

(Aus dem Laboratorium für Pathologische Anatomie des Staatsinstitutes der medizinischen Wissenschaften, Leningrad. — Vorstand: Professor *Th. Ssysojew.*)

Über die Störungen des Lipoidstoffwechsels in der Nebennierenrinde bei örtlichen Schädigungen.

Experimentelle Untersuchungen.

Von

Dr. Maximilian Mandelstamm,

Assistent.

(Eingegangen am 20. Januar 1927.)

Die lipoiden Substanzen der Nebennierenrinde stellen ein Untersuchungsobjekt dar, welchem seit langem eine große Zahl von Untersuchungen gewidmet worden ist. Dieselben hatten zumeist den Zweck, die Rolle der Nebennierenrinde im Lipoidstoffwechsel, besonders in bezug auf die Cholesterinester zu begründen und die Schwankungen im Gehalte an diesen Stoffen bei verschiedenen allgemeinen Zuständen zu verfolgen (*Landau, Wacker und Hueck, Weltmann, Krylow, Bernard et Bigart* u. v. a.). Die Ergebnisse sind allbekannt, und es erübrigt sich wohl, hier ausführlicher auf sie einzugehen.

In vielen dieser Arbeiten vermißt man aber eine eingehendere Beschreibung jener morphologischen Veränderungen, die bei den betreffenden Schwankungen des Lipoidgehaltes beobachtet wurden. Dieser Umstand fällt besonders in die Augen, wenn es sich um krankhafte Zustände handelt, wo man in den Nebennieren größere Veränderungen erwarten könnte. Diese Seite der Frage wurde nur in den letzten Jahren untersucht (*Dietrich, Aschoff, Wülfing* u. a.), wobei es sich herausstellte, daß beim Schwunde der Lipoiden die Tröpfchen in den Zellen bestimmte Veränderungen erleiden. Die Rolle der einzelnen Arten von lipoiden Substanzen ist in diesem Vorgange noch nicht endgültig gelöst.

Alle erwähnten Arbeiten beziehen sich auf das Verhalten der Nebennieren bei Vorgängen, die den gesamten Organismus betreffen, speziell bei Infektionen. Das Verhalten der Lipoiden bei Eingriffen, die die Nebenniere allein treffen, wurde bisher noch nicht untersucht. Es ist aber klar, daß das Studium eines lokalen Vorganges für das Verständnis der Stoffwechselstörungen ziemlich wichtig sein könnte, da es dabei möglich wäre, die örtlichen Bedingungen näher zu verfolgen und die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Vorgängen genauer festzustellen. Dieses

scheint besonders der Fall zu sein, wenn man nicht nur den Lipoidschwund, sondern auch eine Vermehrung der Lipide untersuchen wollte. Die morphologische Seite des letzten Vorganges ist noch sehr wenig geklärt, er wurde ausführlicher nur von *Ssyssojew* bei seinen Untersuchungen über die Blutbildung in der Nebenniere beschrieben. Laut seinen Befunden ist zu schließen, daß auch die Lipoidvermehrung ebenso wie der Lipoidschwund eine pathologische Erscheinung darstellen kann. Auch hier ist die Rolle der verschiedenen lipoiden Substanzen nicht geklärt.

Man könnte deshalb erwarten, daß systematische Untersuchungen über das Verhalten der lipoiden Substanzen bei örtlichen Eingriffen manches Neue für das Verständnis des pathologischen Lipoidschwundes und der Lipoidvermehrung geben könnten.

Methodik.

Die Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt. Um rein physiologische Schwankungen im Gehalt an verschiedenen Lipoiden möglichst auszuschalten, wurden die Versuche an Tieren ein und desselben Stalles ausgeführt, die unter gleichen Bedingungen standen und gleiche Kost bekamen. Fast alle Versuchstiere (mit Ausnahme von 6) waren ungefähr gleichen Alters (5—8 Monate), wobei in vielen Fällen Tiere gleichen Wurfs benutzt wurden. Die Versuche entfielen auf die Monate Oktober bis März. Zwecks Vergleichs wurden die Nebennieren dreier vollkommen gesunder Kaninchen verwandt, die denselben Würfen wie die Versuchstiere angehörten, und die vorher zu keinem Versuche verwandt worden sind.

Insgesamt wurden die Nebennieren von 42 Kaninchen untersucht, davon 3 Vergleichstiere und 39 Versuchstiere. Operiert wurde immer die linke Nebenniere, und die rechte diente zum Vergleich. Von den operierten Tieren konnten 3 nur teilweise verwertet werden, da in diesen Fällen 2mal Peritonitis und 1mal lokale Eiterung auftraten.

Die übrigen Fälle verteilen sich dem Versuchstermin nach folgendermaßen: 6 Stunden 1 Fall; 24 Stunden 5 Fälle; 2 Tage 3 Fälle; 3 Tage 4 Fälle; 4 Tage 2 Fälle; 5 Tage 4 Fälle; 6 Tage 2 Fälle; 7 Tage 3 Fälle; 9 Tage 3 Fälle; 11 Tage 2 Fälle; 14 Tage 2 Fälle; 16 Tage 1 Fall; 18 Tage 1 Fall; 21 Tage 2 Fälle; außerdem 1 Fall, wo das Kaninchen gleich nach der Operation infolge starker Blutung verendete.

Der operative Eingriff bestand in einer Einführung eines Fremdkörpers in die betreffende Nebenniere. Ich bediente mich anfangs, ebenso wie *Ssyssojew*, eines Celloidinistiftes. Später wurden aber dünne Glasnadeln benutzt, die sich leichter herausziehen lassen und das Gewebe nicht zerreißen. In den Versuchen, wo hauptsächlich schwere Veränderungen erzielt werden sollten, wurde die Nebenniere mittels Pinzette zerquetscht. Um geringe Veränderungen zu erzeugen, wurde die Nebenniere bloß mit einer dünnen Präpariernadel durchstoßen. Die Tiere wurden durch Luftembolie getötet, und beide Nebennieren wurden sogleich in 10proz. Formalin fixiert. Auf eine Untersuchung des unfixierten frischen Organs mußte verzichtet werden, da auf diese Weise die räumlichen Verhältnisse hätten zerstört werden müssen. Untersucht und gefärbt wurden ausschließlich Gefrierschnitte. Gefärbt wurde in allen Fällen mit Azur-Eosin, Hämatoxylin-Eosin, Scharlachrot bzw. Sudan III (in 70proz. Alkohol), Nilblausulfat, Neutralrot, nach *Fischler*, nach *Smith-Dietrich*, nach *Schultz*. Die optischen Eigenschaften wurden an ungefärbten (frisch hergestellten und 1—2 Tage im destillierten Wasser bewahrten) und an gefärbten Schnitten untersucht. Außerdem wurden die Schnitte

mit verschiedenen Extraktionsmitteln (absol. Alkohol, Aceton, Xylol) behandelt mit nachfolgender Färbung mit Scharlachrot und Nilblausulfat, dabei wurden die Schnitte vorher aufgeklebt und an der Luft getrocknet, wozu noch eine leichte Erwärmung über der Flamme erfolgte.

Die Deutung der färberischen Befunde forderte zu großer Vorsicht auf. Die Angaben der Tabelle von *Kawamura* erlaubten in vielen Fällen überhaupt keinen Rückschluß zu ziehen, da die einzelnen Färbungen zu einander widersprechenden Ergebnissen führten. Da es sich in der Mehrzahl der Fälle um verwickelte Lipoidgemische handelte, kann dieser Umstand nicht verwundern. Ich glaube deshalb, mich der Ansicht von *Kaufmann* und *Lehmann* anschließen zu können und auf eine genaue chemische Differenzierung der Substanzen auf Grund des färberischen Verhaltens Verzicht leisten zu dürfen. Die Anwendung der verschiedenen Extraktionsmittel hatte recht bescheidene Ergebnisse, da immer dieselben sichtbaren Stoffe ausgezogen wurden mit dem Unterschiede nur, daß Xylol und Aceton die Tröpfchen schneller als Alkohol zum Verschwinden brachten. Somit kann man, im Grunde genommen, nur von 2 Gruppen der sichtbaren lipoiden Substanzen sprechen; von extrahierbaren und nichtextrahierbaren, ohne daraus bestimmte Rückschlüsse über ihre chemische Natur ziehen zu wollen¹⁾.

Bessere Ergebnisse im Sinne der chemischen Unterscheidung am pathologischen Gewebe ergab die Anwendung des Polarisationsmikroskops, besonders, wenn die Befunde mit den Ergebnissen der Probe von *Schultz* verglichen wurden, dabei ließen sich die Cholesterinverbindungen ziemlich sicher von den anderen Stoffen unterscheiden. Bei dieser Gelegenheit sei kurz auf einen Umstand hingewiesen, der, wie es scheint, bisher wenig beachtet wurde, und der sich auf normales Nebennierenrindengewebe bezieht. Es handelt sich um ein reichlicheres Auftreten von anisotropen Substanzen im Schnitt, wenn der letztere 1—2 Tage im destillierten Wasser oder in dünnem Formalin gelegen hat (vgl. auch *Schultze*). Dabei erscheinen dieselben in Form von Krystallen oder Schollen, die bei Erwärmung schwinden, bei der Abkühlung wieder auftreten und zum Teil nun eine typische Tropfenform mit Achsenkreuz aufweisen. An diesen Stellen fällt die Probe nach *Schultz* positiv aus. Es ist anzunehmen, daß es sich um Cholesterinverbindungen handelt. Dieser Umstand verdient Beachtung aus zweierlei Gründen: 1. zeigt es sich, daß man auch in der Schätzung der Mengen vorsichtig sein muß, besonders in Fällen, wo in frisch hergestellten Schnitten die Menge der anisotropen Substanzen gering erscheint; 2. wird durch diese Erscheinung die Möglichkeit geboten, den physikalisch-chemischen Zustand der betreffenden Lipide im Gewebe näher zu untersuchen. Auf letzte-

¹⁾ Siehe hierzu die neuen Untersuchungen von *Wolff* und *Frankenthal*, Verh. d. Dtsch. pathol. Ges. 1926.

ren Punkt will ich hier nicht näher eingehen, da spezielle Untersuchungen im Gange sind, nach deren Abschluß die Frage besonders behandelt werden soll.

Allgemeine Veränderungen.

Es seien vorerst in aller Kürze die Vorgänge geschildert, die sich in der operierten Nebenniere abspielen.

Bei Einführung eines Fremdkörpers findet man an der betreffenden Stelle, die, je nach dem Fall, verschieden gelegen sein kann, einen Hohlraum von runder Form, der anfangs von mehr oder weniger stark veränderten Zellen des örtlichen Gewebes umgeben ist. Diese Zellen sind von einem Wall pseudoeosinophiler Leukocyten umringt, die zwischen dieselben vordringen. Die Capillaren in der Umgebung sind erweitert, und ihr Endothel erfährt eine Reihe von Veränderungen, die von *Ssysojew* eingehend beschrieben worden sind. Im weiteren Verlauf schwinden die geschädigten Zellen und Leukocyten bei lebhafter Beteiligung von Makrophagen, die aus den Endothelzellen hervorgehen. Der Hohlraum wird nun von Histocyten umgeben, aus denen weiterhin eine Bindegewebskapsel entsteht. — Die Rindenzellen, die von außen dem Entzündungsherde anliegen, weisen anfangs keine sonderlichen Veränderungen im Gehalte an lipoiden Substanzen auf, sehr bald aber wird dieser Gehalt bedeutender, wobei sich der Charakter der betreffenden Substanzen ändert. Bei der weiteren Schilderung werden diese Zellen zusammenfassend als kollaterale Zone bezeichnet werden.

Bei Versuchen mit stärkerer oder geringerer Quetschung erscheinen größere Strecken der Rinde geschädigt bzw. nekrotisch, so daß sich die Leukocyten an der gesamten Peripherie des Organs ansammeln können. Der Abbau hat einen langsameren Charakter, wobei außer gewöhnlichen Makrophagen auch Riesenzellen vom Typus der Fremdkörperriesenzellen auftreten können. Die Nebennierenkapsel beteiligt sich dabei an der Bildung eines Granulationsgewebes. Bezieht sich die Schädigung nur auf einen Teil der Rinde, so tritt auch hier, an ihrem Rande, die erwähnte kollaterale Zone auf, die zuweilen stärker ausgebildet ist als in der Umgebung des Fremdkörpers.

Bei einfacher Durchstechung sind die Veränderungen an den Rindenzellen nicht stark ausgeprägt. Die Ansammlung von Leukocyten ist niemals bedeutend und dauert sehr kurze Zeit. Die Wucherungserscheinungen sind sehr gering, zu einer Bildung von Granulationsgewebe kommt es gewöhnlich nicht. Nach 5—7 Tagen unterscheiden sich die meisten Zellen der Rinde an der betreffenden Stelle sehr wenig von den normalen, bzw. sie weisen bloß einen etwas verschiedenen Charakter der lipoiden Einschlüsse auf. Offenbar bewahrt ein Teil der geschädigten Zellen die Fähigkeit zur Erholung. — Mitosen in den erhaltenen Teilen der verschiedenen Rindenzone konnten niemals angetroffen werden.

Spezielle Befunde.

Die Verminderung der Lipide in den Rindenzellen.

Die Veränderungen, die eine Verminderung der Lipide zur Folge haben, beziehen sich auf mehr oder weniger stark geschädigte Zellen, die innerhalb des Leukocytenwalles liegen.

In den Anfangsstadien, z. B. nach 24 Stunden, erscheint die allgemeine Struktur der Rinde, in großen Zügen, erhalten; das Gewebe ist mehr oder weniger ödematös, die Zellen bewahren zumeist ihre Umrisse.

Dabei besitzen sie verschiedene Formen, manche erscheinen gequollen, andere geschrumpft, der Kern kann gänzlich schwinden oder ist geschrumpft und färbt sich schlecht. Das Protoplasma ist nicht mehr basophil, wie gewöhnlich (Azur-Eosin), sondern gewinnt ausgesprochen acidophile Eigenschaften, so daß es sich mit Eosin leuchtend rosa färbt; dabei treten oft — zumeist in der Zona fasciculata — sehr feine Körnchen auf, die sich mit Eosin sehr stark färben. Was die Lipoidе betrifft, so erscheinen in dieser Hinsicht nicht alle Zellen identisch. Ein Teil von ihnen — zuweilen kernlose Exemplare — entbehrt jeglicher Tröpfchen; in den übrigen Zellen lassen sich dieselben in verschiedener Menge nachweisen, dabei fällt in die Augen, daß es sich um sehr feine Kügelchen handelt, die mehr oder weniger gleichmäßig die ganze Zelle ausfüllen. Endlich weist ein 3. Teil der Zellen lipoidе Tröpfchen von mehr normaler Größe auf. Der Kern läßt sich in den Zellen der 2. und 3. Gruppe zumeist nachweisen, wenn er auch allerdings verschieden stark verändert erscheint. Das Verhältnis dieser einzelnen Gruppen zueinander wird aus dem Vergleich der Bilder in noch früheren (6 Stunden) und in den späteren Stadien begreiflich.

Im 1. Falle nämlich weisen nur die Zellen, die neben dem Fremdkörper gelegen sind, schwere Kernveränderungen auf, wobei die lipoiden Tröpfchen im Protoplasma kleiner und sehr oft auch in der Zahl verringert erscheinen, während die weiter zur Seite gelegenen Zellen ein normales Aussehen besitzen. Es handelt sich wohl um eine Verkleinerung der normalengrößeren Tropfen und um ihren nachfolgenden Schwund, wobei der Vorgang nicht in allen Zellen gleichmäßig stark ausgebildet erscheint. Der weitere Verlauf dieser Erscheinung läßt sich an größeren Nekroseherden von längerer Dauer verfolgen. Untersucht man hier die zentralen Abschnitte, wo noch keine Abbauvorgänge seitens der eindringenden freien Zellen vorliegen, so kann man feststellen, daß mit der Zeit immer weniger Zellen mit den größeren Tropfen angetroffen werden, wogegen die relative Zahl der Zellen mit den feinen Tröpfchen und derjenigen, die lipoidfrei erscheinen, zunimmt; im letzten Falle erscheint der Kern stark verändert oder fehlt mitunter gänzlich.

Somit hängt der Vorgang der Lipoidveränderung vom Grade der Zellschädigung ab und entwickelt sich allmählich; er kann gewissermaßen hier als eins der Zeichen des Absterbens der Zelle bewertet werden.

Die färberischen Eigenschaften der lipoiden Stoffe in diesen geschädigten Zellen unterscheiden sich stark von denjenigen in den normalen Zellen. Allerdings erweisen sich dabei nicht alle Färbungsmethoden als gleichwertig. Scharlachrot deckt die Unterschiede z. B. fast gar nicht auf, dagegen tritt der Unterschied bei den übrigen Methoden sehr deutlich hervor. Mit Nilblausulfat färben sich die betreffenden Stellen dunkel bzw. hellrot, wobei in der Zona fasciculata sich ein leicht violetter Ton

anschließen kann. Neutralrot färbt diese Lipide nicht; nach *Fischler* erscheinen sie blauschwarz oder blaugrün, was augenscheinlich auf Kosten der mehr oder weniger ausgeprägten Hüllen der Tröpfchen zustande kommt. Bei der Färbung nach *Smith-Dietrich* wiegt ein bräunlicher Ton gegenüber dem blauschwarzen vor. Zuweilen trifft man auch braunschwarze Schollen, die mehr homogen erscheinen und sich auch nach der *Fischlerschen* Methode schwärzlich färben. Die Methode von *Schultz* liefert eher das Bild von unregelmäßigen Schollen als von runden Tropfen, dieselben besitzen eine grünlichbläuliche, zuweilen auch blaue Farbe; bei ausgedehnten Schädigungen werden sie auch freiliegend außerhalb der Zellen angetroffen. Im Vergleich zu den normalen Befunden ergeben die beiden letzten Färbungsmethoden eine geringere Menge der betreffenden Lipide. Bei längere Zeit bestehenden Schädigungen liegt im Vergleich zu den frischen Fällen vorerst ein Mengenunterschied vor, entsprechend der Verarmung dieser Bezirke an Lipiden. Aber es bestehen auch Wesensunterschiede: Nilblau ergibt einen helleren, mehr rosa-roten Ton, nach *Fischler* fällt die Färbung bedeutend schwächer aus, und der Ton ist mehr ein grünlicher, bei längerer Dauer der Läsion kann die Methode fast negativ ausfallen. Ähnlich fallen hier auch die Färbungen nach *Smith-Dietrich* und nach *Schultz* aus, wo auch ein weiteres Schwächerwerden der Farbtöne zu beobachten ist. — Alle diese Veränderungen stellen einen vitalen Vorgang dar und entsprechen nicht den autolytischen postmortalen; dieses konnte durch Vergleich mit der rechten Vergleichsnebenniere zweier Kaninchen festgestellt werden, die an Peritonitis zugrunde gegangen waren und erst nach 2—3 Tagen nach dem Tode seziiert worden sind.

Lassen sich nun aus den färberischen Befunden irgendwelche Rückschlüsse auf die chemische Natur der Substanzen ziehen? Wenn man die Ergebnisse mit den Daten der Tabelle von *Kawamura* vergleicht, so ergibt es sich, daß die veränderten Tröpfchen, im Grunde genommen, keiner einzigen der dort angegebenen Substanzen entsprechen. Mit Vorbehalt könnte man vielleicht von einem Gemisch von Neutralfetten und Fettsäuren (letztere in Form von Hüllen) sprechen, aber diese Annahme erweckt großes Bedenken. Tatsächlich, man stellt sich ja den Abbau von komplizierten Lipoidstoffen derart vor, daß einfachere Bausteine, in erster Linie Fettsäuren, frei werden, auch müßten dieselben am längsten bewahrt bleiben bzw. zuletzt verschwinden. Nun stellt sich aber heraus, daß das Nilblau für die Fettsäuren fast überhaupt keine Anhaltspunkte liefert, und daß zudem die Neutralfette (der rote Farnton bei Nilblaufärbung) es sind, die am längsten angetroffen werden und die Zelle beim Zerfall derselben verlassen. Ob dieses zutreffen kann, läßt sich in dem Rahmen einer morphologischen Untersuchung wohl kaum entscheiden; jedenfalls darf man aus den färberischen Eigenschaften noch keine weittragenden Schlüsse ziehen. Daß dieses so ist, zeigt die Extraktion (z. B. Aceton) mit nachfolgender Färbung mit Nilblausulfat. Dabei verschwinden die Fetttropfchen vollständig, das Protoplasma erscheint aber in einen rötlichen bzw. leicht violetten Ton gefärbt, während es in den normalen Zellen eine hellblaue Färbung aufweist. Ob aus diesem Befunde auf das Vorhandensein von unextrahierbaren Neutralfett geschlossen werden kann, scheint bedenklich.

Auch im Polarisationsapparat erscheinen die betreffenden Stellen, schon in den Anfangsstadien, ärmer an anisotropen Stoffen als die normalen. Nur die Zellen mit größeren Tröpfchen weisen auch feine krystallinische Nadeln auf (Immersion), die bei der Erwärmung verschwinden und bei der Abkühlung als Tröpfchen mit Achsenkreuz wieder auftreten, somit also als Cholesterinester gedeutet werden können. Ihre Anzahl ist in den vorgeschrittenen Fällen bedeutend geringer als in den normalen Zellen der Rinde. Die Zellen dagegen, die kleine Tröpfchen enthalten, weisen keine anisotropen Substanzen auf, dafür aber findet man zwischen ihnen freiliegende nadelförmige größere und dickere Krystalle, die die Größe einiger Zellen erreichen können und an ihren Enden mitunter auch in die Zellen hineinzuragen scheinen. Bei längerer Dauer der Schädigung gewinnen sie den Charakter von verhältnismäßig breiten Tafelchen, zuweilen trifft man in den späteren Stadien (18—21 Tage) auch echte Tafeln mit abgebrochenen Kanten an. Ihre Menge nimmt allmählich aber ab. Diese Gebilde verschwinden bei der Erwärmung nicht oder nur zum Teil, um wieder in ursprünglicher Form bei der Abkühlung aufzutreten. Sie sind im absoluten Alkohol schwer löslich, leichter in Aceton und Xylol. Nach der Klassifikation von *White* zu urteilen, handelt es sich voraussichtlich um freies Cholesterin, jedoch wäre es nicht vollkommen auszuschließen, daß zum Teil auch Fettsäuren vorliegen könnten.

Es ist bei weitem nicht immer möglich, zu entscheiden, ob eine vollständige Nekrose vorliegt, d. h. ob die Zelle schon endgültig dem Untergange verfallen ist, oder ob sie wenigstens einen Teil ihrer Lebenseigenschaften bewahrt hat. Der Umstand, daß viele Zellen sehr lange ihre Form und einen größeren Teil ihrer Lipoiden bewahren und der veränderte Kern auch erhalten bleibt, könnte vielleicht die Annahme gestatten, daß ein Teil dieser Zellen sich auch erholen könnte.

Es sei noch kurz auf eine Eigentümlichkeit hingewiesen, die nur in 3 Fällen beobachtet werden konnte (völlige Zerquetschung — 24 Stunden, Fremdkörper mit starker Schädigung — 7 Tage, dasselbe durch Eiterung kompliziert — 9 Tage). Es handelt sich um ein Auftreten von größeren Pigmentschollen von brauner Farbe, vorwiegend in den Zellen der *Zona fasciculata*. Dieses Pigment färbte sich mit Scharlachrot, nicht aber bei den übrigen Färbungen, es löste sich in keinem der angewandten Extraktionsmittel und bewahrte dabei seine Färbbarkeit mit Scharlachrot. Wegen der geringen Anzahl der betreffenden Fälle läßt sich nichts Genaueres über den weiteren Verlauf dieser Erscheinung berichten, man kann bloß feststellen, daß das Auftreten dieses, offenbar lipoidhaltigen Pigments an ausgedehnte regressive Veränderungen der Rinde gebunden ist, ohne aber regelmäßig aufzutreten.

Die lipoiden Substanzen in den mesodermalen Zellen (die Abbauvorgänge).

Bei weiteren Veränderungen der nekrotisierten Zellen treten auf und beteiligen sich an der Beseitigung der zerfallenden Massen verschiedene Zellen, von denen die einen früher, die anderen später auftreten und verschieden lange Zeit das Feld beherrschen. Am frühesten erscheinen die pseudoeosinophilen Leukocyten, die gewissermaßen die weiteren Vorgänge einleiten. Man trifft sie schon nach 6 Stunden, zu einem Zeitpunkt, wo die geschädigten Zellen, im großen ganzen, noch ihre Struktur bewahren. Nach 24 Stunden sind sie sehr zahlreich und bleiben so lange, bis der Zerfall der Zellen fort dauert. Immer aber werden die Leukocyten nur am Rande der geschädigten Zone angetroffen, wobei sie in den zentralen Teilen der letzteren gänzlich fehlen. Es wurde schon erwähnt, daß gerade die letzteren Teile der betreffenden Zone bei ausgedehnten Schädigungen verhältnismäßig sehr lange ihre Struktureigentümlichkeiten bewahren können. Im äußeren Rande der Zone dagegen, die von Leukocyten durchsetzt wird, verlieren die Zellen ihre Grenzen und zerfallen zu einer feinen körnigen Masse, worin feinste Fetttröpfchen und Chromatinbröckel zerstreut liegen. Anisotrope Substanzen findet man in den Zerfallsmassen entweder überhaupt nicht, oder trifft sie äußerst selten in Form ganz vereinzelter kleiner Nadeln, die näher zu den noch erhaltenen Zellkomplexen gelegen sind. Die Fetttröpfchen färben sich nur mit Scharlachrot und Nilblausulfat, und zwar rötlichgelb resp. rötlich; nach der Methode von *Schultz* erscheint der Zerfall von einem diffusen gelblich-grünen Tone.

Ist der nekrotische Herd klein, so verschwinden die Leukocyten bald, wobei sie in größern Mengen zerfallen, so daß sie vom 3.—4. Tage an nicht mehr anzutreffen sind; zu dieser Zeit sind auch die geschädigten Rindenzellen schon zerfallen. Liegt aber ein großer Herd vor, so läßt sich verfolgen, wie die Leukocyten entsprechend dem fortschreitenden Zellzerfall konzentrisch allmählich tiefer und tiefer in die betreffende Zone vordringen, wobei sie selbst beständig zerfallen. Die Leukocyten verhelfen also dem Zerfall von nekrotisierten Rindenzellen. Ob ihnen auch eine aktive Rolle bei der Aufsaugung der freiwerdenden Lipide zukommt, ist mit Bestimmtheit schwer zu sagen. Zwar weisen in manchen Fällen, besonders in den Frühstadien, die Leukocyten, wie die frei im Gewebe liegenden, so auch die in den Capillaren gelegenen, feine Fetttröpfchen auf, die sich nur mit Scharlachrot und Nilblau in eine rötliche bzw. rote Farbe färben und leicht ausziehbar sind (Neutralfette?); jedoch ist diese Erscheinung nicht immer gleich stark ausgeprägt. Was die Lymphocyten anbetrifft, so läßt sich eine Beteiligung derselben an den Abräumungsvorgängen mit Sicherheit nicht feststellen, ihre Zahl ist niemals groß.

Dagegen spielen die Endothelzellen der Capillaren und die aus ihnen hervorgegangenen Wanderzellen, die als verhältnismäßig große Zelllexemplare

mit dunklem Kern und großem Protoplasma erscheinen, bei den Abraumungsvorgängen eine große Rolle. Dieses äußert sich vorerst darin, daß in diesen Zellen, entsprechend der Lipoidverarmung in geschädigten Rindenzellen, zahlreiche lipoide Einschlüsse auftreten — am deutlichsten vom 2. Tage an. Im weiteren Verlaufe ändert sich der Charakter dieser Einschlüsse. Vorerst lassen sich einige Typen der letztern unterscheiden, die sich durch Größe und färberische sowie physikalische Eigenschaften unterscheiden. Den ersten Typus stellen größere Tropfen vor, die leicht extrahierbar sind, keine anisotropen Eigenschaften aufweisen und sich nur auf Scharlachrot und Nilblau gelblichrot resp. rot färben. Sie treten früh auf und sind anfangs die verhältnismäßig zahlreichsten Tropfen. Als zweite Form kommen recht große Tropfen in Betracht, die etwas später auftreten, sich gelbrötlich mit Scharlachrot, lilarot oder lilablau mit Nilblau, rot mit Neutralrot und braun nach *Smith-Dietrich* färben. Anfangs entbehren sie der anisotropen Eigenschaften. Bei längerer Versuchsdauer wird die Zahl dieser Tröpfchen immer größer, sie erscheinen zum Teil doppeltbrechend, wobei die Anisotropie bei der Erwärmung verschwindet und bei der Abkühlung wieder auftritt. Die Menge der anisotropen Substanzen ist sehr gering, wenn der nekrotische Herd klein ist, und bedeutend, wenn eine große Schädigung vorliegt. Im letzten Falle ergibt die Probe nach *Schultz* eine blaue bzw. blaugüne Färbung. Als 3. Form erscheinen kleinere Einschlüsse, die mehr Körnchen als Tropfen gleichen, sich gelblich mit Scharlachrot, blau oder blaugrün mit Nilblau, mit Neutralrot und nach *Smith-Dietrich* ähnlich wie die vorige Gruppe färben. Sie weisen in der Regel keine anisotropen Eigenschaften auf. Zuweilen färben sie sich nach *Fischler*, dabei ziemlich stark.

Die Extraktion bringt in den Tropfen der 2. Gruppe bei nachfolgender Nilblaufärbung nur die rötlichlila Nuance zum Verschwinden, während nun der blaue Ton stärker hervortritt; dabei fehlt die Doppeltbrechung. Die Färbung nach *Smith-Dietrich* gelingt nach der Extraktion ebenfalls nicht. Dagegen ergibt die Färbung mit Scharlachrot in diesem Falle positive Befunde. Die Schollen der 3. Gruppe verlieren bei der Extraktion die Fähigkeit, sich mit Scharlachrot zu färben, während die Ergebnisse der Nilblaufärbung die gleichen bleiben.

Die Extraktion deckt somit auf, daß die Einschlüsse dieser beiden Gruppen nicht einheitlich gebaut sind. Es läßt sich vielmehr sagen, daß hier Gemische verschiedener Stoffe vorliegen, wobei ein und dieselbe Zelle Einschlüsse aller dreier Arten enthalten kann. Eine genaue chemische Unterscheidung dieser verwickelten Gemische auf Grund der färberischen Eigenschaften läßt sich schwer durchführen. Wenn man hinsichtlich der extrahierbaren Substanzen zum Teil an Neutralfette und Cholesterinester denken könnte, so gestalten sich die

Verhältnisse für die unextrahierbaren bedeutend ungünstiger; denn es erweist sich, daß hier, wie lipoide Stoffe, so auch solche nicht-lipoider Natur, vorliegen. Bei der Färbung mit Azur-Eosin resp. Hämatoxylin-Eosin ergibt es sich, daß manche dieser Einschlüsse als blaugrüne bzw. gelbliche Pigmentschollen erscheinen. Man trifft solche Gebilde auch frei, namentlich im Kapselgewebe des Organs, wenn die Läsion groß ist. Ein Teil dieser Pigmente ergibt positive Eisenreaktion, während dieses für andere solche Gebilde nicht der Fall ist. Wie aus den Extraktionsresultaten zu urteilen ist, scheinen zwischen den Pigmenten und den lipoiden Substanzen gewisse Verbindungen, wie physikalische, so auch chemische zu bestehen. Auf die Möglichkeit solcher Verbindungen bzw. Gemische, wurde bekanntlich von *Lubarsch* hinsichtlich des Lipo-fuscins hingewiesen. Welche Lipoide dabei in Betracht kommen können, ob „Lipoide im engeren Sinne“, ob Fettsäuren oder andere, nicht näher definierbare Substanzen, kann hier nicht entschieden werden — dazu scheinen die Verhältnisse doch zu verwickelt zu liegen.

Für einen Teil der extrahierbaren Einschlüsse rein lipoider Natur ergeben die Untersuchungsergebnisse im Polarisationsapparat manche Aufschlüsse. Am zahlreichsten erscheint der Gehalt an anisotropen Substanzen in den Zellen — es handelt sich vorwiegend um Makrophagen —, die in der Bindegewebskapsel der Nebenniere sowie auch innerhalb und außerhalb derselben liegen. Es lassen sich folgende Stoffe unterscheiden: Feinere Nadeln oder Schollen, die an die Tröpfchen gebunden sind bzw. in denselben liegen, und dicke, breite tafelförmige Krystalle, die aber nur in den Riesenzellen vorkommen. Die ersteren schwinden bei Erwärmung und treten wieder bei der Abkühlung in Form von Tröpfchen mit Achsenkreuz auf, wobei sie z. T. die Farbe der betreffenden Tröpfchen annehmen. Im absoluten Alkohol lösen sie sich etwas schwerer als in Aceton und Xylol. Den beschriebenen Eigenschaften nach können diese Stoffe als Cholesterinester bestimmt werden. Die dickeren Krystalle bzw. Täfelchen gleichen, ihren Eigenschaften nach, den gleichen Gebilden in der nekrotischen Zone, wo sie frei liegen; sie können auch jetzt als freies Cholesterin aufgefaßt werden. Da sie nur in den Riesenzellen angetroffen werden, scheinen sie Fremdkörpern zu entsprechen. Diese Zellen werden immer näher zur Peripherie der Nebenniere angetroffen und treten erst Mitte der 2. Woche auf.

Die Cholesterinester kommen bedeutend häufiger und zahlreicher vor, während die Krystalle in den Riesenzellen einen verhältnismäßig seltenen Befund darstellen. Es muß aber erwähnt werden, daß zahlreiche Riesenzellen auch nur Cholesterinester enthalten können.

Was die Unterschiede zwischen den einzelnen Zellarten betrifft, so sind diese mehr der Menge, als dem Wesen nach, insofern, als vorwiegend die Anzahl der betreffenden Einschlüsse, je nach der Zellart, größer oder geringer erscheint, während der Charakter derselben gleich bleibt oder wenig geändert wird. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die Endothelzellen, solange sie sich von der Gefäßwand noch nicht losgelöst haben, weniger unextrahierbare und weniger anisotrope Substanzen enthalten,

wogegen dieselben in den Makrophagen und Riesenzellen zuweilen sehr reichlich angetroffen werden. Liegen die anisotropen Stoffe in größerer Menge vor, so erscheint das Protoplasma der Zellen von wabenartiger Beschaffenheit, so daß man dieselben gewissermaßen als „Xanthomzellen“ bezeichnen könnte; dieses ist nur bei länger anhaltenden sehr großen Nekrosen der Fall.

Die Ablagerung von Lipoiden findet auch frei im Gewebe zwischen den Bindegewebsfasern der Kapsel statt, allerdings nur bei länger anhaltender Nekrose. Die Tröpfchen treten am deutlichsten bei der Scharlachrotfärbung hervor, sie sind dabei klein, von gelblicher Farbe. Bei den übrigen angewandten Färbungsmethoden erwies sich, daß hier zahlreiche feine Krystalle liegen, zwischen denen sehr feine Tröpfchen vorhanden sind, die sich mit Nilblau rötlichbläulich färben, mit den anderen Farben aber ungefärbt bleiben. Bei der Erwärmung verschwinden diese Gebilde, um bei der Abkühlung in Form von anisotropen Tröpfchen mit Achenkreuz aufzutreten. Es handelt sich somit um Cholesterinester.

Der Gehalt an lipoiden Stoffen in den mesodermalen Teilen hängt im allgemeinen vom Vorhandensein der nekrotischen Zellen ab, jedoch bewahren jene ihre lipoiden Einschlüsse auch dann, wenn diese nicht mehr vorhanden sind. Dieser Umstand äußert sich recht deutlich in den Versuchen mit Einführung von Fremdkörpern. Bei geringer Schädigung fehlen Ende der 1. Woche nekrotische Zellen gänzlich, der Hohlraum ist nur von Makrophagen umgeben, und im Laufe der 2. Woche entwickelt sich rings um ihn eine Bindegewebskapsel, die im Laufe der 3. Woche ärmer an Zellen und reicher an Fasern wird. Die betreffenden Zellen aber enthalten während dieser Zeit zum Teil noch immer lipoiden Einschlüsse. Diese können in geringer Menge als feine Tröpfchen auch in solchen Zellen nachgewiesen werden, die, ihrem morphologischen Charakter nach, schon als Fibroblasten zu betrachten sind. Es handelt sich dabei um leicht extrahierbare Tröpfchen, die sich rötlich mit Nilblau und gelbrötlich mit Scharlachrot färben.

Die Lipoidvermehrung in den Rindenzellen.

Wie schon anfangs erwähnt, tritt ein vermehrter Lipoidgehalt in solchen Rindenzellen auf, die von außen der Entzündungszone anliegen. Im Gegensatz zur Rinde, weisen die Zellen des Markes, wie die eigentlichen Markzellen, so auch die „Rindeninseln“ (*Landau*) keine merklichen Änderungen im Sinne des Gehaltes an Lipoiden auf, wenn sie eine derartige Lage dem Entzündungsherd gegenüber besitzen.

Die Zellen der Rinde erscheinen in den betreffenden Fällen, je nach der Zone, immer bedeutend fettreicher als in der Norm bzw. als die in vollständig normalen Teilen der Nebenniere liegenden Zellen. Man kann

entschieden von einer „Verfettung“ sprechen, wenn man diesen Ausdruck auch auf Zellen, die in der Norm reichliche Fetttröpfchen enthalten, ausdehnen will. Der Vorgang gestaltet sich verschieden, je nachdem, um welchen Abschnitt der Rinde es sich hierbei handelt. Im allgemeinen kann man 3 Gruppen von Veränderungen, und zwar folgender Abschnitte, unterscheiden: 1. Veränderungen der langgezogenen Zellen der Zona reticularis (2. Zellart dieser Zone nach *Krylow*); 2. Veränderungen der Übergangsschicht der Zona reticularis, der gesamten Zona fasciculata und der Übergangsschicht der Zona glomerulosa; 3. Veränderungen der obersten Schicht der Zona glomerulosa-Zellen, die unmittelbar der Nebennierenkapsel anliegen.

Die Veränderungen der 1. Gruppe wurden verhältnismäßig selten beobachtet (nur in 5 Fällen) und beschränkten sich auf Fälle, wo der entzündliche Vorgang schon eine gewisse Zeit (5—14) Tage bestand. Die normale Anordnung der Zellen erscheint gestört. Die Capillaren, die hier in der Regel breit sind und diesem Teile der Rinde ein charakteristisches Aussehen verleihen, erscheinen schmal. Die Zellen haben ihre langgezogene bzw. vieleckige Form verloren; das Protoplasma ist nicht mehr homogen, sondern weist einen eigenartigen netzförmigen Charakter auf. Die Zellgrenzen sind sehr undeutlich, und die Lagerung der Zellen kann man hauptsächlich nur an den Kernen erkennen. Dieselben liegen zumeist in Häufchen angeordnet, 3—5 Stück dicht beieinander, so daß es den Anschein erweckt, als ob eine Anhäufung von kleinen Rundzellen vorliegen würde. Die Kerne sind gut umrissen, verhältnismäßig groß und färben sich zumeist mehr dunkel. Das Protoplasma erweist sich bei Fettfärbungen als äußerst fettreich und ist von großen und mittelgroßen Tröpfchen ausgefüllt. Diese erscheinen bei Scharlachrot deutlich rötlich und unterscheiden sich von den Einschlüssen in normalen Zellen, die sich mehr gelblich färben. Mit Nilblau färben sie sich rötlichlila, Neutralrot verleiht ihnen einen diffusen leicht rötlichen Ton, läßt sie öfter aber ungefärbt. Nach den Methoden von *Fischler* und *Smith-Dietrich* erscheinen die Tropfen an ihrer Peripherie grünlich bzw. bräunlich. Bei der Probe nach *Schultz* erscheint die betreffende Stelle der Rinde diffusbläulich, wobei mehr oder weniger zahlreiche zerstreute Tropfen von dunkelblauer Farbe hervortreten. Die lipiden Substanzen lösen sich in allen Extraktionsmitteln. Im Polarisationsapparat erscheinen diese Stellen zum Teil anisotrop, besonders in späteren Fällen; die Menge dieser Substanzen ist niemals groß, es handelt sich zumeist um feinere Krystalle, die beim Erwärmen schwinden und bei der Abkühlung in Tröpfchenform wieder auftreten. Ein Teil der betreffenden Lipide scheint somit also von Cholesterinestern gebildet zu werden, die aber offenbar gleichzeitig mit andern lipiden Stoffen vorliegen.

Die Veränderungen der 2. Gruppe sind fast in allen Versuchsfällen gut ausgeprägt, und das Bild weist, je nach der Versuchsdauer des betreffenden Falles, einige Eigentümlichkeiten auf. Die Zellen bewahren immer ihre Anordnung, wobei in den Vorgang nur 2—3 Zellreihen einbezogen werden, welche dem Entzündungsherd bzw. der Bindegewebskapsel um den Fremdkörper anliegen. In den späteren Fällen, wenn die Kapsel schon gut ausgebildet ist, können sie auch etwas beiseite liegen. Die Veränderungen entwickeln sich allmählich; sie sind im 6 Stundenversuch noch nicht ausgeprägt und konnten erst in den Versuchen von 24stündiger Dauer mit Bestimmtheit nachgewiesen werden. Dieses gibt auch *Ssyssojew* an.

Es handelt sich vorerst um eine stärkere Vakuolisierung und um ein Größerwerden der betreffenden Zellen, das Protoplasma gewinnt eine mehr netzartige Struktur. Der Kern ist klein, nicht immer rund, erscheint zuweilen pyknotisch. Diesen Zustand bewahren die betreffenden Zellen in allen Perioden, mit dem Unterschiede nur, daß bei längerer Dauer die betreffenden Eigenschaften stärker hervortreten und ihre Größe beträchtlicher werden kann. Diese allgemeinen Befunde treten am schärfsten im Azur-Eosinpräparat hervor; die Fettfärbungen geben über die übrigen Eigenschaften dieser Zelle Aufschluß.

In den Anfangsstadien, während der ersten 2 Tage, unterscheiden sich die Zellen bei der Scharlachfärbung sehr wenig von den normalen Zellen, und die Unterschiede treten nur bei stärkeren Vergrößerungen hervor. Die lipoiden Tröpfchen sind in ihnen zahlreicher, und sie übertreffen an Größe die Tröpfchen in den normalen Zellen. Nilblausulfat deckt deutlichere färberische Unterschiede auf: Die lipoiden Stoffe in den betreffenden Zellen erscheinen blauviolett, während in den normalen Bezirken neben der blauen Tönung eine rötliche mehr hervortritt. Bei den andern Färbungsmethoden ist der Unterschied nicht festzustellen. Zu dieser Zeit unterscheiden sich diese Zellen im Sinne ihres Gehaltes an anisotropen Stoffen nicht von den normalen.

Der Charakter der betreffenden Einschlüsse ändert sich recht bald — in der Regel vom 4.—5. Tage an. Bei der Scharlachrotfärbung zeichnen sich die Zellen durch einen blassen, mehr gelblichen, Ton aus, die Tröpfchen scheinen zuweilen zusammenzufließen. Mit Nilblausulfat gefärbt, sehen die Zellen bedeutend blasser, als die normalen, aus, die Tröpfchen färben sich zart bläulichrötlich. Neutralrot und die Färbung nach *Fischler* lassen die Tröpfchen ungefärbt. Bei der Färbung nach *Smith-Dietrich* besitzen die letzteren eine leicht graubläuliche Farbe. Anisotrope Substanzen sind entweder überhaupt nicht vorhanden oder liegen in sehr spärlicher Menge vor.

Nach weiteren 4 Tagen tritt der gelbliche Ton bei der Scharlachrotfärbung noch deutlicher hervor, die Lipoidtropfen sind dabei groß.

Bei den übrigen angewandten Methoden erscheinen die lipoiden Substanzen nicht in Form dieser großen Tropfen, sondern im Protoplasma liegen zahlreiche Krystallbüschel vor, zwischen denen sehr feine Tröpfchen zerstreut liegen. Jene nehmen keine Färbung an, während diese sich zart rötlich oder leichtbläulich mit Nilblau und graublau nach *Smith-Dietrich* färben. Bei dieser Färbung erscheinen die Tröpfchen zuweilen größer, wogegen dann die Krystalle nicht so zahlreich festzustellen sind. Bei der Probe nach *Schultz* verschwinden die Krystalle, und das Protoplasma erscheint von größern blauen und feinern grünlichbläulichen Tropfen ausgefüllt. Alle erwähnten Einschlüsse lösen sich in allen Extraktionsmitteln. Die Krystalle gehen bei Erwärmung verloren, die Doppelbrechung verschwindet, und bei der Abkühlung treten ziemlich große anisotrope Tröpfchen auf, die ein typisches Achsenkreuz besitzen. Wenn somit also, im Laufe der ersten Woche, solange keine ausgesprochenen anisotropen Substanzen vorliegen, die Natur der lipoiden Stoffe unklar bleibt, lassen sie sich im weiteren fast ausschließlich als Cholesterinester bestimmen.

Diese Eigenschaften bewahren die Zellen im weiteren Verlauf, sie konnten z. B. noch am 21. Tage an der Grenze der gut ausgebildeten Bindegewebskapsel neben den Fremdkörpern festgestellt werden, wobei die Entzündung als solche so gut wie abgeschlossen war. Liegt eine sehr ausgedehnte Schädigung der Rinde vor, so entwickelt sich diese Cholesterinesterverfettung etwas langsamer, erstreckt sich aber in diesem Falle auf eine größere Zahl von Zellen. Man findet diese Erscheinung auch in Fällen, wo bei der Einführung des Fremdkörpers eine Gruppe von Zellen irgendwo abseits geschädigt wird. In den zentralen Teilen solcher Stellen findet die beschriebene Lipoidverminderung statt. An der Peripherie dagegen weisen die Zellen einen reichlichen Gehalt an lipoiden, speziell an anisotropen Stoffen auf, trotzdem in den Frühstadien ein Teil von ihnen hinsichtlich der Nilblau- und *Fischlerschen* Färbung sich ähnlich wie die nekrobiotischen Zellen verhält. Dieser Umstand könnte vielleicht derart erklärt werden, daß die Randzellen durch das Trauma weniger gelitten und ihre Lebensfähigkeit in höherem Maße als die anderen Zellen bewahrt haben.

Die Veränderungen der 3. Gruppe beziehen sich ausschließlich auf die äußeren Zellreihen der Zona glomerulosa. Sie kamen zur Beobachtung einerseits, wenn solche Zellen an der Grenze des nekrotischen Herdes lagen, andererseits in Fällen, wo die normale Anordnung gestört wurde, wobei die Zellen gewissermaßen die Überreste der ursprünglichen Rindenzone darstellten. Das Protoplasma dieser Zellen bewahrt seine Basophilie, der Kern liegt nicht immer zentral. Die Zellen liegen meistens in kleinen Gruppen, wobei sie öfter größer als die normalen Zellen erscheinen, besonders bei längerer Versuchsdauer. Auf die Besonderheiten der lipoiden Einschlüsse scheint die Versuchsdauer keinen merklichen Einfluß ausüben, da das Bild, welches diese Zellen bieten, in allen Versuchsstadien ziemlich das gleiche bleibt. Die Veränderungen äußern sich darin, daß das Protoplasma einen leicht wabigen Charakter aufweist,

der aber niemals eine solche Ausbildung erlangt wie in den Zellen der Zona fasciculata. Die lipoiden Substanzen, die bedeutend zahlreicher als in der Norm sind, erscheinen in Form kleiner oder mittelgroßer Tröpfchen. Sie färben sich rötlichgelb mit Scharlachrot, stark blauviolett oder rein dunkelblau mit Nilblau, verschieden stark mit Neutralrot und nach *Fischler* und nehmen bei der Färbung nach *Smith-Dietrich* einen blauschwarzen Ton an. Anisotrope Eigenschaften weisen sie zu meist nicht auf. Eigenartig ist, im Vergleich zu den Veränderungen der ersten 2 Gruppen, das Verhalten dieser Tröpfchen den Extraktionsmitteln gegenüber, wobei sie sich als äußerst widerstandsfähig erweisen. Sogar eine Extraktion mit Xylol im Laufe von 24 Stunden ändert hier das Bild bei nachfolgender Scharlachrot- und Nilblaufärbung nicht, während in allen andern Zellen der Rinde jegliche lipoiden Einschlüsse fehlen. Über die chemische Natur dieser Lipoiden läßt sich kein bestimmter Schluß ziehen, vielleicht handelt es sich um „Lipoiden im engeren Sinne“.

Der Gehalt an lipoiden Substanzen in den ungeschädigten Teilen der operierten Nebenniere und in der Kontrollennebenniere.

Wie schon *Ssyssojew* betonte, bleibt der Entzündungsvorgang begrenzt, und die entsprechenden Veränderungen greifen niemals auf die gesamte Nebenniere über, es sei denn, daß eine Zerquetschung vorliegt. Die erhaltenen Teile erscheinen unverändert und unterscheiden sich nicht von der rechten Vergleichsnebenniere. Diese wies niemals deutlich feststellbare Vergrößerungen auf, und der feinere Bau der Zellen wie auch die Anordnung der einzelnen Schichten änderten sich nicht.

Um die Frage zu entscheiden, ob die Schädigung der einen Nebenniere irgendeinen Einfluß auf den Lipoidgehalt des gesunden Gewebes ausübt, wurden die Befunde mit denjenigen an Nebennieren vollkommen gesunder Kaninchen, zum Teil gleichen Wurfes, mit den Versuchstieren, verglichen. Dabei erwies sich, daß der Lipoidgehalt gewisse zeitliche Schwankungen erfährt, was hauptsächlich auf Kosten der anisotropen Substanzen zu setzen ist. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß vom 2. Tage an der Gehalt an ihnen eine Abnahme erfährt und dieser Zustand im Laufe der ersten Woche bewahrt bleibt. Vom Beginn der 2. Versuchswoche an findet dagegen eine Steigerung statt, wobei in den Fällen mit geringer Schädigung der Gehalt an anisotropen Substanzen größer als bei den Vergleichstieren war. In 2 Fällen mit 3wöchiger Dauer war dieser Gehalt wieder geringer. In einigen Fällen mit geringer Schädigung erwies sich die Zona glomerulosa im Laufe der 1. Woche als ziemlich fettreich.

* * *

Die geschilderten Befunde berechtigen, einige regressive Veränderungen der Rindenzellen hervorzuheben, die mit Störungen ihres Gehaltes

an lipoiden Stoffen verbunden sind und sich sehr scharf von den normalen Befunden unterscheiden. Vorerst ist zu bemerken, daß beim Zerfall der Zellen relativ sehr wenig freie lipoiden Substanzen vorliegen, und zwar nur isotrope.

Eine Lipoidverminderung findet beim langsamen Absterben der Zellen statt, die Zellform und der veränderte Kern bleiben lange Zeit erhalten. Dieser Zustand gleicht in vielen Zügen der „Lipoidzersplitterung“, die von *Dietrich* beschrieben und im wesentlichen durch andere Forscher bestätigt worden ist. Im vorliegenden Falle, bei mechanischer Schädigung, handelt es sich um ein Geringerwerden der Fetttropfchengröße, wobei die anisotropen Substanzen verschwinden und die Färbungsergebnisse (Nilblausulfat und *Fischlers* Methode) anders als in den normalen Zellen ausfallen. Während beim Zerfall der Zellen den Leukocyten und Makrophagen eine große Rolle zukommt, spielen diese beim Geringerwerden der lipoiden Tropfen keine Rolle, und die Erscheinung ist ausschließlich an die intracellulären Vorgänge gebunden. Dieses läßt sich am besten in den zentralen Teilen größerer nekrotischer Zonen verfolgen, wo keine Leukocyten und Histiocyten anzutreffen sind, während der Gehalt der Zellen an lipoiden Tröpfchen immer geringer wird; wobei auch die Ergebnisse der verwickelteren Färbungsmethoden dann negativ ausfallen. Auf welche Weise die lipoiden Stoffe dabei aus der Zelle verschwinden, läßt sich schwer sagen. Die einzigen in Frage kommenden Substanzen, die man hier außerhalb der Zellen antrifft, sind große Cholesterinkrystalle, aber auch ihre Menge erscheint im Vergleich zum ursprünglichen Lipoidreichtum als nicht bedeutend. Vielleicht wäre es möglich, daß bei den Abbauvorgängen die Lipoiden zum Teil in leicht diffusible Substanzen übergeführt werden, die mit der Gewebsflüssigkeit hinausgeschwemmt werden, aber dieser Umstand läßt sich morphologisch innerhalb der nekrotischen Zone nicht verfolgen.

Entsprechend dem Zerfall der Rindenzellen und der Lipoidverarmung in ihnen findet eine Anhäufung von lipoiden Stoffen in mesodermalen Zellen statt. Es entsteht nun die Frage, welcher Herkunft dieselben sind. — Das Vordringen von Histiocyten in die nekrobiotische Zone, nachdem die Rindenzellen durch die Leukocyten abgebaut worden sind, läßt auf eine Aufsaugung der freiwerdenden lipoiden Stoffe schließen. Sie ist aber nicht als eine bloße Phagocytose aufzufassen, wie es schon *Arnold* hervorgehoben hat, vielmehr ist anzunehmen, daß die betreffenden Substanzen in der Zelle weitere Veränderungen erleiden. Aus diesem Grunde könnte man als resorptiv die komplizierteren lipoiden Gemische in den Endothelzellen, Histiocyten und Riesenzellen bezeichnen; diese Einschlüsse weisen hinsichtlich ihrer Mengen eine Parallelität zu den Abbauvorgängen auf. Was dagegen die einheitlichen

lipoiden Massen anbetrifft, die als Neutralfette angesprochen worden sind, so gestalten sich die Befunde nicht eindeutig. Man trifft sie außer in den erwähnten Zellen auch in Leukocyten und Fibroblasten an, letzteres z. B. in der Bindegewebskapsel um den Fremdkörper. In diesen beiden Zellarten ist der Gehalt an diesen Substanzen bei weitem nicht immer den Abbauvorgängen parallel, so daß ihre Quelle von letztern unabhängig sein könnte. Es bleibt an eine Infiltration aus dem Blute zu denken.

Auch hinsichtlich der anisotropen Stoffe bzw. der Cholesterinester gestalten sich die Befunde nicht eindeutig. Es sei vorerst erwähnt, daß *Wail* auf Grund von Einpflanzungsversuchen eine Überführung der Cholesterinester in Phosphatide bei der Resorption annimmt. Dieses läßt sich im vorliegenden Falle nicht bestätigen. Aus der früher angeführten Beschreibung ist ersichtlich, daß die anisotropen Substanzen, die in den Histioeyten und Riesenzellen auftreten, alle Eigenschaften der Cholesterinester aufweisen, wobei sie mit den verwickelten Gemischen in lockerem Zusammenhange vorliegen. Woher stammen sie? Wie erwähnt, treten beim Lipoidschwunde in den Rindenzellen außerhalb derselben Krystalle auf, die, zum großen Teil jedenfalls, als freies Cholesterin bezeichnet werden können. Ihre Menge wird allmählich geringer, während demgegenüber die Menge der Cholesterinester in den in Frage kommenden mesodermalen Zellen beständig zunimmt.

Es ist jedenfalls klar, daß für die meisten Fälle das freie Cholesterin nicht als solches fortgeschafft wird, da solche Krystalle nur in den Riesenzellen und nur in den späteren Stadien angetroffen werden. Es ist vielmehr anzunehmen, daß das Cholesterin bestimmte chemische Veränderungen erfährt bzw. wieder verestert wird. Auf diese Möglichkeit weisen Versuche mit Cholesterineinspritzungen hin (*Kawamura, Basten, Zinserling, Garschin, Rohrschneider*). In manchen Fällen (z. B. bei *Garschin*) konnten die Krystalle in Riesenzellen angetroffen werden; in anderen ließen sich nur Cholesterinester in den Histioeyten nachweisen, die sich auf das eingeführte Cholesterin bezogen. *Basten* vermutet eine extracelluläre Veresterung, während *Garschin* und *Rohrschneider* intracelluläre Vorgänge in Riesenzellen und Makrophagen annehmen. Gleiche Meinung vertritt *Versé*, der den Makrophagen die Fähigkeit zur Cholesterinveresterung zuschreibt. Man könnte auch hier die Erscheinungen im ähnlichen Sinne deuten. Trotzdem aber lassen sich auch rein infiltrative Vorgänge nicht gänzlich ausschließen, denn es ist schwer anzunehmen, daß die großen Anhäufungen, die hier auftreten, öfters auch weitab vom eigentlichen Nekroscherde, wie z. B. außerhalb der Nierenkapsel, bloß durch Resorption des Cholesterins und seiner nachfolgenden Veresterung entstanden sind. Es ist dabei beachtenswert, daß man die Ester nicht nur in den Zellen, sondern auch zwischen den Ge-

websfasern der Kapsel antrifft. Man hat hier eine regelrechte „Cholesterinesterverfettung“ des Bindegewebes vor sich. Ein ähnlicher Vorgang wurde bei anderen Verhältnissen von *Hackel* in der Milz und von *Moissejew* und *Kusnetzowsky* in den Sehnen beschrieben.

Die Lipoidvermehrung, „Verfettung“, betrifft, im Gegensatz zur Lipoidverminderung, solche Rindenzellen, die durch den operativen Eingriff vorerst wenig gelitten haben, und ist demgemäß als ein sekundärer Vorgang aufzufassen, während die Verminderung als Zeichen einer primären Schädigung in Erscheinung tritt. Die betreffenden Zellen liegen außerhalb der entzündlichen resp. nekrobiotischen Zone. Die charakteristischen Befunde entwickeln sich langsamer, und die Zellen gewinnen die entsprechenden Eigenschaften zumeist nach einigen Tagen, wobei sie dieselben recht lange bewahren. Dieses bezieht sich auf die Zona reticularis und auf die Zona fasciculata, während die Zellen der oberflächlichen Schichten der Zona glomerulosa ein etwas anderes Verhalten zeigen, insofern, als hier die Zeitdauer keine so merkbare Rolle spielt.

In den ersten beiden Zonen findet im Laufe der 1. Woche eine fort-dauernde Zunahme im Gehalte an Cholesterinestern statt, so daß von der 2. Woche an fast nur diese Substanzen vorliegen; das bleibt auch im weiteren Verlaufe bestehen. Hingegen liegen in der Zona glomerulosa zumeist isotrope Lipoidstoffe vor, die sich nicht ausziehen lassen, und für deren chemische Natur, im Sinne einer genaueren Unterscheidung keine ausreichenden Daten vorliegen.

Wie darf man diese Verfettungserscheinungen deuten? Man wird wohl kaum in diesem Vorgange den Ausdruck einer erhöhten Zelleistung erblicken wollen und speziell — wenn man den Standpunkt französischer Forscher (*Chauffard*, *Grigaut*, *Goormaghtigh* u. a.) über den sekretorischen Ursprung der Cholesterinester vertritt — an eine vermehrte Bildung dieser Substanzen denken. Es handelt sich ja immer nur um verhältnismäßig geringe Zellgruppen, die sich in gestörten bzw. in geänderten Verhältnissen befinden, und die zudem in vorgerückten Stadien mehr oder weniger ausgesprochene Kernveränderungen oder Kernschwund aufweisen. Dieses ist aber ein Zeichen der Zellschädigung, und es ist vielmehr anzunehmen, daß der vermehrte Gehalt an lipoiden Substanzen das Zeichen eines degenerativen Vorganges ist, und zwar im Sinne einer „pathologischen Infiltration“ gedeutet werden muß. Die Bedingungen für diesen Vorgang müssen streng lokale sein und auf einer Änderung der Stoffwechselvorgänge beruhen. Es ist interessant, daß in den tieferen Zonen, wo die Verfettung am stärksten ausgeprägt ist, die Ablagerung von anisotropen Substanzen erst nach einem gewissen Zeitraum einsetzt. Dieser Umstand steht im Einklang mit den herrschenden Ansichten (*Chalatow*, *Versé*), daß die Anfangsablagerungen

bei der Cholesterinesterverfettung zuerst isotrop sind, und daß erst bei genügendem Gehalt an Cholesterinestern die Einschlüsse anisotrop werden. Nach *Wacker* und *Hueck* läßt sich an eine gestörte Fettsäureoxydation denken, wobei eine lokale Acidose (*Hueck*) als ursächlicher Umstand in Frage kommen könnte.

Die betreffenden lipoiden Stoffe könnten wie mit dem Blute zugeführt, so auch aus den nekrotischen Gewebsteilen bei ihrem Freiwerden resorbiert worden sein. Von diesen 2 Möglichkeiten muß die erste angenommen werden, denn der verschiedene Charakter der lipoiden Einschlüsse in den einzelnen Zonen kann kaum durch die freigegebenen Substanzen aus dem nekrotischen Herde erklärt werden, da die Bedingungen in diesem Sinne überall ziemlich die gleichen sind. Vielmehr spielt hier die Eigenart der Zellen von entsprechenden Zonen eine starke Rolle, wodurch die betreffenden Lipide, speziell die Cholesterinester, in der einen Zone stärker, in der anderen schwächer gespeichert werden. Dieses kann aber nur durch Infiltration aus dem Blutstrom erklärt werden.

Die pathologische Verfettung der Rindenzellen muß im weiteren von der oft in der Literatur angeführten Hyperthrophie derselben unterschieden werden. Es scheint jedenfalls, daß der Termin „Hyperthrophie der Rindenzellen“ eine gewisse Einschränkung bzw. eine Präzisierung erfahren muß. Neuere experimentelle Untersuchungen über die kompensatorische Hypertrophie (sowohl morphologische als auch chemische *Boycott* und *Kellawy*) ergaben negative Befunde. Auch sind die Erscheinungen in der erhaltenen Nebenniere bei einseitiger Schädigung oder Zerstörung, wie früher angeführt, durchaus nicht eindeutig, insofern, als die Speicherung von Lipoiden, speziell der anisotropen, gewissen zeitlichen Schwankungen unterworfen ist, wobei niemals eine „Verfettung“, wie in den beschriebenen Zellen, in Erscheinung tritt. Gleichsinnig sind auch die Befunde von *Rothschild* bei Versuchen mit einseitiger Exstirpation.

Zusammenfassung.

Bei örtlichen Eingriffen an der Nebennierenrinde tritt wie eine Verminderung, so auch eine Vermehrung von Lipoiden in begrenzten Zellgruppen auf. Die erstere ist das Zeichen einer primären Schädigung, dabei ändern sich die färberischen Eigenschaften der Tröpfchen und es kommt zum Schwunde von Cholesterinestern, wobei freies Cholesterin außerhalb der Zellen auftritt. Zerfallende Zellen können auch keine lipoiden Tröpfchen aufweisen. Die Lipoidvermehrung tritt zumeist als sekundäre Erscheinung auf, es kann sich je nach der Rindenzone um verschiedene Lipoidstoffe handeln, wobei in der *Zona fasciculata* hauptsächlich Cholesterinester vorliegen. Diese Vermehrung ist als eine

pathologische Erscheinung zu deuten, die evtl. auf gestörte örtliche Oxydationsvorgänge zu beziehen ist; sie stellt einen mehr dauerhaften Zustand vor. Es ist zu erwägen, ob auch am Sektionsmaterial in Fällen von vermehrtem Lipoidgehalt, wie z. B. bei Amyloidose, Schrumpfungsercheinungen u. dgl.¹⁾, diese Erscheinung nicht ebenfalls im ähnlichen Sinne gedeutet werden darf und nicht als eine einfache Hypertrophie aufzufassen sei.

Literaturverzeichnis.

- Arnold, J.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **163**, H. 1. 1901 und **171**, H. 2. 1903. — *Aschoff, L.*, Vorträge über Pathologie. Jena: Fischer 1925. — *Basten, G.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **220**, H. 2. 1915. — *Bernard, L.*, et *Bigart*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **54**. 1902 und 1905, Nr. 34. — *Boycott, A.*, and *C. Kellawy*, Journ. of pathol. a. bacteriol. **27**, Nr. 2. 1924. — *Chalatow, S.*, Zur Frage über die Cholesterindiathese. Inaug.-Diss. Petersburg 1917 (russisch). — *Clevers, J.*, et *M. Goormaghtigh*, Le rôle du cortex surrénal et de la glande thyroïde au cours de la vaccination antivariolique. Bruxelles 1922. — *Dietrich, A.*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **29**, Nr. 6. 1918. — *Dietrich, A.*, und *H. Siegmund*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. 8. — *Garschin, W.*, Verhandl. d. Russ. pathol. Ges., 1. Tagung, Petrograd 1923 (russisch). — *Goldzieher, M.*, Die Nebennieren. Wiesbaden 1911. — *Grigaut*, Le cycle de la cholestérimémie. Thèse de Paris 1903. — *Haekel, W.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **258**, H. 3. 1925. — *Hueck, W.*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., 20. Tagung, Würzburg 1925. — *Kawamura, R.*, Die Cholesterinesterverfettung. Jena 1911. — *Kaufmann, C.*, und *E. Lehmann*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **37**, Nr. 4. 1926 und Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **262**, H. 2. 1926. — *Krylow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**, H. 2 u. 3. 1914. — *Kusnetzowsky, N.*, Vortrag in d. pathol. Ges., Leningrad April 1926. — *Landau, M.*, und *Mc Nee*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**, H. 3. 1914. — *Landau, M.*, Die Nebennierenrinde. Jena 1915. — *Lubarsch, O.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, H. 3. 1922. — *Moissejew, A.*, Verhandl. d. Russ. pathol. Ges., 2. Tagung, Moskau 1925. — *Rohrschneider, W.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **256**, H. 1. 1925. — *Rothschild, M.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **60**, H. 2. 1915. — *Schultze, W.*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., 12. Tagung, Kiel 1908. — *Ssysojew, Th.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **259**, H. 2. 1926. — *Versé, M.*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., 20. Tagung, Würzburg 1925. — *Weltmann, O.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **56**, H. 2. 1913. — *Wail*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **245**. 1923. — *Wacker und Hueck*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **71** u. **74**. 1913 und **77**. 1914.; Biochem. Zeitschr. **100**. 1919. — *White*, zit. nach *Kawamura*.

¹⁾ Angaben bei *Kawamura, Landau, Goldzieher, Dietrich* und *Siegmund*.