

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln.—Direktor: Prof. *A. Dietrich*.)

Die Veränderungen der Nebennierenrinde bei Infektionskrankheiten.

Von

Dr. Max Wülfing.

(Eingegangen am 20. Mai 1924.)

Die Nebennierenforschung der früheren Jahre wandte ihr Hauptinteresse dem Mark und seinem spezifischen Produkt, dem Adrenalin, zu. Dagegen hat man in den letzten Jahren das Augenmerk mehr auf die Rinde gerichtet, zumal man mit zunehmender Kenntnis ihres Baues und ihrer Funktion feststellte, daß sie ein lebenswichtiges Organ darstellt, dessen Schädigung und Ausfall die schwersten Störungen und den Tod des Gesamtorganismus zur Folge hat. Daß die Rinde bei den verschiedensten Krankheiten und krankhaften Zuständen, vor allem bei den Infektionskrankheiten, in mehr oder weniger hohem Grade miterkrankt ist, ist schon lange bekannt. Doch beschränkte man sich zunächst darauf, die Änderungen der Lipoidmenge und die größeren Veränderungen der Zellstruktur zu erforschen und fand, daß Infektionen und Intoxikationen eine lipoidaufzehrende Wirkung ausüben (*Kawamura, Albrecht und Weltmann, Hueck, Loeschke, Thomas u. a.*). *Dietrich* brachte dann in seinen Untersuchungen über die Veränderungen der Nebennieren bei Wundinfektionskrankheiten einen neuen Gesichtspunkt, indem er nicht so sehr die Mengenverhältnisse berücksichtigte, als vielmehr besonders die qualitativen, morphologischen Veränderungen des Lipoids hervorhob. Die Ergebnisse seiner Untersuchungen haben weitere Arbeiten zur Folge gehabt, in denen die von ihm erhobenen Befunde teils abgelehnt (*Wolff, Aschoff, Weissenfeld*), teils bestätigt wurden (*Deucher*).

Die vorliegende Arbeit verfolgt nun den Zweck, zu untersuchen, inwieweit die Nebennierenrinde bei den Friedensinfektionen beteiligt ist, und ob sich bei ihnen in ihr ähnliche Veränderungen feststellen lassen, wie sie *Dietrich* bei Wundinfektionskrankheiten beschrieben hat; ferner inwieweit der Grad der Nebennierenveränderung und -schädigung abhängig ist von der Art, Schwere und Dauer der Erkrankung. Wir mußten, um möglichst viele verschiedene Infektionskrankheiten und jede in möglichst großer Zahl untersuchen zu können, alle Lebensalter, vor allem auch das Kindesalter heranziehen, was einen gewissen Nachteil

dem Feldpathologen gegenüber bedeutet, dessen Material von gleichmäßig kräftigen, felddienstfähigen Männern in mittlerem Lebensalter stammte, die bis zur Verwundung durchweg gesund waren, jedenfalls unter einheitlichen Lebensbedingungen gestanden hatten. Uns konnte es infolgedessen nicht darauf ankommen, die absolute Lipoidmenge im einzelnen Falle festzustellen und in Vergleich zu bringen; denn wir wissen, daß sie mit wechselndem Alter und Ernährungszustand sehr großen Schwankungen unterworfen ist.

Ein weiterer Nachteil gegenüber den Kriegsverhältnissen liegt in der weiten Zwischenzeit, zwischen Tod und Sektion im einzelnen Falle. Während sie im Felde oft nur 15 Minuten betrug, währt sie bei uns im allgemeinen wenigstens 24 Stunden. Der Zerfall des Gewebes, vor allem des Markes, ist dann häufig, besonders in Fällen von septischer Allgemeininfektion, schon weit vorgeschritten; auch ist die Chromierbarkeit weitgehend vermindert. Auf sie wurde deshalb kein größerer Wert gelegt. In erster Linie beschäftigte uns das Schicksal des Lipoids.

Wir mußten uns zunächst darüber klar werden, ob wir bei Infektionen, die im Anschluß an eine Operation entstanden oder operativ behandelt wurden, der Narkose, d. h. dem Chloroform, einen schädigenden Einfluß auf die Nebennierenrinde zuschreiben mußten, der die erhobenen Befunde falsch deuten und hinsichtlich ihrer Entstehung unrichtig beurteilen lassen konnte. *Scaglione* fand bei kurzer Chloroformnarkose Lipoidvermehrung, bei langer -verminderung in der Nebennierenrinde von Meerschweinchen. Doch spielen nach *Niemeyer*, der im hiesigen Institut die Frage experimentell nachgeprüft hat, Nebennierenschädigungen bei der Chloroformvergiftung nur eine ganz untergeordnete Rolle. Es kommt höchstens zu einer gewissen Aufsplitterung des Lipoids, wohingegen jeglicher Untergang von Parenchymzellen fehlt. Wir glauben deshalb die Wirkungen der Narkose bei unseren Untersuchungen unberücksichtigt lassen zu können.

Des weiteren galt es, zu entscheiden, inwieweit wir die der Infektion entgegengesetzte Wirkung einer spezifischen Therapie, hauptsächlich bei Diphtherie, zu berücksichtigen hatten. Denn da wir die Nebennierenrinde als einen „besonderen Reaktionsort infektiös-toxischer Körperschädigungen ansehen, an dem am frühesten und schärfsten der infektiös-toxische Charakter einer Erkrankung zum Ausdruck kommt“ (*Dietrich*), so kann man auch vermuten, daß eine spezifische Therapie ebenfalls hier zuerst angreift und das Eintreten der eigentümlichen Rindenveränderungen verhindert, vielleicht auch etwaige leichtere Veränderungen rückgängig zu machen imstande ist. Die Antwort darauf geben die experimentellen Untersuchungen von *Dietrich* und *Kaufmann* aus dem hiesigen Institut, aus denen hervorgeht, daß die Giftwirkung des Diphtherietoxins auf die Nebennierenzellen des Meer-

schweinchens durch die Serumbehandlung nicht verhindert wird, wengleich sie mitunter nicht die Grade erreicht wie bei dem unbehandelten Kontrolltier. Aber auch hier findet man nach einiger Zeit Untergang geschädigter Zellen und Resorptionserscheinungen. Da es sich bei den untersuchten Fällen immer um schwere Erkrankungen gehandelt hat, da sie ja zum Tode geführt haben, brauchen wir also auch auf die Therapie bei Beurteilung der Befunde keine Rücksicht zu nehmen.

Wir fertigten in jedem Falle aus 2 verschiedenen Stellen der in Formol-Müller gehärteten Nebennieren Gefrierschnitte an, die mit Hämatoxylin und Scharlachrot gefärbt wurden, wobei wir keinen konzentrierteren als 50 proz. Alkohol benutzten. Dadurch werden die Lipoide, auf die es uns vor allem ankam, aufs beste zur Darstellung gebracht; auch die übrigen Strukturverhältnisse sind mit genügender Deutlichkeit zu erkennen. Differenziert wurde nur ganz kurz in schwachem Salzsäurewasser. Hierdurch wird die künstliche Erzeugung von Hohltropfen, wie sie *Weissenfeld* vermutet, unbedingt unmöglich gemacht. Teilweise wurde auch die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin und die Oxydasereaktion angewandt.

Die auf diese Weise untersuchten 75 Fälle umfassen von akuten Infektionskrankheiten Scharlach, Masern, Diphtherie, Keuchhusten, Typhus und Ruhr, ferner Peritonitis und akute und chronische Sepsis. Erkrankungen bei Kindern unter einem Jahr wurden nicht berücksichtigt, weil sich im 1. Lebensjahr die Nebennieren noch weitgehend in der Entwicklung bzw. im Umbau befinden (*Thomas*).

Was nun die Veränderungen der Nebennierenrinde angeht, so läßt sich zunächst eine mit der Dauer und Schwere der Erkrankung zunehmende Verarmung an Lipoid feststellen, die bis zum völligen Schwund des Lipoids gehen kann. Lipoidvermehrung, die zum Beginn der Infektion vorkommen soll (*Weltmann*) und die angedeutet auch *Dietrich* bei frischer Peritonitis gesehen hat, kam uns wohl mangels geeigneten Materials nicht zu Gesicht. Die Beurteilung, ob der Lipoidgehalt einer Nebenniere vermindert ist oder nicht, ist oft nicht ganz leicht. Gilt es doch zu berücksichtigen, daß auch schon unter physiologischen Verhältnissen die absolute Lipoidmenge großen Schwankungen unterworfen ist, die durch Alter, Ernährung, Konstitution u. a. bedingt sind. Auch ist zu beachten, daß bei manchen Zuständen und Leiden, z. B. Gravidität, Atherosklerose, chronischer Nephritis, Lebercirrhose, die Nebennierenrinde einen erhöhten Lipoidgehalt aufweist. Werden derartige Kranke von einer Infektionskrankheit befallen, so wird sich vor allem zu Beginn der Krankheit in den Nebennieren die Lipoidverminderung nicht so deutlich zeigen. Man kann 3 Formen des Lipoidschwundes unterscheiden, wie sie in ähnlicher Weise *Landau* als Typen der pathologischen Fettverarmung in der Nebenniere aufgestellt hat:

1. Gleichmäßige Verringerung des Lipoids in allen Zonen der Rinde, derart, daß die Zellen teils nur noch wenige kleine Lipoidtropfen enthalten, teils nur noch feinste Lipoidstäubchen aufweisen, teils schon gänzlich lipoidfrei sind.

2. Relativ normaler Lipoidgehalt in der einen, starker oder gänzlicher Lipoidschwund in der anderen Rindenzone. Häufiger findet sich dabei mehr oder weniger starker Lipoidschwund in der Z. fasciculata bei normalen, oft sogar reichlichen Lipoidmengen in der Z. glomerulosa als der umgekehrte Fall. Auch die Z. reticularis enthält mitunter noch deutliche Lipoidreste bei völligem Fehlen lipoider Substanzen in der Z. fasc. und glom.

3. In der Rinde, vor allem in der Z. fasc., finden sich nur noch einzelne Inseln und Flecken von lipoidhaltigen Zellen, während der übrige größte Teil der Rinde ganz lipoidfrei ist. Das umgekehrte Bild, fleckförmigen Ausfall des Lipoids, insel förmigen Lipoidschwund, wie *Weissenfeld* angibt, haben wir ausgesprochen nicht gesehen.

Irgendeine Gesetzmäßigkeit oder Regel in der Form des Lipoidschwundes konnten wir nicht aufdecken und stimmen darin mit *Weissenfeld* überein.

Gleichzeitig mit zunehmendem Schwund, oft aber auch schon bei noch ganz normalem, reichlichem Gehalt an lipoiden Substanzen weist nun das Lipoid sowie weiterhin der ganze Aufbau der Nebennierenrinde Veränderungen und Umwälzungen auf, die ganz den von *Dietrich* bei Wundinfektionskrankheiten gemachten Feststellungen entsprechen, wie ich mich durch Vergleichspräparate selbst überzeugen konnte.

Als erste Veränderung findet sich eine Aufsplitterung des Lipoids, wodurch das normalerweise ziemlich klare und gleichmäßige Bild der Nebennierenrinde etwas Unruhiges, Zerrüttetes bekommt. Auch wenn der Lipoidgehalt im ganzen noch kaum verringert erscheint, ist diese Veränderung oft schon sehr hochgradig. In der normalen Rindenzelle liegt das Lipoid in Form meist kleiner bis mittelgroßer runder Tropfen; zum größten Teil ist es auch auskristallisiert. Große Tropfen sind selten und etwas Ungewöhnliches (*Aschoff*). Doch schwanken die Angaben über die normale Größe und Zahl der Tropfen außerordentlich. Während *Landau*, *Sisson*, *Wolff*, *Aschoff* u. a. die Feintropfigkeit des Lipoids als das Normale bezeichnen, meinen *Herrmann*, *Kawamura*, *Weltmann*, *Weissenfeld*, *Deucher* u. a., die Tropfen seien normalerweise schon von verschiedener Größe. In zahlreichen Lehrbüchern fehlt überhaupt eine nähere Angabe über die Tropfengröße. Die erste qualitative Veränderung des Lipoids bei den Infektionskrankheiten besteht nun darin, daß die Tropfen an Größe sehr ungleich werden. Einzelne Zellen enthalten noch normal große Lipoidtropfen. Dazwischen finden sich aber in mehr oder weniger großer Zahl Zellen, die nur ganz feine Tröpfchen

aufweisen, die die Zelle entweder ganz ausfüllen oder aber, was häufiger der Fall ist, sich in den Randpartien vorfinden. Kristallinische Aussätzungen zeigt das feintropfige Lipoid gar nicht, was auch von *Deucher* betont wird. Mitunter sind die einzelnen Lipoidteilchen so klein, daß man sie nur noch bei starker Vergrößerung als feinste Stäubchen und Splitterchen erkennen kann. Die Bezeichnung „Aufsplitterung“, die *Dietrich* hierfür gebraucht, ist nur bildlich zu verstehen (s. u.).

Nie findet sich jedoch eine Veränderung allein in reiner Form in der Rinde, wenn auch immer eine bestimmte Veränderung vorherrschend und besonders ausgeprägt ist und dem mikroskopischen Bild ihr für dieses Stadium mehr oder weniger charakteristisches Gesicht gibt.

In den Präparaten, die eine derartige, oft hochgradige Aufsplitterung des Lipoids bei großer Lipoidarmut überhaupt zeigen, fallen uns mitunter Zellstränge auf, in denen das Lipoid noch in normal großen, schön gefärbten Tropfen liegt, die die Zelle aufs dichteste anfüllen. Die Kerne dieser Zellen sind auffallend dunkel gefärbt und erscheinen sehr dicht, pyknotisch. Anscheinend handelt es sich hier um Zellreihen, die aus irgendeinem nicht ersichtlichen Grund reaktionsunfähig sind oder geworden sind.

Bei manchen Infektionen bleiben auch bei längerer Dauer der Krankheit die Veränderungen der Rinde auf diesem Grade stehen, so meist bei Keuchhusten, Masern, Enteritis. Höchstens treten hierbei zuweilen noch geringe Schädigungen an den Zellen selbst hinzu. Die meisten Infektionskrankheiten verursachen dagegen weitere Veränderungen und größere Schädigungen.

Während der Lipoidgehalt der Rinde mehr und mehr abnimmt, die Tröpfchen immer stärker aufgesplittet und vermindert erscheinen, tritt in den noch vorhandenen Lipoidtropfen, und zwar sowohl in den großen wie in den kleinen, eine Veränderung auf, die *Dietrich* als Vakuolisierung der Fetttropfen beschrieben hat. Die Tropfen zeigen statt der normal ganz gleichmäßigen Rotgelbfärbung mit Scharlachrot eine helle, ungefärbte Mitte, bilden also einen rotgelben Ring. Oft ist der rote Lipoidsaum an einer Seite breiter als an der anderen, oder er fehlt an einem Teil der Peripherie ganz, so daß Siegelring- und Halbmondformen entstehen. Bei Färbung mit Eosin nimmt die helle Mitte einen blaßrosa Farbton an. Wir fanden eine solche Vakuolenbildung in zahlreichen Fällen, zunächst fast regelmäßig bei Diphtherie, dann auch bei Peritonitis, Endokarditis und anderen Infektionen. Nicht alle Lipoidtropfen in den Rindenzellen sind vakuolisiert, meist nur ein mehr oder weniger großer Teil. So finden sich die Hohltropfen oft nur vereinzelt zwischen feinsten Lipoidsplitterchen. Häufig aber liegen sie in größeren Gruppen zusammen; und zuweilen zeigt nahezu der ganze noch verbliebene Lipoidrest der Nebenniere diese Veränderung in schönster Klarheit.

Die Vakuolisierung der Lipoidtropfen leitet nun über zu Veränderungen der Rindenzellen selbst. Die Vakuolen, die, wie ihre Färbbarkeit mit Eosin beweist, keine echten Vakuolen, keine Hohlräume sind — es wird darauf noch zurückzukommen sein —, verlieren allmählich ihren rotgelben lipoiden Saum und werden ganz farblose Tropfen, die die Zellen dicht anfüllen. Diese erhalten dadurch ein „wabiges“ Aussehen, wie es *Dietrich* genannt hat. Das ist der eine Weg zur Wabenbildung in der Zelle, der über die Vakuolisierung der Lipoidtropfen geht. Aber auch ein anderer Modus kommt vor, den *Thomas* eingehender beschrieben hat, unabhängig vom Lipoid, in oft ganz lipoidfreien Zellen. Hierbei ist es das Zellprotoplasma selbst, das heller wird als in den gesunden Zellen der Umgebung, krümelig-wolkig aussieht, zuletzt vakuolär oder wabig degeneriert. Gleichzeitig erleidet der Kern Veränderungen. Er verliert seine runde Form, färbt sich nur unvollkommen und schließlich gar nicht mehr. Weiter werden dann die Grenzen der Zellen unscharf; die Zellgruppen bekommen ein ganz unklares, trübes, verwaschenes, schmutzig-braunes Aussehen, und der geschädigte Zellkomplex fällt schnell dem endgültigen Untergang anheim. Die Zellschädigung tritt immer am frühesten und stärksten in Erscheinung in den äußeren Teilen der Z. fasc., und zwar vor allem in den vorderen Abschnitten, in denen die Marksubstanz breiter ist. Daß wir die wabige Degeneration der Rindenzellen nur selten deutlich und in größerem Umfange sehen, liegt daran, daß dieser Zustand augenscheinlich postmortal sehr schnell in weiteren Zerfall übergeht, andererseits auch intravital rasch in das nächste Stadium fortschreitet.

Dieses Stadium, die rasche Folge der wabigen Degeneration und des körnigen Zerfalls der Zellen, stellt die Bildung von drüsähnlichen Räumen dar. *Thomas* beschreibt den Vorgang folgendermaßen: „Wenn aus der Mitte einer etwas breiteren Säule eine oder mehrere Zellen zugrunde gegangen waren, so entstand ein Hohlraum, in welchem noch Reste von Zellen vorhanden waren.“ Ähnlich schildert ihn auch *Stoerck*. Einzelne, mitunter auch nur eine Wabenzelle oder körnig zerfallene Zellen mit mehr oder weniger beträchtlichen Lipoidresten liegen in einem Hohlraum, um den sich wohlerhaltene Zellgruppen befinden, so daß der Eindruck entsteht, als sähen wir Drüsenumina mit Inhalt vor uns. Das Lipoid der die Drüsenwand bildenden erhaltenen Zellen der Rinde ist meist fein aufgesplittet, zeigt mitunter auch einzelne Hohltropfen. Der Vergleich wird noch deutlicher, wenn die in der Lücke liegenden Zellen zerfallen und im Innern des drüsähnlichen Raumes nur noch körniger Detritus und kleine Lipoidrestchen liegen. Wie die wabige Degeneration und der körnige Zerfall der Zellen ist auch die Ausbildung dieser Drüsenumina am stärksten in den äußeren Teilen der Z. fasc. Sie erreicht hier mitunter so hohe Grade, daß ein Hohlraum

neben dem andern liegt, jeder meist nur noch von einer einfachen Reihe erhaltener Rindenzellen umgeben.

Vereinzelt sahen wir im Zwischengewebe der Z. ret., die im allgemeinen nur geringe Zerfallserscheinungen zeigt, mit Hämatoxylin dunkelblau gefärbte Körperchen liegen, meist von rundlicher Form, mitunter auch keulen- oder hantelförmig. Es handelt sich dabei wohl um Myelinfiguren, die aus untergegangenen Kernen gebildet sind und die entstehen, wenn der Zellzerfall nicht zu rasch und stürmisch vor sich geht.

Parallel mit den Erscheinungen an den Parenchymzellen laufen Veränderungen auch im Zwischengewebe. In erster Linie und schon frühzeitig fallen sie an den Endothelien der Rindencapillaren auf. Wir finden einzelne oder mehrere feine Lipoidtröpfchen in den Endothelien, meist nur in einzelnen Zellen, mitunter auch in mehreren hintereinander. Es kommt weiterhin zu Schwellungszuständen der Endothelien, zur Abrundung der ursprünglich langspindeligen Form und schließlich zur Lösung einzelner Zellen, die sich dann über und über mit Lipoidtröpfchen beladen und das Bild der „Körnchenzellen“ oder „Maulbeerzellen“ darbieten. Diese Zellen fallen uns besonders dort auf, wo das Gewebe sonst vollständig lipoidfrei ist. Wir finden sie einmal häufig im Zwischengewebe der Z. ret., dann auch im Innern der drüsenaartigen Räume, wo sie als Resorptionszellen oft ihre schönste Ausbildung erlangen und ganz charakteristische Bilder zeigen.

Von anderen Veränderungen, die die Rinde betreffen, ist das Ödem zu erwähnen, das wir in fast allen Fällen in mehr oder weniger hohem Grade feststellen konnten. Es drängt die Zellsäulen der Z. fasc. breit auseinander und ist dadurch gut zu erkennen. Auch *Weissenfeld* bezeichnet es als ein fast regelmäßiges Vorkommnis, desgleichen *Deucher*. Wir haben es bei Scharlach und Sepsis ebenfalls nicht vermißt, konnten aber nicht den Eindruck gewinnen, daß es hierbei etwas Eigentümliches und besonders Typisches darstellt, wie *Thomas* annimmt.

Des weiteren findet man das Gefäßsystem in den verschiedensten Graden beteiligt. Hyperämie läßt sich in mehr oder weniger hohem Maße sehr häufig feststellen. Auch Blutungen sind keineswegs selten, vor allem an der Markrindengrenze und im Mark selbst. Ihre Größe ist sehr wechselnd von kleinsten Blutaustritten bis zu schon makroskopisch sichtbaren Blutungen. *Deucher* fand ebenfalls Hyperämie und Extravasate. Wir sahen Blutungen vor allem sehr häufig bei Sepsisfällen. Während man bei der experimentellen Infektion von Meerschweinchen mit Diphtheriebacillen neben sulzigem Ödem an der Einstichstelle und Pleuraexsudat, Hyperämie und Blutungen der Nebenniere als etwas Charakteristisches und Regelmäßiges bezeichnet, vermißten wir solche in zahlreichen Fällen natürlicher Infektion mit Diphtheriebacillen vollständig.

Bei Peritonitis und septischen Allgemeinerkrankungen, seltener bei anderen Infektionen, finden wir oft Haufen von Stäbchen und Kokken in den Capillaren.

Nicht sehr häufig sind Thromben. Sie bestehen in der Regel aus Blutplättchen und Fibrin. Dagegen bilden fädige, netzartige Gerinnungsfiguren in den Capillaren vor allem des Markes keinen seltenen Befund. Sie scheinen besonders häufig zu sein bei septischen Erkrankungen.

Einiges ist noch zu sagen über die von *Dietrich* erwähnten kugeligen, tropfigen Gebilde in den Capillaren des Markes und der Markrindengrenze. Wir fanden sie zu wiederholten Malen in mehr oder minder großer Zahl. Doch handelt es sich augenscheinlich um ziemlich labile Bildungen, die rasch nach dem Tode zerfallen und verschwinden. Wir sahen sie nämlich nur in im ganzen guterhaltenen Nebennieren. Es handelt sich bei ihnen keineswegs um Lücken und Hohlräume, sondern um echte, mattglänzende Tropfen, die in den größeren Markgefäßn mitunter zusammenfließen. Bei Hämatoxylinfärbung nehmen sie zuweilen einen leichtbläulichen Farbton an.

Im Zwischengewebe sind Herde von Zellen keineswegs selten, vor allem in der Z. ret., dann auch in der Z. fasc. und im Mark, hier besonders pericapillär. Sie erreichen oft beträchtliche Größe. In der Mehrzahl bestehen sie aus runden Zellen mit einem runden, meist sich ziemlich intensiv färbenden Kern. Sie besitzen gewöhnlich die Größe von Lymphocyten, mitunter auch von Plasmazellen und Mastzellen. Unter sie gemischt finden sich häufig ovale und spindelige Elemente. Wir sahen diese Monocytenhäufchen vornehmlich bei Endokarditis, Peritonitis sowie akuter und chronischer Sepsis. Bei chronischen Infektionen, besonders wieder bei Endokarditis, bemerkten wir häufig im Zentrum der Zellherdchen meist grobkörniges Pigment, und zwar gewöhnlich extracellulär liegend. Zum Teil geben diese Krümel die Eisenreaktion und erweisen sich damit als Hämosiderin. Zum anderen Teil aber fällt die Eisenreaktion negativ aus. Die Bröckel färben sich in diesem Fall bei Hämatoxylin-Scharlachrotfärbung gelbrot bis gelbbraun.

Eine Tatsache, auf die *Paunz* hinweist, können auch wir bestätigen, nämlich die große Seltenheit von leukocytären Infiltraten und von Abscessen. Auch *Deucher* betont das fast völlige Fehlen emigrativer Infiltration. Wir haben Leukocytenansammlungen nie gesehen, auch nicht in Fällen von Sepsis und Osteomyelitis, die multiple Abscesse in Lungen, Nieren und anderen Organen aufwiesen und bei denen sich zahlreiche Bakterienhaufen in den Nebennierenkapillaren fanden.

Einen gewissen Abschluß der Veränderungen der Nebennierenrinde stellen Bilder dar, in denen die Rinde nahezu vollständig ihres Lipoides beraubt ist. Auch selbst aus den Endothelzellen ist es bis auf minimale

Reste wieder verschwunden. In den äußenen Teilen der Z. fasc. sind die Zellen sämtlich unscharf begrenzt, ihr Protoplasma hat schmutzigbraune verwaschene, Farbe. Die Kerne sind nur wenig gefärbt, großen teils fehlen sie. Zahlreiche große Drüsenträume mit Zellresten und Detritus im Zentrum vervollständigen das Bild des gänzlichen Umbaues der Rinde. Dieser Endzustand bedeutet eine so hochgradige Schädigung der Nebennierenrinde durch die Infektion, daß sie absolut funktionsunfähig geworden ist.

Nach Beschreibung der Befunde, die wir an der durch Infektion geschädigten Nebennierenrinde erheben konnten, sei nunmehr noch auf einige Punkte etwas näher eingegangen.

Auffallend ist, daß die Z. glom., in deren Zellen man normalerweise nur wenige Lipoidtropfen findet, oft sehr reichlich Lipoid enthält, während es in den anderen Rindenzenen mehr oder weniger deutlich verringert ist. *Landau* hat dasselbe bemerkt bei Puerperalsepsis und anderen septischen Erkrankungen jugendlicher weiblicher Individuen. Es handelt sich wohl um eine ausgleichend erhöhte Tätigkeit der Z. glom., die zum Ersatz eintritt für die in ihrer Funktion geschädigten Z. fasc. und ret. Auch *Landau* betrachtet den reichlichen Lipoidgehalt als Zeichen der Regeneration. Ebenso sieht *Sternberg* die Z. glom. als die Keimschicht der Rinde an, die in der Gravidität eine echte Hyperplasie erfährt. Wenn *Deucher* beobachtet hat, daß der Lipoidschwund am frühesten in der Z. glom. und ret. in Erscheinung tritt, so widerspricht das nicht unbedingt unserer Auffassung, denn den oft relativ sehr reichlichen Lipoidgehalt der Z. glom. möchten wir als etwas Sekundäres, als die Folge der erhöhten Tätigkeit dieser Schicht auffassen; ihr kann natürlich sehr wohl ein Stadium der Lipoidverminderung wie in den übrigen Zonen vorausgehen, wofür auch manche unserer Beobachtungen sprechen. — Ferner ist bemerkenswert, daß der Lipoidschwund am frühesten und am stärksten in den äußenen Teilen der Z. fasc. in Erscheinung tritt, die doch in normalen Fällen die größten Lipoidmengen enthalten. Diese Teile sind oft schon vollständig lipoidfrei, wenn die inneren sowie die Z. ret. noch ganz ansehnliche Lipoidmengen aufweisen. Es steht diese Beobachtung im Gegensatz zu der von *Deucher* gemachten, wonach die peripheren Teile der Z. fasc. am längsten lipoidhaltig bleiben.

Ob es sich bei der von uns als „Aufsplitterung“ bezeichneten Verkleinerung der Lipoidtropfen um eine wirkliche Aufsplitterung der normalen Lipoidtropfen oder um ein Kleinerwerden derselben handelt, was *Aschoff* annimmt, läßt sich wohl kaum entscheiden. *Wolff* erkennt keine Aufsplitterung des Lipoids an, sondern nur eine Kleinheit der Tropfen, die er als normal ansieht. Auch *Deucher* meint, daß es sich bei

der Aufsplitterung lediglich um eine Verkleinerung, einen Schwund präexistenter Lipoidtropfen durch den Krankheitsprozeß handelt. Wenn wir trotzdem von Aufsplitterung sprechen, so wollen wir damit keineswegs über das Zustandekommen derartiger Bilder etwas sagen, sondern möchten diesen Ausdruck nur als einen beschreibenden gebrauchen. Es sieht eben genau so aus, als ob die Lipoidtropfen in feinste Stäubchen und Splitterchen zersprungen wären. Ähnliche Bilder, wenn auch meist nicht so auffallend, bietet oft die ganz feintropfige Verfettung der septischen Leber. Es scheint auch, daß die Rindenzelle der Nebenniere die Fähigkeit, normal große Lipoidtropfen zu bilden, verloren hat, da wir oft Zellen ganz vollgestopft mit feinsten Tröpfchen sehen. Wo sie dagegen nicht vollständig angefüllt sind, nimmt das Lipoid nur die Randteile der Zelle ein, so daß also um den Kern herum ein vollkommen lipoidfreier Hof sich findet. *Dietrich* sieht als Ursache für diese Lagerung ein Mißverhältnis von Umsetzung und Zufuhr an, wobei bald Steigerung der ersteren, bald Verminderung der letzteren überwiegen kann. Vielleicht spielt auch eine vermehrte Ausschwemmung und Resorption des Lipoids mit, wofür die Veränderungen an den Capillarendothelien sprechen, von denen oben die Rede war.

Sehr umstritten sind die sogenannten Hohltropfen, die wir beim Schwinden des Lipoids häufig finden. *Dietrich* hat gezeigt, daß es sich hierbei keineswegs um bloße Lücken handelt, sondern um etwas Substantielles, das sich mit *Eosin schwach rosa* färbt, nicht, wie *Weissenfeld* schreibt, stark. Wir dürfen diese Bildungen nicht als eine für eine bestimmte Infektion charakteristische Veränderung ansehen, sondern allgemein als einen höheren Grad der Schädigung des Lipoidstoffwechsels. *Weissenfeld* vermutet, daß es sich um Kunstprodukte handelt. Auch *Wolff* erklärt den häufigen Befund von Vakuolen als Artefakte. Dagegen betont *Deucher*, der eine ähnliche Technik anwandte wie wir, daß es sich keineswegs um künstlich erzeugte Gebilde handelt. Er weist ebenfalls auf ihre Färbbarkeit mit *Eosin* hin. Wie wir die künstliche Erzeugung von Hohltropfen zu vermeiden gesucht haben, ist schon oben gesagt. Das normale Lipoid färbt sich bei der von uns angewandten Methode immer ganz gleichmäßig rotgelb, ohne daß je ein Tropfen ein ungefärbtes Zentrum zeigt. Ausdrücklich bemerkt sei auch noch, daß sich selbst bei ausgedehntester Vakuolenbildung in den Lipoidtropfen der Nebennierenrinde niemals eine solche in den Fetttropfen des die Nebennieren umgebenden Körperfettes fand, wie in dem von *Weissenfeld* mitgeteilten Fall. *Deucher* vermutet, daß die als Hohltropfen oder Ringformen imponierenden Gebilde die „Matrixkörper“ des Lipoids darstellen, die sichtbar werden, nachdem die sie umgebenden Lipoidhüllen geschwunden sind. Er fußt mit dieser Erklärung auf Anschauungen, die auch von *Aschoff*, *Sternberg* und *Landau* geteilt

werden. Wenn aber die Rinde, wie das häufig der Fall ist, nur feinste Lipoidstäubchen und -splitterchen enthält und auch bei langem Suchen kein Hohltropfen, keine Vakuole zu entdecken ist, so müssen wir uns doch fragen, wo denn hier die Matrixkörner geblieben sind. Sind die etwa auch zerfallen? Dann müßte man doch noch Reste von ihnen finden. Wir sind deshalb anderer Ansicht und glauben, daß die Vakuolusbildung eine durch die Einflüsse der Infektion bedingte Umwandlung des Lipoids selbst darstellt.

„Wabenzellen“ fand Dietrich bei Peritonitis, Gasödem, akuter und chronischer Sepsis. Er will sie nicht etwa als nur für Sepsis geradezu charakteristischen, d. h. regelmäßigen Befund angesehen wissen, wie Aschoff meint, wohl aber als eine Zellschädigung, die von einer gewissen Schwere und Zeitdauer einer Nebennierenschädigung abhängig ist. Thomas beschreibt körnigen Zerfall von Zellen bei Scharlach und septischen Infektionen, vakuoläre Degeneration bei Diphtherie. Sicherlich sind beide nur eine verschiedene Form, ein verschiedenes Stadium derselben hochgradigen Protoplasmaschädigung, die schnell zum endgültigen Tod der Zelle führt. Der Zustand geht augenscheinlich postmortal rasch in weiteren Zerfall über; und so kommt es, daß wir in unseren Präparaten selten die wabige Degeneration der Rindenzenellen in voller Deutlichkeit sehen, sondern meist nur mehr oder weniger klare Andeutungen derselben. Die Zeit zwischen Eintritt des Todes und Fixierung des Organs ist eben in den meisten Fällen zu lang. So erklären sich wohl auch die negativen Befunde Wolffs bei Gasödem und Weissenfelds, dessen Material zudem insofern mangelhaft war, als er Fälle von Scharlach und Diphtherie überhaupt nicht zur Verfügung hatte. Deucher hat dagegen bei größerem Material wiederholt vakuoläre und wabige Degeneration gesehen, gelegentlich auch körnigen Zerfall von Zellen.

Die „Körnchenzellen“ oder „Maulbeerzellen“ entstehen in der Hauptsache aus geschwellten Capillarendothelien, die sich aus dem Verbande gelöst haben. Sie dienen dem Abtransport der Zelltrümmer sowie der Lipidreste, die aus den zerfallenen Zellen frei geworden sind. Sie sind also „Resorptionszellen“. Es ist aber keineswegs nötig, daß sie immer aus Endothelien entstehen, sondern ebenso auch möglich, daß bindegewebige Wanderzellen, die Histiocyten Aschoffs, sowie Leukozyten an ihrer Bildung beteiligt sind. Einen wie großen Anteil an der Resorption wir den einzelnen Zellarten zuschreiben müssen, läßt sich schwerlich beurteilen. Doch dürfen wir wohl der Tätigkeit der Leukozyten, also der hämatogenen Wanderzellen, in der Nebennierenrinde keine allzu große Bedeutung zurechnen; dazu sehen wir sie zu selten, wie sie auch in den Zellherdchen des Zwischengewebes vollständig fehlen. — Im Gegensatz zu Wolff, der den Lipoidgehalt der Gefäß-

endothelen als den normalen Filtrationsprozeß der Lipoide vom Blut in die Rindenzellen und umgekehrt ansieht, halten wir die Endothelverfettung, wenigstens in den hohen Graden, wie sie uns bei Infektionskrankheiten zu Gesicht kommen, für etwas Pathologisches. *Deucher* hat bei Infektionen oft auch pralle Anfüllung der Capillarendothelen mit feinen und feinsten Lipoidtröpfchen gesehen, in normalen Nebennieren dagegen nicht. Wir halten die Verfettung, wie schon oben ausgedrückt, für einen resorptiven Vorgang, bestehend in einer Aufnahme von Lipoidresten, die aus den benachbarten untergehenden Zellen stammen. Wir glauben nicht, daß es sich nur um eine Aufnahme von Lipoid handelt, das aus der Blutbahn zugeführt ist und das in den Endothelzellen nur deshalb abgelagert wird, weil die geschädigten und untergehenden Rindenzellen zur Aufnahme nicht mehr fähig sind.

Beim Befund von Bakterienhaufen in den Nebennierencapillaren ist immer zu berücksichtigen, daß die Bakterienherde durch agonales und postmortales Wachstum der Keime sich im Präparat größer darstellen, als sie im Leben waren. Auch das gänzliche Fehlen stärkerer Gewebsreaktion (Leukocyteninfiltrate) läßt auf die postmortale Entstehung der meisten Bakterienhaufen schließen. — Die fädigen, netzartigen Gerinnungsfiguren in den Capillaren, vor allem des Markes, faßt man gern als postmortale Bildungen auf. Wir glauben dagegen, daß es sich um intravital oder spätestens agonal entstandene Gebilde handelt. Es ist sonst nicht einzusehen, weswegen diese Gerinnungsfiguren nur vereinzelt und nicht allgemeiner in den Capillaren auftreten. Für ihr Zustandekommen müssen augenscheinlich bestimmte Vorbedingungen gegeben sein, die nur bei Infektionen erfüllt sind. In normalen Nebennieren findet man derartige Gerinnungsbilder nicht.

Über die Entstehung und die Bedeutung der tropfigen Gebilde, die man ähnlich gelegentlich in den Lebercapillaren bei Sepsis und anderen Zuständen erhöhter Funktion findet, konnten wir zu keiner festen Anschauung gelangen. Daß die Tropfen in den Nebennierencapillaren Produkte der Endothelien darstellen, erscheint uns wenig wahrscheinlich. Wir haben jedenfalls niemals derartige Gebilde in Endothelzellen gesehen, wie überhaupt diese keine so hochgradigen Schwellungszustände und anderweitigen Veränderungen im allgemeinen zeigen wie in der Leber. Um hyalines, gallertiges Fibrin handelt es sich bei diesen tropfigen Gebilden auch nicht; die Fibrinfärbung fällt negativ aus. Ebenso konnten wir keine Beziehungen feststellen zu den Hohltropfen in den Lipoiden. Sie sind keineswegs an Stellen ausgesprochener Vakuolisierung der Lipoidtropfen zahlreicher; auch fehlen alle Übergangsbilder. Desgleichen stehen diese Bildungen in keiner Beziehung zu Blutungen, in deren Umgebung sie nicht häufiger sind als an anderen Stellen. Ihr

ausschließliches Vorkommen an der Markrindengrenze und im Mark selbst läßt annehmen, daß sie aus irgendeiner nicht näher bestimmbarer Wechselwirkung von Rinde und Mark entstehen. Wir glauben, daß es sich bei diesen Gebilden um eine blaßtropfige, geloide Ausfällung aus dem Blutserum handelt. Vielleicht stellen sie die ersten Anfänge der Thrombose dar, was allerdings einstweilen nur eine Vermutung ist.

Die Zellherdchen, die sich häufig im Zwischengewebe finden, wurden früher meist als echte Lymphocytenhäufchen angesehen; jetzt betrachtet man sie anders. *Paunz* hat sie neuerdings eingehend untersucht. Ohne näher auf seine Ausführungen einzugehen, sei hier nur mitgeteilt, daß er die weitaus größte Zahl der Zellherde — ganz abgesehen natürlich von den Zellhaufen, die sich aus Sympathicusbildungszellen zusammensetzen — als an Ort und Stelle entstehend vom Zwischengewebe oder retikulo-endothelialen Apparat der Nebenniere ableitet und annimmt, daß die verschiedenen Formen nur verschiedene Altersstadien einer grundsätzlich übereinstimmenden Reaktion darstellen, deren auslösendes Moment Nekrose, Zerfall und parenterale Resorption von körpereigenen oder körperfremden Eiweißstoffen bilden. Im Zentrum dieser Zellherde finden sich mitunter, wie oben erwähnt, Krümel und Bröckel, die nicht die Eisenreaktion geben, also kein Hämosiderin sind. Wir glauben, daß es sich hier um Reste von Lipoid handelt, die aus untergegangenen Zellen liegengeblieben sind, vielleicht um Lipofuscin; und es liegt die Annahme nahe, daß die Zellherdchen als Reaktion darauf entstanden sind. Wir halten uns vor allem auch deswegen zu dieser Annahme berechtigt, weil wir mitunter im Zwischengewebe, besonders an der Markrindengrenze, klecksartige Anhäufungen von Lipoidmassen sehen, als solche durch Form und Färbung unzweideutig zu erkennen, in deren Umgebung Monocyten angesammelt sind, meist ziemlich diffus liegend, mitunter auch gleichsam einen Saum um das Lipoid bildend. Beim weiteren Schwinden und Zerfallen dieser Lipoidhaufen bleiben dann als Überreste die beschriebenen Krümchen liegen. *Paunz* erwähnt zwar auch das Vorkommen von Fetttröpfchen in den Zellherden, ohne sie aber für die Entstehung der Zellansammlung heranzuziehen. Wir möchten deshalb seine oben angeführte Erklärung dahin erweitern, daß nicht nur Eiweißstoffe, sondern ebenso im Zwischengewebe liegende Lipoidreste und -trümmer als auslösendes Moment für die Bildung der Zellherde verantwortlich zu machen sind.

So bewegen sich also die Veränderungen der Nebennieren durch den Einfluß der Infektion in demselben typischen Formenkreis, den *Dietrich* beschrieben hat und der sich, angefangen von Aufsplitterung des Lipoids,

über Hohltropfenbildung, wabige Degeneration und Bildung drüsennäherlicher Räume erstreckt bis zu Bildern, in denen jegliches Lipoid fehlt, die Zellen selbst in großer Zahl zugrunde gegangen und auch die zeitweise starken Aufsaugungsvorgänge ganz wieder zurückgetreten sind. Dabei zeigt sich der Zirkulationsapparat in der verschiedensten Weise beteiligt durch Ödem, Hyperämie, Blutungen, Kugelbildungen, Gerinnungsfiguren und Thrombosen. Keine dieser Veränderungen ist etwa für eine bestimmte Infektionskrankheit charakteristisch. Darin geben wir *Wolff* recht, wenn er bei Gasödem keine typischen Veränderungen der Nebennierenrinde fand. Die Veränderungen sind eben nicht typisch oder charakteristisch nur für Gasödem, sondern finden sich bei allen Infektionskrankheiten mehr oder weniger deutlich ausgeprägt. Wir stimmen auch *Deucher* durchaus bei, der bei Peritonitis rascheres und stärkeres Auftreten aller Erscheinungen sah als bei Sepsis, bei der das Bild sehr wechselnd ist. Die verschiedenen Grade der Lipoidverarmung und der Zellschädigung erklären sich eben, wie auch *Weltmann* betont, durch die verschieden lange Dauer der Erkrankung, die wechselnde Stärke der Giftwirkung und die individuell verschiedene Widerstandsfähigkeit und Disposition des Gesamtorganismus. Aber der Grad der Veränderungen läßt doch einen ziemlich weitgehenden Schluß zu auf die Art und Schwere des infektiös-toxischen Prozesses. Die starken Veränderungen, die die Nebennierenrinde erleidet, lassen uns dieselbe als einen „besonderen Reaktionsort infektiös-toxischer Körperschädigungen“ betrachten (*Dietrich*). Da die Zerstörung der Rinde aber den Ausfall einer für den Körper lebenswichtigen Funktion bedeutet, die in der Bindung und Unschädlichmachung giftiger Substanzen besteht, sind wir durchaus berechtigt, den Tod bei Infektionskrankheiten in manchem Falle mit zu beziehen auf die tiefgreifenden Schädigungen der Nebenniere und ganz besonders ihrer Rinde.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Aschoff, L.*, Kriegspathologische Tagung Berlin 1916. — ²⁾ *Deucher, G. W.*, Veränderungen der Nebennierenrinde bei Peritonitis und Sepsis. Arch. f. klin. Chirurg. **125**. 1923. — ³⁾ *Dietrich, A.*, Die Nebennieren bei den Wundinfektionskrankheiten. Zentrabl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **29**. 1918. — ⁴⁾ *Dietrich, A.*, u. *E. Kaufmann*. Die Nebennieren unter Einwirkung von Diphtherietoxin und Antitoxin. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **14—22**. 1921. — ⁵⁾ *Herrmann*, Inaug.-Diss. Tübingen 1905. — ⁶⁾ *Kawamura*, Die Cholesterinverfettung. Jena 1911. — ⁷⁾ *Landau, M.*, Die Nebennierenrinde. Jena 1915. — ⁸⁾ *Niemeyer, R.*, Über Nebennierenveränderungen bei experimentellen Vergiftungen und Verbrühungen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **14—22**. 1921. — ⁹⁾ *Paunz, Th.*, Über die Rundzellenherde der Nebenniere. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **242**. 1923. — ¹⁰⁾ *Scaglione, S.*, Die Drüsen mit Innensekretion bei der Chloroformnarkose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **219**. 1915. — ¹¹⁾ *Sisson, W. R.*, Zur Frage der Grawitz-

schen Tumoren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **49**. 1910. — ¹²⁾ *Sternberg, H.*, Die Nebenniere bei physiologischer (Schwangerschaft-) und artifizieller Hypercholesterinämie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **60**. 1915. — ¹³⁾ *Thomas, E.*, Über die Nebenniere des Kindes und ihre Veränderungen bei Infektionskrankheiten. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **50**. 1911. — ¹⁴⁾ *Thomas, E.*, Zur Pathologie der Nebennieren. Mit einer Anmerkung von *Aschoff, L.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**. 1923. — ¹⁵⁾ *Weissenfeld, F.*, Zur Pathologie der Nebenniere. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **70**. 1922. — ¹⁶⁾ *Weltmann, O.*, Das doppelbrechende Lipoid der Nebenniere. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **56**. 1913. — ¹⁷⁾ *Wolff*, Statistisches und Bakterioskopisches zur Gasödemfrage. Kriegs- und Konstitutionspathologie **10**. Jena 1922.
