

- Fig. 3. Mikroskopisches Präparat aus dem kleinen Knoten derselben Geschwulst. Zeiss, Okul. 4, Obj. apochr. 16. Das Gebilde besteht aus Dentin und trägt die Form eines Zahnes. A Odontoblasten; B Zentraler Raum, der Bindegewebe enthält, welches Auswüchse zwischen den Dentinkanälchen zur Peripherie des Gebildes gibt.
- Fig. 4. Mikroskopisches Präparat aus der Nebenhodengeschwulst des Meerschweinchens. Zeiss Okul. 4, Obj. apochr. 16. Ein Zystenabschnitt. A Zylinderepithel, das die Zystenwand auskleidet; B mehrschichtiges Plattenepithel, das die Zystenwand bekleidet; C Übergangsstelle einer Epithelart zur andern; D epitheliale Auswüchse, die ins Lumen der Zyste hineinragen; E ebensolche epitheliale Papillen in Querschnitten, die an ihrer Peripherie mit verhornten Epithelzellen umgeben sind; F eine Knochenplatte in der Zystenwand.
- Fig. 5. Mikroskopisches Präparat aus derselben Geschwulst. Zeiss Okul. 4, Obj. apochr. 16. Bedeutendes Konglomerat von Drüsengewebe. A Acini der Drüse; B Gänge, die an die Ausführungsgänge erinnern; C Herdchen von jungem, hyalinem Knorpel; D quergestreifte Muskelbündel; E mehrschichtiges Epithel, das die Zystenwand auskleidet, dem das Drüsengebilde anliegt.
- Fig. 6. Mikroskopisches Präparat aus derselben Geschwulst. Zeiss Okul. 4, Obj. apochr. 16. Das Knochengebilde mit nebenliegender dermoiden Zyste. A Knochensubstanz mit Knochenzellen; B Knochenmarkhöhle; C Haversische Kanäle; D die dermide Zyste, deren Lumen mit verhornten Massen ausgefüllt ist; E Auswuchs epithelialer Massen, die sich vom Zystenepithel abschnüren; F Ansammlungen lymphoider Elemente (lymphoides Gewebe), welche die Zystenperipherie umgeben; G Knorpelherdchen, das im faserigen Bindegewebe liegt.

## XX.

### Über Nebennieren.

### Sekretkörnchen — Ödem — Gewicht.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität in Christiania.)  
Von

Dr. Olaf Scheel,  
erstem Assistenten.

(Hierzu Taf. XII und drei Kurven.)

Die Absicht der vorliegenden Mitteilung ist, die Aufmerksamkeit auf gewisse Punkte in der normalen und pathologischen Anatomie der menschlichen Nebennieren zu lenken, die bisher in der Literatur meines Wissens gänzlich unbeachtet waren. Man wird daher Literaturanzeigen vermissen, und auch, wo ich schon

früher bekannte Tatsachen erwähne, habe ich, um die Mitteilung nicht unnötig zu verlängern, auf Literaturhinweise verzichtet.

Für das Material bringe ich meinem Chef, Herrn Professor Dr. med. Francis Harbitz, meinen ergebensten Dank dar.

#### Sekretkörnchen in der Medullaris (Fig. 1, Taf. XII).

In der Medullaris menschlicher Nebennieren findet man über ein gewisses Alter hinaus regelmäßigt einige charakteristische Bildungen, die meines Wissens nie beschrieben sind und die vorläufig Sekretkörnchen genannt werden sollen.

Schon durch ihr ausschließliches Vorkommen in menschlichen Nebennieren unterscheiden sie sich von den sogenannten Granulationen der chromaffinen Zellen, die die Träger der Chromaffinreaktion sein sollen.

Die Sekretkörnchen werden am häufigsten im Protoplasma der Medullarzellen gefunden, aber oft auch in den Blutgefäßen. Sie sind meistens rundlich, zuweilen eiförmig oder oval, sehr verschiedener Größe, von ganz feinen Körnchen bis Bildungen vom zweifachen Diameter eines roten Blutkörperchens; sie scheinen sphärisch zu sein, nie bikonkav, von homogener Struktur und werden am deutlichsten nach Chrom-Fixation durch Eosin-Toluidinblau gefärbt (5 prozentige wässrige Eosinlösung 5 Minuten, Wasser 3—5 Minuten, 1/4 prozentige wässrige Toluidinblaulösung 1/2 Minute, rasche Differenzierung in 96 prozentigem Alkohol, abs. Alkohol, Toluol.); sie erhalten dadurch eine rötlich-purpurähnliche Farbe, die sie gewöhnlich von roten Blutkörperchen deutlich trennt, welche sich in der Medullaris entweder nicht färben oder eine schwach rötliche Färbung erhalten.

Bisweilen trifft man in demselben Schnitte neben gut gefärbten Sekretkörnchen solche, die nur schwach, gelbrötlich gefärbt und wie ausgelaugt erscheinen.

Mit Hämatoxylin-Eosin werden die Sekretkörnchen in nicht chrombehandelten Nebennieren weniger deutlich gefärbt, blau-rötlich, mit Hämatoxylin - van Gieson gelb, etwas dunkler als rote Blutkörperchen.

In den Medullarzellen kommen die Sekretkörnchen selten vereinzelt vor, am häufigsten in größeren oder kleineren Häufchen; sie können im ganzen Protoplasma der Medullarzelle verteilt liegen

von der Peripherie bis dicht an den Kern, ohne Vorliebe für einen bestimmten Abschnitt der Zelle. In derselben Medullarzelle können die Körnchen von derselben Größe sein, klein oder groß, doch sieht man auch oft sowohl kleinere wie größere Körnchen in derselben Zelle. Die größeren Körnchen sind oft von einer hellen, schmalen, ringförmigen Zone umgeben, die als ein Kunstprodukt aufgefaßt werden muß, auf Retraktion beruhend. Wenn die Körnchen zahlreich und groß sind, ist das Protoplasma oft zerfallen und aufgelöst, so daß man Häufchen von 10 bis 20 Körnchen sieht, von Medullarzellen umgeben, ohne daß sich aus dem einzelnen Präparat schließen läßt, ob die Körnchen in zerfallenen Medullarzellen gelegen haben oder in einem präformierten Hohlraume, gegen den die umgebenden Medullarzellen in diesem Falle schlecht abgegrenzt waren. Wenn zahlreiche Sekretkörnchen in dieser Weise zusammenliegen, sind sie also entweder teilweise durch Reste einer amorphen Substanz getrennt (Protoplasmreste?), oder sie liegen ohne jegliche Zwischensubstanz in einer Art von undeutlich begrenztem Hohlraum.

Um die Bildungsweise dieser Körnchen zu untersuchen, muß man die Verhältnisse in einem möglichst frischen Material studieren; in einem Fall, wo die Sektion 2½ Stunden nach dem Tode ausgeführt wurde, kamen in besonders zahlreichen Medullarzellen große Massen Sekretkörnchen vor; dieser Fall wird als Prototyp der bezüglichen Verhältnisse angeführt: wo die Körnchen klein sind, ist das Protoplasma oft deutlich und der Kern normal; wo sie an Größe zunehmen, wird das Protoplasma undeutlich und mehr oder weniger hinfällig; der Kern hält sich am längsten, aber zuletzt verschwindet auch er, und nur ein Häufchen von Sekretkörnchen bleibt übrig.

Zum näheren Studium des gegenseitigen Verhältnisses der Sekretkörnchen und der Medullarzellen wären eigentlich Serienschnitte wünschenswert, doch wird diese Methode weniger erforderlich, wenn man bei einer großen Anzahl von Einzelschnitten immer dieselben Verhältnisse wiederfindet. Und es verhält sich auch in andern Nebennieren durchgehends so, daß die Zellen, wo die kleinsten Sekretkörnchen vorkommen, gut gezeichnet sind und einen scharfen Kern haben; je größer und zahlreicher die Körnchen sind, desto weniger deutlich sind Kern und Protoplasma der Medullarzellen, und die größten Sekretkörnchen liegen frei oder nur von Resten.

eines Protoplasmas umgeben. Wie es mit Sekretkörnchen verschiedener anderen Zellen der Fall ist, entstehen also auch diese Bildungen in den Medullarzellen der Nebenniere als feine Körnchen im Protoplasma und nehmen auf Kosten der Zelle an Zahl und Größe zu, bis die Zelle ganz in ein Häufchen von Sekretkörnchen umgebildet ist.

Um die Analogie mit Sekretkörnchen anderer Zellen zu zeigen, ist Heidenhains Färbungsmethode für Sekretkörnchen (Beizen mit Eisenammoniakalaun, Färbung mit alkoholischem Hämatoxylin, Differenzierung und kräftige Entfärbung mit der Beizflüssigkeit) angewendet; die Körnchen werden hierdurch intensiv blauschwarz in der für Sekretkörnchen charakteristischen Weise gefärbt; nur wird eine größere Anzahl feiner Körnchen durch diese scharfe Methode wie durch Eosin-Toluidinblau gefärbt, und die allerfeinsten Körnchen kann man in einem kleinen, hellgefärbten Flecken im Protoplasma liegen sehen, was für Sekretkörnchen auch charakteristisch ist.

Ziemlich häufig, ungefähr in einem Sechstel aller Fälle, werden die Sekretkörnchen außer in den Medullarzellen auch in Blutgefäßen vorgefunden. Sie liegen am häufigsten in den kleinen Kapillargefäßen der Medullaris, seltener in den großen Venen, zuweilen vereinzelt, am häufigsten in Häufchen; gewöhnlich kommen sie allein vor, nur selten mit Medullarzellen zusammen, was darauf hindeutet, daß kein Kunstprodukt vorliegt, z. B. ein postmortales Einpressen von Sekretkörnchen in die Blutgefäße; in diesem Falle könnte man erwarten, daß immer auch die Medullarzellen zur selben Zeit in die Gefäße hineingepreßt würden.

Ein solches postmortales, vielleicht auch intravitales Hineinpressen von Parenchymzellen in die Blutgefäße kommt bekanntlich sowohl in Nebennieren wie in anderen Organen, z. B. in der Leber, vor, hat aber auf das Vorkommen von Sekretkörnchen in den Gefäßen der Nebenniere keine direkte Anwendung, da die Körnchen in der Regel isoliert in den Gefäßen auftreten.

Das Wahrscheinlichste ist wohl, daß diese Sekretkörnchen physiologisch in die Gefäße hinübergeführt werden, selbst wenn auch kein direkter Übergang nachgewiesen ist, und es wäre nicht auffallend, wenn gelegentlich auch Medullarzellen mitfolgten.

Die Sekretkörnchen kommen in sehr wechselnder Anzahl vor, teils so zahlreich, daß man in demselben Gesichtsfelde zahlreiche sekretführende Medullarzellen sieht, oft muß man jedoch auch danach suchen, und zuweilen ist ihr Auftreten in einem ganzen Querschnitt der Nebenniere nur auf ein paar Exemplare beschränkt; wenn ihr Aufsuchen daher gelegentlich in einem einzelnen Präparat nicht gelingt, so braucht das kein Gegenbeweis gegen ihr konstantes Vorkommen in normalen Nebennieren zu sein.

In 135 Nebennieren, wo nach Sekretkörnchen in eosintoluidinblaugefärbten Präparaten gesucht wurde, wurden Sekretkörnchen in 11 — etwa 8 % — vermißt. Gewöhnlich wurde nur ein einzelner Schnitt untersucht.

Die Verteilung der Sekretkörnchen in der Medullaris ist sehr charakteristisch. In solchen Nebennieren, wo die Medullaris nur wenig oder gar keine Kortikalsubstanz enthält, befinden sich die Sekretkörnchen, praktisch genommen, ausschließlich längs dem Rande der Medullaris, an der Grenze gegen die Kortikalis, während der zentrale Teil der Medullaris vollständig oder beinahe vollständig von Sekretkörnchen frei ist. Nur wo Häufchen von Kortikazellen in der Medullaris vorkommen, existieren auch Sekretkörnchen im Innern der Medullarsubstanz und immer in der Nähe von diesen Kortikalhäufchen, und wo die Kortikalhäufchen sehr zahlreich die Medullaris durchsetzen, sieht man auch Sekretkörnchen über die ganze Medullaris verbreitet.

Dies Verhalten der Sekretkörnchen zur Kortikalsubstanz ist sehr auffallend, und es könnte ein großes Interesse beanspruchen, diese Sachlage zu verfolgen, wenn die Kortikalis mehr oder weniger außer Funktion gesetzt ist. Einen solchen Zustand bieten die stärkeren Organe von Amyloideneration der Nebenniere. Dieselbe befällt in den Nebennieren wesentlich die Kortikalis, die makroskopisch durch Jod als ein brauner Ring gefärbt wird, wo nur die peripherische Zone frei ist. Mikroskopisch wird in den meist ausgesprochenen Fällen Zona glomerulosa und der äußerste Teil der Zona fasciculata mehr oder weniger frei gefunden, aber nach innen werden die Zellenreihen immer schmäler, von dicken Amyloidmassen komprimiert, in der innersten Hälfte sind die einzelnen Kortikazellen gewöhnlich in den Amyloidmassen isoliert, ihr Protoplasma ist oft mehr oder weniger aufgelöst, so

daß sich nur der Kern scharf abzeichnet. Die amyloide Degeneration ist am stärksten in der Zona reticularis und hört mit einer scharfen Linie gegen die Medullaris auf; in der Medullaris existiert nur sehr sparsame Amyloiddegeneration vereinzelter Gefäßwände.

In einem solchen Fall von starker Amyloiddegeneration fehlten die Sekretkörnchen ganz, ebenso in einem anderen, wo die Degeneration etwas weniger ausgebreitet war.

In einem dritten Falle, wo die Amyloiddegeneration ebenfalls stark war, kamen im größten Teil keine Sekretkörnchen vor, es fanden sich nur in zwei Venen und in dem einen Pol der Nebenniere einige schwach gefärbte, abgeblaßte Körnchen in drei Medullarzellen; aber in diesem Pol der Nebenniere war die Kortikalis am wenigsten verändert, indem teilweise beinahe die ganze peripherische Hälfte erhaltene Kortikalzellen mit Protoplasma zeigte; zwei große Präparate wurden durchsucht.

In fünf anderen Fällen, wo die amyloide Degeneration weniger stark war, indem sie nur in begrenzten Partieen vorkam, oder indem die Kortikalzellen immer noch Reihen mit wohlerhaltenem Protoplasma bildeten, kamen Sekretkörnchen immer vor.

Wenn die Kortikalis in den stärksten Graden von Amyloid außer Funktion gesetzt ist, fehlen also Sekretkörnchen ganz oder fast ganz, während sie bei geringeren Graden von Amyloid regelmäßig vorkommen, wo die Kortikalfunktion nicht so kompromittiert sein kann; wenn man dieses mit dem Verhältnis zusammenhält, daß Sekretkörnchen in normalen Nebennieren nur in der Medullaris in der Nähe von der Kortikalsubstanz gebildet werden, so spricht dieses stark dafür, daß die Bildung von Sekretkörnchen eine Doppelfunktion von Medullaris und Kortikalis ist.

Die Bedeutung und Funktion dieser Sekretkörnchen ist ziemlich unklar.

Man könnte sich denken, daß sie im Verhältnis zum eigenen Stoffwechsel und zur Ernährung der Nebenniere ständen, in diesem Falle könnte man ein regelmäßiges Verhältnis zwischen der Anzahl von Sekretkörnchen und der Verdauung zu finden erwarten.

In dieser Hinsicht habe ich in einer Reihe von Fällen die Anzahl der Sekretkörnchen untersucht, teils bei Individuen, die vor dem Tode die letzten Tage bewußtlos gewesen waren, teils einige Zeit

vor dem Tode laparotomiert waren, und andererseits bei solchen, wo Nahrungsinhalt im Ventrikel und Dünndarm und gefüllte Chylusgefäße im Mesenterium bei der Sektion vorgefunden wurden; kein konstantes Verhalten war jedoch nachzuweisen; im ersten Falle kamen meistens wenige Sekretkörnchen vor, im letzten bald wenige, bald zahlreichere.

Eher ist es anzunehmen, daß ein Stoff, wie ihn die Sekretkörnchen repräsentieren, der in den Nebennieren gebildet wird und von hier aus direkt in die Blutbahn ausgeschieden wird, eine Rolle für andere Organe oder für den ganzen Organismus spielen muß.

Näher kann man vorläufig nicht kommen; wir werden doch weiter unten das Verhalten der Sekretkörnchen im frühesten Kindesalter, ihre Beziehung zur Adrenalinbildung und ihr Fehlen bei Tieren besprechen.

#### Die Nebennieren und die roten Blutkörperchen.

Noch ein zweiter Befund ist bis zu einem gewissen Grade für die Nebennieren charakteristisch, nämlich eine Änderung der roten Blutkörperchen, die darin besteht, daß sich neben normal großen Formen mehr oder weniger verkleinerte Formen finden, die ganz rund sind, typisch gefärbt werden und bikonkav zu sein scheinen; sie kommen in allen Größen vor bis zu äußerst feinen Körnchen, und es scheint daher, als ob die roten Blutkörperchen gewissermaßen aufgelöst werden, nicht wie bei gewöhnlicher Hämolyse, wo nur das Hämoglobin extrahiert wird, während das Stroma als ein Schatten zurückbleibt, sondern in der Weise, daß sie in toto konzentrisch aufgelöst werden. Dieser Prozeß, den wir in Ermangelung eines besseren Namens *Erythrolyse* nennen wollen, kommt vorzugsweise in der Medullaris vor, aber nicht selten wird er auch in der Kortikalis und in den Kapselgefäßen gefunden, doch ist er immer am stärksten nach innen gegen die Medullaris und in derselben. Die Erythrolyse kann direkt im Blut der Nebennieren nachgewiesen werden, während sie gleichzeitig im Leberblute fehlt.

Sie kommt in allen Altern vor, von 9 Monaten an, und ist eine häufige, aber nicht konstante Erscheinung; in 191 Fällen, wo nach Erythrolyse gesucht wurde, fehlte sie in 41 Fällen = 21%.

Sie ist also in der Nebenniere häufig, fehlt aber auch nicht in normalen Organen; ich habe sie gelegentlich im Rückenmark, in der Niere, Milz, Pankreas, Hypophyse und im Knochenmark beobachtet, weiter in einem Nasenpolyp und in Uterinschleimhaut, im Sarkom, Gliom, Urin.

Sie scheint jedoch weit häufiger in Nebennieren vorzukommen und erinnert an den entsprechenden Prozeß im Blute bei perniziöser und anderen Anämien.

#### Entwicklung und Verhältnisse im Kindesalter.

Die bisherige Darstellung der Sekretkörnchen und der Erythrolyse gilt nur dem erwachsenen Alter und einem Teile des Kindesalters; während des Fötallebens und im frühesten Kindesalter stellen sich die Verhältnisse anders, und da das Auftreten der Sekretkörnchen in enger Relation zur Entwicklung der Nebenniere steht, muß ich hier letztere etwas ausführlicher besprechen, soweit sie sich nach meinen Untersuchungen verfolgen läßt.

Wie bekannt, ist der Ursprung der Kortikalsubstanz immer noch umstritten, während neuerzeits K o h n , W i e s e l u. a. die genetische Übereinstimmung der Medullaris mit gewissen Zellgruppen des sympathischen Nervensystems nachgewiesen haben, nämlich mit den Paraganglien, die ebenso wie die Medullaris der Nebennieren die sogenannte chromaffine Reaktion geben. Schon im frühen Fötalleben dringt ein Teil der ursprünglichen sympathischen „Bildungszellen“ (W i e s e l) in die Nebenniere hinein; diese Zellen bilden sich sowohl im Fötalleben als in der ersten postfötalen Periode einerseits in sympathische Ganglienzellen um, andererseits in chromaffine Zellen, und letztere bleiben in der Nebenniere als Medullarsubstanz bestehen, während sie außerhalb derselben nur eine Zeitlang als Paraganglien fortwähren, um späterhin größtenteils zu schwinden.

Während dieser Entwicklung erleidet die Nebenniere verschiedene Veränderungen; diese Veränderungen habe ich bei Neugeborenen und im Kindesalter näher verfolgt und gebe davon im folgenden eine kurze Übersicht; dabei habe ich das Verhalten der sympathischen Bildungszellen nicht besonders im Auge gehabt, sondern mich auf die Kortikalzellen und die chromaffinen Zellen

beschränkt, da es mir nur darum zu tun war, den Übergang von der fötalen zur voll ausgebildeten Nebenniere im zeitlichen Verlaufe zu fixieren und die Relation der Sekretkörnchen zu dieser Entwicklung festzustellen.

Bei Neugeborenen, unreifen sowie ausgetragenen, sind die Nebennieren weicher als bei Erwachsenen und verhältnismäßig dicker mit abgerundeten Ecken; an der Schnittfläche ist die Kortikalis nur in einer schmalen, äußersten Zone hellgelb oder gräulich, der größte Teil der Substanz ist dunkelbräunlich oder rötlich, teilweise aufgeweicht (Erstickungstod), ohne Zeichnungen oder mit feinen, helleren Streifen nach innen gegen eine gräuliche zentrale Linie. Mikroskopisch sind die Kortikalzellen überall dicht aneinander gelegen; in einer schmalen, peripherischen Zone (der späteren Zona glomerulosa) sind sie dunkel, klein, mit mehr dichtgestellten Kernen als weiter nach innen; sie bilden meistens gerade Säulen, die sich von der Kapsel in die Säulen der größten, innersten Schicht fortsetzen, wo die Kortikalzellen größer und heller sind, zum Teil mit Vakuolen ausgestattet; nach innen werden die Reihen unregelmäßiger. Bei Scharlachfärbung findet man reichliche Fettropfen verschiedener Größe im mittelsten Teile der Kortikalis, nach außen etwas, nach innen stärker abnehmend, so daß im innersten, größten Teile der Kortikalis nur einzelne Gruppen größerer Fettropfen und sonst herdweise feine Körnchen vorhanden sind. Die Nebennieren sind bei Neugeborenen sehr blutreich, besonders im innersten Teil der Kortikalis, der bei Erstickungstod vollständig blutinfiltriert sein kann.

Von Medullarzellen sind beim Neugeborenen nur spärliche Häufchen oder Reihen im zentralen Bindegewebe zugegen, oder auch fehlen sie ganz, selbst bei ausgetragenen. Sie haben ein spärliches Protoplasma und sind kleiner als bei Erwachsenen. Die Medullarzellen geben chromaffine Reaktion, wenn nicht die Fixation zu spät nach dem Tode geschieht, was doch bei meinen Untersuchungen meistens der Fall war. Sekretkörnchen fehlen immer, wahrscheinlich auch Erythroyse.

Im ersten Monat sind die Verhältnisse ungefähr wie beim Neugeborenen, nur ist die peripherische, makroskopisch helle Zone vielleicht etwas breiter. In zwei Fällen kamen chromaffine Zellen in der Kapsel und in der Kortikalis vor; sie bildeten Häufchen von bis 20 bis 30 Zellen. Diese Einwanderung von chromaffinen Zellen durch die Kortikalis, welche die Bildung der Medullaris einleitet, kommt zwar auch früher vor; wenn ich diese Einwanderung bei Neugeborenen nicht gefunden habe, muß daran die zu späte Fixation schuld sein, so daß die chromaffine Färbung nicht mehr ausgeführt werden konnte, und die Zellen sind dann von Kortikalzellen nur schwer zu unterscheiden.

Im zweiten Monat hat die helle peripherische Zone zugenommen, während die hyperämische Zone abgenommen hat; die Medullaris ist etwas reichlicher.

Vom fünften Monat an ist die Oberfläche mehr faltig, im Gegensatz zur früheren geschwollenen Form mit abgerundeten Ecken.

Im zweiten Halbjahr ist die Oberfläche ebenfalls gefaltet, an-

der Schnittfläche ist die Kortikalis hellgelb, gräulich oder matt weißgelb; zuweilen markiert sich nach innen eine schmale, hell bräunliche Zone. Mikroskopisch sind die Kortikalzellen fein vakuolisiert, besonders im äußeren Teil der späteren Zona fasciculata, die sich sonst nicht gegen die peripherische Zone als eigene Schicht markiert, indem sich die Zellsäulen direkt bis zur Kapsel fortsetzen. Die Grenze zwischen Kortikalis und Medullaris wird von einer dünneren oder dickeren Bindegewebsschicht mit Faserrichtung und Blutgefäßen parallel der Oberfläche gebildet; nur spärliche Kortikalzellen sind zwischen diesen Bindegewebszügen eingeschlossen. Die Blutmenge hat gegen früher abgenommen, ist am größten an der Grenze gegen die Medullaris. Die Medullarsubstanz hat an Masse zugenommen, ist bis dreimal so breit wie eine einfache Kortikalschicht. In der Medullaris wurden einmal kleine Häufchen von Kortikalzellen besonders um die Gefäße herum gefunden. In einem Falle lagen an ganz wenigen Stellen deutliche chromaffine Zellen in der Kortikalis. Immer noch keine Sekretkörnchen. In einzelnen Nebennieren fehlte noch die Medullarsubstanz (wenigstens im untersuchten Schnitt).

Im ein- bis zweijährigen Alter fängt eine Zona glomerulosa an, sich abzusetzen, indem die Zellen im peripherischen Teil der Kortikalis in abgegrenzten rundlichen und länglichen Häufchen und Reihen gelagert und heller als weiter nach innen gefärbt sind. Eine Zona reticularis setzt sich auch ab, indem die innersten Zellreihen eine Längsrichtung annehmen. Die Konsistenz der Nebenniere ist in diesem Alter dieselbe feste wie bei Erwachsenen. In der Medullaris kommen zuweilen große Mengen Kortikalzellen vor. Sekretkörnchen treten in mehreren Fällen auf, sowohl in Medullarzellen wie in Gefäßen; es gibt auch Erythrolyse, aber immer noch kein Pigment.

In dem späteren Kindesalter ist die Struktur etwa wie bei Erwachsenen, doch entwickelt sich die Zona glomerulosa und reticularis weiter, ebenso wie die Medullaris die ersten Jahre an Breite zunimmt.

Während der Entwicklung der Medullaris ändert sich also die Struktur der Kortikalis nach und nach, und erst im ein- bis zweijährigen Alter, wenn beide Schichten ähnlich wie bei Erwachsenen organisiert sind, treten Sekretkörnchen auf, was auch auf eine Zusammenwirkung der Kortikalis und der Medullaris hindeuten sollte. In dieser Verbindung mag auch auf die später besprochene Kurve 1 hingewiesen werden, aus welcher sich ergibt, daß das Nebennierengewicht beider Geschlechter im ersten Lebensjahre eine Abnahme erleidet, um vom ein- bis zweijährigen Alter wieder anzusteigen.

#### Relation der Sekretkörnchen zu den Paraganglien.

In 35 Fällen habe ich größere und kleinere chromfixierte Stücke des Ganglion coeliacum und gelegentlich anderer sympathischen

Ganglien mikroskopiert. Siebenmal fand ich Häufchen chromaffiner Zellen, Paraganglien, und immer bei Neugeborenen und Kindern bis acht Monate alt. Alle 28 Fälle, wo Paraganglien fehlten, galten Erwachsenen oder Kindern über zwei Jahre; bei einem zweijährigen Kinde war die Obduktion nicht später als zehn Stunden nach dem Tode ausgeführt, so daß sich chromaffine Zellen zweifellos hätten nachweisen lassen können, falls sie überhaupt vorgekommen wären.

Im chromaffinen Gewebe der Paraganglien kommen nie Sekretkörnchen vor, diese gehören also dem chromaffinen Gewebe als solchem nicht an und haben daher mit der Adrenalinbildung offenbar nichts zu tun. Erst wenn die Paraganglien im ersten oder zweiten Lebensjahre geschwunden sind, treten Sekretkörnchen auf, zu einer Zeit, wo sowohl die Kortikal- wie die Medullarsubstanz eine gewisse Reife erlangt haben.

#### F e h l e n d e r S e k r e t k ö r n c h e n b e i T i e r e n .

Bei Tieren habe ich die Sekretkörnchen nicht wiedergefunden. Doch braucht das Fehlen der Sekretkörnchen bei Tieren nicht ihre eventuelle spezifische Funktion bei Menschen zu widerlegen, denn es ist sehr leicht denkbar, daß die Funktion der Sekretkörnchen bei anderen Arten unter einem anderen morphologischen Bilde verlaufen kann. Und in Wirklichkeit ist die Struktur der Medullaris bei mehreren Tierarten von der des Menschen etwas verschieden.

Beim Ochsen, Kalb, Pferd, Schwein und Schaf hat die Medullaris ungefähr dieselbe Struktur. Die Medullaris zeigt einen ausgeprägten Unterschied zwischen dem peripherischen und dem zentralen Teile. Der peripherische Teil wird von großen welligen Bändern hoher Zellen gebildet, die in zwei Schichten mit den Kernen in der Mitte des Bandes gesammelt liegen (u. a. von M a - n a s s e beschrieben); die Zellen sind durchgehends dunkel gefärbt, aber von verschiedenem Färbungsgrad, und speziell bei H e i d e n - h a i n s Sekretkörnchenfärbung werden die Zellen in dieser Schicht absolut dunkler als in der innersten Schicht der Medullaris gefärbt, wo die Zellen kleiner, heller, lockerer und weniger gut in Häufchen und Zügen isoliert sind. Die peripherischen Bänder dringen oft in die zentrale Schicht hinein, doch sind beide Schichten im großen

und ganzen deutlich getrennt. Beide Schichten geben starke, chromaffine Reaktion, Sekretkörnchen und Erythroyse fehlen. In beiden Schichten kommen oft einige hellgefärbte, vakuolenähnliche Bildungen vor. Der Unterschied zwischen beiden Schichten der Medullaris ist auffallend und hat kein Seitenstück beim Menschen; vielleicht darf man in dieser Struktureigentümlichkeit den Grund des Mangels von Sekretkörnchen bei diesen Tieren erblicken.

Die besprochene Anordnung der Medullaris in zwei Schichten wird bei Meerschweinchen und Hunden vermißt, wo Vakuolen in den Medullarzellen existieren. Bei beiden Tierarten kommen jedoch auch Medullarzellen in Kortikalis und teilweise in der Kapsel vor; die Nebennieren gehören also einem Stadium an, das dem Säuglingsalter des Menschen entspricht und wo man dementsprechend keine Sekretkörnchen erwarten sollte.

#### Das Nebennierenödem.

Wir wollen zunächst kurz das Aussehen normaler Nebennieren ohne Ödem in die Erinnerung rufen. Die Konsistenz ist mehr oder weniger fest. Die Schnittfläche der Kortikalsubstanz zeigt bei reichlichem Fettgehalt eine matte gelbe Farbe, oder sie kann überall von gelben Stippchen, Punkten und Streifen durchsetzt sein. Man sieht, besonders bei geringeren Fettmengen, oft eine feine Gewebsstreifung von der Oberfläche nach innen. Bei geringerem Fettgehalt nehmen die gelben Punkte und Streifen an Zahl ab oder können fast verschwinden, die Grundfarbe der Kortikalsubstanz ist dann mehr oder weniger grau, halb durchscheinend. Die Medullarsubstanz ist von grauer oder weißgrauer Farbe; reichlicher Blutgehalt kann der Medullarsubstanz eine mehr rötliche, der Kortikalsubstanz eine mehr bräunliche Farbe verleihen. Immer ist der Blutgehalt am größten in der Zona reticularis und in der innersten Schicht der Zona fasciculata und trägt mehr als die eigentliche Pigmentablagerung zur dunkleren Farbe dieser Teile bei.

Die Nebennieren sind oft von einer serösen Flüssigkeit durchsetzt, ödematös. Sie sind dann oft von etwas schlaffer Konsistenz, vergrößert mit abgerundeten Ecken; an der Schnittfläche hat die Substanz ein feuchtes Aussehen, hebt sich oft etwas hervor; die Farbe der Kortikalis ist halb durchscheinbar, gräulich, graubraun, gelbbraun oder rotbraun in verschiedenen Nuancen, je

nach der Blutfülle; die Farbe kann gleichmäßig sein, aber meistens finden sich sparsame oder auch etwas zahlreichere gelbliche Punkte oder Streifen; die Zeichnungen sind nicht so deutlich wie in den nicht ödematösen Nebennieren. Die Medullarsubstanz ist grau, oft mit rötlichem Schein.

Was mikroskopisch die ödematösen Nebennieren kennzeichnet (Fig. 3, Taf. XII), ist die Ablagerung einer undeutlich feinkörnigen Substanz zwischen den Kortikalzellen, zweifellos die bei der Fixation koagulierte Ödemflüssigkeit. Das Ödem liegt im Interstitium, aber dieses ist selbst kaum vermehrt; die Bindegewebskerne haben an Zahl nicht zugenommen, auch die Fasern nicht, die jedoch deutlich hervortreten können, so daß sie oft die einzelnen Kortikalzellen voneinander trennen. Zuweilen kann die ödematöse Substanz mehr einförmig, homogen oder auch grobkörniger sein, vielleicht wegen Beimischung zerfallener Zellteile. Dies ödematöse Gewebe nimmt die Kortikalis ganz oder partiell ein; bei geringeren Graden laufen schmale ödematöse Züge zwischen den Zellreihen, in den höheren Graden sind diese Züge breit und sprengen die Zellen voneinander in Gruppen oder vereinzelt. Die Kortikalzellen sind, besonders bei den höheren Graden des Ödems, klein, dunkel, haben ihre Vakuolisierung verloren; ihr Protoplasma hat seine normalen, feinen Zeichnungen eingebüßt, ist undeutlich körnig oder diffus, die Zellgrenze ist unscharf, der Kern wird oft schlecht gefärbt oder ist ganz ungefärbt, und zuweilen ist die ganze Zelle in undeutliche Reste zerfallen. Gelegentlich existieren in der ödematösen Substanz kleine, chromatinreiche Körnchen, die vielleicht zerfallene Kernfragmente repräsentieren. Kurz gesagt, die Kortikalis ist beim Ödem oft mehr oder weniger degeneriert<sup>1)</sup>.

Die Medullaris ist oft auch affiziert, aber immer weniger als die Kortikalis; das Protoplasma der Medullarzellen ist dann undeutlich körnig oder diffus, mit schlechten Grenzen, und zwischen ihnen ist eine spärliche, körnige Masse abgelagert. Gelegentlich sind die Medullarvenen thrombosiert.

<sup>1)</sup> In einer kürzlich erschienenen Arbeit („Binyrernes patologiske anatomis hos husdyrene“ — Maanedsskrift for dyrlæger XIX, Kopenhagen 1907) beschreibt Følger ähnliche Veränderungen in den Nebennieren der Haustiere; bei febrilen und Intoxikationserkrankungen findet man die Kortikalis degeneriert und ödematos geschwollen.

Die ödematösen und die nicht-ödematösen Nebennieren gehen ohne scharfe Grenze ineinander über, da man auch in letzteren gelegentlich an kleinen, umschriebenen Stellen eine ödematöse Ablagerung zwischen den Kortikalzellen findet; für einen kleinen Teil der Fälle ist daher die Entscheidung, ob man die Nebenniere als ödematös ansehen darf oder nicht, willkürlich.

### Gewicht der Nebennieren.

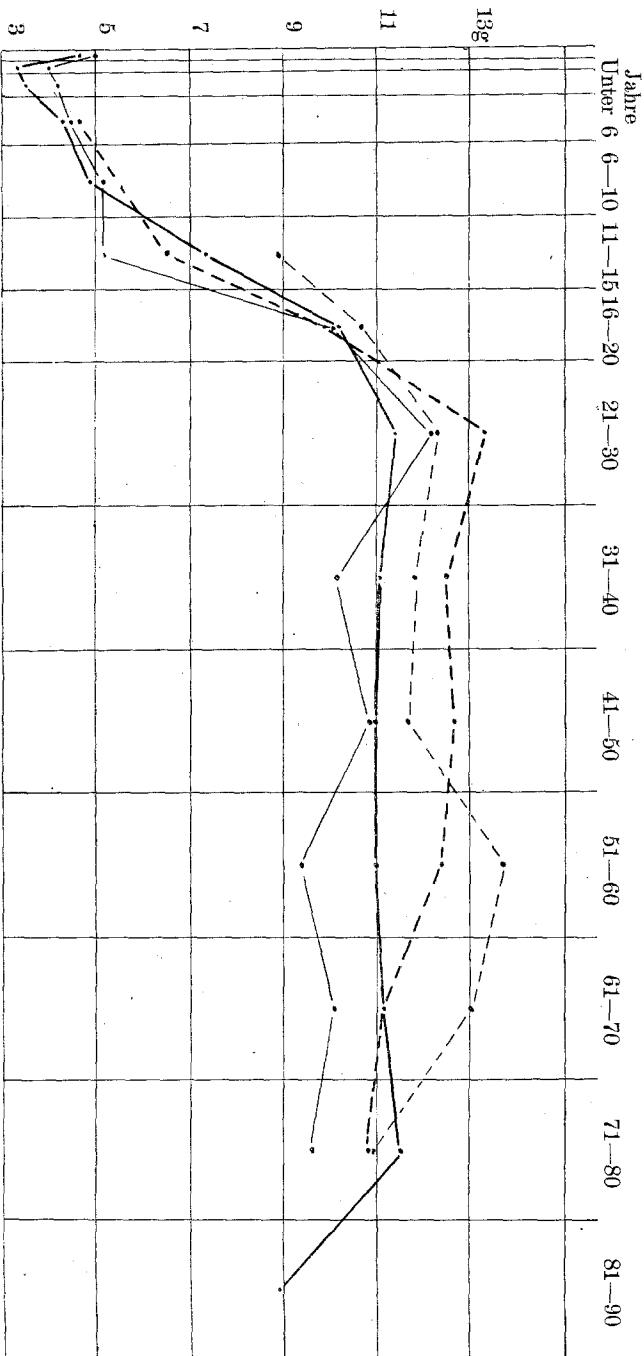
Um die Natur und das Vorkommen des Nebennierenödems näher zu beleuchten, werde ich demnächst die Gewichtsverhält-

### Durchschnittsgewichte ödematöser und nicht-ödematöser Nebennieren.

Die Anzahl der Fälle in Parenthese beigefügt.

	Nebennieren ohne Ödem		Ödematöse Nebennieren	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
81—90 Jahre	8,9 (3)			
71—80 „	11,5 (7)	9,6 (10)	10,8 (3)	10,9 (5)
61—70 „	11,2 (9)	10,1 (8)	11,2 (12)	13 (6)
51—60 „	11 (18)	9,4 (15)	12,4 (12)	13,7 (5)
41—50 „	11 (18)	10,9 (17)	12,7 (18)	11,7 (9)
31—40 „	11,1 (20)	10,2 (18)	12,5 (3)	11,8 (8)
21—30 „	11,4 (19)	12,2 (12)	13,3 (10)	12,3 (6)
16—20 „	10,2 (12)	10,1 (7)	9,9 (4)	10,7 (5)
11—15 „	7,3 (3)	5,2 (2)	6,5 (1)	8,9 (3)
6—10 „	4,9 (4)	5,2 (1)		
3—5 „	4,3 (4)	4,5 (3)	4,7 (1)	
1—2 „	3,5 (5)	4,2 (3)		
unter 1 „	3,3 (11)	4 (11)		
neugeboren	4,7 (9)	5 (5)		

Kurve 1.  
Durchschnittsgewicht ödematischer (gebrochener Strich) und nicht-ödematischer (voller Strich) Nebennieren in den verschiedenen Altersklassen. Männer — dicker Strich, Frauen — dünner Strich.



nisse der Nebennieren besprechen, so wie sie aus meinen Untersuchungen hervorgehen. Ich habe nur die normalen Nebennieren mit oder ohne Ödem mitgerechnet, dagegen die pathologischen ausgeschieden, wie Tuberkulose (ganz kleine Foci ausgenommen), Geschwülste, Blutung, Amyloid, die das reine Normalgewicht beeinflussen können.

Von diesen normalen Nebennieren sind 357 gewogen; ihre Verteilung nach Alter und Geschlecht geht aus der Tabelle 1 und der Kurve 1 hervor. Sie sind sämtlich mikroskopisch untersucht, um eine korrekte Trennung in ödematöse und nicht-ödematöse Nebennieren, die nicht immer makroskopisch möglich ist, zu sichern.

Es zeigt sich, daß das Gewicht während des ersten Lebensjahres sinkt, um vom ein- bis zweijährigen Alter an zu steigen, also von derselben Zeit an, wo die Nebennieren morphologisch ihre Reife erreicht haben. Das Gewicht nimmt im Kindesalter gleichmäßig zu, aber vom 21 bis 30 jährigen Alter hält es sich das ganze Leben hindurch einigermaßen konstant, ohne daß eine deutliche senile Atrophie eintritt. Es zeigt sich auch, daß im erwachsenen Alter das Gewicht der nicht ödematösen Nebennieren bei Männern höher als bei Frauen ist, und daß die ödematösen Nebennieren beinahe in allen Altersklassen höheres Gewicht als die nicht ödematösen haben.

Um das nähere Verhältnis des Gewichts zu untersuchen, werden im folgenden nur die Altersklassen von 21 bis 80 Jahren mitgerechnet, wo sich das Gewicht annähernd konstant hält.

Kurve 2 zeigt die Häufigkeit der Gewichtszahlen beider Geschlechter. Man sieht, daß die Gewichtsvariationen der ödematösen Nebennieren entschieden größer sind als die der nicht-ödematösen, und schon darin liegt eine Andeutung, daß die ödematösen Nebennieren eine pathologische Form bilden. Damit stimmt es auch überein, daß ich in neun Fällen plötzlichen oder gewaltsamen Todes mit Exitus bis fünf Stunden nach dem Trauma die Nebennieren immer nicht-ödematos fand; es lagen in diesen Fällen keine krankhaften Organveränderungen vor, welche die Nebennieren hätten beeinflussen können.

Die Durchschnittsgewichte bei Erwachsenen stellen sich folgendermaßen:

nicht-ödematöse Nieren:

Männer 11,2 g (92 Fälle), Frauen 10,6 g (75 Fälle);

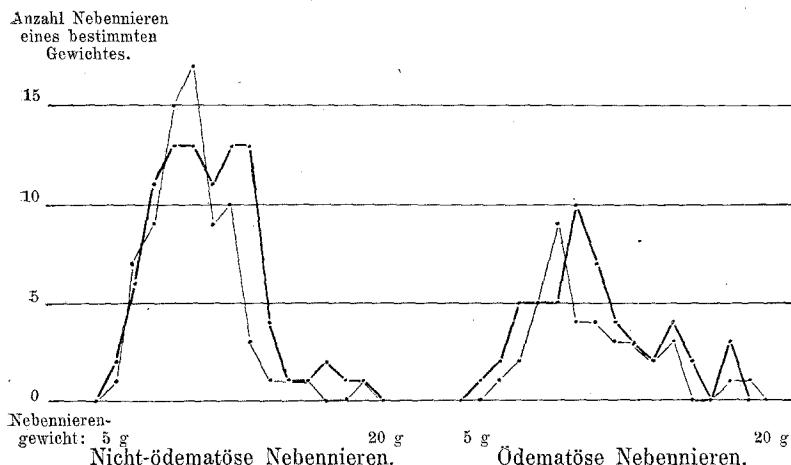
ödematöse Nebennieren:

Männer 12,3 g (53 Fälle), Frauen 12,2 g (38 Fälle).

Was das Gewicht der nicht-ödematösen Nebennieren angeht, soll erstens nur angeführt werden, daß sich bei geringerer Körperlänge geringere Nebennierengewichte finden als bei größerer Körperlänge; einen zahlenmäßigen Ausdruck dieser Differenz kann ich wegen des sparsamen Materials nicht aufstellen.

Kurve 2.

Häufigkeit der verschiedenen Nebennierengewichte. Männer — dicker Strich, Frauen — dünner Strich.



Es ließe sich denken, daß der Ernährungszustand vielleicht einen Einfluß auf das Nebennierengewicht haben konnte, und zwar so, daß man bei fetten Menschen höheres Nebennierengewicht erwarten könnte, wenn das Nebennierenfett eine gewöhnliche Fettinfiltration wie z. B. das Fettgewebe des Herzens sein sollte. Ich habe daher die durchschnittlichen Nebennierengewichte bei verschiedenen Ernährungszuständen verglichen, unterlasse aber hier, die respektiven Zahlen anzuführen, weil sich kein regelmäßiges Verhältnis ergeben hat. Die Fettsubstanz der Nebennieren steht also hiernach in keinem direkten Verhältnis zum Körperfett.

Bei größerer Blutfülle der Nebennieren ist, wie zu erwarten war, ihr Gewicht durchschnittlich etwas höher als bei geringerer Blutfülle

### Das allgemeine Vorkommen der ödematösen Nebennieren.

Die ödematösen Nebennieren kommen wesentlich bei febrilen Krankheiten, die nicht-ödematösen teils bei febrilen, teils bei afebrilen Zuständen vor. Wie früher hervorgehoben, müssen die nicht-ödematösen als der normale Typus betrachtet werden, u. a. weil sie bei plötzlichem Tode vorkommen. Man könnte annehmen, daß das Nebennierenödem ein Ausschlag eines generellen hydropischen Zustandes wäre, nur eine spezielle Lokalisation eines allgemeinen Ödems. So kann es sich aber nicht verhalten; von acht Nebennieren bei Nephritis mit Ödem war nur eine ödematös, und in diesem Fall lag Fieber, verruköse und polypöse Endokarditis vor. In elf Fällen von Klappenfehler mit Ödem waren die Nebennieren nur zweimal ödematös; in dem einen dieser Fälle war Bronchopneumonie vorhanden, im anderen akute verruköse Endokarditis, die beide an sich Nebennierenödem veranlassen können. Das Nebennierenödem hat also nichts mit dem generellen Ödem zu tun; sein hauptsächliches Auftreten bei febrilen Krankheiten mit dem häufigen Degenerationszustand in der Kortikalis zusammengehalten charakterisiert es als ein akut inflammatorisches Ödem mit Degeneration.

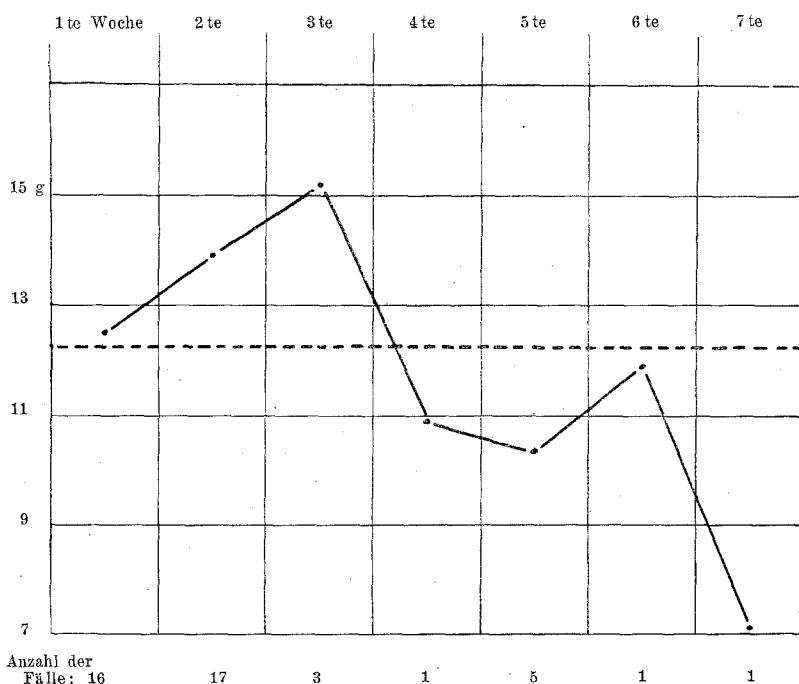
Um über die allgemeine Entwicklung und den Verlauf des Nebennierenödems klar zu werden, habe ich die Fälle febriler Krankheiten gesammelt, wo die Dauer des Fiebers einigermaßen bestimmt festzustellen war, besonders Pneumonieen, Peritonitiden, Pyämien, Meningitiden. Die Nebennierengewichte in diesen Fällen, zusammen 42, sind auf der Kurve 3 graphisch dargestellt. Man sieht, daß das Gewicht ödematöser Nebennieren in den drei ersten Wochen der febrilen Krankheit größer als das Durchschnittsgewicht sämtlicher 91 ödematösen Nebennieren ist; in diesen drei ersten Wochen nimmt das Gewicht immer zu; nach drei Wochen ist das Gewicht niedriger als das Durchschnittsgewicht. Im allgemeinen scheint es also, als ob ein Nebennierenödem eine regelmäßige Entwicklung habe, indem das Gewicht unter Wasseraufnahme erst steigt, später unter den mittleren Wert sinkt.

Nichts hindert, daß diese Entwicklung mit Rücksicht auf den Zeitverlauf in den verschiedenen Krankheiten und in den einzelnen Fällen variieren kann; die Kurve ist nur als eine Durchschnittsnorm zu betrachten.

Die Frage liegt nun nahe, ob dieses degenerative Nebennieren-

### Kurve 3.

Das durchschnittliche Nebennierengewicht beider Geschlechter im zeitlichen Verlaufe infektiöser Krankheiten, wo die Dauer des Fiebers festzustellen war. Gebrochener Strich: Durchschnittsgewicht sämtlicher ödematösen Nebennieren.



ödem für den Verlauf der Krankheiten, bei denen es auftritt, eine Bedeutung haben kann.

Unsere Kenntnis von der physiologischen Bedeutung der Nebennieren ist nur gering; wir wissen, daß die Nebennieren bei Tieren ein lebenswichtiges Organ sind, und speziell die Kortikalis scheint der unentbehrliche Teil zu sein; hiermit stimmen die Erfahrungen von Morbus Addisoni im großen und ganzen über-

ein. Weiter wissen wir, daß die Nebenniere Adrenalin sezerniert, das in einem gewissen Verhältnis zum Gefäßtonus und zur Zirkulation steht; und endlich existiert die Möglichkeit, daß die Nebennieren die Wirkung gewisser endogener Giftstoffe aufheben können, die in dem Organismus normal gebildet werden.

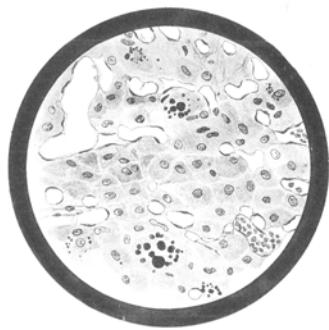
Jedenfalls haben die Nebennieren eine oder möglicherweise mehrere wichtige Funktionen, und es wäre nicht auffallend, wenn die oft eingreifende Änderung, die beim Ödem stattfindet, die Funktion der Nebenniere schwächen und eine Insuffizienz hervorbringen könnte, die sich um so mehr geltend machen müßte, je früher und schneller das Ödem sich während einer febrilen Krankheit entwickelt. In vielen Fällen, wie bei diffuser Peritonitis oder purulenter Meningitis wird das Ödem allerdings eine untergeordnete Bedeutung im Verhältnis zum Grundleiden erhalten; in anderen Fällen, wie bei croupöser Pneumonie oder Typhus, wäre zu vermuten, daß das Nebennierenödem eine selbständiger Rolle neben dem Grundleiden spielen könnte. Wenn es sich so verhält, daß die Nebennierenfunktion im Verhältnis zum Blutdruck steht, so ist es von Interesse zu erinnern, daß der Blutdruck bei den febrilen Krankheiten gewöhnlich herabgesetzt ist.

Mit diesen allgemeinen Bemerkungen über eine eventuelle Bedeutung des Nebennierenödems bei febrilen Affektionen muß ich mich vorläufig begnügen, doch behalte ich mir vor, später eingehender auf diese Verhältnisse zurückzukommen.

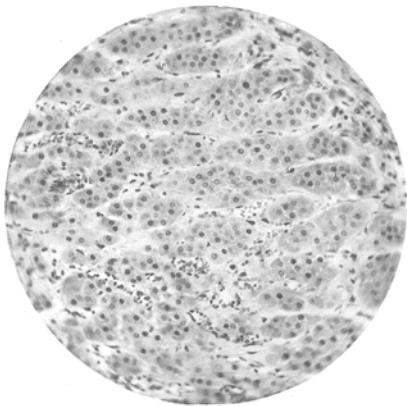
---

#### Erklärungen der Abbildungen auf Taf. XII.

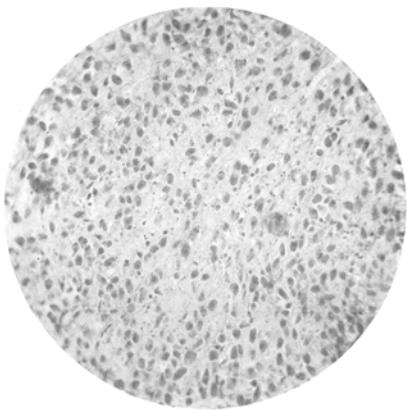
- Fig. 1. Sekretkörnchen in Medullarzellen. Heidenhains Eisenalaun-Hämatoxylinfärbung. Zeichnung von Dr. med. A. Diesen. Vergr. 250.
- Fig. 2. Nebennieren-Kortikalis ohne Ödem. Die Kortikalzellen sind dicht gelagert in Reihen und Zügen, die durch Kapillargefäße und spärliche Stromafasern getrennt sind. Mikrophotographie. Vergr. 250 fach.
- Fig. 3. Ödematöse Nebennieren-Kortikalis. Vgl. Text S. 506. Mikrophotographie. Vergr. 250 fach.
-



1.



2.



3.