konnte, bei den anderen in der Nacht, als sie nicht beobachtet werden konnten.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass die oben beschriebenen Nervenerscheinungen typische Symptome der Nebenniereninsuffizienz sind, und sie daher mehr Beachtung verdienen, als ihnen bisher geschenkt worden ist.

## VI. Übersicht über die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen.

Im Kapitel über das Versuchsmaterial wurden die Versuche in solche mit akuter, subakuter und chronischer Nebenniereninsuffizienz eingeteilt, je nach der Lebensdauer der hypernephrektomierten Tiere. Dieselbe Einteilung soll auch in dieser Übersicht beibehalten werden.

Zur ersten Gruppe, d. h. derjenigen der akuten Nebenniereninsuffizienz, gehören die ersten 3 Versuche. Wenn auch der makroskopische Befund negativ war, enthüllte die histopathologische Untersuchung dennoch in die Augen fallende Veränderungen im Nervensystem. Sie bestanden hauptsächlich in Läsionen der Ganglienzellen, während die übrigen Nerven-elemente verhältnismässig normal geblieben waren.

In allen drei Fällen herrscht das Bild einer akuten Zellschwellung. Man kann letztere beinahe bei allen Ganglienzellen finden. Sie äussert sich in Veränderung der Zellform und Auflösung des Tigroids. Der Zellkörper wird runder und verliert seine normale Eckigkeit. Die Zellausläufer sind breit und weit hinaus zu verfolgen; dank der Tigrolyse sind sie ebenso gefärbt wie die Zellkörper. Die Tigroidschollen zerfallen in körnige oder staubförmige Massen, die sich allmählich auflösen (Fig. 1). Einmal beginnt dieser Vorgang mehr an den Rändern, ein andermal um den Kern herum, oft an beiden Stellen mit gleicher Stärke. Mit der Auflösung der chromatophilen Substanz verschwinden die sogen. hellen Wege, und die Zelle nimmt eine gleichförmige Färbung an. Die Kerne mit ihren aus dem Zentrum verdrängten Kernkörperchen sind breit und hell und füllen in der Hirnrinde beinahe den ganzen Zellkörper aus, wodurch diese oft als bläschenförmige Gebilde erscheinen.

In viel kleinerer Zahl sind Zellen vorhanden, in welchen sogen. „Verflüssigungsprozesse“ oder die Nisslsche „schwere Zellkrankheit“ in Erscheinung treten. Auch hier sind Zellkör-

per und Ausläufer geschwollen, dabei herrschen jedoch Verflüssigungs- oder Lösungsprozesse vor. Das Tigroid löst sich in der Zelle nicht gleichmässig auf, sondern zerfällt in einem Teil der Zelle oder deren Ausläufern in Körnchen, in einem anderen verschmelzen diese zu einer amorphen, dunkel gefärbten Masse, während es wieder an anderen Stellen bereits vollkommen aufgelöst ist. Das Protoplasma nimmt entweder eine körnig, feinblasige oder eine netzförmige Struktur an. Die Umrisse der Zellkörper und Ausläufer sind zackig, angefressen und in Auflösung begriffen, so dass die Zelle vom umgebenden Gewebe nur schwer abzugrenzen ist. Häufig enthält das Protoplasma kleinere oder grössere Vakuolen, in denen sich Gliazellen befinden. Letztere umgeben die Zellen oft auch von aussen und sitzen dann in Ausschnitten der Zellränder. Der Kern solcher Zellen ist an die Peripherie gedrängt und mit einer hyperchromatischen Membran umgeben, kleiner als gewöhnlich, vollkommen rund, seltener eckig. Das Kernkörperchen liegt exzentrisch. Im Kern selbst werden Körnchen und eine netzförmige Struktur sichtbar. Der Prozess der schweren Zellkrankheit ist bei diesen drei Fällen niemals so weit fortgeschritten, dass einige Zellen oder deren Teile vollständig untergegangen wären.

Mit ebensolcher verhältnismässiger Zurückhaltung tritt in diesen Fällen auch Schrumpfung oder Sklerose der Ganglienzellen auf. Die Prädispositionsstelle für solche Zellsklerose ist die V Hirnrindenschicht; in der III, im Verlängerten Mark und Rückenmark ist sie seltener zu finden. Die sklerotische Zelle ist kleiner als gewöhnlich, länglich und hat scharfe Ecken; ihre intensive Färbung lässt sie leicht vom umgebenden Gewebe unterscheiden. Auch die Dendriten und Achsenzylinder sind dünn und sehr intensiv gefärbt. Letztere sind weithin zu verfolgen, besonders der apikale Dendrit, der oft in eine korkzieherförmige Spirale endigt. Das Tigroid ballt sich zusammen, die hellen Zwischenwege verschwinden, der Kern schrumpft zu einem länglichen oder dreieckigen Gebilde zusammen und färbt sich dunkel; nur das grosse und noch intensiver gefärbte Kernkörperchen fällt darin noch auf.

Neben diesen mehr oder weniger gewöhnlichen Läsionen der Ganglienzellen sind noch verhältnismässig eigenartige Veränderungen zu bemerken. Diese sind, erstens, Risse im Zellkörper, und zweitens, Abtrennung des Protoplasmas vom Kern. Schon

Nageotte und Ettliger lenkten ihre Aufmerksamkeit auf diese eigentümlichen konzentrischen Risse in den Ganglienzellen nach Epinephrektomie. Dieser Befund fehlt jedoch in den Untersuchungen späterer Autoren. Man muss wohl sagen, dass das Auftreten von Rissen im Protoplasma eine konstante Erscheinung im Nervensystem nebenniereninsuffizienter Tiere ist. Die Risse sind entweder um den Kern gelagert, oder an den Zellrändern; stellenweise kommen sie auch in den Rändern der geschwollenen Verzweigungen vor. An den Rändern teilen sie gewöhnlich einen schmalen Protoplastreifen von dessen Gesamtmasse ab, manchmal schliessen sie aber einen ganzen Kreis oder einen Halbkreis um die Zelle. Diese Erscheinung ist auch als „Zellhosen“ bei Intoxikationspsychosen, z. B. Delirium tremens und akuter Korsakowpsychose, beschrieben worden (Spielmeyer). Die Perinuklearrisie lagern sich konzentrisch um den Kern, ohne in denselben einzudringen. Während die Risse in den Ganglienzellen des Hirns konzentrisch sind, zeigen sie sich in den multipolaren Zellen der Medulla oblongata und des Rückenmarks ohne feste Orientation. Die konzentrischen Risse sind in den drei akuten Fällen nicht sehr zahlreich, man kann jedoch beinahe in jedem Gesichtsfeld einige Zellen auffinden, in denen sie vorhanden sind. Sie kommen mehr in der Hirnrinde und im Rückenmark vor, sonst sind sie ziemlich selten.

Die Neigung zur Abtrennung des Protoplasmas vom Kern zeigt sich schon in Versuch 2 und wird in Versuch 3 zu einer typischen Erscheinung. Sie ähnelt sehr den Veränderungen in den Ganglienzellen, welche bei Hirnödem, z. B. bei Herzkranken, auftreten, ebenso bei Blutergüssen und Hirnerweichung in der Nähe der Herde usw. Jakob hat wiederholt bei Addisonkranken eine vollkommene Abtrennung des Protoplasmas vom Kern im Nervensystem gefunden und beschrieben. Es ist dabei charakteristisch, dass der Zellkörper vom Kern durch einen unregelmässigen hellen Ring abgetrennt ist, der durch ein weitmaschiges Netz gebildet wird. Das an den Rändern befindliche Protoplasma nimmt dabei eine feinblasige oder körnige Struktur an und färbt sich infolgedessen dunkler als die Umgebung des Kerns. Die chromatophile Substanz ist nicht immer aufgelöst, sondern offenbart die Anzeichen von scholligem oder körnigem Zerfall. Der Kern ist hierbei entweder eingeschrumpft und hyperchromatisch, im Anfangsstadium der Karyorrhesis, oder aber geschwollen und

hell, mit kaum bemerkbarer Membran. Die Abtrennung des Plasmas vom Kern wird am häufigsten in der Hirnrinde beobachtet, anderen Ortes findet man sie beinahe überhaupt nicht.

Die beschriebenen Veränderungen der Ganglienzellen sind nicht gleichmässig über den einen oder den anderen Teil des Zentralnervensystems verbreitet. Während in der Hirnrinde das Bild der Zellschwellung prävaliert und Zellsklerose, Auftreten von Rissen und Abtrennung des Plasmas vom Kern seltener sind, fehlen hier vollkommen die Erscheinungen von Zellschmelzung. Letztere kommen am häufigsten in den subkortikalen Ganglien und dem Boden des III Ventrikels vor. Die Zellen der Brücke, des Verlängerten und des Rückenmarks bieten dem Blick gleichartige Veränderungen dar, die hauptsächlich in Zellschwellung, Auflösung der chromatophilen Substanz, Sklerose und Auftreten von Protoplasmarissen bestehen. In den Purkinjezellen ist nur allgemeine Schwellung und Tigrolyse zu sehen, mit der Besonderheit, dass das Kernkappchen gewöhnlich erhalten bleibt. Letzteres reagiert augenscheinlich ganz anders als die gewöhnliche chromatophile Substanz, was wiederum die Verschiedenheit des Kernkappchens vom Tigroid beweist, wie Spatz das schon früher auf Grund der Färbungseigentümlichkeiten angenommen hat.

Was die intervertebralen und sympathischen Ganglien betrifft, so werden bei Nebenniereninsuffizienz Veränderungen gefunden, besonders in den letzteren, deren Zellen die sogenannte schwere Zellkrankheit zeigen (Fig. 2).

Die Neuroglia zeigt Aktivierung, wie das bei akuten Intoxikationen der Fall ist. Die Kerne werden grösser und enthalten zahlreichere Körnchen als sonst. Schon bei thioningefärbten Schnitten wird um die Kerne das Protoplasma sichtbar, besonders reichlich in den Zellen, welche zerfallende gangliöse Elemente umlagern. Seltener werden regressiv Gliaveränderungen gefunden, die sich in Pyknose der Kerne, Hyperchromatose und Karyorrhesis äussern.

Der Einfluss der akuten Nebenniereninsuffizienz beschränkt sich im Zentralnervensystem auf zytologische Veränderungen, denn in den Achsenzylindern und Myelinfasern tritt so gut wie nichts Unnormales zutage. Nur in Versuch 3 wurde stellenweise leichte Schwellung und variköse Erweiterung der Achsenzylinder gefunden. Die beim selben Versuch in den osmierten Schnitten gefundenen vereinzelt schwarzen Körnchen in der weissen

Hirnsubstanz sind so wenig zahlreich, dass es übereilt wäre, daraufhin eine Myelindegeneration anzunehmen.

Die Kapillaren der Hirnsubstanz sind dilatiert und reichlich stark mit Blut gefüllt. Andere Läsionen fehlen, mit Ausnahme von Versuch Nr. 2, wo im Verlängerten Mark einzelne punktförmige Blutergüsse zu bemerken sind. Auffallend ist auch die extreme Dilatation und Überfüllung der Blutgefäße in den sympathischen Ganglien in Versuch Nr. 3.

In sechs Fällen (Nr. 4, 5, 6, 7, 8 und 9), in denen die Tiere 2—6 Tage nach der Nebennierenexstirpation lebten und die darum weder zu den akuten noch zu den chronischen Fällen gerechnet werden konnten, also eine Übergangsgruppe bilden, treten Veränderungen im Nervensystem auf, die ihrem Charakter nach denen der drei ersten Fälle gleichen, jedoch um so schwerer sind, je länger das Tier nach der Epinephrektomie gelebt hat. Während in jenen Fällen das Bild der akuten Schwellung der ganglionären Elemente vorherrschte, sind hier alle dort beschriebenen Zellveränderungen typisch ausgebildet und gleichmässig vertreten.

Eine grosse Anzahl von Zellen zeigt die Symptome einer weit fortgeschrittenen Nisslschen Zellschädigung oder Zellauflösung. Der Kern schrumpft zusammen, färbt sich dunkel und enthält Körnchen. Das Protoplasma zeigt körnigen Zerfall und des öfteren eine netzförmige oder feinblasige Struktur. In den Zellen der Hirnrinde sind typische Degenerationsringe zu sehen, die sowohl den zusammengezogenen Zellkörper, als auch den durch viele Schichten hindurch verfolgbaren Dendriten anfüllen. Die Zellgrenze ist in Auflösung begriffen und hat unregelmässige und verschwommene Konturen. Das Protoplasma enthält Vakuolen, in denen sich oft Gliazellen befinden. Auch an den Rändern dringen viele Gliazellen in den Zellkörper ein und lassen so das Bild der Neuronophagie zustande kommen. Oft stellt die Zelle eine einzige grosse Vakuole dar, in der mehrere Gliazellen sitzen. Wo der Zerfallsprozess noch weiter fortgeschritten ist, findet man nur noch von Gliarosetten umgebene Zellüberreste (Fig. 4 und 5). Besonders häufig zeigen sich solche Veränderungen in den subkortikalen Ganglien, im Boden des III Ventrikels und im Verlängerten Mark.

Zellsklerose ist viel häufiger zu finden, als bei den Fällen mit akuter Nebenniereninsuffizienz. Auch hier bleiben die Schich-

ten der Pyramidenzellen die Prädilektionsstelle für die Sklerose, wo die Mehrzahl der Zellen in diesem Sinne verändert ist, jedoch findet sie sich verhältnismässig oft auch an anderen Stellen, in den subkortikalen Ganglien, dem Boden des III Ventrikels, dem Rückenmark usw. Neben den intensiv gefärbten sklerotischen Zellen finden sich stellenweise homogene, zart blau gefärbte ischämische Ganglienelemente, die in ihren äusseren Formen den sklerotischen Zellen ähnlich sind.

Ein sehr häufiger Befund sind perinukleare und unter der Oberfläche verlaufende Risse, die bei den subchronischen Insuffizienzfällen besonders deutlich in Erscheinung treten (Fig. 3). Sie sind beinahe in jeder Zelle als Halbkreise an den Zellrändern oder um den Kern zu sehen. Seltener tritt Ablösung des Protoplasmas vom Kern auf, jedoch viel häufiger als bei der akuten Insuffizienz. Die Erscheinungen der Plasmaablösung vom Kern beschränken sich auf das Gehirn allein.

Durch die akute Schwellung und die Sklerose der Zellen ist eine intensivere Färbung der Verzweigungen und ein Sichtbarwerden derselben in grösseren Mengen bedingt. Dadurch, dass die Ausläufer auf grössere Entfernung von der Zelle noch zu sehen sind und sich miteinander verflechten, erhält das Übersichtsbild bei schwacher Vergrösserung ein gestreiftes und stellenweise netzartiges Aussehen.

Die motorischen Zellen des Rückenmarks haben ihre Multipolarität eingebüsst und eine dreieckige oder ovale Form angenommen. Das Tigroid ist in Körnchen zerfallen, stellenweise vollkommen zerfallen oder erscheint in formlosen Schollen. Der Kern ist deformiert, das Kernkörperchen zur Seite gedrängt. Das Protoplasma enthält Vakuolen und Risse. Die Veränderungen sind derartig intensiv, dass manche lädierte Zelle überhaupt schwer zu erkennen ist. Zwischen den geschwollenen und in Auflösung begriffenen Zellen sind zusammengeschrumpfte runzlige oder dreieckige sklerotische Zellen zu sehen.

Die geschwollenen Purkinjezellen mit ihren breiten, bandförmigen Verzweigungen sind schwer geschädigt. Das körnige oder netzartige Protoplasma löst sich an den Rändern auf, wodurch es unmöglich wird die Umrisse der Zellen zu bestimmen. Die mit einem Kernkappchen versehenen und von Rissen umgebenen erhalten gebliebenen Kerne färben sich übermässig und sind deformiert. In einzelnen Zellen zeigt sich Neuronophagie.

Beim Vergleichen der mikroskopischen Befunde bei subchronischer Nebenniereninsuffizienz untereinander stellt es sich heraus, dass die Mannigfaltigkeit der Veränderungen und die Zahl der geschädigten Zellen in gleichem Verhältnis zunehmen wie die Zahl der Tage, während deren die Tiere an der Nebenniereninsuffizienz gelitten haben.

Die Glia zeigt die akuten Prozessen eigentümlichen Proliferationserscheinungen. In den anfänglich gewucherten Gliazellen kommen jedoch ziemlich oft Anzeichen einer regressiven Metamorphose zum Vorschein. Zu ihnen gehört die Hyperchromatose des Kernes, Karyorrhesis, Vakuolisierung des Protoplasmas und Anfüllung mit metachromatischen Substanzen. Die regressiven Erscheinungen prävalieren in der grauen Substanz, besonders unter den Neuronophagen der untergehenden Ganglienzellen; in der weissen Substanz dagegen zeigt sich öfter progressive Metamorphose in reiner Gestalt. In einigen Fällen ist Verdichtung der Glia um die Kapillaren, Auftreten sogen. Gliamanschetten, zu sehen.

Neben den Veränderungen der Ganglienzellen treten solche der anderen Elemente des Nervengewebes nur schwach in Erscheinung. Öfter und in schwererer Form als in den Fällen mit akuter Insuffizienz kommen Schwellungserscheinungen der Achsenzylinder vor. Gleichmässig oder varikös in ihrem Verlauf erweitert, werden diese ausserdem nicht genügend imprägniert und nehmen nur eine bräunliche Färbung an, während die normalen Achsenzylinder schwarze, scharfe, geradlinige Konturen zeigen. Stellenweise verlieren die Achsenzylinder ihre kompakte Struktur, und dann zeigt sich in ihnen deutlich eine Aufteilung in Fibrillen, was durch die Schwellung verursacht wird.

Die Myelinfasern erweisen sich als mehr oder weniger normal. Die in mit Chromosmium behandelten Schnitten gefundenen vereinzelt schwarzen Körnchen und ebenso die varikösen Erweiterungen der Myelinfasern und spindelförmigen Gebilde in den Pal-Präparaten kommen auch im Gehirn der Kontrolltiere vor und sind daher als noch in den Grenzen der Norm befindlich anzusehen. Nur in Versuch Nr. 6 war in den zentralen Teilen der Hirnnerven Fragmentation der Myelinfasern zu sehen.

Inbetreff des mikroskopischen Befundes an den Blutgefässen und Hirnhäuten wäre nichts zu dem bei der Betrachtung der akuten Fälle Gesagten hinzuzufügen.

In den Fällen mit chronischer Nebenniereninsuffizienz (Versuch Nr. 10, 11, 12, 13 und 15) können alle bisher beschriebenen Formen von Zellveränderungen gefunden werden. Die hier beobachteten Bilder unterscheiden sich jedoch von denen der subakuten Insuffizienz durch die grössere Zahl der befallenen Zellen und den Grad der Schwere des Krankheitsprozesses, welcher hier den gänzlichen Untergang vieler Zellen hervorgerufen hat. Beinahe alle Ganglienzellen sind mit Krankheitserscheinungen behaftet, und nur selten ist eine normale unter ihnen zu bemerken. Dabei sind hier die schwereren Veränderungen im Übergewicht gegenüber den leichteren. Bei zahlreichen Zellen ist das Protoplasma vom Kern abgerissen und bildet um ihn einen Ring mit ausgebuchtetem innerem Rand oder ein sichelförmiges Gebilde (Fig. 13). An manchen Orten ist das Protoplasma vollkommen geschwunden, und der Kern befindet sich inmitten einer grossen Vakuole. Der Kern selbst ist eingeschrumpft, zackig umrissen, intensiv gefärbt und manchmal ganz in Körnchen zerfallen. Loslösung des Protoplasmas vom Kern ist besonders häufig in der Hirnrinde, seltener in den subkortikalen Ganglien zu sehen und fehlt an den anderen Stellen ganz.

Veränderungen im Sinne von Auflösungserscheinungen der Zellen sind in den chronischen Fällen in besonders schwerer Form vertreten und gehen bei sehr vielen Zellen bis zu deren gänzlichem Untergang (Fig. 9). Von den Zellen bleiben nur noch einzelne, von Neuronophagen umgebene Stücke übrig, und nach Verschwinden auch dieser kann die Stelle, wo eine untergegangene Zelle sich früher befunden hat, nur noch an dem Herde proliferierter Gliazellen, der sogen. Gliarosette, erkannt werden. Dieser Typus von Veränderungen ist besonders zahlreich in den subkortikalen Ganglien, dem Boden des III Ventrikels, dem Verlängerten und dem Rückenmark vertreten. Manchenorts bleiben die Kerne noch erhalten, wenn das Protoplasma schon untergegangen ist, und zeigen dann schwere Degenerationserscheinungen, wie Schrumpfung und deutlich ausgeprägte Karyorrhesis (Fig. 10). Die Nisslsche typische „schwere Zellkrankheit“, welche sich in Degeneration des Kernes, körnigem Zerfall des Protoplasmas oder Anfüllung desselben mit Degenerationsringen äussert, ist ein häufiger Befund in der Hirnrinde (Fig. 12).

Zellsklerose zeigt sich in der Hirnrinde und dem Rückenmark, seltener im Boden des III Ventrikels und den subkortika-

len Ganglien (Fig. 7, 12). In der Hirnrinde findet dieser Prozess statt in der III und V Schicht, wo alle Pyramidenzellen sklerotisch sind. Neu ist hierbei die erst bei den Fällen mit chronischer Nebenniereninsuffizienz auftretende Metachromasie der sklerotischen Zellen: in dem mit Thionin intensiv gefärbten Zellkörper und den Ausläufern kommen einzelne grünliche Streifen zum Vorschein; der Kern ist grünlichblau gefärbt.

In den Ganglienzellen des Rückenmarks treten Erscheinungen akuter Schwellung, Sklerose und Zellauflösung auf, wodurch die Zelle entweder zum Untergang oder zu solchen Formveränderungen gebracht wird, dass man sie manchmal nicht mehr ohne weiteres als Nervenzelle erkennen kann (Fig. 8, 15). Manche Zellen verdienen in vollem Masse den Namen von Zellschatten. Eine besondere Erscheinung in den Zellen der Vorderhörner ist die von Spielmeier beschriebene homogenisierende Krankheit; die geschwollenen, rund gewordenen Zellen färben sich schwach und vollkommen homogen, da dem Protoplasma jegliche sichtbare Struktur abgeht; das Tigroid ist aufgelöst, und der Kern nicht sichtbar: nur das Kernkörperchen hebt sich noch vom gänzlich homogenen Hintergrund ab.

Die homogenisierende Krankheit findet sich neben anderen, schon früher beschriebenen Veränderungen auch in den Purkinjezellen.

Im Solarplexus, den intervertebralen Ganglien und den Ganglien der Hirnnerven bestehen die Veränderungen in Sklerose und Lösungserscheinungen, die stellenweise zum Untergang der Zellen geführt haben. Hand in Hand mit den Veränderungen der Nervenzellen geht eine Wucherung der Kapselzellen, die hier die Aufgabe der Neuronophagen erfüllen.

Die Neuroglia ist merklich proliferiert, was sich im Anwachsen der Zahl der Gliazellen und auch in progressiver Metamorphose der einzelnen Zellen äussert. Dabei hat der länger andauernde Krankheitsprozess eine diffuse Wucherung der Glia um die Blutgefässe herum verursacht, während der Untergang von ganglionären Elementen Auftreten von Gliaherden, sogen. Gliarosetten, hervorgerufen hat.

In grösserem Masse als in den vorhergehenden Fällen treten hier jedoch Zerfallserscheinungen von Gliazellen auf, wie körniger Zerfall, Vakuolisierung, amöboide Veränderung, Pyknose der Kerne und Karyorrhexis. Die letzteren Erscheinungen ste-

hen in der grauen Substanz im Vordergrunde, und zwar diffus durchs ganze Zentralnervensystem (wie auch in den früheren Fällen).

Die Veränderungen der Achsenzylinder beschränken sich nicht mehr auf Schwellung und Zerfall in Fibrillen, wie in den Fällen subchronischer Nebenniereninsuffizienz, sondern sind merklich schwererer Art. Die äusserst breiten Achsenzylinder imprägnieren sich in ihrem Durchschnitt nicht gleichmässig: bei den einen sind die Ränder hell und die Mitte hat eine dunkle Färbung angenommen, bei den anderen sieht man umgekehrt dunkle Ränder und eine helle Mitte. Hierbei befinden sich in den hellen Teilen schwarze Körnchen und grössere amorphe Klumpen, wodurch der Achsenzylinder seine scharfen Konturen einbüsst und zackige, angefressene Ränder erhält. In einigen Achsenzylindern zeigen sich spindelförmig erweiterte Stellen, in denen sich Vakuolen befinden (Fig. 11, 16). Neben scholligem Zerfall und Vakuolisierung tritt hier und da auch Fragmentation des Achsenzylinders auf, wobei derselbe aus Körnchen zusammengesetzt erscheint, zwischen denen keinerlei Verbindung mehr existiert. Die Ganglienzellen zeigen im Bielschowskypräparat schwere Veränderungen: die intrazellulären Fibrillen der dick angeschwollenen Zellen sind körnig zerfallen, und die Zellausläufer stellen spatenförmige Gebilde dar.

Während in den Fällen akuter und subakuter Nebenniereninsuffizienz die Myelinfasern sich als intakt erwiesen, ist in den chronischen Fällen eine Myelindegeneration unzweifelhaft vorhanden. So ist die weisse Substanz in den mit Osmium behandelten Schnitten von schmutziggelber Farbe und enthält reichlich diffus-zerstreute Marchi'sche Kügelchen. Die Myelindegeneration scheint älteren Datums zu sein, denn ein Teil der schwarzen Körnchen ist von der geschädigten Stelle bereits weiter fort transportiert und erscheint in den Perivaskularräumen und unter der Pia.

Die Präparate nach Pal und Kultschitzky zeigen wenig pathologische Veränderungen. Nur in geringem Grade tritt Zerfall der Markscheiden in tröpfchenförmige Teile auf, was besonders in den dünnen Myelinfasern der Fall ist.

Die Blutgefässe sind auch in den chronischen Fällen extrem dilatiert und mit Blut überfüllt. In den Hirnhäuten sind keine Besonderheiten zu vermerken.

Da zu den Fällen mit chronischer Nebenniereninsuffizienz Tiere gerechnet werden, die verschieden lange Zeit nach der Epinephrektomie gelebt haben (11—58 Tage), kann man nicht sagen, dass die Veränderungen in allen diesen Fällen in gleichem Masse ausgesprochen waren. Je länger das betreffende Tier nach der Epinephrektomie gelebt und je länger es unter der Insuffizienz gelitten hat, desto schwerer und zahlreicher sind die Veränderungen im Zentralnervensystem. Merklich schwerere Veränderungen als die übrigen zeigen jedoch zwei Tiere, nämlich die von Versuch 12 und 15, welche vorübergehende Krampfanfälle gehabt haben, die durch die Nebenniereninsuffizienz verursacht waren.

Beachtung verdient, dass weder in den akuten noch in den chronischen Fällen in den Zellen fettige Degeneration vorhanden war. Ungeachtet dessen, dass einige Ganglienzellen eine schaumige Struktur des Plasmas zeigten, welche gewöhnlich bei Verfettung der Zelle gefunden wird, gelang es mit der Scharlachfärbung nicht, in den Zellen Fettsubstanzen nachzuweisen. Auch Lipoidablagerung und Pigmentatrophie, die bei verschiedenen pathologischen Veränderungen der Ganglienzellen zu beobachten sind, sind bei den an Nebenniereninsuffizienz zugrunde gegangenen Tieren im Nervensystem nicht zu finden. Dass die Exstirpation der einen oder anderen innersekretorischen Drüse sehr verschieden auf die Verfettung der Ganglienzellen wirkt, zeigte schon Rasdolsky in seinen Versuchen. Gleichzeitige Entfernung von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen rief in den Ganglienzellen keine fettige Degeneration hervor, dagegen trat sowohl diese als auch Pigmentatrophie in sehr ausgedehntem Masse im Nervensystem von Tieren auf, welche an den Folgen der Entfernung der Schilddrüse mit Zurücklassung der Nebenschilddrüsen eingegangen waren. Der Grund, weshalb diese Veränderungen bei Nebenniereninsuffizienz fehlen, bei Schilddrüsenentfernung aber auftreten, liegt augenscheinlich in der Verschiedenheit der pathogenen Faktoren.

Obwohl mit der Chromosmiummethode bei chronischer Nebenniereninsuffizienz Degeneration von Myelinfasern zu finden war, färbten sich die Zerfallsprodukte des Myelins mit Scharlach noch nicht rot. Daraus kann man schliessen, dass die Myelindegeneration noch im sogen. Marchi'schen Stadium und daher nicht älter als 3 Wochen war, denn das Stadium der Färbbarkeit mit Scharlachrot zeigt sich erst später.

In Versuch Nr. 14 wurde das Nervensystem untersucht, um festzustellen, ob die Nebenniereninsuffizienz auch in jenen Fällen Veränderungen im Zentralnervensystem zur Folge hat, wenn das Tier keinerlei krankhafte äussere Erscheinungen zeigt, eine Insuffizienz aber anzunehmen ist. In diesem Versuch waren z. B.  $\frac{7}{8}$  der Nebennieren entfernt, eine Insuffizienz daher sehr wahrscheinlich. Bei der Sektion waren ungefähr  $\frac{2}{8}$  der gesamten Nebennierenmasse noch erhalten, was durch die Hypertrophie des nachgelassenen Stückes zu erklären ist. Obgleich das Tier sich normal entwickelte und anscheinend gesund war, zeigten sich auch hier Veränderungen der Ganglien- und Gliazellen, allerdings so leichter Art, dass sie an die Grenze zwischen normalem und pathologischem Befund zu setzen sind.

Inwieweit die Nebenniereninsuffizienz auf die Entwicklung der Nervenfasern im Zentralnervensystem wachsender Tiere einwirkt, erhellt aus der vergleichenden Betrachtung der Bildung der Leitungsbahnen und des Reichtums an tangentialen Myelinfasern bei dem Versuchs- und dem Kontrolltier. Hierbei können nur die Fälle mit chronischer Insuffizienz in Frage kommen. Beim Vergleich der nach Kultschitzky und Pal gefärbten Präparate erwiesen sich die Myelinfasern bei dem normalen und dem epinephrektomierten Tier als gleich entwickelt. Bei der Formierung der Leitungsbahnen ist die Sachlage genau dieselbe. In Versuch Nr. 12, wo die Myelinfasern stärker als sonst geschädigt waren, wurden die Tangentialfasern sogar besser entwickelt gefunden als beim gleichaltrigen Normaltier, was wohl ein vereinzelter Zufall gewesen sein mag. In diesem Versuch können sowohl in der medialen Hirnrinde als in der konvexen Tangentialfasern gesehen werden, während sie beim entsprechenden Kontrolltier Nr. 2 nur in der medialen Rinde vorkommen. Dass in den Präparaten von Versuch Nr. 15 keine genügend intensive Färbung der dünnen Myelinfasern zu sehen ist, kann wohl eher durch übermässige Differenzierung beim Färben, als durch mangelhafte Myelinisation erklärt werden, denn dieselbe Erscheinung ist nicht nur im Gehirn, sondern auch im Rückenmark diffus verbreitet. Auf Grund dieser Beobachtungen muss die von uns für unsere Arbeit als zweite Aufgabe gestellte Frage nach dem Einfluss der Nebenniereninsuffizienz auf die Entwicklung des Zentralnervensystems verneinend beantwortet werden.

## VII. Diskussion der Ergebnisse.

Durch die histopathologische Untersuchung ist klargestellt, dass die in Kapitel V beschriebenen, für Nebenniereninsuffizienz charakteristischen Nervensymptome auf konstanten Veränderungen im Nervensystem der epinephrektomierten Tiere beruhen, die um so schwerer sind, je länger das Tier der Insuffizienz unterworfen gewesen war. Bei akuter und chronischer Nebenniereninsuffizienz ist der Charakter der Veränderungen derselbe, nur sind diese Prozesse bei chronischer Insuffizienz weiter fortgeschritten, was im vorhergehenden Kapitel eingehend beschrieben ist. Hier ist als Besonderheit nur noch zu vermerken, dass die Veränderungen bei akuter Insuffizienz sich auf zytologische Alterationen allein beschränken, doch bereits in den subakuten Fällen neben den schwereren Zellveränderungen Läsionen der Achsenzylinder und Markscheiden zu finden sind, was bei chronischer Insuffizienz in noch höherem Grade hervortritt, wobei die Schädigungen dann relativ schwerer Art sind. Proportional mit den Veränderungen der Ganglienzellen nehmen auch die histopathologischen Erscheinungen auf dem Gebiete der Neuroglia zu. Es scheint, als hingen die Läsionen der Markscheiden und Achsenzylinder vom Zustand der Ganglienzellen ab, denn sie erscheinen dann, wenn der Krankheitsprozess in den Ganglienzellen einen schwereren Charakter angenommen hat, und zugleich mit der Zahl der untergegangenen Zellen wächst auch die Menge der lädierten Achsenzylinder und Markscheiden. So gewinnt man den Eindruck, dass die Achsenzylinder und Myelinfasern erst sekundär degenerieren, wenn die trophische Funktion der Zelle gehemmt oder vollkommen verloren gegangen ist.

Von anderen Autoren haben Urechia und Mihalescu schon bei solcher Nebenniereninsuffizienz, wo die Tiere die totale Epinephrektomie nur um 8—20 Stunden überlebt hatten, Markscheiden-degeneration und Veränderungen der Achsenzylinder, wie fibrilläre Aufteilung, Vakuolisierung und körnigen Zerfall, beschrieben, was aber nur wenig überzeugend ist, denn in den Versuchen von Donetti und denen der vorliegenden Arbeit, wo die Tiere 15—48 Stunden nach der Epinephrektomie lebten, waren keine derartigen Erscheinungen in den Achsenzylindern und Markscheiden zu beobachten.

Die Tizzonischen Versuche, bei denen mannigfaltige und schwere Veränderungen im Nervensystem epinephrektomierter Tiere gefunden wurden, können für die Wirkung der Nebenniereninsuffizienz nicht in Rechnung gezogen werden, denn die Versuchstiere starben oft erst viele Monate nach der Exstirpation einer oder beider Nebennieren, was veranlasst, die Todesursache irgendwo anders zu suchen, denn es ist bekannt, dass die Entfernung nur einer Nebenniere keinerlei Einfluss auf die Gesundheit der Versuchstiere ausübt, wie das späterhin mehrmals bekräftigt worden ist. Da die von Tizzoni gefundenen Veränderungen stets gleichartig blieben, einerlei ob es sich um partielle oder totale Epinephrektomie handelte, und die Tiere kürzere oder längere Zeit nach der Operation lebten, so ist es klar, dass das Fehlen der Nebennieren in diesen Fällen keine Rolle gespielt hat.

Weshalb Stilling in seinen Versuchen keine Veränderungen des Nervensystems gefunden hat, ist vollkommen verständlich, denn es gelang ihm auch nach Entfernung beider Nebennieren nicht, eine Insuffizienz tatsächlich hervorzurufen. Die Tiere lebten mehrere Monate nach der Operation und starben endlich an Lungenentzündung. Bei der Sektion erwiesen sich bei einigen Tieren einige Rindenteile von der rechten Nebenniere als wohl erhalten und hypertrophisch, bei anderen waren akzessorische Nebennieren zu finden, die in ihrer Gesamtheit bis 300 Milligramm Nebennierensubstanz ausmachten.

Abseits von den übrigen steht Pende, dem es nicht gelang, bei Nebenniereninsuffizienz Gehirnveränderungen zu finden. Wodurch das negative Resultat seiner histopathologischen Untersuchungen bedingt sein kann, ist unmöglich zufriedenstellend zu erklären.

In Einklang mit den Versuchen von Nageotte, Ettliger, Donetti, Urechia und Mihalescu sowie späteren klinischen Beobachtungen, besonders denen von Petit, bestätigen die Versuche dieser Arbeit, dass die Nebenniereninsuffizienz im Nervensystem diffuse Degenerationsprozesse hervorruft, durch welche besonders die gangliösen Elemente schwer geschädigt werden.

Die vorliegenden Versuche beantworten auch den zweiten Teil unserer am Anfang aufgeworfenen Frage, denn sie zeigen, dass Insuffizienz der Nebennieren im Laufe von 11—58 Tagen keinen Einfluss auf die Entwicklung des Gehirns junger

Tiere ausübt, weder auf das Hirngewicht, noch auf die Myelinisation.

Eine besondere Behandlung erfordert die Frage, weshalb die Nebenniereninsuffizienz Veränderungen im Zentralnervensystem hervorruft, und durch welchen Mechanismus dieses bewerkstelligt wird, denn ihre Beantwortung geht weit über die Grenzen der vorliegenden Arbeit hinaus. Es sollen hier nur ein paar Meinungen darüber angeführt und die Aufmerksamkeit auf solche histopathologische Veränderungen gelenkt werden, welche benutzt werden könnten, um damit die ersten Anfänge einer Grundlage für eine Vorstellung vom Zustandekommen des Einflusses der Nebenniereninsuffizienz auf das Gehirn zu schaffen.

Es steht schon seit geraumer Zeit fest, dass nur die Rindensubstanz der Nebennieren von vitaler Bedeutung für den Organismus ist, und nicht das Mark, denn nach totaler Epinephrektomie ermöglicht nur das Vorhandensein hypertrophischer akzessorischer Nebennieren oder Nebennierenreste das Weiterleben, wenn diese aus Rindensubstanz bestehen. Die getrennte Exstirpation von Mark und Rindensubstanz der Nebennieren, wie das von Biedl ausgeführt worden ist, hat die Frage endgültig in diesem Sinne entschieden. Die Tiere sterben somit nicht infolge des Ausfallens der Mark-, sondern der Rindenfunktion.

Die Kenntnis der Physiologie der Nebennierenrinde beruht hauptsächlich auf der Histochemie und Histophysiologie derselben, welche gezeigt haben, dass die Rindenschicht eine bisher noch nicht eingehender erhellte wichtige Rolle im Lipoidumsatz spielt, wofür im ersten Kapitel einige Daten geliefert worden sind. Es bedarf hier keiner besonderen Betonung, dass die Lipoide von vitaler Bedeutung für den Organismus und für verschiedene seiner Funktionen sind. Es sei nur kurz auf Untersuchungen über die Aufgabe der Lipoide bei Vergiftungen und Infektionen hingewiesen, bei denen histopathologische und histochemische Veränderungen in der Nebennierenrinde gefunden wurden (Oppenheim und Loeper, Bernard und Bigart, Moschini, Nicolas und Bonnamour, Bogomolec, Moltschanow, Albrecht und Weltmann). Es ist die Ansicht geäußert worden, dass die Nebennieren auch endogene, beim normalen Stoffwechsel entstehende giftige Produkte entgiften können (Brown-Séguard, Abelous und Langlois, Boinet, Mariani, Strehl und Weiss), und

dass der Tod nach Epinephrektomie infolge von Autointoxikation eintritt. Mit Autointoxikation versuchen Nageotte und Ettlinger auch die Veränderungen im Nervensystem von der Nebennieren beraubten Tieren zu erklären.

Es ist bekannt, dass jede Zelle Lipotide enthält, und dass diese nicht nur für das Leben der Zelle, sondern auch, in Gestalt der in der protoplasmatischen Zellmembran vorhandenen Lipotide, für das richtige Funktionieren derselben notwendig sind. Daher nennt Bang die Lipotide das Nervensystem der Zelle. Von besonderer Bedeutung sind die Lipotide jedoch für den Stoffwechsel des Nervensystems, was schon dadurch angedeutet wird, dass das Nervensystem das lipoidreichste Organ im Organismus ist. Dadurch wird auch die augenfällige und eigenartige Analogie in der Phylo- und Ontogenie des Gehirns und der Nebennieren erklärlich, ebenso wie ihre wechselseitige Abhängigkeit, wovon bereits im ersten Kapitel die Rede war.

Bei näherer Betrachtung dieser Umstände entsteht die Frage, ob die ausgebreiteten Degenerationsvorgänge in den Ganglienzellen nicht eher von einem durch die Epinephrektomie bedingten Lipoidmangel oder Störungen des Lipoidumsatzes im Zentralnervensystem, als von einer Autointoxikation herrühren. Die beobachteten Veränderungen der Ganglienzellen sind keine für eine bestimmte Schädigungsart spezifischen und lassen daher keine Schlüsse auf den Charakter des pathogenen Faktors zu. Eine gewisse Ausnahme bildet hier nur die Ablösung des Protoplasmas vom Kern, die bei durch schwere Kreislaufstörungen hervorgerufenem Hirnödem beobachtet wird; sie dürfte auch hier desselben Ursprunges sein. Im histopathologischen Gesamtbild finden sich jedoch einige besondere Züge, welche die Annahme von Störungen des Lipoidumsatzes als Ursache der Veränderungen im Nervensystem stützen.

Es ist etwas Gewöhnliches, dass bei Intoxikationen eine gewisse elektive Lokalisierung des Prozesses festgestellt werden kann. So werden bei Bleivergiftung die motorischen Kerne im Verlängerten Mark geschädigt, bei Kohlenoxyd- und Manganvergiftung das Pallium, bei Alkoholismus die Purkinjezellen, bei Methylalkoholvergiftung die Sehnerven; bei Phosgenvergiftung tritt eine Degeneration des Corpus callosum auf; infolge von Leberinsuffizienz kommen Veränderungen in den subkortikalen Ganglien zustande; bei Pellagra degenerieren die Hinterstränge

des Rückenmarks, usw. Es ist bekannt, dass Infektionskrankheiten gewisse Stellen des Zentralnervensystems bevorzugen, wie z. B. die Heine-Medinsche Krankheit, die epidemische Enzephalitis u. a. Die elektive Schädigung im Nervensystem nennt Vogt Pathoklise, was bedeuten soll, dass gewisse Gewebekomplexe dank ihrer physikalisch-chemischen Eigenart eine Affinität für gewisse pathogene Faktoren haben, seien es solche toxischer oder infektiöser Herkunft. Ausserdem spielen bei Prozessen, die von Intoxikationen herrühren, Vorgänge in der Gefässadventitia und dem interstitiellen Gewebe eine wichtige Rolle.

Ganz anders ist das Bild bei Nebenniereninsuffizienz. Hier zeigen sich Degenerationserscheinungen des Parenchyms in reiner Form, und an der Gefässadventitia ist keine Reaktion zu finden. Die Parenchymveränderungen sind über alle Teile des Nervensystems verbreitet; allerdings zeigen sie eine Mannigfaltigkeit der Art und Schwere, die aber von der verschiedenen physikalisch-chemischen Struktur der Zellen herrühren kann. Die Ganglienzellen werden hierbei allem Anschein nach zuerst geschädigt, und erst sekundär tritt Degeneration der Achsenzyylinder und Myelinfasern auf.

Die diffuse Ausbreitung der Parenchymdegeneration zeigt, dass es sich hier um einen Faktor handeln muss, der alle Ganglienelemente schädigt, das interstitielle Gewebe aber unberührt lässt; und nach unserer Ansicht können bei der Nebenniereninsuffizienz Regulationsstörungen des Lipoidumsatzes oder Lipoidmangel als ein solcher Faktor angesprochen werden, wenn man die besondere Bedeutung der Lipoide für den Stoffwechsel des Nervengewebes und jeder einzelnen Ganglienzelle in Betracht zieht. Dadurch fände auch der mehr oder weniger akute Charakter der Veränderungen in jenen chronischen Fällen seine Erklärung, bei welchen ältere Defekte des „tissu noble“ mit nachfolgender Gliawucherung und Sklerose nicht zu finden waren, denn mit einer Funktionsbehinderung des grösseren Teiles der Nervenzellen ist ein Weiterleben des Organismus unvereinbar. Durch die hier dargelegten Beobachtungen könnte die Ansicht gerechtfertigt werden, dass die Veränderungen des Nervensystems bei Nebenniereninsuffizienz nicht so sehr von einer Autointoxikation, als von Lipoidmangel oder Störungen des Lipoidumsatzes herrühren, die sich am ehesten in Veränderungen der Funktion und anatomischen Struktur der Ganglienzellen äussern.

Die Lösung dieses Problems ist jedenfalls eine Aufgabe weiterer physiologisch-chemischer Untersuchungen.

Die Ergebnisse der gegenwärtigen Arbeit können in folgende Sätze zusammengefasst werden:

1) Die experimentelle Nebenniereninsuffizienz ruft neben anderen klinischen Erscheinungen ein charakteristisches neurologisches Syndrom hervor, welches in Parese und Paralyse der Muskeln, allgemeiner Hyperästhesie, spontanen und reflektorischen Krampfanfällen, Opisthotonus u. dergl. besteht.

2) Unter dem Einfluss akuter Nebenniereninsuffizienz treten in den Ganglienzellen des Kaninchens Veränderungen auf, die sich in akuter Schwellung, Verflüssigungserscheinungen, Sklerose, unter der Zelloberfläche verlaufenden und perinuklearen Rissen und Ablösung des Protoplasmas vom Kern offenbaren. Die Neuroglia zeigt hierbei sowohl progressive wie regressive Umwandlungserscheinungen.

3) In den Fällen mit chronischer Nebenniereninsuffizienz wiederholen sich die gleichen Veränderungen der Ganglienzellen, wie bei den akuten, jedoch in schwererer Form, und führen stellenweise zum endgültigen Untergang der Zelle. Ausser den Veränderungen der Ganglienzellen zeigen sich hier Schwellung der Achsenzylinder, Vakuolisierung, körniger und klumpenförmiger Zerfall und Fragmentation sowie Degeneration der Markscheiden. Entsprechend den schwereren Veränderungen der Ganglienzellen zeigt auch die Neuroglia weitergehende Umwandlungen, die in der grauen Hirnsubstanz in gleichem Masse progressiv wie regressiv, in der weissen hauptsächlich progressiv sind.

4) In den subchronischen Fällen von Nebenniereninsuffizienz ähnelt der histopathologische Befund im Zentralnervensystem bald mehr dem Bilde der akuten, bald dem der chronischen Fälle, je nachdem, wie lange die Tiere nach der Epinephrektomie gelebt haben.

5) Die Veränderungen der Ganglienzellen sind sowohl in den akuten als in den chronischen Fällen diffus über alle Teile des Zentralnervensystems verbreitet, nur unterscheiden sich einzelne Teile desselben durch die Eigenart der in ihnen auftretenden Veränderungen.

6) Fettige Degeneration und Pigmentatrophie sind im Nervensystem an Nebenniereninsuffizienz zugrunde gegangener Tiere nicht zu finden.

7) Die Hirnhäute und die Blutgefäße des Gehirns zeigen bei Nebenniereninsuffizienz nichts Krankhaftes, ausser Erweiterung der Blutgefäße in allen Fällen und punktförmigen Bluterüssen in ganz vereinzelt.

8) Die chronische Nebenniereninsuffizienz zeigt keinen Einfluss auf die Entwicklung des Gehirns junger Tiere hinsichtlich der Myelinisation der Nervenfasern.

9) Das Zentralnervensystem an Nebenniereninsuffizienz umgekommener Tiere erscheint bei der makroskopischen Besichtigung normal.

---

Ich erkenne es als meine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. med. L. P u u s e p p meinen Dank für die Überlassung des Themas meiner vorliegenden Arbeit und die gütige Anleitung bei der Ausarbeitung desselben auszudrücken. Herrn Dr. H. V o s s danke ich für die Unterstützung der mikroskopischen Untersuchungen durch seine Ratschläge, Herrn Dr. E. K i r s c h e n b e r g und Herrn Dr. V. H i o n für die Hilfe bei den Operationen und Frl. Dr. B r u n n o w und Herrn Dr. F. R a u d k e p p für ihre Mithilfe bei der Anfertigung der mikroskopischen Präparate.

---

## VIII. Literatur.

1. Abegg, H. B. Zur Kenntnis der Addisonschen Krankheit. Inaug.-Diss. Tübingen. 1889.
2. Abelous et Langlois. Recherches expérimentales sur les fonctions des capsules surrénales de la grenouille. Archives de Physiologie normale et pathologique. 1892.
3. — — Note sur les fonctions des capsules surrénales chez la grenouille. Comptes-rendus de la Société de Biologie. 1891.
4. — — La mort des grenouilles après la destruction des capsules surrénales. Comptes-rendus de la Soc. de Biologie. 1891.
5. — — Note sur l'action toxique du sang des mammifères après la destruction des capsules surrénales. Comptes-rendus de la Soc. de Biologie. 1892.
6. — — Toxicité de l'extrait alcoolique des muscles de grenouilles privées des capsules surrénales. Comptes-rendus de la Soc. de Biologie. 1892.
7. Addison, Thomas. Of the constitutional and local effect of disease of the suprarenal bodies. London. 1855.
8. Albanèse. Recherches sur la fonction des capsules surrénales. Archives italiennes de Biologie. 1893.
9. Albrecht, H. und Weltmann, O. Über das Lipoid der Nebennierenrinde. Wiener klinische Woch. 1911.
10. Alessandrini. Die Anencephalie vom anatomo-embryologischen, physiologischen und pathologischen Standpunkt. Monatsschr. f. Psychiatrie. Bd. 28.
11. Alexander, C. Untersuchungen über die Nebennieren und ihre Beziehungen zum Nervensystem. Zieglers Beiträge. 1892.
12. Alezais, H. et Arnaud, Fr. Tuberculose des capsules surrénales et ses rapports avec la maladie d'Addison. Revue de Médecine. 1891.
13. Aschoff, L. Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Zieglers Beiträge. 1910.
14. Aschoff, L. Über ortho- und pathologische Morphologie der Nebennierenrinde. Vorträge. Jena. 1925.
15. Bang, J. Chemie und Biochemie der Lipoide. Bergmann, Wiesbaden. 1911.
16. Barbé, A. Recherches histologiques sur la formation des voies motrices chez le lapin. Revue Neurologique. 1921.
17. Bergmann. Schmidts Jahrb. 1840.

18. Bernard, L. et Bigart. Etude anatomo-pathologique des capsules surrénales dans quelques intoxications expérimentales. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*. 1902.
19. — — Sur les réactions histologiques des capsules surrénales à certaines influences pathogènes expérimentales. *Comptes-rendus de la Société de Biologie*. 1902.
20. — — Sur l'activité fonctionnelle des glandes surrénales dans l'intoxication saturnine expérimentale. *Comptes-rendus de la Soc. de Biol.* 1904.
21. — — Lésions des glandes surrénales au cours de l'intoxication biliaire expérimentale. *Comptes-rendus de la Soc. de Biol.* 1906.
22. Biedl, A. *Innere Sekretion*. 1913.
23. Biesing. Über die Nebennieren und den Sympathikus bei Anencephalen. *Diss. Bonn*. 1886.
24. Bogomoletz, A. Zur Frage über die Veränderungen der Nebennieren bei experimenteller Diphtherie. *Zieglers Beiträge*. 1905.
25. Boinet. Action comparée de la fatigue et de la décapsulation sur la toxicité des extraits musculaires du rat. *Comptes-rendus de la Soc. de Biol.* 1895.
26. Bonardi, E. A propos d'un cas très intéressant de maladie d'Addison. *Revue Neurologique*. 1897.
27. Brauer, L. Beitrag zur Lehre von den anatomischen Veränderungen des Nervensystems bei Morbus Addisoni. *Zeitschr. f. Nervenheilkunde*. 1895.
28. Brown-Séguard. Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*. 1856.
29. — — Nouvelles recherches sur l'importance des fonctions des capsules surrénales. *Journ. de la Physiologie*. 1858.
30. Buresi. Morbo dell' Addison. *Lo Sperimentale*. 1880.
31. Busch. Beschreibung zweier merkwürdiger Missgeburten. *Marburg*. 1803.
32. Caillaud. Notice sur les glandes surrénales suivie d'un discours prononcé sur le même sujet par Montesquieu en 1718. *Ann. clin. Soc. méd. de Montpellier*. 1819.
33. Ceni, C. Das Gehirn und die Nebennierenfunktion. *Archiv f. Entwicklungsmechanik d. Organe*. 1921.
34. Chauffard, A., Laroche, G., Grigaut, A. La teneur en cholestérine des surrénales aux différents stades de la vie fœtale. *Comptes-rendus de la Soc. de Biologie*. 1918.
35. — — — Les lipoides en pathologie, lipoides circulaires, lipoides fixes. *Congrès de Médecine de Bruxelles*. 1920.
36. Czerny, A. Hydrocephalus und Hypoplasie der Nebennieren. *Zentralbl. f. allgem. Path. und path. Anatomie*. 1899.
37. Dewitzky, W. Beiträge zur Histologie der Nebennieren. *Zieglers Beiträge*. 1912.
38. Donetti, E. Les altérations du système nerveux central après l'ablation des capsules surrénales. *Revue Neurologique*. 1897.
39. Elliot. Cortex and Medulla in the surrenal glands. *Journ. of Physiol.* 1906.
40. Elliot and Armour. The development of the cortex in the human suprarenal and its condition in hemicephaly. *Journ. of Path. and Bact.* 1911.

41. Erdheim, J. Nanosomia pituitaria. Zieglers Beitr. 1916.
42. Eustachius, B. Opuscula anatomica. De renum structura, officiis et administratione. Cap. VI. Venetia. 1563.
43. Ewald, C. A. Ein Fall von Morbus Addisonii. Dermatol. Zeitschr. 1894.
44. Ferreira de Mira. Comptes-rendus de la Soc. de Biol. 1912, p. 377.
45. Fleiner, W. Über die Veränderungen des sympathischen und cerebro-spinalen Nervensystems bei zwei Fällen von Addison'scher Krankheit. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde. 1892.
46. Goischi Hirako. Über Myelinisation und myelogenetische Lokalisation des Grosshirns beim Kaninchen. Schweizer Arch. f. Neurol. und Psych. 1923.
47. Goljachovskij. Zit. nach Kryštopenko. Arch. biologič. nauk. 1905.
48. Hofstätter, R. Über Befunde bei hyperhypophysierten Tieren. Monatsschr. f. Geburtsh. und Gynäkol. 1919.
49. Ilberg. Das Zentralnervensystem eines Hemicephalus mit Aplasie der Nebennieren. Arch. f. Psychiatr. Bd. 36. 1902.
50. Jakob, A. Normale und pathologische Anatomie und Histologie des Grosshirns. 1927.
51. Jürgens. Berliner klin. Woch. 1884.
52. Kalindero et Babès. Un cas de maladie d'Addison. Bull. de l'Académie de Méd. de Paris. 1889.
53. Kern. Über den Umbau der Nebennieren im extrauterinen Leben. Deutsche med. Wochenschr. 1911.
54. Klebs. Handbuch der pathol. Anatomie. Berlin. 1876.
55. Klein. Specimen monstorum descript. Stuttgart. 1793.
56. Klippel, M. Encéphalopathie Addisonienne. Revue Neurologique. 1899.
57. Knackstedt. Medicinische Beobachtungen. Petersburg. 1797.
58. Kohn, A. Anencephalie und Nebenniere. Archiv für mikrosk. Anatomie und Entwicklungsmechanik. 1924.
59. Kraus, E. J. Zur Kenntnis der Nanosomie. Zieglers Beitr. 1919.
60. Krylow. Experimentelle Studien über Nebennierenrinde. Zieglers Beitr. 1914.
61. Kudincev. Diss. Charkow. 1897. Zit. nach A. Bogomolec. K voprosu o mikroskopičeskom strojenii i fiziologičeskom značenii nadpočeečnych želez. Diss. Petersburg. 1909.
62. Laignel-Lavastine. Thèse de Paris. 1903.
63. Landau, M. Zur Entwicklung der Nebennierenrinde. Deutsche med. Wochenschr. 1913.
64. — Über die Nebennieren bei Anencephalie. Zentrbl. f. allg. Pathol. 1913.
65. — Die Nebennierenrinde. 1915.
66. Laroche, Guy. Capsules surrénales et cholestérine. Revue Franç. d'Endocrinologie. 1925.
67. Léri, A. Les capsules surrénales dans l'anencéphalie. Revue Neurologique. 1908.
68. — Les affections des os et articulations. Masson, Paris. 1926.
69. Liebmann. Über die Nebennieren und den Sympathicus bei Herniocephalen und Hydrocephalen. Diss. Bonn. 1886.

70. Lomer, R. Über ein eigentümliches Verhalten der Nebennieren bei Hemicephalen. Virchows Arch. 1884.
71. Magnus. Über das anatomische Verhalten der Nebennieren, der Thyreoidea, Thymus und Sympathicus bei Hemicephalen. Diss. Königsberg. 1889.
72. Mariani, F. Ricerche sperimentali sulla funzione delle capsule surrenali. Clin. med. ital. 1906.
73. Martini. Sur un cas d'absence congénitale des capsules surrénales. Comptes-rendus de l'Académie des Sciences. 1856.
74. Massone. Il sistema cromaffine abdominale in casi di encephalosis. Pathologica. 1909.
75. Meckel, J. F. Handb. d. path. Anatomie. 1842.
76. Meyer, R. Nebennieren bei Anencephalie. Virchows Arch. 1914.
77. Miloslavich, E. Über Bildungsanomalien der Nebennieren. Virchows Arch. 1914.
78. Moltchanow, W. Die Nebennieren und ihre Veränderungen bei Diphtherie. Jahrbücher f. Kinderheilkunde. 1912.
79. Monro. Description of a human monster with remarks. Transact. of the R. Soc. of Edinburgh. Vol. III. 1794.
80. Moschini, A. Sulle alterazioni delle capsule surrenali nella morte di scottatura. Gaz. med. Lombard. 1905.
81. Nageotte et Ettliger. Lésions des cellules du système nerveux dans l'intoxication Addisonienne expérimentale (décapsulation). Comptes-rendus de la Soc. de Biol. 1896.
82. Nicolas, J. et Bonnamour, S. Karyokinèse dans la surrénale du lapin rabique. Comptes-rendus de la Soc. de Biol. 1905.
83. Nothnagel. Experim. Untersuchungen über die Addisonsche Krankheit. Ztschr. f. klin. Med. 1879.
84. Oppenheim, R. et Loeper. Lésions des capsules surrénales dans quelques infections expérimentales. Comptes-rendus de la Soc. de Biol. 1901.
85. — — Lésions des capsules surrénales dans quelques maladies infectieuses. Comptes-rendus de la Soc. de Biol. 1901.
86. — — Lésions des capsules surrénales dans quelques infections expérimentales aiguës. Arch. de Méd. expériment. et d'Anatomie pathol. 1901.
87. — — Lésions des glandes surrénales dans quelques intoxications expérimentales. Arch. de Méd. expériment. et d'Anatomie pathol. 1902.
88. Otto. Handb. der path. Anat. d. Mensch. u. Tiere. Breslau. 1814.
89. Pende, N. Patologia dell'apparecchio surrenale e degli organi parasimpatici. Milano. 1909.
90. — Les syndromes surrénaux. Revue Franç. d'Endocrinologie. 1925.
91. Petit, A. Le cerveau et l'appareil surrénal. Thèse de Paris. 1909.
92. Porak, R. La glande cortico-surrénale. Revue Franç. d'Endocrinologie. 1925.
93. — Les glandes surrénales et l'hypophyse. Paris. 1922.
94. Priesel, A. Ein Beitrag zur Kenntnis des hypophysären Zwergwuchses. Zieglers Beitr. 1920.

95. Rasdolsky, J. Veränderungen in dem zentralen und peripherischen Nervensystem der Tiere mit exstirpierten Schild- und Nebenschilddrüsen. Ztschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie. Bd. 106. 1926.
96. Rayer. Anat.-pathol. Untersuchungen über die Nebennieren. Schmidts Jahrb. 1838.
97. Rothschild, M. Die Beziehungen der Nebenniere zum Cholesterinstoffwechsel. Zieglers Beiträge. 1914.
98. Sergent. Etudes cliniques sur l'insuffisance surrénale. Paris. 1920.
99. Simmonds. Zwergwuchs bei Atrophie des Hypophysenlappens. Deutsche med. Wochenschr. 1919.
100. Snesev, P. Methode zur Färbung der Glia und einiger Granulationen des Nervensystems. (Russisch). Festschrift für Prof. G. J. Rossolimo. Moskau. 1925.
101. Sömmerring. Beschreibung und Abbildungen einiger Missgeburten. 1792.
102. Spatz, H. Zitiert nach Spielmeyer.
103. Spiegel und Adolf. Die Ganglien des Grenzstranges. Arbeiten aus dem Neurologischen Institut der Wiener Universität. 1922.
104. Spielmeyer, W. Histopathologie des Nervensystems. Bd. I. 1922.
105. Stilling, H. A propos de quelques expériences nouvelles sur la maladie d'Addison. Revue de Médecine. 1890.
106. Strehl und Weiss. Beiträge zur Physiologie der Nebenniere. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie. 1901.
107. Thomas. Über die Involution der zentralen Rindenschicht der Nebenniere. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1912.
108. Tiedemann. Anatomie der kopflosen Missgeburten. Landshut. 1813.
109. Tizzoni. Über die Wirkung der Exstirpation der Nebennieren auf Kaninchen. Zieglers Beitr. 1889.
110. Ulrich, A. Anatomische Untersuchungen über ganz und partiell verlagerte und accessorische Nebennieren. Zieglers Beitr. 1895.
111. Urechia, C. J. et Mihalescu, S. Etude histologique sur le Tuber cinereum et les noyaux de la base dans l'insuffisance aiguë opératoire des surrénales. Revue Franç. d'Endocrinologie. 1925.
112. Vassale, G. Physiopathologie de l'appareil des glandes surrénales. Arch. ital. de Biol. 1905, p. 256.
113. Vogli. Fluidi nervei historia. Bononiae. 1720.
114. Weber. Handb. d. Anat. d. Mensch. Braunschweig. 1832.
115. Weigert, G. Hemicephalie und Aplasie der Nebennieren. Virchows Archiv. 1884.
116. Winslow. Observation anatomique sur un enfant né sans tête, sans col etc. Mémoires de l'Académie des Sciences de Paris. 1740.
117. Zander. Über funktionelle und genetische Beziehungen der Nebennieren zu den anderen Organen, speziell zum Grosshirn. Zieglers Beitr. Bd. 7. 1889.

## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Einiges über die Beziehungen zwischen Gehirn und Nebennieren . .	3
II. Übersicht über das die Veränderungen im Nervensystem bei Nebenniereninsuffizienz betreffende Schrifttum . . . . .	19
1. Veränderungen im Nervensystem bei klinischer Nebenniereninsuffizienz . . . . .	21
2. Veränderungen im Nervensystem bei experimenteller Nebenniereninsuffizienz . . . . .	28
III. Eigene Versuche . . . . .	33
1. Aufgaben . . . . .	33
2. Methoden und Untersuchungsmaterial . . . . .	34
3. Technik der mikroskopischen Untersuchungen . . . . .	40
IV. Versuchsprotokolle . . . . .	42
V. Von den klinischen Erscheinungen der Nebenniereninsuffizienz . . .	84
VI. Übersicht über die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen	89
VII. Diskussion der Ergebnisse . . . . .	101
VIII. Literatur . . . . .	108

---

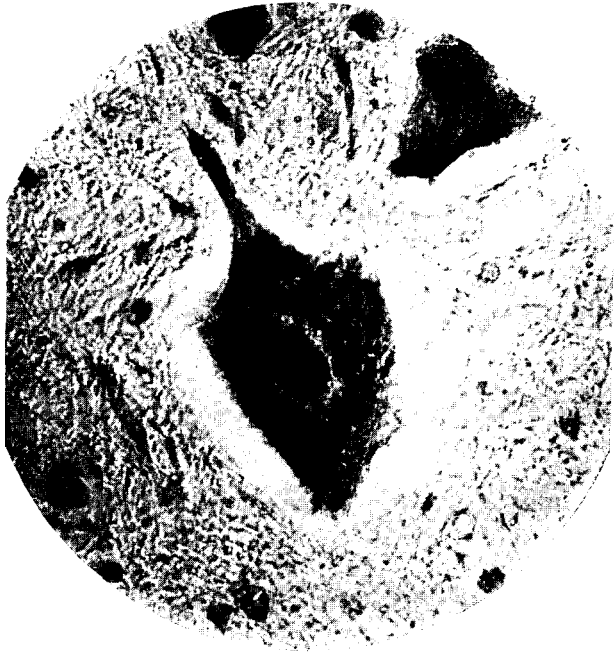


Fig. 1. Vorderhorn. Vergr. 1350. Versuch Nr 3.

Periphere Chromatolyse. Pyknotischer, länglicher Kern, umgeben von einem hellen Hof. Exzentrische Kernlage. Erweiterter Perizellularraum. Oben eine sklerotische Zelle.

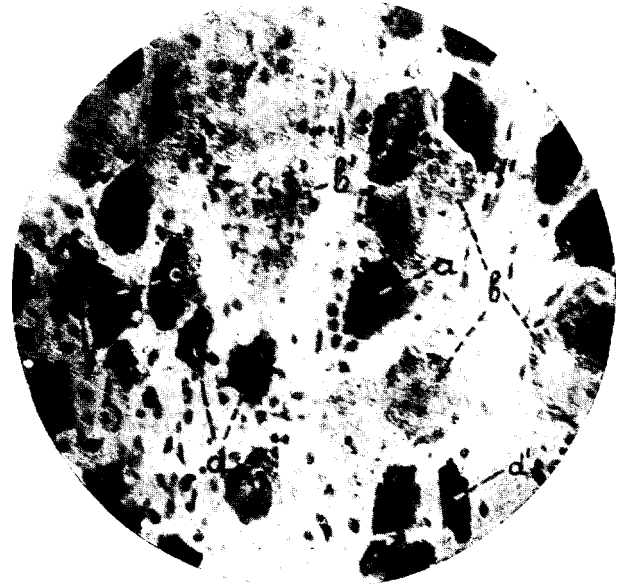


Fig. 2. Plexus solaris. Vergr. 630. Versuch Nr. 3.

*a* — Veränderte Ganglienzelle, umgeben von phagozytierenden Kapselzellen mit üppigen Kernen. *b, b<sup>1</sup>* — Dick aufgeschwollene zerfallene Ganglienzellen mit aufgelöstem Tigroid. *c* — Vakuole in einer Ganglienzelle. *d* — Sklerotische Ganglienzellen.

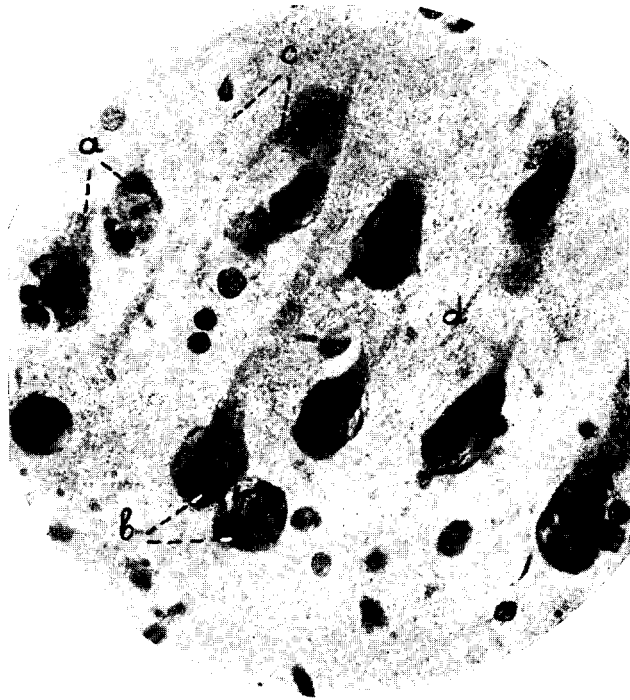


Fig. Nr. 3. Hirnrinde. Vergr. 1350. Versuch Nr. 6.

*a* — Im Zerfall begriffene geschwollene Nervenzellen. Links in das Plasma eindringende Gliazellen. *b* — Mit dem Plasma übereinstimmend gefärbter membranloser Kern. Spalten unter der Oberfläche. An der Zelle links ein äusserst dick angeschwollener und weit hinaus verfolgbarer Dendrit. *c* — Dick angeschwollene Zellverästelungen. *d* — Dunkel gefärbte Nervenzellen mit Spaltbildung unter der Oberfläche. In den übrigen Zellen konzentrische Spaltbildung unter der Oberfläche und angeschwollene Verzweigungen.

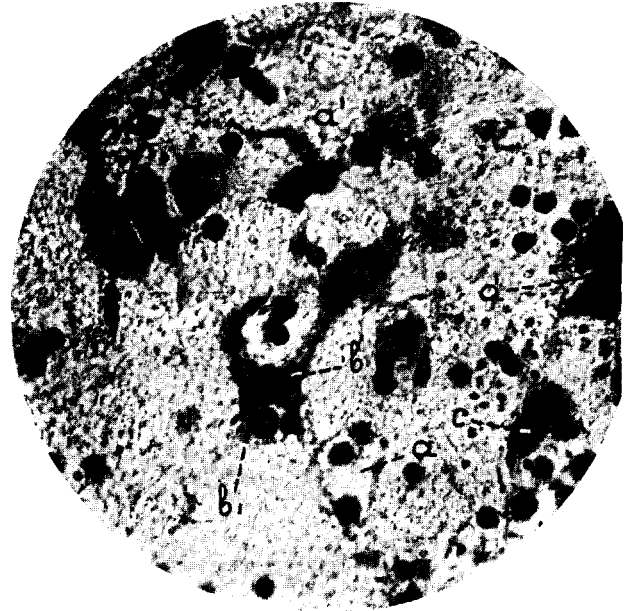


Fig. 4. Verlängertes Mark. Vergr. 900. Versuch Nr. 7.

*a* — Untergegangene Nervenzelle mit darin befindlichen Gliazellen. *a*<sub>1</sub> — Überbleibsel von Ganglienzellen, umgeben von Gliazellen. *b* — Zerfallende Ganglienzelle mit in den Zellkörper eindringenden Neuronophagen. *b*<sub>1</sub> — Grosse Gliazelle mit deutlich sichtbarem Plasma. *c, d* — Neuronophagie von Ganglienzellen.

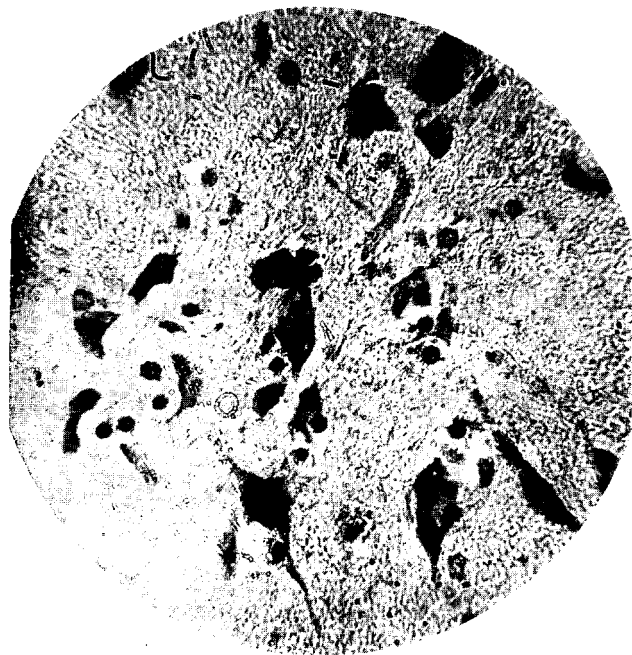


Fig. 5. Subkortikales Ganglion. Vergr. 1350.  
Versuch Nr. 9.

Vakuolisierung von Zellen und Neuronophagie. Eine grosse Anzahl von Zellen ist vollständig zerfallen.



Fig. 6. Hirnrinde. Vergr. 1350. Versuch Nr. 11.  
*a* — Zerfallene, vakuolisierte Zellen. *b* — Zelle mit Spalten und länglichem, exzentrisch gelagertem Kern. *c* — Blasenförmige Zelle.

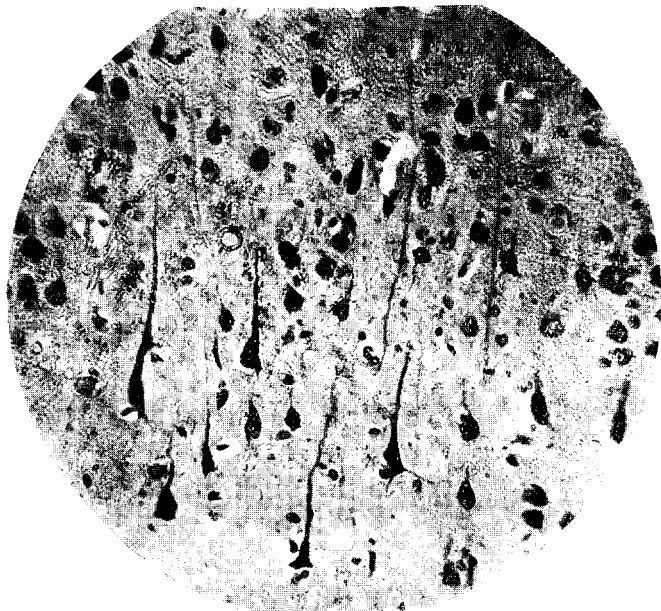


Fig. 7. Hirnrinde. Vergr. 400. Versuch Nr. 11.  
Sklerose der Pyramidenzellen der V Hirnrindenschicht.

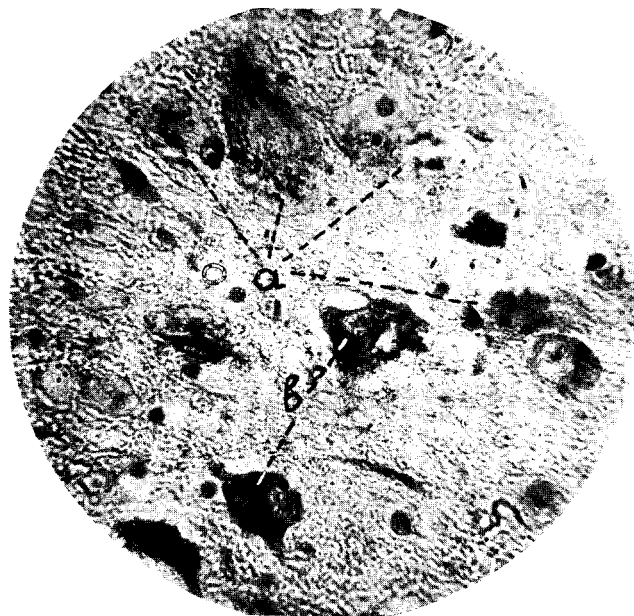


Fig 8. Rückenmark. Vergr. 900. Versuch Nr. 11.  
*a* — Geschwollene Zellen des Vorderhorns mit aufgelöstem Tigroid und zerfallenem Kern, sog. „Zellschatten“. *b* — Deformierte Kerne in Zellen mit Spalten.

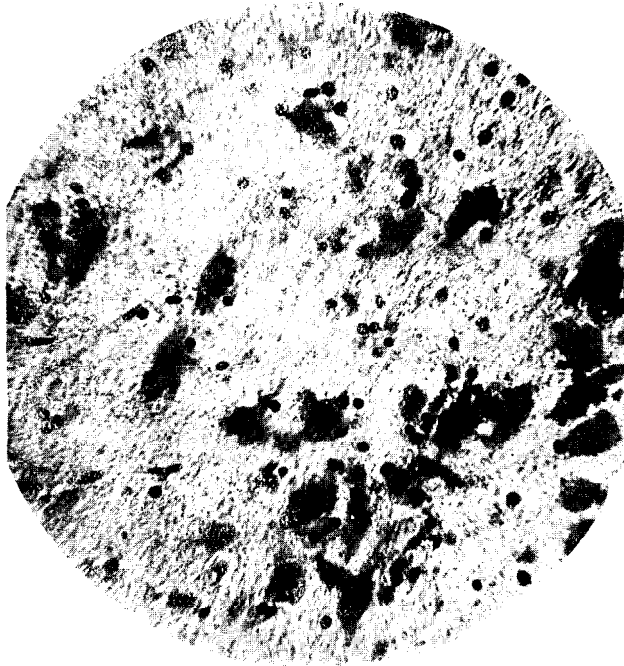


Fig. 9. Subkortikales Ganglion. Vergr. 900. Versuch Nr. 12.  
Vakuolisierung und stellenweise gänzlicher Zerfall von Ganglienzellen. Glioproliferation und Neuronophagie.

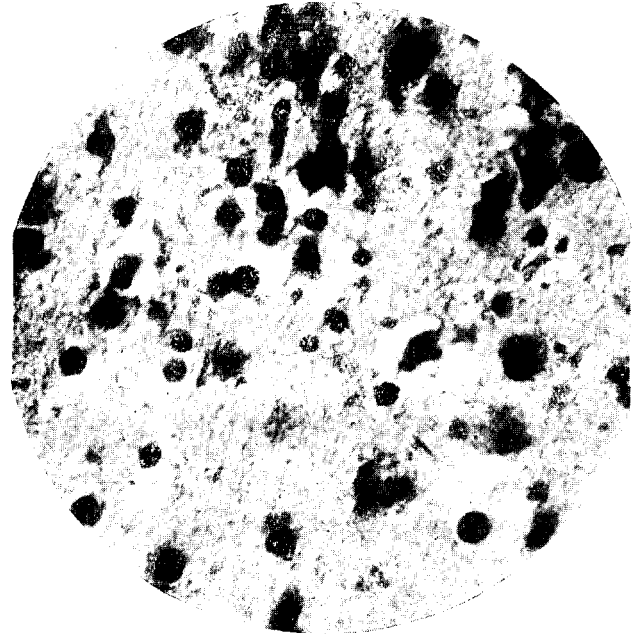


Fig. 11. Hinterhorn des Rückenmarks. Vergr. 1080.  
Versuch Nr. 12.  
Plasma der Ganglienzellen aufgelöst. Die Kerne in Körnchen zerfallen (Karyorrhexis).

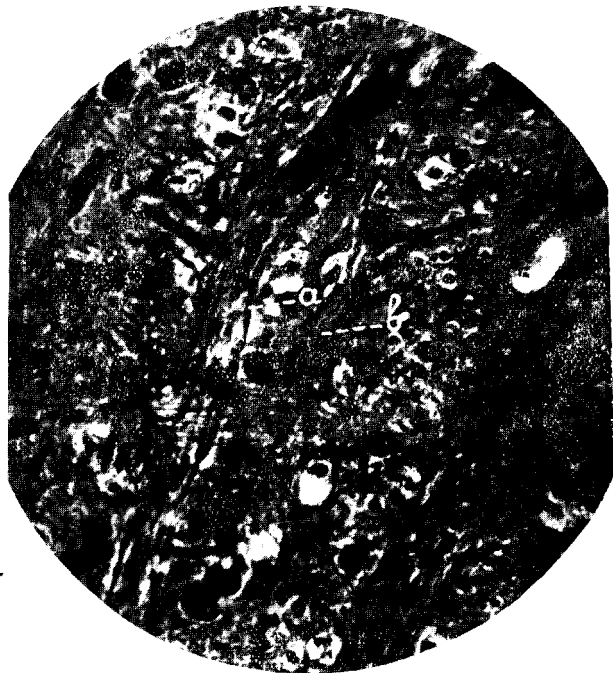


Fig. 11. Verlängertes Mark. Behandelt nach Bielschowsky.  
Vergr. 1080. Versuch Nr. 12.

*a* -- Vakuolen in geschwollenem Achsenzylinder, *b* -- Scholliger Zerfall von Achsenzylindern.

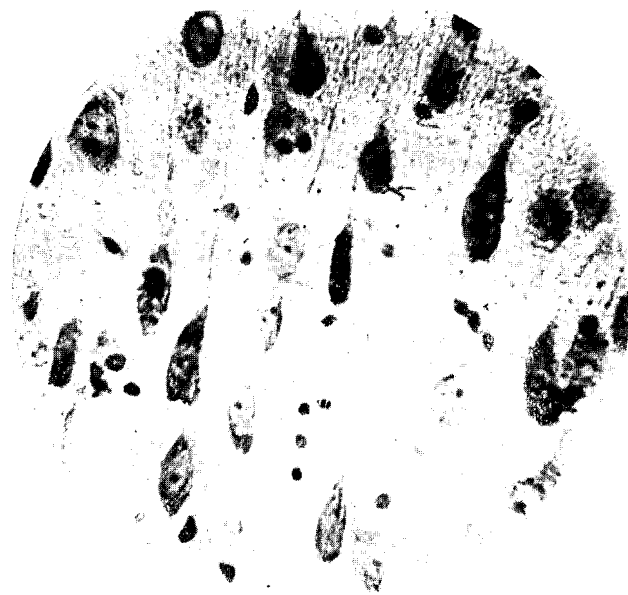


Fig 12. Hirnrinde. Vergr. 1080. Versuch Nr. 13.

Ein Teil der Zellen zeigt das Bild einer schweren Nissl'schen Zellkrankheit, andere sind sklerotisch.

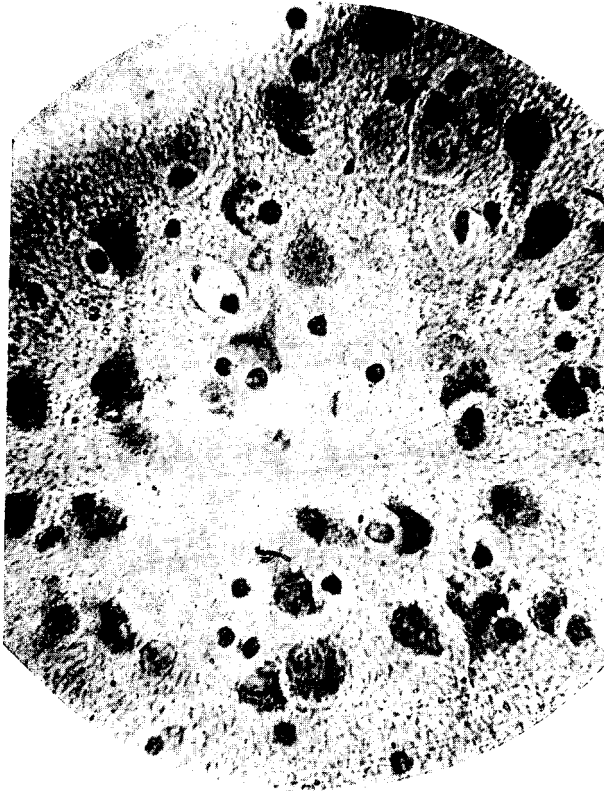


Fig. 13. Hirnrinde. Vergr. 1080. Versuch Nr. 15.  
Schwellung und Vakuolisierung von Ganglienzellen. Protoplasma vollkommen aufgelöst. Der Kern befindet sich innerhalb eines hellen Ringes. Von einigen Zellen sind nur noch amorphe Überreste zu sehen.

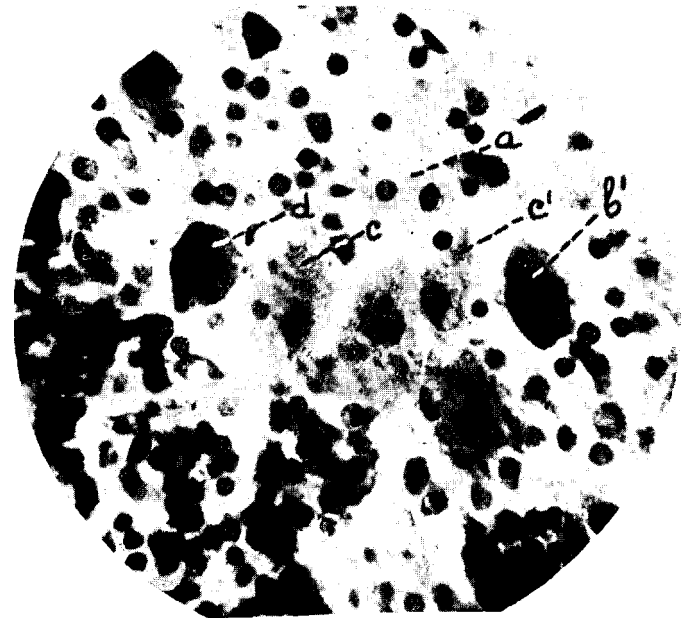


Fig. 14. Kleinhirn. Vergr. 900. Versuch Nr. 15.

- a, b* -- Ödematöse Purkinjezellen mit gelöstem Tigroid.  
*c, c<sub>1</sub>* -- Purkinjezellen in schwereren Zerfallsstadien.  
*b<sub>1</sub>, d* -- Sklerose von Purkinjezellen.

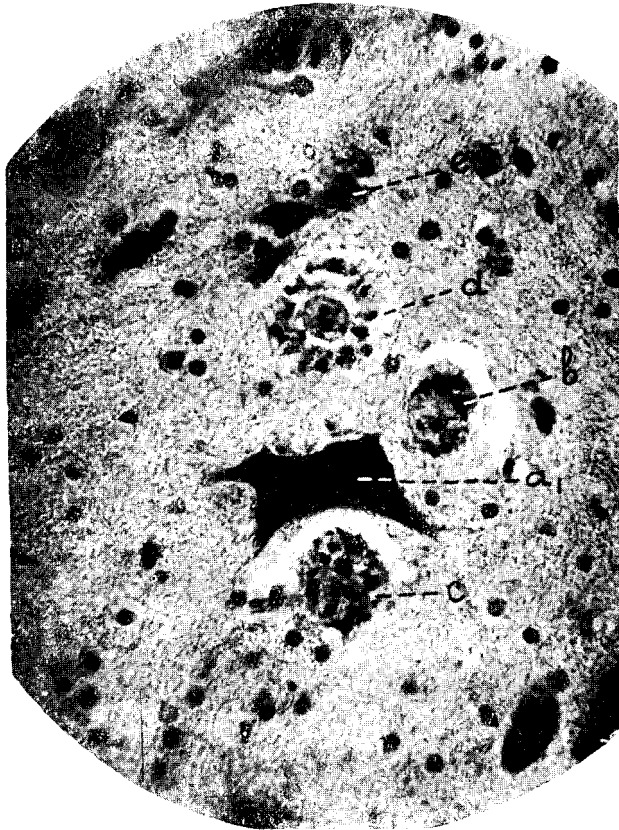


Fig. 15. Rückenmark. Vergr. 630. Versuch Nr. 15.

*a* — Sklerotische motorische Zelle. *b* — Exzentrisch gelegener, geschwollener Kern, periphere Tigrolyse. *c* — Runde Zelle mit breitem Perizellularraum. *d* — Geschwollene, vollkommen runde Zelle mit aufgelöstem Tigroid. *e* — Vakuolisierung und Untergang von Zellen.

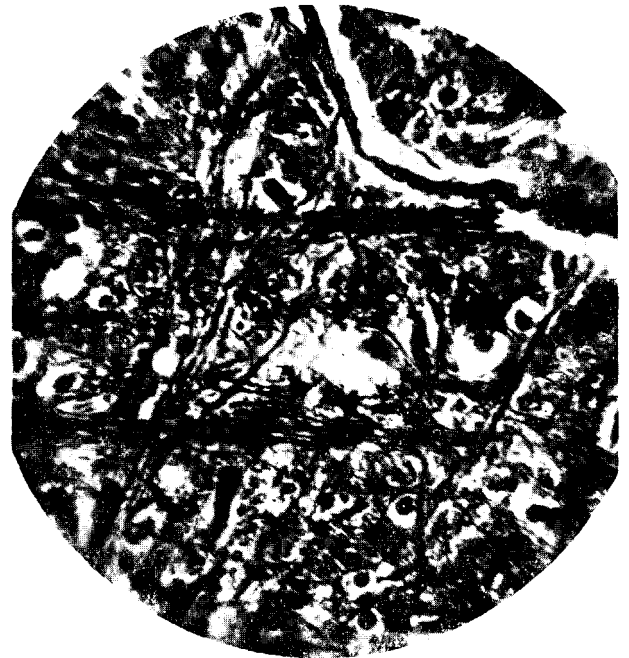


Fig. 16. Varolsbrücke. Bielschowskyfärbung. Vergr. 900. Versuch Nr. 15.

Schwellung, variköse Erweiterung, scholliger Zerfall und Vakuolisierung von Achsenzylindern.