

Aus dem Institut für Tierpathologie
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. W. Hermanns

Morphologische Pathologie der
Nebenniere des Hundes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Kirstin Wiele
aus Burg auf Fehmarn

München 2009

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Braun
Berichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. Hermanns
Koreferent:	Prof. Dr. Knospe

Tag der Promotion: 17. Juli 2009

1 Einleitung.....	1
2 Literaturübersicht.....	2
2.1 Entwicklung der Nebennieren	2
2.1.1 Embryonalentwicklung.....	2
2.1.2 Fetalentwicklung.....	2
2.1.3 Postnatale Differenzierung	4
2.1.4 Gewichtsentwicklung	4
2.1.5 Funktion der fetalen Nebennierenrinde	4
2.2 Anatomie der Nebennieren	5
2.2.1 Lage, Form, Farbe, Größe, Gewicht, makroskopischer Aufbau.....	5
2.2.2 Gefäßversorgung und Innervation	7
2.3 Histologie der Nebennieren.....	9
2.3.1 Kapsel	11
2.3.2 Zona glomerulosa.....	11
2.3.3 Zona fasciculata	11
2.3.4 Zona reticularis.....	12
2.3.5 Nebennierenmark	12
2.4 Funktion der Nebennieren.....	14
2.4.1 Hormone des Nebennierenmarks.....	15
2.4.2 Hormone der Nebennierenrinde	16
2.4.2.1 Mineralokortikoide.....	16
2.4.2.2 Glukokortikoide	17
2.4.2.3 Sexualhormone.....	18
2.4.3 Lehre vom Stress.....	19
2.4.3.1 Allgemeines Adaptationssyndrom	19
2.4.3.2 Progressive und regressive Transformation.....	21
2.5 Pathologie der Nebennieren	22
2.5.1 Postmortale Veränderungen der Nebennieren	22
2.5.2 Fehlentwicklungen.....	22
2.5.3 Funktionsstörungen der Nebennieren	23
2.5.3.1 Unterfunktion.....	23
2.5.3.1.1 Primärer Hypoadrenokortizismus - Morbus Addison	23

2.5.3.1.2 Sekundärer Hypoadrenokortizismus	24
2.5.3.2 Überfunktion.....	25
2.5.3.2.1 Hyperaldosteronismus.....	25
2.5.3.2.2 Hyperkortisolismus	27
2.5.3.2.3 Hyperandrogenismus - Adrenogenitales Syndrom	29
2.5.3.2.4 Überfunktion des Nebennierenmarks	30
2.5.4 Stoffwechselstörungen	30
2.5.4.1 Amyloidablagerung	30
2.5.4.2 Verkalkung	30
2.5.4.3 Pigmentierung.....	31
2.5.4.4 Lipidablagerung	31
2.5.5 Veränderungen durch entzündliche Prozesse	32
2.5.6 Regeneration, Hypertrophie und Hyperplasie.....	32
2.5.7 Tumore	34
2.5.7.1 Tumore der Nebennierenrinde	34
2.5.7.2 Tumore des Nebennierenmarks.....	36
2.5.7.2.1 Neurale Tumore.....	37
2.5.7.2.2 Tumore der sekretorischen Zellen	38
3 Material und Methoden.....	41
3.1 Untersuchungsmaterial und Erfassungszeitraum.....	41
3.2 Entnahmetechnik und Fixierung.....	42
3.3 Erfassung von Messgrößen	42
3.4 Präparation zur Einbettung	43
3.5 Einbettung und Schnittherstellung	43
3.5.1 Einbettung in Paraffin und Schnittherstellung.....	43
3.5.2 Einbettung in Kunststoff und Schnittherstellung	44
3.6 Färbungen.....	45
3.6.1 Färbungen der Paraffinschnitte	46
3.6.1.1 Hämalaun-Eosin-Färbung.....	46
3.6.1.2 Giemsa-Färbung.....	46
3.6.1.3 Kongorot-Färbung (Amyloid-Nachweis)	46
3.6.1.4 Turnbull-Färbung (Eisen-II und -III-Nachweis)	47

3.6.1.4.1 Objektträgerbeschichtung für Turnbull-Färbung	47
3.6.2 Färbungen der Kunststoffschritte	48
3.6.2.1 Hämalaun-Eosin-Phloxin-Färbung	48
3.6.2.2 Giemsa-Färbung	49
3.7 Auswertung	49
4 Ergebnisse	52
4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	52
4.2 Messbare Größen an den Nebennieren	52
4.2.1 Absolutes Gewicht	53
4.2.2 Relatives Gewicht	53
4.2.3 Länge	54
4.2.4 Breite	54
4.2.5 Dicke	55
4.3 Makroskopische Befunde an den Nebennieren	56
4.3.1 Erhaltungszustand	56
4.3.2 Rindenzonen	56
4.4 Mikroskopische Befunde an den Nebennieren	56
4.4.1 Erhaltungszustand - Autolyse	57
4.4.2 Abgrenzbarkeit von Rinde zu Mark	57
4.4.3 Abgrenzbarkeit der einzelnen Rindenzonen	57
4.4.4 Bindegewebe zwischen Rinde und Mark	59
4.4.5 Kapselsepten	60
4.4.6 Kapseldurchbrüche	60
4.4.7 Kapselknötchen	62
4.4.8 Rindenknötchen	64
4.4.9 Markknötchen	65
4.4.10 Dunkle Zellen im Nebennierenmark	66
4.4.11 Embryonales Fettgewebe	67
4.4.12 Follikel in der Zona reticularis	67
4.5 Pathohistologische Befunde an den Nebennieren	69
4.5.1 Kreislaufstörungen	69
4.5.1.1 Hyperämie	69

4.5.1.2 Hämorrhagie	69
4.5.1.3 Extramedulläre Hämatopoese.....	69
4.5.1.4 Hyaline Kugeln.....	71
4.5.2 Stoffwechselstörungen	71
4.5.2.1 Amyloidose.....	71
4.5.2.2 Kalk.....	72
4.5.2.3 Pigmentablagerung.....	73
4.5.2.3.1 Lipidhaltiges Pigment (LP).....	73
4.5.2.3.2 Hämosiderin	76
4.5.2.4 Atrophie der Nebennierenrinde	77
4.5.3 Entzündungen in der Nebenniere	77
4.5.3.1 Nekrose der Nebenniere.....	80
4.5.4. Veränderungen an und in den Gefäßen der Nebenniere.....	81
4.5.4.1 Thrombosierte Gefäße.....	81
4.5.4.2 Endotheliomatose	81
4.5.4.3 Schistozytose.....	82
4.5.4.4 Erythrophagozytose	82
4.5.5 Tumoren der Nebenniere.....	82
4.5.5.1 NNR-Adenom.....	82
4.5.5.2 Malignes Lymphom.....	84
4.5.5.3 Phäochromozytom	84
4.5.5.3 Metastasen in der Nebenniere	85
4.5.5.4 Tumor-Nekrose	86
5 Diskussion	88
6 Zusammenfassung	94
7 Summary	95
8 Literaturverzeichnis	96
9 Anhang	111
9.1 Fixationsmedien.....	111
9.1.1 Gepuffertes Paraformaldehyd.....	111
9.1.2 Gepuffertes Formalin.....	112

9.2 Lösungen für die Herstellung der Kunststoffschritte	112
9.2.1 Spüllösung für Autotechnikon	112
9.2.2 Einbettungsmedium (Lösung A).....	112
9.2.3 Einbettungsmedium (Lösung B)	112
9.3 Lösungen für die Färbung der Paraffinschnitte	113
9.3.1 Hämalaun-Eosin (HE) - Färbung	113
9.3.1.1 Eosin-Lösung	113
9.3.1.2 Hämalaun-Lösung.....	113
9.3.2 Giemsa-Färbung.....	113
9.3.3 Kongorot-Färbung	113
9.3.3.1 Arbeitslösung A	113
9.3.3.2 Arbeitslösung B	114
9.3.3.3 NaOH-Lösung 1%.....	114
9.3.3.4 Gebrauchslösungen.....	114
9.3.3.5 HCl-Gebrauchslösung 0,5%.....	114
9.3.4 Turnbullblau-Färbung	115
9.3.4.1 Ammoniumsulfidlösung 10 %	115
9.3.4.2 Kaliumhexacyanoferrat (III).....	115
9.3.4.3 Salzsäure 1 %.....	115
9.3.4.4 Kernechtrot 0,1 %	115
9.4 Lösungen für die Färbung der Kunststoffschritte.....	115
9.4.1 Hämatoxylin-Eosin-Phloxin-Färbung	115
9.4.1.1 HCl-Äthanol (1%)	115
9.4.1.2 Stammlösungen	116
9.4.1.2.1 Stammlösung Eosin.....	116
9.4.1.2.2 Stammlösung Phloxin.....	116
9.4.1.3 Gebrauchslösung.....	116
9.4.2 Giemsa-Färbung.....	116
9.4.2.1 Phosphat-Puffer (0,067 M).....	116
9.4.2.2 Giemsa-Gebrauchslösung	117
9.4.2.3 Essigsäure 5%.....	117
9.5 Übersichtstabelle der Einzelbefunde an den Nebennieren	117

1 Einleitung

Die Nebennieren gehören im Allgemeinen zu den weniger beachteten Organen des Organismus. Als endokrine Drüsen produzieren sie lebenswichtige Hormone, die für die Stoffwechselfunktionen des Körpers und zur Überwindung von Notfallsituationen von großer Bedeutung sind. In der veterinärmedizinischen Literatur werden die Nebennieren hauptsächlich von der klinischen Seite, in Bezug auf funktionelle Störungen wie der Über- und Unterfunktion betrachtet. Ausführungen über die pathologische Morphologie der Nebennieren finden sich vorwiegend Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts und beziehen sich nur selten auf die Spezies Hund.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Bandbreite möglicher Veränderungen der pathologischen Morphologie der Nebenniere des Hundes zu untersuchen. Das dafür benötigte Untersuchungsmaterial wurde Hunden aus dem Sektionsgut des Instituts für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität entnommen und umfaßt Tiere aller Altersgruppen. Die Untersuchung auf pathomorphologische Veränderungen erfolgte systematisch, sowohl auf makroskopischer, als auch auf lichtmikroskopischer Ebene. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde das Alter der Tiere sowie der klinische Vorbericht und das Gesamtgutachten mit in die Bewertung einbezogen.

2 Literaturübersicht

2.1 Entwicklung der Nebennieren

2.1.1 Embryonalentwicklung

Die Nebennieren, Glandulae suprarenales, der Säugetiere entwickeln sich aus zwei, voneinander unabhängigen Anlagen. Bereits in der frühen Embryonalphase schnüren sich beiderseits der Aorta in der Nähe der Urnieren und der Keimdrüsenanlagen Knospen des Zölomepithels (Mesoderm) als Interrenalkörper ab und bilden eine primäre Nebenniere. Diese Zellen bilden den Grundstock zur Entstehung der späteren Nebennierenrinde. Erst später, bei Rind und Schwein um den 40. Entwicklungstag, beginnt das Anlegen des Nebennierenmarks durch Einwanderung von Abkömmlingen des Neuralleistensystems (Ektoderm), so genannten Sympathogonien, in das Zentrum des Rindenorgans (Rüsse und Sinowatz 1991). Bei niederen Wirbeltieren finden sich diese Anlagen noch als getrennte, selbständige Organe. Das Suprarenalorgan entspricht dort der Marksubstanz, das Interrenalorgan der Rindensubstanz. Bei Vögeln sind beide Teile schon innig miteinander verflochten. Bei Säugetieren wird die Marksubstanz von der Rindensubstanz umgeben (Siegmond und Dietrich 1926, Smollich 1957, Nieberle und Cohrs 1962, Schmidt und Dahme 2007).

2.1.2 Fetalentwicklung

Die Entwicklung der Nebennieren bei Säugetieren wird in 6 Stadien unterteilt:

1. Stadium der primären Nebenniere
2. Stadium des Hineinwachsens vegetativer Zellen und Entwicklung der primären Rinde
3. Stadium der Gliederung in fetale und definitive Rinde
4. Stadium des Wachstums der definitiven Rinde und Entwicklung der Marksubstanz
5. Stadium der primären Differenzierung der Zonen der Rinde
6. Definitives Stadium

Diese Einteilung, die sich zwischen 1920 und 1960 etablierte, hat bis heute Bestand (Katznelson 1965b, Mesiano und Jaffe 1997).

Während der Fetalphase erfährt die Nebennierenrinde deutliche Umbauvorgänge bis zu ihrer endgültigen Differenzierung. Eine Ansammlung polygonaler Zellen aus dem Zölomepithel bildet die primäre Rinde, die auch als fetale Nebennierenrinde bezeichnet wird. Bei ihr ist die spätere periphere Rindenschicht, die Zona glomerulosa, noch nicht angelegt. Im weiteren Verlauf legen sich einwandernde Zellen, ebenso vom Mesoderm stammend, als sekundäre Rinde auf die ursprünglich primäre Schicht und differenzieren sich zur späteren Nebennierenrinde (Sinowatz 2000).

Katznelson (1965a) definiert den Begriff der Frühentwicklung von der primären Anlage bis zur Unterscheidung in Mark- und Rindensubstanz. Er beschreibt die Entstehung des Marks durch Einwanderung von zwei verschiedenen vegetativen Zellarten in die primäre Nebenniere. Erstens den Chromaffinoblasten, die später die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks bilden und zweitens den Sympathoblasten, die entlang der Nervenfasern einwandern und in der Folge die Glio- und Neuroblasten der vegetativen Ganglien bilden. Damit bestätigt er das bereits von Dietrich und Siegmund (1926) aufgestellte Schema der weiteren Entwicklung von eingewanderten Sympathogonien im Nebennierenmark (Abbildung 1).

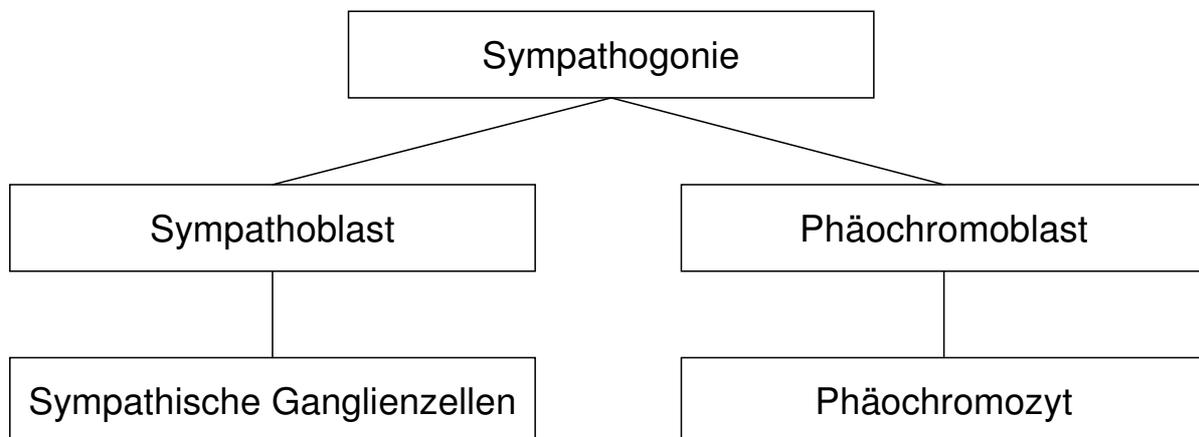


Abbildung 1: Schema der weiteren Entwicklung von eingewanderten Sympathogonien im Nebennierenmark

2.1.3 Postnatale Differenzierung

Der Zeitpunkt, zu dem die Entwicklung das definitive Stadium erreicht hat ist tierartlich unterschiedlich. Beim Schwein ist die Entwicklung der drei Rindenzonen und die Involution der fetalen Rinde mit der Geburt, spätestens kurz danach abgeschlossen. Beim Hund involutiert die fetale Rinde erst nach der Geburt und formt sich zur Zona reticularis (Nicander 1952). Auch die Zona glomerulosa entsteht erst postnatal. Im 3. Lebensmonat sind die Zona glomerulosa, fasciculata und reticularis dann klar abgrenzbar (Hullinger 1978). Beim Menschen beginnt die Differenzierung der Rindenzonen ebenfalls in der späten Fetalperiode, jedoch zeigen sich nach der Geburt nur die Zona glomerulosa und fasciculata. Die fetale Rinde bildet sich während der ersten zwei Lebensmonate zurück, die Zona reticularis ist aber erst ab Ende des 3. Lebensjahres erkennbar (O'Rahilly und Müller 1999).

2.1.4 Gewichtsentwicklung

Die Entwicklung der Nebenniere beim Menschen beginnt ebenfalls im frühen Embryonalstadium und soll während der ersten Fetalphase sogar das Gewicht der Nieren übertreffen. Trautmann (1931) und Lübke (1926) bestätigen diese Entwicklung auch für Haustiere, werden aber von Smollich (1957) widerlegt. Dieser findet in seinen Untersuchungen über das Wachstum der Nebenniere in allen Entwicklungsphasen sehr kleine relative Nebennierengewichte. Er ermittelt ein Verhältnis von 1:15 bis 1:143 des Nebennierengewichts zum Nierengewicht. Dabei ist das Verhältnis bei Feten enger und weitet sich mit zunehmendem Alter.

2.1.5 Funktion der fetalen Nebennierenrinde

Hager (1965) konnte in seinen Untersuchungen von Organextrakten der fetalen Nebenniere keine biologisch aktiven Cortine mittels Dünnschichtchromatographie nachweisen. Er bestätigte damit Schmidt und Mitarbeiter (1953), die den Nachweis mittels Papierchromatographie erbrachten, dass ein eindeutiger Funktionszustand der Nebennierenrinde beim Fetus nicht zu erkennen ist und aus der Größe des Organs keine Rückschlüsse auf seine Funktion gezogen werden können.

Heute ist es erwiesen, dass die Nebennierenrinde schon früh in der pränatalen Entwicklung eine Reihe von Steroidhormonen produziert (Wintour et al. 1995). Beim Schaf wird eine deutliche Steigerung der Kortisolbildung in den letzten Tagen der Trächtigkeit als wesentlicher geburtsauslösender Faktor angesehen, während bei anderen Spezies der Zusammenhang weniger klar ist. Gesichert ist aber, dass Glukokortikoide der Nebenniere bereits pränatal eine wichtige Rolle bei der Stimulierung der Surfactant-Produktion in den Pneumozyten II sowie für die Entwicklung von Thymus, Leber und Plazenta spielen (Brooks und Challis 1988, Matthews und Challis 1996, Rüsse und Sinowatz 1991).

2.2 Anatomie der Nebennieren

2.2.1 Lage, Form, Farbe, Größe, Gewicht, makroskopischer Aufbau

Die Nebennieren des Hundes sind paarige Organe, die im retroperitonealen Fettgewebe links und rechts der Wirbelsäule in ca. 1-1,5 cm Entfernung zu den Nieren liegen. Die rechte Drüse findet sich zwischen der medialen Oberfläche des rechten vorderen Nierenpols und der lateralen Begrenzung der Vena cava, von der sie zum Teil verdeckt wird. Dabei kommt es jedoch nicht zu einer Verwachsung von Nebenniere und Gefäßwand. Die linke Nebenniere liegt medial vom vorderen linken Nierenpol, meist in etwas geringerer Entfernung als die rechte und grenzt medial an die Aorta (Gottschau 1883a, Fölger 1908, Sashegyi 1935, Schwarze 1941, Siegel 1982).

Die Oberfläche der Nebennieren ist in der Regel glatt, zuweilen auch höckrig. Es handelt sich um länglich-rundliche bzw. länglich-platte Organe, die deutlich durch eine schräg bis querverlaufende, ventral gelegene Furche gekennzeichnet sind. In dieser Furche verlaufen beidseits die Venae phrenicoabdominales. Die Nebennieren des Hundes sind durch ihre typische Form leicht zu unterscheiden. Die rechte Nebenniere wird als ähnlich einer Harpune mit dreieckigen Umrissen oder in Form einer 1 beschrieben, die linke als sanduhrförmig, Bisquit, Kurzhantel oder als 8 (Fölger 1908, Sashegyi 1935, Baker 1936/37, Schwarze 1941).

Die gelblich-weiße Nebenniere zeigt im Querschnitt eine feine radiäre Streifung der Rinde. Das eher bräunliche Mark ist stets dunkler als die Rinde (Schwarze 1941).

Die Größe der Nebennieren beim Hund schwankt in Abhängigkeit zum Alter, Körpergewicht, Ernährungszustand, Rasse, Geschlecht, Gravidität und Gesundheitszustand erheblich. Im Allgemeinen ist beim Hund die linke Nebenniere mit durchschnittlich 2,28 cm länger und mit 1,05 cm schmaler als die rechte, die Werte von 2,17 cm Länge und 1,15 cm Breite aufweist. Die Dicke beträgt beiderseits durchschnittlich 0,43 cm.

Das absolute Gewicht liegt im Mittel bei 1,54 g, wobei die linke Nebenniere meist, aber nicht wie beim Pferd immer, schwerer ist als die rechte. Das relative Gewicht nimmt vom Schwein über Kalb, Rind, Ziege, Schaf, Pferd und Hund bis zur Katze stetig zu. Ebenso zeigt sich eine Zunahme des Gewichtes mit zunehmendem Alter der Tiere, abnehmender Kondition, bei Trächtigkeit und Kastration. Zusätzlich besteht eine Korrelation von Hypophysengröße zum Nebennierengewicht. Bis zur Geschlechtsreife zeigt sich kein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Hunden. Danach sind die Drüsen von weiblichen Tieren schwerer als die von kastrierten oder männlichen Tieren (Schubert 1921, Sashegyi 1935, Schwarze 1941, Bichlmeier 1950, Lindt 1958).

Die Gewichtszunahme der Nebenniere läuft nicht mit einem rassebedingten höheren Körpergewicht von Hunden parallel, das heißt: kleinere Hunde mit einer größeren Körperoberfläche haben relativ größere Nebennieren als große Hunde. Dieses Phänomen wurde von Kolmer schon 1918 beobachtet, von Houssay und Molinelly (1925 und 1926) als Regel aufgestellt und 1960 von Dämmrich bestätigt.

Makroskopisch sind die einzelnen Rindenzonen nicht immer zu erkennen. Bei adulten Tieren beträgt der Flächenanteil der Gesamtrinde für die Zona glomerulosa 25%, die Zona fasciculata 60% und die Zona reticularis 15% (Baker 1936/37, Siegel 1982).

2.2.2 Gefäßversorgung und Innervation

Die Blutversorgung erreicht die Nebennieren über eine Anzahl kurzer Arteriolen, die hauptsächlich über die dorsale Oberfläche in die Drüse eintreten (Siegel 1982). Insgesamt etwa 50 kleine Äste, Rami suprarenales, aus den großen Arterien (Aorta abdominis, A. coeliaca, A. mesenterica cranialis, A. renalis, A. lumbalis und A. phrenica caudalis) sowie die Arteriae suprarenales, welche hauptsächlich den Aa. renales entstammen, treten an verschiedenen Stellen durch die Kapsel in das Parenchym ein und bilden dort einen subkapsulären Plexus. Dieser wurde schon 1866 von Arnold an Injektionpräparaten beobachtet. Das Netz aus zahlreichen Arteriolen ist in Bezirke gegliedert, so dass nicht die gesamte Oberfläche der Nebenniere in Verbindung zueinander steht. Die knäueförmig angeordneten Gefäße der Zona glomerulosa entsprechen den sogenannten Kapselräumen. Aus diesen Glomerula gehen ein- oder mehrere weite Gefäße hervor, die sich in die Zona fasciculata fortsetzen. Markwärts teilen sich die Gefäße mehr und mehr auf und bilden in der Zona reticularis ein sehr enges sinusoidales Gefäßnetz. Aus diesem Kapillarnetz entspringen im äußeren Markbereich anfangs feinere, sich schnell erweiternde Gefäße, die zunächst parallel der Kapsel, dann aber senkrecht zum Zentrum im Mark verlaufen. Teilweise erweitern sich diese Gefäße zu sinusförmigen Räumen, aus denen dann wiederum Gefäße entspringen. Sämtliche Venenstämmchen setzen sich nach wiederholter Vereinigung zur Zentralvene zusammen.

Neben der geschilderten Variante gibt es noch zwei weitere Möglichkeiten des arteriellen Blutes die Nebenniere zu durchlaufen. Einerseits zirkuliert es in den Knäulen der Zona glomerulosa und den Schläuchen und weitmaschigen Netzen der Zona fasciculata, um dann durch die Vena diaphragmatica, die Vena renalis und anderen Venen an der Oberfläche abzufließen. Andererseits fließt es nach Eintritt durch die Kapsel über durchgehende Gefäße (Aa. perforantes und Aa. perpendicularares) in dicken Bindegewebspfeilern direkt in die zentralen Teile des Marks, durchläuft dessen Kapillarnetz und gelangt über die Venenstämmchen in die Zentralvene (Arnold 1866, Schubert 1921, Sinowatz 2000).

Somit passieren alle in der Rinde gebildeten und ins Blut sezernierten Wirkstoffe zuerst das Mark, bevor sie über die Markvenen in den Blutkreislauf abgegeben werden. In der Adventitia (Tunica externa) der Markvenen befinden sich Längsmuskeln, die das Lumen verengen oder sogar komplett verschließen können. Diese so genannten Sperr- oder Drosselvenen ermöglichen eine regulierte Abgabe der Rindenhormone in den Blutkreislauf, was vor allem in Stresssituationen von Bedeutung ist (Bassett und West 1997).

Die Nebennieren des Hundes sind beidseits mit je 2-3 Lymphgefäßen versorgt, die ausschließlich zum Ln. lumbalis aorticus cranialis ziehen. Bei anderen Tierarten können auch weitere Lymphknoten involviert sein (Schubert 1921).

Die Nebennieren werden von zahlreichen marklosen Nerven innerviert, die vom Plexus coeliacus des Nervus sympathicus stammen. An der Bildung dieses Plexus sind die Nervi splanchnici und der Nervus vagus beteiligt, dessen Anteil beim Hund jedoch fehlen soll, so dass im Mark vor allem Ganglienzellen vom sympathischen Typ vorkommen (Sashegyi 1935). Die größte Anzahl an Nervenfasern findet sich in und unter der Nebennierenkapsel. Von dort aus ziehen sie zusammen mit den Gefäßen ins Mark (Vinson et al. 1994). Bei neugeborenen Hunden zeigt sich eine netzartige Verzweigung der Nervenfasern, die bei jungen gesunden Hunden in vorwiegend aus Neuriten bestehenden Faserbündeln von dichter Struktur übergehen. Mit zunehmendem Alter zeigen sich viele Bindegewebsstränge, eine deutlich geringere Anzahl von Bündeln und eine verminderte Innervation. Die Innervationsstärke soll sich auch bei Fieber ändern, wobei Stärke und Ausmaß mit der Schwere des Fiebers korrelieren. Schon nach vier Tagen Fieber soll die Innervation spärlich werden. Dagegen zeigt anhaltender Nahrungsentzug kaum Veränderungen und andere Krankheitsbilder unterschiedliche Veränderungen. Allgemein erleidet die Organinnervation aber entscheidende Veränderungen regressiver Natur durch pathologische Einwirkungen. Dadurch zeigt sich, dass das vermittelnde Nervenetz keine statische Bildung ist, sondern auf Veränderungen sehr empfindlich und dynamisch reagieren kann (Botar 1958).

Bei Stimulation des N. splanchnicus steigt die Cortisolsekretion in der Rinde auf das Doppelte an (Engeland und Gann 1989). Ausgelöst wird dieser Anstieg durch die Freisetzung von vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP) (Gaspo et al. 1995) und PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) in die Venen, die eine verstärkte hypothalamische CRH-Freisetzung und ACTH-Sekretion verursachen und so als zentraler Mechanismus die Sekretion von Glukokortikoiden in der Nebennierenrinde anregen (Nussdorfer und Malendowicz 1998).

2.3 Histologie der Nebennieren

Eine grundsätzliche Einteilung der Nebennieren in die Zonen der Rinde, Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis, und das Mark erfolgte bereits 1866 durch Arnold und hat bis heute Bestand. Die Unterteilung begründet Arnold durch den unterschiedlichen Gefäßverlauf und die Anordnung der Gefäße. Gottschau (1883a) beschreibt die Unterscheidung der einzelnen Schichten bei geringer Vergrößerung als deutlich einfacher denn bei großer Vergrößerung.

Die Lage einer weiteren Schicht, dem subkapsulären Blastem, von dem eine ständige Erneuerung der Rindenzellen aus erfolgen soll, ist in der Literatur umstritten. So platzieren sie Baker (1936) sowie Smollich und Michel (1992) in die tiefe Kapselschicht, Bachmann (1941), Matthias (1957) und Lindt (1963) zwischen Kapsel und Zona glomerulosa und Sinowatz (2000) in die äußere Schicht der Zona glomerulosa. Gottschau (1883a und 1883b) bezeichnet sie als Zona germinativa. Anderen Autoren zufolge befindet sich die Zone der Zellerneuerung und der Reservezellen zwischen der Zona glomerulosa und der Zona fasciculata und wird dort als sudanophobe Zone, Kompressionszone oder Zona intermedia bezeichnet (Nicander 1952, Dämmrich 1960, Hullinger 1978).

Auch zur Wanderung und Differenzierung der Zellen bestehen bis heute unterschiedliche Theorien:

1. Die Migrationstheorie

Gottschau (1883a und 1883b) beschreibt die Wanderung der Zellen von ihrer Entstehung unterhalb der Kapsel über die Differenzierung in der Zona fasciculata bis zu ihrem Abbau in der Zona reticularis und bezeichnete demzufolge die Zona glomerulosa als Keimschicht, die Zona fasciculata als Arbeitsschicht und die Zona reticularis als Abbauschicht. Hett (1926) stützt mit seinen Untersuchungen diese These.

Hullinger (1978) differenziert diese klassische Migrationstheorie durch seine Untersuchungen an Hunden. Seiner Ansicht nach wandern die Zellen von der Zona intermedia aus kapselwärts in die Zona glomerulosa und markwärts in die Zona fasciculata.

Seit dem Einsatz von radioaktiven Zellproliferationsmarkern gewinnt die ursprüngliche Darstellung von Gottschau (1883a und 1883b) wieder an Bedeutung (Zajicek et al. 1986).

2. Die Transformationsfeldtheorie

Einen anderen Erklärungsansatz unternahm Tonutti (1941a) mit seinem Modell des inneren und äußeren Transformationsfeldes, bei dem sowohl die Zona glomerulosa als auch die Zona reticularis als Reservezonen bei zunehmender funktioneller Beanspruchung (progressive Transformation) Zellen zu Gunsten der Zona fasciculata zur Verfügung stellen. Im Zuge der regressiven Transformation, bei abnehmenden Anforderungen, wird die Zona fasciculata wieder schmaler.

3. Die zonale Theorie

Grundlage dieser Theorie ist die Annahme, dass sich die Zellen jeder Rindenzone durch eigene Zellproliferation erneuern. Dieses Modell setzt eine niedrige Proliferationsrate voraus, um für eine funktionell-unabhängige Erhaltung zu sorgen (Swann 1940, Greep und Deane 1949).

2.3.1 Kapsel

Die Kapsel der Nebennieren (*Capsula fibrosa*) besteht aus einer bindegewebigen Schicht die elastische und glatte Muskelfasern enthalten kann (Trautmann 1931, Patzelt 1948). Die äußere Schicht enthält vorwiegend zellarmes, kollagenes Bindegewebe, während die innere Schicht aus zahlreichen Bindegewebszellen und Retikulinfasern besteht (Smollich und Michel 1992). Gelegentlich findet sich dort auch Pigment (Trautmann 1931). Nerven und Gefäße treten von außen durch die Kapsel in das Organ ein und verlaufen teilweise in Septen, welche von der Kapsel aus radiär in die Rindensubstanz ziehen (Smollich und Michel 1992, Sinowatz 2000).

2.3.2 Zona glomerulosa

Die Zona glomerulosa ist nach außen durch die Kapsel, nach innen durch die Zona fasciculata begrenzt und nimmt etwa 25% der Rindenfläche ein (Arnold 1866, Siegel 1982). Sie enthält knäuelartig gewundene Zellstränge, die auch als arkadenförmige Formationen beschrieben werden. Aus diesem Grund wird in der Literatur besonders bei Pferden und Fleischfressern auch von der „Zona arcuata“ anstelle von Zona glomerulosa gesprochen (Nicander 1952, Günther 1954, Welsch 2003). Die Zellen dieser Zone werden als Endokrinozyten bezeichnet (Smollich und Michel 1992). Ihre rundlich, ovalen Zellkerne sind im Verhältnis zu den Zellen der Zona fasciculata kleiner und färben sich dunkel an. Umgeben werden sie von einem azidophilen, feinkörnigen Zytoplasma, welches nur gering lipidhaltig ist (Arnold 1866, Holley 1965). Azidophile Granula in den Endokrinozyten sind nur beim Rind in der Zona glomerulosa zu beobachten. Bei anderen Tierarten erscheinen sie selten und befinden sich dann in den Zellen der Zona fasciculata (Smollich und Michel 1992).

2.3.3 Zona fasciculata

Rund 60% der Rinde werden durch gleichmäßige, senkrecht zur Kapsel verlaufende Stränge gebildet und als Zona fasciculata bezeichnet. Nach außen ist sie durch die Zona glomerulosa, nach innen durch die Zona reticularis begrenzt (Arnold 1866, Siegel 1982). Die einzelnen Zellsäulen bestehen gewöhnlich aus zwei Zellreihen.

Zwischen ihnen liegen zarte Bindegewebssepten und arterielle Gefäße (Matthias 1957, Sinowatz 2000). Zur Organmitte hin werden die Säulen kürzer, da sie von querverlaufenden Bindegewebsfasern zunehmend unterbrochen werden (Dhom 1981). Dämmrich (1960) unterscheidet zudem die Zellen der äußeren Zona fasciculata als helle und die der inneren Zona fasciculata als dunkle Zellen. Die Zellen enthalten zahlreiche Lipidtröpfchen mit teils schaumig wabiger Struktur, die vorwiegend aus Neutralfett und Cholesterinverbindungen bestehen und nach Herauslösung durch Alkohol auch als Spongiozyten bezeichnet werden (Smollich und Michel 1992, Sinowatz 2000). Je nach Funktionszustand und Alter kommt es vor allem in dieser Schicht der Nebenniere zu erheblichen Umbauvorgängen in Form von Verbreiterung und Zunahme des Zellvolumens auf Kosten von Zona glomerulosa und reticularis (Bachmann 1953, Smollich und Michel 1992).

2.3.4 Zona reticularis

Die innerste und mit 15% Anteil schmalste Schicht der Nebennierenrinde, die Zona reticularis, bildet die Grenzschicht zwischen Rinde und Mark und ist nicht immer von der Zona fasciculata deutlich abgrenzbar (Dämmrich 1960, Siegel 1982). Arnold (1866) beschreibt sie als gleichmäßig ausgespanntes Bindegewebsnetz, in dessen Maschen die Reticulariszellen liegen. Ihre Zellen sind etwas kleiner als die der Zona fasciculata und beinhalten ein intensiv azidophiles Zytoplasma und nur wenige Lipidtröpfchen (Sinowatz 2000). Vor allem bei älteren Tieren steigt die Menge an Lipofuszin, einem gelbbraunlichen, intrazellulären lipidhaltigen Pigment in dieser Schicht (Trautmann 1931). Auch zeigen sich hier zuweilen Pyknosen und Degenerationserscheinungen (Kolmer 1918, Matthias 1968).

2.3.5 Nebennierenmark

Die Zellen im Nebennierenmark unterteilen sich in chromaffine Zellen, so genannte Phäochromozyten und in die sympathischen Ganglienzellen. Beides sind Abkömmlinge von Sympathogonien, die während der Fetalphase aus der Neuralleiste einwandern (Nieberle und Cohrs 1962, Sinowatz 2000). Die chromaffinen Zellen sind nach Zugabe von Chromsalzen durch die Oxidation von

Kaliumdichromat (Zenkertsche Lösung) braun anfärbbar (Seiferle 1992, Lack et al. 2001). Bänder (1954) weist durch verschiedene Färbeverfahren zwei verschiedene chromaffine Zelltypen nach und nennt sie P-Zellen (pikrinophil) und F-Zellen (fuchsinophil). Er vermutet, dass die P-Zellen Adrenalin, die F-Zellen Arterenol (Noradrenalin) enthalten, kann dafür jedoch keinen Nachweis erbringen. Auch Smollich (1966 und 1967) kann die Existenz zweier Zelltypen nachweisen, sieht sich aber nicht in der Lage, diese als spezifische Adrenalin- und Noradrenalinbildner zu bezeichnen. Heute ist bekannt, dass sich im Zytoplasma der Markzellen zwei verschiedene Granulaarten befinden, die als Träger der Markhormone Adrenalin und Noradrenalin dienen. Adrenalinhaltige Zellen, sogenannte A-Zellen können elektronenmikroskopisch von noradrenalinhaltigen N-Zellen anhand ihrer Granula unterschieden werden. Die Granula von A-Zellen sind 100-200 nm groß und von einem weiten hellen Hof umgeben, wogegen die Granula der N-Zellen eine dichte Kernzone aufweisen, dunkler erscheinen und mit 200-300 nm deutlich größer sind. Die Anwesenheit beider Granulaarten innerhalb einer Zelle ist nur selten zu beobachten. Der Nachweis noradrenalinhaltiger Zellen im Lichtmikroskop kann durch Anwendung der Glutaraldehyd-Osmium-Tetroxid-Technik (Coupland 1964) erfolgen oder auf Grund einer positiven Reaktion mit Kaliumjodat (Sinowatz 2000, Smollich und Michel 1992).

Bei Hunden liegen die A- und N-Zellen in unregelmäßigen Komplexen ohne besondere Lokalisation nebeneinander, während bei Ungulaten eine bestimmte Anordnung zu erkennen ist (Smollich 1967). Zu diesem Ergebnis kommen auch Suzuki und Kachi (1996), die die Verteilungsmuster von A- und N-Zellen bei verschiedenen Tierarten mittels immunhistologischer Untersuchungen bestimmten.

Ein weiterer Typ chromaffiner Zellen im Nebennierenmark bilden sogenannte "small granule chromaffin cells" (SGC), die bei Haussäugetieren nur selten vorkommen (Kobayashi und Coupland 1993). Kajihara und Mitarbeiter (1978) beschreiben diese Zellen beim Hund mit relativ großen Granula von 100-200 nm Größe als mögliche Vorstufe von A- und N-Zellen.

Zwischen den Knäulen und netzartigen Strukturen der chromaffinen Zellen sind Geflechte aus sympathischen Nervenzellen eingestreut (Seiferle 1992). Diese können elektronenmikroskopisch in größere und kleinere Neuronen unterschieden werden (Kobayashi und Coupland 1993). Das Nebennierenmark wird als das größte Paraganglion des Körpers bezeichnet (Paraganglion suprarenale). Seine chromaffinen Zellen zählen zum APUD-System (amine precursor uptake and decarboxylation system), welches 1978 von Pearse beschrieben wurde (Pearse 1978, Seiferle 1992).

2.4 Funktion der Nebennieren

Im Jahr 1855 beschreibt Addison erstmals das klinische Bild der Bronzekrankheit, heute als Morbus Addison bekannt. Die Funktion der Nebennieren ist zu diesem Zeitpunkt noch völlig unklar. Die Lebensnotwendigkeit dieser Organe wird im Jahr 1856 von Brown-Séguard durch die Entfernung beider Nebennieren beim Meerschweinchen nachgewiesen. Die Tiere verenden ohne Ausnahme innerhalb der folgenden 1-4 Tagen nach dem Eingriff (Addison 1855, Brown-Séguard 1856).

In der folgenden Zeit forschen auch andere Mediziner (z.B. Schäfer und Oliver, Cybulski, Scymonowicz und Moore; aus Takamine 1902) auf diesem Gebiet und beobachten einen Anstieg des Blutdrucks nach Injektion von Nebennierenextrakt, finden aber nicht die verantwortliche Substanz für diese Reaktion. Im Jahr 1901 gelingt es Takamine und Aldrich unabhängig voneinander, das Nebennierenmarkhormon Adrenalin zu isolieren, welches in den kommenden 30 Jahren im Mittelpunkt der Literatur steht (Takamine 1902).

Guerrini beschreibt 1908 erstmals die kompensatorische Hypertrophie der rechten Nebenniere eines Hundes nach funktionellem Verlust des linken Organs (Guerrini 1908).

Zwischen 1936 und 1940 isolieren verschiedene Arbeitsgruppen um Wintersteiner, Reichstein und Kendall das Nebennierenrindenhormon Cortison. Reichstein entdeckt

auch die molekulare Struktur des Aldosterons und entwickelt cortisonhaltige Medikamente zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen. Für die „*Entdeckungen bei den Hormonen der Nebennierenrinde, ihrer Struktur und ihrer biologischen Wirkungen*“ erhält Tadeusz Reichstein 1950 zusammen mit Edward Calvin Kendall und dessen Mitarbeiter Philip Showalter Hench den Nobelpreis für Medizin.

2.4.1 Hormone des Nebennierenmarks

In den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks werden die Hormone Adrenalin und dessen Vorstufe Noradrenalin gebildet. Sie zählen zu den Katecholaminen und fungieren als Neurotransmitter im peripheren und zentralen Nervensystem. Ihre Synthese verläuft über die Hydroxylierung und Decarboxylierung der Zwischenstufen Tyrosin, Dopa und Dopamin. Die letztendliche Umwandlung von Noradrenalin in Adrenalin erfolgt durch die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase und benötigt eine hohe Glukokortikoidkonzentration, die durch das gemeinsame Gefäßsystem mit der Nebennierenrinde gewährleistet ist (Döcke 1994, Möstl 2000, Schmidt und Dahme 2007).

Holtz und Schümann (1950) beziffern den Gehalt an Katecholaminen auf Grund ihrer Untersuchungen an verschiedenen Tierarten mit 66% Adrenalin und 34% Noradrenalin. Beim Kaninchen und Meerschweinchen können sie kein Noradrenalin nachweisen. Spätere Untersuchungen zeigen deutlichere Unterschiede der einzelnen Spezies und beziffern den Adrenalinanteil bei Mensch und Pferd mit 80%, bei Rind und Hund mit 70%, bei Schaf und Ziege mit 65%, bei der Katze mit 60% und beim Schwein mit 50% (Verhofstad et al. 1989, Döcke 1994).

Die Wirkungen der Katecholamine sind vielfältig und unterstützen den Körper vorwiegend im Notfall und bei hohen Belastungen. Ihre Vermittlung verläuft über adrenerge Rezeptoren, wobei Noradrenalin überwiegend an alpha-Rezeptoren, Adrenalin zusätzlich an beta-1- und beta-2-Rezeptoren bindet. Adrenalin und Noradrenalin bewirken eine Vasodilatation an Herz und Gefäßen sowie eine

Vasokonstriktion in der Peripherie und steigern dadurch die Herzleistung und den Blutdruck. Zusätzlich stimulieren sie das Atemzentrum zur Erhöhung der Atemtiefe und aktivieren den Stoffwechsel in Hinblick auf die Energiegewinnung aus freien Fettsäuren und Glukose. Da Adrenalin deutlich potenter in seiner Wirkung ist als Noradrenalin steigern schon sehr geringe Mengen den Blutglukosespiegel. Gleichzeitig werden Organsysteme, die zur Überwindung der Notsituation nicht benötigt werden, gedrosselt. Dazu gehören der Verdauungs- und Genitaltrakt sowie die Nieren und die Haut. Da diese Hormone auch von extraadrenal gelegenen chromaffinen Zellen, z.B. in Paraganglien, produziert werden können sind die Hormone des Nebennierenmarks nicht lebensnotwendig (Döcke 1994, Möstl 2000, Schmidt und Dahme 2007).

2.4.2 Hormone der Nebennierenrinde

In der Nebennierenrinde werden drei verschiedene Stoffgruppen sezerniert: Das Mineralokortikoid Aldosteron, die Glukokortikoide Cortisol und Corticosteron sowie Prägstoffe, so genannte Sexualhormone, als Abbauprodukte der Glukokortikoide (Liebegott 1963). Zusätzlich werden verschiedene andere Stoffe, wie z.B. Vasopressin und Oxytocin, die eine parakrin regulatorische Rolle spielen sollen, in der Nebennierenrinde gebildet (Schmidt und Dahme 2007).

Die Grundsubstanz aller Rindensteroiden bildet das Cholesterin, welches entweder in der Nebenniere gebildet und in Fetttropfen gespeichert wird oder direkt aus dem Blut stammt. Eine weitere wesentliche Substanz für die Bildung von Rindenhormonen ist die Ascorbinsäure, das Vitamin C (Tonutti 1942, Liebegott 1963). Auch die Aktivität verschiedener Enzyme (v.a. Cytochrom p 450-Enzyme) in den einzelnen Rindenzonen ist für die Steroidsynthese essentiell (Stratakis und Bossis 2004).

2.4.2.1 Mineralokortikoide

Aldosteron, der Hauptvertreter der Mineralokortikoide, wird in der Zona glomerulosa der Nebenniere gebildet. Seine Aufgabe liegt in der Regulierung des Wasserhaushaltes durch Aufrechterhaltung der Natrium-Kalium-Bilanz. Es aktiviert

Natriumkanäle und veranlasst deren Neubildung in den apikalen Membranen der distalen Tubuli der Niere und den Enterozyten des distalen Colons. Dadurch steigt die Natrium-Rückresorption in den Nieren und im Colon, was zur Folge hat, dass Wasser dem Natrium folgt und so im Körper verbleibt. Gleichzeitig kommt es zu einer passiven Kalium-Sekretion in den distalen Tubuli und den Sammelrohren der Niere.

Bei Aldosteronmangel tritt durch sinkende Natriumkonzentration im Blut verstärkt Wasser aus dem Blut ins Gewebe und verursacht dadurch eine Blutdrucksenkung. Zusätzlich wird vermehrt Wasser ausgeschieden.

Reguliert wird die Aldosteronausschüttung über das Renin-Angiotensin-System (RAS) der Niere, hauptsächlich durch das Angiotensin II. Dieser Mechanismus verläuft unabhängig von der Hypophyse, die die Hormonproduktion der Nebennierenrinde durch Ausschüttung von ACTH (Adrenokortikotropes Hormon) reguliert. ACTH stimuliert die Aldosteron-Freisetzung nur kurz und in geringem Umfang (Liebegott 1963, Fromm und Hierholzer 2000, Möstl 2000, Schmidt und Dahme 2007).

In neuester Zeit zeigt Weber (2003), dass Aldosteron auch Einfluß auf Lymphozyten und Monozyten, und somit auf das Immunsystem hat.

2.4.2.2 Glukokortikoide

Glukokortikoide werden hauptsächlich in der Zona fasciculata gebildet, ihre Hauptvertreter sind Cortisol und Corticosteron. Die Wirkung dieser Steroide ist vielfältig und im gesamten Organismus von Bedeutung. Zu den wichtigsten Wirkungen der Glukokortikoide gehören die Erhöhung des Blutzuckerspiegels durch gesteigerten Glykogenabbau und Glukoneogenese aus Aminosäuren sowie die Beschleunigung des Eiweißabbaus in den Zellen und die Regulation des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels. Die Verminderung der zellulären Abwehr führt zu einer immunsuppressiven Wirkung. Darüber hinaus entfalten Glukokortikoide auch eine schwache mineralokortikoide Wirkung.

Vor allem bei Streß, der auch durch Hunger, Temperaturschwankungen oder Infektionen ausgelöst werden kann, sorgen Glukokortikoide für eine erhöhte Bereitstellung von Energie. Ausgelöst und reguliert wird die Ausschüttung über das Rückkopplungssystem der Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Im Hypothalamus wird CRH (Corticotropin-releasing hormon) gebildet, was die Sekretion von ACTH im Vorderlappen der Hypophyse bewirkt. ACTH veranlasst die erhöhte Abgabe von Glukokortikoiden der Nebennierenrinde. Diese hemmen bei Erreichen einer bestimmten Konzentration im Blut die weitere Freigabe von CRH (negativer Feedback) (Junqueira und Carneiro 1996, Möstl 2000, Sinowatz 2000).

Schon bald nach ihrer Entdeckung konnten Kortikosteroide synthetisch hergestellt und auch am Tier therapeutisch eingesetzt werden. Müller beschrieb 1958 eine gute Wirkung bei Dermatosen, Otitis externa und entzündlichen Reaktionen sowie Ekzemen beim Hund. Eine Besserung bei rheumatischen Arthritiden durch den Einsatz von Cortisol konnte er nicht bestätigen (Müller 1958).

Anders als bei anderen Tierarten erfolgt beim Hund keine gesteigerte Blutglukosekonzentration durch die Applikation von Kortikosteroiden. Grund dafür soll eine kompensatorische Insulinsekretionssteigerung im Pankreas des Hundes sein (Siegel 1982).

Da Glukokortikoide teilweise insulinantagonistisch wirken, ist vor allem bei langfristigen Cortisongaben die Auslösung eines Steroiddiabetes möglich. Als Ursache wird eine Erschöpfungsatrophie der Pankreasinseln angenommen (Siegel 1982, Schmidt und Dahme 2007).

2.4.2.3 Sexualhormone

In der Zona reticularis werden in geringen Mengen Androgene, also männliche Sexualhormone gebildet. Ihre Hauptvertreter sind DHEA (Dehydroepiandrosteron) und DHEAS (Dehydroepiandrosteronsulfat). Von der Nebenniere aus gelangen diese Hormone in ihre Zielgewebe und werden erst dort nach lokaler Umwandlung zu den

biologisch aktiven Substanzen Testosteron, Östron und Östradiol, wobei letztgenannte Vorstufen des Östrogens sind. Androgene haben eine anabole Wirkung und sorgen beim Menschen für die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Bartwuchs, Körperbehaarung und Stimmbruch) (Möstl 2000). Döcke (1994) beschreibt die Sekretionsrate bei den Haussäugetieren als so gering, dass deren anabole und virilisierende Wirkungen ohne physiologische Bedeutung sind. Die höchsten Konzentrationen von DHEA und DHEAS liegen bei Hund und Kaninchen vor, stammen jedoch vorwiegend aus den Hoden (Schiebinger et al. 1981).

2.4.3 Lehre vom Stress

Bis heute ist der Begriff "Stress" nicht generell und allgemein gültig definiert. Cannon beschreibt 1928 die übermäßige Ausschüttung von Adrenalin als Folge von Durst, Hunger und anderen nervösen Erregungen, z.B. Gefahr und bezeichnet diese Reaktionen als "Fight and Flight Syndrome".

2.4.3.1 Allgemeines Adaptationssyndrom

Selye (1936, 1953) stellt bei seinen Untersuchungen fest, dass der Körper bei schädlichen Reizen (z.B. Chemikalien, Kälte, Hitze, Strahlen, Traumen, übertriebene Muskelarbeit, Infektionen, Emotionen), immer die gleichen Reaktionen zeigt. Er definiert daraufhin "Stress" als "unspezifische körperliche Reaktionen auf die Einwirkung bestimmter Reize". Diese Erkenntnis bildet die Grundlage seines "allgemeinen Adaptationssyndroms", welches die Reaktionen des Körpers auf "Stress" in drei Phasen unterteilt:

1. Die Alarmreaktion

Unspezifische stressorische Einflüsse wirken auf den Hypophysenvorderlappen und bewirken die Ausschüttung von ACTH, welches neben anderen Wirkungen in direkter Linie die Freisetzung der Nebennierenhormone stimuliert. Schon in den ersten Minuten der "Stress-Situation" sezernieren die chromaffinen Zellen des

Nebennierenmarks vermehrt Adrenalin und Noradrenalin in das Gefäßsystem. Die Zellen der Nebennierenrinde geben ihre Sekretgranula in das Blut ab, entleeren den angehäuften Vorrat und hypertrophieren während der ersten Stunden. Der Cholesterolgehalt der Nebenniere sinkt.

Diese Alarmreaktion kann nicht dauerhaft aufrechterhalten werden und geht bei anhaltender Einwirkung des schädlichen Reizes in das "Stadium der Resistenz" über.

2. Stadium der Resistenz

Während dieser Phase passt sich der Körper durch nicht-spezifische systemische Reaktionen der veränderten Situation an. Diese Adaptation führt zu einer erhöhten Resistenz gegenüber dem auslösenden Faktor, senkt jedoch die Reaktionsfähigkeit auf andere Stressoren. In der Nebennierenrinde kommt es zu einer Hyperplasie der Zellen, wodurch der Gehalt an Sekretgranula und Lipiden wieder ansteigt. Die Glukokortikoidabgabe in dieser Phase ist von der Intensität des einwirkenden Reizes abhängig. Auch diese Anpassung ist zeitlich begrenzt und kann vom Organismus nicht dauerhaft aufrechterhalten werden. Bei andauernder Einwirkung des Stressors tritt das "Stadium der Erschöpfung" ein.

3. Stadium der Erschöpfung

Diese Phase stellt das Endstadium der Reaktion dar und ist durch den Verlust der erworbenen Adaptation gekennzeichnet. In der Nebennierenrinde kommt es zur Atrophie und zum vollständigen Lipidverlust.

Die gesteigerte Aktivität der Nebenniere während der Alarmreaktion steht im auffälligen Gegensatz zu den Involutionerscheinungen der übrigen Organe. Selye (1952) vermutet daraufhin, dass der Nebenniere eine wesentliche Funktion im Rahmen der Adaptationsmechanismen zur Überwindung der Stresssituation zukommt. Dabei beeinflusst vor allem der Funktionszustand der Nebennierenrinde maßgeblich den Ablauf der Adaptation.

2.4.3.2 Progressive und regressive Transformation

Auch Tonutti (1941a,1941b,1942,1946) beschäftigt sich mit der Anpassung der Nebenniere an erhöhte oder verminderte Leistungsanforderungen. Er definiert die Zona glomerulosa zusammen mit dem peripheren Anteil der Zona fasciculata als äußeres Transformationsfeld und den inneren Anteil der Zona fasciculata und die Zona reticularis als inneres Transformationsfeld. Darüber hinaus prägt er die Begriffe der progressiven und regressiven Transformation, die die Umbauvorgänge der Nebennieren bei wechselnden Anforderungen beschreibt.

1. Progressive Transformation

Im Rahmen der progressiven Transformation, z.B. durch längerdauernde ACTH-Wirkung ("Stress") erfolgt eine Hypertrophie und Hyperplasie aller Rindenschichten. Dabei wird die Nebenniere größer und schwerer und die einzelnen Zonen sind weniger deutlich abgrenzbar. Die Zellen der Zona glomerulosa und der Zona reticularis gleichen sich, im Sinne einer vermehrten Bereitstellung sekretions-tauglichen Parenchyms, den Zellen der Zona fasciculata an. Dadurch steigt auch die Speicherfähigkeit von Lipiden.

2. Regressive Transformation

Bei sinkenden Leistungsanforderungen, z.B. durch längerdauernden Ausfall der ACTH-Wirkung, kommt es zur regressiven Transformation. Gekennzeichnet ist dieser Umbau durch die Atrophie der Rindenzonen, vor allem der Zona fasciculata, wodurch die Zona glomerulosa und die Zona reticularis verbreitert scheinen. Als Folge dieser Umstrukturierung sinkt die Lipidspeicherfähigkeit der Zellen, die Dicke der Kapsel nimmt zu und der Anteil an Bindegewebe in der Rinde steigt.

Diese beiden Theorien bilden noch heute die Grundlage der "Stress"-Forschung.

2.5 Pathologie der Nebennieren

2.5.1 Postmortale Veränderungen der Nebennieren

Die Nebennieren unterliegen schon frühzeitig postmortalen Veränderungen. In der Rinde können betroffenen Gebiete kernlos mit nekroseähnlichem Charakter erscheinen, wobei die Zellgrenzen verhältnismäßig lange darstellbar bleiben (Matthias 1968). Die Zona glomerulosa und die Marksubstanz unterliegen einer baldigen Autolyse, die sich in einer von aussen nach innen fortschreitenden Erweichung des Parenchyms zeigen. Optisch erscheinen die Zellkerne schwimmend in rundlich scharf begrenzter Flüssigkeit (Arnold 1866). Eine postmortale Hypostase kann auch in den Nebennieren beobachtet werden (Matthias 1968). Hyperämien in der Zona reticularis sollen durch die Tötungsart bedingt sein (Dämmrich 1960).

2.5.2 Fehlentwicklungen

Das vollständige Fehlen einer Nebenniere (Agenesie) beim Hund wird selten beschrieben. Almeyew (Zitat Cohrs 1962) berichtet von einem Fall, ebenso Cohrs (1962). Die Agenesie betrifft beim Hund meist das linke Organ (Fuchs 1986).

Verdoppelungen und Verschmelzungen, wie sie beim Mensch vorkommen, sind beim Hund nicht beschrieben (Cohrs 1962). Harley (1858) will vier vollständige Nebennieren bei einem Schaf beobachtet haben. Ungeklärt bleibt, ob es sich dabei nicht um eine Teilung durch komplette Abschnürungen in der Furche der Vena phrenicoabdominalis handelt, oder um akzessorische Nebennieren, wie sie Berg (1961) bei einem Hund beobachtet.

Zusätzliche Ansammlungen aus Nebennierenzellen, sogenannte akzessorische Nebennieren, werden in zwei Kategorien unterschieden:

1. Beinebennieren

Sie bestehen aus Rinde und Mark, sind beim Hund stecknadelkopf- bis erbsengroß

und befinden sich vornehmlich in der Nähe der Nebennieren, im Plexus solaris oder im Plexus pampiniformis. Beim Hund kommen sie nur sehr selten vor (Schwarze 1941, Fuchs 1986). So sind nur zwei Fälle von Stewart (1929) und Berg (1961) beschrieben.

2. Beizwischennieren

Diese Art akzessorischer Nebennieren bestehen nur aus Rindenzellen, wobei diese beim Hund typisch angeordnet oder unregelmäßig verteilt sein können. Die bis haselnußgroßen, gelblichen Gebilde liegen in der Umgebung der Nebennieren, im Hilusgewebe der Nieren, im retroperitonealen Bindegewebe bis hin zum Becken, in den Nervengeflechten, in Leber und Pankreas und im großen Netz. Eine interrenale Lage ist nur beim Mensch nachgewiesen (Schwarze 1941, Cohrs 1962).

2.5.3 Funktionsstörungen der Nebennieren

2.5.3.1 Unterfunktion

Die Unterfunktion der Nebennieren bezieht sich in der Regel auf die Nebennierenrinde und wird als Hypoadrenokortizismus bezeichnet. Eine Unterfunktion des Nebennierenmarks ist klinisch irrelevant, da die Produktion von Katecholaminen vom sympathischen Nervensystem und den Paraganglien kompensiert wird (Siegel 1982, Schmidt und Dahme 2007). Hunde reagieren im Vergleich zu anderen Tierarten besonders empfindlich auf den Ausfall der Nebennierenrinde (Freudiger und Lindt 1958).

2.5.3.1.1 Primärer Hypoadrenokortizismus - Morbus Addison

Als primärer Hypoadrenokortizismus (Morbus Addison) wird die Zerstörung der Rindensubstanz infolge von Trauma, Tumor, Intoxikation oder Amyloidose bezeichnet. In früheren Zeiten zeigte sich das Krankheitsbild häufig auch bei Tuberkulose (Büchner 1950). Heute ist die Insuffizienz meist idiopathisch bedingt (Freudiger und Lindt 1958) und betrifft gewöhnlich jüngere Hunde zwischen 1 und 3

Jahren (Siegel 1982). Auch hochgradige Blutungen infolge einer Septikämie, beim Menschen als Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom bekannt (Rieger 1951), führen zum akuten Ausfall der Rindenfunktion (Siegel 1982). Fälle von Nekrosen der Nebennierenrinde sind beim Hund selten beschrieben (Kelly 1965). Längere therapeutische Steroidapplikationen führen zu einer Inaktivitätsatrophie, die in der Regel reversible ist (Tonutti 1941b).

Klinisch zeigen sich neben unspezifischen Symptomen (Lethargie, Schwäche, Diarrhoe und Vomitus) eine Hyponatriämie, Hypochlorämie und Hyperkaliämie sowie eine metabolische Azidose, die durch den Ausfall der Mineralokortikoide aus der Zona glomerulosa bedingt sind (Schmidt und Dahme 2007). Trotz fehlender Glukokortikoide scheinen Hunde bei intaktem Renin-Angiotensin-System ihre Blutglukosekonzentration und den Blutdruck aufrecht erhalten zu können (Fuchs 1986). Als Folge des Kortikoidmangels ist aber die Ausprägung eines Megaösophagus bei diesen Tieren möglich (Schmidt und Dahme 2007). Addison beschrieb diese Symptome 1855 zunächst als Bronzkrankheit, da beim Menschen, neben den oben genannten Symptomen, zusätzlich eine deutliche Hyperpigmentierung der Haut auftritt, die bei Hunden jedoch nicht beobachtet werden kann (Hadlow 1953, Freudiger und Lindt 1960). Bei plötzlich auftretender Belastung kann es infolge der verminderten Anpassungsfähigkeit der Nebenniere zur sogenannten Addison-Krise kommen (Schmidt und Dahme 2007).

Der ACTH-Spiegel sowie der Spiegel des Melanozytenstimulierenden Hormons (MSH) sind bei der primären Form regulativ erhöht und bieten dadurch die Möglichkeit der klinischen Unterscheidung zur sekundären Insuffizienz (Schmidt und Dahme 2007).

2.5.3.1.2 Sekundärer Hypoadrenokortizismus

Der sekundäre Hypoadrenokortizismus wird durch eine hypothalamisch-hypophysäre Störung und einen daraus bedingten ACTH-Mangel ausgelöst. Die resultierende verminderte Produktion von Glukokortikoiden führt zur Atrophie der Zona fasciculata

und der Zona reticularis. Die Zona glomerulosa ist nicht betroffen. Auch die sekundäre Form kann iatrogen durch langfristige Steroidgaben ausgelöst werden, da eine hohe Steroidkonzentration im Blut die Ausschüttung von ACTH verhindert (Marshak et al. 1960, Siegel 1982).

Die klinischen Symptome gleichen denen des primären Hypoadrenokortizismus mit Ausnahme der fehlenden Hyponatriämie und Hyperkaliämie, da die Aldosteronproduktion unverändert ist (Siegel 1982).

Thompson und Mitarbeiter (2007) dokumentieren aus einem Zeitraum von 20 Jahren 46 Fälle von Hypoadrenokortizismus, von denen 35 Hunde ein Glukokortikoiddefizit (GDH) und 11 Hunde zusätzlich ein Mineralokortikoiddefizit (MGDH) aufweisen. Ihre Ergebnisse belegen, dass Hunde mit reinem Glukokortikoidmangel deutlich länger Symptome bis zur Diagnosestellung zeigen und im Schnitt älter sind als Tiere mit zusätzlichem Mineralokortikoiddefizit (Thompson et al. 2007).

2.5.3.2 Überfunktion

Die Überfunktion der Nebenniere ist gekennzeichnet durch eine pathologisch erhöhte Hormonproduktion. Dabei kann jede Rindenzone sowie das Mark einzeln und unabhängig von einer Überfunktion betroffen sein (Schmidt und Dahme 2007).

2.5.3.2.1 Hyperaldosteronismus

Als Hyperaldosteronismus wird die übermäßige Produktion von Aldosteron bezeichnet und je nach Ursache in primär und sekundär unterteilt.

1. Primärer Hyperaldosteronismus

Hierbei wird die Aldosteron-Überproduktion durch endokrin aktive Tumore, meist Adenome, selten Karzinome, verursacht (Schmidt und Dahme 2007). Die auch als Conn-Syndrom bezeichnete Erkrankung wurde erstmals 1955 beim Mensch beschrieben (Conn und Arbor 1955). Klinisch zeigen sich Polydipsie, Polyurie,

Muskelschwäche, Müdigkeit und Hypertonie, die zu Tachykardien und Arrhythmien führen können (Schmidt und Dahme 2007).

In der Literatur sind nur wenige Fälle von primärem Hyperaldosteronismus beschrieben:

Breitschwerdt und Mitarbeiter dokumentieren 1985 den Fall eines 8-jährigen männlich-kastrierten Yorkshire-Terriers mit erhöhter Plasma-Aldosteronkonzentration, Hypertonie, Hypernatriämie, gesenkter Natriumausscheidung, Hypokaliämie und gesteigerter Kaliumausscheidung. In der knotig veränderten rechten Nebenniere zeigte sich postoperativ eine Hyperplasie der Zona glomerulosa (Breitschwerdt et al. 1985).

Einen ähnlichen Befund beschreiben Johnson und Mitarbeiter bei einem 11-jährigen männlich-kastrierten Springer Spaniel (Johnson et al. 2006).

Von einem untypischen Fall berichten Rijnberk und Mitarbeiter. Betroffen war hier die linke Nebenniere eines 10-jährigen männlich-kastrierten Pointer, der eine Polyurie als Leitsymptom zeigte und dessen weitere Blutwerte nur gering verändert waren (Rijnberk et al. 2001).

2. Sekundärer Hyperaldosteronismus

Die Ursachen des sekundären Hyperaldosteronismus liegen extraadrenal in der pathologisch gesteigerten Aktivität von Renin, bzw. des Renin-Angiotensin-Systems. Mögliche Auslöser dafür können z.B. Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder Diabetes insipidus sowie diverse andere Grunderkrankungen sein. Klinisch ähnelt das Bild dem des primären Hyperaldosteronismus mit dem Leitsymptom der Hypertonie (Schmidt und Dahme 2007). Desweiteren kann eine gesteigerte Reninkonzentration auch durch eine erblich bedingte Hyperplasie im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife verursacht werden. Dieses sogenannte Bartter-Syndrom ist bislang nur beim Mensch beschrieben (Amirlak und Dawson 2000).

Ebenso nur beim Menschen dokumentiert ist der sogenannte Pseudo-Conn, der auf übermäßigen Lakritzgenuß, welches aldosteronähnliche Wirkstoffe enthält, zurückzuführen ist (Schmidt und Dahme 2007).

2.5.3.2.2 Hyperkortisolismus

Der Überbegriff Hyperkortisolismus beschreibt die pathologisch erhöhte Produktion und Sekretion von Glukokortikoiden. Dieser Zustand kann ursächlich durch Neoplasien in der Hypophyse oder der Nebenniere, aber auch durch Störungen innerhalb der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und des angeschlossenen Regelkreises sowie iatrogen ausgelöst werden (Siegel 1982, Kaufmann 1984b).

Hunde sind von dieser Erkrankung deutlich häufiger betroffen als Menschen und Katzen (Feldman und Nelson 1994).

Typische Symptome einer erhöhten Produktion mit Glukokortikoiden beim Hund sind Osteoporose, Alopezie, Pyodermie, Hyperkeratose, Adipositas, Keimdrüsenatrophie, Epithelkörperchenaktivierung, Kalkablagerungen in den Nieren sowie Hyperglykämie mit Inselatrophie (Dämmrich 1963).

1. Primär hypophysärer Hyperkortisolismus - Morbus Cushing

Der Anfang des 20. Jahrhunderts erstmals von Harvey Williams Cushing beschriebene und später nach ihm benannte Hyperkortisolismus wird durch einen funktionell aktiven Hypophysentumor verursacht. Dieser sezerniert in großen Mengen ACTH und initiiert dadurch sekundär die Produktion und Abgabe von Glukokortikoiden in der Zona fasciculata, welche daraufhin hypertrophiert. Der negative Rückkopplungsmechanismus, der regulär die ACTH-Bildung bei einer erhöhten Cortisonkonzentration im Blut hemmt, bleibt unwirksam (Siegel 1982).

Betroffen sind vor allem Hunde mittleren bis hohen Alters, bei denen diese Erkrankung in neuerer Zeit auch als "Pituitary-dependent Hyperadrenocorticism" (PDH) bezeichnet wird (Peterson 2001). Die Häufigkeit ihres Vorkommens

gegenüber hormonell aktiven Nebennierenrindentumoren liegt bei 80-85% (Döcke 1994, Feldmann und Nelson 1996).

Die Unterscheidung von Hypophysen- und Nebennierenrindentumoren erfolgt vorzugsweise über Ultraschall, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie, da Vorbericht, klinische Untersuchung, Blut- und Urinanalyse sowie ACTH-Stimulationstest und Low-dose-dexamethasone-Test nur eine unspezifische Diagnose eines Hyperadrenokortizismus ermöglichen (Reusch und Feldmann 1991, Meij et al. 2002).

Therapeutisch stehen eine medikamentelle Behandlung mit Mitotan, Ketokonazol oder L-Deprenyl oder eine Hypophysenektomie zur Verfügung (Peterson 2001, Meij et al. 2002).

2. Primär adrenaler Hyperkortisolismus - Cushing-Syndrom

Diese Form des Hyperkortisolismus wird durch einen Tumor in der Nebennierenrinde verursacht. Häufig handelt es sich dabei um einseitig auftretende Adenome in der Zona fasciculata. Selten treten diese Tumore beidseitig auf oder sind von maligner Natur (Karzinome) (Kaufmann 1984a). Die erhöhte Glukokortikoidproduktion erfolgt durch den funktionell aktiven Tumor. Über den negativen Rückkopplungsmechanismus hemmt die gesteigerte Cortisonkonzentration im Blut die Ausschüttung von ACTH aus der Hypophyse, welches eine Inaktivitätsatrophie der nicht tumorösen Zellen der Zona fasciculata zur Folge hat (Feldmann und Nelson 1995). Da es sich in der Regel um einseitige Tumore handelt ist eine Nebennierenektomie als wirksame Therapie angezeigt (Kaufmann 1984a).

Diese im Vergleich zur PDH mit 15-20% eher selten auftretende Erkrankung betrifft ebenso hauptsächlich mittelalte bis alte Hunde (Feldmann und Nelson 1996). Dabei sollen Pudel, Dachshunde, Boston Terrier und Boxer häufiger als andere Hunderassen betroffen sein (Kaufmann 1984a).

3. Ektopes Cushing-Syndrom

Die auch als paraneoplastisches Cushing-Syndrom bezeichnete Erkrankung wird durch ACTH-synthetisierende Tumore verursacht, deren Lokalisation außerhalb der Hypophyse und der Nebenniere liegen. Beispiele hierfür können ein Thymom, ein Bronchialkarzinom oder ein Pankreaskarzinom sein. Ein ektopes Cushing-Syndrom wird bei Hunden nur sehr selten beobachtet (Schmidt und Dahme 2007).

4. Iatrogenes Cushing-Syndrom

Ein iatrogenes Cushing-Syndrom kann durch langfristige Kortisongabe, aber auch durch einmalige Applikation eines Langzeit-Kortikoids entstehen. Der negative Feedback-Mechanismus unterdrückt dabei die endogene Freisetzung von Glukokortikoiden aus der Zona fasciculata, da durch hohe Kortisonkonzentrationen im Blut die ACTH-Ausschüttung gehemmt wird (Kaufmann 1984b). Der Einsatz von ACTH-Präparaten über einen längeren Zeitraum stimuliert die Zona fasciculata zur erhöhten Steroid-Produktion. Auch hierbei wird der negative Rückkopplungsmechanismus außer Kraft gesetzt (Schmidt und Dahme 2007). Die durch Kortisongabe entstehende Inaktivitätsatrophie bzw. durch ACTH-Applikation verursachte Hypertrophie der Nebennierenrinde sind in der Regel reversibel und können durch langsames Ausschleichen der Medikamente behoben werden (Tonutti 1941b).

2.5.3.2.3 Hyperandrogenismus - Adrenogenitales Syndrom

Das adrenogenitale Syndrom (AGS) gehört zu der Gruppe der autosomal rezessiv vererbten Krankheiten und resultiert auf einem Enzymdefekt (21-Hydroxylase), welches eine reguläre Kortisonproduktion in der Nebennierenrinde verhindert (Torresani und Biason-Lauber 2007). In Folge einer gesteigerten ACTH-Produktion (neg. Feedback) kommt es zu einer erhöhten Sekretion von Androgenen aus der Zona reticularis. Klinisch zeigen sich eine Virilisierung beim weiblichen Geschlecht sowie eine sogenannte Pseudopubertas praecox beim männlichen Geschlecht (Gebauer und Linke 1951). Beim Hund konnte dieses Krankheitsbild noch nicht beobachtet werden (Gebauer und Linke 1951, Schmidt und Dahme 2007).

2.5.3.2.4 Überfunktion des Nebennierenmarks

Überfunktionszustände im Nebennierenmark werden durch Phäochromozytome (siehe auch 2.5.7.2.) hervorgerufen, die Katecholamine sezernieren (Fuchs 1986). Klinisch zeigen sich Hypertonie und Hypermetabolismus mit Hyperglykämie, Glukosurie und eine verminderte Glukosetoleranz (sekundärer Diabetes mellitus) (Schmidt und Dahme 2007).

2.5.4 Stoffwechselstörungen

2.5.4.1 Amyloidablagerung

Im Zuge einer generalisierten Amyloidose des Hundes sind häufig auch die Nebennieren betroffen (Fuchs 1986). In diesem Fall zeigt sich die Ablagerung von Amyloid in Form von dicken Ummantelungen der Kapillaren in der Zona fasciculata und der Zona reticularis. Die Zellen in diesem Bereich gehen durch Druckatrophie zugrunde (Matthias 1968). Dämmrich (1960) dokumentiert den seltenen Fall von Amyloidablagerungen in der Zona glomerulosa. Die oben beschriebene Form der generalisierten Amyloidose kann bei verschiedenen Hunderassen beobachtet werden und steht in direktem Zusammenhang mit chronischen, entzündlichen oder tumorösen Erkrankungen. Sie wird daher auch als sekundäre oder reaktive Amyloidose bezeichnet. Daneben gibt es beim Chinesischen Shar-Pei auch eine hereditäre, primäre Form, die ohne erkennbare Grunderkrankung auftritt und vor allem durch hochgradige Ablagerungen in den Nieren zum Tod führt (Kamenica und Hermanns 2006).

2.5.4.2 Verkalkung

Die Anzahl von Verkalkungen in Hunde-Nebennieren ist, anders als bei Katzen (Müller 2005), sehr gering. Sie liegen in der Zona reticularis und dem Mark und haben keine offensichtlichen Vorläufer, wie z.B. Nekrose, Amyloid oder mukoide Degeneration. Ihre Ursache und Pathogenese ist ungeklärt (Ross et al. 1955).

Gelegentlich können im Mark konzentrisch geschichtete Körperchen beobachtet werden, die aus Kalk und Protein bestehen (Schmidt und Dahme 2007).

2.5.4.3 Pigmentierung

In den Nebennieren von Hunden können sich verschiedene Pigmente ablagern. Hämosiderin findet sich als Abbauprodukt nach Blutungen und in stark hyperämischen Gebieten, vorwiegend aber in der Zona reticularis (Liebisch 1954, Matthias 1968). Ebenfalls in der inneren Rindenschicht kommen mit zunehmendem Alter der Tiere dunkelbraune Lipofuszinablagerungen vor (Fuchs 1986, Schmidt und Dahme 2007). Eine partielle Melanose der Kapsel wird nur bei Rind (Smollich 1958) und Pferd angetroffen (Schmidt und Dahme 2007).

Ungeklärt ist nach wie vor die chemische Struktur der gelbbraunen bis schwarzbraunen Pigmentgranula die vorwiegend in der Zona reticularis vorkommen. Bei einzelnen Tierarten (z.B. Schwein) tritt diese Veränderung erst mit zunehmendem Alter auf. Bei anderen Tieren (z.B. Pferd, Ratte) ist das Pigment schon früher vorhanden und nimmt mit dem Alter der Tiere fortschreitend zu. Hochgradige Ansammlungen können sogar den Zellkern der Zelle verdecken (Matthias 1968). Bachmann (1953) sieht das Pigment in Beziehung mit Lipidvakuolen, die stets nebeneinander vorkommen.

2.5.4.4 Lipidablagerung

Degenerative Verfettungen der Rindensubstanz werden bei Hunden nicht beobachtet. Bei älteren Tieren sind submiliare herdförmige Verfettungen von Fasciculatazellen beschrieben, die mit Nekrobiose und Zerfall einhergehen. Ähnliche Veränderungen zeigen sich auch an akzessorischen Rindenknötchen und knotigen Hyperplasien, wobei durch Verflüssigung des Detritus Zysten entstehen können (Cohrs 1962).

2.5.5 Veränderungen durch entzündliche Prozesse

Entzündungen der Nebennieren, meist der Rindenzonen, können bei Infektionskrankheiten, wie Staupe, Hepatitis contagiosa canis (HCC) oder Tollwut sowie bei schweren chronische Erkrankungen, z.B. Nephritiden, beobachtet werden. Die häufig auftretende Verminderung von Lipiden, Hyperämie und Leukozyteninfiltration sowie die Verbreiterung der Zona fasciculata und die Verschmälerung der Zona glomerulosa erinnern dabei an das Bild einer progressiven Transformation (siehe auch 2.4.3.2.) (Günther 1948, Thieme 1955, Matthias 1957).

Andere Erkrankungen, wie zum Beispiel Diplo- und Streptokokkenseptikämie, beim Mensch auch als Waterhouse Friderichsen Syndrom bekannt, Ileus, Pyometra und Tuberkulose können zu irreversiblen Gewebsschädigungen und in deren Folge zu einer Nebennierenrinden-Insuffizienz führen (Freudiger und Lindt 1958, Cohrs 1962).

Hadlow (1953) beschreibt drei Fälle von kortikaler Nebennierenatrophie bei Hunden. Dabei sind die einzelnen Rindenzonen teilweise vollständig atrophiert, so dass die Kapsel direkt an das Mark grenzt. Beim Menschen sind ähnliche Veränderungen unter dem Begriff Autoimmun-Adrenalitis, einer der möglichen Ursachen eines Morbus Addison, beschrieben (Hadlow 1953).

Entzündliche Veränderungen der Nebennierenrinde beim Hund können auch iatrogen begründet sein. Trilostane, ein Medikament zur Behandlung von Hyperadrenokortizismus, kann eine Nebennierenrinden-Nekrose mit reaktiver Entzündung und Fibrose verursachen. Auch kortikale Blutungen wurden in diesem Zusammenhang beobachtet (Chapman et al. 2004, Reusch et al. 2007).

2.5.6 Regeneration, Hypertrophie und Hyperplasie

Eine Regeneration der Nebennieren ist nur in geringem Umfang möglich. Nach einseitiger Entnahme der Nebenniere, z.B. auf Grund eines Rindenzonkarzinoms, oder nach Zerstörung des Organs infolge pathologischer Prozesse, erfolgt eine kompensatorische Hypertrophie der verbliebenen Nebenniere. Eine gesteigerte

Funktionsleistung als Folge verschiedenster Belastungen und Anforderungen verursacht ebenfalls eine Hypertrophie und darüberhinaus eine Hyperplasie der Nebennieren (Matthias 1968). Auch ein basophiles Adenom der Hypophyse oder die Applikation von ACTH können zu diesen Veränderungen führen (Dämmrich 1959). Besonders beim Hund treten knotige Hyperplasien in der Nebennierenrinde auf. Diese geschwulstähnlichen, hirse- bis haselnußgroßen Zubildungen finden sich häufig beidseitig vor allem bei Tieren über 10 Jahren. Ihr gemischtzelliger Aufbau ähnelt meist den Zellen der Zona fasciculata und der Zona reticularis und zeichnet sich durch einen erhöhten Lipidgehalt aus. Hyperplasien der Zona glomerulosa kommen seltener vor.

Die Lage der Knötchen ist nicht auf die einzelnen Rindenzonen beschränkt, ebenso können Mark und Kapsel betroffen sein (Commichau 1927). Dämmrich (1960) unterteilt die Knötchen der Kapsel entsprechend ihrer Lage in sub-, intra- und perikapsulär und folgt damit Smollich, der eine derartige Unterteilung bereits 1958 beim Rind vorgenommen hatte. Die Knötchen können isoliert, von der Rinde abgeschnürt, oder durch einen dünnen Stiel mit der Rinde verbunden vorkommen (Commichau 1927).

Die Entstehungsursachen der knotigen Hyperplasien sind bis heute nicht eindeutig geklärt. In der Literatur finden sich verschiedene Theorien: Cohnheim (Zitat Commichau 1927) vermutet embryonal isolierte Zellkeime, wogegen Albrecht (1904) Strukturanomalien für ihr Entstehen verantwortlich macht. Commichau (1927) streitet diese Möglichkeiten nicht ab, sieht aber ihre Ursache eher in einer kompensatorischen, regenerativen Zellwucherung auf Grund eines nicht mehr funktionell vollwertigen, alternden Rindengewebes. Eine Entstehung als Folge anderer pathologischer Zustände schließt er aus. Dämmrich (1960) vermutet, dass sie als Ersatz für die verdrängten Glomerulosa-Zellen dienen, da die Anzahl der Kapselknötchen bei fortgeschrittener Verformung und Verschmälerung der Zona glomerulosa steigt.

Die Abgrenzung von knotigen Hyperplasien zu Nebennierenrinden-Adenomen gestaltet sich schwierig, da ihr Übergang zuweilen fließend ist (Tamaschke 1955). Dämmrich (1960) schlägt daher vor, Knötchen mit strangförmiger, fascicularis-ähnlicher Struktur als knotige Hyperplasien und die Anordnung der Zellen in soliden Ballen und Zapfen als Rindenadenome zu bezeichnen. Knotige Hyperplasien kommen gewöhnlich bilateral an verschiedenen Lokalisationen (Kapsel, Rinde, Mark) der Nebennieren vor und sind in der Regel nicht kapsulär begrenzt (Capen 2002).

Klinisch zeigen knotige Hyperplasien keine Symptome und geben auch keinen Hinweis auf andere krankhafte Veränderungen (Commichau 1927).

2.5.7 Tumore

Bei Hunden sind Tumore in der Nebenniere nicht selten. Unterschieden wird zwischen endokrin aktiven und inaktiven Wucherungen sowie zwischen metastasierenden und nicht metastasierenden Tumoren. Metastasen von malignen Tumoren finden sich vorwiegend in der Lunge oder als Gefäßembolien (Lindt 1963). Metastasen anderer Geschwülste sind in den Nebennieren selten beschrieben (Lázló 1941a, 1941b und 1941c). Häufig zeigen sich Tumore der Nebennieren als Zufallsbefunde einer Sektion, da nur endokrin aktive Neoplasien klinische Symptome erzeugen (Tamaschke 1955). Eine Rasseprädisposition für multiple endokrine Tumore zeigt sich beim Boxer (Peterson 1982). Nebennierenrindentumore finden sich bevorzugt bei Pudel, Dackel, Deutscher Schäferhund, Labrador Retriever, Pointer und Terrier-Rassen (Reusch und Feldman 1991, Feldman und Nelson 1996).

2.5.7.1 Tumore der Nebennierenrinde

Die Tumore der Nebennierenrinde teilen sich in Adenome, Karzinome und Myelolipome (Capen 2002). Insgesamt machen sie ca. 0,9% aller Tumoren beim Hund aus (Priester 1980).

1. Adenome

Als Adenome werden gutartige Zellansammlungen in der Nebennierenrinde bezeichnet. Sie bestehen in der Regel aus gut differenzierten steroidproduzierenden Zellen, die den Zellen der Zona fasciculata und der Zona reticularis ähneln. Die Zellen sind in breiten Trabekeln oder Nestern angeordnet, die von schmalen vaskulären Zwischenräumen abgegrenzt werden. Ihr Lipidgehalt ist gegenüber normalen Rindenzellen deutlich erhöht. Eine dünne Bindegewebsschicht grenzt die Adenome vom übrigen Rindenparenchym ab. Charakteristisch für kortikale Adenome beim Hund ist eine extramedulläre Hämatopoese mit Ansammlungen von Megakaryozyten und Zellen der roten Reihe innerhalb des Tumors. Im Zentrum großer Adenome finden sich nekrotische Areale und Blutungen (Capen 2002). Im Gegensatz zu knotigen Hyperplasien kommen Nebennierenrinden-Adenome meist unilateral und solitär vor (Fuchs 1986). Vor allem ältere Tiere ab 8 Jahre sind betroffen (Capen 2002).

Endokrin aktive Adenome verursachen durch eine gesteigerte Glukokortikoidproduktion klinische Symptome im Sinne eines Cushing-Syndroms (siehe auch 2.5.3.2.2). Dieses Krankheitsbild ist beim Hund zahlreich in der Literatur beschrieben. Dabei sind Hündinnen etwas häufiger als Rüden betroffen. Bei einseitigem Vorkommen ist eine chirurgische Entfernung der betroffenen Nebenniere angezeigt, die Prognose auf Grund möglicher postoperativer Komplikationen aber als vorsichtig zu betrachten (Reusch 2000).

2. Karzinome

Karzinome weisen, im Gegensatz zu Adenomen, eine höhere Anzahl von pleomorphen Zellen auf, die durch fibrovaskuläre Stränge verschiedener Breiten in Gruppen aufgeteilt sind. Die großen, vielflächigen Tumorzellen haben einen blasenförmigen Kern und ein vakuolisiertes Zytoplasma. Die ursprüngliche Struktur der Nebennierenrinde wird im Bereich des Karzinoms vollständig zerstört. Durch die Ruptur von dünnwandigen Gefäßen entstehen Blutungen innerhalb des Tumors (Capen 2002). Die Häufigkeit von Karzinomen beim Hund ist vergleichbar mit dem

Auftreten von Rindenadenomen. Ihre histologische Abgrenzung zu den gutartigen Tumoren gestaltet sich oft problematisch, da nur Kapsel- oder Gefäßinvasionen einen direkten Hinweis geben. Tendenziell werden Karzinome größer als Adenome und neigen zur Invasion des benachbarten Gewebes sowie zur hämatogenen Metastasierung in die Lunge und die Leber (Reusch 2000).

3. Myelolipome

Myelolipome sind gutartige und endokrin inaktive Tumore, die aus gut ausdifferenziertem Fettgewebe und hämatopoetischen Zellen der lymphatischen und myeloischen Reihe bestehen (Capen 2002). Sie werden heute als regressiv veränderte Rindenknotten betrachtet (Schmidt und Dahme 2007). Ihr Vorkommen beim Hund ist selten. Tursi und Mitarbeiter (2005) berichten von dem Fall einer 11-jährigen Labrador-Hündin mit vorberichtlicher Lebererkrankung und Schwellung der linken Nebenniere. Sie diagnostizieren ein unilaterales kortikales Myelolipom mit medullärer Beteiligung, ohne weitere tumoröse Veränderungen. Eine 10-jährige, kastrierte Mops-Hündin mit bilateralen kortikalen Myelolipomen sowie zusätzlichen Rindenadenomen wird von Morandi et al. (2007) beschrieben.

2.5.7.2 Tumore des Nebennierenmarks

Die Einteilung der Tumore des Nebennierenmarks erfolgt entsprechend der Differenzierung der embryonal einwandernden Zellen (Abbildung 2).

Während Tumore der sekretorischen Zellen vornehmlich bei älteren Tieren auftreten, zeigen sich neurale Tumore bevorzugt bei jüngeren Tieren (Schmidt und Dahme 2007).

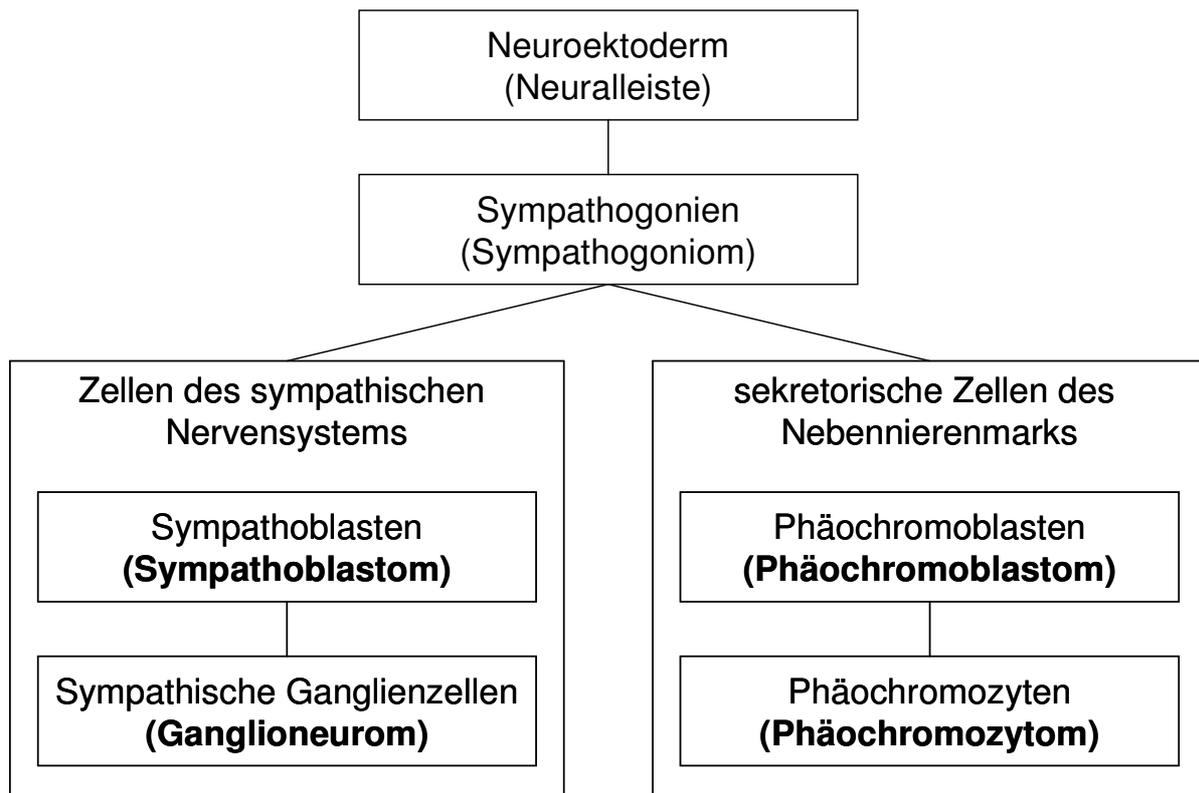


Abbildung 2: Einteilung der Tumore des Nebennierenmarks

2.5.7.2.1 Neurale Tumore

In der Literatur werden Sympathogoniome und Sympathoblastome häufig unter dem Begriff Neuroblastom zusammengefasst (Capen 2002).

1. Neuroblastom

Sympathogoniome sind Geschwülste aus unreifen Sympathogonien, die mit einer frühzeitigen Metastasierung und hochgradiger Malignität in Form infiltrativen Wachstums einhergehen (Lázló 1941a, 1941b und 1941c, Tamaschke 1955). Ihr Vorkommen beim Hund ist sehr selten. Beschrieben ist der Fall eines 4-jährigen Spitz-Rüden, dessen rechte Nebenniere sich haselnußgroß mit grauweißlich bis graurötlich, teils zerfließendem Gewebe darstellt. Metastasen finden sich in der Leber und in den Beckenlymphknoten. Die linke Nebenniere ist von den Beckenlymphknoten umwachsen, zeigt aber keine neoplastischen Veränderungen. Histologisch zeigen sich kleine dicht gelagerte Geschwulstzellen mit rundlichen

chromatinreichen Kernen und kaum sichtbarem Zytoplasma sowie kleine Blutungsherde (Montroni 1950, Tamaschke 1955). Klinische Symptome sind nicht beschrieben.

Sympathoblastome entwickeln sich ebenfalls aus undifferenzierten Sympathogonien. Ihr Auftreten ist sehr selten und nur beim Rind beschrieben (Tamaschke 1955, Schmidt und Dahme 2007).

2. Ganglioneurom

Ganglioneurome sind kleine Tumore mit gut differenzierten, reifen Ganglienzellen und Neurofilamenten. Sie werden auch als Ganglioneuroblastome bezeichnet, wenn ihre Ganglienzellen und Neuroblasten in verschiedenen Differenzierungsgraden vorliegen.

Das Auftreten derartiger Tumore sowie mögliche klinische Symptome sind bei Haussäugetieren nicht beschrieben (Tamaschke 1955, Schmidt und Dahme 2007).

2.5.7.2.2 Tumore der sekretorischen Zellen

Sowohl Phäochromozytome, als auch Phäochromoblastome sind in der Regel benigne, endokrin aktive, langsam wachsende und nicht invasive Tumore (Bouayad et al. 1987). Bei Hunden zeigen sich meist homoiotypische Phäochromozytome. Phäochromoblastome sind seltener beschrieben (Fuchs 1986).

1. Phäochromoblastom

Phäochromoblastome sind Tumore mit wenig differenzierten Geschwulstzellen, die mit zunehmender Entdifferenzierung große Ähnlichkeit mit Zellen von Spindelzellsarkomen haben und auf Grund ihrer Anordnung um Kapillare auch peritheliomartige Bilder zeigen können. Die Chromreaktion mit Zenkerscher Lösung ist im Allgemeinen negativ (Montroni 1950, Tamaschke 1955).

Dahme und Schlemmer (1959) berichten von dem Fall eines 7-jährigen männlichen Schäferhundes mit bohnen großer Hyperplasie des linken Nebennierenmarks und gleichzeitiger Atrophie des Rindenparenchyms. Histologisch zeigt sich eine Polymorphie der Markzellen mit chromatinarmen Zellkernen und wenig scharf begrenztem, lockeren Zytoplasma sowie eine dichte Lagerung kleiner dunkelkerniger Zellen mit geringen zytoplasmatischen Strukturen. Die Zellen sind in Nestern angeordnet oder säumen die meist weitlumigen Kapillaren des Stromas. Die verschiedenen Zelltypen entsprechen sowohl Phäochromozyten, als auch ihren Vorstufen Phäochromoblasten und Sympathikoblasten.

2. Phäochromozytom

Phäochromozytome gehören zu den Tumoren der chromaffinen Zellen der Nebenniere. Invasiv wachsende Tumore, die die Nebennierenkapsel durchbrechen und in die umliegende Strukturen vordringen werden auch als maligne Phäochromozytome bezeichnet. Sie treten sowohl uni- als auch bilateral auf und können eine beachtliche Größe von 10 cm Durchmesser und mehr erreichen. Dabei vereinnahmen sie die Nebenniere fast vollständig bis auf einen kleinen verbleibenden Rest an einem Pol. Kleinere Tumore werden komplett von einem schmalen Rand aus Rindenzellen umsäumt.

Histologisch zeigt sich eine Variation von cuboidalen oder polyhedralen Zellen bis hin zu großen pleomorphen Zellen mit vielfach hyperchromem Zellkern. Ihr helles eosinophiles Zytoplasma enthält feine Granula. Die Zellmembran ist auf Grund schnell einsetzender Autolyse oft nicht deutlich abgrenzbar.

Zur Diagnostik eines Phäochromozytoms ist die Henle-Chromaffin-Reaktion hilfreich. Nach Applikation von Zenkerscher Lösung auf ein frisches Stück des Tumors tritt eine Oxidation der Katecholamine ein, die sich als dunkelbraunes Pigment darstellt (Capen 2007).

Phäochromozytome sind in der Regel endokrin aktiv und bilden vorwiegend Noradrenalin. Die Abgabe der Katecholamine erfolgt meist in Episoden und nur selten kontinuierlich. Sie kann durch Stress, Druck auf den Tumor (iatrogen), Trauma, Medikamente oder durch Änderung der Durchblutung des Tumors stimuliert werden (Liebegott 1963, Out 1989).

Klinisch zeigt sich beim Menschen vorwiegend ein erhöhter Blutdruck (konstant oder paroxysmal) und daraus folgenden Kopfschmerzen, Tachykardie und Übelkeit. Bei Hunden sind Blutdruckmessungen bisher nicht routinemäßig üblich. Tachypnoe, Dyspnoe, Hecheln, broncho-vesikuläre und rasselnde Atemgeräusche, Vomit, Diarrhoe, Unruhe und Zittern können Hinweise auf eine ursächliche Hypertonie geben. Desweiteren zeigen sich häufig Apathie, Anorexie, Abmagerung und Schwäche. Da alle Symptome sehr unspezifisch sind erfolgt bei der überwiegenden Zahl der Patienten die Diagnose Phäochromozytom erst post mortem (Reusch 2000).

Im Gegensatz zu den wenig differenzierten Phäochromoblastomen treten Phäochromozytome bei Hunden deutlich häufiger auf. Insgesamt haben sie jedoch nur einen Anteil von 0,01 bis 0,1% aller caninen Tumore. Betroffen sind meist mittelalte bis alte Hunde ohne besondere Rasseprädisposition (Reusch 2000, Capen 2002).

3 Material und Methoden

3.1 Untersuchungsmaterial und Erfassungszeitraum

Das Untersuchungsmaterial umfaßt 200 Nebennieren von 102 Hunden, die im Zeitraum von April 2005 bis Oktober 2006 dem Sektionsgut des Instituts für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München entnommen wurden.

Für jedes Tier wurde ein Sektionsprotokoll (Tabelle 1) erstellt, welches, soweit möglich, Angaben zu Rasse, Alter, Geschlecht, Ernährungszustand, Gewicht, Todesart und Todesdatum, Sektionsdatum sowie dem Zustand der Leiche enthält. Darüber hinaus wurden der jeweilige Vorbericht samt pathologisch-anatomische Diagnosen und Gutachten den Unterlagen des Instituts entnommen.

Laufende Nummer	
Sektionsnummer (Tagebuch)	
Rasse	
Alter	
Geschlecht	
Ernährungszustand	
Körpergewicht	
Todesart	
Todesdatum	
Sektionsdatum	
Erhaltungszustand der Leiche	
Klin. Vorbericht	
Makroskopischer Befund	
Histologischer Befund	
Gutachten	

Tabelle 1: Sektionsprotokoll

3.2 Entnahmetechnik und Fixierung

Nach dem Öffnen der Bauchhöhle und dem Entfernen der Bauchorgane, exklusive der Nieren wurden die Nebennieren, welche kranial der Nieren im retroperitonealen Fettgewebe zu finden sind, herauspräpariert und in Formalin fixiert. Anschließend lagerten sie für mind. 24 Stunden im Kühlschrank auf einem Taumler (Modell 4010, Köttermann, Hänigsen).

3.3 Erfassung von Messgrößen

Zur Erfassung von Gewicht, Länge, größter und kleinster Breite sowie der Dicke, Erhaltungszustand und makroskopischer Abgrenzbarkeit der einzelnen Rindenzonen wurde ein Erfassungsprotokoll erstellt (Tabelle 2). Die Messungen erfolgten mit Hilfe einer digitalen Waage (Analytic A 120 S, Sartorius, Göttingen) und einer Schiebelehre.

Tgb. Nr.		
NN	Rechts	Links
Gewicht in g		
rel. Gewicht		
Länge		
gr. Breite in mm		
kl. Breite in mm		
Dicke in mm		
Erhaltungszustand	sehr gut <input type="radio"/> gut <input type="radio"/> schlecht <input type="radio"/>	sehr gut <input type="radio"/> gut <input type="radio"/> schlecht <input type="radio"/>
Rindenzonen makrosk. sichtbar	abgrenzbar ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>	abgrenzbar ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/>

Tabelle 2: Protokoll der makroskopischen Untersuchung

3.4 Präparation zur Einbettung

Im Anschluß an die Messungen wurde jede Nebenniere vertikal in seinen schmalen und seinen breiten Anteil getrennt. Die Trennungslinie stellte dabei die jeweilige Einbuchtung der großen Gefäße, rechts die der V.cava, links die der V.renalis, dar. Der so erhaltene schmale und breite Anteil wurden anschließend mittig vertikal geteilt und jedes Teilstück wiederum mittig durchtrennt. Somit lagen von jeder Nebenniere 8 Teilstücke vor (Abbildung 3). Jeweils 2 schmale und zwei breite Anteile wurden zur Einbettung in Paraffin und Kunststoff in Kapseln verteilt.

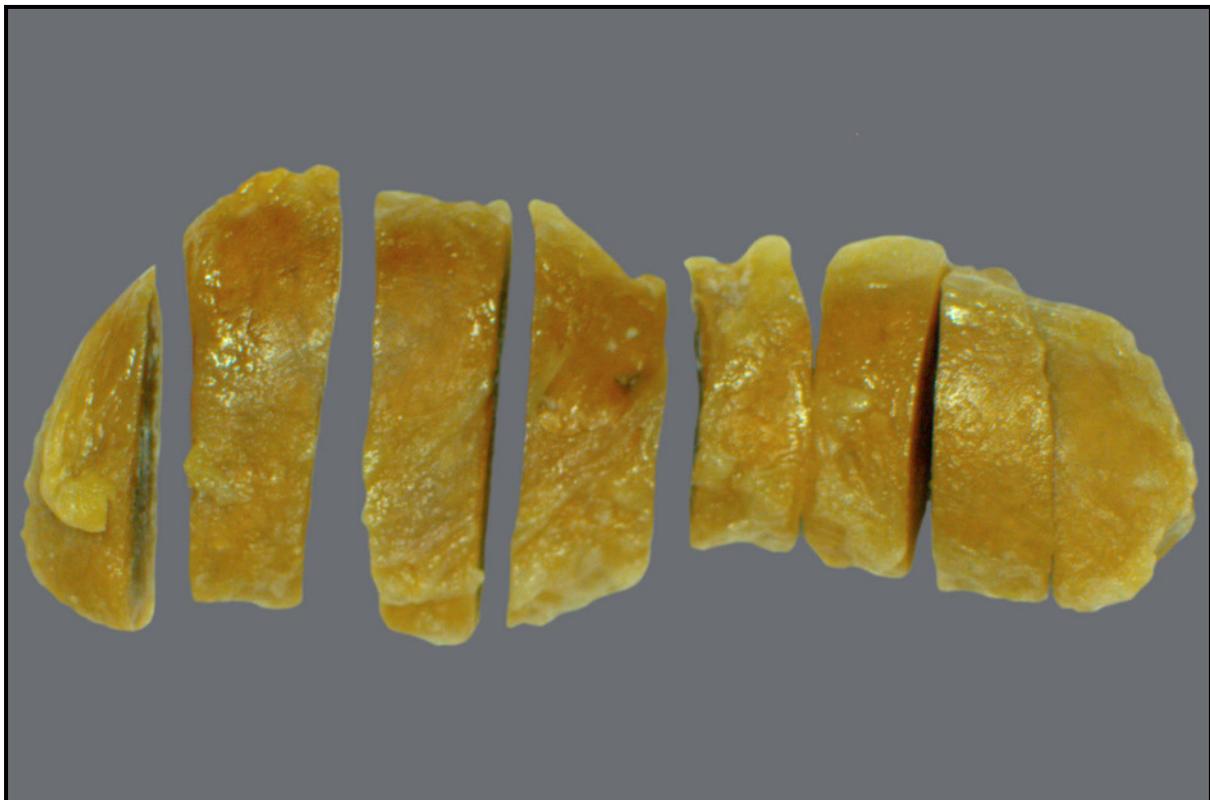


Abbildung 3: Darstellung der Schnittebenen, links der breite Anteil, rechts der schmale Anteil

3.5 Einbettung und Schnittherstellung

3.5.1 Einbettung in Paraffin und Schnittherstellung

Zur Entwässerung und Einbettung der Gewebestücke in Paraffin kam ein Einbettungsautomat (Autotechnicon Mod. 2050/DI, Bavimed, Birkenau) zum Einsatz:

30 min Spülen mit Wasser

2 x 90 min Ethanol 70%

2 x 90 min Ethanol 96%

2 x 60 min Ethanol 100%

2 x 30 min Xylol (Isomeregemisch, W. Gräen GmbH & Co. München)

1 x 90 min Xylol

1 x 120 min Paraffin bei 60 °C (Sherwood Medical, St. Louis, USA)

1 x 180 min Paraffin bei 60 °C

Das anschließende Ausgießen des Materials in Paraffinblöcke erfolgte an einer Ausgießstation (Tissue Tek II Tissue Embedding Center 4604, Miles Laboratories, Slough, England).

Mit Hilfe eines Rotationsmikrotoms (HM 315, Mikrom, Walldorf) wurden von den eingebetteten Nebennieren 2-3 µm dicke Schnitte hergestellt. Diese kamen zum Strecken auf ein 40 °C warmes Wasserbad (Daglef Patz, Wankendorf), wurden anschließend auf Objektträger aufgezogen und für mindestens 24 h in einem Wärmeschrank (Memmert, Schwabach) bei 40 °C getrocknet.

3.5.2 Einbettung in Kunststoff und Schnittherstellung

Die Einbettung der Organteile in Kunststoff lehnt sich an die Methode von Hermanns und Mitarbeiter (1981) an. Die Entwässerung und Einbettung erfolgten in einem Einbettungsautomat (Citadell 1000, Shandon GmbH, Frankfurt):

24 h Fixation in Cacodylat-gepufferter Paraformaldehydlösung 4% (Anhang 9.1)

180 min Spülen in Spülflüssigkeit (Anhang 9.2.1)

180 min Ethanol 30%

300 min Ethanol 50%

120 min Ethanol 70%

120 min Ethanol 96%

180 min Ethanol 96%

Anschließend wurden die Gewebeproben 24 Stunden in einem Kunststoffgemisch, welches zu gleichen Teilen aus Methacrylsäuremethylester (MMA, Fluka-Nr. 64200) und Methacrylsäure-2-hydroethylester (GMA, Fluka-Nr. 64170) besteht bei 4°C auf dem Taumler (Modell 4010, Köttermann, Hänigsen) durchtränkt. Danach erfolgte bei Raumtemperatur eine 5-stündige Inkubation im Einbettungsmedium A (Anhang 9.2.2).

Als Polymerisationsstarter wurden unmittelbar vor dem Ausgießen der Blöcke 60µl N,N-Dimethylanilin (Nr. 803060, Merck, Darmstadt) pro 40ml Einbettungsmedium B (Anhang 9.2.3) zugegeben und diese Mischung zügig zusammen mit den Gewebeproben in ein Polyethylengefäß verbracht. Unter Luftabschluß polymerisierte der Kunststoff bei 4°C in einem Wasserbad, welches die entstehende Wärme ableitete. Die nach 24 Stunden ausgehärteten Kunststoffblöcke wurden aus den Gußformen entfernt und durch Anfeilen bis zum Erreichen der Gewebsschicht zum Schneiden vorbereitet.

Auf einem Hartschnittmikrotom (Supercut 2050, Reichert-Jung, Cambridge Instruments GmbH, Nussloch) wurden ca. 1,5 µm dicke Kunststoffschnitte hergestellt und dann zum Strecken auf ein 55°C warmes Wasserbad (Gesellschaft für Labortechnik, Großburgwedel) verbracht. Von dort aus wurden sie auf entfettete unbeschichtete Objektträger aufgezogen und auf einer Heizplatte (Medite OT540 Medizintechnik, Burgdorf) bei 60°C getrocknet.

3.6 Färbungen

Von jedem Block wurden mindestens zwei Schnitte angefertigt, jeweils einen zur Hämalaun-Eosin-Färbung und einen zur Giemsa-Färbung. Bei besonderen diagnostischen Fragestellungen wurden von einzelnen Paraffinblöcken zusätzliche Färbungen durchgeführt. Dabei handelte es sich um die Kongorot-Färbung zum Nachweis von Amyloid und die Turnbull-Färbung zur Darstellung von eisenhaltigem Pigment.

3.6.1 Färbungen der Paraffinschnitte

Vorbereitend wurden die Paraffinschnitte 10 Minuten in Xylol (Isomerengemisch, W. Graen GmbH & Co. München) inkubiert und damit das Paraffin aus dem Gewebe extrahiert, um dann in einer absteigenden Alkoholreihe mit 100 %, 96 % und 70 % Ethanol rehydriert zu werden.

3.6.1.1 Hämalaun-Eosin-Färbung

5 min Mayers Hämalaun (Nr. T8653, Carl Roth GmbH, Karlsruhe)

5 min wässern in fließendem Leitungswasser

ca. 2 sec Eosin-Lösung 1 % in Aqua dest. (Anhang 9.3.1.1)

1 sec spülen in Aqua dest.

2 sec Ethanol 70 %

2 x 2 sec Ethanol 96 %

2 x 2 sec Ethanol 100 %

1 min Xylol (Isomerengemisch, W. Graen GmbH & Co. München)

Eindecken mit Coverquick (Labonord, Mönchengladbach)

3.6.1.2 Giemsa-Färbung

60 min Giemsa-Gebrauchslösung (Anhang 9.3.2) im Wasserbad bei 65°C

ca. 1 sec differenzieren in Essigsäure 0,5 % (Anhang 9.4.2.3)

2 sec Ethanol 96%

2 sec Ethanol 100 %

1 min Xylol (Isomerengemisch, W. Graen GmbH & Co. München)

Eindecken mit Coverquick (Labonord, Mönchengladbach)

3.6.1.3 Kongorot-Färbung (Amyloid-Nachweis)

5 min Mayers Hämalaun (Nr. T8653, Carl Roth GmbH, Karlsruhe)

5 min wässern in fließendem Leitungswasser

ca. 1 sec differenzieren in HCl-Alkohol 0,5 % (Anhang 9.3.3.5)

5 min wässern in fließendem Leitungswasser

20 min in Arbeitslösung A (Anhang 9.3.3.1)
50 min in Arbeitslösung B (Anhang 9.3.3.2)
2 x 2 sec differenzieren in Ethanol 100 %
Eindecken mit Coverquick (Labonord, Mönchengladbach)

Im Lichtmikroskop zeigt sich Amyloid nach Kongorot-Färbung rötlich, unter dem Polarisationsmikroskop hingegen mit apfelgrüner Doppellichtbrechung.

3.6.1.4 Turnbull-Färbung (Eisen-II und -III-Nachweis)

Für diese Spezialfärbung wurden die Schnitte auf silanbeschichtete Objektträger aufgezogen (siehe auch 3.6.2.4.1).

60 min Ammoniumsulfid 10 % (Anhang 9.3.4.1)
ca. 2 sec spülen in Aqua dest.
10 min Kaliumhexacyanoferrat (III) 20 % (Anhang 9.3.4.2)
ca. 2 sec spülen in Aqua dest.
5 min Kernechtrot 0,1 % (Anhang 9.3.4.4)
ca. 2 sec spülen in Aqua dest.
2 sec Ethanol 70 %
2 x 2 sec Ethanol 96 %
2 x 2 sec Ethanol 100 %
1 min Xylol (Isomerengemisch, W. Graen GmbH & Co. München)
Eindecken mit Coverquick (Labonord, Mönchengladbach)

Im Lichtmikroskop erscheint eisenhaltiges Pigment blau auf rotem Untergrund.

3.6.1.4.1 Objektträgerbeschichtung für Turnbull-Färbung

Zur Schaffung einer hydrophoben Objektträgeroberfläche und zur besseren Adhäsion der Paraffinschnitte auf dem Objektträger wurden für die Turnbull-Färbung speziell beschichtete Objektträger verwendet. Die Beschichtung entspricht der von Rentrop und Mitarbeitern (1986) etablierten und nach Ehrlein (1993) modifizierten

Methode, eine 3-Aminopropyltriethoxysilan-Schicht (APES) (Sigma, Deisenhofen, Nr. A3648) auf die Objektträger aufzubringen.

Vorbereitung der Objektträger:

60 min spülen in Ethanol 100 %

5 min spülen in Aqua dest.

60 min trocknen bei 90 °C

APES- Beschichtung:

1 min spülen in APES 2 % in Aceton

40 sec spülen in Aceton (Nr. 14, Merck, Darmstadt)

2 x 20 sec spülen in Aqua dest.

über Nacht trocknen bei 37 - 45 °C

Die Lagerung der beschichteten Objektträger ist bei Zimmertemperatur an einem trockenen, staubfreien Ort mehrere Monate möglich.

3.6.2 Färbungen der Kunststoffsnitte

Kunststoffsnitte können direkt nach dem Schneiden ohne weitere Vorbehandlung gefärbt werden.

3.6.2.1 Hämalaun-Eosin-Phloxin-Färbung

5 min Mayers Hämalaun sauer (Nr. 1.09249, Merck, Darmstadt)

10 min wässern in fließendem Leitungswasser

ca. 2 sec differenzieren in HCl-Äthanol 1 % (Anhang 9.4.1.1)

10 min wässern in fließendem Leitungswasser

ca. 2 min trocknen zwischen Fließpapier und bei 60 °C auf der Heizplatte (OTS 40, Medite Medizintechnik, Burgdorf)

20 min färben in Eosin-Phloxin-Gebrauchslösung (Anhang 9.4.1.3)

zweimaliges spülen in Aqua dest.

Trocknen der Schnitte auf der Heizplatte

ca. 2 sec Xylol (Isomerengemisch, W. Graen GmbH & Co. München)

Eindecken mit Coverquick (Labonord, Mönchengladbach)

3.6.2.2 Giemsa-Färbung

90 min Giemsa-Gebrauchslösung (Anhang 9.4.2.2) im Wasserbad bei 65 °C

2 sec Phosphat-Puffer (Anhang 9.4.2.1)

2 sec differenzieren in Essigsäure 0,5 % (Anhang 9.4.2.3)

2 sec spülen in Aqua dest.

ca. 2 min trocknen zwischen Fließpapier und bei 60 °C auf der Heizplatte

ca. 2 sec Xylol (Isomerengemisch, W. Graen GmbH & Co. München)

Eindecken mit Coverquick (Labonord, Mönchengladbach)

3.7 Auswertung

Alle angefertigten Schnitte der Nebennieren wurden lichtmikroskopisch ausgewertet und auf verschiedene Parameter bezüglich kortikaler und medullärer morphologischer Veränderungen hin untersucht. Die jeweiligen Befunde wurden in ein "Nebennieren-Protokoll" eingetragen (Tabelle 3). Dabei wurde das Fehlen eines Parameters mit der Ziffer 0 und das Auftreten eines Parameters nach seiner Quantität als geringgradig, mittelgradig oder hochgradig mit den Ziffern 1, 2 oder 3 verzeichnet.

Tagebuch Nr.	rechts	links
	schmal breit	schmal breit
Kapsel		
Kapselknötchen		
klein		
groß		
wenig (bis 3)		
viel (über 3)		
Kapselsepten		
Rinde durchbricht Kapsel		
Rinde		
Zonen klar abgrenzbar		
BG zw. Rinde und Mark		
Autolyse		
Rindenknötchen		
Plasmazellen		
Lymphozyten		
Neoplastische Zellen		
Lipidhaltige Pigmentablagerungen		
Hämosiderin		
Amyloid		
Zona glomerulosa		

Hyperämie/Hämorrhagie		
Verbreiterung		
Zona fasciculata		
Hyperämie/Hämorrhagie		
Verbreiterung		
Zona reticularis		
Hyperämie/Hämorrhagie		
Verbreiterung		
Zellen der roten Reihe		
Mark		
Autolyse		
Markknötchen		
Neoplastische Zellen		
Plasmazellen		
Lymphozyten		
Lipidhaltige Pigmentablagerungen		
Hämosiderin		
Amyloid		
Hyperämie/Hämorrhagie		
dunkle Zellen		

Tabelle 3: Nebennieren-Protokoll

4 Ergebnisse

Die Einzelbefunde der Nebennieren sowie Anamnese und Gutachten der einzelnen Hunde finden sich im Anhang (Anhang 9.5).

4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Für die nachfolgenden Untersuchungen, deren Ergebnisse in Abhängigkeit zum Alter der Tiere betrachtet werden sollen, wurden alle Hunde in vier Altersklassen eingeteilt: Tiere bis 12 Monate (n=7), 1-6 Jahre (n=31), 7-13 Jahre (n=53), > 13 Jahre (n=9). Bei zwei adulten Hunden war das Alter nicht bekannt. Zusätzlich wurden die einzelnen Altersklassen geschlechtsspezifisch unterschieden in weiblich intakt (n=27), weiblich kastriert (n=19), männlich intakt (n=40) und männlich kastriert (n=16). Diese Einteilung ist in Tabelle 5 dargestellt.

Alter	<1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Anzahl Hunde	7	5	1	9	7	4	5	6	10	11	9	7	4	6	1	4	4

Tabelle 4: Altersklasseneinteilung

Altersklasse	weiblich intakt	weiblich kastriert	männlich intakt	Männlich kastriert	Summe
< 1 Jahr	3	1	3	0	7
1-6 Jahre	11	5	14	1	31
7-13 Jahre	12	11	19	11	53
> 13 Jahre	0	2	3	4	9
ohne Angabe	1	0	1	0	2
Summe	27	19	40	16	102

Tabelle 5: Geschlechtsverteilung in den Altersklassen

4.2 Messbare Größen an den Nebennieren

Von den 102 Hunden lagen insgesamt 200 Nebennieren zur Untersuchung vor, da bei drei Hunden die jeweils rechte Nebenniere und bei einem Hund die linke

Nebenniere nicht zur Verfügung standen. Die teilweise erheblichen Unterschiede zwischen den Werten erklären sich vorwiegend aus den Größen- und Altersunterschieden der verschiedenen Hunderassen und nur in einigen Fällen durch pathologische Veränderungen.

4.2.1 Absolutes Gewicht

Das kleinste absolute Gewicht fand sich an der rechten Nebenniere eines neugeborenen männlichen Mischlingswelpen (730/05), der auf Grund einer Palatoschisis euthanasiert wurde, mit 0,04 g. Das größte absolute Gewicht wurde bei einer 10-jährigen Rottweiler-Hündin (606/05) an der rechten Nebenniere, Befund Phäochromozytom, mit 5,68 g gemessen. Der Mittelwert des absoluten Gewichts der Nebennieren betrug 1,31 g.

4.2.2 Relatives Gewicht

Für das relative Gewicht wurde das jeweilige Körpergewicht des Hundes in Relation zu dem Gewicht seiner Nebennieren gestellt. Die errechneten Werte ergaben dabei das kleinste relative Gewicht von 0,002 % der Körpermasse bei einem dreijährigen weiblichen Beagle (585/05) und das größte relative Gewicht mit 0,030 % des Körpergewichtes bei einem neugeborenen männlichen Mischlingswelpen. Im Durchschnitt ergab sich ein Wert von 0,007 % des Körpergewichtes. Die minimalen und maximalen Werte sowie der jeweilige Mittelwert einer Altersgruppe sind in Tabelle 6 dargestellt.

Altersgruppe	min. rel. Gewicht	max. rel. Gewicht	Mittelwert
< 1 Jahr	0,005	0,030	0,015
1 - 6 Jahre	0,002	0,011	0,005
7 - 13 Jahre	0,002	0,027	0,008
> 13 Jahre	0,003	0,013	0,008
ohne Angabe	0,004	0,012	0,008

Tabelle 6: Relatives Gewicht der Nebennieren

4.2.3 Länge

Die Länge der Hunde-Nebennieren lag zwischen 6,9 mm und 47,0 mm, wobei die kleinste rechte Nebenniere mit 8 mm und die kleinste linke Nebenniere mit 6,9 mm Länge zu einem neugeborenen männlichen Mischlingswelpen (730/05) gehörten. Der Maximalwert der rechten Nebenniere betrug 47 mm bei einem 8-jährigen weiblichen Labrador-Mischling (848/05), der größte Wert der linken Nebennieren war mit 41,8 mm bei einem 11-jährigen weiblichen Deutschen Schäferhund (1150/05) zu verzeichnen. Der Mittelwert aller untersuchten Tiere ergab für die rechte Seite eine Länge von 25,8 mm und für die linke Seite eine Länge von 25,4 mm. Die Schlussfolgerung aus diesen Werten, dass die rechte Nebenniere grundsätzlich länger ist als die linke, entspricht nicht der Realität. Tatsächlich war in nur 43 Fällen (44%) der 98 vergleichbaren Hunde die rechte Nebenniere länger als die linke. Bei 54 Hunden (55%) war die linke Nebenniere im direkten Vergleich länger als die rechte. In einem Fall (1%) waren die Nebennieren beider Seiten gleich lang.

4.2.4 Breite

Da die Nebennieren des Hundes keine einheitliche Form aufweisen, sondern sich auf der rechten Seite als Ziffer "1" und auf der linken Seite als Ziffer "8" darstellen (Abbildung 4), wurden die jeweils schmalste und breiteste Stelle der Nebennieren gemessen. Für die rechte Nebenniere ergaben sich dabei folgende Werte: der Minimalwert der kleinsten Breite betrug 2,8 mm bei einem neugeborenen männlichen Mischlingswelpen (730/05), der Maximalwert lag bei 11,6 mm und wurde bei einem 7-jährigen männlich-kastrierten Mischling gemessen (415/05). Der Minimalwert der größten Breite der rechten Nebenniere betrug 6,8 mm bei einem einjährigen männlichen Chihuahua (445/05), der Maximalwert betrug 29,9 mm und fand sich bei einer 8-jährigen weiblichen Mischlingshündin (848/05). Die Mittelwerte für die rechte Nebenniere lagen bei 6,5 mm für die kleinste und bei 15,5 mm für die größte Breite.

Die Werte der linken Nebennieren betragen zwischen 2,9 und 11,3 mm für die kleinste Breite der Nebennieren. Gemessen wurden diese Werte bei einem sechs Monate alten, weiblich kastrierten Mops (379/06) und einem 9-jährigen, männlich

kastrierten Collie (1149/05). Die größte Breite lag zwischen 4,4 mm bei einem 10-jährigen, weiblichen Spitz (413/05) und 23,1 mm bei einer 11-jährigen Deutschen Schäferhündin (1150/05). Im Durchschnitt hatten die linken Nebennieren eine Breite von 7,5 bis 12,2 mm.



Abbildung 4: Typische Form der linken und rechten Nebenniere (links wie 8, rechts wie 1)

4.2.5 Dicke

Die Dicke der Nebennieren variiert bezüglich ihrer teilweise dreieckigen Gestaltung ebenso wie die Breite. Es wurde jeweils die maximale Dicke gewertet. Dabei ergab sich für die rechte Seite eine Dicke zwischen 2,6 mm bei einer 6 Monate alten Mops-Hündin (379/06) und 14,8 mm bei einem 10-jährigen, weiblichen Rottweiler (606/05). Der Mittelwert betrug 5,5 mm.

Für die linken Nebennieren wurden Werte zwischen 2,8 und 12,6 mm ermittelt, die wiederum bei der sechsmonatigen Mopshündin (379/06) sowie bei einem 16-jährigen Mischlingsrüden (543/05) gemessen wurden. Der Mittelwert betrug 5,6 mm.

Insgesamt waren bei 54 (55%) von 98 vergleichbaren Hunden die linke Nebenniere dicker als die rechte und bei zwei Hunden (2%) die Nebennieren beider Seiten gleich dick.

4.3 Makroskopische Befunde an den Nebennieren

4.3.1 Erhaltungszustand

Der Erhaltungszustand der Nebennieren wurde makroskopisch mit "sehr gut", "gut" und "mäßig" bewertet. Dabei konnte der Zustand von der rechten zur linken Seite variieren. Von den 200 untersuchten Nebennieren erhielten 102 (51%) die Bewertung "sehr gut", 81 Nebennieren (41%) wurden mit "gut" klassifiziert und 4 (2%) bekamen die Note "mäßig". 13 Nebennieren (6%) wurden nicht bewertet.

4.3.2 Rindenzonen

Die Rinde der Nebennieren wurde auf ihre makroskopische Abgrenzbarkeit bezüglich ihrer einzelnen Zonen untersucht. Dabei konnte ermittelt werden, dass bei 158 Nebennieren (79%) die drei Rindenzonen makroskopisch nicht voneinander zu unterscheiden waren, während bei 18 Nebennieren (9%) zwei Zonen und bei 24 Nebennieren (12%) alle drei Zonen farblich unterschieden werden konnten.

4.4 Mikroskopische Befunde an den Nebennieren

Die mikroskopischen Befunde wurden an allen 200 vorhandenen Nebennieren erhoben. Wie dem "Nebennierenprotokoll" (siehe Tab. 3) zu entnehmen ist, wurden die Befunde der rechten und linken Nebennieren jeweils gesondert für deren schmale und breite Seite ermittelt. Die Gesamtzahl von 393 Nebennieren-Teilstücken ergab sich dabei durch den Umstand, dass bei sehr kleinen Tieren, die Nebennieren auf Grund ihrer geringen Größe nicht in eine schmale und breite Seite unterteilt werden konnten, sondern hier nur in links und rechts unterschieden wurden.

4.4.1 Erhaltungszustand - Autolyse

Das Vorkommen von Anzeichen einer Autolyse der Nebennieren wurde nur qualitativ bewertet. Die Ziffer 1 bedeutet dabei das Auftreten von Autolyse-Anzeichen, die Ziffer 0 steht für ein mikroskopisch frischen Zustand. Bei den 393 untersuchten Nebennieren-Teilstücken konnten in 59 Fällen (15%) postmortale Veränderungen im Rindenbereich festgestellt werden. Diese zeigten sich durch Auflösung des Zytoplasmas und der bestehenden Zellgrenzen sowie durch Untergang des Zellkerns. Im Markbereich traten postmortale Veränderungen bei 45 Nebennierenteilen (11%) auf.

Die Befunde der makroskopischen Untersuchungen in Hinblick auf den Erhaltungszustand deckten sich nicht immer mit den Befunden der mikroskopischen Untersuchungen. So zeigten einige makroskopisch mit "sehr gut" bewerteten Nebennieren im Mikroskop deutliche Autolysezeichen, während andere makroskopisch schlechter bewertete Organe mikroskopisch ohne postmortale Veränderungen waren.

4.4.2 Abgrenzbarkeit von Rinde zu Mark

Bei allen 393 untersuchten Nebennierenstücken konnte mikroskopisch der Rindenbereich deutlich vom Mark unterschieden werden (Abbildung 5).

4.4.3 Abgrenzbarkeit der einzelnen Rindenzonen

An 345 Nebennierenlokalisationen (88%) konnte die Zona glomerulosa klar von der Zona fasciculata abgegrenzt werden, wogegen bei 48 Proben (12%) diese Abgrenzung auf Grund pathologischer Veränderungen nicht mehr möglich war. Die Grenze zwischen der Zona fasciculata und der Zona reticularis war bei allen untersuchten Tieren nicht eindeutig zu bestimmen, da sich die Zellen der beiden Zonen in einem breiten Übergangsbereich vermischten (Abbildung 6).

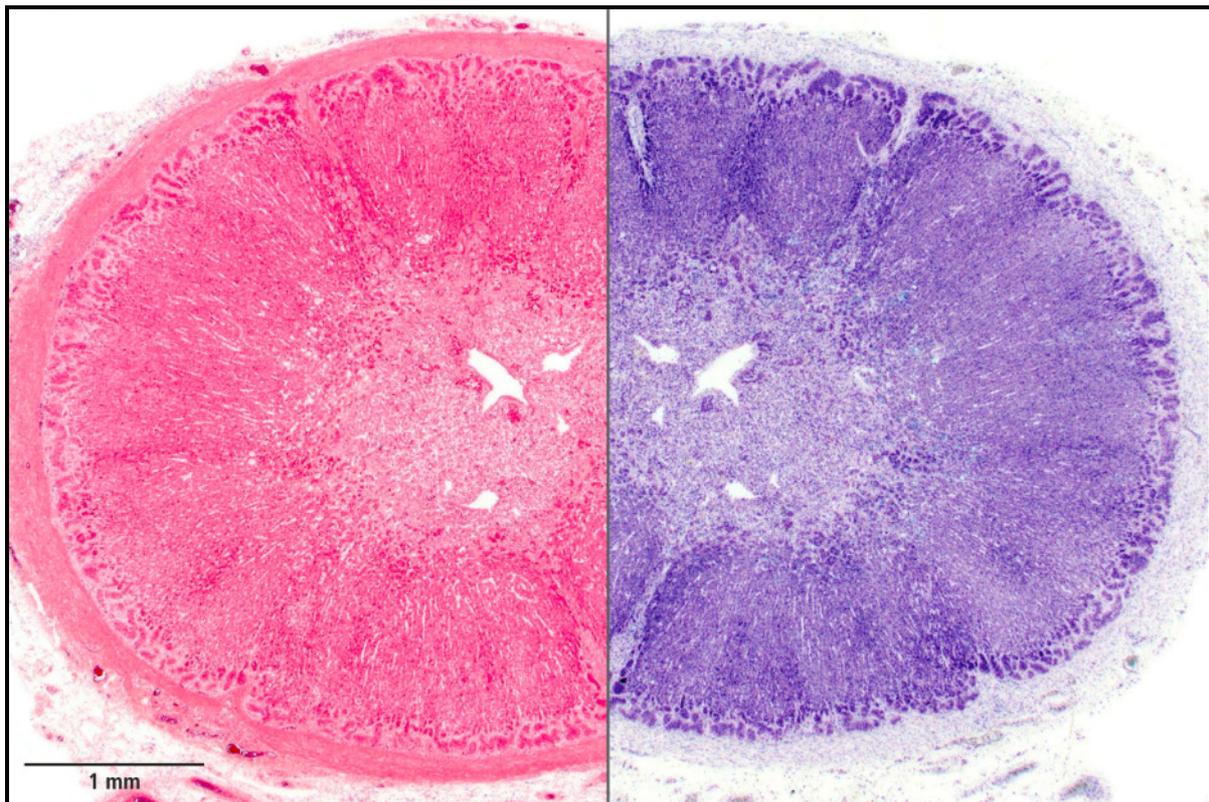


Abbildung 5: Querschnitt der Nebenniere (rechts: HE, Kunststoff, links: Giemsa, Kunststoff)

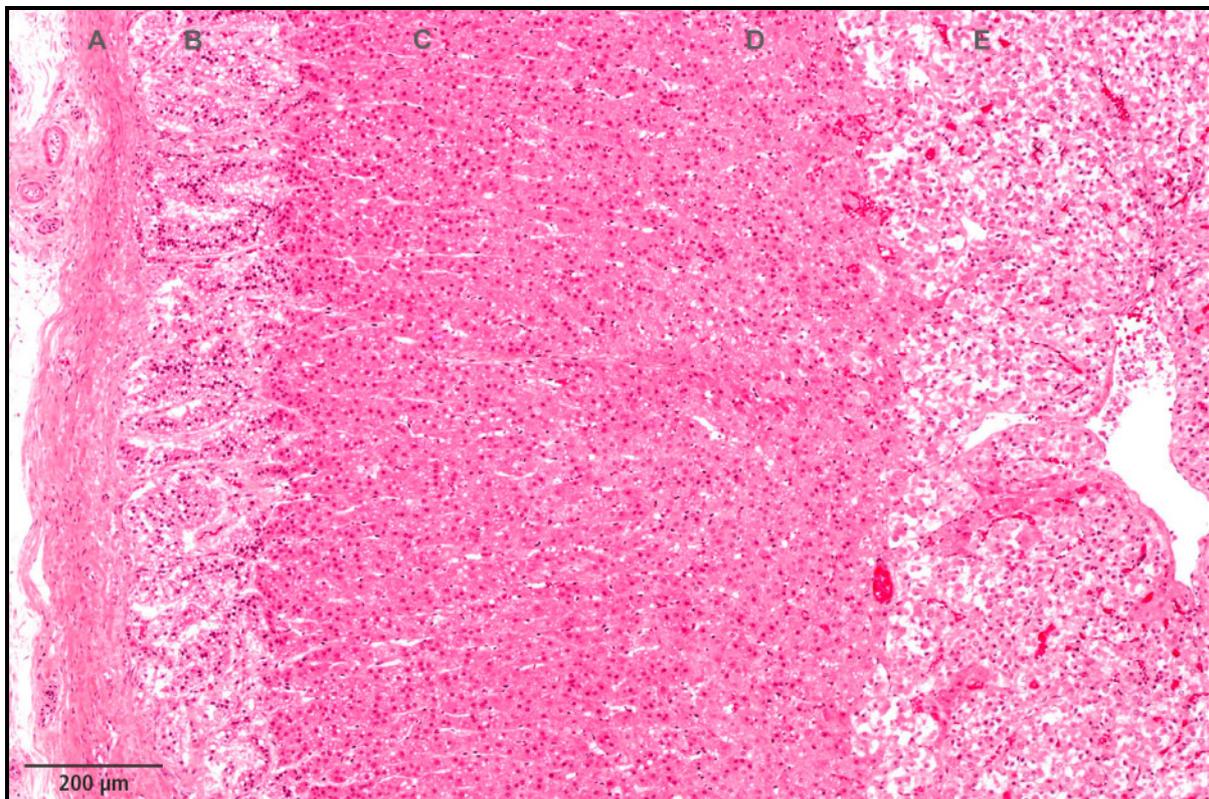


Abbildung 6: A: Kapsel; B: Z. glomerulosa; C: Z. fasciculata; D: Z. reticularis; E: Mark (HE, Kunststoff)

4.4.4 Bindegewebe zwischen Rinde und Mark

Zwischen Rinde und Mark konnte an 315 Nebennierenlokalisationen (80%), insgesamt an 85 Hunden (83%), die Bildung von Bindegewebe zwischen Rinde und Mark beobachtet werden (Abbildung 7). Dabei handelte es sich jedoch nur in seltenen Fällen um einen durchgehenden Ring zwischen den Bereichen, sondern in der Regel um einzelne mehr oder weniger stark ausgeprägte Bindegewebsstränge. Wie in Tabelle 7 dargestellt, kam in der Altersgruppe bis einem Jahr kein Bindegewebe zwischen Rinde und Mark vor. Bei den 1-6-jährigen konnte bei 26 Hunden (84%) Bindegewebe festgestellt werden, in der Gruppe der 7-13-jährigen bei 51 Tieren (96%) und bei den über 13-jährigen waren 7 Tiere (77%) betroffen.

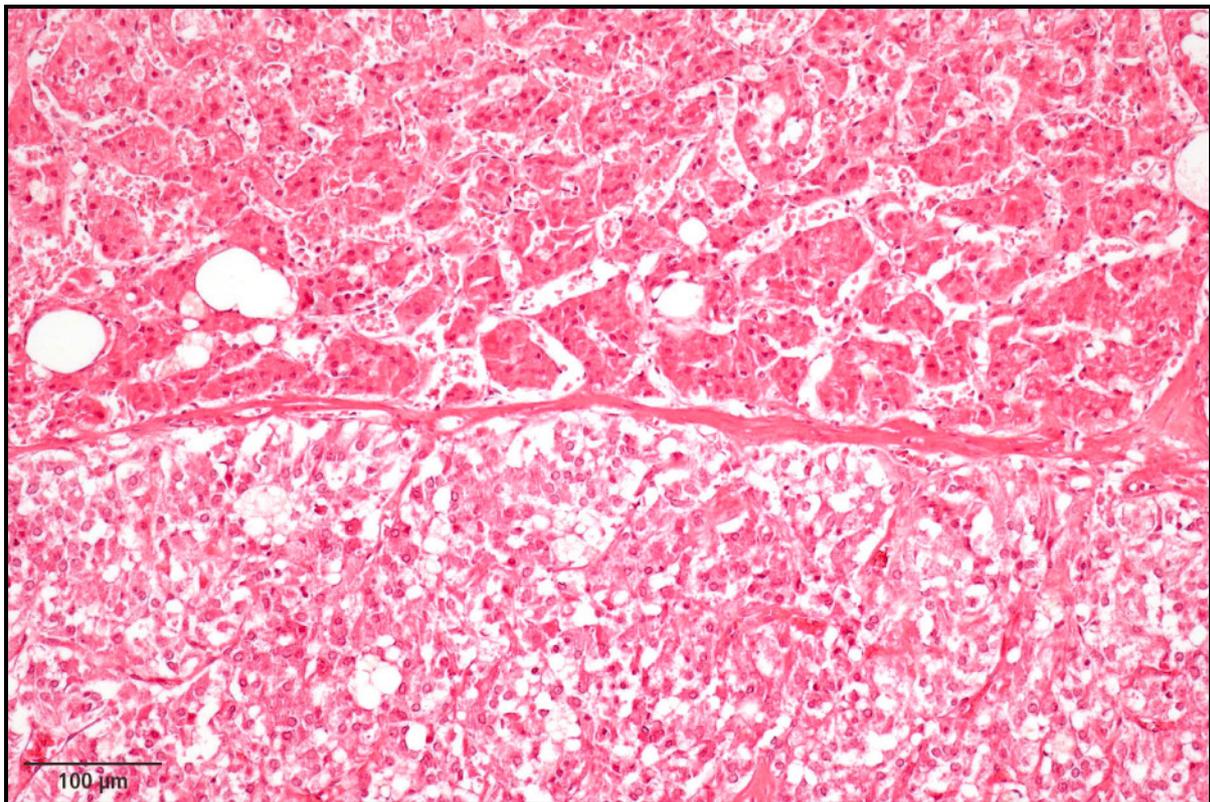


Abbildung 7: Bindegewebe zwischen Rinde und Mark (HE, Paraffin)

Altersgruppe	Hunde	Bindegewebe zwischen Rinde und Mark
< 1 Jahr	7	0 (0%)
1 - 6 Jahre	31	26 (84%)
7 - 13 Jahre	53	51 (96%)
> 13 Jahre	9	7 (77%)
ohne Angabe	2	1 (50%)

Tabelle 7: Bindegewebe zwischen Rinde und Mark

4.4.5 Kapselsepten

Von der Kapsel aus markwärts ziehende Bindegewebssepten (Abbildung 8) wurden bei 366 Proben (93%) dokumentiert. Nur bei 27 Proben (7%) wurden keine Kapselsepten beobachtet.

Bei einigen Tieren wurde eine hochgradig vermehrte Bildung von Kapselsepten verzeichnet, die zu einer deutlichen Segmentierung des Rindenbereiches führte. In den meisten Fällen handelte es sich dabei um ältere Tiere, eine konkrete Alterskorrelation konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

4.4.6 Kapseldurchbrüche

In 156 Fällen (40%) bildete die Kapsel der Nebenniere nicht einen ringförmigen Abschluß nach aussen, sondern enthielt offene Bereiche, durch die meist Rindenzellen, selten auch zusätzlich Markzellen, nach aussen verlagert waren (Abbildung 9). Bei 237 Proben (60%) war die Kapsel unversehrt. Ungeklärt bleibt in diesem Zusammenhang die Frage nach dem Grund dieses Bildes, ob die Rindenzellen von innen die Kapsel durchbrechen oder die Kapsel aus anderen Gründen Lücken aufweist.

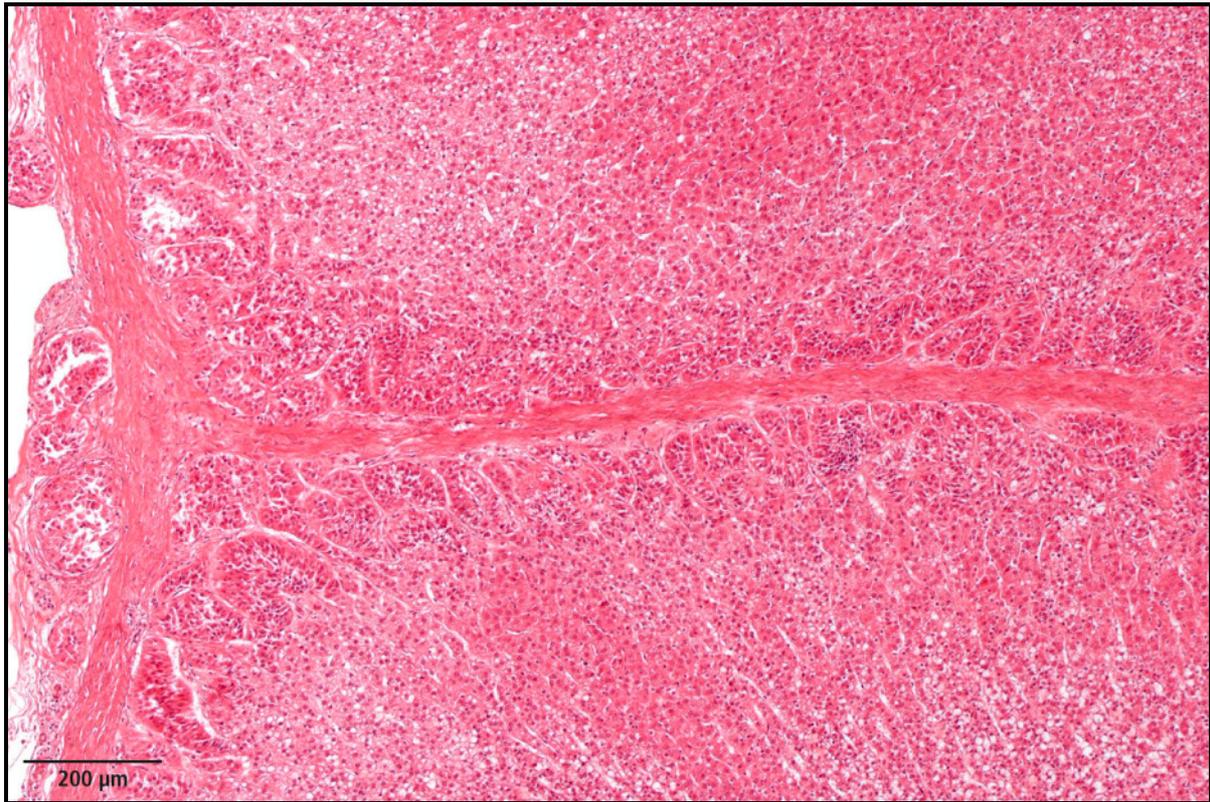


Abbildung 8: Kapselseptum (HE, Paraffin)

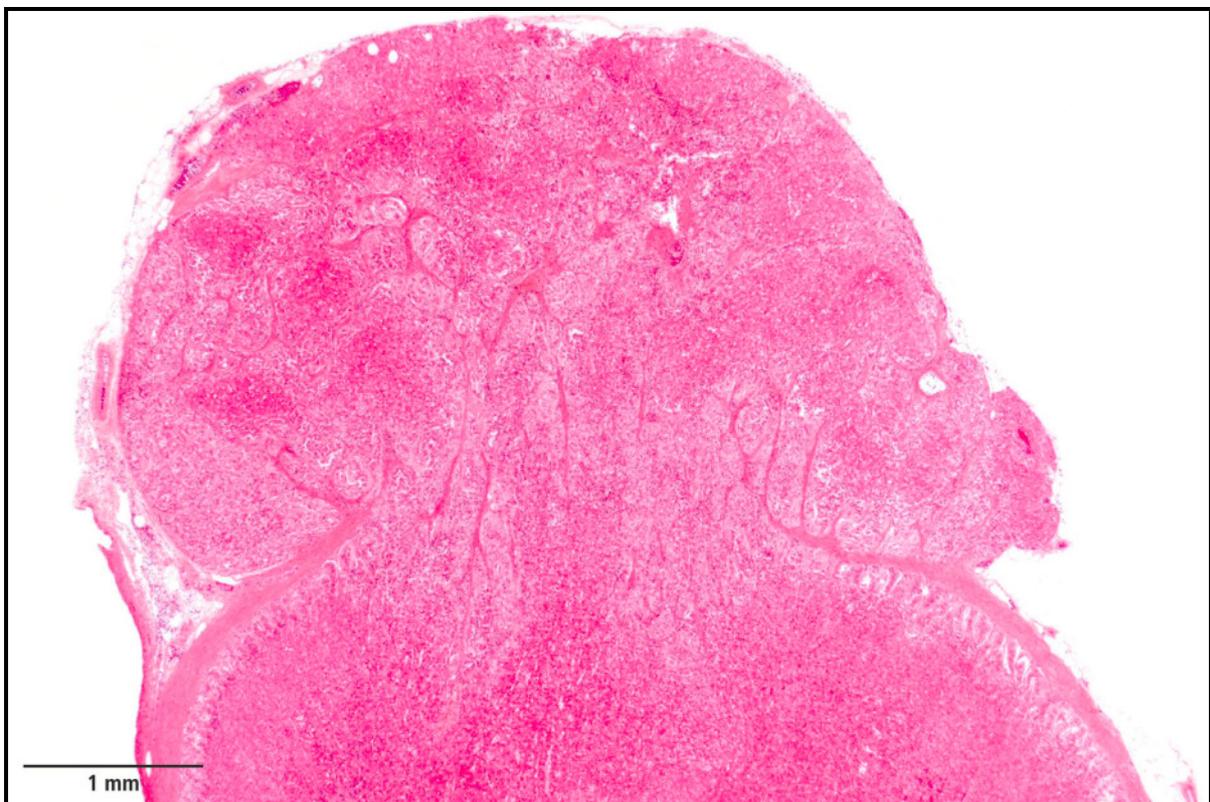


Abbildung 9: Kapseldurchbruch (HE, Kunststoff)

4.4.7 Kapselknötchen

Als Kapselknötchen wurden Ansammlungen von Rindenzellen angesprochen, die sich in, auf oder unterhalb der Kapsel befanden und mit ihr in direkter Beziehung standen (Abbildung 11). Das Schema von Dämmrich (1991), siehe Abbildung 10, verdeutlicht die Positionierung der von ihm als peri-, intra- und subkapsulär bezeichneten Zellansammlungen. Bei den Rindenzellen innerhalb dieser Bereiche handelte es sich in der Regel um Zellen, die der Zona glomerulosa und oder der Zona fasciculata zuzurechnen waren.

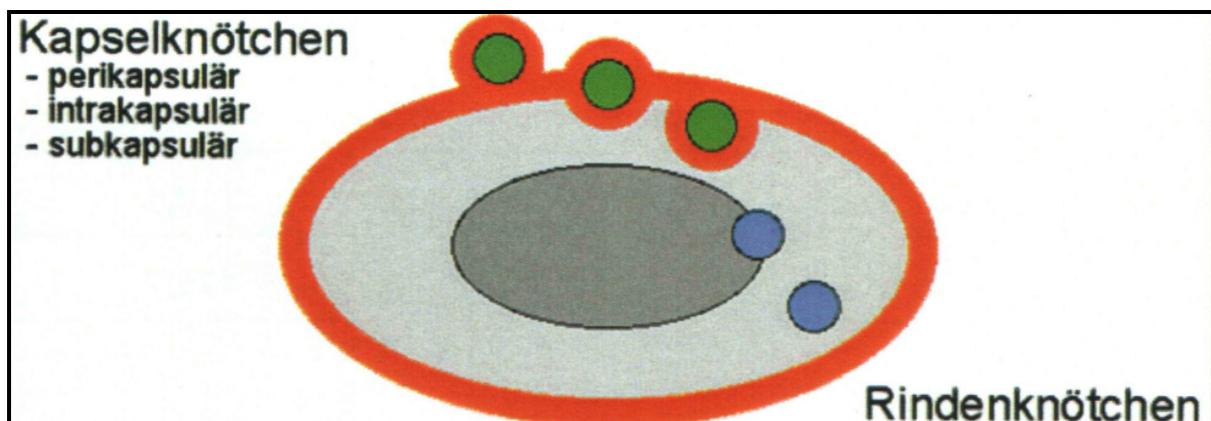


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Lokalisation von Kapsel- und Rindenknötchen
Schema nach Dämmrich (1991)

Für die Untersuchungen wurde einerseits das Auftreten dieser Veränderungen, als auch eine quantitative Differenzierung vorgenommen. Dabei wurde zwischen wenigen Kapselknötchen, beim Auftreten von bis zu drei Stück pro Schnitt, und vielen Kapselknötchen, wenn mehr als drei Veränderungen zu beobachten waren, unterschieden. Die Einteilung in große und kleine Kapselknötchen basierte auf rein subjektiven Abschätzungen, da keine morphometrischen Messungen vorgenommen wurden.

Zusätzlich wurde in die Tabelle 8 der Bezug zur jeweiligen Altersgruppe vorgenommen, da es sich laut Commichau (1927) um ein alterstypisches Phänomen handelt.

Bei 372 (95%) Teilstücken von 101 untersuchten Hunden traten Kapselknötchen auf. Nur bei einem Hund war auf Grund stark fortgeschrittener Autolyse eine Beurteilung nicht möglich. In der Altersgruppe der unter 1-jährigen konnten bei allen Tiere kleine Kapselknötchen und bei zwei Tieren große Kapselknötchen beobachtet werden (Abbildung 12). In den anderen Altersgruppen nimmt vor allem die Anzahl der großen Kapselknötchen zu, was ein Wachstum der ursprünglichen kleinen Knötchen vermuten läßt. Eine direkte Alterskorrelation, wie von Commichau (1927) beschrieben, konnte nicht bestätigt werden.

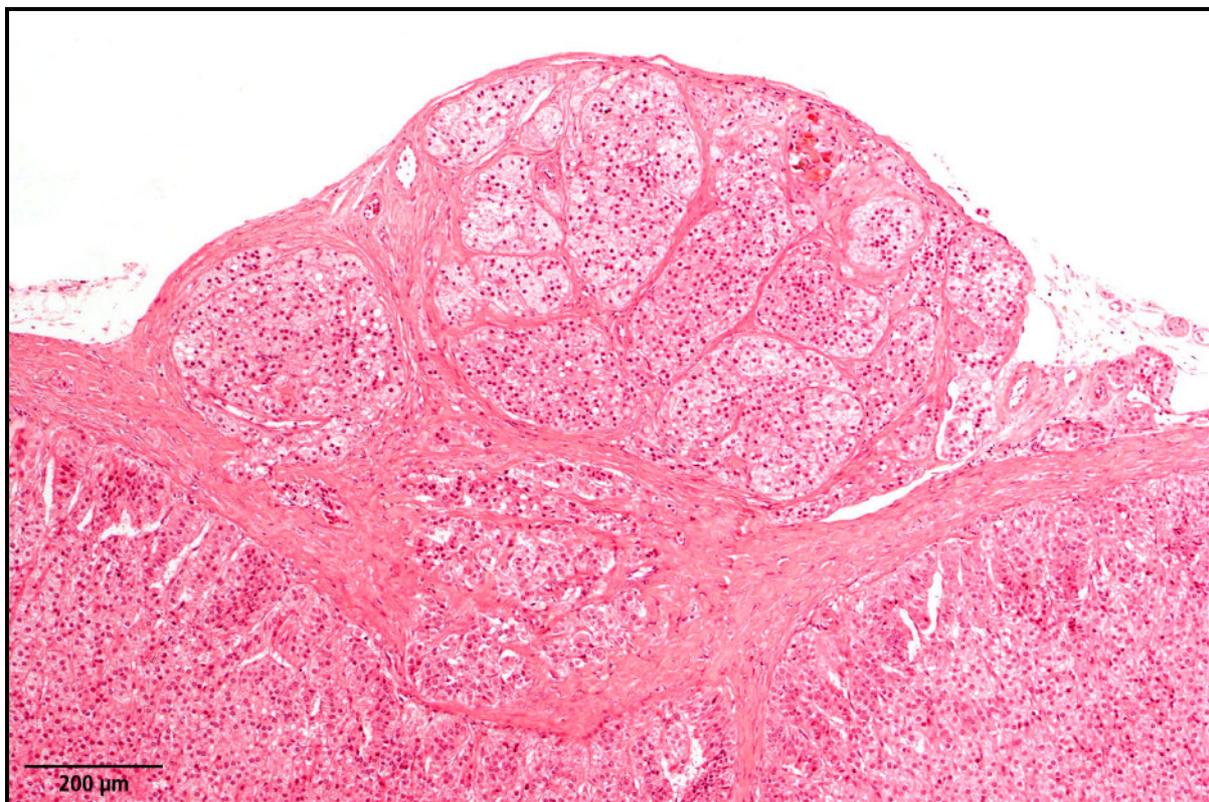


Abbildung 11: Perikapsuläres Knötchen (HE, Kunststoff)

Altersgruppe	Hunde	kleine KK	große KK	wenig (bis 3)	viel (> 3)
< 1 Jahr	7	7 (100%)	2 (29%)	7 (100%)	2 (29%)
1 - 6 Jahre	31	30 (96%)	15 (48%)	24 (77%)	26 (84%)
7 - 13 Jahre	53	46 (87%)	30 (57%)	25 (47%)	50 (94%)
> 13 Jahre	9	8 (89%)	5 (56%)	4 (44%)	7 (78%)
ohne Angabe	2	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)

Tabelle 8: Alterskorrelation der Kapselknötchen (KK)

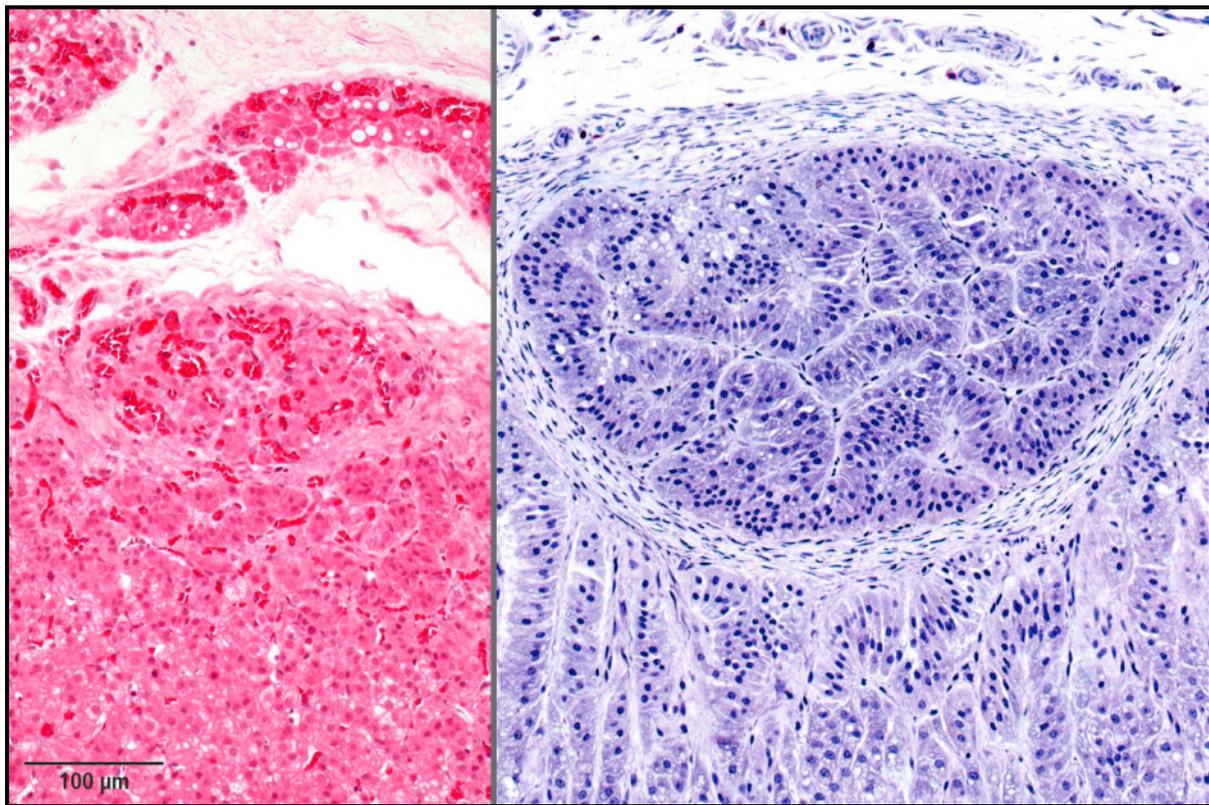


Abbildung 12: Intrakapsuläre Knötchen; links: Welpen 0 Tage alt (HE, Kunststoff), rechts: Welpen 6 Wochen alt (Giemsa, Kunststoff)

4.4.8 Rindenknötchen

Als Rindenknötchen (Abbildung 13) wurden Veränderungen innerhalb der Rindenzonen angesprochen, die sich in ihrer Struktur deutlich von den umliegenden Rindenzellen abhoben und nach Commichau (1927) auch als knotige Hyperplasie der Rindenzonen bezeichnet werden. Eine Alterskorrelation ist in Tabelle 9 deutlich erkennbar.

Altersgruppe	Hunde	Rindenknötchen
< 1 Jahr	7	1 (14%)
1 - 6 Jahre	31	6 (19%)
7 - 13 Jahre	53	24 (45%)
> 13 Jahre	9	6 (67%)
ohne Angabe	2	0 (0%)
gesamt	102	37 (36%)

Tabelle 9: Alterskorrelation der Rindenknötchen

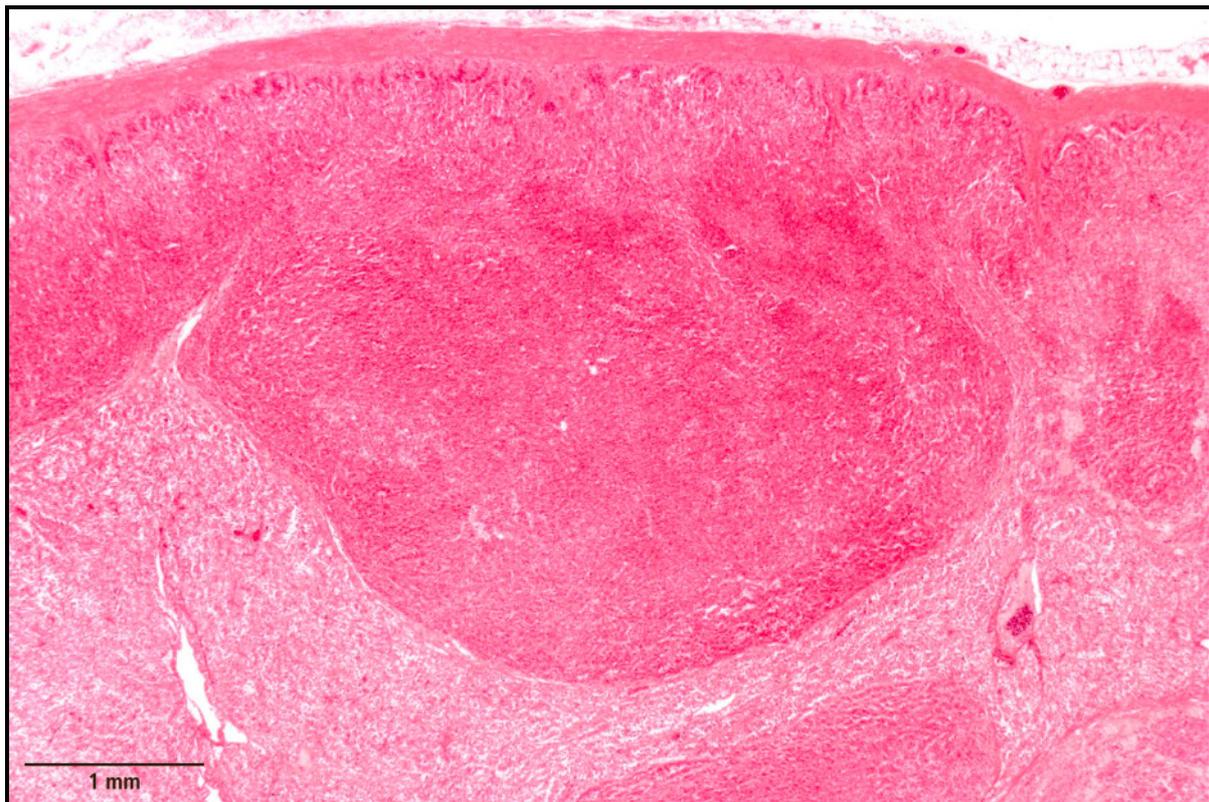


Abbildung 13: Rindenknötchen, Riesenschnauzer 8 Jahre alt (HE, Kunststoff)

4.4.9 Markknötchen

Ansammlungen von Rindenzellen im Nebennierenmark, meist denen der Zona fasciculata ähnlich, wurden als Markknötchen bezeichnet (Abbildung 14). Auch hier zeigte sich eine Zunahme des Vorkommens mit steigendem Lebensalter der Tiere, jedoch weniger deutlich als bei den Kapsel- und Rindenknötchen. Insgesamt konnten bei knapp der Hälfte der Tiere (48%) Markknötchen beobachtet werden (Tabelle 10).

Altersgruppe	Hunde	Markknötchen
< 1 Jahr	7	0 (0%)
1 - 6 Jahre	31	15 (48%)
7 - 13 Jahre	53	27 (51%)
> 13 Jahre	9	6 (67%)
ohne Angabe	2	0 (0%)
gesamt	102	48 (47%)

Tabelle 10: Alterskorrelation der Markknötchen

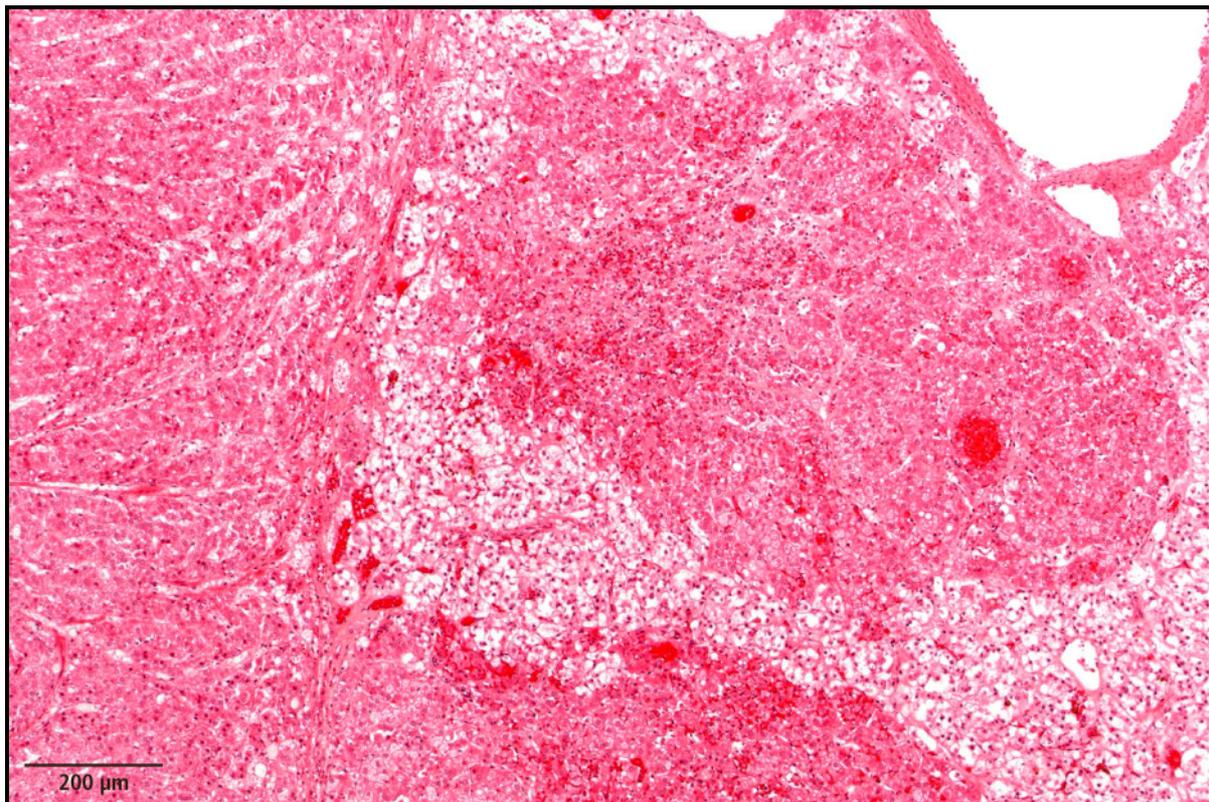


Abbildung 14: Markknötchen, Deutscher Schäferhund, 3 Jahre alt (HE, Kunststoff)

4.4.10 Dunkle Zellen im Nebennierenmark

Die von Smollich (1967) als dunkle Zellen angesprochenen noradrenalinhaltigen Zellen konnten bei 20 Hunden (20%) beobachtet werden (siehe Tabelle 11). Ansammlungen dieser Zellen fanden sich bevorzugt an der Rinden-Mark-Grenze und in unmittelbarer Nähe der Zentralvene im Nebennierenmark (Abbildung 15).

Altersgruppe	Hunde	dunkle Zellen
< 1 Jahr	7	1 (14%)
1 - 6 Jahre	31	6 (31%)
7 – 13 Jahre	53	13 (25%)
> 13 Jahre	9	0 (0%)
ohne Angabe	2	0 (0%)
gesamt	102	20 (20%)

Tabelle 11: Alterskorrelation der dunklen Zellen

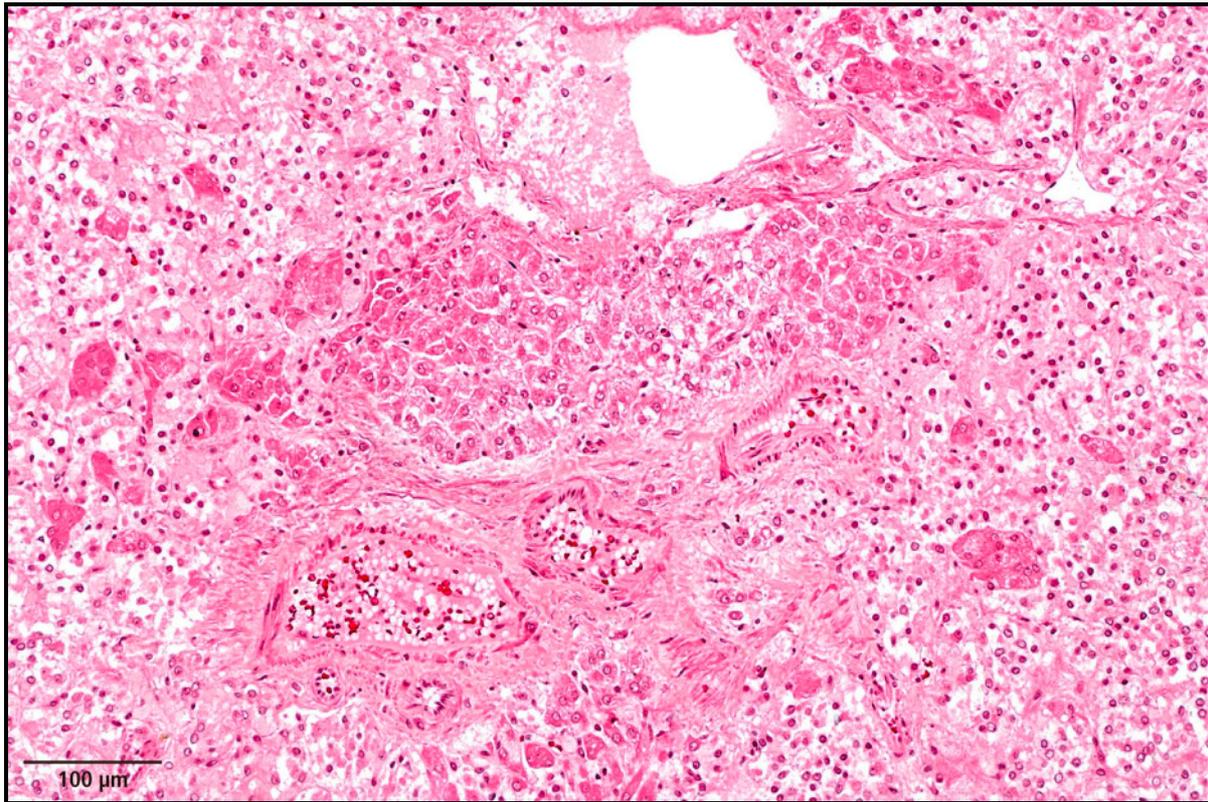


Abbildung 15: Dunkle Zellen im Nebennierenmark (HE, Kunststoff)

4.4.11 Embryonales Fettgewebe

Bei einem neugeborenen männlichen Mischlingswelpen (730/05) konnte embryonales Fettgewebe außerhalb der Nebennierenkapsel beobachtet werden (Abbildung 16).

4.4.12 Follikel in der Zona reticularis

Bei zwei Hunden (958/05 und 1180/05) zeigten sich in der Zona reticularis mit transparenten Massen angefüllte Hohlräume, die von einem kubischen Epithel ausgekleidet waren (Abbildung 17). In Anlehnung an die von Bargmann (1953) beschriebenen Markfollikel wurden sie als Follikel der Zona reticularis bezeichnet.

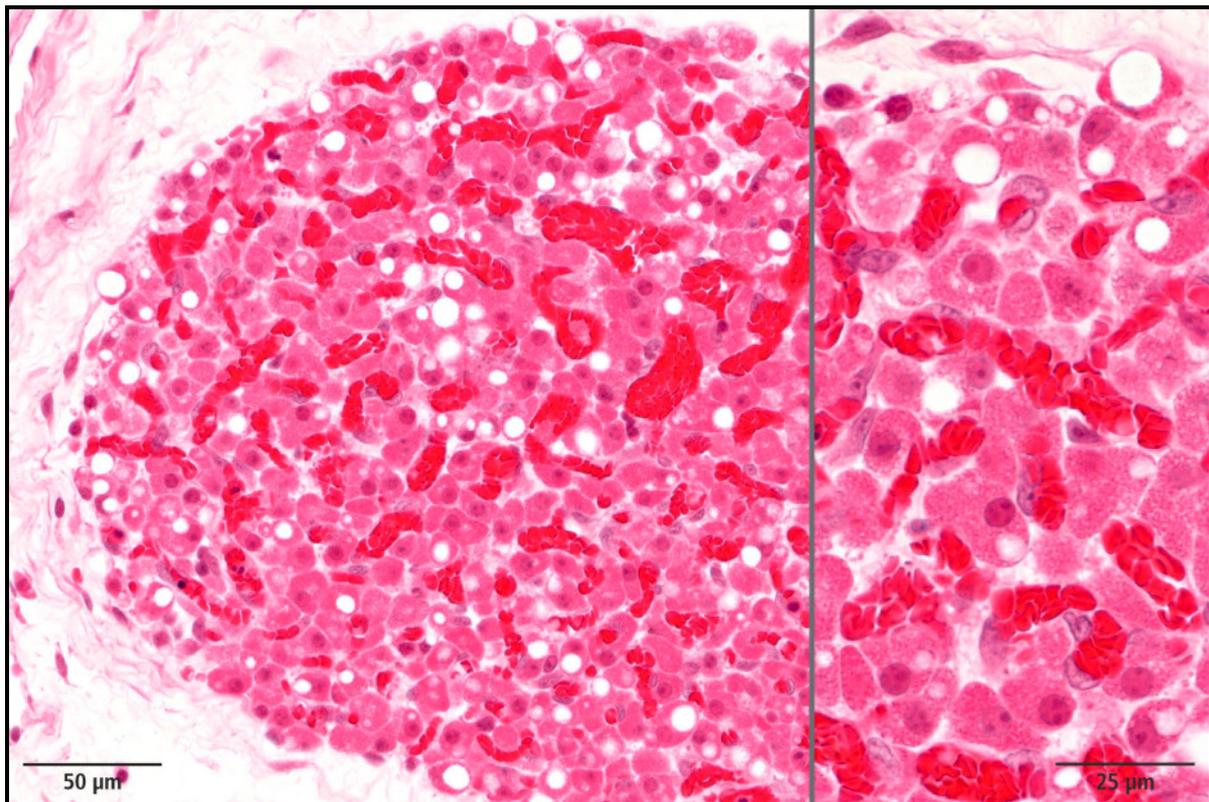


Abbildung 16: Embryonales Fettgewebe, Welpen 0 Tage alt (HE, Kunststoff)

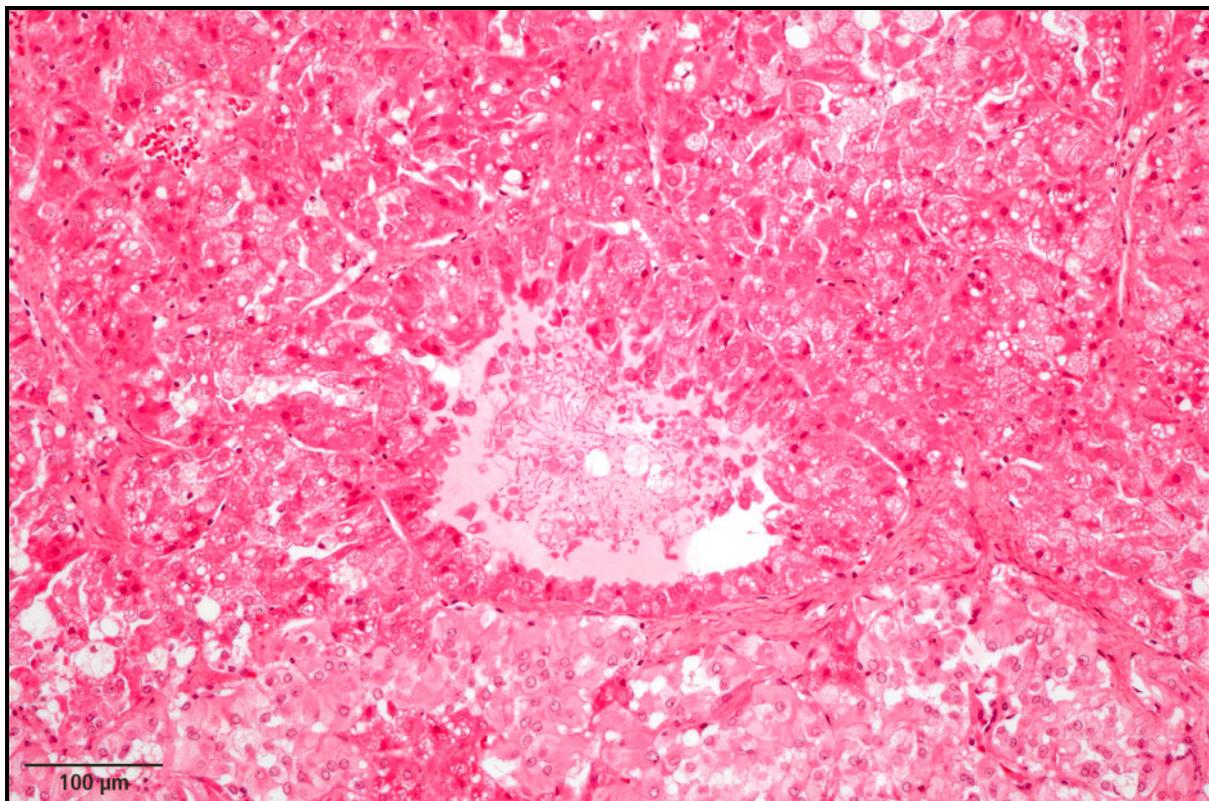


Abbildung 17: Follikel in der Zona reticularis (HE, Paraffin)

4.5 Pathohistologische Befunde an den Nebennieren

4.5.1 Kreislaufstörungen

4.5.1.1 Hyperämie

Die auftretenden Hyperämien wurden den einzelnen Rindenzonen zugeordnet. Innerhalb der Zona glomerulosa wurde eine vermehrte Blutfülle an 14 Organproben (4%) beobachtet. In der Zona fasciculata trat diese Kreislaufstörung an 50 Lokalisationen (13%) auf. Am häufigsten konnte eine Hyperämie in der Zona reticularis festgestellt werden, wo sie in 81 Schnitten (21%) bei insgesamt 36 Hunden (35%) zu verzeichnen war. Von diesen 36 Hunden waren 26 (72%) euthanasiert worden, 10 (28%) waren verstorben. Diese Befunde stützen die Aussage von Dämmrich (1991), wonach bei Hunden eine vermehrte Hyperämie der Zona reticularis auf die Tötungsart zurückzuführen ist.

4.5.1.2 Hämorrhagie

Fokale Hämorrhagien in der Nebennierenrinde konnten bei drei Hunden beobachtet werden (Abbildung 18). Es handelte sich dabei um einen 16-jährigen männlichen Collie-Schnauzer-Mischling (543/05) mit Hämangiosarkom und Leydigzelltumor, einen 20 Monate jungen männlichen Mischling (1124/05) mit einer hochgradigen chronisch-fibrosierenden Nephritis und einen 9-jährigen weiblichen Mischling mit einem Mammatumor.

4.5.1.3 Extramedulläre Hämatopoese

Bei fünf Tieren fanden sich Zellen der roten Reihe (Abbildung 19), die als Zeichen einer extramedullären Hämatopoese gewertet wurden. In drei Fällen (530/05, 547/05 und 734/05) wurde ein malignes Lymphom diagnostiziert. Die Befunde der anderen beiden Tiere ergaben eine hämorrhagische Enteritis (566/05) und ein Hämangiosarkom (543/05).

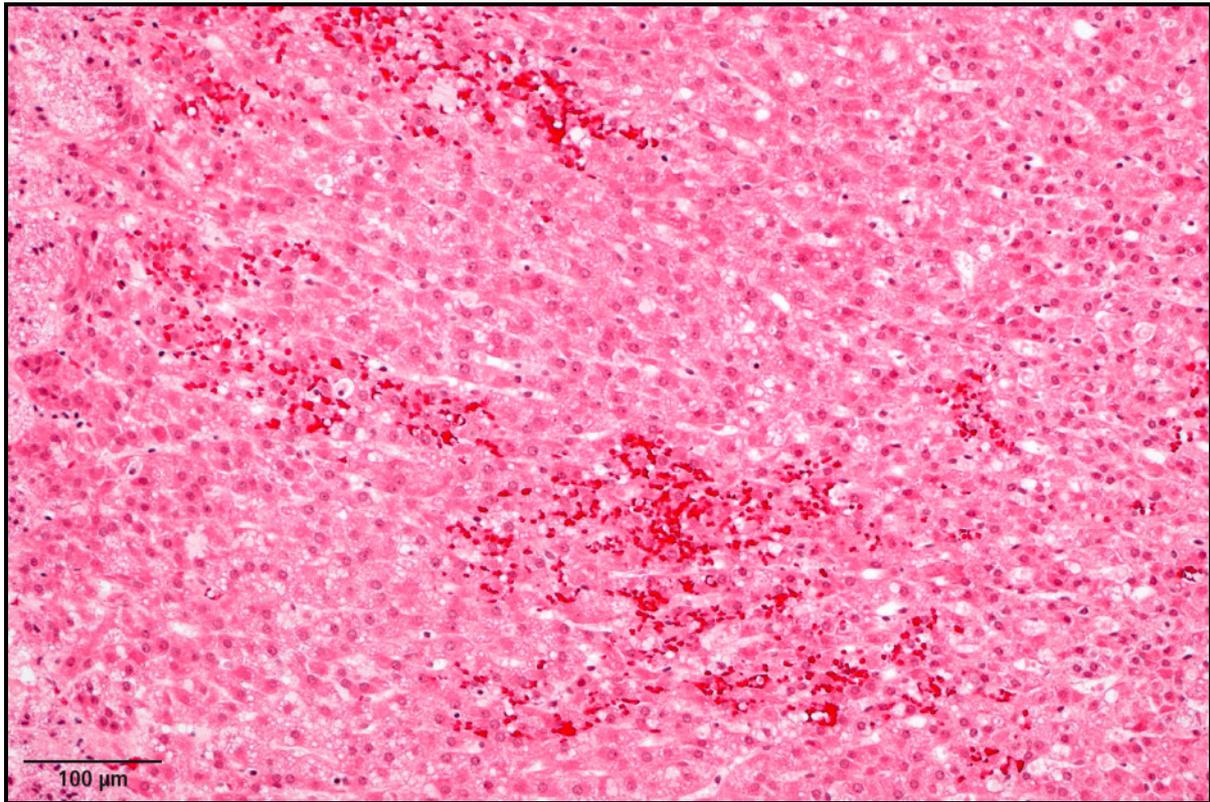


Abbildung 18: Blutung in der Nebennierenrinde (HE, Kunststoff)

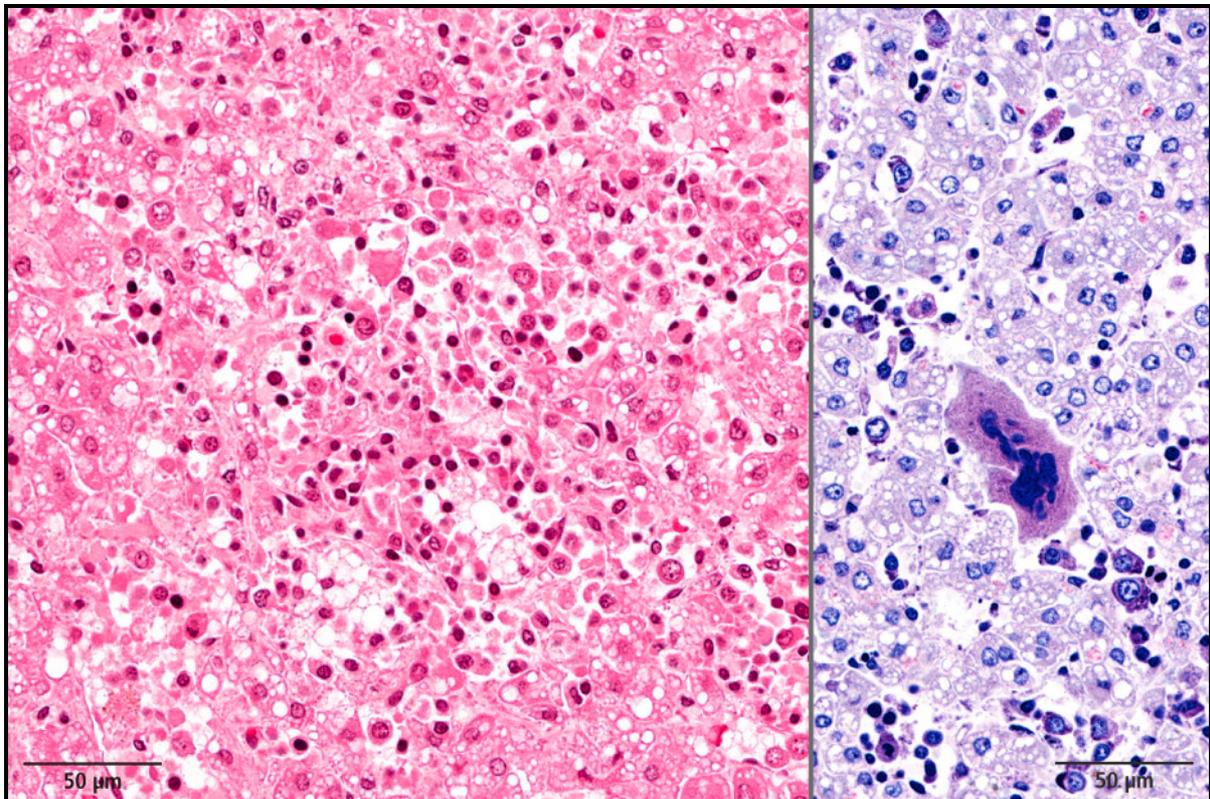


Abbildung 19: links: Zellen der roten Reihe (HE, Kunststoff)
rechts: Megakaryozyt (Giemsa, Kunststoff)

4.5.1.4 Hyaline Kugeln

Hyaline Kugeln sind Gerinnungsprodukte in den Gefäßen, die auch als Shock bodies bezeichnet werden (Abbildung 20). Bei 25 von 393 untersuchten Organlokalisationen in insgesamt zehn Hunden (10%) konnten hyaline Kugeln gefunden werden. Zu beobachten war dieses Phänomen bevorzugt in den Gefäßen des Nebennierenmarks.

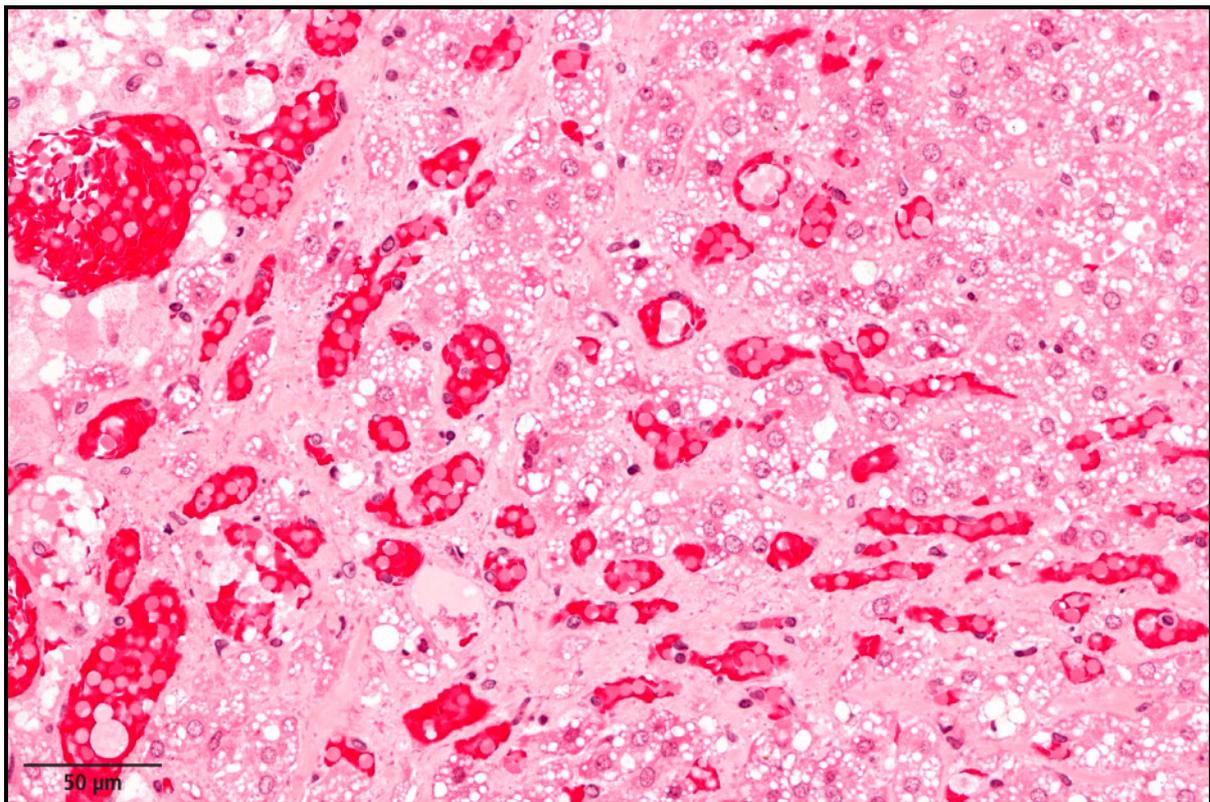


Abbildung 20: Hyaline Kugeln in Gefäßen des Nebennierenmarks (HE, Kunststoff)

4.5.2 Stoffwechselstörungen

4.5.2.1 Amyloidose

Insgesamt bei vier Hunden (4%) konnten Amyloidablagerungen in den Nebennieren beobachtet werden. Auffallend war die bevorzugte Ablagerung des Amyloids in der Zona reticularis (Abbildung 21). Bei hochgradigen Erkrankungen erstreckten sich die Ablagerungen auch auf den inneren Bereich der Zona fasciculata. Amyloid gelangt über das Blutgefäßsystem in die Nebenniere und tritt damit über die Kapsel von

aussen nach innen in die Nebenniere ein. Die bevorzugte Ablagerung an der Rinden-Mark-Grenze läßt eine erhöhte Gefäßwanddurchlässigkeit in diesem Bereich vermuten. Alle 4 Hunde mit Amyloidablagerungen gehörten zur Rasse Shar-Pei (480/05, 1251/05, 70/06, 136/06). Dabei handelte es sich bei einem Hund um eine mittelgradige und bei den anderen drei Hunden um eine hochgradige Amyloidose. Da keine weiteren Grunderkrankungen der Hunde diagnostiziert wurden, könnte es sich hier um die heritäre, primäre Form der Amyloidose handeln.

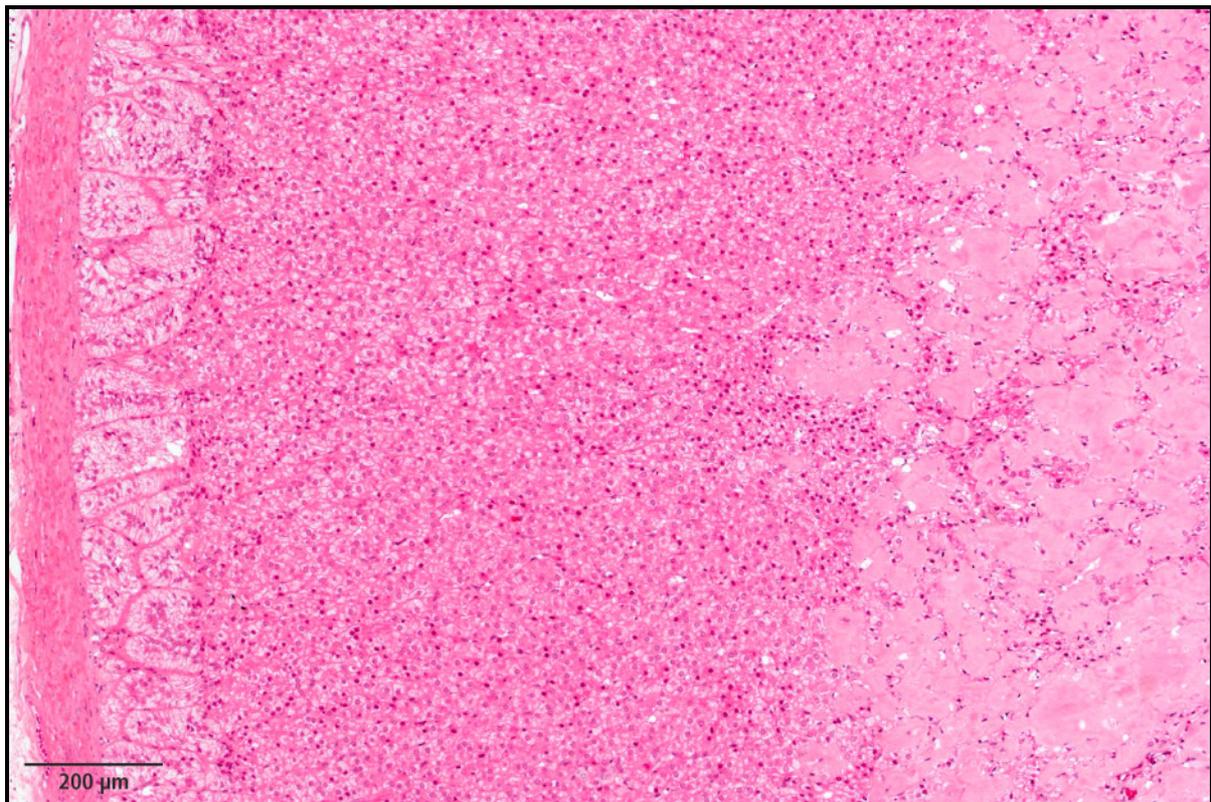


Abbildung 21: Amyloide Ablagerungen in der Nebennierenrinde (HE, Kunststoff)

4.5.2.2 Kalk

Kalkablagerungen im Sinne einer metastatischen Verkalkung konnte bei 6 Hunden (6%) verzeichnet werden. Dabei waren die Ablagerungen hauptsächlich in der Kapsel und den Gefäßwänden zu finden (Abbildung 22). Insgesamt handelte es sich um geringgradige Ablagerungen, da nur kleine vereinzelte Herde in den einzelnen Schnitten gesehen wurden.

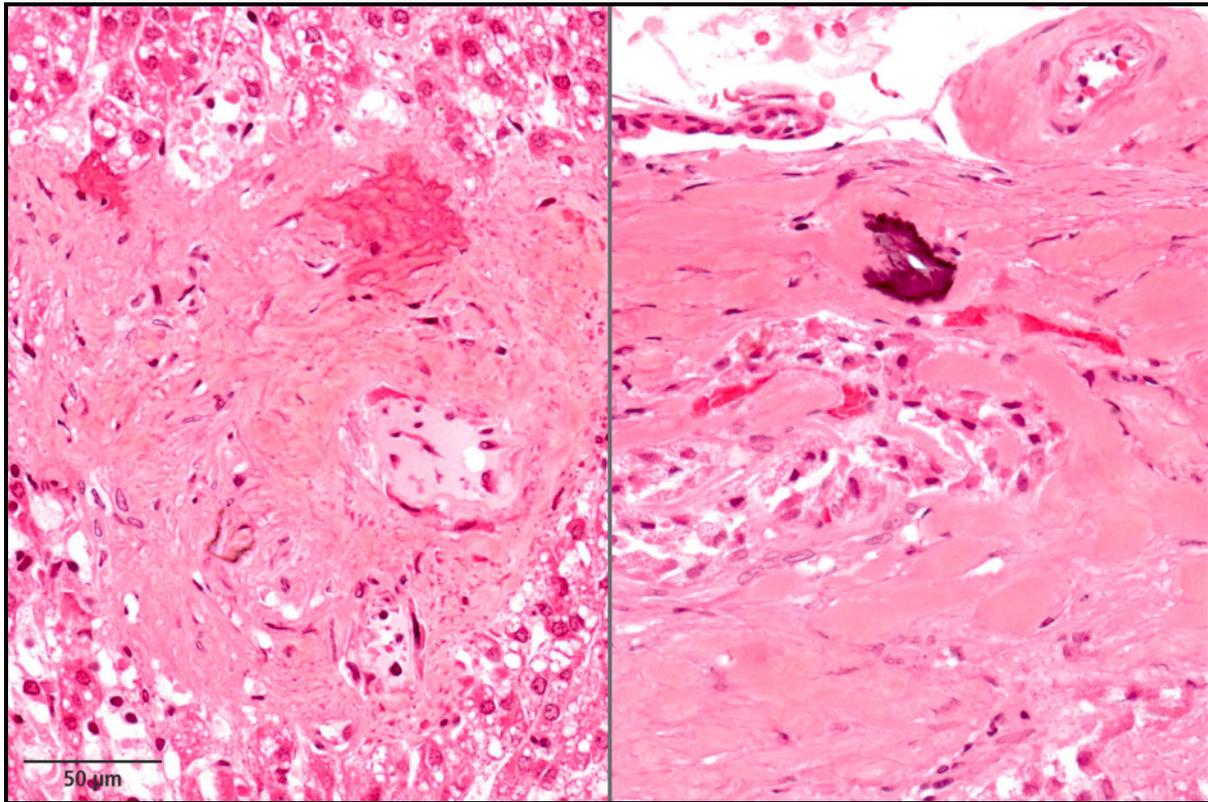


Abbildung 22: Metastatische Verkalkungen (HE, Kunststoff)

4.5.2.3 Pigmentablagerung

4.5.2.3.1 Lipidhaltiges Pigment (LP)

Im Zytoplasma der Rindenzellen und teilweise als Inhalt von Makrophagen zeigten sich Ablagerungen von lipidhaltigem Pigment (Abbildung 25). Dieses war bevorzugt im Bereich der Zona fasciculata und der Zona reticularis lokalisiert, seltener in der Zona glomerulosa. In Paraffinschnitten mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung erschien das Pigment zart goldbraun-gelblich, wogegen es im Kunststoffschnitt mit Giemsa-Färbung kräftig türkis-blau gefärbt war. Nur bei 14 (14%) von 102 Hunden wurden keine lipidhaltigen Pigmente gefunden. Dabei handelt es sich um die komplette Gruppe der Hunde unter einem Jahr und um 5 Hunde (16% der Altersgruppe) der Hunde bis 6 Jahren. Bei 98% aller Hunde über 6 Jahren wurde lipidhaltiges Pigment gefunden. Darüberhinaus zeigte sich eine deutliche quantitative Zunahme des Pigments mit steigendem Alter. Während in der Gruppe der 1-6-jährigen noch 49% der Tiere mit geringgradig eingestuft wurden, zeigte sich der Schwerpunkt der

Ablagerungen ab einem Alter von über 6 Jahren im mittelgradigen und hochgradigen Bereich. Wie in Tabelle 12 und Tabelle 13 sowie in Abbildung 23 und Abbildung 24 ersichtlich, ist eine deutliche Alterskorrelation zu erkennen.

LP Rinde	< 1 Jahr	1-6 Jahre	7-13 Jahre	> 14 Jahre	ohne Angabe (adult)
kein LP	7 (100%)	5 (16%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (50%)
geringgradig	0 (0%)	15 (49%)	4 (8%)	2 (22%)	0 (0%)
mittelgradig	0 (0%)	10 (32%)	27 (50%)	4 (45%)	0 (0%)
hochgradig	0 (0%)	1 (3%)	21 (40%)	3 (33%)	1 (50%)
Summe	7 (100%)	31 (100%)	53 (100%)	9 (100%)	2 (100%)

Tabelle 12: Alterskorrelation lipidhaltiges Pigment (LP) in der Rinde

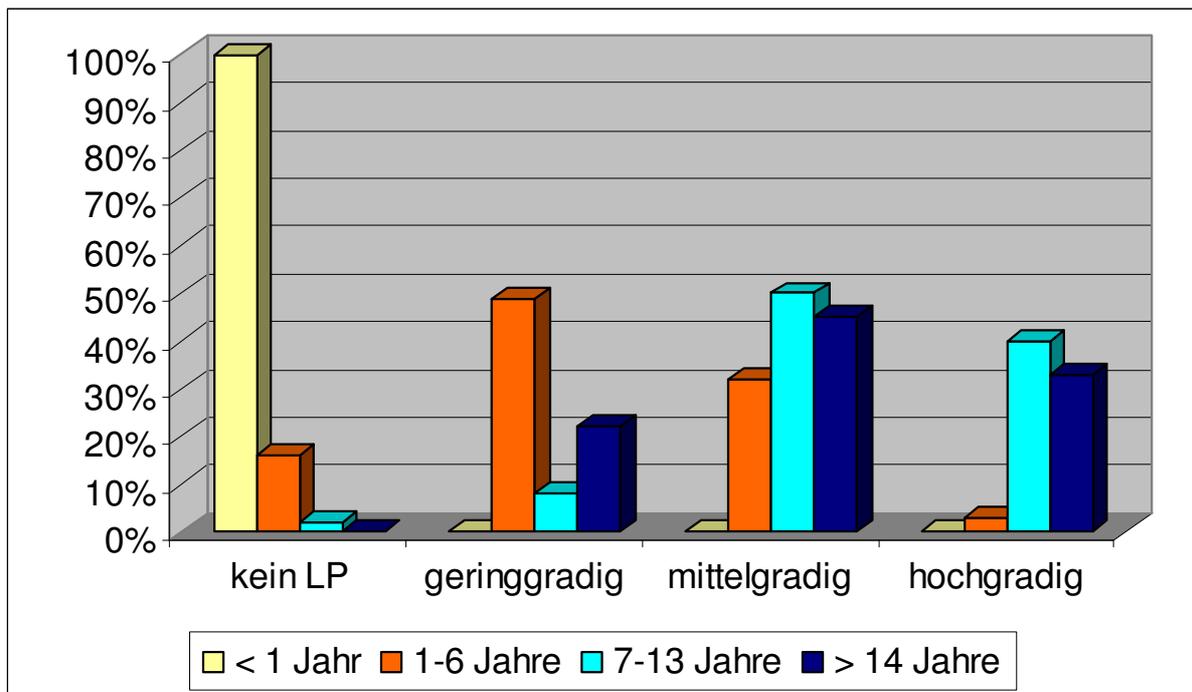


Abbildung 23: Alterskorrelation lipidhaltiges Pigment (LP) in der Rinde

LP Mark	< 1 Jahr	1-6 Jahre	7-13 Jahre	> 14 Jahre	ohne Angabe (adult)
kein LP	7 (100%)	28 (90%)	44 (83%)	6 (67%)	2 (100%)
geringgradig	0 (0%)	3 (10%)	6 (11%)	2 (22%)	0 (0%)
mittelgradig	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
hochgradig	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)
Summe	7 (100%)	31 (100%)	53 (100%)	9 (100%)	2 (100%)

Tabelle 13: Alterskorrelation lipidhaltiges Pigment (LP) im Mark

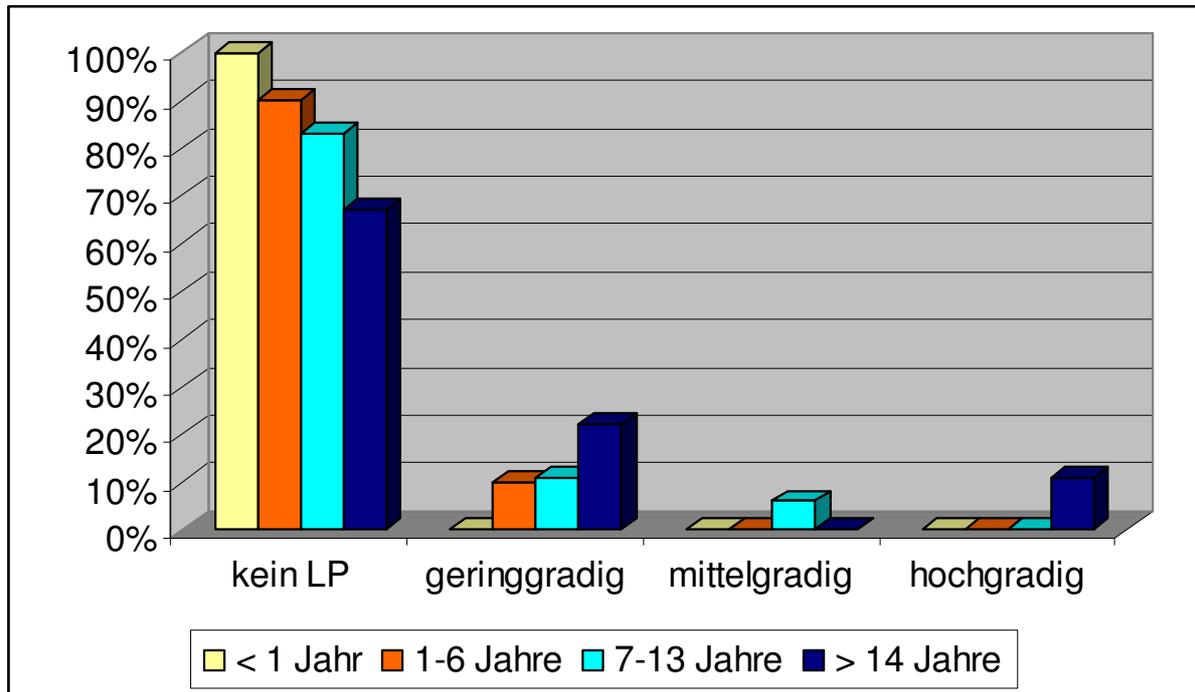


Abbildung 24: Alterskorrelation lipidhaltiges Pigment (LP) im Mark

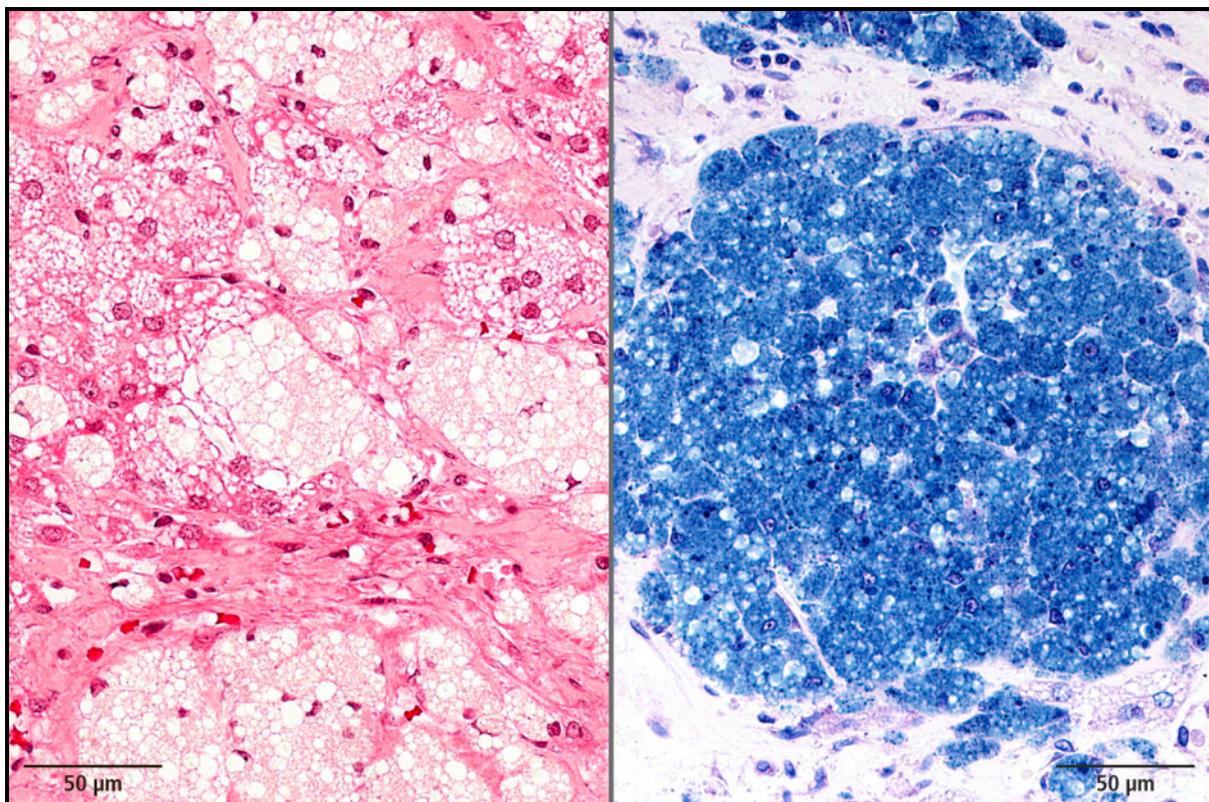


Abbildung 25: Lipidhaltiges Pigment in der Nebennierenrinde
(links: HE, Kunststoff; rechts: Giemsa, Kunststoff)

4.5.2.3.2 Hämosiderin

Hämosiderin zeigt sich lichtmikroskopisch als bräunlich-gelbe Masse im Zytoplasma von Zellen und wurde an Paraffinschnitten durch eine Turnbull-Färbung nachgewiesen.

Hämosiderinablagerungen (Abbildung 26) wurden bei insgesamt 21 Tieren (21%) beobachtet. Bei 10 Tieren (10%) fanden sich derartige Eisenablagerungen nur in der Nebennierenrinde, bei 6 Tieren (6%) ausschließlich im Nebennierenmark und bei 5 Tieren (5%) in beiden Organanteilen. In 18 von 393 Organanteilen zeigte sich eine geringgradige und in 11 von 393 Lokalisationen eine mittelgradige Ablagerung von Hämosiderin in der Nebennierenrinde. Im Nebennierenmark konnte eine Verteilung von 10 geringgradigen, 2 mittelgradigen und 7 hochgradigen Ablagerungen beobachtet werden.

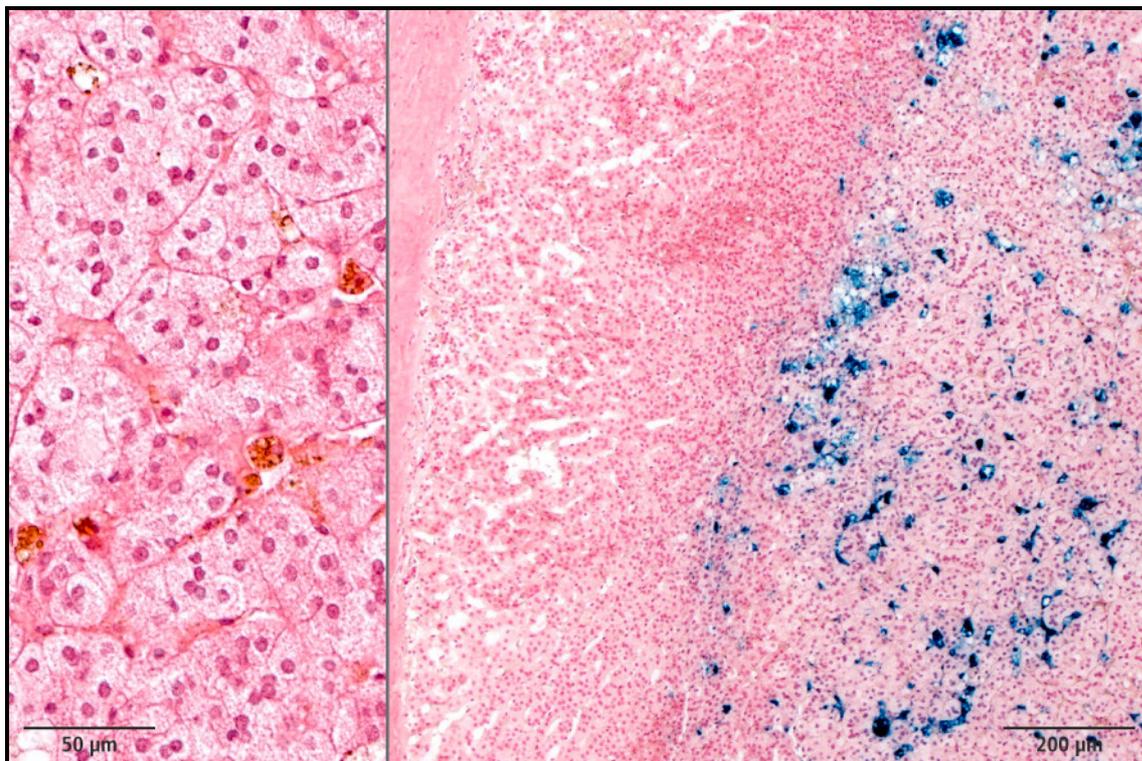


Abbildung 26: Hämosiderin im Nebennierenmark
(links: HE, Kunststoff; rechts: Turnbull, Paraffin)

4.5.2.4 Atrophie der Nebennierenrinde

Bei einem 13-jährigen, weiblich kastrierten Pudel (930/05) war die Zona fasciculata der linken Nebenniere fast vollständig atrophiert (Abbildung 27). Vorberichtlich litt das Tier an neurologischen Anfällen, laut Gutachten auf Grund einer Staupevirusinfektion. Zusätzlich wurden eine Kardiomyopathie und Pneumonie diagnostiziert.



Abbildung 27: Atrophie der Zona fasciculata (HE, Paraffin)

4.5.3 Entzündungen in der Nebenniere

Entzündungszellen, wie Lymphozyten, Plasmazellen und neutrophile Granulozyten traten hauptsächlich vereinzelt und in kleinen Gruppen auf.

Bei 72 Tieren (71%) traten Plasmazellen und Lymphozyten in der Nebennierenrinde auf (Abbildung 28). Dabei konnten Plasmazellen mit 135 geringgradig, 29 mittelgradig und 16 hochgradig betroffenen Lokalisationen deutlich häufiger beobachtet werden als Lymphozyten mit 40 geringgradig, 9 mittelgradig und nur 6

hochgradig beschriebenen Teilstücken. Im Nebennierenmark wurden bei insgesamt 16 Hunden (16%) Plasmazellen und Lymphozyten festgestellt. In 24 Lokalisationen wurden die gefundenen Plasmazellen als geringgradig und in 3 Teilen als hochgradig klassifiziert. Acht Teilstücke zeigten eine geringgradige und eine Lokalisation eine mittelgradige Ansammlung von Lymphozyten. Bei 2 (2%) der 16 Tiere kamen Plasmazellen ausschließlich im Nebennierenmark vor.

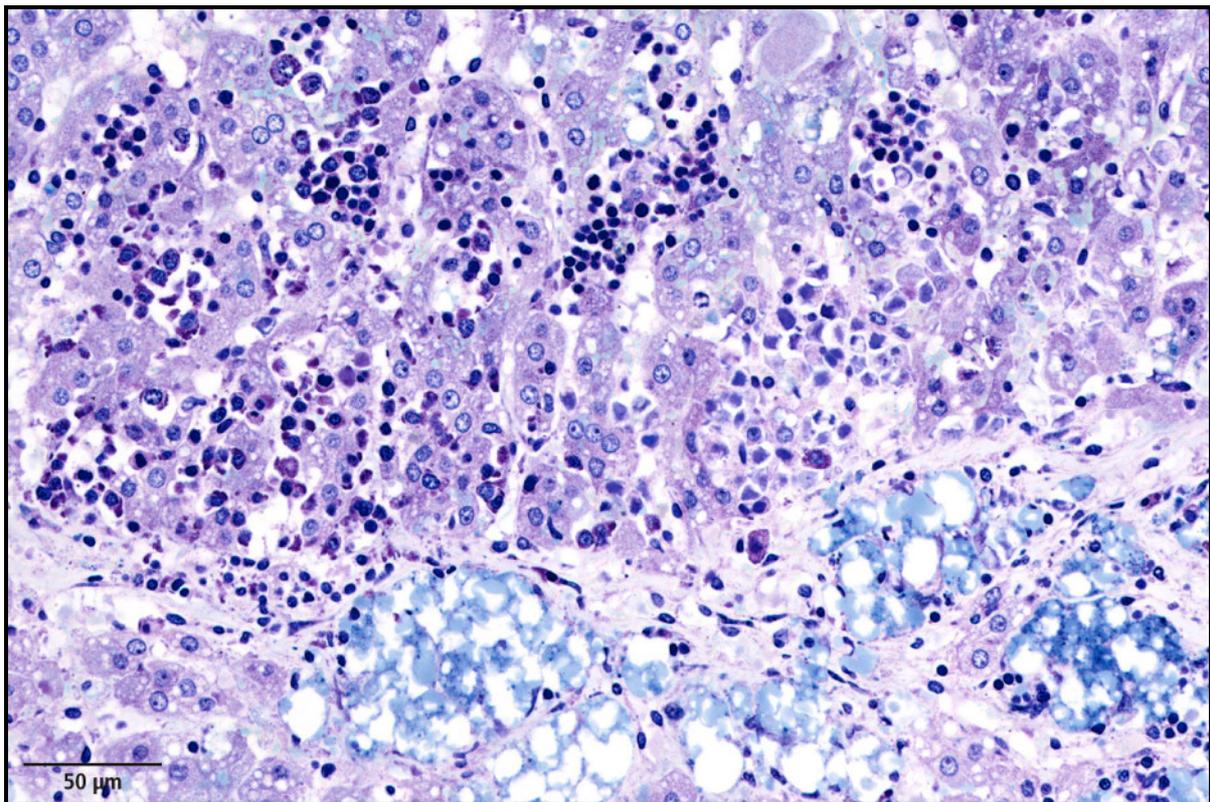


Abbildung 28: Plasmazellen in der Nebennierenrinde (Giemsa, Kunststoff)

In nur 9 Fällen (9%) konnte das Vorliegen einer Entzündung diagnostiziert werden. Sechs der neun Hunde zeigten vorberichtlich tumoröse Veränderungen. Dabei handelte es sich um einen 11-jährigen, männlich kastrierten Mischling mit anaplastischem Ependyomom des dritten Ventrikels (484/05) und einen 9 Jahre alten Mischlingsrüden mit einem Hämangiosarkom (1423/05). Ein Osteosarkom wurde jeweils bei einer 8-jährigen Rottweilerhündin (499/05) und einem 12-jährigen weiblich kastrierten Mischling (519/05) diagnostiziert. Letztere zeigte in der Nebennierenrinde eine geringgradige Plasmazytose.

Bei einem 7-jährigen männlichen Pekinese (547/05) und einem 6 Jahre alten Dackelrüden (913/05) ergab der Vorbericht ein malignes Lymphom. Bei dem Dackel konnte eine mittelgradige Plasmozytose der Nebennierenrinde festgestellt werden.

Bei einer adulten Chihuahua-Hündin (417/06) mit chronisch entzündlichem Prozeß der unteren Atemwege wurde in den Nebennieren eine hochgradige Adrenalitis mit vorwiegend eosinophilen Granulozyten diagnostiziert (Abbildung 29).

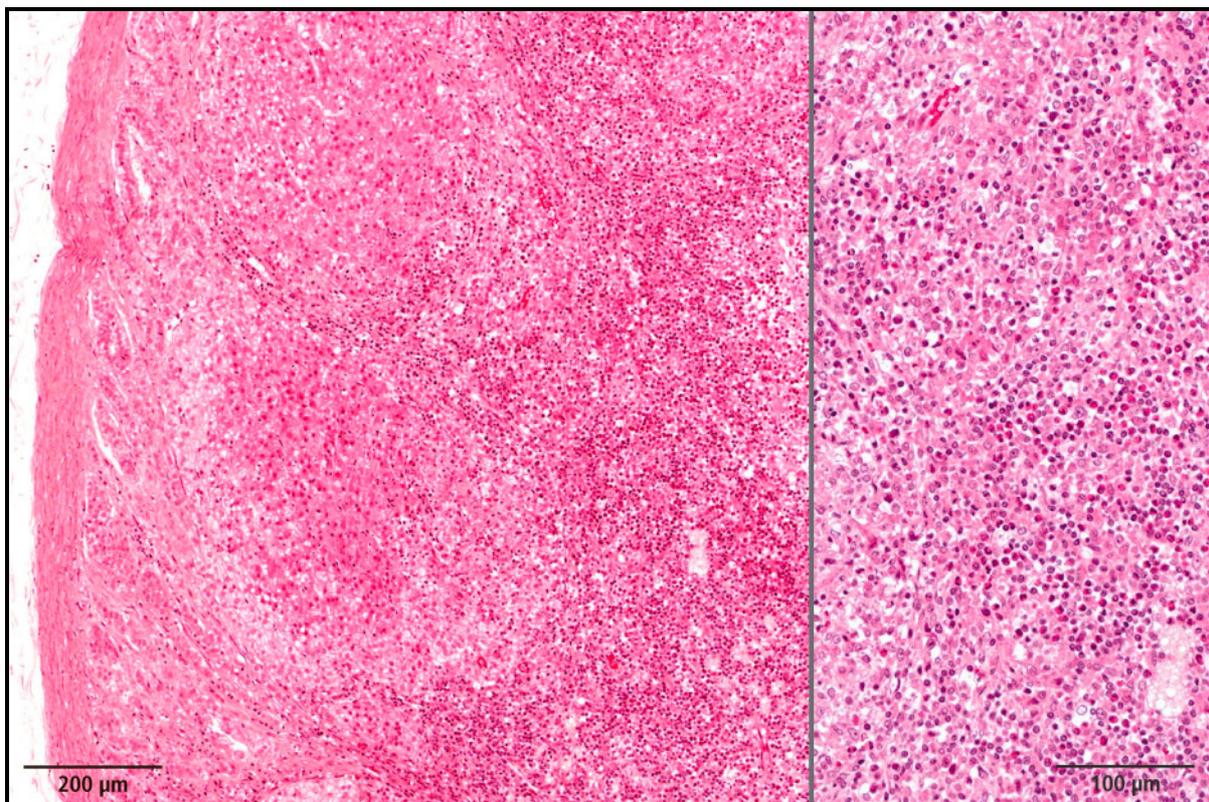


Abbildung 29: Hochgradige Adrenalitis in der Nebennierenrinde (HE, Kunststoff)

Ein vermehrtes Vorkommen von neutrophilen Granulozyten zeigte sich bei einem 10-jährigen Mischlingsrüden (471/05) mit einem Hämangiosarkom, einem 9 Jahre alten Dackelrüden (735/05) mit Herzklappenfibrose und bei einer 12-jährigen Pudelhündin (1054/05) mit einer Glomerulonephritis.

4.5.3.1 Nekrose der Nebenniere

Bei einem 5-jährigen kastrierten Mischlingsrüden (482/05), der nach einer Magendrehung-Operation mit Splenektomie verstarb, zeigte sich an der rechten Nebenniere eine Nekrose der Nebennierenrinde (Abbildung 30).

Ebenfalls an der rechten Nebenniere konnte bei einem 9 Jahre alten Dackelrüden (735/05) mit Herzklappenfibrose eine Rindennekrose gesehen werden. Bei diesem Tier zeigten sich auch einzelne Nekroseherde im Markbereich sowie eine hochgradige Infiltration mit neutrophilen Granulozyten unterhalb der Zona glomerulosa.

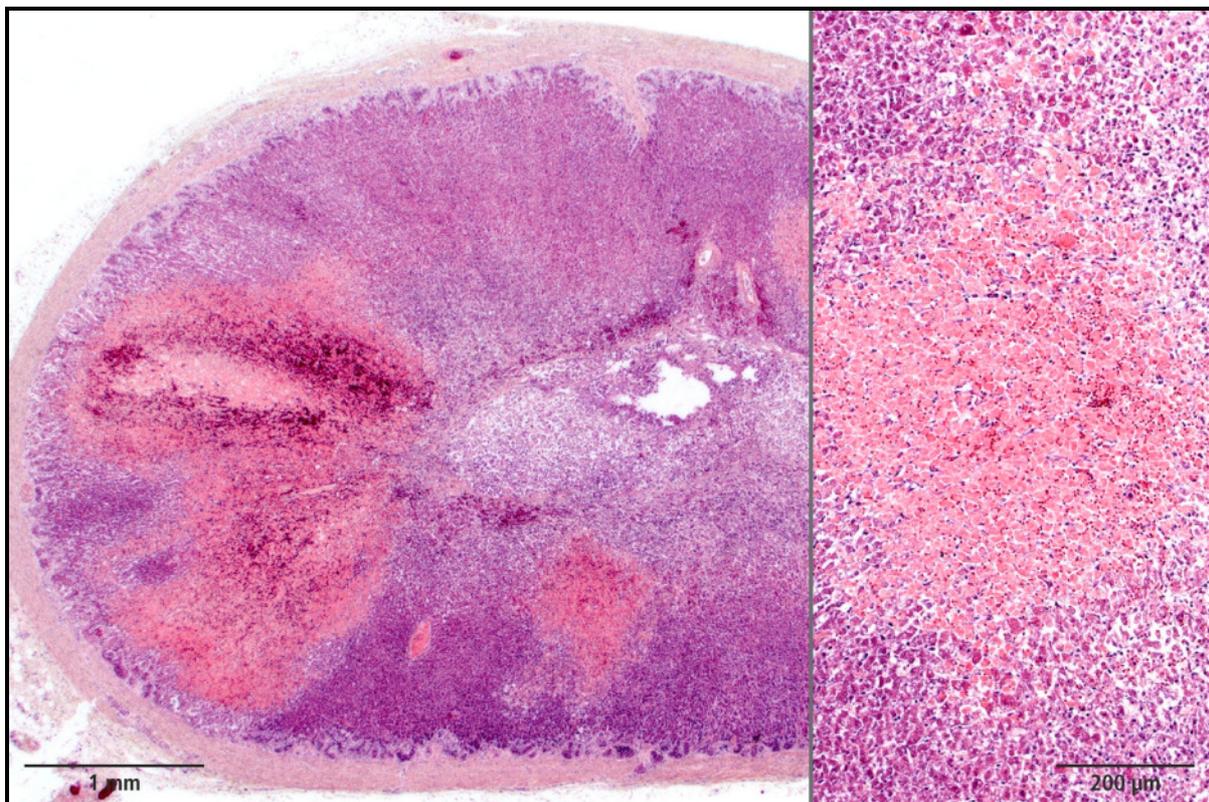


Abbildung 30: Intravitale Nekrose der Nebennierenrinde (Giemsa, Paraffin)

Ein ähnliches Bild fand sich bei einer 12-jährigen Pudelhündin (1054/05). Im Mark der linken Nebenniere konnte ein großer Nekroseherd beobachtet werden, der von zahlreichen neutrophilen Granulozyten umrandet wurde.

4.5.4. Veränderungen an und in den Gefäßen der Nebenniere

4.5.4.1 Thrombosierte Gefäße

Hochgradig thrombosierte Gefäße konnten in den Nebennieren von drei Hunden festgestellt werden (446/05, 736/05 und 940/05). Neben einer Vielzahl an Thromben konnte gleichzeitig eine Rekapillarisation und Rekanalisation der Gefäße beobachtet werden (Abbildung 31).

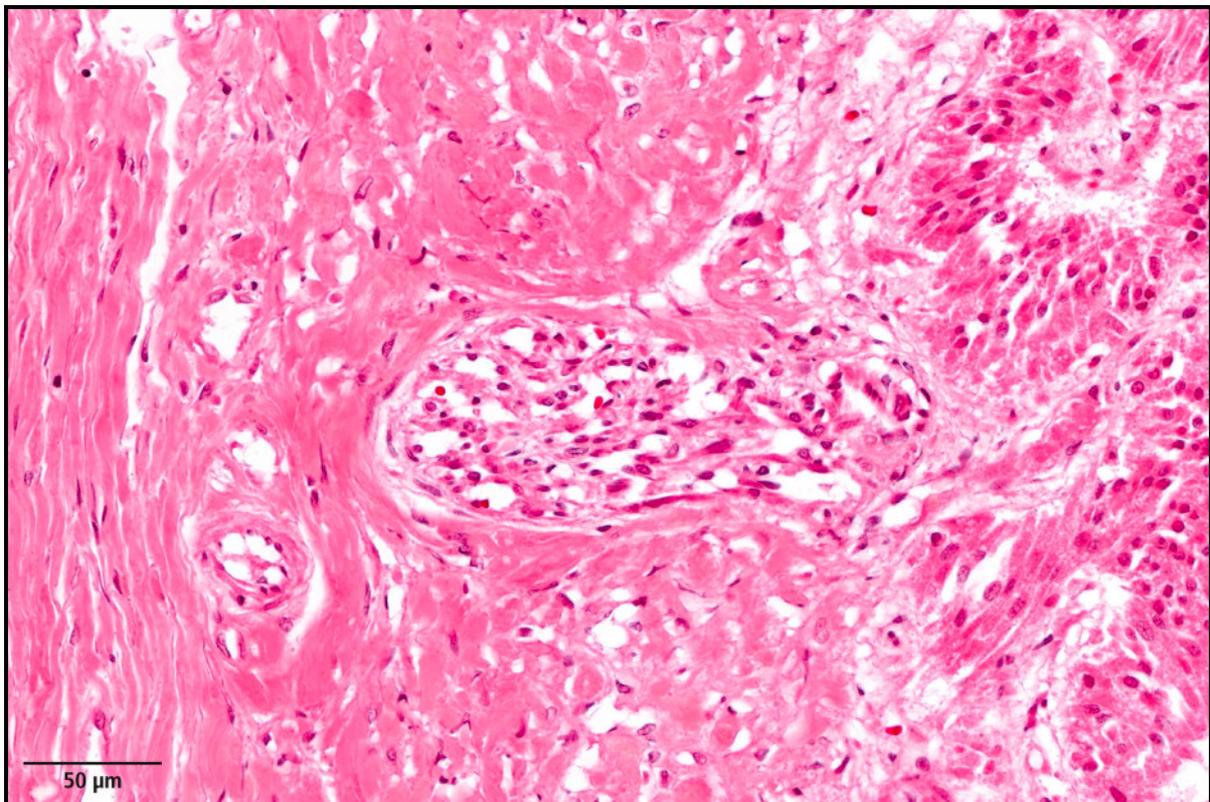


Abbildung 31: Gefäße mit Thromben, Rekapillarisation und Rekanalisation (HE, Kunststoff)

4.5.4.2 Endotheliomatose

Bei einer 3-jährigen Labrador-Hündin (736/05), die an einer malignen Histiozytose litt, zeigten sich an den Gefäßen der Nebennieren tumorähnliche Veränderungen im Sinne einer Endotheliomatose.

4.5.4.3 Schistozytose

Das Vorkommen von mechanisch zerstörten Erythrozyten, sogenannten Schistozyten, in den Gefäßen der Nebennieren konnte bei zwei Tieren (1178/05 und 1361/05) festgestellt werden. In beiden Fällen wurden umfangreiche Organblutungen festgestellt und ein Vergiftungsgeschehen als mögliche Ursache diagnostiziert.

4.5.4.4 Erythrophagozytose

Als Folge einer hämolytischen Anämie zeigte sich bei einem 8-jährigen Riesenschnauzer-Rüden (473/05) auch in den Nebennieren eine Vielzahl von Makrophagen mit phagozytierten Erythrozyten. Die Erythrophagozytose deutet auf ein autoimmunes Geschehen.

4.5.5 Tumoren der Nebenniere

4.5.5.1 NNR-Adenom

Die Abgrenzung zwischen knotigen Hyperplasien und Rindenadenomen war nur bedingt möglich und wird auch in der Literatur kontrovers diskutiert. In den vorliegenden Untersuchungen konnte bei drei Hunden ein eindeutiges Nebennierenrindenadenom (Abbildung 32 und Abbildung 33) festgestellt werden. Zweifelhafte Fälle wurden den knotigen Hyperplasien zugeordnet.

Betroffen war jeweils die rechte Nebenniere eines 13-jährigen männlichen Golden Retrievers (737/06) mit malignem Lymphom, eines 9-jährigen Schäferhund-Rüden (1174/06) mit Hodentumor und einer 12-jährigen Dackel-Hündin, bei der ein Hämangiosarkom am rechten Herzohr diagnostiziert wurde.

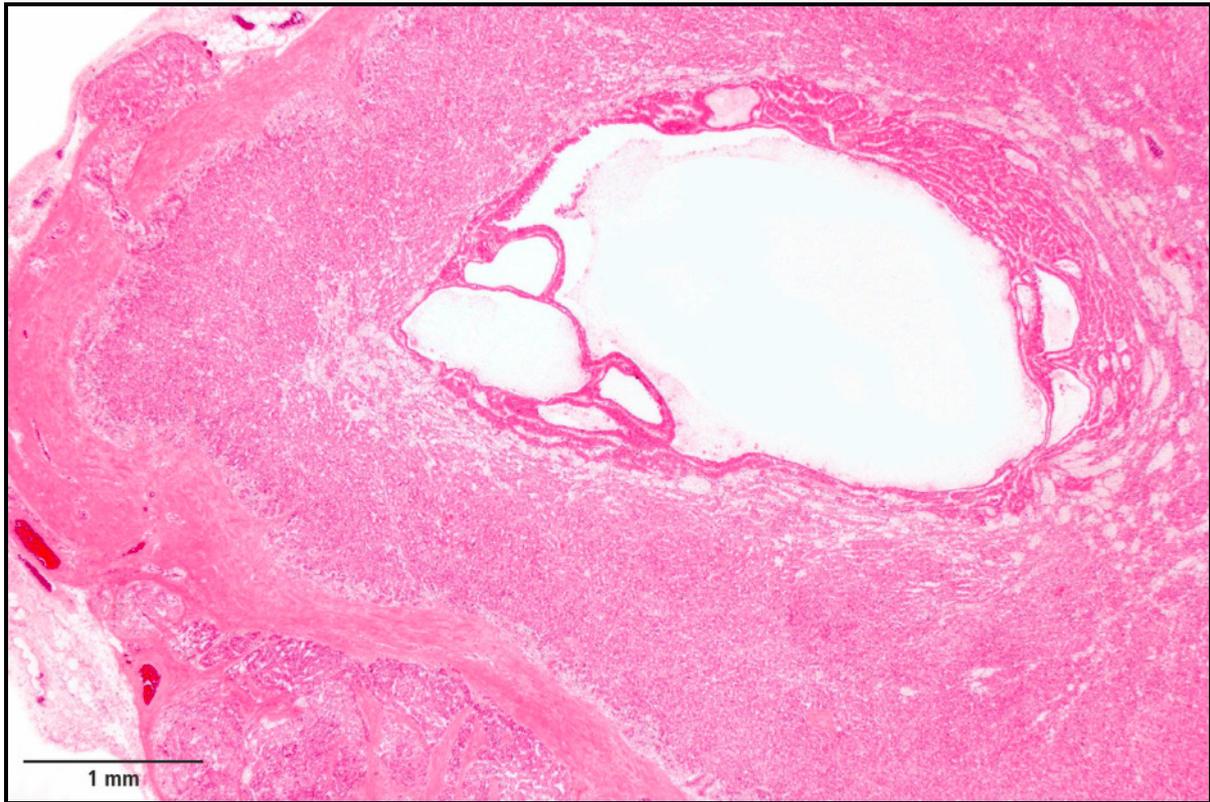


Abbildung 32: Adenom der Nebennierenrinde (HE, Kunststoff)

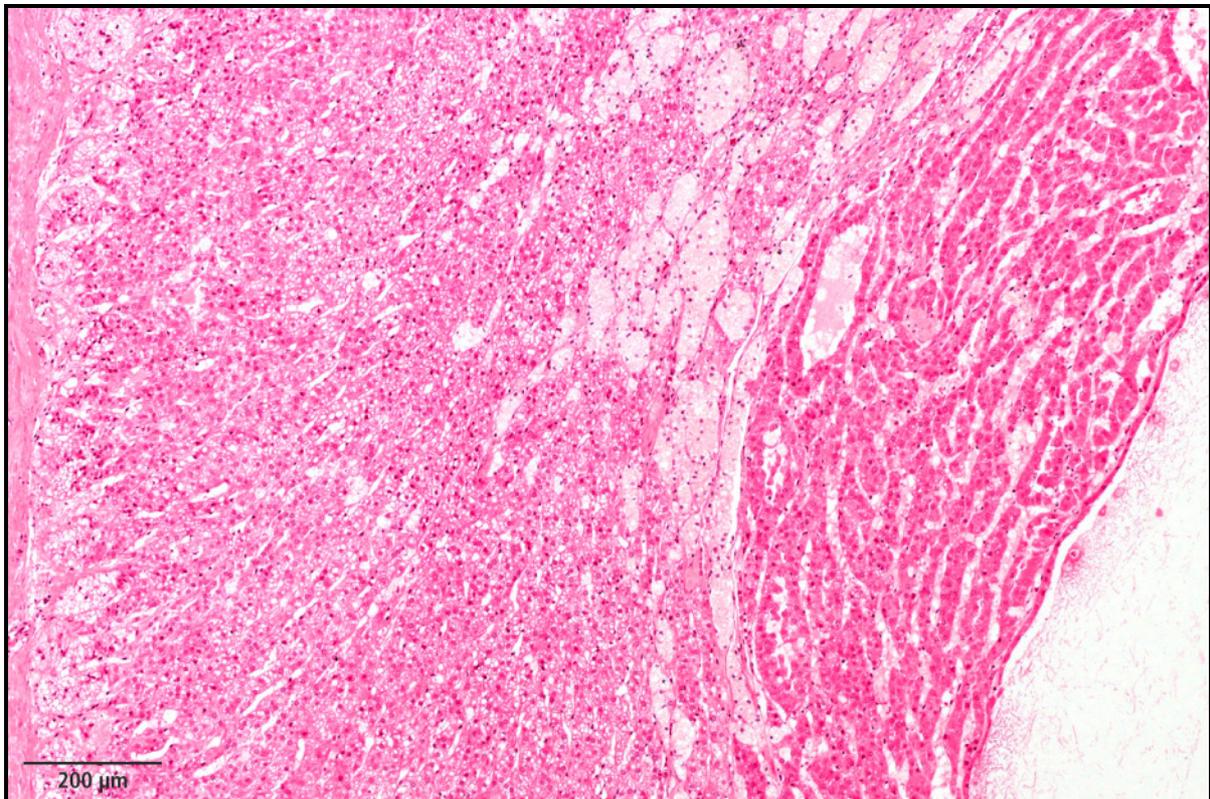


Abbildung 33: Adenom der Nebennierenrinde, Ausschnitt von Abbildung 34 (HE, Kunststoff)

4.5.5.2 Malignes Lymphom

Von den 102 untersuchten Hunden waren im Gesamtgutachten bei 9 Tieren maligne Lymphome diagnostiziert worden (Abbildung 34). Bei 2 der 9 Hunde (547/05 und 590/05) wurden auch in den Nebennieren große Mengen von Plasmazellen festgestellt. Ebenfalls eine hochgradige Plasmazytose zeigte sich bei weiteren 3 Hunden (416/05, 913/05 und 1391/05), in deren Gutachten plasmazelluläre Infiltrate beschrieben, diese jedoch nicht als malignes Lymphom klassifiziert wurden.

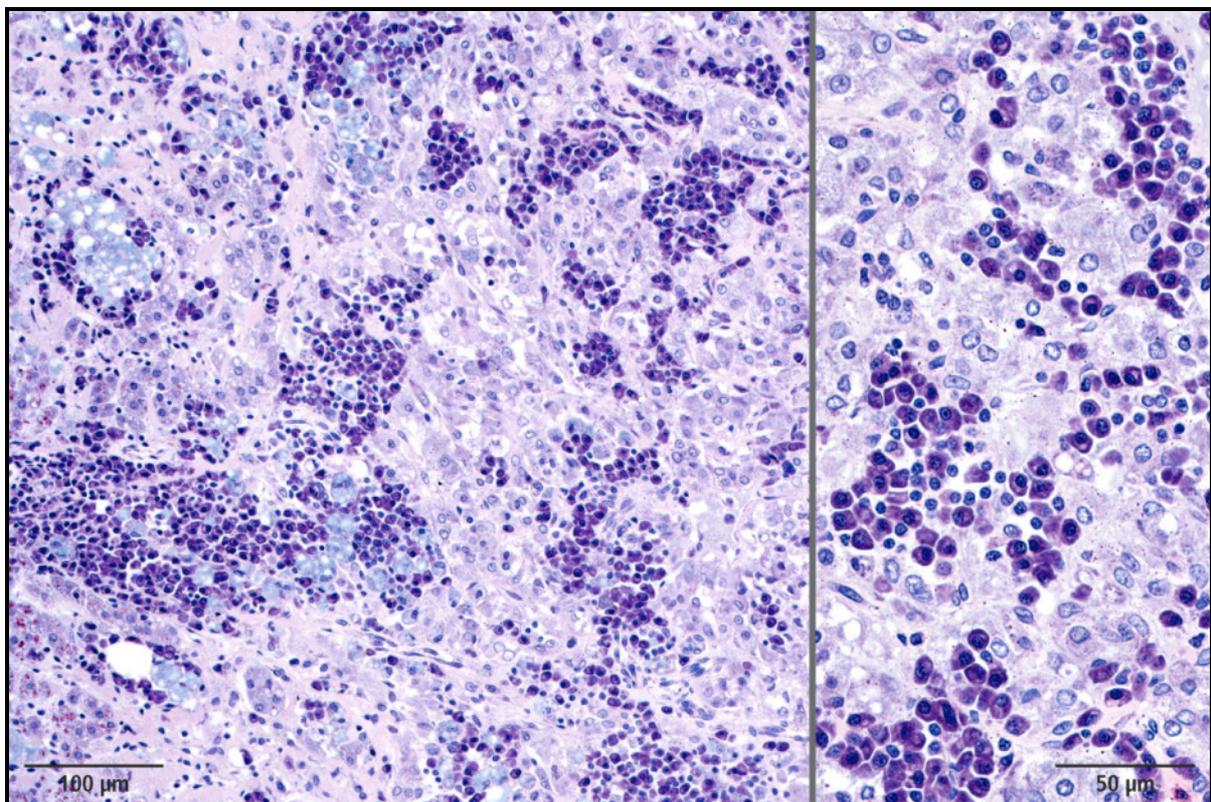
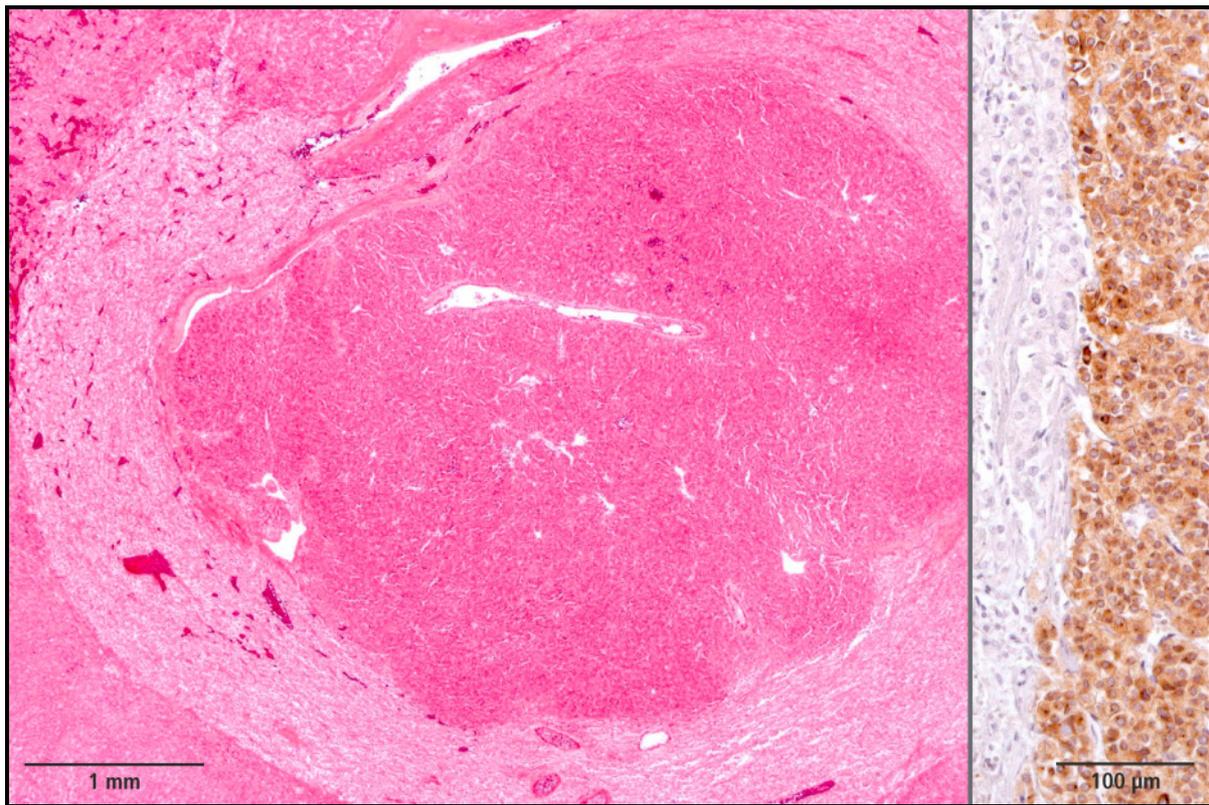


Abbildung 34: Malignes Lymphom in der Nebennierenrinde (Giemsa, Kunststoff)

4.5.5.3 Phäochromozytom

In jeweils der rechten Nebenniere einer 10-jährigen Rottweilerhündin (606/05) und eines 9 Jahre alten männlich kastrierten Schäferhund-Mischlings (1160/05) zeigte sich eine hochgradige Verdrängung der Marksubstanz durch ein Phäochromozytom. In beiden Fällen konnte der Befund durch den positiven immunhistochemischen Synaptophysin-Nachweis bestätigt werden (Abbildung 35).



*Abbildung 35: Phäochromozytom im Nebennierenmark
(links: HE, Kunststoff, rechts: Immunhistologie anti Synaptophysin)*

4.5.5.3 Metastasen in der Nebenniere

Neben den zuvor beschriebenen Primärtumoren der Nebenniere konnte bei 4 Hunden eine Metastasierung in der Nebenniere festgestellt werden.

In der linken Nebenniere eines 15-jährigen männlich kastrierten Spitz (500/05) fand sich eine Metastase, deren Primärtumor nicht lokalisiert werden konnte.

Bei einer 10 Jahre alten kastrierten Huskyhündin (607/05) mit Metastasen eines Adenokarzinoms im Mediastinallymphknoten, deren Primärtumor nicht gefunden wurde, fand sich auch in der linken Nebenniere eine Metastase.

Ebenfalls in der linken Nebenniere eines 16-jährigen männlichen Pudelmischlings (1053/05), bei dem Adenokarzinom-Metastasen in Lunge, Halslymphknoten und Milz

diagnostiziert wurden, konnte eine Adenokarzinom-Metastase (Abbildung 36) beobachtet werden. Auch bei diesem Tier wurde der Primärtumor nicht gefunden.

Metastasen eines primären Adenokarzinoms der Mamma einer 9-jährigen Mischlingshündin (1214/06) zeigten sich in deren rechten Nebenniere.

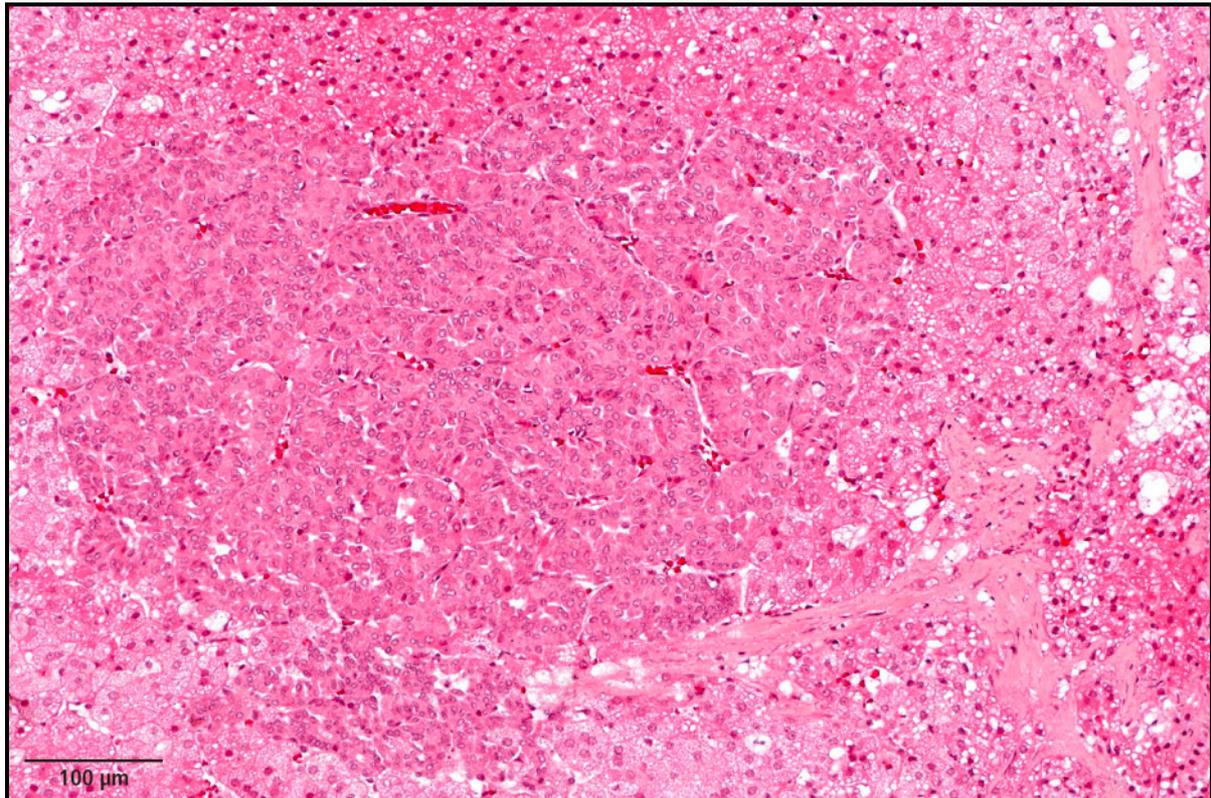


Abbildung 36: Metastase eines Adenokarzinoms (HE, Kunststoff)

4.5.5.4 Tumor-Nekrose

Bei zwei Tieren konnten Tumornekrosen in der Nebenniere festgestellt werden.

In einem Fall handelt es sich um eine Rottweilerhündin (606/05), deren Mark von einem Phäochromozytom weitgehend verdrängt wurde. Im Innenbereich des Tumors zeigte sich eine ausgeprägte Nekrose.

Bei dem weiteren betroffenen Tier (1214/06) fanden sich die Nekrose und hochgradige Einblutungen in einer Adenokarzinom-Metastase.

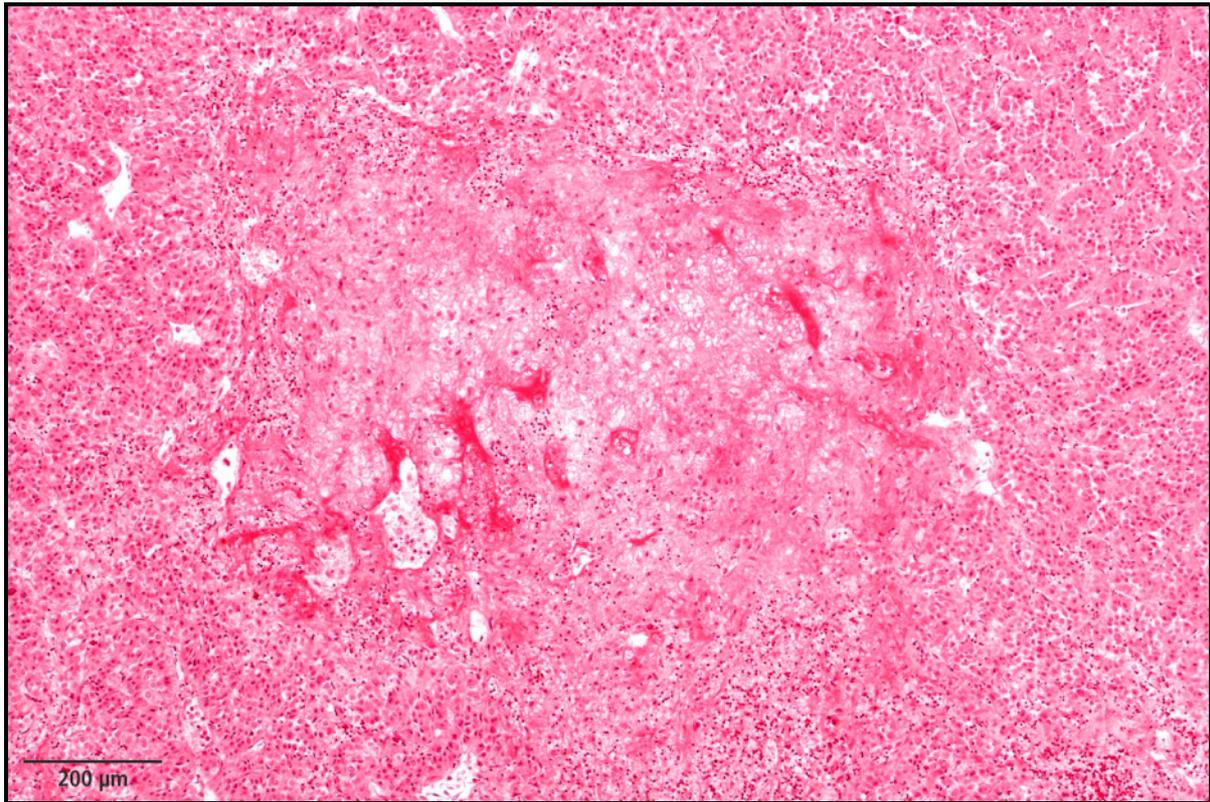


Abbildung 37: Tumornekrose eines Phäochromozytoms im Nebennierenmark
(HE, Kunststoff)

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Spektrum möglicher Veränderungen der pathologischen Morphologie der Nebenniere des Hundes zu dokumentieren und eine mögliche Alterskorrelation aufzuzeigen. Im Rahmen der 200 makroskopisch und histologisch untersuchten Nebennieren konnte eine Vielzahl von physiologischen und pathologischen Befunden, zum Beispiel der Aufbau von Kapsel, Rinde und Mark, Adrenalitis, Rindenatrophie, Nekrose sowie unterschiedliche Tumore von Rinde und Mark beobachtet werden, die in dieser Form auch ausführlich in der veterinärmedizinischen Literatur beschrieben sind.

Zur Diskussion stehen sollen nun einige Phänomene, die im veterinärmedizinischen und humanmedizinischen Schrifttum nicht erwähnt oder nur wenig erklärt sind. Dazu gehören die extramedulläre Hämatopoese innerhalb der Nebenniere, die Follikel in der Zona reticularis sowie die Ablagerungen von Amyloid und lipidhaltigem Pigment in der Zona reticularis und fasciculata. Zusätzlich sollen Befunde diskutiert werden, die in der Literatur konträr zu den vorliegenden Ergebnissen stehen. Dabei handelt es sich um das Vorkommen von Rinden- und Kapselknötchen bezogen auf das Alter des Tieres. Desweiteren werden das Auftreten von Kalkablagerungen, lipidhaltigem Pigment, sowie hyalinen Kugeln bei Hunden mit den Untersuchungsergebnissen an Katzen verglichen.

Bei fünf Hunden (5%) konnten Normoblasten und Retikulozyten als Zellen der roten Reihe in der Nebenniere beobachtet werden. Die Existenz dieser Zellen weist auf eine **extramedulläre Hämatopoese** in der Nebenniere hin.

Die Bildung von Erythrozyten findet postnatal im roten Knochenmark statt. Aus pluripotenten Stammzellen entwickeln sich Proerythroblasten, die sich im weiteren Verlauf erst zu Erythroblasten, dann zu Normoblasten und Retikulozyten differenzieren und sich schließlich zu kernlosen Erythrozyten wandeln. Die Rate der Neubildung von Erythrozyten entspricht in der Regel der Abbaurate verbrauchter Zellen (Lösch et al. 2000).

Das Erscheinen einer extramedullären Hämatopoese stellt die kompensatorische Antwort des Organismus auf eine unzureichende Produktion von Blutzellen im Knochenmark dar, der häufig hämatologische Erkrankungen zu Grunde liegen (Raab et al. 2002). Als Orte dieser zusätzlichen Blutbildung sind bei Hunden die Leber und die Milz beschrieben. Geringe Mengen von Vorläuferzellen können auch in Lymphknoten gefunden werden (Mischke 2004).

Über das Vorkommen einer extramedullären Hämatopoese in der Nebenniere des Hundes konnte keine Erwähnung in der Literatur gefunden werden. Eine hämatologische Grunderkrankung, wie Raab und Mitarbeiter (2002) sie beschreiben, konnte bei allen fünf betroffenen Hunden bestätigt werden. So litten drei Hunde an einem malignen Lymphom, bei einem Hund wurde eine hämorrhagische Enteritis diagnostiziert und in einem Fall ergab der Befund ein Hämangiosarkom. Genauere Befunde für das Knochenmark lagen nicht vor.

Bargmann beschrieb 1953 Ansammlungen von kolloidalem Material innerhalb der Zellstränge des Nebennierenmarks bei Igeln und bezeichnete diese als Markfollikel. Ähnliche Strukturen wurden in der vorliegenden Untersuchung bei zwei Hunden beobachtet. Im Gegensatz zu der Beschreibung von Bargmann (1953) fanden sich diese „**Follikel**“ bei den untersuchten Hunden in **der Zona reticularis**.

An insgesamt vier Hunden (4%), die alle zur Rasse Shar-Pei gehörten, zeigten sich **Amyloidablagerungen** in der Zona reticularis. Bei hochgradigen Ausprägungen des Krankheitsbildes fanden sich auch Amyloidablagerungen in der inneren Schicht der Zona fasciculata.

Die Ablagerung erfolgte von innen nach außen, während der Blutfluß von der Kapsel her ins Innere der Nebenniere führt. Dieses Phänomen erscheint als Widerspruch. Eine mögliche Erklärung bietet der Aufbau der Arterien. Sinowatz (2000) beschreibt die Arterien an der Rinden-Mark-Grenze als Sinusoide mit einem fenestrierten Endothel. Amyloid stellt keine einheitliche Substanz dar, sondern wird aus verschiedenen Vorläuferproteinen gebildet, welche das Endothel passieren können.

Diese Moleküle sind mit einem größeren Anteil an β -Faltblattstrukturen ausgestattet, wodurch sie sich zusammenlagern und somit nicht mehr abgebaut werden können. Dieser Mechanismus erklärt die Ausbreitung der Amyloidablagerungen im Bereich der Rinde mit fortschreitendem Krankheitsverlauf. Offen bleibt die Frage, warum sich das Amyloid nur innerhalb der Rinde und nicht im Bereich des Marks ablagert. Die Ablagerung von Amyloid in der Nebenniere des Hundes ist zahlreich in der Literatur beschrieben. Dabei handelt es sich in der Regel um die sekundäre Form der Amyloidose, die als Folge einer anderen primären Grunderkrankung auftritt.

Kamenica und Hermanns (2006) beschreiben dagegen die hereditäre, primäre Form der AA-Amyloidose, die vorwiegend bei amerikanischen Shar-Pei-Zuchtlinien auftritt und ohne anderweitige Grunderkrankung erscheint. Klinisch steht bei dieser Form der Amyloidose ein akutes Nierenversagen im Vordergrund. Auch bei den vier untersuchten Hunden scheint eine primäre Amyloidose wahrscheinlich, da alle Tiere unter akutem Nierenversagen litten und keine andere Grunderkrankung diagnostiziert werden konnte.

Die Ablagerungen von **lipidhaltigem Pigment (LP)** in der Zona reticularis und fasciculata sind im Schrifttum als sehr gering und nur für einzelne Tierarten (Schwein, Pferd, Ratte) beschrieben. Dabei bleibt die chemische Struktur, die Herkunft sowie die Ursache für die Entstehung dieser Ansammlungen stets ungeklärt. Matthias (1968) beschreibt eine quantitative Zunahme von LP mit zunehmendem Alter bei Pferd und Ratte. Bei Schweinen hingegen treten derartige Ablagerungen erst in fortgeschrittenem Alter auf.

Die vorliegende Untersuchung beim Hund zeigt wie bei Pferd und Ratte eine deutliche Alterskorrelation. In der Gruppe der Tiere bis 1 Jahr konnte kein LP dokumentiert werden. In der Altersgruppe der 1-6-jährigen Hunde zeigten sich bei 49% der Tiere eine geringgradige Ansammlung von LP. Bei den 7-13-jährigen konnten bei 50% mittelgradige und bei 40% der Hunde hochgradige Veränderungen beobachtet werden. (siehe Tabelle 12, Seite 74).

Ein Vorkommen von LP im Nebennierenmark ist in der Literatur nicht beschrieben, konnte aber an Hunden dokumentiert werden. Wie in der Nebennierenrinde ist auch im Mark eine deutliche Mengenzunahme mit steigendem Alter der Tiere zu beobachten (siehe Tabelle 12, Seite 74). Im Vergleich zur Nebennierenrinde fanden sich allerdings deutlich geringere Mengen an LP im Nebennierenmark.

Die von Bachmann (1953) beschriebene räumliche Nähe des Pigments zu Lipidvakuolen kann bestätigt werden. Ungeklärt bleibt jedoch, ob sich das Pigment in den Vakuolen befindet oder nur räumlich mit ihnen korreliert. Auch die eigentliche Ursache für die Entstehung des Pigmentes und inwieweit Makrophagen das Pigment aufnehmen und speichern bieten weiteren Forschungsbedarf.

Besonders bei Hunden finden sich **knotige Hyperplasien** in allen Anteilen der Nebenniere. Diese, je nach Lage als Kapsel-, Rinden- oder Markknötchen bezeichneten Hyperplasien werden von Commichau (1927) ausführlich beschrieben. Dämmrich (1991) differenziert darüber hinaus die Knötchen der Kapsel gemäß ihrer Lage in sub-, intra- und perikapsuläre Veränderungen. Er vermutet, dass die Knötchen als Ersatz für verdrängte Glomerulosazellen bei zunehmender Verformung und Verschmälerung dieser Zone dienen könnten.

Commichau (1927) hingegen definiert ihr Auftreten als kompensatorische, regenerierende Zellwucherung infolge eines funktionellen Leistungsverlustes der alternden Nebennierenzellen und bezeichnet die Knötchen als alterstypisches Phänomen. Darüber hinaus sieht er keinen Zusammenhang mit anderen krankhaften Veränderungen. Diese Aussage kann anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht bestätigt werden:

Kapselknötchen wurden in allen Altersgruppen beobachtet. In der Gruppe der Hunde bis zu 1 Jahr zeigten sich bei allen Tieren wenige, kleine Kapselknötchen. Bei zwei Tieren konnten mehr als 3 Kapselknötchen beobachtet werden. Ebenfalls bei zwei Tieren wurden große Kapselknötchen dokumentiert (siehe Tabelle 8, Seite 63). Hervorzuheben ist die Alterszusammensetzung dieser Gruppe. So handelt es sich

um zwei neugeborene Tiere, drei Tiere im Alter von 2 Monaten, sowie jeweils einem 3 und 6 Monate alten Hund. In der Gruppe der 1- bis 6-jährigen Hunde zeigten sich bereits bei 48% der Tiere große Kapselknötchen. Quantitativ konnte bei 84% der Hunde mehr als drei Knötchen gefunden werden (siehe Tabelle 8, Seite 63). Insgesamt zeigt sich eine deutliche Größen- und Mengenzunahme mit steigendem Alter der Tiere. Die Zellen der Kapselknötchen ähneln morphologisch den Zellen der Zona glomerulosa. Daraus ergibt sich die Theorie, dass die Kapselknötchen ursächlich aus embryonal isolierten Glomerulosazellen entstehen könnten. Da mit zunehmendem Alter der Tiere sowohl die Anzahl, als auch die Größe der Kapselknötchen zunimmt, scheint ein Wachstum der Knötchen als wahrscheinlich. Ein proportionales Wachstum bezogen auf das Alter der Tiere ist jedoch nicht erkennbar, da auch bei sehr alten Tieren sehr kleine Knötchen und bei neugeborenen Tieren große Knötchen gefunden wurden. Die Klärung einer möglichen späteren Einwanderung der Glomerulosazellen in die Kapsel bietet weitere Forschungsmöglichkeiten.

Knötchen der Nebennierenrinde konnten mit zunehmendem Alter der Tiere deutlich häufiger beobachtet werden. Eine Entstehung als Altersphänomen kann aber auch hier nicht bestätigt werden, da sowohl bei einem neugeborenen Hund, als auch bei 20% der 1- bis 6-jährigen Tiere Rindenknötchen dokumentiert werden konnten (Tabelle 9).

Knötchen im Nebennierenmark zeigten sich, wie in Tabelle 10 beschrieben, in den Altersgruppen ab einem Jahr mit einem geringfügigen prozentualen Anstieg (48% - 67%). Ungeklärt bleibt, ob es sich bei diesen Ansammlungen um pathologische Veränderungen, versprengte Rindenzellen oder anschnittbedingte Gebilde handelt.

Im **Vergleich** einzelner Veränderungen, wie Kalkablagerungen, LP und hyaline Kugeln, bei **Hund und Katze** zeigen sich signifikante Unterschiede.

Bei durchschnittlich einem Drittel aller Katzen können gering- bis hochgradige **Verkalkungen**, hauptsächlich in der Nebennierenrinde beobachtet werden. Dabei

unterscheidet man fein granuläre Mineralisationen der Kapsel von schollenartigen Verkalkungen im Nebennierenparenchym. Auch bei sehr jungen Tieren wurden hochgradige Veränderungen beschrieben (Müller 2005).

Verkalkungen in den Nebennieren von Hunden treten nur selten auf und finden sich vorzugsweise in der Zona glomerulosa und im Mark der Nebennieren. Ihre Ursache und Pathogenese ist ungeklärt (Ross et al. 1955). In den vorliegenden Untersuchungen wurden bei 6 Hunden geringgradige Kalkablagerungen in Form kleiner einzelner Herde in der Kapsel und den Gefäßwänden dokumentiert. Bei fünf dieser Hunde handelt es sich um Tiere der Altersgruppe über 13 Jahre. Sehr wahrscheinlich handelt es sich dabei überwiegend um metastatische Verkalkungen, die ihre Ursache außerhalb der Nebenniere haben.

Lipidhaltige Pigmentablagerungen treten sowohl bei Katzen als auch bei Hunden in einer deutlichen Alterskorrelation auf. Während bei Müller (2005) nur circa die Hälfte aller Katzen betroffen waren konnte bei 86% aller Hunde dieser Untersuchung lipidhaltiges Pigment beobachtet werden. In der Altersgruppe über 6 Jahre stieg die Anzahl auf 98% der Tiere. Quantitativ handelte es sich bei den Katzen hauptsächlich um geringgradige Pigmentablagerungen, wogegen bei Hunden überwiegend mittelgradige und hochgradige Ablagerungen zu verzeichnen waren.

Die bei 30% der untersuchten Katzen auftretenden **hyalinen Kugeln**, die auch als Shock bodies bezeichnet werden, fanden sich vor allem in den Gefäßen des Nebennierenmarks. Alle Tiere litten vorberichtlich an einer Parvo- oder Coronavirus-Infektion (Müller 2005).

Auch bei den untersuchten Hunden fanden sich hyaline Kugeln bevorzugt in den Gefäßen des Nebennierenmarks. Insgesamt konnte jedoch nur bei 10% der Hunde ein vereinzelt Auftreten von Shock bodies verzeichnet werden. Vorberichtlich wurde bei allen 10 Tieren schwerwiegende Erkrankungen (z.B. malignes Lymphom, Staupe, AIHA, Fibrosarkom) diagnostiziert. Eine Korrelation mit bestimmten Krankheitsbildern, wie bei der Katze, war nicht ersichtlich.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit zur pathologischen Morphologie der Nebenniere des Hundes soll einen Überblick über das Spektrum pathologischer Veränderungen unter Berücksichtigung einer möglichen Alterskorrelation geben.

Zur Untersuchung standen 200 Nebennieren von 102 Hunden, die im Zeitraum von April 2005 bis Oktober 2006 dem Sektionsgut des Instituts für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität entnommen wurden.

Die Nebennieren wurden makroskopisch untersucht und anhand ihrer messbaren Größen (Gewicht, Länge, Breite, Dicke) erfasst. Zur weiteren Diagnostik wurden histologische Schnitte in Kunststoff und Paraffin angefertigt und verschiedenen Färbungen unterzogen. Die anschließenden mikroskopischen Untersuchungen ergaben eine Vielzahl von physiologischen und pathologischen Befunden wie zum Beispiel dem physiologischen Aufbau von Kapsel, Rinde und Mark, sowie Rindenatrophie, Amyloidose, Adrenalitis, Rindenadenom, Phäochromozytom und Nekrose.

Darüber hinaus wurden verschiedene Befunde in Bezug auf das Alter der Tiere betrachtet. Eine signifikante Alterskorrelation zeigte sich bei den Ablagerungen von lipidhaltigem Pigment in Rinde und Mark, sowie dem Auftreten von Kapsel- und Rindenknötchen. Da die Knötchen schon bei neugeborenen Hunden beobachtet werden konnten handelt es sich, entgegen der Aussagen in der Literatur, nicht um ein Altersphänomen.

Abschließend wurde das Auftreten von Kalkablagerungen, lipidhaltigen Pigment, sowie hyalinen Kugeln in Bezug auf Quantität und Schweregrad mit den Befunden bei Katzen verglichen.

7 Summary

This doctoral thesis on the pathological morphology of the canine adrenal gland provides an overview of the spectrum of pathological changes with consideration of possible correlations to the age of each dog.

The examination encompassed 200 adrenal glands of 102 dogs, which were obtained between April 2005 and October 2006 from the necropsy material of the Institute of Veterinary Pathology of the Ludwig-Maximilians-University Munich, Germany.

The glands were examined macroscopically and the measurable quantities (weight, length, width and thickness) were collected. For further diagnostics histological sections of material embedded in paraffin and plastic were prepared and stained by different methods. The subsequent microscopic analysis showed many physiological and pathological findings such as the physiological anatomy of capsule, cortex and medulla and the atrophy of the cortex, amyloidosis, adrenalitis, adenoma of the cortex, pheochromocytoma and necrosis.

Additionally, some of the samples were considered in correlation to the age of each dog. A significant age correlation was found for the deposition of lipid pigment in cortex and medulla, as well as in the presence of nodules in the capsule and cortex. Contrary to descriptions in the literature the presence of nodules is not a phenomenon of old dogs, since newborn dogs showed them as well.

Finally the appearance of calcium carbonate sediments, lipid pigment and shock bodies were compared to the occurrence of those depositions to cats, in quantity and severity.

8 Literaturverzeichnis

Addison T. (1855)

On the constitutional an local effect of disease of the suprarenal capsules
London, Highley

Albrecht E. (1904)

Über Hamartome
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 7, 153-157

Almeyew H.S., Zitat aus Cohrs P. (1962)

Nebennieren, Gandulae suprarenales und chromaffines System
In: *Nieberle und Cohrs, Lehrbuch der speziellen Anatomie der Haustiere*
Fischer Verlag, 4. Aufl., 961-972

Amirlak I.; Dawson K.P. (2000)

Bartter syndrome: an overview
QJM 93, 207-215

Arnold J. (1866)

Ein Beitrag zu der feineren Structur und dem Chemismus der Nebennieren
Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 35, 64-108

Bachmann R. (1941)

Nebennieren Studien
Ergeb. Anat. Entwicklungsgesch. 33, 31-134

Bachmann R. (1953)

Veränderungen der Nebennierenrinde des Hundes bei akuter und chronischer
Kreislaufbelastung
Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 38, 1-25

Bänder A. (1954)

Über zwei chromaffine Zelltypen im Nebennierenmark und ihre Beziehung
zum Vorkommen von Adrenalin und Arterenol
Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 223, 140-147

Baker D.D. (1936/37)

Studies of the suprarenal glands of dogs
Am. J. Anat. 60, 231-252

Bargmann W. (1953)

Über Kolloidbildung im Nebennierenmark
Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 39, 232-240

-
- Bassett J.R.; West S.H.** (1997)
Vascularization of the adrenal cortex: its possible involvement in the regulation of steroid hormone release
Microsc. Res. Techn. **36**, 546-557
- Berg R.** (1961)
Gland. suprarenalis acc. bei einem Hund
Monatsh. Veterinaermed. **16**, 28-30
- Bichlmeier L.** (1950)
Untersuchungen über die Maße und Gewichtsverhältnisse innersekretorischer Drüsen bei verendeten Tieren unter Einbeziehung histologischer Untersuchungen
Diss. München
- Bouayad H., Feeney D.A., Caywood D.D., Hayden D.W.** (1987)
Pheochromocytoma in dogs: 13 cases (1980-1985)
J. Am. Vet. Med. Assoc. **191**, 1610-1615
- Botar J.** (1958)
Physiologisch-morphologische Untersuchungen über die Innervation des Nebennierenmarks beim Hund
Acta Anat. **33**, 78-79
- Breitschwerdt E.B.; Meuten D.J.; Greenfield C.L.; Anson L.W.; Cook C.S.; Fulghum R.E.** (1985)
Idiopathic hyperaldosteronism in a dog
J. Am. Vet. Med. Assoc. **187**, 841-845
- Brooks A.N.; Challis J.R.** (1988)
Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in birth
Can. J. Physiol. Pharmacol. **66**, 1106-1112
- Brown-Séguard C.** (1856)
Recherches experimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrenales
Arch. Gén. de Méd. **8**, 385-401
- Büchner F.** (1950)
Allgemeine Pathologie und Ätiologie
Urban und Schwarzenberg Berlin-München, 105-108
- Cannon W.B.** (1928)
Die Notfallfunktion des Sympathiko-Adrenalen Systems
Ergeb. Physiol. **27**, 380-460

Capen C.C. (2002)

Tumors of the endocrine glands

In: **Meuten, Tumors in Domestic Animals, 4th. Edition**
Iowa State Press, 607-610, 629-637

Capen C.C. (2007)

Endocrine glands

In: **Jubb, Kennedy and Palmer, Pathology of Domestic Animals, 5th. Edition Saunders Elsevier Edinburgh, 419-423**

Chapman P.S.; Kelly D.F.; Archer J.; Brockman D.J.; Neiger R. (2004)

Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism

J. Small Anim. Pract. 45, 307-310

Cohnheim J.F., Zitat aus **Commichau K.** (1927)

Über die knotigen Hyperplasien der Nebennierenrinde bei Hunden, sogenannten corticalen Hypernephrome

Z. Krebsforsch. 25, 253-290

Cohrs P. (1962)

Nebennieren, Glandulae suprarenales und chromaffines System

In: **Nieberle und Cohrs, Lehrbuch der speziellen Anatomie der Haustiere**
Fischer Verlag, 4. Aufl., 961-972

Commichau K. (1927)

Über die knotigen Hyperplasien der Nebennierenrinde bei Hunden, sogenannten corticalen Hypernephrome

Z. Krebsforsch. 25, 253-290

Inaugural-Diss. Leipzig

Conn J.W.; Arbor A. (1955)

Primary aldosteronism

J. Lab. Clin. Med. 45, 661-664

Coupland R.E. (1964)

A method for differentiating between noradrenalin- and adrenalin-storing cells under the light and electron Microscope

Nature 201, 1240-1242

Dämmrich K. (1959)

Ein polymorphzelliges basophiles Adenom der Hypophyse beim Hund

Berl. Muench. Tieraerztl. Wochenschr. 72, 109-113

Dämmrich K. (1960)

Beiträge zur Morphologie der Nebennierenrinde bei Spontanerkrankungen des Hundes

Zentralbl. Veterinaermed. 7, 553-594

- Dämmrich K.** (1963)
Beeinflußung des Skeletts durch die Nebenniere bei Haustieren
Monatsh. Veterinaermed. **18**, 520-522
- Dämmrich K.** (1991)
Endokrine Organe.
In: **Nieberle K. und Cohrs P.,**
Pathologie der Haustiere
Gustav Fischer Verlag Jena Stuttgart, 1. Aufl.; 800-809
- Dahme E; Schlemmer W.** (1959)
Endokrin aktive Nebennierenmarktumore des Hundes und ihre Auswirkungen
auf die arterielle Blutstrombahn
Zentralbl. Veterinaermed. **6**, 249-259
- Dhom G.** (1981)
Die Nebennierenrinde
In: **Spezielle pathologische Anatomie Bd. 14**
Springer Verlag Berlin, 729-970
- Döcke F.** (1994)
Veterinärmedizinische Endokrinologie
Gustav Fischer Verlag Jena Stuttgart, 3. Aufl., 309-378
- Engeland W.C.; Gann D.S.** (1989)
Splanchnic nerve stimulation modulates steroid secretion in hypophysectomised
dogs
Neuroendocrinology **50**, 124-131
- Feldmann E.C; Nelson R.W.** (1994)
Comparativ aspects of Cushing's syndrome in dogs and cats
Endocrinol. Metab. Clin. North Am. **23**, 671-691
- Feldmann E.C; Nelson R.W.** (1995)
Pheochromocytoma and hyperadrenocorticism in dogs: Six cases (1982-1992)
J. Am. Vet. Med. Assoc. **207**, 322-324
- Feldmann E.C; Nelson R.W.** (1996)
Canine and feline endocrinologie and reproduction
Philadelphia: WB Saunders, 187-265, 306-322
- Fölger A.F.** (1908)
Zur Pathologie der Nebennieren bei den Haustieren
Monatsh. Prakt. Tierheilkd. **20**, 145-192
- Freudiger U.; Lindt S.** (1958)
Beiträge zur Klinik der Nebennierenrinden-Funktionsstörungen des Hundes
Schweiz. Arch. Tierheilkd. **100**, 318-325, 362-378, 428-438

- Freudinger U.; Lindt S.** (1960)
Beiträge zur Klinik der Nebennierenrinden-Funktionsstörungen des Hundes
Schweiz. Arch. Tierheilkd. **102**, 58-76
- Fromm M.; Hierholzer K.** (2000)
Endokrine Funktionen der Niere und Renin-Angiotensin-System
In: *Engelhardt und Breves, Physiologie der Haustiere*
Enke Verlag Stuttgart, 282
- Fuchs H.W.** (1986)
Nebennieren
In: *Lehrbuch der speziellen Veterinärpathologie*
Gustav Fischer Verlag Jena Stuttgart, 504-506
- Gaspo R.; Yamaguchi N.; de Champlain J.** (1995)
Correlation between neural release of VIP and adrenomedullary catecholamine secretion in vivo
Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. **268**, 1449-1455
- Gebauer A. ; Linke A.** (1951)
Virilisierende Nebennierenrindentumore - adrenogenitales Syndrom
Dtsch. Med. Wochenschr. **76**, 456-462
- Gottschau M.** (1883a)
Struktur und embryonale Entwicklung der Nebenniere bei Säugetieren
Arch. Anat. Physiol. **2**, 412-458
- Gottschau M.** (1883b)
Über die Nebennieren der Säugetiere
Biol. Zent. Bl. **3**, 565-576
- Greep R.O.; Deane H.W.** (1949)
Histological, cytochemical and physiological observations on the regeneration of the rat's adrenal gland following enucleation
Endocrinology **45**, 42-56
- Günther E.F.** (1954)
Die Veränderungen der Nebennierenrinde des Hundes bei Infektionskrankheiten
Diss. Leipzig
- Günther F.** (1948)
Neue biologische Gesichtspunkte zur Aetiologie und Therapie der Hundestaupe
Tieraerztl. Umsch. **3**, 6-10

-
- Guerrini G.** (1908)
Beitrag zur Kauistik der kompensatorischen Hypertrophie der Nebenniere
Berl. Tierärztl. Wochenschr. **29**, 513-516
- Hadlow W.J.** (1953)
Adrenal cortical atrophy in the dog; report of three cases
Am. J. Pathol. **29**, 353-361
- Hager G.** (1965)
Zur Histo- und Morphogenese der Nebenniere des Rinderfetus
Zentralbl. Veterinaermed. **12**, 57-114
- Harley G.** (1858)
The histology of the suprarenal capsules
Lancet **1858**, 551-553
- Hermanns W.; Liebig K.; Schulz L.C.** (1981)
Postembedding immunohistochemical demonstration of antigen in
experimental polyarthritis using plastic embedded whole joints
Histochemistry **73**, 439-446
- Hett J.** (1926)
Beobachtungen an der Nebenniere der Maus
Z. Mikrosk. Anat. Forsch. **7**, 403-420
- Holley M.P.** (1965)
The size of nuclei in the adrenal cortex
J. Pathol. Bacteriol. **90**, 289-299
- Holtz P.; Schümann H.J.** (1950)
Untersuchungen über den Arterienolgehalt tierischer und menschlicher
Nebennieren
Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. **210**, 1-15
- Houssay B; Molinelly E.** (1925)
Centre adrénalino-sécréteur hypothalamique
C.R. Soc. Biol. **93**, 1454-1455
- Houssay B; Molinelly E.** (1926)
Effect of nicotin, cytosin, cobelin, coniin, piperidin and quaternary ammonias
on adrenal secretion
Am. J. Physiol. **76**, 511-576
- Hullinger R.L.** (1978)
Adrenal cortex of the dog (*Canis familiaris*).
Histomorphologic changes during growth, maturity and ageing
Anat. Histol. Embryol. **7**, 1-27

Johnson K.D.; Henry C.J.; McCaw D.L.; Turnquist S.E.; Stoll M.R.; Kiupel M.; Bondy P.J. (2006)

Primary hyperaldosteronism in a dog with concurrent lymphoma
J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med. **53**, 467-470

Junqueira L.C.; Carneiro J. (1996)

Nebenniere, Glandula suprarenalis
In: *Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*
Springer Verlag Berlin, 401-411

Kajihara H.; Akimoto T.; Iijima S. (1978)

On the chromaffin cells in dog adrenal medulla; with special reference to the small granule chromaffin cells (SGC cells).
Cell Tissue Res. **191**, 1-14

Kamenica K.; Hermanns, W. (2006)

Generalisierte Amyloidose bei einer Shar-Pei-Zuchthündin
Tieraerztl. Prax. **34**, 108-111

Katznelson Z.S. (1965a)

Zur Frühentwicklung der Nebenniere des Schweins
Z. Mikrosk. Anat. Forsch. **73**, 187-199

Katznelson Z.S. (1965b)

Die Entwicklung der Nebenniere des Rindes
Z. Mikrosk. Anat. Forsch. **75**, 245-269

Kaufmann J. (1984a)

Diseases of the adrenal cortex of dogs and cats
Mod. Vet. Pract. **65**, 429-434

Kaufmann J. (1984b)

Diseases of the adrenal cortex of dogs and cats
Mod. Vet. Pract. **65**, 513-516

Kelly D.F. (1965)

Necrosis of the adrenal cortex and adrenal capsular myoarteritis in a dog
Vet. Rec. **77**, 998-1001

Kobayashi S.; Coupland R.E. (1993)

Morphological aspects of chromaffin tissue
The differential fixation of adrenaline and noradrenaline
J. Anat. **183**, 223-235

Kolmer W. (1918)

Zur vergleichenden Histologie, Zytologie und Entwicklungsgeschichte der Säugetier-Nebennieren
Arch. Mikrosk. Anat. **91**, 1-139

-
- Lack E.A.; Faber J.F.; Rubin E.** (2001)
Adrenal medulla and paraganglia
Essential Pathol. **3**, 622-625
- Lázló F.** (1941a)
Medulläre Geschwülste der Nebenniere
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. **49**, 362-364
- Lázló F.** (1941b)
Primäre Geschwülste der Nebenniere
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. **49**, 379-380
- Lázló F.** (1941c)
Metastatische Geschwülste in der Nebenniere
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. **49**, 403-404
- Liebegott G.** (1963)
Die Pathologie der Nebenniere des Menschen
Monatsh. Veterinaarmed. **18**, 520-522
- Liebisch H.** (1954)
Die Histologie der Nebennierenrinde bei verschiedenen Erkrankungen des Hundes
Wien. Tierärztl. Monatsschr. **41**, 257-274
- Lindt S.** (1958)
Über absolute und relative Größe und Histologie von Nebennierenrinde und Nebennierenmark des Hundes
Schweiz. Arch. f. Tierheilkd. **100**, 532-567
- Lindt S.** (1963)
Pathologie der Nebenniere des Hundes
Monatsh. Veterinaarmed. **18**, 520-522
- Lösch U.; Cihak J.; Erhard M.H.; Kaspers B.** (2000)
Blut und Abwehr
In: *Engelhardt und Breves, Physiologie der Haustiere*
Enke Verlag Stuttgart, 195-196
- Lübke, A.**, Zitat aus **Smollich A.** (1957)
Über das Wachstum der Nebennieren
Zentralbl. Veterinaarmed. **4**, 811
- Marshak R.R.; Webster G.D.Jr.; Skelley J.F.** (1960)
Observations on a case of primary adrenocortical insufficiency in a dog
J. Am. Vet. Med. Assoc. **136**, 274-280

- Matthews S.G.; Challis J.R.G.** (1996)
Regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in fetal sheep
Trends Endocrinol. Metab. **7**, 239-246
- Matthias D.** (1957)
Histomorphologie und Dynamik der Nebenniere des Hundes bei der Staupe und Tollwut sowie beim Kollaps
Arch. Exp. Vet. Med. **11**, 459-518
- Matthias D.** (1968)
Die Nebennieren
In: **Joest E., Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere Bd. III, Parey Verlag Berlin, 49-88**
- Meij B.; Voorhout G.; Rijnberk A.** (2002)
Progress in transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats
Mol. Cell. Endocrinol. **197**, 89-96
- Mesiano S.; Jaffe R.B.** (1997)
Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex
Endocr. Rev. **18**, 378-403
- Möstl E.** (2000)
Spezielle Endokrinologie
In: **Engelhardt und Breves, Physiologie der Haustiere Enke Verlag Stuttgart, 506-509**
- Montroni L.** (1950)
Über primäre Nebennierengeschwülste bei den Haustieren
Veterinaermed. **3**, 457
- Morandi F.; Mays J.L.; Newman S.J.; Adams W.H.** (2007)
Imaging diagnosis - bilateral adrenal adenomas and myelolipomas in a dog
Vet. Radiol. Ultrasound. **48**, 246-249
- Müller L.F.** (1958)
Erfahrungen mit Nebennierenpräparaten beim Hunde
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. **65**, 85-87
- Müller U.** (2005)
Morphologische Veränderungen der Nebenniere bei der Katze
Diss. München

- Nicander L.** (1952)
Histological and histochemical studies on the adrenal cortex of domestic and laboratory animals
Acta Anat. **16**, 1-88
- Nieberle C., Cohrs P.** (1962)
Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere
Fischer Verlag Stuttgart, 717-726
- Nussdorfer G.G.; Malendowicz L.K.** (1998)
Role of VIP, PACAP and related peptides in the regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis
Peptides **19**, 1443-1467
- O´Rahilly R.; Müller F.** (1999)
Embryologie und Teratologie des Menschen
Hans Huber Verlag Bern-Göttingen-Toronto-Seattle, 1.Aufl., 340-343
- Out G.** (1989)
Pheochromocytoma in dog. A retrospective study of nine cases
Can. Vet. J. **30**, 526-527
- Patzelt V.** (1948)
Histologie
Urban und Schwarzenberg Wien, 273-279
- Pearse A.G.E.** (1978)
Diffuse neuroendocrine system: Peptides common to brain and intestine and their relationship to the APUD concept
Centrally Acting Peptides, 49-58
- Peterson M.E.** (2001)
Medical treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism (Cushing´s disease)
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. **31**, 1005-1014
- Peterson R.** (1982)
Multiple endocrine neoplasia in a dog
Am. Vet. Med. Assoc. **180**, 1476-1478
- Priester W.A.** (1980)
The occurrence of tumors in domestic animals
Natl. Cancer Inst. Monogr. **54**, 1-210
- Raab B.W.; Simon H.; Schmidtberger H.; Fischer U.; Vosschenrich R.; Trümper L.; Grabbe E.** (2002)
Extramedullary hematopoiesis in the paravertebral space
Med. Klin. **15**, 692-696

- Rentrop M.; Knapp B.; Winter H.; Schweizer J.** (1986)
Aminoalkylsilane-treated glass slides as support for in situ hybridization of keratin cDNAs to frozen tissue sections under varying fixation and pretreatment conditions.
Histochem. J. **18**, 271-276
- Reusch C.E.; Feldmann E.C.** (1991)
Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. Pretreatment evaluation of 41 dogs
J. Vet. Intern Med. **5**, 3-10
- Reusch C.E.** (2000)
Tumoren der Nebennieren
In: **Kessler, Kleintieronkologie**
Parey Verlag Berlin, 465-470
- Reusch C.E.; Sieber-Ruckstuhl N.; Wenger M.; Lutz H.; Perren A.; Pospischil A.** (2007)
Histological evaluation of the adrenal glands of seven dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane
Vet. Rec. **160**, 219-224
- Rieger W.** (1951)
Akute infektiös-toxische Nebennieren-Blutungen
=> Waterhouse-Friderichsensches-Syndrom
Dtsch. Med. Wochenschr. **76**, 925-927
- Rijnberk A.; Kooistra H.S.; van Vonderen I.K.; Mol J.A.; Voorhout G.; van Sluijs F.J.; Ijzerman J.; van den Ingh T.S.; Boer P.; Boer W.H.** (2001)
Aldosteronoma in a dog with polyuria as the leading symptom
Domest. Anim. Endocrinol. **20**, 227-240
- Ross M.A.; Gainer J.A.; Innes J.R.M.** (1955)
Dystrophic Calcification in the adrenal gland of Monkeys, Cats and Dogs
Arch. Pathol. **60**, 655-662
- Rüsse I.; Sinowatz F.** (1991)
Lehrbuch der Embryologie der Haustiere
Parey Verlag Berlin, 1. Aufl., 148-149, 280-286
- Sashegyi K.** (1935)
Über die vergleichende Anatomie der Nebennieren unserer Haussäugetiere
Diss. Budapest
- Schiebinger R.J.; Albertson B.D.; Barnes K.M.; Cutler Jr. G.B.; Loriaux D.L.** (1981)
Developmental changes in rabbit and dog adrenal function
Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. **240**, 694-699

- Schmidt H.; Staudinger H.; Bauer V. (1953)**
A further simplification and improvement of paper-chromatographic determination of corticosteroids
Biochem. Z. 324, 128-133
- Schmidt P.; Dahme E. (2007)**
Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere
Enke Verlag Stuttgart, 473-479
- Schubert K. (1921)**
Vergleichende Anatomie der Nebennieren bei den Haussäugetieren
Diss. Berlin
- Schwarze E. (1941)**
Von den Nebennieren
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 49, 601-609
- Seiferle E. (1992)**
Nebenniere, Glandula suprarenalis
In: **Nickel, Schummer, Seiferle,**
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Bd. IV,
Parey Verlag Berlin, 491-497
- Selye H. (1936)**
A syndrom produced by diverse nocuous agents
Nature 138, 38
- Selye H. (1952)**
Das allgemeine Adaptationssyndrom und die Adaptationskrankheiten
Wien. Klin. Wochenschr. 64, 781
- Selye H. (1953)**
Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom
Georg Thieme Verlag Stuttgart
- Siegel E. T. (1982)**
Endokrine Krankheiten des Hundes
Parey Verlag Berlin, 143-175
- Siegmund D.; Dietrich A. (1926)**
Die Nebenniere und das chromaffine System
In: **Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie**
Bd. 8, Julius Springer Verlag Berlin, 951-1055
- Sinowatz F. (2000)**
Histologie, Kurzlehrbuch der Zytologie und mikroskopischen Anatomie
Dtsch. Ärzte-Verlag Köln, 3. Aufl., 442-448

- Smollich A.** (1957)
Über das Wachstum der Nebennieren
Zentralbl. Veterinaermed. **4**, 811
- Smollich A.** (1958)
Statistischer Beitrag zur Kapselmelanose der Nebennieren des Rindes
Monatsh. Veterinaermed. **13**, 658-660
- Smollich A.** (1966)
Kernvariationsstatistische Untersuchungen an den sogenannten A- und N-Zellen des Nebennierenmarks
Z. Mikrosk. Anat. Forsch. **75**, 355-367
- Smollich A.** (1967)
Lokalisation der Adrenalin- und Noradrenalinbildungsstätten im Nebennierenmark einiger Haustierarten
Z. Mikrosk. Anat. Forsch. **77**, 73-89
- Smollich A.; Michel G.** (1992)
Mikroskopische Anatomie der Haustiere
Fischer Jena Verlag Stuttgart, 377-387
- Stewart G.** (1929)
The adrenal glands
Arch. Intern. Med. **43**, 733-766
- Stratakis C.A.; Bossis I.** (2004)
Genetics of the adrenal gland
Rev. Endocr. Metab. Disord. **5**, 53-68
- Suzuki T.; Kachi T.** (1996)
Similarities and differences in supporting and chromaffin cells in the mammalian adrenal medullae. An immunohistochemical study
Anat. Rec. **244**, 358-365
- Swann H.G.** (1940)
The pituitary-adrenocortical relationship
Physiol. Rev. **20**, 493-521
- Takamine J.** (1902)
The isolation of the active principle of the suprarenal gland
J. Physiol. Suppl. **27**, 29-30
- Tamaschke Chr.** (1955)
Über die Nebennierengeschwülste der Hunde
Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. **327**, 480-489

- Thieme E.** (1955)
Hypophysen- und Nebennierenbefunde bei chronischer Nephritis des Hundes
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. **62**, 362-364
- Thompson A.L.; Scott-Moncrieff J.C.; Anderson J.D.** (2007)
Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005)
J. Am. Vet. Med. Assoc. **230**, 1190
- Tonutti E.** (1941a)
Hormonal gesteuerte Transformationsfelder der Nebennierenrinde
Z. Mikrosk. Anat. Forsch. **50**, 495-501
- Tonutti E.** (1941b)
Zur Analyse der pathophysiologischen Reaktionsmöglichkeiten des Organismus
Klin. Wochenschr. **11**, 96
- Tonutti E.** (1942)
Die Umbauvorgänge in den Transformationsfeldern der Nebennierenrinde als Grundlage der Beurteilung der Nebennierenrinden-Arbeit
Z. Mikrosk. Anat. Forsch. **52**, 32-86
- Tonutti E.** (1946)
Gibt es eine androgene Zone der Nebennierenrinde?
Schweiz. Med. Wochenschr. **76**, 787
- Torresani T.; Biason-Lauber A.** (2007)
Congenital adrenal hyperplasia: diagnostic advances
J. Inherit. Metab. Dis. **30**, 563-575
- Trautmann A.** (1931)
Lehrbuch der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere
Parey Verlag Berlin, 122-124
- Tursi M.; Iussich S.; Prunotto M.; Buracco P.** (2005)
Adrenal myelolipoma in a dog
Vet. Pathol. **42**, 232-235
- Verhofstad A.A.; Coupland R.E.; Colenbrander B.** (1989)
Immunohistochemical and biochemical analysis of the development of the noradrenaline- and adrenaline-storing cells in the adrenal medulla of the rat and pig
Arch. Histol. Cytol. **52 Suppl.**, 351-360
- Vinson G.P.; Hinson J.P.; Tóth I.E.** (1994)
The neuroendocrinology of the adrenal cortex
J. Neuroendocrinol. **6**, 235-246

Weber K.T. (2003)

A neuroendocrine-immune interface. The immunostimulatory state of aldosteronism

Herz 28, 692-701

Welsch U. (2003)

Lehrbuch Histologie

Urban & Fischer Verlag München, 390-396

Wintour E.M; Crawford R.; McFarlane A.; Moritz K.;Tangalakis K. (1995)

Regulation and function of the fetal adrenal gland in sheep

Endocr. Res. 21, 81-89

Zajicek G.; Ariel I.; Arber N. (1986)

The streaming adrenal cortex. Direct evidence of centripedatal migration of adrenocytes by estimation of cell turnover rate

J. Endocrinol. 111, 477-482

9 Anhang

9.1 Fixationsmedien

9.1.1 Gepuffertes Paraformaldehyd

Herstellung des Cacodylatpuffers:

10,7 g	Dimethylarsinsäure Natriumsalz-Trihydrat (Nr. A2140, AppliChem., Darmstadt)
500 ml	Aqua dest.
4,15 ml	Salzsäure 1N (Nr. A1434, AppliChem., Darmstadt)

Im Anschluß wird der pH-Wert mit Hilfe von 0,1 N HCl (Nr. 109063, Merck, Darmstadt) bzw. mit 0,1 N NaOH (Nr. 109141, AppliChem., Darmstadt) auf einen Wert von 7,2 eingestellt und 500ml Aqua dest. (80 °C) zum Cacodylatpuffer zugegeben.

Zufügen von:

40 g	Paraformaldehyd (Nr. 104005, Merck, Darmstadt)
0,735 g	Kalziumchlorid-Dihydrat (Nr. 102382, Merck, Darmstadt)

Rühren des Ansatzes auf einem Magnetrührer bei 70 °C unter Zugabe von 1 N NaOH, bis die Flüssigkeit klar wird.

Abkühlen des Ansatzes

Einstellung des pH-Wertes auf 7,2

Das gepufferte Paraformaldehyd kann bei 4 °C gelagert werden.

9.1.2 Gepuffertes Formalin

Gebrauchsfertiges, neutral gepuffertes Formalin 4% (Nr. 10 000-4-1, SAV, Flintsbach)

9.2 Lösungen für die Herstellung der Kunststoffschritte

9.2.1 Spüllösung für Autotechnikon

70 g Saccharose (Nr. A1125, AppliChem., Darmstadt)
0,735g Kalziumchlorid-Dihydrat (Nr. 102383, Merck, Darmstadt)
1000 ml Cacodylatpuffer (Anhang 9.1.1)
Einstellen des pH-Wertes auf 7,2

9.2.2 Einbettungsmedium (Lösung A)

60 ml Methacrylsäure-2-hydroxyethylester (GMA) (Nr. 64170, Fluka, Buchs,
Schweiz)
20 ml Methacrylsäure-methylester (MMA) (Nr. 64200, Fluka, Buchs, Schweiz)
16 ml Butylglykol (Ethylenglykolmonobutylether) (Nr. 801554, Merck,
Darmstadt)
2 ml Polyethylenglykol 400 (Weichmacher) (Nr. 807485, Merck, Darmstadt)
338 mg Benzolperoxid (Katalysator, mit 25% Wasser) (Nr. 801641, Merck,
Darmstadt)

9.2.3 Einbettungsmedium (Lösung B)

60 µl N-N-Dimethylanilin (Nr. 803060, Merck, Darmstadt) auf 40 ml der
Lösung A

9.3 Lösungen für die Färbung der Paraffinschnitte

9.3.1 Hämalaun-Eosin (HE) - Färbung

9.3.1.1 Eosin-Lösung

10 g	Eosin gelblich (Nr. A0822, AppliChem., Darmstadt)
1000 ml	Aqua dest. heiß lösen und filtrieren
1,5 ml	Eisessig (Nr. 10063, Merck, Darmstadt)

9.3.1.2 Hämalaun-Lösung

Hämalaun-Lösung sauer nach Mayer (Nr. T8653, Carl Roth GmbH & Co.KG, Karlsruhe)

9.3.2 Giemsa-Färbung

97,50 ml	Di-Kaliumdihydrogenphosphat 13,61 g/l (Nr. 105104, Merck, Darmstadt)
2,50 ml	Di-Natriumhydrogenphosphat-dihydrat 17,80 g/l (Nr. 106580, Merck, Darmstadt)
7,00 ml	Giemsa-Stammlösung (Nr. 109204, Merck, Darmstadt)

Mit 0,1 N HCl (Nr. 109060, Merck, Darmstadt) bzw. 0,1 N Natronlauge (Nr. 109141, Merck, Darmstadt) auf ph 5,0 einstellen.

9.3.3 Kongorot-Färbung

9.3.3.1 Arbeitslösung A

50 ml	gesättigte Natriumchlorid-Lösung in 96% Äthanol (Stammlösung 1) (Nr. 1.230.1000, neoLab Migge, Heidelberg)
0,5 ml	NaOH 1 % NaOH-Plätzchen (Nr. 6495, Merck, Darmstadt)

9.3.3.2 Arbeitslösung B

50 ml mit Kongorot und Natriumchlorid gesättigtes 96% Äthanol
(Stammlösung 2)
0,5 ml NaOH 1%

Die Arbeitslösungen sind vor Gebrauch jeweils frisch anzusetzen.

9.3.3.3 NaOH-Lösung 1%

1 g Natriumhydroxid-Plätzchen (Nr. 6495, Merck, Darmstadt)
100 ml Aqua dest.

9.3.3.4 Gebrauchslösungen

Die beiden Gebrauchslösungen sind jeweils vor Gebrauch frisch anzusetzen.

Gebrauchslösung 1:

100 ml Arbeitslösung A
1 ml NaOH-Lösung 1%

Gebrauchslösung 2:

100 ml Arbeitslösung B
1 ml NaOH-Lösung

9.3.3.5 HCl-Gebrauchslösung 0,5%

100 ml HCl-Stammlösung
100 ml Äthanol 70%

9.3.4 Turnbullblau-Färbung

9.3.4.1 Ammoniumsulfidlösung 10 %

50 ml Ammoniumsulfid (Nr.1.05442, Merck, Darmstadt)

50 ml Aqua dest.

9.3.4.2 Kaliumhexacyanoferrat (III)

10 g Kaliumhexacyanoferrat (III) (Nr. A2179, AppliChem., Darmstadt)

50 ml Aqua dest.

50 ml Salzsäure 1% (Anhang 9.3.4.3)

9.3.4.3 Salzsäure 1 %

40 ml Salzsäure 25% (Nr. A 0658, AppliChem, Darmstadt)

960 ml Aqua dest.

9.3.4.4 Kernechtrot 0,1 %

50 g Aluminiumsulfat (Nr.1102, Merck, Darmstadt)

1000 ml Aqua dest.

1 g Kernechtrot (Nr.15939, Merck, Darmstadt)

9.4 Lösungen für die Färbung der Kunststoffschritte

9.4.1 Hämatoxylin-Eosin-Phloxin-Färbung

9.4.1.1 HCl-Äthanol (1%)

10 ml Salzsäure 25% (Nr. A 0658, AppliChem, Darmstadt)

700 ml Äthanol 96%

250 ml Aqua dest.

9.4.1.2 Stammlösungen

9.4.1.2.1 Stammlösung Eosin

1 g Eosin gelblich (Nr. A0822, AppliChem., Darmstadt)
1000 ml Aqua dest.

9.4.1.2.2 Stammlösung Phloxin

1 g Phloxin (Nr. 15926, Merck, Darmstadt)
1000 ml Aqua dest.

9.4.1.3 Gebrauchslösung

468 ml Äthanol 96%
30 ml Stammlösung Eosin
3 ml Stammlösung Phloxin
2,4 ml Essigsäure 96%

9.4.2 Giemsa-Färbung

9.4.2.1 Phosphat-Puffer (0,067 M)

200 ml Di-Kaliumhydrogenphosphat 9,12 g/l (Nr. 105104, Merck, Darmstadt)
160 ml Di-Natriumhydrogenphosphatdihydrat 11,93 g/l (Nr. 109141, Merck,
Darmstadt)

Mit 0,1 N HCl (Nr. 109060, Merck, Darmstadt) bzw. 0,1 N Natronlauge (Nr. 109141, Merck, Darmstadt) auf pH 6,7 einstellen.

9.4.2.2 Giemsa-Gebrauchslösung

200 ml Phosphat-Puffer (Anhang 9.4.2.1)

14 ml Giemsa-Stammlösung (Nr. 109204, Merck, Darmstadt)

Mit 0,1 N HCl (Nr. 109060, Merck, Darmstadt) bzw. 0,1 N Natronlauge (Nr. 109141, Merck, Darmstadt) auf pH 6,7 einstellen.

9.4.2.3 Essigsäure 5%

1000 ml Aqua dest.

5 ml Eisessig (Nr. 10063, Merck, Darmstadt)

9.5 Übersichtstabelle der Einzelbefunde an den Nebennieren

Tagebuchnummer	Alter	Geschlecht	Seite	Gewicht [g]	relatives Gewicht [g]	Länge [mm]	größte Breite [mm]	kleinste Breite [mm]	Dicke [mm]	Zustand der Nebennieren	Zonenabgrenzung	Zonenanzahl	Aufteilung	Kapselknötchen	Kapselknötchen klein	Kapselknötchen groß	Anzahl KK: Wenig (bis 3) Viel (über 3)	Kapselsepten	Rinde durchbricht Kapsel	Rindenzonen abgrenzbar	Bindegewebe zw. Rinde und Mark	Autolysezeichen	Makroskop. Befunde		Mikroskopische Befunde der Rinde									
																							s	b	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1
398-05	3	w	re	1,82	0,0106	42	11,5	6,2	7	N	s	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0											
				li	1,49	0,0087	35,4	12,4	6,8	3,6	N	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0									
413-05	10	w	re	0,12	0,0040	10,1	7	4	3,3	G	N	s	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0											
				li	0,17	0,0057	13,5	4,4	5,2	3,7	G	J	3	s	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0									
415-05	7	mk	re	0,86	0,0165	21,2	11,9	11,6	4,8	N	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0										
				li	0,85	0,0163	23,1	10,9	5,4	5,2	G	N	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0								
416-05	4	wk	re	0,85	0,0034	24,7	14,1	10,8	5	Sg	J	3	s	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1											
				li	0,87	0,0035	24,8	10,7	8,3	5,9	Sg	J	3	s	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1									
445-05	1	m	re	0,17	0,0043	13,1	6,8	4,9	3,2	Sg	N	s	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0											
				li	0,18	0,0045	13,6	5,5	5,2	3,1	Sg	N	s	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0									
446-05	9	m	re	0,68	0,0027	25,5	13,5	5,1	4,3	Sg	J	2	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0											
				li	0,6	0,0024	24,4	9,7	5,9	5,4	Sg	J	2	s	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0									
454-05	15	mk	re			28,9	16,5	6,7	4,3	G	J	3	s	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1											
				li	1,14	0,0057	26,5	12,4	9,4	6,6	G	N	s	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1									
458-05	9	wk	re	1,97	0,0072	33,1	15,6	8,5	8,7	Sg	N	s	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0											
				li	2,07	0,0075	36,4	13,5	9,3	7,5	Sg	N	s	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0									
471-05	10	m	re	0,76	0,0030	22,3	13,2	5,1	3,7	G	N	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1											
				li	0,91	0,0036	23,6	11,1	7	4,4	Sg	N	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1									
473-05	8	m	re	1,83	0,0041	29,8	19,4	7,9	5,4	Sg	N	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1											
				li	1,77	0,0039	33	12	7,3	5,8	Sg	N	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1									

Tagebuchnummer	Alter	Geschlecht	Seite	Gewicht [g]	relatives Gewicht [g]	Länge [mm]	größte Breite [mm]	kleinste Breite [mm]	Dicke [mm]	Zustand der Nebennieren	Zonenabgrenzung	Zonenanzahl	Aufteilung	Kapselknötchen	Kapselknötchen klein	Kapselknötchen groß	Anzahl KK: Wenig (bis 3) Viel (über 3)	Kapselsepten	Rinde durchbricht Kapsel	Rindenzonen abgrenzbar	Bindegewebe zw. Rinde und Mark	Autolysezeichen	Makroskop. Befunde		Mikroskopische Befunde der Rinde									
																							s	b	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0
477-05	16	m	li	0,82	0,0117	12,4	8,2	7,5	5,7	Sch	N	s		1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0									
												b		1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0									
480-05	5	wk	re			20,8	16	9,6	5,8	Sg	J	3s		1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0									
												b		1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0									
			li	1,15	0,0061	25,7	10,9	7,1	6,2	Sg	J	3s		1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0									
												b		1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0									
482-05	5	mk	re	2,03	0,0073	34,9	18,6	7	6,9	Sg	N	s		1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1									
												b		1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1									
			li	2,04	0,0073	32,3	12,5	9,2	8	Sg	N	s		1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1									
												b		1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1									
484-05	11	mk	re	5,08	0,0195	38,8	22,5	10,1	10,2	G	N	s		1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0									
												b		1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0									
			li	2,63	0,0101	38	17,3	8,5	7,3	G	N	s		1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0									
												b		1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0									
488-05	12	m	re	1,36	0,0047	35,5	16,4	6	5,6	Sg	J	3s		1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0									
												b		1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0									
			li	1,18	0,0041	31	10,9	7	4,8	Sg	J	3s		1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0									
												b		1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0									
499-05	8	w	re	1,93	0,0064	28,6	18,6	9,9	5,5	G	J	2s		1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0									
												b		1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0									
			li	2,19	0,0073	34,1	14,6	9,4	6,3	G	J	2s		1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0									
												b		1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0									
500-05	15	mk	re			17,3	6,9	5,5	5	Sg	J	2s		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1									
												b		0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1									
			li			14,2	8	5	4,2	Sg	N	s		0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1									
												b		1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1									
502-05	6	m	re	0,67	0,0032	21,7	12,7	5,9	4,4	Sg	N	s		1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0									
												b		1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0									
			li	0,73	0,0035	23,9	8,9	4,9	4,3	Sg	N	s		1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0									
												b		1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0									
516-05	11	mk	re	0,75	0,0057	19,7	12,5	5,8	4,5	G	N	s		1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0									
												b		1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0									
			li	1,12	0,0085	20,2	11	10,1	6,3	G	N	s		1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0									
												b		1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0									
519-05	12	wk	re			26	14,1	8,5	5,4	Sg	N	s		1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1									
												b		1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1									
			li	1,25	0,0045	25,6	11,8	11,1	6,6	Sg	J	2s		1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0									
												b		1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0									

Tagebuchnummer	Alter	Geschlecht	Seite	Gewicht [g]	relatives Gewicht [g]	Länge [mm]	größte Breite [mm]	kleinste Breite [mm]	Dicke [mm]	Zustand der Nebennieren	Zonenabgrenzung	Zonenanzahl	Aufteilung	Kapselknötchen	Kapselknötchen klein	Kapselknötchen groß	Anzahl KK: Wenig (bis 3) Viel (über 3)	Kapselsepten	Rinde durchbricht Kapsel	Rindenzonen abgrenzbar	Bindegewebe zw. Rinde und Mark	Autolysezeichen	Makroskop. Befunde		Mikroskopische Befunde der Rinde									
																							s	b	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0
530-05	16	wk	re	1,26	0,0062	27,1	14,7	6,6	5,5	N	s	3	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0								
				1,27	0,0062	27,5	11,7	6,6	5,9					N	s	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0							
543-05	16	m	re	1,19	0,0049	28,1	16,3	8	7,1	N	s	3	s	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0								
				3,11	0,0127	32	16,9	9,8	12,6					N	s	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0						
547-05	7	m	re	0,47	0,0131	15,1	12,2	5,8	3,2	N	s	3	s	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0								
				0,35	0,0097	16,6	7,8	5,6	3,8					N	s	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0							
559-05	15	mk	re	1,44	0,0111	25,6	14,2	9,6	6,3	G	J	3	s	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0								
				1,51	0,0116	25,4	11,2	9,6	8,3					J	3	s	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0							
566-05	4	m	re	1,28	0,0051	25,5	16,2	6,8	5,5	Sg	N	s	3	s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0								
				1,66	0,0066	32,8	17,9	9,7	5,1						Sg	N	s	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0						
585-05	3	w	re	0,31	0,0022	13,9	13,5	4,6	2,7	G	N	s	3	s	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0								
				0,29	0,0021	15,5	8,6	5,5	4						G	N	s	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0							
590-05	13	w	re	0,37	0,0041	17,6	9,2	5,4	3,8	Sg	J	3	s	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0								
				0,32	0,0036	18,6	7,3	5,4	3,1					Sg	J	3	s	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1						
593-05	1	m	re	1,29	0,0050	32,7	15,9	5,1	5,2	J	3	s	3	s	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0								
				1,15	0,0044	30,2	12,6	6,9	5,7						J	3	s	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1						
595-05	13	wk	re	0,41	0,0091	16	12,5	5,6	4,3	Sg	N	s	3	s	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0								
				0,58	0,0129	19,4	9,4	7	6,3						Sg	N	s	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0						
600-05	14	mk	re	1,45	0,0081	23,5	17,8	7,8	7	Sg	N	s	3	s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0								
				1,4	0,0078	24,2	10,5	10	7,6						Sg	N	s	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0						

Tagebuchnummer	Alter	Geschlecht	Seite	Gewicht [g]	relatives Gewicht [g]	Länge [mm]	größte Breite [mm]	kleinste Breite [mm]	Dicke [mm]	Zustand der Nebennieren	Zonenabgrenzung	Zonenanzahl	Aufteilung	Kapselknötchen	Kapselknötchen klein	Kapselknötchen groß	Anzahl KK: Wenig (bis 3) Viel (über 3)	Kapselsepten	Rinde durchbricht Kapsel	Rindenzonen abgrenzbar	Bindegewebe zw. Rinde und Mark	Autolysezeichen	Makroskop. Befunde		Mikroskopische Befunde der Rinde									
																							s	b	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0
606-05	10	w	re	5,68	0,0189	31,7	20,5	10	14,8	Sg	N	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0										
			li	1,44	0,0048	34,1	13,7	6,8	6,8	Sg	J	2s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0										
607-05	10	wk	re	0,94	0,0050	21,9	12,3	7	3,5	Sch	J	2s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0										
			li	1,44	0,0077	22,3	13,3	8,7	6,6	G	J	2s	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0										
611-05	10	m	re	1,63	0,0041	25,2	14	7,6	6,1	G	N	s	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0										
			li	1,65	0,0041	29,2	12,9	8,8	7,1	G	N	s	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0									
620-05	8	mk	li	0,74	0,0185	18,8	8,3	6,7	4,9	G	N	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1										
648-05	5	w	re	1,33	0,0044	37,3	13,5	7,6	4,8	Sg	J	2s	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0										
			li	1,23	0,0041	31,2	16,4	8,2	4,5	Sg	J	2s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0										
711-05	3	w	re	0,73	0,0061	21	13,1	5,1	4,3	Sg	N	s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0										
			li	0,86	0,0072	24	10,7	7,1	4,8	Sg	N	s	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0										
730-05	0	m	re	0,04	0,0133	8	2,8			Sg	N	s	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0										
			li	0,09	0,0300	6,9	4,8			Sg	N	s	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
731-05	0	w	re	0,07	0,0233	9,1	3,6			Sg	N	s	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0										
			li	0,07	0,0233	9,8	3,8			Sg	N	s	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										
734-05	6	w	li	0,61	0,0029	15,8	16,5	4,9	4,1	Sg	N	s	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0										
			re										b	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0										
735-05	9	m	re	1,74	0,0174	20	23,2	7,3	7,3	Sg	N	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1										
			li	1,8	0,0180	28,9	14,7	6,9	6,6	Sg	N	s	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1										
736-05	3	w	re	1,21	0,0048	26,8	14,2	6,9	4,6	Sg	J	3s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0										
			li	1,32	0,0053	29,3	15,2	8,8		Sg	J	3s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0										
737-05	10	m	re	2,22	0,0054	31,3	20,3	6,1	5,9	G	N	s	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0										
			li	3,31	0,0081	37	14	8,8	6,6	G	N	s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0										
												b	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0											

Rindennötchen	Plasmazellen	Lymphozyten	Lipidhaltige Pigmente	Hämosiderin	Amyloid	Hyperämie der Zona glomerulosa	Zona glomerulosa verbreitert	Hyperämie der Zona fasciculata	Zona fasciculata verbreitert	Hyperämie der Zona reticularis	Zona reticularis verbreitert	Zellen der roten Reihe	Autolyseanzeichen	Marknötchen	Plasmazellen	Lymphozyten	Lipidhaltige Pigmente	Hämosiderin	Amyloid	Hyperämie	Dunkle Zellen	Hyaline Kugeln	Kalkablagerung	Diagnose		
Mikroskopische Befunde der Rinde												Mikroskopische Befunde des Marks						Diagnose								
0	1	0	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Phäochromozytom	
0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	metastasierendes Adenokarzinom	
1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1	0	1	2	2	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Entzündung	
1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nekr. Pankreatitis	
0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	1	0	2	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	malignes Lymphom	
0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Herz-Kreislaufversagen	
0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	2	0	2	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	malignes Lymphom	
0	1	0	2	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Klappenfibrose	
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Nebennierenrinden-nekrose	
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Histiozytose	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Lungenkarzinom	
1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0		

Tagebuchnummer	Alter	Geschlecht	Seite	Gewicht [g]	relatives Gewicht [g]	Länge [mm]	größte Breite [mm]	kleinste Breite [mm]	Dicke [mm]	Zustand der Nebennieren	Zonenabgrenzung	Zonenanzahl	Aufteilung	Kapselknötchen	Kapselknötchen klein	Kapselknötchen groß	Anzahl KK: Wenig (bis 3) Viel (über 3)	Kapselsepten	Rinde durchbricht Kapsel	Rindenzonen abgrenzbar	Bindegewebe zw. Rinde und Mark	Autolysezeichen	Makroskop. Befunde		Mikroskopische Befunde der Rinde									
																							s	b	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0
765-05	5	m	re	0,45	0,0100	15,9	10,6	5,5		G	N		s	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0								
			li	0,41	0,0091	14,3	12,1	4,2		G	N		s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0								
838-05	4	w	re	1,52	0,0041	38,4	14,6	5,5	5,6	Sg	N		s	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1								
			li	1,59	0,0043	37	12,5	6,9	3,8	Sg	N		s	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1								
848-05	8	w	re	2,8	0,0082	47	29,9	6,9	5,6	Sg	N		s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0								
			li	2,34	0,0069	33,9	13,6	9,9	6,9	Sg	N		s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0								
864-05	9	mk	re	1,79	0,0069	20,4	14,9	7,4	8,3	G	N		s	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0								
			li	1,52	0,0058	27,4	12,6	11	7,6	G	N		s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0								
913-05	6	m	re	0,9	0,0082	22,5	12	6,5	5,5	G	N		s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0								
			li	1,11	0,0101	22,8	12,6	9,2	5,6	G	N		s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0								
926-05	11	w	re	2,48	0,0086	37,5	22,2	6,3	5,4	G	J	3	s	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1								
			li	1,83	0,0063	27,8	13,5	7,5	5,7	G	J	3	s	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1								
930-05	13	wk	re	0,48	0,0185	17,9	13,5	4	4,7	G	N		s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0									
			li	0,36	0,0138	14,1	8,8	4,8	3,6	G	N		s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0									
940-05	3	m	re	1,53	0,0040	31,3	13	8,2	4,9	Sg	N		s	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0									
			li	1,57	0,0041	30,1	14,1	7,8	5,2	Sg	N		s	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0									
958-05	15	wk	re	1,13	0,0049	26,6	14	5,2	5	G	N		s	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0									
			li	0,7	0,0030	24,8	8,7	5,5	4,6	G	N		s	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0									
977-05	8	m	re	0,51	0,0055	9	12,1	8,2	5,6	G	N		s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0								
			li	0,4	0,0043	10,8	6,8	5,3	5,1	G	N		s	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0								

Tagebuchnummer	Alter	Geschlecht	Seite	Gewicht [g]	relatives Gewicht [g]	Länge [mm]	größte Breite [mm]	kleinste Breite [mm]	Dicke [mm]	Zustand der Nebennieren	Zonenabgrenzung	Zonenanzahl	Aufteilung	Kapselknötchen	Kapselknötchen klein	Kapselknötchen groß	Anzahl KK: Wenig (bis 3) Viel (über 3)	Kapselsepten	Rinde durchbricht Kapsel	Rindenzonen abgrenzbar	Bindegewebe zw. Rinde und Mark	Autolysezeichen	Makroskop. Befunde		Mikroskopische Befunde der Rinde									
1042-05	11	mk	re	2,11	0,0077	42,7	20,9	7,9	5	Sg	J	3	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0									
			b	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0																					
			li	2,06	0,0075	29,3	15,3	10,3	8,6	Sg	J	3	s	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0									
			b	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0																					
1052-05	13	wk	re	0,62	0,0053	18,7	11,5	6,1	5,4	Sg	N		s	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1									
			b	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0																					
			li	0,37	0,0032	21,1	9	7,4	5,8	Sg	N		s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1									
			b	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0																					
1053-05	16	m	re	0,77	0,0120	21,7	14,6	6,2	6,1	Sg	N		s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0									
			b	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0																					
			li	0,77	0,0120	18,4	10,3	8,3	7,4	Sg	N		s	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0									
			b	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0																					
1054-05	12	w	re	0,81	0,0150	23,1	11,5	4,7	5,4	Sg	N		s	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0									
			b	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0																					
			li	1,48	0,0274	20	13,6	5,4	10,8	Sg	N		s	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0									
			b	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0																					
1096-05	8	wk	re	1,92	0,0071	28,9	26,5	7,6	6,1	Sg	N		s	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0									
			b	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0																					
			li	1,62	0,0060	26,7	11,1	8,4	5,2	Sg	N		s	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0									
			b	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0																					
1118-05	8	wk	re	1,45	0,0051	32,1	19,6	6,6	5,6	Sg	J	2	s	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1									
			b	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1																					
			li	1,5	0,0053	33,8	17	6,5	5,3	Sg	J	2	s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1									
			b	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1																					
1124-05	2	m	re	0,61	0,0062	21,4	15,1	4,7	4,7	Sg	N		s	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0									
			b	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0																					
			li	0,66	0,0067	21,1	9,3	5,3	4,5	Sg	N		s	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0									
			b	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0																					
1131-05	13	wk	re	1,63	0,0063	32,8	22,6	6,1	4,8	Sg	N		s	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0									
			b	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0																					
			li	1,53	0,0059	33,7	13,4	7,2	5,1	Sg	N		s	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0									
			b	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0																					
1149-05	9	mk	re	3,39	0,0121	33,8	18,9	8,7	8,9	Sg	J	2	s	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0									
			b	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0																					
			li	2,99	0,0107	31,5	12,9	11,3	10,1	Sg	J	2	s	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0									
			b	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0																					
1150-05	11	w	re	4,17	0,0149	42,1	27	10,6	6,7	Sg	N		s	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0									
			b	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0																					
			li	3,47	0,0124	41,8	23,1	8,8	8	Sg	N		s	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0									
			b	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0																					

Tagebuchnummer	Alter	Geschlecht	Seite	Gewicht [g]	relatives Gewicht [g]	Länge [mm]	größte Breite [mm]	kleinste Breite [mm]	Dicke [mm]	Zustand der Nebennieren	Zonenabgrenzung	Zonenanzahl	Aufteilung	Kapselknötchen	Kapselknötchen klein	Kapselknötchen groß	Anzahl KK: Wenig (bis 3) Viel (über 3)	Kapselsepten	Rinde durchbricht Kapsel	Rindenzonen abgrenzbar	Bindegewebe zw. Rinde und Mark	Autolysezeichen	Makroskop. Befunde		Mikroskopische Befunde der Rinde									
																							s	b	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1
1151-05	0	m	re	0,35	0,0140	18,5	12,2	3,8	3,1	Sg	N	s		1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1									
				li	0,32	0,0128	16,3	10,1	4,2	2,9	Sg	N	s		1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1								
1158-05	10	wk	re	1,43	0,0049	25	17,3	5,8	6,3	G	N	s		1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1									
				li	1,22	0,0042	27,1	11,8	7,3	5,3	G	N	s		1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1								
1160-05	9	mk	re	2,17	0,0057	32,9	18,7	6,9	7,3	G	N	s		1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0									
				li	2,76	0,0073	32,7	17,4	9	8,9	G	N	s		1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0								
1178-05	4	m	re	0,54	0,0073	18,5	12,4	5,9	4,4	Sg	N	s		1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0									
				li	0,59	0,0080	18,8	10,7	7	4,5	Sg	N	s		1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0								
1179-05	7	wk	re	1,63	0,0036	34	11,7	7	5,5	Sg	N	s		1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0									
				li	1,76	0,0039	34,2	13,1	8,1	5	Sg	N	s		1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0								
1180-05	11	mk	re	2,32	0,0055	39,2	22,8	6,4	6,3	G	N	s		1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0									
				li	2,3	0,0055	33,9	18,1	10,8	8,6	G	N	s		1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0								
1214-05	4	w	re	0,84	0,0034	25,1	11,8	5,3	5	Sg	N	s		1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0									
				li	0,96	0,0038	25,1	10	6,8	5,3	Sg	N	s		1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0								
1219-05	10	m	re	0,46	0,0041	20,5	11,2	5,5	3,3	Sg	J	3s		1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0									
				li	0,57	0,0051	21,5	8,8	7,8	3,1	Sg	J	3s		1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0								
1232-05	9	m	re	1,48	0,0053	30,4	21,2	9,1	6,1	G	N	s		1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0									
				li	1,99	0,0072	34,9	13,6	11	6,6	G	N	s		1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0								
1251-05	7	w	re	1,36	0,0076	27,8	11,7	6,1	6,6	Sg	N	s		1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0									
				li	1,28	0,0072	25,8	11,1	8,8	5,9	Sg	N	s		1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0								

Rindennötchen	Plasmazellen	Lymphozyten	Lipidhaltige Pigmente	Hämosiderin	Amyloid	Hyperämie der Zona glomerulosa	Zona glomerulosa verbreitert	Hyperämie der Zona fasciculata	Zona fasciculata verbreitert	Hyperämie der Zona reticularis	Zona reticularis verbreitert	Zellen der roten Reihe	Autolyseanzeichen	Marknötchen	Plasmazellen	Lymphozyten	Lipidhaltige Pigmente	Hämosiderin	Amyloid	Hyperämie	Dunkle Zellen	Hyaline Kugeln	Kalkablagerung	Diagnose
Mikroskopische Befunde der Rinde												Mikroskopische Befunde des Marks						Diagnose						
0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	Herz-Kreislaufversagen
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Hämangiosarkom
1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	metast. Adenokarzinom
0	2	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Phäochromozytom
1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Herz-Kreislaufversagen, evtl. Intox.
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	Hämatom
1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
0	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
0	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Lunge Adenokarzinom
0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Traumafolge
0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	malignes Lymphom
0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	Entzündung
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
0	0	0	1	0	3	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	Amyloidose
0	0	0	1	0	3	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
0	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
0	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

Tagebuchnummer	Alter	Geschlecht	Seite	Gewicht [g]	relatives Gewicht [g]	Länge [mm]	größte Breite [mm]	kleinste Breite [mm]	Dicke [mm]	Zustand der Nebennieren	Zonenabgrenzung	Zonenanzahl	Aufteilung	Kapselknötchen	Kapselknötchen klein	Kapselknötchen groß	Anzahl KK: Wenig (bis 3) Viel (über 3)	Kapselsepten	Rinde durchbricht Kapsel	Rindenzonen abgrenzbar	Bindegewebe zw. Rinde und Mark	Autolysezeichen	Makroskop. Befunde		Mikroskopische Befunde der Rinde									
																							s	b	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
1288-05	1	wk	re	1,05	0,0050	24,5	17,9	5,9	3,6	Sg	N	s		0	0	0	0	0	1	0	1	1	0											
														b		1	1	1	1	0	1	1	1	1	0									
			li	1,09	0,0052	26,3	11,4	8,8	4	Sg	N	s		1	1	0	1	0	1	0	1	1	0											
														b		1	1	0	1	0	1	0	1	1	0									
1354-05	0	m	re	0,58	0,0193	19,8	13,9	5,5	3,1	Sg	N	s		1	1	0	1	0	1	0	1	0	0											
														b		1	1	0	1	0	1	0	1	0	0									
			li	0,25	0,0083	14,6	9,9	4,8	2,8	Sg	N	s		1	1	0	1	0	0	0	1	0	0											
														b		1	1	0	1	0	1	0	1	0	0									
1361-05	3	wk	re	0,93	0,0040	21,8	15	6,3	4,3	G	J	2s		1	1	0	1	0	1	0	1	1	0											
														b		1	1	0	1	0	1	0	1	1	0									
			li	1,06	0,0045	27,3	11,8	8	4,1	G	J	2s		1	1	0	1	0	1	0	1	1	0											
														b		1	1	0	1	0	1	0	1	1	0									
1391-05	6	wk	re	1,21	0,0056	24,7	17,2	6,7	6	Sg	N	s		1	1	0	1	0	1	0	1	1	0											
														b		1	1	0	1	0	1	1	1	1	0									
			li	1,56	0,0072	30,4	15	9,5	4,9	Sg	N	s		1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0										
														b		1	1	0	0	1	1	1	0	1	0									
1407-05	7	m	re	0,5	0,0060	16,9	12,5	6	3,7	Sg	N	s		1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0										
														b		1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0								
			li	0,46	0,0055	18,1	6,8	6,1	4,6	Sg	N	s		1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0										
														b		1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0								
1423-05	9	m	re	1,38	0,0063	30,2	16,3	5,9	5,4	G	N	s		1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0										
														b		1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0								
			li	1,07	0,0049	24,3	11,5	7,1	5,3	G	N	s		1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0										
														b		1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0								
70-06	8	mk	re	1,34	0,0061	24,4	15,4	6,7	6,1	G	N	s		1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0										
														b		1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0								
			li	1,33	0,0061	24,2	11,1	8,4	6,5	G	N	s		1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0										
														b		1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0								
110-06	1	m	re	1,17	0,0073	25,8	17,2	5,7	5,6	G	N	s		0	0	0	0	0	1	0	1	0	0											
														b		1	1	0	0	1	1	0	1	1	0									
			li	1,19	0,0074	26,3	14,4	6,9	5	G	N	s		1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0										
														b		1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0								
136-06	8	w	re	1,21	0,0056	28,9	11	7,2	5	G	N	s		1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0										
														b		1	0	1	1	0	0	1	0	1	0									
			li	1,2	0,0056	22,6	11,1	7,8	5,9	G	N	s		1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0										
														b		1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0								
165-06	9	m	re	1,48	0,0040	28,7	16,7	5,4	5,5	G	N	s		1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0										
														b		1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0								
			li	1,31	0,0035	27,9	12,3	5,8	5,5	G	N	s		1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0										
														b		1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0								

Rindennötchen	Plasmazellen	Lymphozyten	Lipidhaltige Pigmente	Hämosiderin	Amyloid	Hyperämie der Zona glomerulosa	Zona glomerulosa verbreitert	Hyperämie der Zona fasciculata	Zona fasciculata verbreitert	Hyperämie der Zona reticularis	Zona reticularis verbreitert	Zellen der roten Reihe	Autolyseanzeichen	Marknötchen	Plasmazellen	Lymphozyten	Lipidhaltige Pigmente	Hämosiderin	Amyloid	Hyperämie	Dunkle Zellen	Hyaline Kugeln	Kalkablagerung	Diagnose	
Mikroskopische Befunde der Rinde												Mikroskopische Befunde des Marks								Diagnose					
0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Herz-Kreislaufversagen, hgr. Pneumonie
0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Herz-Kreislaufversagen
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Fibrosarkom
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Enteritis, Clostridien
0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	chron. Entz.
0	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	hgr. eosinophile Adrenalitis
0	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	Salmonellose
0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	
0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Osteosarkom
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	Clostridien
0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	Hämangiosarkom
0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1 malignes Lymphom
0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	NNR-Adenom
0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

Tagebuchnummer	Alter	Geschlecht	Seite	Gewicht [g]	relatives Gewicht [g]	Länge [mm]	größte Breite [mm]	kleinste Breite [mm]	Dicke [mm]	Zustand der Nebennieren	Zonenabgrenzung	Zonenanzahl	Aufteilung	Kapselknötchen	Kapselknötchen klein	Kapselknötchen groß	Anzahl KK: Wenig (bis 3) Viel (über 3)	Kapselsepten	Rinde durchbricht Kapsel	Rindenzonen abgrenzbar	Bindegewebe zw. Rinde und Mark	Autolysezeichen	Makroskop. Befunde		Mikroskopische Befunde der Rinde									
																							s	b	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0
743-06	1	m	re	0,88	0,0025	28,2	13,5	4,7	5	G	N	s	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0												
				li	1,07	0,0030	24,6	11,5	5,4	4,6	G	N	s	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0											
798-06	11	m	re	1,15	0,0036	23,6	17,8	5,4	5,7	G	N	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0												
				li	1,07	0,0033	24,2	11,2	7	6,3	G	N	s	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0											
1119-06	10	mk	re	1,81	0,0040	33,4	18,4	7,6	6,2	Sg	N	s	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0												
				li	1,72	0,0038	32,8	13,5	10,8	Sg	N	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0											
1123-06	3	m	re	1,93	0,0037	38,9	20,9	9,3	6	G	N	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0												
				li	2,12	0,0041	40,6	12,6	7,2	6,1	G	N	s	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0											
1143-06	0	w	re	0,58	0,0149	21,4	12,8	5,8	4,4	Sg	N	s	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0												
				li	0,56	0,0144	20	9,1	5,3	3,6	Sg	N	s	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0											
1174-06	9	m	re	1,98	0,0073	29,8	20,1	6,8	6,3	G	N	s	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0												
				li	2,05	0,0076	34	14,4	8,3	6,9	G	N	s	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0											
1214-06	9	w	re	3,57	0,0094	26,2	21,3	9,7	10,2	G	N	s	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0												
				li	2,05	0,0054	29,1	15,3	7,8	7,2	G	N	s	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0											
1217-06	6	w	re	1,23	0,0038	29,3	11,4	5,9	6	Sg	N	s	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0												
				li	1,37	0,0043	28,7	10	7,8	5,4	Sg	N	s	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1											
1332-06	12	w	re	1,08	0,0114	16,8	17,8	7,3	7,8	Sg	N	s	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0												
				li	1,18	0,0124	23	14,1	5,7	6,9	Sg	N	s	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0											

Danksagung

Mein besonderer Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. W. Hermanns für die Überlassung des Dissertationsthemas. Einen ganz herzlichen Dank auch für die intensive Betreuung der Arbeit, vor allem während der Diagnostik und die damit verbundenen Gespräche.

Ebenso herzlich danke ich Herrn Dr. M. Majzoub für die stete Hilfsbereitschaft im Rahmen des praktischen Teils sowie allen nicht namentlich erwähnten Assistenten und Mitarbeitern des Instituts für Tierpathologie für die freundliche Aufnahme und Hilfsbereitschaft.

Ein großes Dankeschön auch an Frau H. Sperling für die Herstellung der Kunststoffschnitte sowie an S. Daum, M. Nützel, E. Kemper und B. Schmidt, die mir eine große Hilfe bei der technischen Durchführung der Untersuchung waren.

Herrn Dr. Ch. Blaschke und Frau Dr. U. Blaschke danke ich für ihre stete Hilfsbereitschaft, Inspiration und Motivation. Vielen Dank an Herrn Dr. Th. Fisch für die konstruktiven Anregungen zum schriftlichen Teil der Arbeit.

Einen ganz lieben Dank an meine Freundinnen Marion, Jutta und Cathrin, die immer an mich geglaubt haben und für mich da waren, besonders wenn es nicht „rund“ lief.

Bei meinen Kindern Niklas, Annika und Annalena möchte ich mich insbesondere für ihr Verständnis und ihre liebevolle Unterstützung bedanken. Danke auch an Mario, der mir oft die Zeit zum Schreiben und Arbeiten ermöglichte.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Lebensgefährten Alex Armbruster für seine große Hilfe bei den statistischen Auswertungen und der Formatierung der Arbeit.

Lebenslauf

Name	Kirstin Wiele , geb. Kummerow
geboren am	24.12.1970 in Burg auf Fehmarn
Eltern	Bärbel Kilian, geb. Voß Gerhard Kummerow
08/77 - 07/81	Besuch der Grundschule in Bückeberg
08/81 - 07/83	Besuch der Orientierungsstufe in Bückeberg
08/83 - 07/90	Besuch des Gymnasiums in Bückeberg
08/91 - 06/93	Ausbildung zur Groß- und Außenhandelskauffrau, EDEKA Minden
07/93 - 03/94	kaufmännische Angestellte bei der Mios GmbH, Minden
04/94 - 11/95	kaufmännische Angestellte bei der Werner GmbH, Meerbeck
07/95 - 03/02	Erziehungszeit für Niklas, Annika und Annalena
02/96 - 02/02	selbständiger Aufbau und Führung eines Windeldienstes
10/01 - 03/07	Studium der Veterinärmedizin an der LMU München
08/03 - 03/07	studentische Hilfskraft in der Kleintierpraxis Dr. Blaschke, Erding
03/07	Approbation als Tierärztin
04/07 - 06/09	Freie Mitarbeiterin in verschiedenen Großtierpraxen
04/07 - 06/09	Amtliche Tierärztin beim Landratsamt Landshut
01/09 - 03/09	Freie Mitarbeiterin beim TGD Bayern
seit 06/09	Technische Leitung bei der Fleischhygiene Südostbayern GmbH