

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing  
[Prof. Dr. Oberndorfer].)

## **Einiges zur postfötalen Entwicklung der Nebenniere des Meerschweinchens.**

Von

**Dr. Richard Bloch,**  
Assistent am Institut.

Mit 11 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 4. Februar 1921.)*

Die Entwicklung, besonders die Markentwicklung der menschlichen Nebenniere, ist zur Zeit der Geburt noch nicht abgeschlossen. Diese erfolgt erst im Laufe des ersten Lebensjahres. Innerhalb dieser Zeit nähert sich das Mark seiner Form, die im wesentlichen erhalten bleibt und demnach der völligen Ausbildung des Markes entspricht. Mit dieser Ausgestaltung des Markes sind in engem Zusammenhang damit Umbauprozesse des Organs verbunden, die im wesentlichen folgende sind:

Beim Neugeborenen finden sich die Zellen des Markgewebes in den zentralen Abschnitten der Nebenniere, meist um die Venen herumgelagert. Die Zellen bilden hier isolierte Häufchen, in denen neben wenigen reifen chromaffinen Zellen deren rundzellige Jugendformen in der Überzahl vertreten sind. In diesem Lebensabschnitt fehlt demnach ein zusammenhängendes Mark. Dagegen sind überall Rindenzellen zwischen der chromaffinen Anlage vorhanden.

Die zentralen Teile der Rinde weisen eine starke capillare Hyperämie, Auflockerung und beginnende Degeneration der Rindenzellen auf. Die peripheren Partien zeigen diese Veränderungen nicht. In den folgenden Monaten vollzieht sich die Ausdifferenzierung der Rinde in die bekannten 3 Schichten, der Zona glomerularis, fascicularis und reticularis. In den innersten Abschnitten hat die Zahl der Markzellen, besonders der reifen Formen zugenommen. Sie finden sich mit intakten und degenerierenden Rindenzellen untermischt. Um diesen Abschnitt schließt sich eine breite Zwischenzone an, die der erwähnten capillären Hyperämie mit zugrunde gehenden Zellen entspricht. Diese Zwischenzone besteht bei starkem Blutreichtum aus untergehenden und untergegangenen Rindenzellen, zwischen denen verdickte und nahe beisammen gelegene bindegewebige Maschen sich befinden.

Die folgenden Erscheinungen finden nach den ersten 6 Lebensmonaten statt: Sie bestehen aus weiterer Vermehrung, Zunahme und Reife der Marksubstanz, die allmählich aus einem zusammenhängenden Zellkomplex gebildet wird. Aus der breiten Zwischenzone ist ein breiter, derber, bindegewebiger Streifen geworden, in dem Hyperämie und zugrundegehende Zellen nicht mehr nachweisbar sind. Dieser Bindegewebsstreifen trennt die Rinde vom Mark. Er verschmälert sich mit der Vergrößerung und Ausdifferenzierung des Markes immer mehr und soll bisweilen noch zur Pubertätszeit erhalten bleiben, schließlich aber völlig verlorengehen. „Ein mächtig entwickelter Organteil des Neugeborenen verfällt normalerweise dem Untergang, um einem anderen Platz zu machen. Die blutüberfüllte ‚Retikularis‘ des Neugeborenen degeneriert im Laufe des 1. Lebensjahres, so daß schließlich nur das umgewandelte Bindegewebe derselben übrigbleibt. Sie wird räumlich von der Marksubstanz substituiert, welche von einem leicht zu übersehenden zu einem bedeutenden Organteil heranwächst.“ Thomas.

Anläßlich der Bearbeitung eines Falles von Addison'scher Erkrankung, die durch reine Nebennierenatrophie entstanden war, wurden diese eigenartigen Umbauverhältnisse, denen die Nebenniere des neugeborenen Kindes im Laufe des ersten Lebensjahres unterworfen ist, zur Erklärung bestimmter morphologischer Vorgänge bei jenem atrophischen Organ herangezogen. Es zeigte sich bei der Durchsicht der Literatur, daß die postfötalen Entwicklungsvorgänge der Nebenniere nur wenig Bearbeitung und Beachtung gefunden hatten. Von neueren Arbeiten hierüber kommen nur die von Kern und Thomas in Betracht. Sie befassen sich ausschließlich mit der menschlichen Nebenniere, wenn sich auch bei Thomas ein kurzer Hinweis findet, daß Untersuchungen an Nebennieren verschiedener Tiere — ohne weitere Angabe von Einzelheiten — diese Veränderungen anscheinend nicht ergeben hätten. Da doch im allgemeinen die Beobachtungen und Untersuchungen an höheren Säugetieren, mögen sie normale, pathologische oder physiologische Vorgänge betreffen, weitgehende Analogien für ähnliche Verhältnisse am Menschen zulassen, so erschien auch für den vorliegenden Vorgang ein entsprechender Versuch angebracht. Ein solcher Versuch — Untersuchungen an Meerschweinchen — Nebennieren von Tieren im Alter von 1 Tag bis 3 Monaten, erschien hier besonders von Bedeutung, weil es sich hier, im Gegensatz zum menschlichen Organ, um die normal wachsende Nebenniere völlig gesunder Tiere handelte; denn wenn auch die Autoren bei ihren Beobachtungen über die postfötalen Veränderungen zum Beweis der physiologischen Ursache dieser Vorgänge anführen, daß die verschiedensten Krankheiten und Todesursachen stets die nämlichen Veränderungen zeitigen, so blieb dennoch die Möglichkeit pathogener Vorgänge bestehen. Schon aus diesem Grunde konnte der

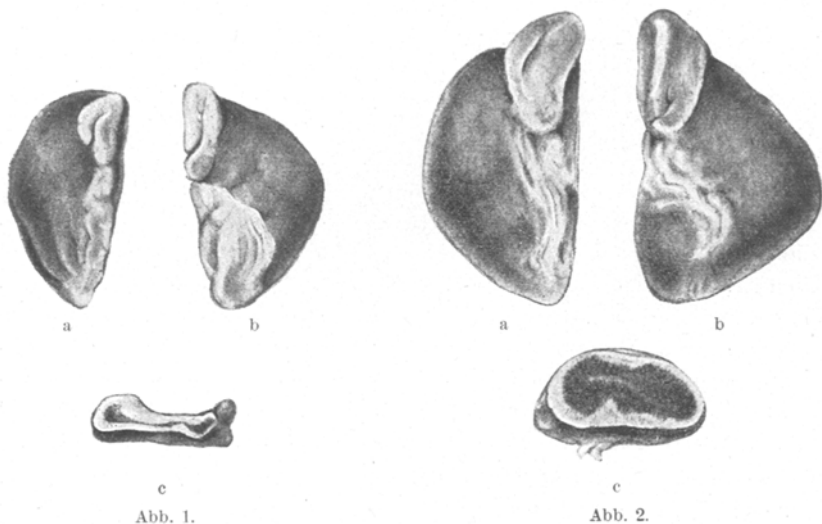
Tierversuch, der auch ein weit lückenloseres und, was besonders für die Nebenniere von Wichtigkeit ist, völlig frisches Material lieferte, mit zur Aufklärung dieser Veränderungen beitragen. Es würden demnach die Untersuchungen entwicklungsgeschichtlich wie pathologisch-anatomisch von Interesse sein.

Noch ein weiterer Umstand sollte bei der Arbeit in Betracht gezogen werden. Die fötale Entwicklung der Marksubstanz der Nebenniere geht durch Einwanderung sympathischer Bildungszellen vom Aussehen kleiner Lymphocyten in die Rindenanlage vor sich. Aus diesen Zellen entsteht dann durch entsprechende Gruppierung und Umwandlung das Mark. Auf die Vorgänge wird des weiteren noch genauer eingegangen werden. Nach Wiesel, dessen Arbeiten in erster Linie die Aufklärung jener Vorgänge zu danken sind, hält die Einwanderung der Bildungszellen auch nach der Geburt an und soll bis zur Pubertät, möglicherweise auch das ganze Leben hindurch andauern. Diese Anschauung, auch von andern Autoren, jedoch nicht allgemein, anerkannt, wurde dadurch gestützt, daß bei menschlichen Nebennieren von Individuen verschiedenen Alters Beobachtungen, der fötalen Entwicklung des Markes ähnlich, gemacht werden konnten. Besonders waren es Ansammlungen kleiner lymphocytenartiger Zellen, für deren Vorkommen entzündliche Veränderungen nicht verantwortlich gemacht werden konnten, die der Möglichkeit Raum gaben, es handle sich hier um sympathische Bildungszellen. Übergangsbilder zu chromaffinen Zellen innerhalb und in der Umgebung solcher Rundzellen erhöhten die Wahrscheinlichkeit derartiger Meinungen. In der vorliegenden Arbeit sollte nun auch dem Vorhandensein einer postfötalen Markentwicklung besonders Rechnung getragen und, soweit eine solche nachweisbar, deren Vorgängen eine zusammenhängende Schilderung zuteil werden.

Die Nebennieren des Meerschweinchens liegen nicht, wie die des Menschen, haubenförmig über dem oberen Pol der Nieren. Sie sind vielmehr derart angeordnet, daß sie mit ihrer Basis der vorderen Ober-Innenfläche der Niere aufsitzen, wobei der obere Pol der Nebenniere auf den der Niere und der gerade nach unten verlaufenden Innenrand der Nebenniere auf den medialen Rand der Niere zu liegen kommt (s. Abb. 1 und 2, a und b). Beide Nebennieren weisen einen im allgemeinen geradlinig verlaufenden Innenrand und einen stark konvex geformten lateralen Rand auf (s. Abb. 1 und 2). Beide Ränder treffen sich in den abgerundeten oberen und unteren Polen (s. Abb. 1 u. 2, a u. b). Die rechte Nebenniere hat ungefähr bohnenförmige Gestalt bei leicht vorgewölbter Oberfläche und geringer Einbuchtung der Mitte der medialen Peripherie (s. Abb. 1a und 2a). Lateralwärts oberhalb des unteren Poles beginnt eine schmale, ziemlich tief einschneidende Einkerbung, die, etwas gebogen, über einen Teil der Oberfläche hinwegzieht

(s. Abb. 1 a). Diese Einkerbung entspricht einer Einfältelung des Organs zur Oberflächenvergrößerung, wie solches auch bei der menschlichen Nebenniere, wenn auch in weit ausgedehnterem Maße, vorkommt. Hier, am Meerschweinchen, ist die Anordnung in dieser Form besonders bei den jugendlichen wachsenden Tieren vorhanden. Die erwachsenen Tiere lassen nur noch eine oberflächliche kurze Rinne auf der Vorderseite des Organs erkennen, die mit dem Rand nicht mehr in Verbindung steht (s. Abb. 2 a).

Die linke Nebenniere zeigt eine mehr prismenartige Gestaltung. Ihre Vorderseite bietet 2 zueinander in etwas stumpfem Winkel geneigte



Flächen dar, die sich in einer geradlinig von oben nach unten verlaufenden Kante vereinigen. Die Form ist ziemlich symmetrisch, da die Stelle, an der sich die Flächen vereinigen und die sich nach außen durch die Kante dokumentiert, wesentlich zur Mitte der Basis und senkrecht zu dieser gerichtet ist (s. Abb. 1 b und besonders 2 b). Auch hier ist eine Einkerbung vorhanden, die im Gegensatz zu rechts, medialwärts oberhalb des unteren Pols beginnt, sich aber sonst ähnlich dem anderen Organ verhält. Die Einfältelung erfährt bei der ausgewachsenen Nebenniere ebenfalls die entsprechende Reduzierung. Es bliebe schließlich noch zu erwähnen, daß die Basis der Nebenniere, mit der sie der Niere aufsitzt, eine leicht konkave Gestaltung zeigt.

Ein Schnitt durch die Mitte der Nebenniere des neugeborenen und des ausgewachsenen Tieres läßt makroskopisch sehr schön das Mengenverhältnis der Rinde zum Mark erkennen. Das Organ des Neugeborenen (s. Abb. 1 c) bietet ein ganz schmales, fadenförmig gestaltetes, dunkles

Mark, das an den Polen eine geringe Verbreiterung aufweist. Die weißliche Rindensubstanz ist dem Marke an Menge weit überwiegend. Dagegen bietet das Organ des ausgewachsenen Tieres (s. Abb. 2 c) eine mächtig entwickelte Marksubstanz dar, während die Rinde auf eine schmale, etwas unregelmäßig gestaltete Zone der Peripherie beschränkt ist.

Die zur Verwendung gekommenen Nebennieren wurden den Meer-schweinchen, deren Alter genau bestimmt war, operativ entfernt. Aus technischen Gründen wurde jedem Tier die linke Nebenniere entnommen, da die Herausnahme der rechten Nebenniere wegen des Vorhandenseins der Leber erheblich größere Schwierigkeiten bot. Die Operation wurde ohne Narkose vorgenommen. Die Schmerzhaftigkeit für das Tier war außer dem Schnitt durch die Haut nur gering. Auch bei dem Hautschnitt konnte die Schmerzempfindlichkeit bei rascher und vorsichtiger Ausführung mit einem scharfen Messer stark herabgesetzt werden. Vermieden mußte ferner bei Herausluxierung der Niere aus ihrem Bett allzu heftiges Zerren und Reißen an den Hilusgefäßen werden, was bei einiger Sorgsamkeit und Übung leicht gelang. Die Tiere liefen zumeist nach der Operation wieder weg, zeigten ganz normales Verhalten und schienen weder durch die Operation noch durch die Entfernung der einen Nebenniere in ihrem Befinden irgendwie beeinträchtigt zu sein. Die in der Literatur erwähnten Beobachtungen von Störungen im Befinden der Versuchstiere nach einseitiger Nebennierenexstirpation sind wohl auf die Wirkungen der Narkose zurückzuführen, unter der die Herausnahme erfolgte.

Im einzelnen ging die Operation folgendermaßen vor sich:

Das Tier wurde auf dem Operationstisch mit dem Rücken nach oben festgespannt. Dann erfolgte ein je nach Größe des Tieres 3—5 cm langer, gerader Hautschnitt auf der linken Seite des Rückens, 1—2 Querfinger breit von der Wirbelsäule entfernt und parallel zu dieser. Mit dem Schnitt wurde ungefähr am Rippenbogen begonnen. Die Wunde wurde sodann mit scharfen Haken klaffend gemacht und dann die darunter gelegene Rückenfaszie mit Hilfe der unterhalb der Faszie geführten Hohlsonde der Länge des Hautschnittes entsprechend aufgeschlitzt. Es trat sodann ein Teil der Niere zutage. Es folgte nun der schwierigste Teil der Operation, nämlich Herausluxation der Niere aus ihrem Bett, ganz besonders ihres oberen Poles mit der daran befindlichen Nebenniere, der dicht am Rippenbogen, bisweilen auch etwas unterhalb desselben gelegen war. Dieser Vorgang gestaltete sich deshalb auch etwas schwierig, da jedes geringe Zerren am Hilusstrang, abgesehen von der Schmerzhaftigkeit, auch zu Einrissen in den Gefäßen führen konnte.

Da diese Vornahme der Luxation weder mit der Hand noch den gebräuchlichen Instrumenten auszuführen war, wurde von unserem Präparator Willibald Gruber für diesen Zweck ein sehr einfaches, sinnreiches Instrument konstruiert. Dies bestand aus einem quergestellten, kurzen, muldenförmig ausgebogenen, kräftigen Eisenblech, an dem ein kleiner, stäbchenförmiger Handgriff befestigt war. Der

Handgriff verlief senkrecht zu dem quergestellten Blech und war mit der Mitte des einen der oberen offenen Ränder, welche die Mulde begrenzten, verlötet. Die Öffnung der Mulde war der durchschnittlichen Form und Dicke eines Teiles der Peripherie der Meerschweinchenniere angepaßt.

Mit Hilfe dieses Instrumentes konnte die Niere an verschiedenen Stellen des Randes gefaßt und allmählich mit ihrem oberen Pol herausluxiert werden. Wenn mit dem Pol die dahinter gelegene Nebenniere zutage lag, wurde diese mit einer feinen Schere unter möglichster Vermeidung von Druck abgeschnitten und sogleich in das Wieselsche Chromgemisch gelegt. Die Weiterbehandlung wird später geschildert werden. Die bei Abnahme der Nebenniere entstandene kleine Blutung war unwesentlich und bedurfte keiner besonderen Behandlung.

Bei der Operation konnte es vorkommen, daß auch die Milz oder ein Teil der Darmschlingen prolabierte, was durch Bewegungen des Tieres bei einer gleichzeitig etwas zu ausgedehnten Schnittwunde veranlaßt werden konnte. Vorsichtige Reposition der vorgefallenen Organteile mit gleichzeitiger Einlegung eines kleinen Tampons an der gefährdeten Stelle, der bis zur Vernähung liegenblieb, konnten weitere derartige Vorkommnisse verhindern. Irgendwelche Schädigungen des Tieres durch Prolabierung, Reposition und Tamponierung entstanden, waren niemals festzustellen.

Es wurde von den vorschriftsmäßigen Regeln der Asepsis und Antisepsis bei den operativen Eingriffen abgesehen, da erfahrungsgemäß gerade das Meerschweinchen eine außerordentliche Resistenz gegen die üblichen Keime besitzt. Es waren auch, außer einmal einer rasch vorübergehenden, kleinen Fadeneriterung niemals Nachteile zu verzeichnen, die mit dem Fehlen des aseptischen Vorgehens in Zusammenhang gebracht werden konnten. Schädigungen, die infolge der Operation den Tod des Tieres herbeiführten, kamen, im Vergleich zur Menge der operierten Tiere, nur ganz verschwindend vor. In einem derartigen Falle war der Tod dadurch zustande gekommen, daß die Enden der untersten Rippen links, die wegen abnormer Hochlagerung des oberen Pols der Niere zu dessen Freilegung reseziert werden mußten, sich in die Milz gebohrt und dadurch eine profuse Blutung in die Bauchhöhle herbeigeführt hatten. In einem anderen Falle war versehentlich der gefüllte Magen bei der Nahtlegung verletzt worden. Im übrigen gingen noch einige Tiere ein, bei denen die Operation zu einer Zeit vorgenommen wurde, in der der Ernährungszustand und damit die Widerstandskraft gegen schädigende Einflüsse infolge des Fehlens entsprechender Futtermittel außerordentlich stark herabgesetzt war.

Von einer operativen Behandlung wurde nur bei dem einen Tag alten Meerschweinchen Abstand genommen, von dem bei seinem kör-

perlichen Zustand ein Überstehen der Operation nicht erwartet werden konnte. Dem Tier wurden sogleich nach der Tötung die Nebennieren entfernt.

Die Nebennieren wurden gleich nach der Herausnahme in eine schon bereitgestellte Mischung nach Wiesel gelegt. Diese Mischung besteht aus 10 Teilen einer 5proz. Kaliumbichromatlösung, 20 Teilen einer 10proz. Formalinlösung und ebensoviel destilliertem Wasser. Hier verblieben die Organe 3—4 Tage, wurden dann in eine reine Lösung von 5proz. Kaliumbichromat auf 2 Tage verbracht, danach 1 Tag lang gewässert, schließlich teils in Paraffin, teils in Celloidin eingebettet oder zwecks Vornahme von Fettfärbungen auf dem Gefriermikrotom geschnitten.

Die in Paraffin eingebetteten Präparate wurden in fortlaufende Serienschnitte von  $7\mu$  Dicke zerlegt. Die größten Schwierigkeiten bereitete deren Färbung, da bereits bei der Entparaffinierung in Toluol und Toluol-Alkohol die Schnitte vom Objektträger herunterglitten, trotzdem sie nach Vorschrift aufgezogen und im Brutschrank behandelt wurden. Die durch die Chromierung bedingte außerordentliche Sprödigkeit des Materials mag mit die Ursache des außerordentlich schlechten Haftens am Glase gewesen sein. Nach verschiedenen Versuchen erwies sich folgende Methode zwecks Vermeidung dieses Vorgangs als die geeignetste.

Die Objektträger mit den Paraffinschnitten wurden in eine stark verdünnte Kollodiumlösung kurz eingetaucht. Ein Teil der offizinellen Kollodiumlösung (1 Teil Kollodiummölle, 3 Teile Alkohol, 21 Teile Äther) wurde mit 15 Teilen Alkohol und 2 Teilen Äther versetzt. Sodann wurden die Schnitte 12—24 Stunden getrocknet. Dann folgte Entparaffinierung in der üblichen Weise und Verbringen in die Farbe. Vor der völligen Entwässerung, also vor der Übertragung in absoluten Alkohol und Toluol zwecks Eindeckung des Präparates kamen die Schnitte in ein Gemisch von 10 Teilen Äther und 1 Teil absoluten Alkohol, um die anhaftenden Kollodiumreste noch völlig zu entfernen. Während der ganzen Behandlung zur Färbung war es geboten, die Präparate öfters mit Fließpapier vorsichtig auf der Unterlage festzudrücken, da die Neigung, vom Objektträger wezugleiten, trotz der Kollodiumbehandlung, wenn auch in gemindertem Maße, vorhanden war. Jedoch gelang es durch vorliegendes Verfahren bei entsprechender Vorsicht, die Mehrzahl der Schnitte zu färben.

Für die Mehrzahl der Präparate kam die gewöhnliche Hämatoxylin-Eosinfärbung zur Anwendung, welche die grundlegende Färbung für die Untersuchungen bildete und nach der auch die Einzelheiten der histologischen Ergebnisse geschildert werden sollen. Doch wurden zur Klärung und Sicherstellung der verschiedenen Resultate auch noch eine Reihe anderer Methoden herbeigezogen. Es sind dies folgende:

Zur Kernfärbung: Hämatoxylin Ehrlich, Hämalan P. Mayer, Alauncarmin, Alauncochenille.

Zur Darstellung der nervösen Substanzen und der Fibrillen: Bendasche Gliazellenfärbung, Bielschowsky-Färbung, Färbung nach Achu-Carro.

Zur Darstellung der chromaffinen Zellen: Giemsa-Färbung nach Schmorl für die Markzellen. Diese Methode lieferte keine günstigen Resultate. Der chromaffine Apparat war mit reiner Kernfärbung viel besser und sicherer darzustellen.

Schließlich wurde noch die von Thomas empfohlene Färbung in Anwendung gebracht, die besonders für die Degeneration der Rindenzellen in Betracht kommt.

Die Färbung geht folgendermaßen vor sich: Von einer 5 proz. schwach alkoholischen Lösung von Chinablau einen Teil derart verdünnen, daß eine Schicht von 2–3 cm eben noch durchsichtig ist. Färben 12–24 Stunden, bis das Präparat tiefblau ist. Abspülen in destilliertem Wasser. Hämalun (P. Mayer) 12–16 Stunden, bis zum deutlichen Vortreten der Kerne. Wässern in Brunnenwasser 24 Stunden zur Differenzierung. Die Markzellen sind grün, Zellkern rot, Protoplasma der Rindenzellen bildet ein deutlich erkennbares Netzwerk.

Außer diesen Methoden kam noch eine Reihe von Fettfärbungen zur Anwendung.

Im folgenden sollen nun die histologischen Ergebnisse der Reihenfolge nach, angefangen bei den jüngsten Tieren, geschildert und erläutert werden.

Meerschweinchen, 1 Tag alt. Größter Längsdurchmesser durch das Organ im gefärbten Schnittpräparat 3 mm, größter Breitendurchmesser  $1\frac{1}{2}$  mm.

Die Beobachtungen, die an der Nebenniere durch Serienschnitte, die von der Basis aus und parallel zu dieser, also dem der Niere aufliegenden Teil, nach oben geführt wurden, gemacht werden konnten, sind folgende:

Die Peripherie wird von bestimmten Anordnungen von Zellen eingenommen, die an der lateralen Seite der Nebenniere Verschiedenheiten von den Zellen der medialen Seite aufweisen. An der lateralen Seite finden sich kreisförmig beieinander gelagerte Zellen. Diese zeigen gleichmäßig große, ziemlich dunkle, wenig Chromatin enthaltende Kerne, die im allgemeinen eine rundliche Gestalt erkennen lassen. Das schmale Protoplasma ist hell, zeigt manchmal feine, dunkle Fäserchen. Die Zellen sind zumeist nicht deutlich voneinander abgrenzbar. Die einzelnen, 4–10 Kerne enthaltenden Zellhaufen werden durch zarte, schmale, dunkle Kerne enthaltenden Bindegewebsfasern voneinander geschieden. Diese Zone, der Breite nach nicht mehr als 2 solcher Zellhäufchen umfassend, ist ziemlich gleichmäßig gestaltet. An der innersten Seite dieser Anordnung, die gegen die zentralen Teile der Nebenniere zu gekehrt ist, finden sich die Zellkerne bisweilen etwas dichter gelagert.

Ein anderes Bild bietet die mediale Randzone des Organs. Hier findet sich ein Saum von Zellen, der, in seiner Breite etwas wechselnd, das 3–4fache der Breite des Zellensaumes der anderen Seite beträgt. Diese Zellen zeigen große, helle, rundliche bis ovale Kerne mit zumeist 1 oder 2 Kernkörperchen. Die Lagerung der Kerne und mithin auch der Zellen, deren einzelne Abgrenzung voneinander hier ebenfalls nicht möglich erscheint, ist eine sehr dichte. Das Protoplasma zeigt eine ziemlich gleichmäßige, rötlich bis rötlichbraune, bisweilen auch rein bräunliche Tönung. Eine bestimmte Form der Lagerung weisen diese Zellen nicht auf. Nur bisweilen kommen durch die zwischen den Zellen gelegenen spärlichen Bindegewebszüge unregelmäßige Abgrenzungen in Form verschieden großer Häufchen zustande. Die Außenseite dieser Zone an der Außengrenze des Organs wird durch einen schmalen Saum dicht beieinander gelegener Zellen gebildet, die zumeist einen Protoplasmahof nicht mehr erkennen lassen. Diese Zellen sind meist sehr klein, dunkel, von der Beschaffenheit kleiner Lymphocyten. Sie finden sich besonders dicht und zahlreich um ganz kleine Gefäßchen angeordnet, die hier bisweilen vorkommen.

Die beiden hier beschriebenen Randzonen gehen ohne besonders scharfe Grenze an den beiden Polen der Nebenniere allmählich ineinander über.



Die übrige Substanz der Nebenniere, welche den innerhalb der eben beschriebenen Anordnungen gelegenen Anteil des Organs ausmacht, wird durch etwas anders geartete Zellen gebildet.

Durch deutliche Konturen scharf voneinander abgegrenzt, zeigen diese Zellen bei geringen Größenunterschieden eine längliche, rundliche oder polygonale Form. Der rundliche, dunkle Zellkern ist gleichmäßig gestaltet, von mittlerer Größe, mit spärlichem Chromatingerüst. Das Protoplasma bildet durch zarte, hellrosa Fäserchen, die kleine, helle Räume unter sich freilassen, kleine Vakuolen, wodurch ein feines, wabenartiges Geflecht entsteht. In den mittleren Bezirken dieser Zellen, entsprechend den zentralsten Teilen des Organs, finden sich nun noch morphologisch anders geartete Bildungen. Angeordnet in kleinen Häufchen, in denen 3—5 Kerne eng beieinander liegen, weisen diese Zellen keine nachweisbaren Grenzen voneinander auf. Die Kerne sind zumeist größer, heller, blasiger als die der umgebenden Zellen. Das Protoplasma weist eine deutlich hellbraune Färbung auf. Die Bräunung umfaßt das Protoplasma nicht gleichmäßig, da die gefärbten Partien durch helle, ungleichmäßig gestaltete Stellen unterbrochen werden. Diese bräunlich gefärbten Zellen sind in Form von nur wenigen Häufchen vorhanden.

Bei den nun folgenden Schnitten treten von den bisherigen Bildern Abweichungen auf: Der Zellensaum an der lateralen Längsseite des Organs ist unverändert. Auch der mediale Rand bietet die gleiche breite Zone dicht gedrängter dunkler Zellen. An der Außenseite dieses Bezirks, der die vorhin erwähnten, eng gelagerten, großen und lymphocytenartig gestalteten, kleinen Zellen aufwies, hat die Zahl der kleinen Gebilde erheblich zugenommen. Deren vermehrtes Auftreten steht in engstem Zusammenhang mit den hier in größerer Zahl vorkommenden Gefäßen, die von den dunklen Kernen dicht umlagert werden. Besonders reichlich treten diese Zellen an dem vorderen Pol der Nebenniere auf. Hier finden sie sich in reichlicher Menge in Form unregelmäßig gestalteter Häufchen und Stränge, die auch etwas nach innen zu inmitten der Zone der dunklen, größeren Zellen gelagert sind. Gerade an dieser Stelle ist ihr reichliches Vorkommen nicht immer mit dem Vorhandensein von Gefäßen in Zusammenhang zu bringen.

Die Zellen mit dem wabenförmigen Protoplasma, sie sollen als Schaumzellen bezeichnet werden, zeigen in Anordnung und Mengenverhältnis keine Veränderungen. Hingegen hat die Zahl der gebräunten Zellen zugenommen. Neben der Vermehrung und Vergrößerung der einzelnen Häufchen sieht man diese auch in kleinen Komplexen enge beieinander gelagert, jedoch noch stets durch die Schaumzellen voneinander getrennt. Besonders ist dies in deren zentralen Partien der Fall, während an den Rändern dieses Bezirks der braunen Zellen deren gegenseitige Isolierung mehr als in den inneren Abschnitten ausgeprägt ist. Inmitten der gebräunten Zellen, an der Stelle ihrer dichtesten Aneinanderlagerung, liegen Gebilde, die sich durch ihre großen, hellen Kerne mit 1 oder 2 dunklen, auffallend großen Kernkörperchen auszeichnen. Die unscharf gegeneinander abgrenzbaren Zellen zeigen rundliche oder mehr längliche Gestalt. Bisweilen sind an ihnen zarte Fortsätze in Form feinsten Fäserchen wahrnehmbar. Es handelt sich um jugendliche Ganglienzellen. An anderen Stellen des Präparates, ebenfalls inmitten einer Zone dichter Lagerung der gebräunten Zellen, geht von solchen Ganglienzellen ein schmaler Strang gewellter Fäserchen mit eingelagerten länglichen Kernen aus. Der Umgebung dieser als Nervenfasern anzusehenden Bildung liegen die erwähnten braunen Zellen besonders eng an. Außer diesen finden sich aber gerade hier auch kleinere Zellen mit dunklerem Kern und schmalem, nicht oder nur ganz schwach gebräuntem Protoplasma.

Das Protoplasma der braunen Zellen zeigt gegen vorher eine mehr dunklere Beschaffenheit, er erscheint dichter, die aufgehellten Stellen sind nur noch spärlich

wahrzunehmen. Im Bereiche dieser Zone finden sich außerdem vereinzelt kleine Blutgefäße, die in ihrer Umgebung lymphocytenartig gestaltete Kerne zeigen, neben denen auch etwas größere Kerne mit ganz schmalen Zellensaum vorhanden sind.

Folgende Veränderungen bieten die weiterhin nun allmählich gegen die Organkante zu reichenden Schnitte:

Die laterale Randzone der Nebenniere ist die nämliche geblieben. Die mediale Zone weist zwar die bekannten Ansammlungen der dunklen Zellen auf, doch hat sich die Anordnung im allgemeinen etwas verschmälert (s. Abb. 3). Die Rundzellensammlungen sind weniger geworden. Es zeigt sich, daß diese Ansammlungen am vorderen Pol der Nebenniere doch zumeist im Zusammenhang mit Gefäßen stehen. Diese Gefäße waren an den vorhergehenden Schnitten noch nicht getroffen.

Bei weiterer leichter Verschmälerung des medialen Zellensaumes tritt eine Veränderung in der Form seiner Abgrenzung nach innen zu gegen die Fettzellen auf. Diese Grenzlinie war bisher im allgemeinen in einer geraden Linie verlaufen. Nun wechselt das Bild. Die dunklen, dicht gedrängten Zellen der medialen Seite wuchern in Form schmaler oder breiter Stränge gegen die Fettzellen vor. Durch Verschmälerung, Verbreiterung, geradliniges oder gebogenes Wachstum dieser Zellenstränge entsteht ein wechselvolles Bild. An manchen Stellen biegen diese Stränge sogar vollständig um, kehren zu der Zone zurück, von der sie ausgegangen sind, und umschließen in dieser Weise inselförmig kleine Anordnungen von Fettzellen. Komplexe dieser Zellenstränge haben sich auch bisweilen aus dem Verband gelöst und liegen als selbständige Gebilde innerhalb der Schaumzellen, wenn auch nahe ihrer ursprünglichen Anordnung.

Die Zone der gebräunten Zellen, die auch als chromaffine Zellen bezeichnet werden sollen, weisen keine besondere Vermehrung gegen die vorhergehenden Befunde auf. Dagegen beschränkt sich ihre hauptsächlichste Anordnung auf die untere Hälfte des Organs in der Umgebung des hinteren Poles der Nebenniere. Gerade hier ist auch an der entsprechenden medialen Seite das Vorwachsen der Zellenstränge besonders zu beobachten. Innerhalb der chromaffinen Zellen fällt außerdem ein Größerwerden der Blutgefäße auf, die zumeist von kleineren und größeren, dunklen Zellen umlagert werden. Solche sind auch sonst, sowohl innerhalb der chromaffinen Zellen, wie auch im Bereich der Schaumzellen vorhanden. Zumeist sind sie ebenfalls an Gefäße gebunden.

Außerhalb des Organs, an dessen medialer Seite, liegt ein sympathisches Ganglion. Dieses Ganglion, dessen Größe wechselt, ist an sämtlichen Schnitten stets an der nämlichen Stelle vorhanden. Das Ganglion besteht aus einer größeren Menge multipolarer Ganglienzellen mit reichlich dazwischen gelegenen Nervenfasern. Außerdem finden sich, bisweilen inmitten des Ganglions, zumeist aber an seinem, der Nebenniere zugekehrten Rand, größere Mengen kleiner Zellen mit dunklem Kern und deutlich hellbraun gefärbtem, kleine, helle Räume enthaltendem Protoplasma neben lymphocytenartigen Bildungen.

Die folgenden Schnitte führen durch die Mitte des Präparates. Der mediale Rand zeigt hier eine kleine Einbuchtung, entsprechend der in den mittleren Teilen vorhandenen bohnenförmigen Gestaltung an der inneren Seite der Nebenniere. Die dunkle Zellzone weist eine weitere Verschmälerung ihres Bezirkes auf. Jedoch ist diese Verschmälerung keine gleichmäßige mehr, wie dies bisher der Fall gewesen ist. Die Anordnung ist im Bereiche der Einbuchtung, die ungefähr der mittleren Partie der inneren Seite entspricht, breiter. Hingegen ist sie seitlich dieses Teiles erheblich schmaler, um sich allmählich gegen die Pole zu verlieren. Die Menge der dunklen, lymphocytenartigen Rundzellen ist ebenfalls zurückgegangen. Nur an einigen, am äußeren Rande der Zone gelegenen größeren Ge-

faßen liegen diese Zellen als ein dichter, schwärzlicher Gürtel um die Gefäße herum. Auch größere, enggelagerte Zellkerne sind, wenn auch ebenfalls vermindert, an der Außenseite dieses Gebietes noch vorhanden.

Im Bereich der Einbuchtung, jedoch außerhalb des Organs, liegt ein größeres Gefäß. Mit der Nebenniere selbst ist dieses durch einen kurzen, bindegewebigen Strang verbunden. Das Gefäß weist in seiner Umgebung ebenfalls Rundzellen auf, die durch den Verbindungsstrang in Verknüpfung mit rundzelligen Anordnungen stehen an den Stellen, die eben erwähnt wurden.

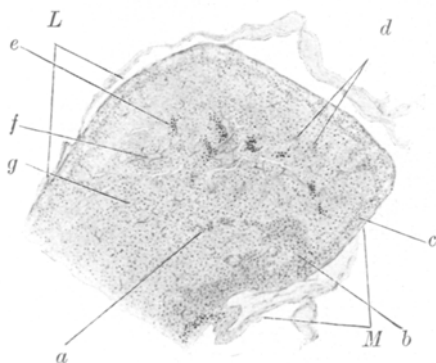


Abb. 3. Nebenniere des neugeborenen Meer-schweinchens, Schnitt aus den basalen Teilen des Organs. Dargestellt ist die untere Hälfte (Gegend des unteren Poles).

*M*: medialer, *L*: lateraler Rand: *a*) Isolierte Häufchen eines von der medialen Peripherie vorwachsenden Zellstranges; — *b*) Zone der dunklen Zellen am medialen Rande, von der die Zellstränge ausgehen. Neben dem Zellstrang bei *b*, in der Abbildung links von diesem, sind die Sympathogonien in kugelförmiger Form vorgebuchtet. An dem Ende des Gebildes kurze, strangförmige, zellige Ausläufer, in der nächsten Umgebung ein kleines, abgetrenntes Zellhäufchen. Auch im weiteren Verlauf dieser medialen Randzone nach links ist noch ein kurzer, nach innen gerichteter Zellstrang zu beobachten. Außerdem findet sich in diesem Bereiche, ganz am Rande, ein kleiner Herd jugendlicher lymphocyten-ähnlicher Zellen; — *c*) Zona glomerulosa, die sich nach rechts von *b* anschließt und besonders die laterale Peripherie umsäumt; — *d*) Chromaffine Zellhäufchen; diese sind auch sonst in der Abbildung in den zentralen Teilen des Organs sichtbar; — *e*) Rundzellen (jugendliche Sympathogonien) in der Umgebung von — *f*) Gefäßen; — *g*) Schaumzellen.

Zellen nun weit im Innern des Präparates. Diese sind besonders in der Gegend des unteren Poles im Bereich der stärkeren Ausbildung der chromaffinen Zellen vorhanden.

Es wurde noch nicht erwähnt, daß die Zellen jener dunklen Zellenzone, sowohl was Größe wie auch Aussehen und Form der Kerne anlangt, Ähnlichkeit mit den chromaffinen Zellen aufweisen. Diese Übereinstimmung wird bei jenen abgesprengten Häufchen, die nun auch teilweise innerhalb der gebräunten Zellen liegen, noch auffallender. Es lassen sich auch Stellen finden, an denen jene sich verästeln und isolierenden Zellen eine deutliche Bräunung ihres Protoplasmas aufweisen.

Auf der Innenseite dieser Zellenzone, an ihrer Grenze gegen die Schaumzellen hin, haben die schon beschriebenen Veränderungen eine weitere Fortbildung erfahren. Die Verästelungen der dunklen Zellen reichen noch weiter in den Bezirk der Schaumzellen hinein (Abb. 3b). An einem solchen, besonders tief gegen das Innere zu vorwachsenden Strang ist die Spaltung in kleine, isolierte Stückchen deutlich zu beobachten (s. Abb. 3a). Man sieht hier die vordersten Teile dieser Verästelung selbstständige, nicht sehr weit voneinander entfernte Häufchen bilden, die sich noch völlig in die Form des vorwachsenden Teils einfügen (Abb. 3a). Diese Vorgänge sind nach wie vor auf den medialen Rand beschränkt an den Stellen, an denen im gegenüberliegenden zentralen Teil auch die reichlichste Ausbildung chromaffiner Zellen stattfindet.

Diese Vorgänge des Wachstums finden ihr Ende mit der allmählich weiterhin fortschreitenden Verminderung der Zone der dunklen Zellen. Diese beschränkt sich an den folgenden Schnitten im wesentlichen auf den mittleren Teil des Innenrandes, eben an jener Stelle der erwähnten Einbuchtung. Hingegen liegen kleine und größere Häufchen jener dunklen

Hier ist eine Unterscheidung von den übrigen chromaffinen Zellen nicht mehr möglich.

Was den Bezirk der chromaffinen Zellen anbelangt, so ist dieser, wie schon erwähnt, am stärksten am unteren Pol des Organs ausgeprägt (s. Abb. 3d). Jedoch finden sich auch kleine chromaffine Zellhäufchen überall sonst in den zentralen Teilen des Präparates. Im Bereiche der ersteren Stelle haben sich die Blutgefäße vermehrt und vergrößert. In ihrer Umgebung sind Rundzellen mit kleinen, dunklen und bisweilen etwas größeren, hellen Kernen häufig (s. Abb. 3e). Die Zahl der chromaffinen Zellen hat ebenfalls zugenommen. Sie bilden kleine und größere Komplexe (s. Abb. 3d), zwischen denen aber noch immer Schaumzellen eingelagert sind (s. Abb. 3g). Außer den chromaffinen Zellen, den kleinkernigen Rundzellen und Gebilden mit größeren Kernen ohne oder nur schwach sichtbares Protoplasma, finden sich auch Anordnungen, welche denen der chromaffinen Zellen entsprechen. Nur zeigen sie keine Bräunung ihres Protoplasmas. Zum Teil stammen diese Zellen von der vorwachsenden Zone jener medialen Randpartien.

Die chromaffinen Zellen weisen hier eine starke Bräunung ihres Protoplasmas auf. Sie heben sich scharf von den umgebenden Schaumzellen ab (s. Abb. 1d). In der Umgebung der chromaffinen Zellen, gegen die Fettzellen hin, welche der lateralen Seite zu gelegen sind, treten Risse und Spaltbildungen im Bereich der Schaumzellen auf. Da diese nur hier an diesen Stellen, aber dauernd wiederkehren, so dürften, wenn dieser Vorgang auch als ein Kunstprodukt anzusehen ist, dies als ein Symptom einer hier vorhandenen lockeren Verknüpfung des Gewebes anzusehen sein.

Die Zellen der lateralen Randpartien sind unverändert. Sie nehmen mit dem Rückgang und Verschwinden der Zone an der medialen Seite deren Stelle ein (s. Abb. 3c).

Die folgenden Schnitte bringen eine weitere Verminderung der Zone der dunklen Zellen an der Peripherie der medialen Seite. Zunächst sind sie noch als breiter Gürtel im Bereiche der erwähnten Einbuchtung vorhanden. Mit dem Verschwinden dieser Einbuchtung nach oben zu, tritt eine weitere Verschmälerung jener Zellanordnung ein. Sie unterscheidet sich von der Peripherie der lateralen Randzone nur noch durch die dichtere Lagerung und die übrigen schon eingangs erwähnten Verschiedenheiten. Da die Zellen der lateralen Randpartien auch teilweise die mediale Seite des Organs einnehmen, so findet sich nun ein ziemlich gleichmäßig angeordneter Zellensaum an der Peripherie der Nebenniere, der nur an der Mitte der medialen Seite dunkler gefärbte, etwas dichter gelagerte Zellen mit etwas größeren Kernen aufweist. Eben diese Stelle entspricht dem einst so mächtigen Bereich jener Zellanordnung. Mit deren Verminderung geht auch eine solche der kleinen, dunklen, lymphocytenartigen Zellkerne einher. Sie sind nur noch spärlich hier anzutreffen.

Die Substanz der chromaffinen Zellen hat erheblich zugenommen. Über die ganze mittlere Fläche des Organs hin ziehen sich größere zusammenhängende Verbände solcher Zellen. Sie finden sich nun auch in ansehnlichen Mengen am vorderen Pol, an dem sie bisher nur spärlich, im Gegensatz zum reichlichen Vorhandensein der Zellen am unteren Pol anzufinden waren. Zwischen den Zellkomplexen, selbst zwischen denen ausgedehnter Art, liegen, wenn auch spärlich, Schaumzellen eingestreut. Die großen Verbände der chromaffinen Zellen machen gegen den medialen Rand zu kleinen, isolierten, meist chromaffinen, vereinzelt nicht chromaffinen Zellhäufchen Platz. Diese Häufchen entsprechen ganz den früheren, tiefer gelegenen Anordnungen des Organs. Durch diese kleinen Verbände, die bis zum medialen Rand reichen und teilweise auch aus kleineren Zellen mit kleinen, dunkel gefärbten Kernen bestehen, ist eine Verbindung mit den größeren

zusammenhängenden Partien chromaffiner Substanz hergestellt. Gegen die laterale Seite zu besteht eine solche Verbindung nicht. Hier zeigen die chromaffinen Zellen eine mehr geradlinig verlaufende Grenze gegen die Schaumzellen zu. Zwischen dieser Grenze, den dazwischen gelegenen Schaumzellen bis zu den Randpartien des Organs hin finden sich keine chromaffinen oder sonstigen, diesen ähnlichen Zellanordnungen. Die chromaffine Substanz reicht in ihren größeren Zusammenhängen, ohne Einrechnung der kleinen Häufchen näher an die mediale Seite hin als an den lateralen Rand. Somit ist die zwischen den chromaffinen Anordnungen und der Außenseite des Organs hin gelegene Zone der Schaumzellen erheblich schmaler an dem medialen als an dem lateralen Rande. Die früher erwähnten Stellen, die eine Auflockerung und Zerreißen in bestimmten Gebieten der Schaumzellen zeigten, nämlich an der lateralen Grenze gegen die chromaffine Substanz hin, sind nach wie vor vorhanden. Auch finden sich hier nun außer diesen Erscheinungen reichlich kleine und größere Vakuolen zwischen den Zellen eingestreut.

In engstem Zusammenhang mit chromaffinen Zellen finden sich bisweilen eine oder mehrere Ganglienzellen. Diese Ganglienzellen liegen nicht nur im Organinnern, sondern auch im Randbezirk der medialen, dagegen niemals der lateralen Seite. Auch bei Lagerung am Rande finden sich diese Ganglienzellen mit chromaffinen Zellen vereint, die hier aber kleiner sind, dunkleren Kern und ein hellbraunes Protoplasma aufweisen. Auch im Gefolge von Nervenfasern, die an der medialen Seite gegen das Innere zu ziehend, bisweilen angetroffen werden können, finden sich vereinzelt wie in kleinen Häufchen chromgebräunte Zellen verschiedener Größe neben wenigen lymphocytenartigen Rundzellen.

In den weiteren Serienschnitten, die nun bereits der oberen Hälfte des Organs angehören, finden sich die chromaffinen Zellen weiterhin vermehrt. Diese Vermehrung kennzeichnet sich weniger durch Einnahmen eines größeren Raumes. Denn der Raum, den sie in der Nebenniere bedecken, ist nicht wesentlich größer als er es in den vorhergehenden Partien gewesen war. Es ist vielmehr die außerordentlich dichte Lagerung der chromaffinen Zellen, die ihre Vermehrung bedingt und welche deren Benennung als Marksubstanz rechtfertigt. In der oberen Hälfte dieser Marksubstanz, dem lateralen Rande zugekehrt, liegt ein größeres, schmales Gefäß, dessen größter Durchmesser im Längsdurchmesser des Organs verläuft. In der Umgebung dieses Gefäßes ist die Lagerung der chromaffinen Zellen, unter denen auch wiederum solche mit kleineren Kernen von geringerer Größe auftreten, eine besonders dichte. Es ist hier das erstemal, daß ein Blutgefäß von einer derartigen Form auftritt. Bisher zeigten sich nur kleine Bluträume, die auch jetzt neben dem geschilderten Gefäß in der Marksubstanz vorkommen. Gegen den medialen Rand zu finden sich auch hier kleine Häufchen chromaffiner Zellen. Sie werden um so kleiner, je mehr sie sich der Peripherie nähern. Doch ist ihr Vorkommen hier spärlicher, als es in den vorhergegangenen Abschnitten bei der nicht so dichten Anordnung der chromaffinen Zellen der Fall gewesen war. Gegen die laterale Seite hin verläuft die Grenze der Marksubstanz wiederum geradlinig ohne eine Abtrennung in kleine Häufchen gegen diese Seite zu zu zeigen. Die Auflockerung mit Spalt- und Reißbildung im Gewebe ist hier auch vorhanden. Ebenfalls unverändert ist die schmalere Zone der Schaumzellen zwischen zusammenhängender Marksubstanz und Rand auf der medialen und die breite Anordnung der Schaumzellen in entsprechender Weise auf der lateralen Seite. Dies steht im Einklang mit der asymmetrischen Anordnung der Marksubstanz, die nicht von der Medianlinie aus sich gleichmäßig nach beiden Seiten hin ausdehnt, sondern näher an den medialen Umfang heranreicht und vom lateralen weiter entfernt gelagert ist.

Die Zone der dunklen Zellen ist als eine kleine Stelle in der Mitte des medialen Randes noch vorhanden. Es finden sich hier noch an einer kleinen Stelle dunkle

Rundzellen. Diese Rundzellen haben sich mit der Reduzierung der dunklen Zellen ebenfalls mehr und mehr vermindert. Auch in der Marksubstanz, in der sie vorher, besonders in der Umgebung von Gefäßen, öfters anzutreffen waren, sind sie hier fast völlig verschwunden.

Inmitten dieses Restes der dunklen Zellen, die an sich keine Veränderung aufweisen (s. Abb. 4c), findet sich nun eine Anordnung von Ganglienzellen (siehe Abb. 4g). Diese Ganglienzellen, die bei ihrer Menge und den sie umgebenden Nervenfasern beinahe als ein Ganglion bezeichnet werden könnten, beginnen an der äußersten Umfassung des Organs und reichen von hier aus eine kleine Strecke in das Innere hinein. Der Stelle, an der diese Ganglienzellen gelegen sind, entspricht eine kleine Einbiegung an der Peripherie. Es ist diese Einbiegung noch die letzte Andeutung jener in der Form der Nebenniere begründeten konkaven Ausbuchtung des Randes in den mittleren Partien des Organs.

Die Ganglienzellen weisen größtenteils längliche, bisweilen auch rundliche Form auf, zeigen Ausläufer, einen bis zwei Kerne mit deutlichen Kernkörperchen (s. Abb. 4g). Neben diesen größeren Zellen finden sich aber auch viel kleinere Exemplare, die nur den vierten Teil des Umfanges jener eben beschriebenen Ganglienzellen betragen. Diese kleinen Zellen, zumeist ganz am äußeren Rand gelegen, sind von birnenförmiger Gestalt und mit einem zarten, kurzen, spitzen Ausläuferchen versehen. Es sind dies jugendliche Ganglienzellen (s. Abb. 4d). In innigem Zusammenhang mit den Ganglienzellen stehen chromaffine Zellen. Die liegen als kleine Häufchen an der Außenseite des Ganglions. Die Einzelzelle ist hier nicht abgrenzbar, vielmehr sieht man 3 bis 4 kleine, dunkle Kerne in hellbraun getöntem Protoplasma (s. Abb. 4e).

Gegen das Innere zu endigt die Ganglienanlage in spitzer Form, was einer allmählichen Verminderung ihrer Zellen entsprechend ist. Von diesem Endpunkt aus ziehen strangförmig chromaffine Zellen gegen die Marksubstanz hin (s. Abb. 4a), um sich dort mit deren Zellen (s. Abb. 4h) zu vereinigen. Es besteht somit eine Verbindung des Ganglions mit dem Mark durch chromaffine Zellen, die an ihrem Ausgangspunkt von den Ganglienzellen diesen ebenfalls eng angelagert sind. Die Verbindungszellen gleichen in ihrem Aussehen den ausgebildeten, dunkel gebräunten Gebilden des Marks.

Die Form der Verbindung des Ganglions mit dem zentralen Anteil wechselt. In Abb. 4 sieht man die Verbindung zunächst in Form eines isolierten Stranges, der von den Ganglienzellen ausgeht und sich dann in 2 Schenkel spaltet, die zum Mark hinziehen. Zwischen den beiden Schenkeln sind Schaumzellen gelegen. An

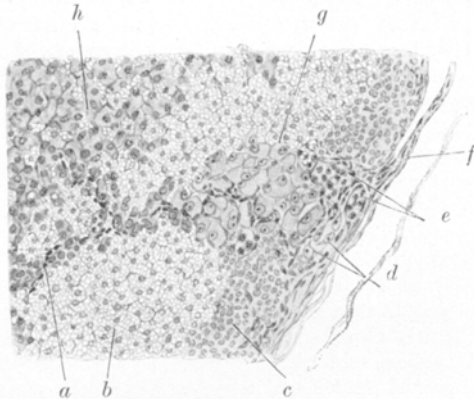


Abb. 4. Nebenniere des neugeborenen Meerschweinchens, Schnitt aus den oberen Organpartien. Stelle der primären Einwanderung der Bildungszellen.

a) Chromaffine Zellen, die sich strangförmig von den Ganglienzellen (g) aus zur Marksubstanz (h) hineinziehen; — b) Schaumzellen; — c) Zone der dunklen Zellen (Sympathogenien) am medialen Rande; — d) Jugentliche Ganglienzellen; — e) Jugentliche chromaffine Zellen (dunkler, kleiner Kern, hellbraunes Protoplasma); — f) Nerv, der diese Anlage mit dem außerhalb der Nebenniere gelegenen sympathischen Ganglion verbindet (s. Text); — g) Ganglienzellen; — h) Marksubstanz.

andern Stellen besteht nur eine einfache strangförmige oder auch wiederum eine mehrere schmale Zellbänder umfassende Verbindung. Das Bild ändert sich in weiteren nach oben zu folgenden Schnitten: Die Ganglienzellen rücken vom Rande ab, in das Innere des Organs vor, um schließlich dann völlig zu verschwinden. Auch die Verbindung mit der Marksubstanz ist späterhin nicht mehr nachweisbar. Neben dieser beschriebenen größeren Ansammlung von Ganglienzellen finden sich auch vereinzelt gelegene Ganglienzellen, in deren nächsten Umgebung am Rande des Organs. Sie weisen in ihrer Umgebung ebenfalls chromaffine Zellen auf, ohne jedoch eine weiter gehende Verbindung mit dem Mark zu zeigen, die nur im Bereiche des Ganglions allein nachzuweisen ist.

Noch ein weiteres, bisher nicht erwähntes Moment in der Anlage dieser Ganglienzellenanlage wäre bemerkenswert. Es mündet nämlich von der Außenseite her ein breiterer, nervöser Strang in die Ganglienzellen hinein, um sich zwischen diesen allmählich aufzuspalten (s. Abb. 4f). Dieser Nerv läßt sich kontinuierlich nach auswärts zu bis zu jenem Ganglion verfolgen, das, wie schon früher erwähnt, auf der medialen äußeren Seite der Nebenniere in allen Schnitten vorhanden ist. Dieses Ganglion steht demnach mit den innerhalb des Organs gelegenen in direkter Verbindung.

Der die beiden Komplexe verbindende Nerv mündet vor seiner schließlichen Endigung in die große äußere Anlage zuerst in eine kurz vor dieser gelegenen kleinen Vereinigung von Ganglienzellen, die gleichsam von dem großen Verband abgespalten erscheinen. Am Ende des Verlaufes des Nerven liegen eine Menge kleiner, chromaffiner Zellen. Solche wurden innerhalb jenes außen liegenden Ganglions schon beschrieben. Der verbindende Nerv spaltet sich sowohl innerhalb dieser chromaffinen Zellen wie auch der daneben lagernden Ganglienzellen auf.

Die nun folgenden, aus den oberen Schichten der Nebenniere sich zusammensetzenden Schnitte bieten nicht wesentliches Neues dar: Die Zone der dunklen Zellen bleibt als schmaler Randbezirk an den mittleren Abschnitten der Peripherie erhalten. Die Zone geht ohne Grenzen in die Zellen über, welche als heller Saum, der eingangs beschrieben wurde, den übrigen Umfang des Organs ausmachen. Im Bereiche der dunklen Zone finden sich nach wie vor spärlich Rundzellen, die an diesen Stellen wiederum meist ganz kleine, an der Außenseite gelegene Gefäßchen umlagern. Fernerhin finden sich hier Ganglienzellen, von chromaffinen Zellen umgeben, Nervenfasern, die gegen das Innere zu vorwachsen und außer von chromaffinen Zellen auch von Rundzellen begleitet sind.

Die Marksubstanz (s. Abb. 5a) weist, wie in den vorhergehenden Abschnitten, dicht gelagerte Zellen mit kleinen Gefäßen auf. Das größere, langgestreckte Gefäß ist hier nicht mehr vorhanden. Die Art der Abgrenzung nach der lateralen Seite, gegen die Schaumzellen hin, ist die nämliche wie zuvor, auch die Spalt- und Vakuolenbildung an der Mark-Schaumzellengrenze ist noch nachweisbar (s. Abb. 2d), wenn dies auch nicht mehr so deutlich wie zuvor ausgeprägt ist. Ebenso zeigen sich noch die verbindenden Häufchen und Stränge chromaffiner Zellen nach dem medialen Rande, besonders gegen die Zone der dunklen Zellen hin (s. Abb. 2c). Diese Häufchen und Stränge, im Vergleiche zu vorhergehenden Bildern bereits erheblich vermindert, schwinden mit der allmählichen Verkleinerung des Organs nach oben zu völlig. In Abb. 5 ist auch die schmalere Partie der Schaumzellen zwischen medialem Rand und Mark und deren breiteren Schicht auf der lateralen Seite deutlich erkennbar. Kleine Rundzellen sind im Bereiche des Markes sehr spärlich geworden.

Am hinteren Pol ist in einer schmalen Einbuchtung der Peripherie ein größeres Gefäß gelegen. Die Einbuchtung entspricht der Fältelung der Oberfläche in der Gegend des hinteren Pols.

In den allerobersten Schichten der Nebenniere wird aus der zusammenhängenden Marksubstanz allmählich eine getrennte Anordnung kleiner Zellhäufchen. Dieses Stadium entspricht dem der untersten Teile des Organs. Mit dieser Veränderung geht auch ein Rückgang und eine Verkleinerung der Blutgefäße einher. Die chromaffinen Zellen weisen hier ein hellbraunes Protoplasma auf. Sonst finden sich keine Veränderungen von den bisher beschriebenen Formen. Die Zellanordnungen der Peripherie zeigen nichts Bemerkenswertes mehr.

Ganz zu oberst verschwinden die chromaffinen Zellen völlig. Die zentrale Partie wird nur noch von Schaumzellen eingenommen, die von den Zellen der Randzone umgeben sind.

Die zweite Nebenniere des gleichen Tieres wurde ebenfalls in Serienschnitte zerlegt. An ihr konnten die nämlichen Beobachtungen, wie sie hier geschildert wurden, gemacht werden.

Wir haben im vorliegenden noch keinen Abschluß entwicklungsgeschichtlicher Vorgänge, wie solche sich durch Einwanderung sympathischer Bildungszellen dokumentieren. Als bemerkenswert erscheint die Abhängigkeit der verschiedenen Phasen der Markentwicklung von bestimmten Organteilen. In den obersten Abschnitten des Organs findet sich nämlich die stärkste Markbildung bei verhältnismäßig wenigen jugend-

lichen Bildungszellen am medialen Rande ausgeprägt. Dagegen nimmt gegen die mittleren und unteren Organteile hin die Zahl der Sympathogonien mehr und mehr zu, während die Marksubstanz eine zunehmende Reduktion aufweist.

Die von Wiesel als sympathische Bildungszelle bezeichnete lymphocytenähnliche Mutterzelle, aus der sich nach einer Richtung die chromaffine, nach anderer Richtung die sympathische Ganglienzelle differenziert, ist in embryonalen Zeiten in reichlichen Mengen im Grenzstrang des Sympathicus vorhanden. Von hier aus vollzieht sich die Einwanderung in die zunächst nur aus Rindensubstanz bestehende Nebennierenanlage zwecks Bildung des Marks. Der Vorgang ist derart, daß am medialen Rande der Nebenniere — der Sympathicus zieht medialwärts vorbei — die Kapsel an verschiedenen Stellen durchbrochen erscheint. Durch diese Lücken treten mit Sympathicusfasern in kleinen Häufchen

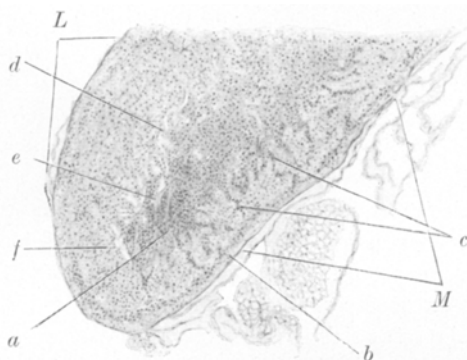


Abb. 5. Nebennieren des neugeborenen Meerschweinchens, Schnitt aus den oberen Bezirken des Organs.

Dargestellt ist ebenfalls die untere Hälfte.

M: medialer, L: lateraler Rand. Es ist deutlich zu erkennen, wie die Marksubstanz (a) ohne Einrechnung der verbindenden Zellstränge (c) weit näher an den medialen als an den lateralen Rand heranreicht: a) Chromaffine Zellen (Marksubstanz); — b) Schmale Randzone der dunklen (Sympathogonien). Man sieht, wie sich lateralwärts diese Randpartie auflöst, die dann der Substantia glomerulosa entspricht; — c) Sympathogonienstränge, die von der medialen Peripherie gegen das Mark vorwachsen; — d) Spalt- und Rißbildungen an der lateralen Seite der Mark-Schaumzellengrenze; — e) Blutgefäße; — f) Schaumzellen.



die lymphoiden Zellen. Ein Teil von diesen Zellen lagert unterhalb der Kapsel, zwischen dieser und der Zona glomerulosa, wo er auch nach der Geburt, wahrscheinlich sogar das ganze Leben als etwas dunklerer Saum bleiben soll (Wiesel). Der andere Teil der Bildungszellen wächst in Form von Strängen und Häufchen gegen die zentralen Teile der Nebennierenanlage vor, in der sich dann allmählich die Umbildung zu chromaffinen Zellen vollzieht. Es sind dann neben den lymphocyten-ähnlich gestalteten Zellen solche mit größeren Kernen, rötlichem Protoplasma mit allen Übergängen bis zur entwickelten Markzelle vorhanden.

Diese Vorgänge der Entwicklung sind sowohl bei der Nebenniere des Menschen, wie auch bei Nebennieren höherer Säugetiere, soweit bekannt und beschrieben, im wesentlichen die gleichen. Die Nebennieren des neugeborenen Meerschweinchens, über deren fötale Entwicklung liegen keine Untersuchungen vor, läßt jedoch Rückschlüsse auf die embryonalen Vorgänge zu, die hier noch lange nicht zum Abschlusse gelangt sind. Das Auffallendste erscheint hier, im Gegensatz zu anderen Untersuchungen, die ungleichartige Ausbildung der Marksubstanz; sie hängt damit zusammen, daß die Einwanderung der Sympathogonien vorwiegend an einer bestimmten Stelle erfolgte, an deren entsprechendem zentralen Teil die Entstehung des Markes dann zunächst zustande kam. Diese Stelle findet sich hier in der oberen Hälfte der Nebenniere eben an dem Punkte, an welchem die sympathischen Ganglienzellen peripherwärts gelagert sind und die chromaffinen Zellen, in innigem Zusammenhange mit den Ganglienzellen, eine strangförmige Verbindung mit der zentralen Marksubstanz herstellen.

Die Gründe, aus welchen heraus gerade diese Stelle als primärer und wahrscheinlich auch ausschließlicher Einwanderungspunkt anzunehmen ist, sind folgende: Die breite Zone der großen Zellen an der medialen Peripherie in den unteren Partien des Organs sind als Sympathogonien aufzufassen, deren Reifungsprozeß zur chromaffinen Zelle bereits weiter vorgeschritten ist, während die kleinen lymphoiden auswärts gelagerten Gruppen mit ganz jugendlichen sympathischen Bildungszellen übereinstimmen. Im Bereiche dieser Anordnungen findet sich das Mark verhältnismäßig am geringsten entwickelt. Nach oben zu tritt mit der größeren Ausbildung der Marksubstanz eine zunehmende Verminderung der Randzone der älteren wie der jugendlichen sympathischen Bildungszellen ein, an deren Stelle Zellstränge treten, die gegen das Mark zu gerichtet sind. Diese Zellstränge teilen sich schließlich in Zellhäufchen, unter denen, was zwar im Bereiche der Zellstränge nur ganz verschwindend zu beobachten war, nun reichlich chromaffine Zellen vorkommen. Die Menge des Markanteils, der im Laufe dieser Veränderungen sich stets vermehrt hat, erhält in den nun folgenden Partien seine stärkste Ausbildung; diese Stelle entspricht

eben jenem angenommenen Punkte der primären Einwanderung der Sympathogonien.

Die Vorgänge der Entwicklung, welche jenen Veränderungen zugrunde liegen, kann man sich nun etwa folgendermaßen vorstellen: Die erste und wohl auch ausschließliche Einwanderung der Bildungszellen hat an eben jener Stelle stattgefunden, an der die am Rande gelegenen Ganglienzellen mit dem Mark in der erwähnten Form verknüpft sind; denn nur hier findet sich auch die Verbindung mit dem äußeren sympathischen Ganglion durch einen Nerven, außerdem, was im Verlaufe der Beschreibung nicht erwähnt wurde, an der Einmündungsstelle des Nerven in die Nebenniere ein kleines Häufchen von Sympathogonien. Da diese Zellen in enger Beziehung mit dem Nerven stehen, so dürften sie wohl mit diesem von dem Ganglion her vorgewandert sein. Diese Beobachtung der nervösen Verbindung nach außen mit Anteilen des Sympathicus und Zellen, die einzuwandern im Begriffe stehen, konnte nur in diesem Bereiche gemacht werden. Hier ist ferner die Marksubstanz am stärksten ausgebildet und deshalb die Menge der Zellhäufchen zwischen medialer Peripherie und Mark verhältnismäßig gering; denn die Zellhäufchen, aus Sympathogonien in verschiedenen Stadien der Reife neben ausgebildeten chromaffinen Zellen bestehend, rücken allmählich vom Rande her, an dem ihre Lagerung primär stattgefunden hat, gegen die zentrale Marksubstanz vor, welche in dieser Weise eine weitere Vermehrung erfährt. Das größere, längsverlaufende Gefäß im Markanteil konnte auch nur hier an der Stelle seiner ausgedehntesten Entwicklung zur Beobachtung gelangen.

An diesem Teil des Organs nun haben die Vorgänge der Entwicklung der Marksubstanz entsprechend der hier zuerst vor sich gegangenen Einwanderung der Sympathogonien auch bereits den frühesten Abschluß in Form einer stärksten Ausbildung des chromaffinen Anteils erreicht. Entsprechend dieser Ausbildung ist die Zahl der jugendlichen und zur völligen Entwicklung des Markes noch benötigten Zellen nur gering. Jedoch weisen auch diese Zellen bereits, noch nicht in Mark aufgenommen, sondern außerhalb von diesem, in den beschriebenen Häufchen gelegen, bereits Neigung zur völligen Ausreifung auf; dieser Prozeß ist an der Stelle, an der die Zellen bereits sehr lange, ihrer frühen Einwanderung gemäß, im Organ lagern, erklärlich.

An dieser Stelle haben nun die Sympathogonien zunächst die zentralen Teile erfüllt und die Marksubstanz zur Entwicklung gebracht. Neue einwandernde Schübe folgten. Sie dringen allmählich gegen die inneren Partien vor. Je weiter nun diese Stellen des Organs von dem Punkt der primären Einwanderung entfernt liegen, um so mehr nähert sich das Bild den embryonalen, entwicklungsgeschichtlichen Vorstadien der Markbildung.

Die Zellhäufchen zwischen Mark und Rinde machen nun Zellsträngen Platz, die vorwiegend nicht chromaffine Zellen enthalten und gegen das im Vergleich zu vorher geringer ausgebildete Mark sich erstrecken. Es sind diese Stränge hier die letzten, zu denen sich die einst am Rande gelagerten Sympathogonien zur Markbildung ausgewachsen haben; denn sie sind zu dessen definitiver Fertigstellung genügend, da nur noch ganz spärlich Bildungszellen in der Mitte der Peripherie nachweisbar sind. Die Neigung, analog dem späteren Stadium, sich aus den Strängen in einzelne Häufchen zu isolieren, ist auch hier vorhanden. Der Vorgang scheint dann einzutreten, wenn der Wachstumsreiz nach dem wesentlichen Aufbruch des für die Ausbildung des Markes benötigten Bildungszellmaterials am Rande geschwunden und zugleich damit die Tendenz zur völligen Ausreifung eingetreten ist.

Weiterhin tritt nach unten zu nun Vermehrung der Bildungszellen am Rande mit allmählicher Abnahme der Strangbildung und der Marksubstanz auf. Schließlich sind in den alleruntersten Partien — ein allmählicher Übergang läßt sich durchwegs verfolgen — eine außerordentliche Menge von Sympathogonien nachweisbar, die als breiter Gürtel den ganzen medialen Rand einnehmen. Die jüngeren kleinen Zellen liegen im allgemeinen mehr nach auswärts, die größeren, reiferen mehr nach innen zu, da der Prozeß der Reife in der Hauptsache bei dem Vorücken gegen das Organ zuzunehmen scheint. Durchwegs ist dies jedoch nicht der Fall. Überall zwischen den größeren Zellen, sei es am Rande, im Bereiche der Stränge oder der Marksubstanz, sind auch ganz jugendliche, lymphoide Zellen vorhanden. Sie scheinen, abgesehen von der entwicklungsgeschichtlichen Aufgabe, auch als Reservematerial für zugrunde gehende chromaffine Zellen zu dienen, für die eine Teilung, sei es mitotischer oder amitotischer Art, nicht nachgewiesen werden konnte. Hier also in den zu tiefst gelegenen Organabschnitten, erreichen die Bildungszellen in verhältnismäßig später Zeit die Stätten ihrer Ansiedlung und zeigen zur Zeit der Geburt noch völlig embryonale Anordnungen, von denen aus sich alle Übergänge bis zur ausgebildeten Marksubstanz verfolgen lassen.

Das ganze Resultat, wie es hier zur Darstellung gebracht wurde, unterscheidet sich grundsätzlich in einem Punkte von den Beobachtungen anderer Autoren über die entwicklungsgeschichtlichen Vorgänge der Nebenniere. Wiesel und andere finden eine gleichmäßige Einwanderung sympathischer Bildungszellen im embryonalen Leben an der ganzen medialen Seite der Nebenniere, die auch besonders den unteren Pol, in geringerem Grade auch Teile der lateralen Ränder umfaßt. Somit findet die Ausbildung der Marksubstanz im wesentlichen gleichmäßig im ganzen Organ statt und zeigt die bekannten Erscheinungen der Unreife zur Zeit der Geburt in der nämlichen Form in sämtlichen

Teilen des Organs. Nach unseren Untersuchungen sind hingegen bei dem neugeborenen Meerschweinchen wesentliche Unterschiede der Markausbildung zu verzeichnen, die ihre Ursache in der nur an einer Stelle vollzogenen und sich vollziehenden Einwanderung haben. Von dieser Stelle aus konnte erst allmählich die Durchdringung des Organs mit Sympathogonien erfolgen, die demgemäß zur Zeit der Geburt, an der die Beobachtungen einsetzen, je nach der Dauer ihres Aufenthaltes in der Nebenniere verschiedene Stadien der Markentwicklung zeigen mußten.

Es mag das Fehlen der Zellen der Glomerulosa im Bereiche der stärksten Entwicklung der Sympathogonien am medialen Rande und deren Auftreten bei dem allmählichen Rückgang der Bildungszellen auffallend erscheinen. Es dürfte sich jedoch nicht um ein Fehlen, sondern nur um ein Überdecktwerden der Glomerulosa durch das reichliche Vorhandensein der Bildungszellen handeln. Ähnliche Beobachtungen konnte auch Wiesel bei der Entwicklung der Nebenniere des Menschen wie der des Schweines machen. Verf. weist auch besonders auf die oft ähnliche Lagerung der Sympathogonien mit der Glomerulosa hin, was bisweilen zu Verwechslungen, besonders bei spärlichem Vorkommen der Bildungszellen, führen kann. Letztere unterscheiden sich dann von der Substantia glomerulosa nur durch ihre stärkere Färbbarkeit, Beobachtungen, die mit den unserigen übereinstimmend sein dürften.

Was die sonstigen, hier beobachteten Vorgänge der Entwicklung und ihre Übereinstimmung oder Abweichung von den Untersuchungen anderer Autoren anlangt, so gäbe es darüber folgendes zu bemerken: Der enge Zusammenhang der einwandernden Sympathogonien mit Gefäßen wurde verschiedentlich, so von Wiesel, Kohn und anderen beobachtet. Auch hier ist die nahe Beziehung der jugendlichen wie auch der reifen und reifenden Markzellen zu Gefäßen fast durchwegs festzustellen. Dagegen sind die Zusammenhänge mit nervösen Elementen nicht immer sicher nachweisbar. Es hängt dies auch mit den Schwierigkeiten zusammen, feinste, nervöse und bindegewebige Substanzen durch geeignete Methoden sicher zu unterscheiden. Wiesel sieht Sympathogonienhaufen, von Sympathicusfasern begleitet und noch mit diesen im Zusammenhang, in die Nebenniere einwandern. Er beobachtet auch größere Nervenfasern außer Zusammenhang mit dem Sympathicus, die an ihrem Ende größere Mengen von Sympathogonien aufweisen. Dagegen kann er Beziehungen der Bildungszellen mit Ganglienzellen nicht feststellen. Für uns sind nach den Beobachtungen Verknüpfungen der jugendlichen Markzellen wie auch derer in allen Formen der Reife mit Ganglienzellen und nervösen Elementen gegeben. Es sei besonders auf jenen als primäre Stelle der Einwanderung bezeichneten Punkt verwiesen, an dem doch wohl Vorgänge, die sich stets in gleicher Weise wiederholen, anzunehmen sind. Wir haben hier am Rande eine größere

Menge von Ganglienzellen, die vereinzelt ganz jugendlich sind und enge von Bildungszellen umlagert werden. Diese Bildungszellen entsprechen kleinen, unreifen Formen an der Peripherie, eben in der Umgebung der Ganglienzellen, während reife, chromaffine Anordnungen mehr nach innen zu vorhanden sind und jene strangförmige Verknüpfung mit dem Marke bewerkstelligen. Auf späteren Schnitten sieht man die ganze Anordnung zentralwärts mehr und mehr verlagert, wo sie sich schließlich verliert. Gleichzeitig hat sich an dem außerhalb der Nebenniere gelegenen Ganglion des Sympathicus ein kleiner Komplex von Ganglienzellen mit Rundzellen abgespalten, in der Richtung auf jene Stelle zu, mit der er durch einen Nerv verknüpft ist. Es gewinnt also den Anschein, als ob hier ein weiterer Nachschub, wie er dem in der Nebenniere gelagerten entspricht, im weiteren Laufe der Entwicklung die Einwanderung vollziehen wird. Nach den hier vorliegenden Beobachtungen ist jedenfalls der enge entwicklungsgeschichtliche Zusammenhang zwischen Ganglienzellen, Nervenfasern und Bildungszellen unverkennbar. Ob diese Beziehungen stets zutreffend sind, läßt sich naturgemäß nicht entscheiden. Doch sei auch noch auf die oft gemachten Wahrnehmungen innerhalb der Marksubstanz verwiesen: Ganglienzellen, die von Markzellen besonders eng umlagert werden und deren Fortsätze sich zwischen den Markzellen verflechten, ferner größere Nervenfasern, die ebenfalls in innigem Zusammenhang mit derartigen Zellen, besonders solchen jüngerer Art stehen. Auch dies zeigt die angeführten Verbindungen, die an sich bei der nahen Verwandtschaft dieser Zellen erklärlich sind.

Was den Reifezustand der Bildungszelle im Verhältnis zu ihrer Wanderungsfähigkeit und der Örtlichkeit ihrer Lagerung in der Nebenniere anlangt, so ist Wiesel folgender Meinung. Er hält nur die ganz jugendliche Form, also die lymphocytenähnlich gestaltete Sympathogonie, für wanderungsfähig. Wenn diese die Nebenniere erreicht hat, so nähert sie sich um so mehr dem Stadium der Reife, je näher sie an die zentralen Teile, die Stätten ihrer endgültigen Lokalisation herangekommen ist. Diese Auffassung trifft nach Wiesel nur im allgemeinen zu. Denn auch er findet ältere Exemplare am Rande und jüngere in den inneren Abschnitten. Der Meinung Wiesels können wir uns im wesentlichen anschließen. Nur war an der jugendlichen, ganz kleinen Bildungszelle mit dunklen Kernen bereits häufig eine schwache, hellbraune Färbung eines schmalen Protoplasmahofes, also bereits eine deutliche Chromierung, festzustellen. Derartige Exemplare konnten besonders im sympathischen Ganglion angetroffen werden. Solche Beobachtungen finden sich bei Wiesel nicht. Der Farbenton scheint überhaupt in Beziehungen zum Alter der Zelle zu stehen, da hellbraune Färbung bei jugendlichen, kleinen Formen, dunkelbraune Chromierung bei älteren, größeren Zellen beobachtet wurde.

Was die Riß- und Spaltbildungen im Gewebe an der lateralen Mark-Schaumzellengrenze anlangt, so wurde schon erwähnt, daß diese als Ausdruck einer lockeren Verknüpfung wegen ihrer konstanten und gleichmäßigen Wiederkehr anzusehen seien. Im Bereiche dieser Zone waren, wenn auch nur geringgradig, Erscheinungsformen vorhanden, die auf eine gewisse Degeneration der Schaumzellen schließen lassen konnten. Wenn man in Betracht zieht, daß die Einwanderung der Sympathogonien vorwiegend auf der medialen Seite erfolgt, so wird die Marksubstanz bei ihrer Entwicklung und Ausdehnung in die Breite sich von medialwärts her lateralwärts zu erstrecken. Da die Einlagerung der Markzellen innerhalb der Schaumzellen nicht anders als durch allmähliche Verdrängung der letzteren erklärt werden kann, so ist der Wachstumsdruck bei stärkerer Ausbreitung des chromaffinen Anteils am ausgiebigsten gegen die laterale Seite zu gerichtet; hier erfolgt dann auch dementsprechend vorwiegend die Verdrängung der Schaumzellen. Eine leichte Veränderung der Zellen, durch die Wirkung der Kompression veranlaßt, ist erklärlich. Beide Momente zusammen, Verdrängung und Degeneration, durch den wachsenden und sich ausdehnenden Markanteil veranlaßt, dürften dann die erwähnten Erscheinungen veranlassen. Es kann vorweggenommen werden, daß ähnliche Beobachtungen späterhin nicht mehr zu machen waren. Das Gewebe hat sich wohl bald an die veränderten Bedingungen, durch das Wachstum der Marksubstanz herbeigeführt, angepaßt.

Die Asymmetrie der Lagerung der Marksubstanz, die an den medialen Rand weit näher heranreicht als an den lateralen, hängt damit zusammen, daß die medialwärts erfolgte Einwanderung auch die vorwiegende Ausbildung des Markes nach dieser Seite hin begünstigt. Bei der Entwicklung der chromaffinen Zellen in den zentralen Abschnitten ist besonders die Gegend des unteren Poles ausgebildet. Welche Ursachen dieser Lokalisation, die sich auch späterhin bei den älteren Organen bemerkbar macht, zugrunde liegen, kann nicht angegeben werden.

Bei der Nebenniere des neugeborenen Meerschweinchens sind demnach alle Stadien der Entwicklung der Marksubstanz vertreten. In dem nämlichen Organ läßt sich voll ausgebildetes Mark bis herab zur Markanlage und, je nach dessen Reifezustand, Bildungszellen in verschiedener Form und Ausbildung verfolgen. Die Ursache dieser Erscheinung ist in der auch jetzt noch nicht vollendeten Einwanderung der Sympathogonien an nur einer Stelle des Organs zu suchen. Von dieser Stelle aus durchdringen die Bildungszellen das Organ. Je weiter diese Organpartien von dem primären Einwanderungspunkt entfernt sind, um so mehr lassen diese die embryonalen Vorgänge der Markbildung erkennen.

Meerschweinchen, 7 und 10 Tage alt.

Die Beschreibung der beiden Nebennieren kann zusammenge-  
nommen werden, da der Befund bei beiden Organen der nämliche ist.  
Auch in ihrer Größe besteht keine merkbare Differenz.

Größter Längsdurchmesser des gefärbten und geschnittenen Präparates 4 mm,  
größte Breite 2 mm. Die Schnitte wurden ebenfalls parallel zur Basis von unten  
nach oben geführt.

Die untersten Abschnitte des Organs ergaben folgenden Befund: Die äußere  
Peripherie wird von der schmalen Zone kreisförmig gelagerter, heller Zellen ein-  
genommen. Sie ergeben in Form und Anlage keine Abweichung von den ent-  
sprechenden Zellen bei dem 1 Tag alten Tier. Diese gleichmäßige Gestaltung  
erleidet nur an einer Stelle eine kleine Unterbrechung. An dieser Stelle, der Mitte  
des medialen Randes, findet sich eine kleine, durch die schon früher erwähnte  
Gestaltung des Organs bedingte rundliche Einbuchtung. Hier sind eine Reihe  
größerer und kleinerer Gefäße vorhanden, die in ihrer Umgebung Rundzellen  
verschiedener Größe aufweisen. Die schmale Randzone ist hier erheblich ver-  
breitert und reicht als rundliche Vorwölbung eine kleine Strecke in das Innere des  
Organs hinein. Im Bereiche dieser Vorwölbung, deren Zellen in Form und Lagerung  
mit denen des Randbezirkes völlig übereinstimmen, finden sich ganz kleine Gefäß-  
chen. Diese Gefäßchen sind zwischen den einzelnen Zellhäufchen angeordnet.  
An den Gefäßen liegen dunkle, rundliche, manchmal auch mehr länglich gestaltete,  
größere und kleinere Zellen.

In dem Randbezirk des Organs ist eine reichliche Entwicklung kleiner Blut-  
gefäße festzustellen. Die diesem äußersten Abschnitt folgende Zone der Schaum-  
zellen bietet in ihrer Anordnung nichts Bemerkenswertes dar.

Durch die Mitte des Organs zieht sich eine schmale, zusammenhängende  
Marksubstanz. Die Marksubstanz besteht aus eng aneinander gelegenen, deut-  
liche Häufchen bildenden, chromaffinen Zellen.

Im Bereiche der Häufchen sind die Einzelzellen gegeneinander nicht abgrenz-  
bar. Die chromaffinen Zellen bieten das nämliche Aussehen wie zuvor. Gegen die  
Zone der Schaumzellen hin wird der Zusammenhang der Häufchen untereinander  
lockerer. Sie liegen hier öfters isoliert, durch dazwischen befindliche Schaum-  
zellen voneinander getrennt. Hier, an den Randpartien, fallen auch Zellen mit mehr  
rötlich gefärbtem Protoplasma auf, die sonst in Aussehen und Lagerung den chromaf-  
finen Zellen gleichen. Eine scharfe Grenzlinie zwischen Mark- und Schaumzellen  
besteht demnach hier so wenig wie zuvor.

Im ganzen Bereich der Marksubstanz ist eine außerordentlich reichliche Vascu-  
larisation durch große und kleine Gefäße vorhanden. Ein besonders großes Gefäß  
findet sich an der medialen unteren Seite des Organs, innerhalb einer schmalen  
und tiefen Einziehung gelegen, die hier der äußere Umfang beschreibt. Die Ein-  
ziehung entspricht der Einfältelung der Oberfläche.

Infolge dieser hier vorhandenen Form, die eine tiefe Einziehung der Ober-  
fläche nach innen zu bedingt, reicht die Marksubstanz an dieser Stelle bis zum  
Rande der Oberfläche heran. Hier, am Grunde des Spaltes, ist auch das große  
Gefäß gelegen. Die nähere und weitere Umgebung dieses Gefäßes zeichnet sich  
durch kleine Ansammlungen rundlicher, bisweilen auch mehr länglich gestalteter,  
dunkler, kleiner Kerne aus, die auch vereinzelt an manchen Gefäßen, innerhalb  
der Marksubstanz, angetroffen werden können. An der hier geschilderten Stelle,  
die dem unteren Ende der chromaffinen Anlage entspricht, ist diese am reichlichsten  
entwickelt.

Zwischen der vorher erwähnten, durch die Randzellen gebildeten Vorbuch-  
tung nach innen, an der medialen Seite der Nebenniere und der Marksubstanz,

liegen kleine, isolierte Zellhäufchen inmitten der Schaumzellen. Diese bestehen aus lymphocytenartigen und etwas größeren Zellen mit rötlichem Protoplasma.

Die Veränderungen in den mittleren Teilen des Organs sind von den bis jetzt geschilderten nur geringgradig. Die rundliche Einbuchtung an der medialen Seite verschmälert sich immer mehr. Zuletzt bleibt nur noch ein schmaler, mit der Zone der peripheren Zellen in Verbindung stehender Zellstrang übrig, der dann auch allmählich verschwindet. Gleichzeitig damit nimmt die Zahl der Rundzellen, die innerhalb des Bezirkes, wie besonders an dessen Außenseite in der Umgebung von Gefäßen in größerer Menge vorhanden waren, immer mehr ab. Mit diesem Vorgang geht auch eine Reduktion der Gefäße einher. In gleicher Weise verminderten sich die Zellhäufchen, welche gleichsam ein Verbindungsglied der Einbuchtung mit der Marksubstanz darstellten. Auch diese Zellhäufchen sind nach dem völligen Verschwinden jener vorspringenden Zone nicht mehr nachzuweisen.

Die Vascularisation nimmt in den zentralen Teilen des Markes zu. Das große, am Grunde des Einschnittes gelegene Gefäß wird durch Vorrücken nach Innen zu zum zentralen, längsverlaufenden Hauptgefäß. Unter den Markzellen ist eine Zunahme der kleinen lymphoiden Bildungen zu verzeichnen. Diese sind perivascularulär angeordnet. Außer diesen lymphocytenartigen Zellen sind „Zwischenformen“, kleine Zellen mit wenig Protoplasma und dunklem Kern, anzutreffen. Solche wurden bereits beschrieben. Ihr spärliches Vorkommen ist auch hier zumeist mit dem Vorhandensein von Gefäßen verknüpft.

Die Gestaltung des Markes, auch in der Art der Abgrenzung gegen die Schaumzellen hin, bietet keine Abweichung von der vorhergehenden Schilderung. Auch die Schaumzellen und die periphere Zone zeigen keine Veränderungen.

In den oberen und obersten Teilen der Nebenniere findet sich eine allmähliche Verminderung der Marksubstanz, entsprechend der Verkleinerung des Organs. Die chromaffinen Zellen bieten sich zuletzt als schmaler, inmitten der Schaumzellen gelegener Streifen dar. Schließlich löst dieser Streifen seinen Zusammenhang und zeigt sich in Form isolierter, jedoch nahe beieinander gelegener Häufchen chromgebräunter Zellen. Mit der Reduzierung des Markes geht eine solche der Vascularisation und ein fast völliges Verschwinden der kleinen, dunklen Zellen einher. An den übrigen Teilen des Organs sind fast keine Veränderungen mehr vorhanden.

In dem hier vorliegenden Organ ist, wenn wir von den ganz zu oberst gelegenen Abschnitten absehen, die Marksubstanz bereits völlig zur Ausbildung gelangt. Es lassen sich auch dementsprechend die Anlagen und Formen der Bildungszellen, wie sie sich in systematischem Aufbau zwecks Herstellung des Markes durch die ganze Nebenniere verfolgen ließen, nicht mehr nachweisen. Dagegen hat aber die Einwanderung der Sympathogonien ihr Ende nicht erreicht. Sind sie doch zur weiteren Vermehrung und Vergrößerung der chromaffinen Anlage benötigt, nachdem die chromaffine Zelle, ein Produkt der Reife und vielleicht auch, analog den roten Blutkörperchen, schon nahe dem baldigen Zerfall, aus sich heraus, einer Vermehrung durch Teilung nicht mehr fähig zu sein scheint. Beobachtungen in diesem Sinne konnten wenigstens nirgends gemacht werden. Was den Zusammenhang mit den außerhalb gelegenen sympathischen Anteilen anlangt, von denen her die Bildungszellen die Nebenniere erreichen, so konnten sich weder hier noch in den folgenden Präparaten derartige Zusammenhänge mit



Sicherheit feststellen lassen. Es liegt dies wohl einerseits in den Verhältnissen des Wachstums begründet, durch welche bei der größeren Entfernung des Sympathicus von der Nebenniere der nervöse Zusammenhang bei der Herausnahme des Organs zerstört und so nicht mehr dargestellt wurde. Andererseits weist manches darauf hin, daß die Einwanderung der Sympathogonien nun nicht mehr fortwährend und in gleicher Stärke, sondern schubweise erfolgt; die Vorgänge der embryonalen Entwicklung lassen sich nämlich bei dem einen Organ nur geringgradig, bei den anderen wiederum in ausgeprägteren Formen feststellen. So ist es wohl auch möglich, daß bei vielen zur Untersuchung gelangten Objekten eine Einwanderung sich noch nicht oder schon vorher vollzogen hat, demnach nicht mehr nachzuweisen war. Diese intermittierende Form des Nachschubs ist sehr wohl erklärlich, wenn man bedenkt, daß ein fortwährendes Nachwachsen jugendlichen Bildungsmaterials ein übermäßiges Ausdehnen der Marksubstanz zur Folge haben würde, was mit den physiologischen Verhältnissen des Wachstums nicht in Einklang zu bringen wäre.

In Übereinstimmung mit den Untersuchungen an der Nebenniere des neugeborenen Tieres läßt sich auch bei dem wachsenden Organ das Vordringen jugendlicher Zellen gegen das Mark zu am medialen Rande beobachten. Eine primäre Stelle der Einwanderung, wie dies bei dem neugeborenen Tiere nachgewiesen werden konnte, läßt sich hingegen nicht mehr finden. Doch macht die Bevorzugung der Mitte dieser Region immerhin wahrscheinlich, daß auch weiterhin die Vorgänge sich in dem erwähnten Sinne vollziehen. Das stärkere Wachstum von Sympathogonien auch an anderen Stellen der medialen Peripherie mag seine Ursache in der besonderen Nachbildungs- und Vergrößerungsbedürftigkeit gewisser Markbezirke haben. Es lassen sich späterhin sogar am lateralen Rande der Nebenniere solche Beobachtungen, wenn auch nur in geringem Grade, machen. Hier ist sicherlich nur ein weiteres Umfassen des Randes durch die Bildungszellen und deren Einwanderung an verschiedenen Orten im Sinne einer gleichmäßigen Durchbildung der Marksubstanz anzunehmen.

Bei dem Organ, das hier geschildert wurde, sind zwei Stellen nachweisbar, von denen aus die Versorgung des Markes mit jugendlichem Nachwuchs stattfindet. Die eine ist in der Mitte des medialen Randes gelegen (s. Abb. 6). Hier sind die Gefäße an der Außenseite enger von Sympathogonien umlagert (s. Abb. 6c).

Die sich hier nun anschließende, in der mikroskopischen Erklärung als Vorwölbung bezeichnete Bildung weist nur in ihren zentralen Teilen die glomerulosaähnliche Lagerung ihrer Zellen auf, die als Fortsetzung der Randglomerularis zu betrachten sind (s. Abb. 6e). Dagegen, dies wurde vorhin nicht erwähnt, bilden die Ränder der Anlage dicht

gelagerte, gegeneinander nicht abgrenzbare Zellen mit dunklen, kleinen Kernen und dunklem oder hellerem Protoplasma (s. Abb. 6d). Von diesem Randbezirke spalten sich dann die isolierten Zellhäufchen ab, die zwischen dem Ende dieser Anordnung und der Marksubstanz gelegen sind (s. Abb. 6h). Prinzipiell stimmt das Ganze mit jenen so zahlreichen, sich in Häufchen aufteilenden Zellsträngen bei der Nebenniere des Neugeborenen überein. Wir haben hier in den dunklen peripheren Zellen und den einzelnen Häufchen auch nichts anderes als reifende, gegen das Mark zu wandernde Sympathogonien. Mit diesen können jedoch nicht jene zentralen Glomerulosaanteile in Einklang gebracht werden, zwischen denen freilich auch reichlich jugendliche Bildungszellen vorhanden sind. Bei diesen Glomerulosaanteilen handelt es sich um nichts anderes als um echte Glomerulosasubstanz, die beim Einwandern der sympathischen Elemente, ursprünglich peripher gelegen, mit in das Innere vorgestülpt wurde. Wiesel beobachtete ebenfalls Glomerulosasubstanz, die, in Zusammenhang mit ihrem peripheren Teil, sich längs eines Nerven oder eines Gefäßes ziemlich tief in das Organ hineinzieht. Er führt das eben

Erwähnte als Ursache an. Wenn hier auch kein isoliertes größeres Gefäß oder Nerv, sondern nur sympathische Zellen mit kleinen Gefäßen zur Beobachtung kamen, so wird der durch das Einwachsen bedingte ursächliche Faktor in diesem Falle wie bei Wiesel diese Lagerung durch Vorstülpen des Randes veranlaßt haben.

Die isolierten, gegen das Mark gerichteten Zellhäufchen weisen bei starker Vergrößerung zumeist ein zentral gelegenes, kleines Gefäß auf (s. Abb. 7b), um das sich die zelligen Bestandteile anordnen (s. Abb. 7e).

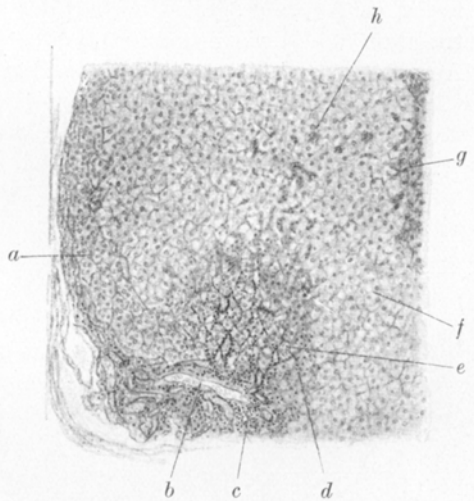


Abb. 6. Nebenniere des 7 Tage alten Meerschweinchens. Schnitt aus dem mittleren Teil des Organs. Die dargestellte Randpartie mit der Glomerulosa (a) und dem im Text als Vorwölbung bezeichneten Gebilde entspricht dem medialen Rande.

a) Substantia glomerulosa; — b) Blutgefäß; — c) Jugendliche, lymphocytenähnliche Sympathogonien, die das Blutgefäß umlagern und auch einwärts davon im Bereiche der Vorwölbung zu beobachten sind; — d) Randpartie der Vorwölbung, die von dicht gelagerten, dunkler erscheinenden Zellen (Sympathogonien) gebildet wird; — e) Zentrale Teile der Vorwölbung, welche Zellkomplexe darstellen, die als Fortsetzung der Rundglomerulosa anzusehen sind; — f) Schaumzellen; — g) Marksubstanz; — h) Isolierte Zellhäufchen, die sich von dem äußeren Saum der Vorwölbung abspalten und sich zwischen dieser und der Marksubstanz lagern (zur Marksubstanz vorwandernde Sympathogonien).

Diese setzen sich aus Komplexen von etwas größeren Zellen (s. Abb. 7e) wie sie den Rändern der Anordnung entsprechen und vereinzelt kleinen Rundzellen zusammen (s. Abb. 7f). Bemerkenswert erscheint nach oben zu ein kleines Bündel feinsten Fäserchen, in die schmale, längliche Kerne eingelagert sind. Hier handelt es sich möglicherweise um Nervenfasern (s. Abb. 7c). Ein einzelnes derartiges Fäserchen reicht in Richtung auf die Marksubstanz etwas über die Anlage hinaus (s. Abb. 7d). An seinem Ende liegt ein kleines Häufchen von Rundzellen (s. Abb.

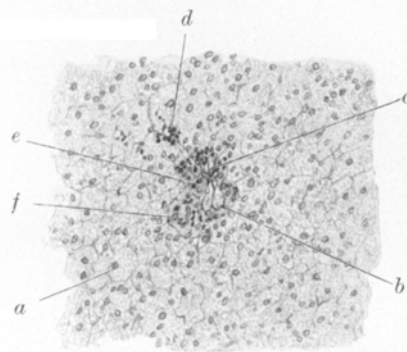


Abb. 7. Stärkere Vergrößerung eines isolierten Sympathogonienzellhäufchens, wie solche sowohl bei dem Organ des 7 Tage (s. Abb. 4) wie auch bei dem Organ des 1 Woche 6 Tage alten Tieres angetroffen wurden.

a) Schaumzellen; — b) Blutgefäß innerhalb des Häufchens, um das sich die Zellen zumeist anordnen; — c) Feine Fäserchen innerhalb des Komplexes, von denen ein einzelnes über die Anlage hinausreicht. Am Ende dieses Einzelfäserchens: — d) kleine Rundzellen (jugendliche Bildungszellen); — e) größere Zellen; — f) Rundzellen (e und f sind Sympathogonien verschiedener Entwicklungsstufen).

7d); diese, als Sympathogonien anzusehen, sind in weiterer Wanderung gegen das Mark begriffen. Bei dem engen Zusammenhang zwischen Sympathogonien und nervöser Substanz ist das begleitende Fäserchen doch wahrscheinlich als nervöser Natur anzusehen.

Eine weitere Stelle, von der aus Bildungszellen, hier zumeist ganz jugendlicher Art, in die Marksubstanz vorwandern, findet sich in der medialen unteren Seite des Organs im Bereiche der erwähnten Einkerbung der Oberfläche. Da hier infolge der Gestaltung das Mark bis an den Rand der Nebenniere heranreicht, besteht hierschon von vornherein eine direkte Verbindung mit den das Gefäß dicht umlagernden Bildungszellen und dem chromaffinen Anteil. Da in der Folge

gegen die Organmitte zu das ursprünglich in jener Einfältelung gelegene Gefäß zum zentralen Hauptgefäß der Marksubstanz wird, so tritt, entsprechend dem Verlaufe dieses Gefäßes, eine diffuse Verteilung der dasselbe weiterhin begleitenden Bildungszellen ein. In Übereinstimmung damit nimmt demnach die Menge der lymphoiden Gruppen im Bereiche dieser Form der Blutversorgung innerhalb der Marksubstanz erheblich zu. Wir sehen also in diesem Falle einen dauernden Zusammenhang der Sympathogonien mit einem größeren Gefäß, dessen Ausbreitung im Marke auch die der Bildungszellen bedingt.

Was die Marksubstanz selbst anlangt, so ist das Wesentliche hierüber schon im mikroskopischen Befund enthalten. Weitere Erläuterungen erübrigen sich. Zellen verschiedener Altersstufen kommen nebeneinander vor. Die Anordnung in kleineren Häufchen am Rande des

Markes, gegen die Schaumzellen zu, ist wohl als der Ausdruck der noch nicht völlig erfolgten Fertigstellung des Markes, analog den Beobachtungen bei dem neugeborenen Tiere, aufzufassen. Die weitere Markausbildung erfolgt auch von den im Mark gelegenen Sympathogonien, die sich allmählich zu reifen Markzellen umwandeln.

Es sei noch auf die Anlage der Rindensubstanz Bezug genommen. Bekanntlich bildet die Rinde bei der menschlichen Nebenniere drei Schichten: Die breiteste Schichte wird durch die Zona fasciculata dargestellt, in deren Bereich die Rindenzellen in Form von Zellsäulen angeordnet sind. Unterhalb der Kapsel biegen diese Zellsäulen um, wodurch die Zona glomerulosa entsteht. Dagegen wird durch Lücken innerhalb der Fasciculata, gegen das Zentrum zu, die Reticularis gebildet. Zwischen den Lücken treten Gefäße auf. Schon in verhältnismäßig frühen Zeiten des embryonalen Lebens läßt sich bei dem Menschen die Scheidung in die drei Abschnitte beobachten. Es ist auch bei dem Neugeborenen der innerste Abschnitt der Rinde, die blutgefüllte Reticularis, die im Laufe des ersten Lebensjahres z. T. degeneriert, um der Marksubstanz mit den dabei auftretenden sonstigen Veränderungen, wie sie eingangs erwähnt wurden, Platz zu machen. Nach den Beobachtungen an den Nebennieren der Meerschweinchen fehlt die Reticularis vollständig, während Glomerularis und Fasciculata vorhanden sind. Nur ist im Bereiche der Fasciculata die Anordnung in Zellsäulen nicht immer deutlich ausgeprägt. Diese Zweiteilung der Rindenelemente findet sich an sämtlichen Organen, die zur Untersuchung kamen. Degenerative Prozesse ausgedehnter Art, im Bereiche der Rindensubstanz und Beziehungen solcher Veränderungen mit der Zunahme der Markentwicklung konnten nirgends zur Beobachtung gelangen. Das sich ausbreitende Mark lagert sich zwischen die Rindenzellen hinein, die mehr und mehr mit der Zunahme der Marksubstanz gegen die Peripherie zu gedrängt werden. Trennende Substanzen an den Berührungsstellen der Mark- und Rindenzellen sind nirgends vorhanden, Untermischungen der beiden Zellarten an den Grenzpunkten häufig wahrzunehmen.

So wäre denn bei der Nebenniere des eine Woche alten Meerschweinchens die Marksubstanz als einheitliches Ganzes überall im Organ zur Entwicklung gelangt. Jugendliches Bildungsmaterial für die weitere Ausbildung der chromaffinen Anlage benötigt, läßt sich, wenn auch in sehr stark verringertem Grade, nachweisen. Das Mark besteht neben chromaffinen Zellen auch aus jugendlichen Vorstadien derselben in verschiedenen Stufen der Ausbildung.

Meerschweinchen, 1 Woche 6 Tage alt. Größter Längsdurchmesser des gefärbten Schnittpräparates 5 mm, größter Breitendurchmesser  $2\frac{1}{2}$  mm.

Die Befunde der Serienschnitte, in die das Organ zerlegt wurde, sollen hier in der Richtung von der Oberfläche nach der Basis zu mit-

geteilt werden. Es erscheint dies zum besseren Verständnis der Vorgänge mehr angebracht als die bisher geübte Form der Schilderung, die dem Verlaufe der Basis gegen die Oberfläche zu entsprochen hat.

In den obersten Schichten sind Schaumzellen und die Zellen der peripheren Randzellen unverändert. Im Bereiche der letzteren sind viele kleine Gefäße vorhanden, die eng von Rundzellen umlagert sind. Diese Rundzellen reichen bisweilen in kurzen Strängen eine kleine Strecke weit gegen das Organinnere vor. In der Mitte des medialen Randes ist eine durch die Form der Nebenniere gegebene kleine Einbuchtung vorhanden. Die folgenden Schnitte zeigen hier ein Vorwachsen der Rundzellen nach innen in Form eines kleinen, mit der Spitze nach innen zu gerichteten Keiles. In diesem Keil finden sich neben größeren und kleineren Rundzellen schmale Zellkerne, durch welche feine Fäserchen hindurchzuziehen scheinen. An der Spitze dieses Keiles reichen die erwähnten feinen Fäserchen, von Rundzellen geleitet, noch eine kleine Strecke weit über diesen hinaus.

Im zentralen Teil treten zwischen den Schaumzellen kleine, rundliche und längliche Hohlräume in großer Menge auf. Die Hohlräume, welche von einem schmalen Kerne zeigenden Endothel begrenzt sind und zumeist rote Blutkörperchen enthalten, dokumentieren sich als Bluträume, die wohl erst als in Entstehung begriffen angenommen werden müssen. Ihr Vorkommen, das sich hier nur auf den zentralsten Teil beschränkt, ist so zahlreich, daß die Schaumzellen hier wie von Vakuolen durchsetzt erscheinen. Um diese Gefäße sind vereinzelt Zellen anzutreffen, die sich von den Schaumzellen durch ihren kleineren, dunklen Kern und ihr homogenes, schwach rötlich gefärbtes Protoplasma unterscheiden.

Weiterhin verschmälert sich die keilförmige Anordnung zu einem schmalen Strang, der bisweilen unterbrochen ist. Das Ende des Stranges, an dem sich auch hier die schmalen, von Rundzellen umgebenen Fäserchen beobachten lassen, liegt nach der Organmitte zu.

Die Gefäßbildung im mittleren inneren Teile hat zugenommen. Die Bluträume sind groß, vielfach länglich oder verzweigt gestaltet. Gegen die Peripherie zu verschwinden sie allmählich.

Der Einschnitt in der Mitte des medialen Randes ist in den folgenden Serien nicht mehr in der Mitte, sondern mehr gegen den unteren Pol zu gelegen. Da auch gleichzeitig eine Vertiefung der Einbuchtung erfolgt, die nicht senkrecht zum Rande, sondern in Richtung auf den unteren Pol zu erfolgt, so kommt hierdurch eine starke Vorwölbung der Peripherie zwischen der Einbuchtung und dem unteren Pol zustande. Im Bereiche dieser Stelle, die entspricht ungefähr  $\frac{1}{3}$  des medialen Randes, findet sich neben reichlicher Vascularisation eine außerordentliche Menge von kleinen und größeren Rundzellen. Diese Rundzellen tragen somit in Gemeinschaft mit den Gefäßen zu einer außerordentlichen Verbreiterung des Randbezirkes bei. Form und Anlage der lymphoiden Gruppen entspricht den gewohnten Bildern.

In dem jenem Randbezirke entsprechenden zentralen Abschnitte der Nebenniere findet die ausgedehnteste Gefäßentwicklung statt. Diese nimmt demnach das untere zentrale Drittel des Organs ein und reicht bis in die Nähe des unteren Pols. An den Stellen der stärksten Gefäßbildung bieten sich langgestreckte verzweigte Öffnungen dar, die vielfache, durch chromaffine Zellen gebildete, landzungenartige Vorsprünge gegen das Lumen zu zeigen. Die chromaffinen Zellen lassen einen dunklen Kern und hellbraunes, vacuolig zerklüftetes Protoplasma erkennen. Die chromaffinen Zellen nehmen den zentralsten Teil dieses Abschnittes ein. Mehr nach außen liegen neben den chromaffinen Zellen die diesen sehr ähnlichen, schon erwähnten Zellen mit dem rötlichen Protoplasma, außerdem finden sich dazwischen Schaumzellen und vielfach Rundzellen gelagert. Ohne scharfe

Grenze geht somit dieses Gebiet in die Zone der Schaumzellen über. Mit dem Übergang in die Schaumzellen verkleinern sich die zentralwärts so ausgedehnten Gefäße zu immer kleineren, rundlichen, vacuolenartigen Bildungen, die sich schließlich peripherwärts im Bereiche der Schaumzellen verlieren. Dagegen sind in der zentralen Fortsetzung dieses Abschnittes die rundlichen Gefäße zwischen den Schaumzellen, bis nahe an den oberen Pol, vorhanden. Es erhält somit dieser Teil ein lockeres, schwammartiges Gefüge, ohne hier zunächst eine Vergrößerung der Öffnungen und das Vorhandensein anderer Zellen erkennen zu lassen.

In den folgenden Schnitten, die sich allmählich der Mitte des Organs nähern, fällt vor allem eine weitere Vertiefung jener schmalen Einbuchtung am oberen Drittel des medialen Randes auf. Im Bereiche der Einbuchtung, die sich hier demnach weiter als bisher in die Substanz des Organs hinein erstreckt, liegen mehrere größere Gefäße. Auch die den Spalt begrenzenden Ränder der Nebenniere weisen reichliche Vascularisation neben sehr vielen dunklen Rundzellen wechselnder Größe auf. Auch hier ist die Lagerung der Rundzellen an die Gefäße und an die ebenfalls erwähnten zarten Fäserchen gebunden. Von diesem Bezirke der reichlichen Ansammlung der lymphoiden Gruppen aus erstrecken sich überall Rundzellen in unregelmäßiger, verzweigter Form näher oder weiter gegen die zentrale Anlage der Marksubstanz hin. Die Zellen bilden buckelförmige Vorwölbungen, breite, schmale, gerade und gebogene Stränge, die bisweilen kleine Inseln der Schaumzellen zwischen sich einschließen. Kleine, isolierte Bezirke solcher Rundzellen sind auch, anscheinend von ihrem ursprünglichen Zusammenhang getrennt, in wechselnder Form und Größe innerhalb der Schaumzellen gelegen. Derartige Rundzellen reichen auch bis zu der Zone der erweiterten Gefäße des Markes, in der sie sich zwischen anderen, ähnlich gestalteten Zellen verlieren.

Außer diesen Rundzellen mit ihren wechselnden Anordnungen in der Umgebung des Spaltes finden sich solche überall, wenn auch nicht in solch großer Menge, am medialen Rande.

Die Marksubstanz bietet nichts wesentlich Neues. Die Gefäße des zentralsten Abschnittes haben sich noch mehr, besonders in der Längsrichtung, erweitert. Die Formen sind noch wechselvoller und bizarrer geworden, die hierdurch zustande kommenden Buchten und Vorsprünge werden von chromaffinen Zellen gebildet, welche die Gefäße des mittelsten Teiles eng umlagern. Die chromaffinen Zellen sind hier größer, das Protoplasma dunkler gebräunt, die Kerne heller, blasiger. Die Abgrenzung gegen die Schaumzellen ist eine schärfere geworden, da diese weniger als bisher in den Randgebieten, unter den eben erwähnten Zellen anzutreffen sind, sondern, in ihrem Verband verbleibend, gegen das Mark in einer Linie, jedoch ohne sonstige trennende Substanz, abschneiden. In den zentralen Abschnitten des Organs, gegen den oberen Pol hin, die sich im Anschluß an das Mark im unteren Teil, in Form einer Durchsetzung der Schaumzellen durch kleine Gefäße darboten, sind um diese kleinen Gefäße neben den Schaumzellen Gebilde mit kleinerem, dunklem Kern und rötlichem Protoplasma anzutreffen. Diese sind analog den schon erwähnten Zellen des ausgebildeten Markes, in dem sie sich als dessen erste Anlage in den oberen Abschnitten der Nebenniere gefunden hatten.

Die Anlage der Rundzellen, in der Umgebung der Einkerbung am medialen Rande, verändert sich weiterhin in folgender Weise: Es ordnen sich die Rundzellen zu einem breiten Strang an. In der Mitte dieses Stranges, der sich gegen die Marksubstanz zu erstreckt, verlaufen Blutgefäße. Außer größeren und kleineren Rundzellen ist in dieser Anordnung die der peripheren Randzone entsprechende Form und Lagerung von Zellen in rundlichen Häufchen vorhanden. Diese Häufchen finden sich jedoch nur nahe dem Ausgangspunkt des Stranges vom Rande

und sie stehen mit der äußeren Peripherie in direkter Verbindung. Mit der weiteren Veränderung des ganzen Gebildes sind sie nicht mehr nachweisbar.

Die Veränderung kennzeichnet sich durch zunehmende Verschmälnerung und Verlängerung des Stranges. Er reicht nun ganz nahe an die Marksubstanz. Die gegen das Mark gerichtete Spitze läuft in feinen Fäserchen aus, mit denen kleine Rundzellen verbunden sind. Weiterhin verdünnt sich der Strang noch mehr. Schließlich trennt sich der Strang in mehrere verschieden große Teile. Von besonderem Interesse erscheinen besonders diejenigen Stücke, die nahe der Marksubstanz gelegen sind. Es finden sich nämlich hier zwischen Mark und diesen Rundzellenanordnungen ganz kleine Häufchen von Rundzellen, die so gleichsam zwischen den beiden Anteilen eine Verbindung herzustellen scheinen. Was die Anordnung jener isolierten Teilstücke betrifft, so finden sich neben den Rundzellen verschiedener Größe, die sie enthalten und den Gefäßen zarte Fäserchen, die mit den Rundzellen in Verbindung stehen. Mit der Verschmälnerung und schließlichen Trennung der ganzen Anordnung geht eine erhebliche Verminderung ihrer zelligen Bestandteile einher.

Was die Marksubstanz anlangt, so ist ihre Zusammensetzung und ihr Aussehen im wesentlichen das gleiche geblieben. An Größe, der Breite, wie der Länge nach, hat sie zugenommen. Auch gegen den oberen Pol haben sich die ursprünglich kleinen, rundlichen Gefäße des zentralen Anteils zu größeren Gefäßen erweitert, um die herum chromaffine Zellen neben nichtchromaffinen Schaumzellen und Rundzellen gelagert sind. Dieser Teil der Marksubstanz ist demnach erheblich jünger, erst in Bildung begriffen im Vergleich zu der bereits weiter vorgeschrittenen Marksubstanz des unteren Pols, die jenes frühere Stadium bereits in den obersten Schichten der Nebenniere zeigte.

Die Schnitte durch die mittleren Partien der Nebenniere, welche das Organ in seinem größten Längs- und Breitendurchmesser treffen, zeigen hier die Marksubstanz in ihrer größten und stärksten Entwicklung (s. Abb. 8). Hiermit geht auch die ausgiebigste Gefäßbildung einher. Das Mark stellt sich folgendermaßen in diesen Bildern dar: Weite, vielfach verzweigte Gefäße, die in den zentralen Teilen am reichlichsten ausgebildet sind (s. Abb. 8d). Verschmälnerung und Verkleinerung der Gefäße peripherwärts gegen die Schaumzellen zu (s. Abb. 8c). Gleichzeitig mit der größten Ausbildung der Gefäße geht eine solche der Marksubstanz einher, d. h. auch die Markzellen erfahren ihre ausgedehnteste Bildung in den innersten Abschnitten. Hier sind die chromaffinen Zellen neben kleineren und größeren Rundzellenhaufen eng um die Gefäße gelagert (s. Abb. 8a). Die Grenze gegen die Schaumzellen ist, wenigstens im Bereiche des dem unteren Pol zu gelegenen Abschnittes, welcher der am meisten entwickelten Marksubstanz entspricht, im allgemeinen eine ziemlich scharfe (s. Abb. 8g). Gefäße, die sich vom Mark aus bisweilen noch eine kleine Strecke in die Schaumzellen hineinziehen, sind an ihrem zentralen, im Mark gelegenen Teil von chromaffinen, am peripheren Teil innerhalb der Schaumzellen von diesen umlagert (s. Abb. 8h). Beide Zellarten grenzen in einer scharfen Linie, ohne sich zu vermischen, aber auch ohne sonstige trennende Substanz, scharf von einander ab (s. Abb. 8g). Auffallend erscheint hier noch die starke Vacuolisierung und Auflockerung des chromgebräunten Protoplasmas.

Das Mark ist in der unteren Hälfte der Nebenniere und hier besonders im untersten Teil gegen den Pol zu am reichlichsten, in zusammenhängender Form, wie eben geschildert wurde, entwickelt. Es nimmt nach unten zu an Ausdehnung, gleichzeitig mit Verringerung und Verschmälnerung der Gefäße, ab. Hier treten auch Vermischungen der chromaffinen Zellen mit den Schaumzellen ein, eine scharfe Grenze gegen die Schaumzellen ist nicht mehr vorhanden. Dieser Abschnitt

stellt einen Übergang zu den der Basis zunächst gelegenen Teilen des Markes dar. Eine zusammenhängende Marksubstanz existiert nicht mehr. Sie besteht dann nur noch aus kleineren Zellhäufchen, wie diese den oberen Abdruckschnitten der Nebenniere entsprechen.

Bei der Schilderung der Vorgänge der Entwicklung in der Nebenniere des eine Woche alten Meerschweinchens wurde erwähnt, daß bei der postfötalen Ausbildung des Organs die Einwanderung der Bildungszellen, entsprechend den Bedingungen des Wachstums, nicht gleichmäßig, sondern schubweise zu erfolgen scheine. Während diese Einwanderung nun zuvor, eben bei dem 7tägigen Tier, nur verhältnismäßig gering war, weil, wie wir annehmen können, das noch vorhandene Bildungsmaterial den Anforderungen der weiteren Entwicklung der Marksubstanz genügt, sehen wir hier neue Mengen jugendlicher Zellen in der Nebenniere auftreten. Gleichzeitig hiermit erfolgt bei reichlicher und stärker Gefäßbildung eine erhebliche Vermehrung der Marksubstanz.

Das „schwammartige“ Gefüge des Markes, wie es bei Untersuchungen anderer Autoren an verschiedenen Tieren bei anscheinend ähnlichem Aussehen wie hier bezeichnet wurde, bedeutet einen erheblichen Fortschritt in der Ausreifung. Es ergeben, wenn auch nicht immer regelmäßig, die folgenden Untersuchungen älterer Organe Stellen, welche das erwähnte schwammartige Gefüge aufweisen. Freilich beschränken sich dann diese Stellen auf mehr oder wenig ausgedehntere Bezirke, während sonst die Anordnung des Markes eine mehr kompakte ist. Auch bei dem völlig ausgewachsenen und ausgereiften Organ des alten Tieres finden sich derartige Abschnitte von cavernösem Bau, die jedoch nicht in den zentralen, sondern den peripherwärts gelegenen Teilen vorkommen. Die Ursache dieser Anordnung bei dem ausgewachsenen Organ, es soll dies hier vorweggenommen werden, scheint im

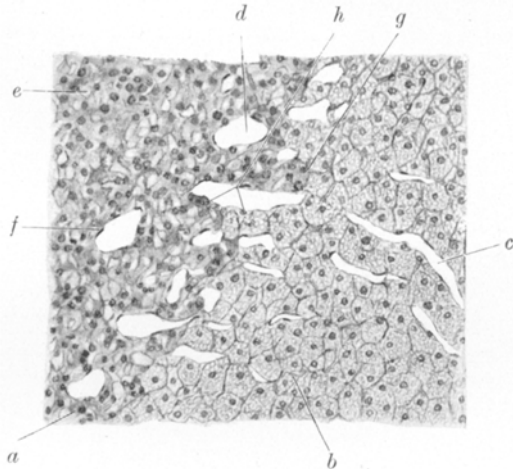


Abb. 8. Nebenniere des 1 Woche 6 Tage alten Meerschweinchens. Schnitt aus der Mitte des Organs; links in der Abbildung das Mark, rechts die Schaumzellen, die Art, wie sich beide Teile gegeneinander abgrenzen, ist deutlich erkennbar.

a) Chromaffine Zellen der Marksubstanz; — b) Schaumzellen; — c) Schmale Gefäße im Bereiche der Schaumzellen, die peripherwärts sich bald verkleinern; — d) Große Gefäße innerhalb der Markzone; — e) Beginnende Gefäßentwicklung in der Marksubstanz; — f) Endothel der Gefäßwand; — g) Mark-Schaumzellengrenze (deutliche, scharfe Abgrenzung gegeneinander ohne sonstige trennende Substanzen). h) Gefäß, das zentral von chromaffinen, peripher von Schaumzellen umlagert wird.



folgenden zu liegen: Die cavernöse Anordnung des Markes bedeutet nicht das letzte Stadium in dessen Entwicklung. Es treten noch weitere, späterhin zu beschreibende Veränderungen ein. Nun zeigen aber die Nebennieren in ihrem weiteren Wachstum, es wird sich das bei dieser Erörterung finden, gerade in ihren innersten Abschnitten, die auch dem größten Organdurchmesser entsprechen, die ausgedehnteste und verhältnismäßig reifste Markentwicklung, wie sie eben dem jeweiligen Alter entsprechend ist. Dagegen bieten die übrigen Abschnitte der Nebenniere, dies zeigt sich am deutlichsten in den Partien, die nach oben und nach unten zu gelegen sind, mehr unreife Formen der chromaffinen Anlage. Da nun der schwammartige Bau nur ein Durchgangspunkt auf dem Wege zur vollendeten Markbildung ist, andererseits dieses Stadium auch bei dem ausgewachsenen Organ noch nachgewiesen werden kann, so scheint sein Vorhandensein gerade in den peripheren Bezirken in Übereinstimmung mit der eben erwähnten Beobachtung zu sein.

Bei der Nebenniere dieses 1 Woche 6 Tage alten Meerschweinchens bieten die oberen Abschnitte die schon von früher her bekannten Erscheinungen intensiven Nachschubs jugendlicher Markzellen dar. Diese Bevorzugung des oberen Teiles, des medialen Randes und besonders dessen Mitte mit der Lagerung der Bildungszellen und allen Erscheinungen ihrer Wanderung sind in Einklang mit den Beobachtungen an dem neugeborenen Tier zu bringen. Wir dürfen demnach wohl annehmen, daß sich auch hier die Stellen der primären Einwanderung befinden. Nur folgt jetzt die Ausbildung des Markes anders als wie zuvor. Dort, bei dem Neugeborenen, erste Ausbildung der Marksubstanz an der Stelle der Einwanderung und erst allmähliche Weiterbildung im übrigen Organ. Hier, vorzugsweise Ausdehnung und Ausreifung der zentralen, geringere und teilweise erst in Entwicklung begriffene Anlage der äußeren und besonders der oberen Partien. Die Ursache dieses Wechsels mag vielleicht im folgenden begründet sein:

Bei den Neugeborenen bzw. bei dem Beginn der Markentwicklung überhaupt mag die möglichst rasche Ausbildung eines der Sekretion fähigen Zellapparates von Wichtigkeit sein. Aus dieser Ursache heraus kann die primäre Ausbildung funktionstüchtiger Zellen am frühesten im Bereiche der Stellen, an denen deren Jugendformen einwandern, vor sich gehen. Daß eine Sekretion bereits stattfindet, ergibt sich aus der Chromaffinität des Protoplasmas. Bei dem wachsenden Organ hingegen, bei dem in seinen wesentlichen Teilen bereits ein einheitliches Mark vorhanden ist, erfolgt aus den gleichen Gründen, im Interesse der Sekretion, vorwiegend die Ausbildung zentralwärts; denn gerade diese Teile gewähren aus räumlichen Ursachen die Möglichkeit zur besonderen Ausdehnung des chromaffinen Apparates. Vielleicht dürften

auch diese inneren Abschnitte die Abgabe des Adrenalins eben auf Grund ihrer Lagerung zentralwärts besonders gut gewährleisten. Es erfolgt demnach keine gleichmäßige Ausbildung der Marksubstanz.

Demzufolge findet sich hier, für diesen Abschnitt der Ausbildung, die Marksubstanz in größter und reifster Form in den zentralen Teilen der Nebenniere. Die chromaffinen Zellen sind besonders zahlreich. Ihr Protoplasma ist dunkelbraun, der Kern hell, blasig (s. Abb. 8a). Gerade diese Färbung des Protoplasmas mit dem Aussehen des Kernes ist nur der älteren Zelle eigen, im Gegensatz zu den jüngeren Formen mit kleinerem, dunklem Kern und hellbraunem Protoplasma, wie solche in den nach oben und nach unten zu gelegenen Teilen anzutreffen sind. Die starke Zerklüftung des Zelleibes ist vielleicht als Ausdruck der Sekretion aufzufassen. Die vielfach verzweigten Gefäße sind am größten und in reichlicher Zahl vorhanden (s. Abb. 8d). Ihr Endothel ist deutlich erkennbar (s. Abb. 8f). Der Zustand der Fertigstellung, im Vergleich zu den übrigen Organteilen, findet auch seinen Ausdruck in der scharfen Grenze zwischen Mark- und Schaumzellen-Zone (s. Abb. 8g); denn gerade an diesen Stellen sind sonst bei dem noch in Ausbildung begriffenen Mark die zahlreichen Jugendformen der Markzellen vorhanden, die, teils am Rande des Markes, teils noch innerhalb der Schaumzellen gelegen sind. Durch diese Anwesenheit der Sympathogonien geht die deutliche Abgrenzung gegen die Schaumzellen, wie sie sich eben bei überwiegendem Vorhandensein der chromaffinen Zellen nach Ausreifung und Aufhören der Einwanderung jugendlicher Elemente darbietet, verloren.

Hiermit stimmt auch das Fehlen der Sympathogonien-Stränge und deren Tendenz zur Aufsplitterung bei Annäherung an die zentralen Teile überein, was eben als der Ausdruck des allmählichen Aufhörens der Einwanderung nach Fertigstellung der Marksubstanz aufzufassen ist.

Die zarten Fäserchen, mit den eingelagerten Kernen, die hier auffallend häufig sind, wurden schon früher beobachtet (s. auch Abb. 7 e, d.).

Am wahrscheinlichsten dürfte es sich um Nervenfasern handeln, auf deren innigen Zusammenhang mit den Bildungszellen schon hingewiesen wurde. Mit Sicherheit läßt es sich nicht feststellen. Doch lassen sich auch Beobachtungen machen, solche finden sich besonders im folgenden, bei denen derartige Fäserchen ihren Ausgangspunkt von Ganglienzellen nehmen und sich zwischen die Sympathogonien hinein erstrecken. Wie sich solche Fäserchen bei ihrem nachgewiesenen Zusammenhang mit Ganglienzellen mit Sicherheit als Neurofibrillen dokumentieren, so dürfte bei den andern, die sich von jenen außer dem fehlenden Zusammenhang mit Ganglienzellen in nichts unterscheiden, die nervöse Natur als wahrscheinlich anzunehmen sein.

Die Anordnung der Zellstränge ist der bei dem neugeborenen Tiere ähnlich, nur sind hier mehr jugendliche, lymphocytenähnliche Zellen vorhanden. Deren Verteilung im Organ ist weitgehender als früher, da sie nicht nur am medialen, sondern auch am lateralen Rande vorkommen.

Die Bevorzugung der Lagerung der Bildungszellen im Bereiche der Einbuchtung und der Einkerbung am medialen Rande dürfte seine Ursache in der hier durch die Organform bedingten Möglichkeit des Vorwanderns auf einem kürzeren Weg zu den zentralen Partien haben. Dies mag auch möglicherweise die Ursache sein, daß gerade an diesen Stellen die primäre Einwanderung vor sich gegangen ist und vor sich geht.

Im wesentlichen erfolgt die Ausreifung zu chromaffinen Zellen zunächst in den inneren Abschnitten der chromaffinen Anlage. An ihren Rändern liegen an den Punkten, an denen das Mark noch in der Ausbildung begriffen ist, jugendliche Zellen verschiedenen Alters. Über die Natur der auch hier vorhandenen Zellen mit dem rötlichen Protoplasma, die als zu reifenden Bildungszellen gehörig aufzufassen sind, soll erst am Schlusse bei den Nebennieren des ausgewachsenen Tieres berichtet werden.

Der Grund der äußerst reichlichen Vascularisation des Markes wie sie hier zum ersten Male vor Augen tritt, ist mit der raschen und erheblichen Vermehrung der chromaffinen Zellen in Zusammenhang zu bringen; denn mit den Sympathogonien wachsen Gefäße ein, die sich ebenfalls vergrößern und bei einer großen Menge solcher Zellen in entsprechender Zahl vorhanden sind. Doch dürfte weiterhin die Ursache der Gefäßversorgung in den Sekretionsvorgängen zu suchen sein, die bei dem raschen Wachstum des Organs allmählich von größerer Bedeutung für den Organismus werden.

Wir haben also hier im weiteren Verlaufe des Wachstums folgendes gefunden: Erhebliche Zunahme der Marksubstanz. Gleichzeitig damit reichlichste Gefäßversorgung. Erneutes und vermehrtes Vorhandensein jugendlichen Bildungsmaterials. Ungleichartige Ausreifung des Markes: Reife der Markzellen, die in den zentralen Schichten der Nebenniere liegen. Geringe und unvollkommene Ausbildung der nach oben und unten zu angeordneten chromaffinen Zellen.

Meerschweinchen, 2 Wochen 5 Tage alt.

Größter Längsdurchmesser des gefärbten und geschnittenen Organs  $5\frac{1}{2}$  mm, größter Breitendurchmesser  $2\frac{1}{2}$  mm.

Die Befunde in den Präparaten der durch diese Nebenniere geführten Serienschnitte unterscheiden sich so wenig von den zuvor geschilderten Bildern, daß es sich erübrigt, nochmals darauf einzugehen.

Meerschweinchen, 4 Wochen 3 Tage alt.

Größter Längsdurchmesser des gefärbten und geschnittenen Organs 6 mm, größter Breitendurchmesser  $2\frac{1}{2}$  mm. Beobachtungen aus Serienschnitten, die in der Richtung von oben nach unten ausgeführt wurden.

In den oberen Schichten der Nebenniere findet sich folgender Befund: Die äußersten, peripheren Randpartien, die bisher von den kreisförmig gelagerten Zellen gebildet wurden, unterscheiden sich in der Anordnung des lateralen und des medialen Randes voneinander. Der laterale Teil bietet das gewohnte Bild. Dagegen findet sich an der medialen Peripherie ein Saum dunkler, sehr dicht gelagerter Zellkerne, die ein Protoplasma nicht mehr erkennen lassen. Eine Lagerung in rundlichen Häufchen, den Zellen der anderen Seite entsprechend, ist nicht vorhanden. Diese Zellkerne sind rundlich, bisweilen auch länglich gestaltet, reichen nahe an die beiden Pole des Organs und grenzen kurz unterhalb derselben an die hellen, spärlicher vorhandenen in Kreisform gelagerten Zellen, welche die übrige Peripherie einnehmen. Außerhalb der medialen Seite ist ein größeres, sympathisches Ganglion gelegen. Das Ganglion ist dem Organ sehr nahe und reicht an Schnitten, die durch den mittleren Abschnitt der Nebenniere geführt werden, bis zu dieser heran.

In den zentralen Partien liegt die Marksubstanz innerhalb der Schaumzellen, welche unverändert geblieben sind. Die Marksubstanz bildet sehr bald nach einem kurzen Vorstadium isolierter Zellhäufchen eine zusammenhängende Partie. Die Zellen unterscheiden sich von den früheren Bildern durch ihre größeren, helleren, blasigen Kerne und durch ihr sehr dunkles Protoplasma, das neben bräunlicher Färbung öfter auch eine rötliche Tönung aufweist. Die Zellen sind nach wie vor in Haufen von wechselndem Umfang und Gestaltung gelagert. An den Randpartien der gesamten Anordnung erfolgt in der Hauptsache die Abgrenzung gegen die Schaumzellen, ziemlich scharf und unvermittelt. Zu erwähnen wäre auch das Vorkommen der früher geschilderten Zellen mit hellrotem Protoplasma an den äußeren Teilen des Markes.

Die Gefäßversorgung des Markes ist reichlich, wenn auch nicht mehr so ausgiebig wie bei dem zuvor geschilderten Präparat. Auffallend erscheint hier, zum ersten Male beobachtet, daß der Gefäßinhalt des öfteren aus bräunlich-gefärbten Massen besteht.

In den folgenden Schnitten tritt eine erhebliche Verbreiterung der Marksubstanz ein. Besonders umfangreich wird deren unteres Ende. Hier wird, am unteren Ende, der Zusammenhang des Markes lockerer, die Häufchen chromaffiner Zellen liegen mehr isoliert und reichen in regelloser Anordnung bis nahe an den unteren Pol hin. Häufig sind innerhalb der Häufchen kleine Gefäßchen wahrnehmbar.

Bisweilen sind um größere und kleinere Bluträume des Markes kleine, dunkle Rundzellen dicht angeordnet.

Das Mark verbreitert sich weiterhin erheblich. An den Randpartien des Markes liegen dessen Zellen mehr in Häufchen isoliert. Neben den großen Zellen mit hellem blasigen Kern sind solche mit kleinem dunklem Kern vorhanden, außerdem finden sich Rundzellen und Zellen mit rötlichem Protoplasma. Alle Zwischenstufen von der kleinen Rund- bis zur großen chromaffinen Zelle sind hier anzutreffen.

Vom medialen Rande und hier besonders von dessen mittlerem Abschnitt wachsen Zellstränge von der Peripherie mit ihren dunklen Zellen gegen die Marksubstanz vor. Eine derartige Zelle weist Ähnlichkeit mit Bildern auf, wie solche an der Nebenniere des neugeborenen Meerschweinchens anzutreffen

waren. Hier in diesen Präparaten finden sich vom Rande her, in breiterer Basis beginnend, nach innen spitz endigend, eine große Menge von Ganglienzellen. Diese Ganglienzellen sind von feinen Fäserchen mit Rundzellen begleitet. An dem schmalen, gegen das Mark gerichteten Ende der Ganglienzellordnung setzen sich die mit ihr im Zusammenhang befindlichen Fäserchen weiter nach innen fort und reichen bis in die Marksubstanz hinein, in der sie sich verlieren. Außer den Rundzellen, welche die feinen Stränge auch hier noch begleiten, finden sich diesen größere und chromaffine Zellen angelagert. Besonders ist dies am äußeren Rande des Markes, im Bereich der vorher beschriebenen Zone, der Fall. Im Bereich dieser Zone lassen sich die Fäserchen noch deutlich im Zusammenhang

mit ihren Ganglienzellen am Rande, von denen sie ausgehen, feststellen. Zu erwähnen wären noch die schmalen Kernchen, die in Gestalt kolbiger Auftreibungen in unregelmäßigen Abständen diesen Fibrillen eingelagert sind.

An einer anderen Stelle, nahe der eben beschriebenen Anordnung gelegen, reicht ein breiter, aus sehr dicht gelagerten Rundzellen bestehender Strang vom Rande her in gleicher Weise gegen das Innere vor.

In den mittleren Partien weitere Verbreiterung der Marksubstanz und Vermehrung der Gefäße. An den Rändern des chromaffinen Anteils ist der Zerfall in isolierte Zellhäufchen stärker ausgeprägt. Zwischen Mark und Peripherie finden sich Rundzellen in wechselnder Größe. Die größeren Zellformen liegen jedoch im allgemeinen näher an dem chromaffinen Anteil. Doch sind größere Formen auch näher der Peripherie nachweisbar. Schließlich kann man neben diesen gemischtzelligen Gebilden Komplexe chromaffiner Zellen auftreten sehen, die bereits den Rändern des zentralen

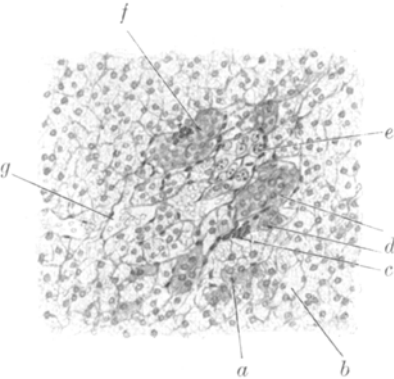


Abb. 9. Aus der Nebenniere des 4 Wochen alten Meerschweinchens. Stärkere Vergrößerung eines isolierten Zellkomplexes zwischen Randpartie und Marksubstanz. Aus den mittleren Partien des Organs.

a) Polygonale Zellen mit rötlichem Protoplasma; — b) Schaumzellen; — c) Rundzellen (jugendliche Bildungszellen, die im Bereiche von; — d) den Häufchen größerer chromaffiner Zellen sich befinden); — e) Häufchen von Ganglienzellen, das zwischen d und f dem (Häufchen kleinerer chromaffiner Zellen) gelagert ist; — g) Blutgefäß.

Anteils angehören. Auch verwachsene Zellstränge, die von der Peripherie ausgehen, sind, wenn auch nicht mehr so umfangreich wie zuvor, noch vorhanden.

Im Bereiche dieser zelligen Anordnungen, die den Raum von der Peripherie bis zur Marksubstanz einnehmen und besonders reichlich in dem unteren Anteil des Markes ausgebildet sind, ist eine große Fülle wechselnder Formen vorhanden. Es sollen einzelne kurz geschildert werden, nur um einen Begriff dieser verschiedenartigen Anlagen zu geben. Es wurde übrigens noch nicht das reichliche Vorkommen von Ganglienzellen innerhalb dieser Gebilde erwähnt. Eine derartige Stelle bietet sich folgendermaßen dar:

Nahe der Marksubstanz liegt hart um ein kleineres, jedoch vielfach verzweigtes Gefäß ein Häufchen von Ganglienzellen, von denen vielfach feine Fäserchen sich allseitig erstrecken, an denen Rundzellen vorhanden sind (s. Abb. 9e). Diese Ganglienzellen liegen in der Mitte, zwischen einem Häufchen größerer und kleinerer chromaffiner Zellen (s. Abb. 9d, f). Innerhalb des einen liegen Rundzellen (s. Abb. 9c). Auf der anderen Seite des Gefäßes ist ein kleiner Strang von Rund-

zellen vorhanden. In übrigen werden die Anteile um das Gefäß von Zellen mit rötlichem Protoplasma (s. Abb. 9a), Rund- und Schaumzellen (s. Abb. 9b) ausgefüllt.

Eine andere Stelle in der Nähe der eben beschriebenen weist einen rundlichen Haufen von größeren und kleinen Rundzellen auf. Außerdem finden sich in der Anordnung einige ganz kleine Gefäßchen, Fäserchen, die, von Rundzellen begleitet, nach auswärts sich erstrecken und 2 Ganglienzellen. In dem diesem Bild folgenden Schnitt ändert sich die Anordnung: Das Häufchen verzweigt sich nach verschiedenen Seiten (s. Abb. 10), eine Anordnung von Rundzellen, ebenso die Ganglienzellen, haben sich fast von dem ursprünglichen Anteil abgetrennt und stehen mit diesem nur noch durch eine schmale Brücke in Verbindung. Um das eine Gefäß liegen, ganz seiner Peripherie angepreßt, einige ganz kleine, dunkle Rundzellen (s. Abb. 10 g 2). Das Gefäß liegt nahe dem Rande der Anordnung. Das andere Gefäß, ebenfalls auswärts gelagert, bietet analoge Verhältnisse (s. Abb. 10 g 1). Von den Ganglienzellen gehen von Rundzellen geleitete Fäserchen aus (s. Abb. 10a). Auch sonst erstrecken sich allseitig die erwähnten Fasern, von den Rundzellen nach auswärts (s. Abb. 10d). Es sei noch auf die Übereinstimmung dieser Fasern mit denen, welche sich im Bereiche des sympathischen Ganglions überall zwischen den Ganglienzellen, von diesen ausgehend, erstrecken, hingewiesen.

In den Schnitten unterhalb der Mitte, die gegen die Basis zu sich richten, verringert sich der gegen den oberen Pol gelegene Teil der Marksubstanz. Hier geht weiterhin das Mark völlig verloren, während es in der unteren Hälfte, sich auch allmählich vermindernd, weiterhin erhalten bleibt. Die vielen, aus verschiedenartig gestalteten

Zellen sich zusammensetzenden Häufchen zwischen Rand und zentralem Anteil bestehen nun vorwiegend aus chromaffinen Zellen, die sich um größere Gefäße mit stark chromgebräuntum Inhalt lagern. Es kommen jedoch auch noch kleine und große Rundzellen, fernerhin auffallend reichlich Ganglienzellen, vereinzelt oder in Gruppen, besonders innerhalb der chromaffinen Bildungen vor. Vorwachsende Zellstränge, von den Rändern her, sind, wenn auch vereinzelt, noch nachweisbar. Alle diese Anordnungen beschränken sich auf die untere Hälfte des Organs und vermindern sich ebenfalls mit der Annäherung an die Basis der Nebenniere.

Der anfänglich noch zusammenhängende Teil der übrigen Marksubstanz an der unteren Hälfte der Nebenniere löst sich nun weiterhin in isolierte Zellhäufchen auf.

Bei der vorher gegangenen Beschreibung zeigten die vom Rande her, gegen das Innere vorwachsenden Sympathogonien im allgemeinen

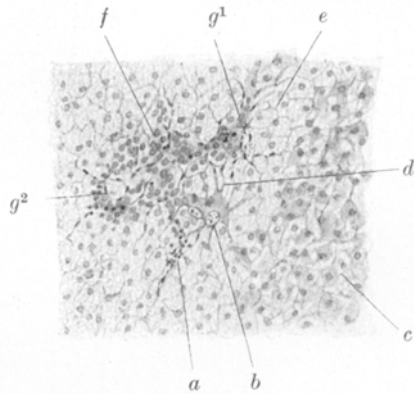


Abb. 10. Ein anderes Zellhäufchen aus dem gleichen Bezirk wie in Abb. 7.

a) Von Rundzellen geleitete Fäserchen, die von b (den Ganglienzellen) ausgehen; — c) Polygonale Zellen mit rötlichem Protoplasma; — d) Fäserchen, die sich von den Ganglienzellen nach oben erstrecken; — e) Schaumzellen; — f) Größere, teilweise chromaffine Zellen; — g¹ und g²) Blutgefäße. An den Häufchen ist die Tendenz, sich in verschiedenen kleineren Teilstücken zu isolieren, erkennbar. Am meisten zeigen sich in der Abtrennung die Ganglienzellen mit ihrer Umgebung vorgeschritten. (Im übrigen s. Text).

nur ganz jugendliche Formen. Außerdem waren diese Zellstränge verschiedener Anordnung, welche die jungen Zellen bildeten, im wesentlichen, ausgenommen die innersten Teile des Organs mit dem am meisten ausgereiften Mark, in zusammenhängenden Komplexen vorhanden. Es bestand demnach bei den noch in Wanderung begriffenen Zellen, zwischen Rinde und Mark gelagert, die Tendenz noch nicht, in einzelnen Häufchen zu zerfallen und mit dem Prozeß der Ausreifung der einzelnen Zellanteile zu beginnen, noch vor dem Eindringen und der Aufnahme in die Marksubstanz. Diese Vorgänge ließen sich bei der Nebenniere des Neugeborenen nachweisen. Es waren dies Stellen, an denen ein weiterer Nachschub von Sympathogonien vom Rande her nicht mehr erfolgte. Auf die noch zwischen Mark und Peripherie gelagerten Zellen hörte also, wenn wir uns dies so vorstellen wollen, der vorher durch weitere nachdrängende Zellen veranlaßte Wachstumsdruck zu wirken auf. Gerade jener Wachstumsdruck hat nun das Vordringen nach den zentralen Anteilen mit einer gewissen Schnelligkeit veranlaßt. Nehmen wir nun weiterhin an, daß nach einer bestimmten Zeit der Reifungsprozeß der jugendlichen Zelle zur Auslösung kommt. Er tritt naturgemäß dann ein, wenn die Zelle das Mark erreicht hat oder in dieses eingedrungen ist. Bei Aufhören des Wachstumsdruckes, der ein viel langsames Vorrücken der Zellen zur Folge hat, tritt deren Reife schon vor der Erreichung der Marksubstanz ein; sie hätten diese, unter Voraussetzung weiterhin folgenden jugendlichen Bildungsmaterials, schon erreicht. Nun erfolgt die zu normaler Zeit eintretende Reifung, welche die Zelle eigentlich innerhalb der Marksubstanz antreffen müßte, aus den angegebenen Gründen außerhalb derselben.

Dieser Vorgang, der als ein physiologischer anzusehen ist, zeigte sich zuerst an dem Organ des Neugeborenen im Bereiche der Partien, die bei am weitesten ausgebildeten Mark keine Bildungszellen oder nur noch ganz wenige am Rande aufweisen konnten. Hier finden sich nun ähnliche Vorgänge, die jedoch bei weitem deutlicher ausgeprägt sind. Sie betreffen die Stellen der am meisten ausgedehnten und entwickelten Marksubstanz in den zentralsten Abschnitten des Organs. Zellhäufchen, die aus chromaffinen und jüngeren Zellen bestehen, füllen den Bezirk zwischen Peripherie und Marksubstanz. Naturgemäß sind die Komplexe, welche vorwiegend ausgereifte Zellen enthalten, der Marksubstanz am nächsten. Die Randzone bietet in diesen Teilen, dies wurde bei der mikroskopischen Schilderung nicht erwähnt, nur auf einem schmalen Raum in der Mitte des medialen Randes zusammengedrängte wenige Sympathogonien. Die Beobachtungen lassen sich bei den oberen und unteren Partien der Nebenniere, an denen, wie vorher ausgeführt, die Entwicklungsvorgänge später abschließen als an den Stellen des größten Durchmessers, nicht machen. In den oberen Partien finden

wir den medialen Rand von einem Saum von Bildungszellen umlagert; von hier aus reichen zusammenhängende Zellstränge in den beschriebenen Formen gegen das Mark vor. Sie bestehen größtenteils aus jugendlichen Zellen, die sich nur nahe dem chromaffinen Anteil mit größeren und älteren Exemplaren untermischen. Ebenso weisen die untersten Teile des Organs bei einer aus jugendlichen Gebilden bestehenden Markzone noch Anordnungen von Zellsträngen auf, die aus Sympathogonien sich zusammensetzen und teils vom medialen, teils auch vom lateralen Rande her gegen das Zentrum vorrücken.

Diese Anlagen und Formen der Bildungszellen unterscheiden sich von den vorher beschriebenen Bildern, wie erwähnt, durch ihre Tendenz zur Ausreifung in den zentralen Abschnitten. Daß die Ursache dieser Erscheinung im Nachlassen der Einwanderung frischer, zelliger Elemente mit den angegebenen Folgen zu suchen ist, ersehen wir aus dem nur ganz spärlichen Vorhandensein von Sympathogonien im Bereiche jener Bezirke. Überhaupt ist hier, im Gegensatz zu dem andern Organ, die Zahl der am medialen Rande diffus als Saum gelagerten Bildungszellen verhältnismäßig gering. Es weist dies mit all den übrigen Erscheinungen darauf hin, daß eine Phase der Einwanderung zum Abschluß gekommen ist. Da die Sympathogonien an der Peripherie nur noch spärlich vorhanden sind, das Vordringen also nach dem Organinnern größtenteils sich bereits vollzogen hat, so müssen wir die zuletzt stattgehabte Einwanderung als früher zurückliegend, annehmen; denn bei der Einwanderung oder kurz nach dem Abschluß einer solchen pflegen die jugendlichen Zellen in großen Mengen, wie auch bei dem vorher gegangenen Präparat ersichtlich ist, noch an den entsprechenden Stellen des Randes gelagert zu sein. Auch fehlen dann aus den schon angegebenen Gründen die Vorgänge der Reifung bei den zwischen Peripherie und Mark gelagerten Zellen; denn hier wird durch die große Zahl des noch nicht aufgebrauchten Zellmaterials für die aus ihm hervorgehenden Zellstränge eine genügende Schnelligkeit des Wachstums gewährleistet, durch welche bewirkt wird, daß die Prozesse der Reifung erst nach Erreichung der Marksubstanz eintreten.

Die Ursache des lockeren Gefüges der Marksubstanz mit ihrer Neigung zur Bildung isolierter Zellhäufchen mag in der erst jetzt erfolgenden Fertigstellung gewisser Markbezirke durch allmähliche Konfluenz einwandernder und eingewanderter reifender Zellhäufchen zu suchen sein.

Die einzelne chromaffine Zelle hat hier als Ausdruck größerer Reife dunkleres Protoplasma und helleren größeren Kern. Die hier zum ersten Male gemachte Beobachtung chromgebräunten Gefäßinhalts ist die Ausdrucksform intensiver einsetzender Sekretionsvorgänge.

Die vielfach verzweigten Fäserchen zwischen den Bildungszellen und die Wahrscheinlichkeit ihrer nervösen Herkunft wurde schon <sup>des</sup>



öfters erwähnt. Hier lassen sich nun Beobachtungen machen, die an der nervösen Natur jener Fäserchen eigentlich keinen Zweifel mehr lassen. Die geschilderte Anordnung der Ganglienzellen, deren feine Fortsätze, die von jüngeren Sympathogonien und reiferen chromaffinen Zellen geleitet sich bis in das Mark hinein erstrecken, geben einerseits über die Natur dieser Fibrillen, andererseits über die engen Beziehungen der Bildungszellen mit nervösen Elementen, so besonders mit Ganglienzellen, Aufschluß. Auch zeigt gerade diese Anordnung, wie auch die folgende in der Beschreibung, in welche Weise sich die Einwanderung der Bildungszellen in die Marksubstanz vollziehen kann. Andere Formen des prinzipiell stets gleichen Vorgangs ließen sich schon öfters beobachten.

Den engen Zusammenhang der Bildungszellen mit nervösen Elementen weisen auch die isolierten Häufchen reifender Zellen zwischen Peripherie und Mark auf. Von Interesse erscheint besonders das Häufchen von Ganglienzellen (s. Abb. 9e), das in gleicher Weise wie die beiden Häufchen älterer und jüngerer Bildungszellen (s. Abb. 9d und f) um ein größeres Gefäß (s. Abb. 9g) angeordnet ist. Von den Ganglienzellen verflechten sich Fäserchen zu den benachbarten Zellhäufchen. Auch ganz jugendliche Sympathogonien sind in diesem Komplex vorhanden (s. Abb. 9e), der demnach die verschiedenartigsten Altersstufen der gleichen Zellart miteinander vereinigt. Als dazu gehörig sind auch die polygonalen Zellen mit dem rötlichen Protoplasma zu betrachten (s. Abb. 9a).

Das andere beschriebene Bild eines solchen Zellhäufchens (s. Abb. 10) zeigt uns 2 größere Ganglienzellen (s. Abb. 10b) mit ihren Ausläufern (s. Abb. 10c), die teilweise von Rundzellen geleitet werden (s. Abb. 10a) und den sonstigen Anordnungen von Bildungszellen verschiedenen Alters (s. Abb. 10 und Beschreibung). Erwähnenswert erscheint noch, was aus den Serienschnitten hervorgeht, wie ein solches Häufchen das Bestreben zeigt, sich in mehrere Teile zu isolieren (s. Abb. 10). Das Bild erweckt den Anschein, als würden 3 Teilstücke allmählich zur Entstehung kommen, von denen eines durch die Ganglienzellen gebildet wurde. Die Fäserchen innerhalb der Bildungszellen, deren Zusammenhang mit den Ganglienzellen hier noch nachzuweisen ist, würden also nach der Trennung ihre nervöse Herkunft nicht mehr erkennen lassen. Es mag sehr wohl der Fall sein, daß viele derartige kleine Häufchen mit ihren Fibrillen sich aus solchen ursprünglich größeren Komplexen herausgelöst haben.

Das vorliegende Organ bietet also die Erscheinungen einer bereits etwas früher zurückliegenden, vollzogenen Einwanderung von Bildungszellen. Die diffus in geringer Zahl am medialen Rande spärlich verteilten Bildungszellen, die keine bestimmte Stelle besonders bevor-

zugen, sowie die die Art und Form der die Marksubstanz erstrebenden Sympathogonien mit ihren reifenden Exemplaren deuten darauf hin. Von Bedeutung erscheinen besonders die hier vor allem ersichtlichen Zusammenhänge der verschiedenen Altersstufen der Markzellen mit der nervösen Substanz. Das Mark bietet in diesem Stadium der Entwicklung keine wesentlichen Vorgänge.

Meerschweinchen, 6 Wochen alt. Größter Längsdurchmesser im gefärbten und geschnittenen Organ  $6\frac{1}{2}$  mm, größter Querschnitt 3 mm.

Es erübrigt sich, bei dieser Nebenniere nochmals eine genaue Beschreibung der sämtlichen Schnitte, in die das Organ zerlegt wurde, zu geben. Es seien hier nur die durch das weitere Wachstum bedingten Abweichungen vom vorhergehenden berücksichtigt.

Die Marksubstanz ist, besonders in den zentralen Teilen erheblich breiter geworden. Diese Zone des Markes setzt sich aus 2 Abschnitten zusammen: Eine innere Partie mit chromaffinen Zellen zeigt neben den uns schon bekannten Bildern dieser in Häufchen gelagerten Zellen mit ihrer wechselnden Größe und dem helleren und dunkleren, teils mehr lockerem, teils mehr homogenem Protoplasma, solche, die sich deutlich von ihren benachbarten Zellen abgrenzen. Derartige Gebilde sind ziemlich groß, haben einen hellen bläschenförmigen Kern, ein dunkelbraunes, gleichmäßiges Protoplasma und eine unregelmäßig polygonale Gestalt. Sie liegen besonders am Rande des Bezirkes und vermischen sich hier mit den Zellen, welche die äußere Partie der Marksubstanz bilden. Diese Zellen unterscheiden sich von den eben erwähnten durch ihre kleinen, dunklen Kerne und durch ihr rötliches, nicht chromaffines Protoplasma. Fernerhin sind diese zumeist deutlich voneinander abgetrennt und in ihrer Gestalt und Größe den an sie grenzenden chromaffinen Zellen entsprechend. Zwischen diesen beiden Zonen bestehen an deren Rändern vielfache Untermischungen. Auch reichen die rötlichen Randzellen oft strangförmig in die chromaffine Substanz hinein. Umgekehrt finden sich chromaffine Zellen im Bereiche der äußeren Partie.

Was die Form dieser beiden Zonen anlangt, so ist der innere Abschnitt in den zentralen Teilen des Organs von gleichmäßiger Breite, bildet eine zusammenhängende Partie von Zellen, die näher an den unteren als an den oberen Pol der Nebenniere heranreichen. Die Zellen, welche die chromaffine Substanz umschließen, sind in ihrer Gesamtheit schmaler als diese und bald mehr, bald weniger umfangreich angeordnet. Die chromaffinen Zellen verschwinden in den oberen und unteren Teilen der Nebenniere, um den rötlichen Zellen des äußeren Abschnittes Platz zu machen; diese bilden anfänglich noch eine zusammenhängende Zone, aus der bei steter Verminderung der Zellen, der Verkleinerung des Organs entsprechend, isolierte Zellhäufchen hervorgehen.

Die Gefäßversorgung des Markes ist eine ziemlich reichliche. Eine besondere Ausbildung kleinerer Gefäße ist am unteren Pol, an dem einen Ende der Marksubstanz, vorhanden. Hier kommt ein geradezu schwammartiges Gefüge durch die dicht nebeneinander gelagerten Gefäße zustande, die nur durch die rötlichen, hier besonders scharf voneinander abgetrennten Zellen in Form von Zellbrücken voneinander geschieden werden. Diese Vascularisation findet sich am stärksten in den mittleren Partien der Nebenniere und weist gegen die äußeren Teile zu eine entsprechende Abnahme auf.

Die Zone der Schaumzellen, entsprechend kleiner geworden, bildet eine ziemlich scharfe Grenze gegen die Marksubstanz hin, in Übereinstimmung mit den

Bildern vorher gegangener Schilderungen. Vorwachsende Rundzellstränge von der Peripherie zum Mark sind ebenso, wie Rundzellen innerhalb der Marksubstanz, an vielen Stellen, früheren Beobachtungen entsprechend, nachzuweisen. Doch treten alle diese Bildungen gegenüber denen, wie sie zuvor beschrieben wurden, an Häufigkeit wie Intensität erheblich zurück.

Den äußeren Umfang der Nebenniere setzen die in Häufchen gelagerten Zellen gleichmäßig im ganzen Bereiche des Randes zusammen. Vereinzelt, besonders an der medialen Seite, sind hier Häufchen von Rundzellen nachzuweisen.

Meerschweinchen, 12 Wochen alt. Größter Längsdurchmesser des gefärbten und geschnittenen Organs 7 mm, größte Breite 3 mm.

Die zentralen Abschnitte bieten ein ähnliches Bild wie in der vorher gegangenen Beschreibung: Eine breite innere Zone chromaffiner Zellen, von den Zellen als schmalerer Saum mit dem rötlichen Protoplasma umschlossen, bilden die Marksubstanz. Die Form der nach außen gelegenen nicht chromaffinen Zellen ist der vorigen Schilderung entsprechend. Die gebräunte Anlage, weist ähnlich wie früher, neben deutlich begrenzten, einzelnen Formen auch dichtere Anhäufung von Kernen auf. An solchen Stellen können die Zellen nicht isoliert werden. Das Protoplasma der chromaffinen Zellen ist allgemein etwas lockerer, unter Gebilden mit großen, blasigen Kernen, die zumeist einen großen Protoplasmaleib aufweisen, kommen solche mit kleineren, dunklen Kernen und dem entsprechenden Zelleib vor. Auch Rundzellen sind, in der üblichen Weise angeordnet, nicht allzu selten anzutreffen.

Die gesamte Marksubstanz ist im Bereiche ihres größten Umfanges, der mit den mittleren Organschichten übereinstimmt, noch umfangreicher geworden. An Breitenausdehnung umfaßt sie 2 Dritteile der gesamten Organbreite, jedoch ist das Bild nicht immer ein gleichmäßiges, schmalere Stellen wechseln mit andern ab, die mehr sich in die Quere erstrecken. In der Länge reicht das Mark bis zu den Polen. Am unteren Pol findet sich eine etwas stärkere Verbreiterung, ohne daß hier besondere Veränderungen auffallen.

Die Vascularisierung beschränkt sich vorwiegend auf den chromaffinen Abschnitt, der größere, schmale, längsgerichtete Gefäße, außerdem kleine Gefäße in reichlicher Menge und von wechselnder Gestaltung aufweist. Gegen die Basis zu, nach der sich die chromaffinen Zellen bald vermindern, um schließlich einer zusammenhängenden Zone rötlicher Zellen Platz zu machen, tritt die Gefäßversorgung dementsprechend in den Hintergrund. Ähnliche Verhältnisse treten auch in den oberen Schichten ein, nur bleibt hier ein kleiner Bezirk chromaffiner Zellen am unteren Pol noch längere Zeit erhalten. Unten wie oben tritt schließlich wiederum ein Aufhören der Kontinuität des Markes in Form isolierter, rötlicher Zellhäufchen ein. Im übrigen stimmen die Vorgänge mit den Beobachtungen zusammen, die zuvor an dem Organ des 10 Wochen alten Tieres gemacht wurden.

Was an dem Organ des 6 und 12 Wochen alten Tieres als Unterschied von den bisherigen besonders hervortritt, ist außer der zunehmenden Verbreiterung des Markanteils folgendes: Die, wenn auch nicht scharf ausgeprägte Umgrenzung der chromaffinen Substanz durch eine schmalere Zone der polygonal rötlichen Zellen und das Auftreten von ähnlich gestalteten chromaffinen Zellen an den geschilderten Stellen. Die Gebilde mit dem rötlichen Protoplasma sind an sich nichts Neues. Sie wurden bereits früher, wenn auch nicht in einer derartigen geschlossenen Anordnung, besonders in den Randbezirken der Marksubstanz

beobachtet. Dagegen sind die hier vorhandenen gebräunten Zellen in ihrer scharf umschriebenen Form bisher noch nicht gesehen worden.

Die rötlichen Zellen wurden zuvor, jedoch nicht bei den Organen der ganz jungen, sondern nur bei denen der bereits etwas älteren Tiere, zumeist an der Peripherie des Markes, untermischt mit Bildungszellen verschiedener Altersstufen, aufgefunden. Hier nun nimmt die Zahl jener Zellen erheblich zu. Sie beschränken sich im wesentlichen auf die Peripherie des Markes. An ihrer Innenseite treten gebräunte Zellen mit größerem, hellerem Kern und sonst entsprechender Form auf. Die zentralsten Teile nehmen dagegen die bekannten, in Gruppen gelagerten chromaffinen Gebilde ein.

Wir sehen bei der zuletzt zu schildernden Nebenniere, dem Organ des ausgewachsenen Tieres, daß die Marksubstanz, welche die zentralsten Teile einnimmt und die nach früheren Ausführungen als die am weitesten ausgereifte anzusehen ist, sich in der Hauptsache aus solchen polygonalen Zellen zusammensetzt. Diese Zellen sind dort gleich groß, mit größeren oder kleineren Kernen und einem teils rötlichen, teils deutliche chromaffine Körnchen enthaltendem Protoplasma. Demnach sind, diese Zellen, auf Grund der Beobachtungen an dem ausgewachsenen Tier als chromaffine Zellen oder als deren Vorstufen aufzufassen. Auch nach dem, was sich bei dem Organ des 6 Wochen alten Tieres und schon vorher erkennen ließ, schien dieser Schluß sehr wahrscheinlich: das Auftreten an der Peripherie des Markes im Verein mit Sympathogonien verschiedenen Alters. Bei dem 6 wöchigen Meerschweinchen: Vermehrte Lagerung am Rande (periphere Anordnung jüngerer Zellen) und zentralwärts davon Erscheinen gebräunter, diesen sonst in der Form gleicher Zellen.

Bei diesen polygonalen Gebilden, die bei den allerjüngsten Tieren sich noch nicht nachweisen ließen, um allmählich mit dem Wachstum erst geringgradig, dann immer mehr in Erscheinung zu treten, bis sie schließlich den Hauptteil der Marksubstanz bilden, handelt es sich um Vorformen oder Formen chromaffiner Zellen reifster Art. Auffallend dürfte nur folgendes erscheinen: Bei den jüngeren Tieren finden sich diese reifen Formen spärlich neben einer Menge von chromaffinen, in Häufchen gelagerten Zellen, bei denen in Anbetracht aller Zwischenstufen zwischen diesen letzteren und der lymphocytenartigen Sympathogonien die Mehrzahl der Zellen die reife Form gar nicht erreicht, sondern sich direkt zu den geschilderten Exemplaren umwandelt. Andererseits lassen sich bei dem ausgewachsenen Tiere, innerhalb ausgedehnter Bezirke solcher polygonaler, teils chromaffiner, teils nicht chromaffiner Zellen Anordnungen erkennen, welche Rundzellen mit Übergängen bis zu jenen bekannten Häufchen jener chromierten Bildungen erkennen lassen. Aus alledem geht hervor, daß 2 Prozesse der

Reifung nebeneinander verlaufen können. Ursprünglich, im jugendlichen Alter, tritt überwiegend die Entstehung der in Gruppen angeordneten chromaffinen Zellen aus der sympathischen Bildungszelle ein. Späterhin kommt, anfangs nur geringgradig, dann immer mehr in den Vordergrund sich drängend, jene Heranbildung zu den polygonalen Formen vor. Neben diesem Entwicklungsmodus scheint aber zeit-lebens auch jener erstere bestehen zu bleiben. Ob aus jenen polygonalen Zellen schließlich die in Gruppen gelagerten Gebilde werden können oder ob diese in Gruppen gelagerten Zellen eine Vorstufe der polygonalen sind, ob irgendwelche Unterschiede in der Art der Sekretion vorhanden sind, und aus welchen Gründen die Heranbildung in dem einen oder anderen Sinne erfolgt, darüber lassen sich keine sicheren Angaben machen. In den unteren und besonders in den oberen Schichten der hier zuletzt geschilderten Nebennieren verschwindet die Zahl der gebräunten Zellen, um schließlich völlig den polygonalen, nicht chromaffinen Bildungen den Platz abzutreten. Dies spricht zwar für die schon öfters erwähnte größere Jugendlichkeit jener Bezirke der Marksubstanz gegenüber den zentralen Abschnitten des Organs. Ob sich aber hieraus der Schluß ziehen läßt, daß sich aus diesen rötlichen Exemplaren auch sämtliche chromaffinen Zellen ableiten lassen dürften, erscheint nach dem bisher Gesagten sehr zweifelhaft zu sein.

Im übrigen bieten die letzten Schilderungen nichts, was noch einer besonderen Erwähnung wert wäre. Die Zellstränge der Sympathogonien mit all ihren wechselnden Anordnungen, sowie deren Vorkommen in verschiedenen Stadien der Reife innerhalb der Marksubstanz dürften nichts wesentlich Neues ergeben. Im allgemeinen ist die Menge jener Zellen erheblich zurückgegangen.

So kennzeichnen sich also jene im wesentlichen sehr ähnlichen Stadien der Entwicklung durch eine Zunahme des Markes und vermehrtes Auftreten größerer, abgegrenzter, chromaffiner und nicht chromaffiner Zellen, welche die übrigen chromaffinen Zellen, die den früheren Bildern entsprechen, umschließen.

Ausgewachsenes Meerschweinchen, etwa 9 Monate alt. Größter Längsdurchmesser im gefärbten und geschnittenen Organ  $9\frac{1}{2}$  mm, größte Breite 6 mm.

Bei den Schnitten durch den zentralen Abschnitt der Nebenniere bietet sich folgendes Bild: Die äußerste Peripherie bildet ein schmaler Saum der in Häufchen beisammenliegenden Zellen. Sie bieten die gleiche Anordnung wie früher. Hierauf folgt die Zone der Schaumzellen, die ebenfalls von den vorhergegangenen Beobachtungen keine Abweichungen darbieten. Diese Zone der Schaumzellen, etwa  $\frac{1}{2}$  mm breit, ist nur ein verschwindender Bruchteil der Hauptmasse des Organs, die von der Marksubstanz gebildet wird.

Die Marksubstanz setzt sich aus dicht beisammen gelegenen polygonalen oder länglichen, scharf begrenzten, großen Zellen mit großen, hellen Kernen zu-

sammen. Das Protoplasma dieser Zellen ist zumeist hellrot, doch finden sich, besonders in den inneren Abschnitten, auch Zellen, deren Protoplasma ganz oder teilweise eine hellbraune, leichte Körnelung zeigende Färbung aufweist (s. Abb. 11 c). Gefäße von wechselnder Größe sind überall, bald mehr, bald weniger reichlich, zwischen den Zellen der Marksubstanz vorhanden.

Zwischen diesen Markzellen sind bisweilen Inseln von Zellen eingestreut, die ein etwas anderes Aussehen haben. Eine derartige Anordnung, sie gleichen im wesentlichen einander, stellt sich ungefähr folgendermaßen dar: Kleinere Zellen mit hellen, blasigen, bisweiligen auch dunkleren Kernen mit lockerem, rötlichem oder gleichmäßig gebräuntem Protoplasma liegen in Häufchen von wechselnder Größe beieinander (s. Abb. 11 d). Eine Isolierung der Einzelzelle innerhalb der Häufchen ist im allgemeinen nicht möglich. In dieser Anordnung sind reichlich

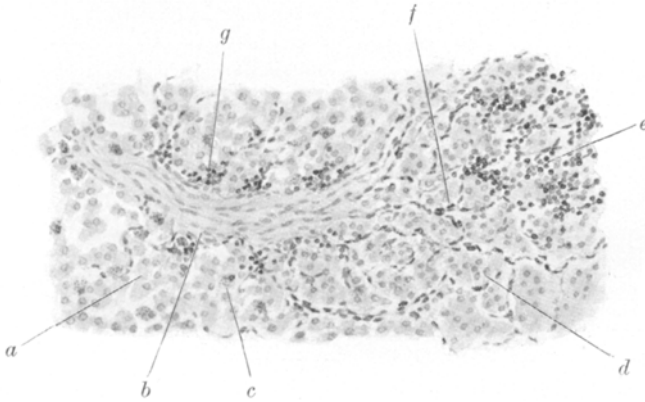


Abb. 11. Aus den zentralen Teilen der Nebenniere des ausgewachsenen, etwa 9 Monate alten Meerschweinchens.

a) Marksubstanz mit großen, polygonalen Zellen mit hellrotem Protoplasma oder; — e) mit solchen, deren Protoplasma eine chromaffine Körnelung aufweist; — b) Nerv, der in — d) eine inselförmige Anordnung von in Häufchen gelegenen, teils chromaffinen, teils nicht chromaffinen Zellen hineinzieht; — e) Rundzellen (jugendliche Bildungszellen) innerhalb von d, besonders in der Umgebung von — f) der Auffaserung des Nerven in einzelne Fibrillen; — g) Rundzellen, die den Nerven geleiten.

kleine, dunkle Rundzellen vorhanden, die in größeren Komplexen von wechselnden, schon oft beschriebenen Formen zwischen den chromaffinen Zellen eingelagert sind (s. Abb. 11 e). Gefäße verschiedener Größe sind zumeist in engem Zusammenhang mit diesen lymphocytenartigen Gruppen nachweisbar.

In diese ganze Anordnung zieht ein größerer Nerv hinein, der seinem ganzen Bau nach deutlich als ein solcher zu erkennen ist (s. Abb. 11 b). Er läßt sich eine Strecke zwischen den großen, polygonalen Zellen (s. Abb. 11 a) verfolgen, mündet dann in die oben geschilderte Bildung ein, zwischen deren Zellen er sich bald nach Aufspaltung in seine Fäserchen (s. Abb. 11 f) zu verlieren pflegt. Der Nerv ist in seinem ganzen Verlaufe von Rundzellen in wechselnder Menge geleitet (s. Abb. 11 g), deren größte Ansammlungen sich nahe seiner Einmündung und Auffaserung innerhalb jenes Zellkomplexes zu befinden pflegen (s. Abb. 11 e). Diese Zellen, die so in Bau und Lagerung von der übrigen Marksubstanz etwas abweichend gestaltet sind, grenzen sich gegen diese ziemlich deutlich ohne sonstige erkennbare Scheidewand ab. Innerhalb eines solchen Bezirkes ist die Vascularisation etwas reichlicher wie in den übrigen Teilen.

Rundzellen um Gefäße kommen auch sonst in der Marksubstanz ohne das Vorhandensein einer inselförmigen Anordnung vor. Auch sind in gleicher Weise von Rundzellen geleitete Nervenfasern manchmal anzutreffen.

Die Marksubstanz nimmt auch in den oberen und unteren Abschnitten der Nebenniere den größten Teil des Organs ein. Nur finden sich hier, im Gegensatz zu den zentralen Bezirken und in Übereinstimmung mit früheren Bildern, in der innersten Zone des Markes bei reichlicher Vascularisation chromaffine Zellen. Diese gleichmäßig gebräunten, meist eng gelagerten und häufig nicht deutlich voneinander trennbaren Zellen haben lockeres Protoplasma und Kerne von wechselnder Größe. Sie sind im Vergleich zu den polygonalrötlichen Zellen, die in großer Ausdehnung um die gebräunten Zellen angeordnet sind, in verhältnismäßig geringerer Menge vorhanden.

Die Gefäßversorgung im Bereiche dieses chromaffinen Bezirkes ist teilweise so reichlich, daß ein geradezu schwammartiges Gefüge in der schon bekannten, geschilderten Form entsteht. Peripherwärts nimmt die Vascularisation ab. Die Abgrenzung der beiden Teile gegeneinander entspricht den früheren Bildern. Rundzellen innerhalb der gebräunten Bildungen sind häufig, kommen auch in den äußeren Partien vor, Stränge und Rundzellen, die vom Rande her gegen das Innere vorwachsen, finden sich in Übereinstimmung mit vorhergegangenen Beschreibungen. Die rötlichen Zellen weisen teilweise eine hellbraune Körnelung ihres Protoplasmas wie in den zentralen Teilen des Organs auf.

Das Wesentliche über die hier vorliegenden Erscheinungen bei der Nebenniere des ausgewachsenen Meerschweinchens wurde schon vorher erwähnt. Die inselförmigen Bezirke entsprechen in der gruppenförmigen Anordnung ihrer chromaffinen Zellen jener geschilderten, mehr dem jugendlichen Organ entsprechenden Phase der Ausreifung. Aus dem von den Sympathogonien geleiteten Nerv, der sich in eine derartige Anordnung hinein erstreckt (s. Abb. 11), sowie aus einer gleichzeitig mit reichlichen Mengen von Bildungszellen erfolgenden Auffaserung in diesem Abschnitt ist die Wahrscheinlichkeit groß, daß die Formen dieses Bezirkes direkt aus den Bildungszellen hervorgegangen sind. Auch die „Zwischenformen“ zwischen Rund- und chromaffinen Zellen lassen den Schluß eines solchen Entstehungsmodus zu, ohne daß ein Zusammenhang mit den umgebenden polygonalen Zellen angenommen zu werden braucht. Bei letzteren ist besonders die in Körnchen eingelagerte chromaffine Substanz auffallend, die bisher als homogene Substanz den Protoplasmaleib erfüllte. Es hängt dies wohl mit den wechselnden und bei diesen Zellformen vielleicht etwas anders gearteten Sekretionsbedingungen zusammen.

Aus dem von Rundzellen geleiteten Nerv, sowie aus den sonstigen Anordnungen von Zellsträngen, die freilich verhältnismäßig spärlich, wenigstens im Vergleiche zu früher, vorhanden sind, erkennen wir, daß die Vorgänge der Einwanderung auch bei dem ausgewachsenen Organ noch fort dauern. Es wird das Beibehalten dieser embryonalen Vorgänge wohl zum Ersatze des zugrunde gehenden und zugrunde gegangenen sezernierenden Parenchyms dienen, das einer Vermehrung durch Zellteilung nicht fähig zu sein scheint.

Auf die übrigen Befunde in diesem Organ, so besonders auf das mehr jugendliche Markgewebe in den oberen und unteren Teilen, wurde schon früher Bezug genommen.

### Zusammenfassung:

Die Resultate dieser Arbeit, die sich nach 2 Richtungen bewegten, sind folgende:

1. Die an der menschlichen Nebenniere beobachteten komplizierten Umbauverhältnisse im Laufe des ersten Lebensjahres, die mit der Markentwicklung in engem Zusammenhang stehen, treffen für die Nebenniere des Meerschweinchens mit Bestimmtheit nicht zu. Das entstehende Markgewebe lagert sich zwischen den Schaumzellen ein, die im Laufe des Wachstums der Marksubstanz allmählich mehr und mehr nach außen gedrängt werden. Erst weitere Untersuchungen an anderen Säugetieren dürften ergeben, ob diese Vorgänge des Umbaus nur dem Menschen eigentümlich sind, oder ob sich hier Zusammenhänge und Beziehungen mit der Markentwicklung von Säugetieren feststellen lassen.

2. Die Ausbildung der Marksubstanz durch Bildungszellen bei der wachsenden Nebenniere zeitigte ausführliche Beobachtungen über die Art und Form, in denen sich dieser Mechanismus abspielt. Es ergab sich auch die durch die Art der Einwanderung bedingte verschiedenartige Entwicklung des Markes in dem gleichen Organ, wie es besonders deutlich sich am Organ des neugeborenen Tieres zeigte. Fernerhin konnten an den verschiedensten Bildern die engen Zusammenhänge der Bildungszellen mit nervösen Elementen dargetan werden. Aus den Beobachtungen durch Serienschnitte offenbarten sich auch die verschiedenen Rundzellenordnungen, wie sie überall angetroffen wurden, als zu den chromaffinen Zellen gehörig. Schließlich ließ sich auch der Nachweis führen, daß die Einwanderung der Sympathogonien nicht nur bei dem wachsenden, sondern auch bei dem ausgewachsenen Organ nachweisbar ist, demnach wohl das ganze Leben hindurch andauert.

Wenn auch die hier zuletzt gewonnenen Resultate nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen, so ist es demnach, besonders nach den Beobachtungen, die teilweise noch strittig, an der menschlichen Nebenniere gemacht wurden, wahrscheinlich, daß viele der gemachten Ergebnisse auch für den Menschen zutreffend sind. Namentlich geht aber aus diesen Erfahrungen hervor, daß die vielfachen Rundzellenanordnungen in der Nebenniere des Menschen, besonders des wachsenden, weit häufiger, als bisher vermutet wurde, nicht entzündlicher Natur, sondern mit Vorgängen der Entwicklung in Beziehung zu bringen sind.



Was die übrigen Einzelergebnisse der Arbeit anlangt, so erübrigt es sich, nochmals darauf hinzuweisen, besonders, da am Ende eines jeden Abschnittes der Beschreibung stets ein kurzes zusammenfassendes Resultat gegeben wurde.

---

#### Literaturverzeichnis.

An Literatur wurde die nämliche wie bei der in Zieglers Beiträgen Bd. 67 erschienenen Arbeit „Entwicklungsstörung und Entwicklungshemmung der Nebennieren bei Addisonscher Erkrankung“ verwendet. Es sei darauf hinverwiesen.

Für die vorliegende Arbeit kam unter den dort gemachten Literaturnachweisen folgendes zur besonderen Benutzung: <sup>1)</sup> Kern, Über den Umbau der Nebennieren im extrauterinen Leben. Dtsch. med. Wochenschr. **21**. 1911. — <sup>2)</sup> Kohn, Das chromaffine Gewebe. Anatomische Hefte **12**, II. Abt. 1902. — <sup>3)</sup> Kohn, Die Paraganglien. Arch. f. mikr. Anat. **62**. 1903. — <sup>4)</sup> Thomas, Über Nebennieren des Kindes und ihre Veränderungen bei Infektionskrankheiten. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **50**. 1911. — <sup>5)</sup> Wiesel, Über Entwicklung der Nebennieren des Schweines, besonders der Marksubstanz. Anatomische Hefte **16**, H. 1. 1900. — <sup>6)</sup> Wiesel, Zur Entwicklung der menschlichen Nebennieren. Centralbl. f. Physiologie **15**. 1902.

---