

Ich komme also zum Schluß, daß Vergrößerung der Leberzellen bei Leberzirrhose und bei Stauungslebern im allgemeinen nicht als kompensatorische Hypertrophie aufzufassen, sondern vielmehr zu betrachten ist teils als Zeichen der Entartung, teils als Schwellung, die einer Teilung vorangeht, beide als Folge einer toxischen Reizung.

Deutliche Zeichen kompensatorischer Hyperplasie habe ich nicht gefunden; da, wo Zeichen einer Hyperplasie bestehen, meine ich diese Hyperplasie auch toxischen Einflüssen zuschreiben zu müssen.

XI.

Nebennieren bei Anenzephalie.

(Aus dem Pathologischen Institute der Königl. Universitäts-Frauenklinik zu Berlin.)

Von

Robert Meyer¹⁾.

Es ist als bekannt vorauszusetzen, daß die Nebennieren bei Gehirnmißbildungen (Hemizephalie oder Anenzephalie, Enzephalocele, Mikrozephalie, Hydrozephalie u. a.) hypoplastisch oder aplastisch gefunden werden. Neuerdings wird von Armour und Elliot (Journ. of Path. a. Bact. 15. 1891) und von Schülern Aschoffs, nämlich Kern (D. med. Wschr. 1911, Nr. 21) und Veit (D. med. Wschr. 1912, S. 629) angegeben, daß die Markschicht hyperplastisch gefunden werde bei relativ dünner Rindenzone.

Der Zusammenhang dieser Dinge ist bis jetzt gänzlich unklar, und meine Demonstration ist zwar auch nicht in der Lage, eine Aufklärung zu geben, doch immerhin unsere Kenntnis nach einer Richtung zu fördern. Ich bin nämlich in den Besitz zweier Hemizephalen gekommen, welche wesentlich jünger sind als die sonst beschriebenen Fälle; der eine im 5. Monate, der andere im 2. Der Tatbestand ist sehr einfach, bei dem letzteren, wahrscheinlich weiblichen Fötus von etwa 14 mm größter Länge ist das Gehirn vom Scheitel bis in das verlängerte Mark gespalten und evertiert, besonders das Vorderhirn quillt breit aus dem Schädel, und ähnlich das Mittelhirn. Die Nebennieren sind in Form, Größe und Struktur ganz normal, wie man im Vergleich mit einem normalen Fötus erkennen kann; eher sind sie zu groß als zu klein, und das sympathische Gangliensystem ist ebenfalls kräftig angelegt; die Bildungszellen desselben dringen von der medialen Seite her bereits in die Rinde der Nebennieren in die peripherische Zone ein, und an einer Stelle bis in die zentralen Schichten.

Quantitative Anomalien sind nicht feststellbar.

Bei dem andern weiblichen Fötus im 5. Monate (13 cm kranio-kaudal und 20 cm kranio-pedal) ist die Hemizephalie völlig ausgesprochen; es besteht Defekt

¹⁾ Nach einem Vortrage in der Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin am 12. Juli 1912.

der Stirnbeine, der Seitenwandbeine, des Hinterhauptbeines und eine Rhachischisis der Halswirbelsäule einschließlich der obersten Brustwirbel. Das Gehirn ist nur in unkenntlichen Rudimenten vorhanden. Andere Mißbildungen sind nicht gefunden.

Die linke Nebenniere ist makroskopisch nicht wesentlich von der Norm verschieden, die rechte ist ein wenig kleiner. Mikroskopisch ist außer Stauungshyperämie nichts Wesentliches bemerkbar. Die Stauung betrifft alle Schichten, jedoch am wenigsten die Glomerulosa. Die Rinde ist sonst normal, die Zellen enthalten wenig Lipoide, wie die Sudanfärbung ergibt, eine nennenswerte Menge Lipoide ist nur nahe der Markschicht in den Zellen der Zona reticularis vorhanden; sonst ist nur in der Zona fasciculata ein wenig stärker die Sudanfärbung angenommen.

Im Innern des Organes sieht man in der Umgebung der Zentralvene und deren größeren Ästen nur wenige Haufen Sympathogonien, wie man die kleinen, dunkel gefärbten Sympathikuszellen in ihrer früheren Gestalt nennt, und kleine Ballen etwas größerer heller, polygonaler Zellen mit kleinem, rundlichem Kern, welche aus jenen hervorgehen und Phäochromoblasten genannt werden; an einzelnen ist auch schon der Kern aufgehellt; die Sympathogonien beschränken sich mehr auf die Umgebung der Zentralvene, die differenzierteren Zellen etwas mehr entfernt von den Gefäßen und auch einzeln zwischen den Rindenzenellen der Zona reticularis. Während die Sympathogonien im Vergleiche mit Altersgenossen eher gering an Menge sind, sind die Phäochromoblasten etwas reichlich, wenn auch nicht sehr auffällig. Fertige Phäochromzellen fehlen. Man kann also hier nur von einer etwas vorgeschrittenen Differenzierung reden, nicht aber von einer Hyperplasie. Wirkliche ausdifferenzierte chromaffine Zellen sind nicht vorhanden.

Bemerkenswert ist wohl noch, daß eine wesentliche Bildung von akzessorischen Rindenknötchen fehlt.

Aus meinen beiden Fällen geht hervor, daß bei Hemizephalie und Anenzephalie nicht nur die Nebennierenanlage normal sein kann, sondern sich auch bis in den 5. Fötalmonat annähernd normal erhalten kann. Letzteres ist um so bemerkenswerter, als es sich um einen sehr ausgeprägten Fall von Gehirnfehler handelt.

Man kann hieraus keine verallgemeinernden Schlüsse sicher ableiten, weil der Befund der Nebennieren bei ausgetragenen Anenzephalen sehr wechselnd ist. Ich habe schon früher 12 Fälle daraufhin untersucht; in 6 Fällen waren überhaupt keine Nebennieren auffindbar, und in den übrigen war das Innere zweimal zystisch und sonst meist erweicht. Die kadaveröse Erweichung tritt sehr leicht ein, wenn die Präparate nicht frisch aus der Leiche geschnitten werden.

Immerhin ließ sich feststellen, daß in 4 Fällen die Rindenschicht qualitativ normal angelegt war, besonders die Zona glomerulosa war gut ausgebildet, die Markschicht ist in einem Falle auf großen Strecken merkwürdig weit differenziert, wie man es beim normalen Fötus nicht zu sehen pflegt, und hyperplastisch, während die Rinde stark reduziert ist, und zwar auf Kosten namentlich der Zona

reticularis und dann auch der Zona radiata; dagegen ist die Glomerulosa leidlich gut entwickelt. Das ganze Organ ist sehr klein und etwa 2 mm dick — 3 mm flach, bei einer Ausdehnung von etwa 1 cm Durchmesser. Einzelne akzessorische Knötchen liegen dicht neben dem Hauptorgan. Die Markschicht nimmt von der Dicke des Organs etwa $\frac{1}{3}$ bis fast $\frac{1}{2}$ an einigen Stellen ein; sie erstreckt sich so durch einen großen Teil des Organs, doch ist sie nicht überall so stark entwickelt, sondern an andern Stellen ganz bescheiden und wenig differenziert und auf die nächste Umgebung der größeren Äste der Vena centralis beschränkt.

Die hyperplastische Markschicht wird von der Rinde nicht ganz scharf, aber doch sehr auffällig durch eine schmale, hyperämische Zone getrennt, in welcher einzelne Rindenzellen gequollen liegen; ebensolche findet man einzeln zwischen den Ballen der Markschicht. Diese Ballen sind klein und groß und in zusammenfließenden Haufen vorhanden und bestehen nur zum kleinen Teil aus Phäochromoblasten, während die meisten Zellen mehr indifferent und klein sind, also Sympathikusbildungszellen.

Bei diesen widerspruchsvollen Befunden erschien es mir ratsam, nochmals die Nebennieren der Föten mit starken Gehirnmißbildungen zu untersuchen; es standen mir hierfür 19 Fälle zur Verfügung, davon 4 Fälle mit starker Exenzephalozele und 15 Anenzephalen, alle mit mehr oder weniger hochgradiger Rhachischisis. Bei 6 Fällen fand ich keine Spur von Nebennieren, in 3 Fällen waren sie stark erweitert, so daß nur 10 Fälle übrig bleiben, in denen das Mikroskop Aufklärung geben konnte. Stets waren die Nebennieren erheblich verkleinert gegen die Norm; nur bei einem Neugeborenen mit großer Enzephalozele, welche viel Gehirn enthielt, waren die Nebennieren leidlich groß, hier fand ich nur wenig Marksubstanz; die beiden andern brauchbaren Enzephalozelen stellten ebenfalls große Hirnbrüche dar mit stattlicher Menge Hirn, bei diesen war einmal das Mark leidlich gut entwickelt, doch nicht besonders stark, und bei dem andern zugleich mit einer vom Halse bis in die Lendenwirbel gehenden Rhachischisis verbundenen Falle dagegen ist die Markschicht ziemlich stark entwickelt und differenziert; die Rindenschicht ist in beiden Fällen mäßig entwickelt, am schwächsten bei dem letztgenannten Falle mit viel Marksubstanz, hauptsächlich auf Kosten der Retikularschicht; aber auch die übrigen Rindenschichten sind verschmälert. Akzessorische Knötchen sind in normaler Menge vorhanden. Die Hyperämie ist nicht bedeutend. Bei den 7 Anenzephalen ist 3 mal das Mark kräftig, 4 mal mäßig kräftig entwickelt, wie es jedoch gelegentlich auch bei normalen Neugeborenen vorkommt; jedenfalls ist hier das Mark nicht besonders auffällig stark und in allen 4 Fällen nicht weiter differenziert, als man es gelegentlich auch bei normalen Neugeborenen sieht, doch wohl etwas weiter, als durchschnittlich die Norm ist. Bei Anenzephalen habe ich weder bei hyperplastischer noch bei geringer Markbildung mehr phäochrome Zellen, also ausgebildete Markzellen gesehen, als bei normalen Neugeborenen gelegentlich vorkommen. Die Überlegenheit der Differenzierung bei Anenzephalen beruht hauptsächlich auf

der weiter verbreiteten Ausbildung von Phäochromoblasten. Bei den Anenzephalen ebenso wie bei normalen Neugeborenen liegen die Sympathogonienhaufen zunächst den großen Gefäßen, während die Phäochromoblasten ihnen abgekehrt und peripherisch zerstreut auftreten.

In allen Fällen ist zu berücksichtigen, daß das Mark auf einen verhältnismäßig geringen Platz zusammengedrängt ist, da das Organ im ganzen stets erheblich verkleinert ist. Die Verkleinerung geschieht stets auf Kosten der Rindenschicht, und zwar in erster Linie der Zona reticularis und der Zona radiata. Verhältnismäßig am besten ist immer die Zona glomerulosa vorhanden und der peripherische Teil der Zona radiata. Die Hyperämie ist dabei verschieden stark und steht nicht in festem Verhältnis zur Reduktion der Rinde. Die Sudanfärbung im Gefrierschnitt ergab im Vergleiche mit normalen Neugeborenen stets ein gutes Resultat; man erkennt 3 Zonen schon bei schwächster Vergrößerung, von denen die äußere und innere gefärbt, die mittlere wenig oder gar nicht gefärbt ist; besonders kräftig ist die Lipoidreaktion in der Glomerulosa und zum Teil in den peripherischen Schichten der Zona radiata ausgefallen, während die am weitesten peripherisch gelegene Zone der Glomerulosa, sozusagen die basale Zellreihe, nicht immer Fett enthält. Während nun diese Tröpfchen im ganzen recht klein sind, so finden sich in den zentralen Schichten der Zona radiata und reticularis oder in letzterer allein sehr große, aber nur vereinzelte, mit Sudan gefärbte Tropfen in einigen Zellen; manchmal mehr, manchmal weniger, aber immer sind die Tropfen vereinzelt in einer Zelle und sehr groß im Vergleich zu den Fettröpfchen in der Peripherie der Rinde; doch erkennt man stellenweise, daß sie aus vielen kleinen Tropfen zusammengeflossen sind. Auch ohne Sudanfärbung kann man natürlich die großen Fetttropfen, welche oft den Kern platt an die Peripherie der Zellen drängen, leicht erkennen, und ebenso deutlich ist der Fettgehalt der peripherischen Zone, wenn man darauf aufmerksam wird, erkennbar; man bemerkt dann, daß das Protoplasma dieser Zellen heller ist als in den mehr zentralen Partien der Zona fasciculata. Das ist um so auffälliger, weil die Zellen der Glomerulosa und der ihr angrenzenden peripherischen Partie der Zona fasciculata viel kleiner sind als die der mehr zentralen Partien. Am Sudanpräparate ist, wie gesagt, die Verteilung des Fettes sehr charakteristisch, in der Peripherie eine gleichmäßig feintropfige oder feinkörnige Zone, darauf eine ungefärbte Mittelzone und im Zentrum eine ganz ungleichmäßig großtropfige Zone.

Eine Ausnahme macht nur der Anenzephalus von etwa 5 Monaten und ein zweiter von 6 Monaten; bei ihnen ist die peripherische Zone der Rinde nicht sehr lipoidreich, vielmehr sind wenige kleine Fettröpfchen mehr gleichmäßig über die ganze Rinde verteilt.

Es unterscheiden sich somit diese Fälle bezüglich der Lipoidreaktion von den übrigen Anenzephalen, deren Nebennieren unabhängig von dem größeren oder geringeren Gehalt an Mark eine besonders auffällige Lipoidzone in der Peripherie der Rinde zeigen.

Um nun zu erfahren, ob dieser Unterschied im geringeren Alter der beiden Föten begründet liegt oder nicht, untersuchte ich bei einer größeren Reihe von Neugeborenen und Föten den Lipoidgehalt der Nebennieren und kam zu einem ähnlichen Resultate wie bei den Anenzephalen. In der Tat ist zunächst das Lipoid gleichmäßiger über die ganze Rinde verteilt, ohne in der Peripherie, besonders nicht in der Glomerulosa, aufzufallen; im Gegenteil hebt sich bei Kontrastfärbung mit Hämalaun die blaue Glomerulosa stark ab von der leicht gebräunten Zona fasciculata. Ein genaues Alter anzugeben ist unmöglich, da die individuellen Schwankungen sehr bedeutend sind; es ist nur erlaubt, zu sagen, daß im 4. und 5. Monat des Fötallebens die Rinde diffus mit kleinen Fettröpfchen durchsetzt ist und daß erst vom 6. Monat ab allmählich sich der Zustand ausbildet, welchen wir oben dahin schilderten, daß in der Zona glomerulosa und den angrenzenden Partien der Zona fasciculata eine stark fetthaltige Zellschicht mantelförmig auftritt, und daß in der Zona reticularis nahe der Markschicht vereinzelte sehr große Fettropfen auftreten, während die mittleren Schichten der Rinde nicht an Fett gewinnen, sondern relativ verlieren, insofern die Zellen größer geworden sind, ohne an Fettgehalt zugenommen zu haben.

Zum Verständnis dieser eigenartlichen Verteilung können uns vielleicht die Arbeiten von Starkel und Wygrzynowski sowie von Kern verhelfen, welche unabhängig voneinander feststellen, daß bei Neugeborenen die inneren Schichten der Rinde Markzellen und Rindenzellen gemischt enthalten, wie wir es ja auch sehen, und daß diese „Markzone“ (Starkel und Wygrzynowski) in den ersten Lebensjahren zugrunde geht, so daß nur der peripherische Teil der Rinde erhalten bleibt. Auch stellt Kern fest, daß die Erscheinungen der Atrophie bereits bei Neugeborenen im Beginne zu sehen sind. Wenn diese Angaben zutreffen, was bei Tieren — nebenbei bemerkt — nicht der Fall ist, wie Kern selbst angibt und mir auch von Herrn Kollegen Poll bekräftigt wird, so ließe sich die eigenartige Fettverteilung bei den Neugeborenen wohl so verstehen, daß in den Bildern bereits die vergängliche und die bleibende Partie der Rinde zum Ausdruck kommt. Es würde dann nur die stärker fetthaltige Rindenzone die neogene Dauerrinde darstellen, während der größere, oft schon hyperämische Teil zugrunde geht; die großen Fettropfen in einzelnen zentral gelegenen Zellen der Zona reticularis würden dann als degenerative Fettinfiltration gelten können. Ich kann diese Annahme leider nicht beweisen, weil neutrales Fett, welches die degenerativen Prozesse auszeichnet, auch normalerweise in den Nebennierenrindenzellen vorkommt, doch ist es mir wahrscheinlich, daß die großen Fettropfen im Zentrum des Organs auf Degeneration deuten, weil sie sich sehr stark mit Osmiumsäure färben, während die Zellen der Zona fasciculata der Föten sich kaum oder nicht färben. Dagegen nimmt die meiner Meinung nach als neogene Zone anzuschende Peripherie außer Sudan auch die Osmiumreaktion vorzüglich an.

Kommen wir nun auf unser Thema zurück, so konnte ich bezüglich der Fettreaktion keine wesentliche Differenz zwischen Anencephalen und normalen Neu-

geborenen und Fett finden; eher ist die fetthaltige, peripherische Zone etwas breiter und auch die Fettropfen im Zentrum reichlicher bei den Anenzephalen; auch habe ich keinen Unterschied bemerkt zwischen den Anenzephalen mit hyperplastischem und denen mit geringem Mark. Ich kann daher nicht den Erörterungen *Veits* folgen und einen Zusammenhang des Lipoidgehaltes mit dem Fehlen des Gehirns zugeben, da gerade die lipoidhaltigen Partien der Nebennierenrinde stets erhalten sind, soweit überhaupt Nebennieren bestehen. Das, was morphologisch die Nebennieren der Anenzephalen von andern unterscheidet, ist in allen Fällen der Mangel oder die geringe Ausbildung in den inneren Schichten der *Zona fasciculata* und der *reticularis* bei meist gut erhaltener und fettreicher *Zona glomerulosa* mit angrenzender Partie der *Zona fasciculata*, und in etwa der Hälfte der Fälle ein hyperplastisches und weit differenziertes Mark.

Bei der andern Hälfte der Fälle ist das Mark nur wenig weiter differenziert als in der Norm. Wir können somit weder aus dem Lipoidgehalt noch aus dem Markgehalt einen ursächlichen Zusammenhang mit der Atrophie oder Hypoplasie der Rinde entnehmen.

Meine Befunde zeigen positiv, daß die Nebenniere morphologisch in allen Teilen normal angelegt sein kann und auch noch im 5. Monate normale Größe haben kann, daß also eine sekundäre Atrophie erfolgt durch einen uns vorläufig unbekannten Einfluß.

Daß diese mit der Gehirnmißbildung zusammenhängt, scheint unabweislich; die Verschiedenheit der Gehirnmißbildungen deutet ferner darauf hin, daß nicht in einer dritten gemeinsamen Ursache die Fehler begründet sind, sondern daß die Störung der Nebennieren direkt mit der des Gehirns zusammenhängt. Allgemein wird jetzt die Hirnmißbildung als das Primäre angesehen, und jedenfalls mit Recht, wenn überhaupt der Zusammenhang ein direkter ist.

Danach scheint die mit der Gehirnmißbildung einhergehende Stoffwechselstörung die Nebennieren ungünstig zu beeinflussen. In welcher Art, das ist vorläufig unklar. Ich erinnere bei dieser Gelegenheit an einen merkwürdigen Befund, den ich früher hier demonstriert habe, an einen Dizephalus, von denen ein Kopf gesund, der andere Anenzephale war. Man kann kaum annehmen, daß die Anenzephalie im Keime angelegt war; hier fehlten trotzdem beide Nebennieren völlig. Es dürfte sich empfehlen, an Mißbildungen mit sicher traumatisch erworbener Anenzephalie (Verwachsungen des Schädels mit den Eihäuten oder Mutterkuchen) die Nebennieren zu untersuchen. Wenn diese stets gesund sind, so ist ein direkter Zusammenhang zwischen den beiden Defekten ganz unwahrscheinlich. Ebenso sollte man zukünftig mehr auf die Ausdehnung des Gehirndefektes achten und auf die Struktur des chromaffinen Apparates sowie auf begleitende Mißbildungen. Meine Präparate eigneten sich nicht mehr zur Untersuchung des Hirns.

Bei gleichzeitiger Zystenniere der Anenzephalen habe ich keine Nebennieren gefunden in 3 Fällen; die Zahl ist natürlich zu gering. Bei den übrigen von mir benutzten neueren Fällen habe ich andere Mißbildungen nicht gefunden. Ob die

Zerstörung der inneren Rindenschichten bei Kindern physiologisch ist, sollte an durch Trauma Gestorbenen festgestellt werden.

Das Resultat meiner Beobachtungen ist gering; die Nebennieren können bei Anenzephalie in allen Teilen morphologisch normal angelegt sein; das Mark ist in der Hälfte der Fälle, wo überhaupt Nebennieren vorhanden sind, hyperplastisch und weit differenziert; doch findet man auch bei normalen Neugeborenen zuweilen eine ebenso weitgehende Differenzierung mit reichlicher Ausbildung chromaffiner Zellen, wenn auch nicht eine Hyperplasie. Der Lipoidgehalt der Nebennierenrinde bei Anenzephalie ist nicht beeinflußt, jedenfalls nicht vermindert, soweit die Rinde überhaupt vorhanden. Das ganze Organ ist nämlich stets verkleinert, und zwar auf Kosten der Reticularis und der inneren Teile der Zona fasciculata; es handelt sich also scheinbar um einen meist frühzeitigen Untergang besonders derjenigen Zonen der Rinde, welche nach Angabe der Autoren in den ersten Lebensjahren physiologisch zugrunde gehen; dagegen reagiert die peripherische Zone der Rinde bei den Anenzephalen bis zur Geburt noch als *neogene, lipoidreiche Zone* in vielen Fällen. In etwa der Hälfte der Fälle geht indes die ganze Nebenniere einseitig oder doppelseitig zugrunde.

Der ursächliche Zusammenhang mit der Gehirnmißbildung ist noch nicht verständlich, doch ist letztere primär.

L iter a t u r.

Armour a. Elliot, Journ. of Path. a. Bact. 15. 1911. — Kawamura, Die Cholestearinverfettung. (Fischer.) Jena 1911. — Kern, D. med. Wschr. 1911, Nr. 21. — Veit, Freiburg, Med. Ges. D. med. Wschr. 1912, S. 629. — R. Meyer, Ztschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 57, S. 151. — Starkel u. Wygrzynowski, Jahresber. Anat. u. Entw. 1910, Bd. 16, Teil 3.

XII.

Über Nebennierenblutungen bei Neugeborenen.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Kopenhagen.)

Von

Christen Lundsgaard,

II. Assistenten am Institute.

(Hierzu 4 Textfiguren.)

Während die Nebennierenblutungen bei Erwachsenen in der Regel nur eine geringfügige Rolle spielen, können sie bisweilen bei Neugeborenen so hochgradig sein, daß das Leben des Kindes direkt bedroht wird. Es liegen schon in der älteren Literatur eine ganze Reihe hierhergehöriger Beobachtungen vor¹⁾, und in der neueren Zeit hat u. a. Dörner in seiner Abhandlung in der „Vierteljahrsschrift

¹⁾ Die betreffende Literatur findet sich bei G. Magnus zusammengefaßt, auf dessen Abhandlung ich hinweise.