

Aus dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. med. W. BÜNGELER) und der Universitäts-Frauenklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. med. E. PHILIPP).

Zur Morphologie und Pathophysiologie der Nebennierenrinde von Feten und Neugeborenen.

Ein Beitrag zum Problem der diaplacentaren Regulation des Interrenalsystems*, **.

Von

K. KLOOS und H.-J. STAEMMLER.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. April 1953.)

Das fetale endokrine System erreicht in der 2. Hälfte der Gravidität einen gewissen Reifezustand (BERBLINGER, THOMAS), in dem es zu begrenzten innersekretorischen Leistungen befähigt ist. Es sei an den unterstützenden Einsatz des fetalen Inselapparates bei mütterlichem Diabetes erinnert (BERBLINGER) und auf die Möglichkeit einer ähnlichen Regulation bei Schilddrüsenhypoplasie der Mutter hingewiesen (M. STAEMMLER, A. SEITZ). Für die Nebennierenrinde (NNR) veranschaulichen Tierversuche von BILLMANN und ENGEL, von WALAAS und WALAAS und von GRÜNBERGER die grundsätzliche Möglichkeit eines entsprechenden Zusammenspiels.

Die Placenta ist teilweise für Hormone durchgängig. Sicher darf das nach klinischen Beobachtungen und experimentellen Untersuchungen für die Sexualsterioide angenommen werden (E. PHILIPP). Ein solcher Übertritt kann auch für die Cortinwirkstoffe vermutet werden, ist deren chemische Struktur doch den Sexualhormonen sehr ähnlich. Wieweit die glandotropen Proteohormone des Hypophysenvorderlappens (HVL) mit ihrem relativ großen Molekulargewicht die placentare Membran passieren können, ist nicht bekannt. In diesem Zusammenhang muß jedoch erwähnt werden, daß auch Peptidreste nach fermentativer Spaltung des ACTH noch Hormoncharakter besitzen (LI). Dabei beträgt das Molekulargewicht dieser Spaltprodukte höchstens 1200. Bei der Embryopathia diabetica ist der Placentadurchtritt von Insulinspaltprodukten wahrscheinlich (KLOOS),

Die Placenta ist das wichtigste fetale Inkretorgan. Wieweit in ihr auch die Hormone des hypophysär-adrenalen (HVL-NNR)-Systems gebildet werden können, wird zwar diskutiert (TARANTINO, JAILER und

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

** Herrn Prof. Dr. med. A. DIETRICH zum 80. Geburtstag in Verehrung und Dankbarkeit gewidmet.

KNOWLTON), ist bisher jedoch nicht gesichert. Unabhängig davon kann man jedoch annehmen, daß die NNR-Hormone der Mutter in den fetalen Organismus gelangen. Es besteht demzufolge für die Nebenniere (NN) des Feten nicht die Notwendigkeit viel zu sezernieren, wohl wird aber der Teil der Rinde, der die Stoffwechselabläufe post partum lenkt, für seinen Einsatz vorbereitet sein müssen.

Über diese Frage hat der eine von uns Untersuchungen angestellt und darüber an anderer Stelle berichtet (H.-J. STAEMMLER). Durch quantitativ-chemische Analysen des Corticosteroidgehaltes in NNn von Feten und Neugeborenen (Methode nach H.J. STAUDINGER und M. SCHMEISSER), durch die Bestimmung der Harncorticoidausscheidung in den ersten 3 Lebenswochen (Methode nach H.J. STAUDINGER und L. WEISSBECKER) und mit Hilfe des Uropepsintestes (Methode nach O. WESTPHAL, O. LÜDERITZ und W. KREIDERLING) als Funktionsprobe der HVL-NNR-Aktivität hatten wir versucht, Einblick in die Funktionsabläufe des Interrenalsystems zu erhalten. Wir kamen auf Grund des Vergleiches dieser 3 Untersuchungsserien zu folgenden Ergebnissen: 1. Der Corticosteroidgehalt nimmt in den NNn vom 5.—10. Schwangerschaftsmonat über das 20fache zu, während das Organgewicht sich nur um das 6fache vergrößert, 2. die Corticoidausscheidung weist unmittelbar post partum Werte auf, die nach einem vorübergehenden Abfall erst mit Ablauf der 3. Lebenswoche wieder erreicht werden, 3. die Uropepsinwerte steigen nach den ersten 3—5 Lebenstagen, der Corticoidausscheidung annähernd parallel, langsam und stetig an, 4. der Corticosteroidgehalt beträgt in den NNn solcher Kinder, die einige Tage gelebt haben und an den Folgen von geburtstraumatischen Blutungen, Herzmissbildungen usw. gestorben sind, nur die Hälfte bis $\frac{1}{5}$ der Werte, die in der ersten Serie aufgefunden wurden.

Aus der Gegenüberstellung dieser Befunde wurde geschlossen: Die NNR des Feten speichert *vor* der Geburt ihre cortinwirksamen Inkrete, *nach* der Geburt kommt es zu einer Ausschwemmung dieses Hormondepots. Durch dieses Sofortangebot verfügt der Neugeborenenorganismus neben den vermutlich noch kreisenden mütterlichen Rindenhormonen über eine ausreichende Reserve, bis das eigene System sich funktionell eingespielt hat und die NNR, in Abhängigkeit vom corticotropen Stimulator, den steigenden Bedürfnissen des Organismus angepaßt ist.

Während die fortlaufenden *Harncorticoidanalysen* relativ gleichmäßige Ergebnisse erbrachten, war die Streuung der *Organanalysen* beträchtlich (s. Tabelle 1). Man erfaßt gleich dem histologischen Schnitt nur ein momentanes Zustandsbild, bei dem die Analyse den chemisch nachweisbaren *Hormongehalt*, nicht aber die *Produktionsfähigkeit* des Organs bestimmt. Wenn also ein hoher Hormongehalt wohl Rückschlüsse auf eine entsprechende Produktion erlaubt, so besagt ein minderer bei gleichen Verhältnissen noch nichts Gegenteiliges. Bei der kritischen

Betrachtung dieser methodischen Schwierigkeiten haben wir daher schon in der erwähnten früheren Mitteilung bemerkt, daß die Gegenüberstellung chemischer und histologischer Befunde vielleicht weitere Deutungsmöglichkeiten zuläßt.

Auch das *morphologische* Bild der NNR von Feten und Neugeborenen weist bekanntlich starke Unterschiede auf. Dies betrifft nicht nur die sog. „Innenzone“ (IZ) (HETT), auch „fetale Nebennierenrinde“ genannt, ihren Umfang, ihre Durchblutung, die Beschaffenheit ihrer Einzelemente. Auch die „Außenzone“ (AZ)

Tabelle 1. *Corticosteroidgehalt in den NNn von Feten und reifen Neugeborenen, die kurz vor, während oder unmittelbar nach der Geburt gestorben waren.*

Grav. mens	Zahl der Analysen	Mittleres Organ-gewicht g	Corticosteroid-Gehalt γ	
			Grenzwerte	Mittelwerte
V	4	1,16	3—23	11
VI	3	2,66	50—115	91
VII	12	2,24	45—174	100
VIII	7	2,52	60—455	245
IX	2	3,24	326—334	330
X-reif	8	6,61	95—558	363

(HETT) läßt recht mannigfaltige Strukturen, stark wechselnden Umfang, sowie unregelmäßige Form, Größe und Beschaffenheit der Einzelemente besonders im Bereich des subkapsulären Parenchymlagers erkennen.

Durch die umfangreichen tierexperimentellen Arbeiten über die Funktion des hypophysär-adrenalen Systems in den letzten Jahren sind die *Gesetzmäßigkeiten morphokinetischer Reaktionen* der NNR im Gefolge funktionssteigernder Impulse und umgekehrt im Zuge einer verminderten Stimulierung bekannt geworden. Diese Erkenntnisse haben in der Konzeption SELYES vom Adaptationssyndrom ihren Niederschlag gefunden. Untersuchungen von LIEBEGOTT, BACHMANN u. a., wie auch eigene Befunde geben Anlaß, die Übertragbarkeit dieser Vorstellungen auch für das menschliche HVL-NNR-System grundsätzlich anzuerkennen. Eine funktionsbezogene morphologische NNR-Diagnostik muß demnach im wesentlichen auf folgende Kriterien zurückgreifen: 1. Massenverhältnisse (NNR-Gewicht: Körpergewicht, gemessen in Milligrammprozent Körpergewicht). 2. Strukturanalyse der NNR. 3. Gehalt der NNR-Zellen an „Speicherstoffen“ (Lipoidgehalt, Plasmalogen, Ascorbinsäure, 17-Ketosteroide). 4. Kernvolumina. 5. Anamnestische Daten. Unter Umständen: 6. Befunde an anderen Organen, deren Funktion wesentlich vom HVL-NNR-System gesteuert wird.

Da im gesunden Organismus die Belastung dieses Systems sehr rasch fein abgewogene Gegenregulationen nach sich zieht, die unter Umständen stärkere morphologische Abweichungen an der NNR verhindern, sind den tierexperimentellen Befunden vergleichbare morphokinetische Reaktionen der menschlichen NNR nur bei extremen Zuständen zu erwarten. Für die akuten Belastungen mit Erschöpfung

kann auf die eingehende Darstellung von DIETRICH und SIEGMUND verwiesen werden, während die Äquivalentbilder bei chronischer Überfunktion und sekundärer Erschöpfung der Erwachsenen-NNR vor allem durch LIEBEGOTT einer Analyse unterzogen worden sind.

Auf die fetale und Neugeborenen-NNR sind diese Forschungsergebnisse nicht ohne weiteres zu übertragen. Die hier vorliegenden besonderen Strukturverhältnisse sind hinsichtlich ihrer funktionellen Bedeutung noch nicht sicher zu definieren. Außerdem überschneiden sich vielfältig gesteuerte und eigengesetzliche Wachstums- und Differenzierungsprozesse mit Auswirkungen funktionsbezogener Reize. Gegenüber den Verhältnissen beim Erwachsenen sind jedoch bei Neugeborenen die vorgeburtliche Ausgangssituation sowie die intra- und postpartalen Belastungsvorgänge anamnestisch genauer zu erfassen.

Methode.

Die vorliegenden vergleichenden Untersuchungen beschränken sich im wesentlichen auf die Außenzone der NNR.

Zu 1. Massenverhältnisse. Nach sorgfältiger Präparierung wurden die NN-gewichte auf einer analytischen Waage festgestellt. Das Gewicht der AZ wurde nach Feststellung der Breitenverhältnisse der Rindenzone mit Hilfe eines Okularmikrometers (Serienmessungen an verschiedenen Gefrierschnitten) errechnet. Das Verhältnis der Radien durch die AZ und die IZ der NNR unterliegt nur sehr geringen Schwankungen. Dies gilt sowohl für den Einzelschnitt wie für Schnitte durch verschiedene Stellen beider NNn. Betrachtet man den mittleren Radius durch die gesamte NNR (AZ + IZ) als Radius durch den Querschnitt eines Zylinders, so läßt sich das Flächenverhältnis von IZ:AZ annähernd feststellen und bezogen auf das Gesamtgewicht der NN auch die Massenverhältnisse beider Zonen. Mathematisch ist dieses Vorgehen nicht ganz einwandfrei; doch sind die hierdurch erhaltenen Werte für vergleichende Untersuchungen hinreichend brauchbar, wie uns auch von seiten der Fachmathematiker bestätigt wurde. (Herrn Priv.-Doz. Dr. ULLRICH danken wir an dieser Stelle für die rechnerische Prüfung.)

Zu 2. Strukturanalyse. Fünf verschiedene Strukturtypen der AZ konnten wir an der NNR von 120 Feten und Neugeborenen ermitteln: 1. Hypoplasie (dazu eine Variante mit hyperämischen Sinusoiden zwischen den hypoplastischen Zellsträngen, 2. indifferente Arcuata, 3. unvollständig aktivierte Arcuata mit Auflockerung der zentralen Abschnitte und Kernvergrößerung, aber ohne wesentliche Ausschüttung von Lipoiden, 4. einfache Entfaltung: gestreckte aufgelockerte Arcuata mit vergrößerten Kernen und Lipoidausschüttung, 5. breitflächig-serpigöse Entfaltung. Bei einzelnen Fällen Tendenz zu regressiven Vorgängen (kleinere Kerne in den subkapsulären Bezirken, Übergang in Typ 1?).

Drei weitere Strukturtypen stellen Varianten der 2., 4. und 5. Form dar; infolge einer besonders starken Ausbildung der IZ ist die AZ auf einen ganz schmalen subkapsulären Streifen beschränkt, jeweils vom Typ einer indifferenten Arcuata (Typ 6), einer einfach entfalteten Arcuata (Typ 7) oder in Form von unregelmäßig netzartig angeordneten breiten Zellsträngen (Typ 8). In der Abb. 1 sind diese Strukturbilder dargestellt. Die Zeichnungen sind nicht schematisiert. Es handelt sich um Umrißpausen von Parenchymverbänden entsprechender Präparate, die

mit Hilfe eines Projektionsmikroskops gewonnen wurden (Okular K 15, Obj. 10, Ap. 0.28, Entfernung des Objekts vom Zeichentisch 43 cm).

Zu 3. Speicherstoffe. Es wurden Fettfärbung (Scharlach R) und polarisationsoptische Untersuchungen durchgeführt. Die Anwendung weiterer spezieller Lipoiddarstellungsmethoden, gegen deren Spezifität zudem manche Einwände laut geworden sind (vgl. auch BACHMANN) war am vorliegenden Material von vornherein indiskutabel. Es kam uns auf eine vergleichende chemisch-morphologische Studie an. Aus methodischen Gründen ging somit die präparative Bearbeitung des Frischmaterials zur Gewinnung verwertbarer chemischer Extrakte der Aufbereitung für die morphologischen Untersuchungen notgedrungen voraus. Nach den Ergebnis-

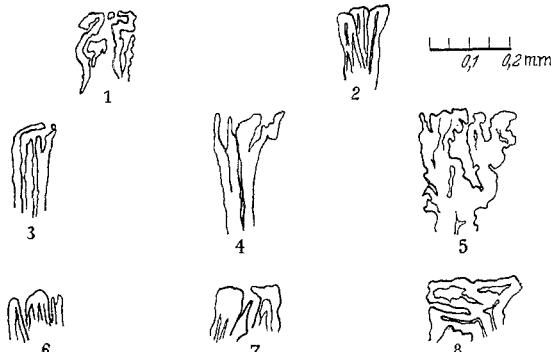


Abb. 1. Strukturtypen der Außenzone (AZ) der Neugeborenen-NNR.. — Typ 1. Hypoplasie: 773/52, NN 4,2 g ausgetragenes Neugeborenes, Vena magna Galeni-Blutung, Mißbildungen. — Typ 2. Ausgereifte indifferente Arcuata: 343/52, NN 5,4 g, ausgetragen, Erstickung zu Beginn der Geburt. — Typ 3. Unvollständig entfaltete AZ: 20/52, NN 2,98 g, Frühgeburt mens VIII, Durahämatome, Aspirationspneumonie, 1 Tag gelebt. — Typ 4. Vollständige Entfaltung der AZ: 21/52, NN 15,9 g ausgetragen, Rh-Inkompatibilität. — Typ 5. „Überstimulierte“ AZ: 21/52 (andere Teile). — Typ 6—8. Morphologischer Dyscorticismus (Hyperplasie der IZ): Typ 6. Mit indifferenter, ausgereifter AZ: 284/52, NN 3,34 g, Frühgeburt mens VIII, Tod 11 Std nach Sturzgeburt, keine Todesursache. — Typ 7. Mit gering entfalteter Arcuata: 250/52, NN 6,03 g ausgetragen, Tod ante partum. — Typ 8. Mit mäßig entfalteter, netzförmiger AZ: 484/52, NN 3,31 g. Frühgeburt mens VIII, Vena magna Galeni-Blutung.

nissen von Durchströmungsversuchen scheint das Cholesterin eine Vorstufe der Corticosteroide wie ja auch des Progesterons darzustellen. Jedenfalls sind die gesetzmäßigen Schwankungen des morphologisch darstellbaren Fett- und Cholesteringehaltes bei Funktionssteigerung der NNR bekannt: Abnahme bei akuter Mehrbeanspruchung, Vergrößerung der Depots bei chronischer Überfunktion im Anpassungszustand, sekundäre Ausschüttung bei Spätiinsuffizienz. Als histologisches Diagnosticum des Funktionszustandes der NNR ist somit die angewandte Darstellung des Gehaltes von Fett- und doppeltbrechenden Substanzen im Gewebsschnitt im Verein mit anderen Kriterien brauchbar.

Zu 4. Kernvolumen. Vergrößerung oder Verkleinerung der Kernvolumina im äußeren Transformationsfeld der Erwachsenen-NNR zeigen die Größenordnung der tropen Zellaktivierung an. Die Empfindlichkeit dieses cytologischen Funktionstestes ist nach TONUTTI und Mitarbeitern, KRACHT u. a. sowie nach eigenen Untersuchungen sehr groß, angepaßt an die starke Wirksamkeit sowie an die Flüchtigkeit des dafür verantwortlichen adäquaten Stimulators ACTH. So ist nach LI, EVANS und SAYERS die Zirkulation einer einmaligen ACTH-Injektion auf 17 min beschränkt.

Nach dem Vorgehen von BOGUTH, LANGENDORFF und TONUTTI haben wir an den Präparaten der NN von Feten und Neugeborenen 200 Kerne der AZ ausgemessen und das Summenvolumen festgestellt. Bei reifen Neugeborenen, bei denen der Tod kurz vor oder im Anfang der Geburt intrauterin erfolgt war, bei denen die Strukturanalyse der AZ eine indifferente reife Arcuata ergab und die Zellen einen mittleren bis starken Lipoidgehalt aufwiesen, betrug das Summenvolumen von 200 AZ-Kernen $15796 \mu^3 - 16294 \mu^3$. Leider befanden sich in unserem Material nur 2 derartige „Kontrollfälle“ (nämlich reife Neugeborene, die der Geburtsbelastung nicht ausgesetzt waren und bei denen auch keine intrauterinen Regulationsstörungen vorgelegen hatten). Den Ergebnissen unserer Kernmessungen kommt somit keine Beweiskraft im strengen Sinne einer statistischen Signifikanz zu. Zur Verifizierung feiner Schwankungen in der räumlichen Ausdehnung cytologischer Einheiten ist ein technisch ganz gleichmäßig aufbereitetes Material erforderlich. Dies ist bei Obduktionsfällen nie gegeben, erst recht nicht, wenn die Organe zunächst für eine chemische Extraktion präpariert werden müssen, wie es hier der Fall war. Dennoch haben wir bei der morphologisch vergleichenden Untersuchung unseres Materials auch diesen Weg beschritten in der Hoffnung, für die systematische Bearbeitung der Pathophysiologie der Neugeborenen-NN fürs erste zumindest Äquivalentwerte für grobe Abweichungen der Funktion und Gestaltgebung zu erfassen und die Problemstellung für weitere in Gang befindliche Studien zu präzisieren. Zum besseren Vergleich der Kernvolumensummen- (KVS) Werte haben wir den mittleren absoluten Wert der beiden Kontrollfälle ($16045 \mu^3$) gleich 100 gesetzt und nur die Relationswerte bei allen übrigen Fällen angeführt.

Die funktionelle Bedeutung der IZ ist zur Zeit noch ganz ungeklärt, alle Vorstellungen darüber tragen rein spekulativen Charakter (MOORE). Wenn dies zum Teil auch von der AZ gilt, so ist zumindest ihre Eigenschaft als postpartal persistierender Rindenteil gesichert und erlaubt daher allein derartige Untersuchungen an Neugeborenen-NNn über progressive und regressive Morphokinese und funktionell bedingte Zellveränderungen, die den bisher vorliegenden Befunden an der reifen NNR bei Mensch und Tier im Rahmen des Adaptationssyndroms vergleichbar sind.

Wie REDAELLI und CAVALIERO gezeigt haben, stimmen tatsächlich alle biologischen Vorgänge beim Neugeborenen mit den sonst bekannten Folgen einer akuten Funktionssteigerung des HVL-NNR-Systems (Alarmreaktion) überein: Leukocytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Abfall der Albumine, Anstieg der α - und β -Globuline im Blut, Thymusverkleinerung. Möglich ist, daß, wie sie annehmen, auch der postpartale Gewichtssturz — wenigstens teilweise — sowie die Harnsäureinfarkte der Nieren auf das Konto von katabolischen und antianabolischen Prozessen (ROMINGER) gehen, die durch einen transitorischen Hypercorticismus des Neugeborenen ausgelöst werden. Diese biologischen Reaktionen sind einerseits gekoppelt mit einem akuten Zusammenbruch der IZ der Neugeborenen-NNR, der sog. „Geburtsinvolution der fetalen NNR“, andererseits spielen sich gleichzeitig rapide Entfaltungsvorgänge an der AZ ab, die zumindest in dieser Lebensphase alle (lebenswichtigen) Funktionen des Interrenalorgans übernimmt.

*I. Ergebnisse der vergleichenden morphologischen Studien
an der NNR von Früh- und Neugeborenen nach komplikationsloser
Schwangerschaft.*

Bei den beiden „Kontrollfällen“ wogen die NNn 5,4 bzw. 4,8 g (relativ 203,7 bzw. 181,7 mg-% KG), das errechnete Gewicht der AZ betrug $P_{AZ} = 1,8$ g und 1,4 g (relativ 68 bzw. 52,8 mg-% KG, relative AZ-Breite 18% und 16%). In der indifferenten reifen AZ (Arcuata, Typ 2) war im 1. Fall (*vor* der Geburt abgestorben) reichlich Fett gespeichert, doppelbrechendes Material reichlich, doch in fleckiger Verteilung in der AZ, geringer auch in der IZ und den zentralen Degenerationszellen. 306 γ chemisch extrahierte Corticosteroide (CS) entsprechen einem relativen Gehalt von 5640 γ bezogen auf 100 g NN. Im 2. Fall (abgestorben *während* der Geburt) enthielt die AZ nur in der inneren Hälfte fleckweise Fett und gering doppelbrechende Substanzen. Kernvolumenwerte s. oben.

Reife Früchte, die am Ende oder wenige Stunden *nach* einer schweren Geburt von langer Dauer durch *Geburtstrauma* zu Tode kamen, zeigten demgegenüber deutlich verminderter Fettgehalt der Außenrinde. Doppelbrechende Substanzen waren in keinem Fall nachweisbar. Das Summenvolumen der AZ-Kerne war durchschnittlich größer.

Alle anderen Werte zeigten starke Schwankungen. Im ganzen entspricht jedoch ein etwas höherer CS-Gehalt der Verminderung an Fett- und dem vollständigen Schwund an doppelbrechenden Substanzen im Schnitt.

Während bei 2 Kindern die NN-Gewichte denen der Kontrollfälle glichen, lagen sie bei 2 anderen wesentlich höher (über 8 g). Nur in einem Fall (256/53) entsprach dies dem höheren Gesamtkörpergewicht, bei dem 2. Fall (1332/52) war das relative NN-Gewicht mit 317 mg-% KG besonders hoch. Dieser Fall zeichnete sich durch eine hohe relative AZ-Breite (27,6%) aus (errechnetes Gewicht der AZ: $P_{AZ} = 3,8$ g = 150,8 mg-% KG). Das Kernvolumen erreichte den höchsten Wert dieser Gruppe (140%), auch waren CS in auffallend großer Menge extrahierbar (424 = 5292 γ/100 g NN). Gegensätzlich verhielt sich ein anderer Fall (793/52) mit einem NN-Gewicht von 4,65 g und 25,2% relativer AZ-Breite (P_{AZ} 2,05 g = 81,6 mg-% KG). Die AZ-Struktur zeigte den gleichen Typ wie im ersten Fall, die KVS betrug jedoch nur 121%, doch fand sich hier der geringste Wert an chemisch extrahierbaren CS in dieser Gruppe: 95 γ = 2035 γ/100 g NN.

Diese geringe CS-Menge bei relativ schmaler AZ spricht für eine gering verzögerte Reifung der NNR (s. unten). Dagegen kann aus der ungewöhnlichen Größe der AZ-Masse und der Höhe des NN-Gewichtes im ersten Falle geschlossen werden, daß bereits vor der Geburt eine gewisse Entfaltung der AZ stattgefunden hat. Dies erklärt auch die große Menge gespeicherter Lipide, wie sie für die NN bei Anpassung an gesteigerten Hormonbedarf charakteristisch ist.

Noch höhere Werte der Kernvolumina und durchweg eine stärkere Entfaltung der AZ fanden wir bei 3 weiteren Fällen, bei denen eine *Nabelschnurumschlingung* zum Tod unter der Geburt oder eine *Aspiration* zum frühen Tod an einer beginnenden Pneumonie geführt hatte. Auch hier müssen die Entfaltungsprozesse an der NNR, wie die zeitlichen Verhältnisse ergeben, schon intrauterin und teilweise vor der Geburt stattgefunden haben (vgl. Tabelle 2).

Bei allen Fällen, bei denen vor dem Tod eine anhaltende schwere körperliche Belastung oder eine länger dauernde (intermitterende?)

Tabelle 2. Morphologische und chemische Befunde an der NNR von reifen Neugeborenen.

Anamnese	Zahl	NN-Gewicht		Rechnetes AZ-Gewicht		AZ-Struktur	Kernvolumensumme	KVS %	Gehalt der AZ an	doppelbrechende Substanz	Spitzenwert des CS-Gehaltes
		g	mg-% KG	Rel. AZ-Breite	mg-% KG						
Tod vor und zu Anfang der Geburt	2	4,8—5,4	182—204	16—18	1,4—1,8	52,8—68	2	100% (98,4—101,6)	+ / + *	(+)	= 306 = 5690/100 g NN
Geburtstrauma nach schwerer Geburt	4	4,64—8,22	189—317,7	12—28	1,2—3,8	43,5—150,8	< 3	122% (107—140)	(+) / (+)	—	= 427 = 5292/100 g NN
Erstickung	3	4,63—6,03	161,7—267,2	18—21	1,2—2,1	45,1—59,6	< 4	145% (133—153)	+ / + +	(+)	= 136 = 2256/100 g NN

* Äußere Hälfte / innere Hälfte.

Durchblutungsstörung stattgefunden hatte, sahen wir somit die Zeichen der *Alarmreaktion* (Lipoidausschüttung) oder einer beginnenden *Anpassungsphase*. (morphokinetische Reaktion mit Entfaltung der Struktur und Kernvolumenvergrößerung). Bei einem Teil der Fälle deuten die zeitlichen Verhältnisse darauf hin, daß schon vor der Geburt eine stärkere Stimulierung des fetalen HVL-NNR-Systems vorlag.

Auf der Abb. 2 sind die Summenwerte der Kernvolumina, sowie die jeweiligen AZ-Gewichte ablesbar. Beide Werte müssen Beziehungen zur Ausreifung der NNR-AZ haben. Im embryonalen Organismus erfolgt die Massenzunahme des Gewebes sowohl durch numerische Vermehrung wie durch Wachstum der Einzelemente. Bei letzterem ist auch das Kernvolumen beteiligt. Mit Erreichung der kritischen Zellzahl finden diese koordinierten Vorgänge ihren Abschluß. Vermehrung der Gewebsmasse ohne gleichzeitige Zunahme der Kernvolumensumme bedeutet Einlagerung von Zellprodukten in das Zellplasma nach Erreichung des Reifezustandes. Danach ergibt sich aus der Darstellung der Abb. 2, daß mit dem VIII. Graviditätsmonat die AZ der NNR ausgereift ist. Der aus der mor-

phologischen Darstellung nachweisbare Speicherungseffekt bis zur Geburt stimmt mit den Ergebnissen der systematischen chemischen Untersuchungen an der NN von gesunden Feten überein.

Vergleichen wir die morphologischen Verhältnisse der NNR-AZ von 10 Frühgeburen, die totgeboren oder kurz nach der Geburt meist infolge Geburtstrauma verstarben, mit den an reifen Früchten gewonnenen Werten:

Die mittlere KVS liegt in gleicher Höhe, am höchsten bei Frühgeburen des IX/X. Lunarmonats (124 %), es folgen Frühgeburen mens VIII mit 119,3 % und die im VII. Lunarmonat Geborenen mit 117,9 %. Auch das errechnete Gewicht der AZ nimmt in gleicher Weise ab (IX/X: 2,02 g; VIII: 1,2 g; VII: 0,64 g).

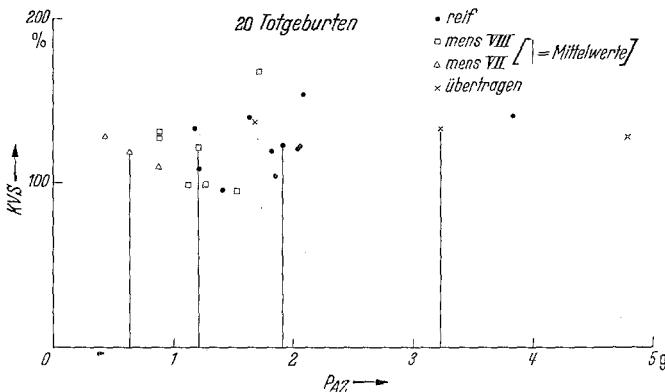


Abb. 2. Korrelationen zwischen Gewicht der NNR-Außenzone = P_{AZ} (g) und Kernvolumensumme = KVS (in %, bezogen auf den Mittelwert der Kontrollfälle = 100): Depotbildung in der morphologisch reifen AZ.

Andererseits schwanken auch hier wie bei den reifen Früchten in den Einzelfällen Strukturtyp und Kernvolumengröße — ebenso der Gehalt an Fett- und doppeltbrechenden Substanzen sowie die Menge der chemisch extrahierten Corticosteroide (genaue Darstellung der Einzelwerte s. bei RUPP).

Es ergeben sich somit für diese Frühgeburen die gleichen Feststellungen, wie wir sie bei den reifen Früchten getroffen haben: Es bestehen Abhängigkeiten zwischen Belastungsgröße unter der Geburt und Stimulierung der AZ der NNR. Allerdings bleibt die Entfaltung der AZ meist hinter der Kernvolumengröße zurück, was wohl eine gewisse Schwerfälligkeit in der Ansprechbarkeit des zwar morphologisch reifen, aber funktionell noch nicht vollwertigen Gewebes demonstriert.

Die Befunde bei 2 Fällen weisen andererseits darauf hin, daß bereits in dieser Entwicklungsperiode eine intrauterine Stimulierung der AZ über das physiologische Maß hinaus vorliegen kann (308/52: Strukturtyp 8, KVS 126 %; 484/52: Strukturtyp 5, KVS 166,3 %). Daneben konnten wir 2 Fälle beobachten, bei denen ein gewisses Mißverhältnis zwischen der sonst üblichen AZ/IZ-Relation zu ungünsten der AZ vorlag. Die AZ macht bei diesen NNn weniger als 10 % der Rindenbreite aus. Die Struktur entspricht dem Typ 6 (98/52: mens VII), bzw. dem Typ 8 (308/52: mens VIII), so daß wir auf Grund dieser histologischen Befunde von einem „morphologischen Dyscorticismus“ sprechen können. Man muß diese Verhältnisse bei

Studien über die möglicherweise auch endogenen Ursachen von Frühgeburten weiter im Auge behalten.

Vergleichen wir nun die Nebennierenbefunde der unter der Geburt abgestorbenen Kinder mit solchen von Frühgeburten, die den Partus noch 1 Tag überlebt hatten:

Die Kernvolumina lagen bei 6 von 10 Fällen in Höhe der Kontrollwerte oder darunter. Diese Kinder sind nach einer über 24 Std dauern- den vita minima, nur zum Teil nach intrakranieller Blutung zu Tode gekommen. Bei anderen fanden wir eine Anschoppung der Lunge, eine sog. „Neugeborenenpneumonie“, oder keine rechte Todesursache. Dort, wo die Lipoide im Schnitt nahezu vollständig fehlen und auch die chemisch nachweisbaren CS eine starke Reduzierung aufweisen, handelt es sich demnach um das Bild der primären Erschöpfung des HVL-NNR-Systems. Solche NNn zeigen teilweise auch eine starke peristatische Hyperämie und Blutungen, klinisch entsprach der Verlauf der von GOLDZIEHER und GORDON beschriebenen „Pseudopneumonie“ mit Cyanose und gelegentlich Polypnoe.

Bei einem Fall (311/52: Frühgeburt mens VII, NNn 2,53 g, KVS 102%) eines „morphologischen Dyscorticismus“ (relative AZ-Breite 11%, Strukturtyp 7—8) waren im Schnitt verhältnismäßig viel Fett- und doppelbrechende Substanzen nachweisbar. Chemisch wurden reichlich CS extrahiert. Hier war also post partum nicht einmal die „Alarmreaktion“ voll angelaufen. Bei einem anderen Frühgebornen mit gleich großen NNn, aber einer breiteren AZ (17,6% relative Breite) war dagegen eine deutliche morphokinetische Reaktion (Strukturtyp 4, KVS 135%) festzustellen, wie dies auch schon bei Frühgeburten des VII. Lunarmonats grundsätzlich möglich ist (506/52: relative AZ-Breite 22%, Strukturtyp 4, KVS 151,4%).

Die morphokinetische Reaktion der zwar morphologisch reifen Frühgeburten-NNR läuft also etwas verzögert an; bei ihnen kommt es häufiger zur primären Erschöpfung des HVL-NNR-Systems. Eine der hierfür anzuschuldigenden Ursachen mag man auf Grund unserer bisherigen Feststellungen in einem „morphologischen Dyscorticismus“ sehen. (Unter der letzterwähnten Gruppe von Frühgeburten fand sich noch ein weiterer derartiger Fall (93/52: Frühgeburt mens IX/X, Strukturtyp 7).

II. Vergleichende chemische und morphologische Untersuchungen an der NNR von Früh- und Neugeborenen mit Fehlbildungen und nach pathologischer Schwangerschaft.

(Chemische Werte s. Tabelle 3, auswahlweise zusammenfassende Gegenüberstellung der wichtigsten morphologischen Daten s. Abb. 3¹).

A. Übertragungen (Tabelle 3, Fall 1 und 2). Tod an geburtstraumatischen Blutungen kurz vor bzw. nach der Geburt. Die NNn waren auf- fallend groß, der CS-Gehalt lag weit über den höchsten Werten unserer Vergleichsfälle (vgl. Tabelle 1). Im 1. Fall wurde das 10fache, im 2. das

¹ Eingehende Darstellung aller Einzelwerte s. bei OTTO.

Tabelle 3. Corticosteroidgehalt der NN von unreifen und reifen Neugeborenen mit Fehlbildungen und nach pathologischer Schwangerschaft

Lfd. Nr.	Sektions- Nr. Lab.-Nr.	Diagnose	Ge- schlecht	Geburts- gewicht/Größe Menstrua- tionsalter	Lebens- dauer	NN- Ge- wicht g	Corticosteroide	
							ab- solut γ	relativ γ/100 g NN
1.	232/52 147	Übertragung	♂	4360 g/56 cm	0	10,65	3870	36400
2.	355/52 168	Übertragung	♂	3800 g/56 cm	20 min	8,26	1263	15290
3.	380/52 170	Anencephalie	♀	1520 g/35 cm (MA: 258 Tage)	0	0,43	33	7670
4.	677/52 193	Anencephalie	♂	1115 g/32 cm (MA: 230 Tage)	0	0,35	59	16870
5.	78/53 265	Anencephalie	♀	1590 g/38 cm (MA: 276 Tage)	0	0,49	60	12250
6.	— 266	Anencephalie	♀	1030 g/35 cm (MA: 232 Tage)	0	0,50	138	27600
7.	50/52 131	Hydrocephalie	♂	3480 g/47 cm	0	2,09	52	2490
8.	126/52 136	Hydrocephalie	♀	1300 g/32 cm	0	3,31	644	19450
9.	281/52 154	Nieren- mißbildungen	♀	1400 g/38 cm	30 min	1,92	60	3112
10.	773/52 203	Nieren- mißbildungen	♂	2700 g/52 cm	0	4,22	52	1232
11.	1317/51 116	Kongenitale Athyreose	♀	reif	58 Tage	6,70	261	3895
12.	21/53 127	Fetale Erythro- blastose	♀	3400 g/48 cm	7½ Std	15,98	800	5012
13.	192/53 267	Fetale Erythro- blastose	♂	2270 g/44 cm	7½ Tage	2,55	84	3293
14.	463/52 181	Embryopathia diabetica	♂	2230 g/44 cm	5½ Std	6,98	245	3510
15.	633/52 191	Frühgeburt bei Spätgestose	♂	1160 g/37 cm	2½ Std	1,56	10	641
16.	792/52 206	Frühgeburt bei Spätgestose	♂	1570 g/41 cm	1½ Tage	1,49	—	—
17.	1290/52 245	Frühgeburt bei Spätgestose	♀	1680 g/41 cm	8 Std	1,86	40	2153

3½fache der Mittelwerte bei reifen Neugeborenen gefunden, offensichtlich als Ausdruck einer extremen CS-Speicherung.

Histologisch zeigte die AZ bei beiden Fällen einen hochgradigen Entfaltungszustand (Typ 4—5), die Kernvolumina lagen jedoch unter der Norm. Die inkongruenten Befunde weisen darauf hin, daß in der präpartalen Periode ein starker Stimulationseffekt an der NNR angegriffen

hat, jedoch unmittelbar vor der Geburt ein Nachlassen des corticotropen Reizes stattfand (Bremsung der fetalen ACTH-Produktion durch chronisches Überangebot adrenaler Hormone?).

B. Anencephalie (Tabelle 3, Fall 3—6).

Fall 4 (677/52) entspricht mit einer Kranioschisis und Spina bifida lumbosacralis, Akranie und Mikromyelie dem Typ 2, die übrigen Fälle gehören dem Typ 3 der Anencephalie nach ROCHEs an: Fall 3 (380/52) Kraniorachischisis mit Akranie und Amyelie, Fall 5 (78/53) Kranioschisis, partielle obere Rachischisis bis zur Mitte der Brustwirbelsäule, Akranie und Amyelie, Fall 6 (nicht seziert) Kraniorachischisis, Akranie und Amyelie.

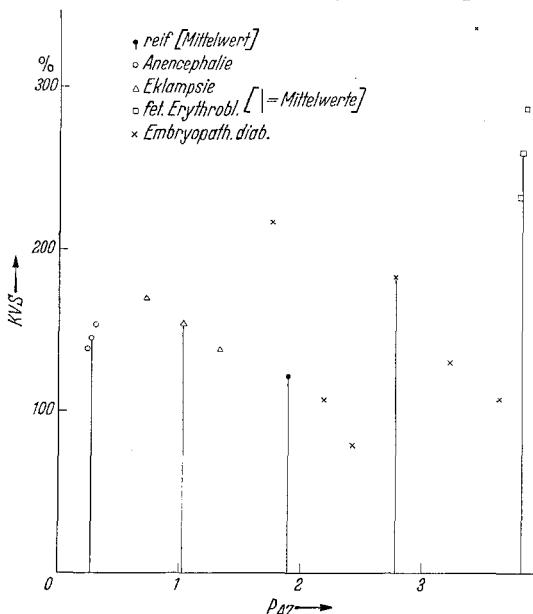


Abb. 3. Entwicklungsabartung der NNR-Außenzone: bei Anencephalie: Entwicklungshemmung durch Ausfall der fetalen Hypophysenfunktion; bei Eklampsie: Diaplacentare Entwicklungsbremsung; bei fetaler Erythroblastose und Embryopathia diabetica: Entwicklungsbeschleunigung und vorzeitige Leistungssteigerung der NNR des Feten. (P_{AZ} Gewicht der Außenzone, KVS Kernvolumensumme in %, bezogen auf den Mittelwert der Kontrollfälle = 100).

Entsprechend den niedrigen Gewichten der hypoplastischen NNn ($\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{10}$ der Norm) lag der absolute CS-Gehalt mit Ausnahme von Fall 6 weit unter den Grenzwerten unserer Vergleichsfälle. Berechnet man den CS-Gehalt auf 100 g NN, so ergeben sich jedoch *auffallend hohe Werte*, die darauf schließen lassen, daß das Gewebe relativ reich an CS ist.

Von den chemisch untersuchten Anencephalen-NNn konnten aus technischen Gründen nur die NNn eines Falles (Nr. 4) histologisch bearbeitet werden; außerdem wurden 2 weitere chemisch nicht untersuchte Anencephalen-NNn (606/52, 669/52) morphologisch ausgewertet. Hinsichtlich der Mißbildung des Achsenkörpers und des Zentralnervensystems gehören beide Fälle dem Typ 2 nach ROCHEs an mit Kranioschisis, totaler Akranie und Mikromyelie. Bei allen Fällen hatte ein Hydramnion vorgelegen.

Strukturanalytisch ermittelten wir an der AZ der NNR bei allen Fällen Typ 1 oder 2, obwohl ein Kind (669/52) 2 Tage die Geburt überlebte. Auffallend war die kompakte Anordnung der subkapsulären Parenchymteile, zum Teil in aufgerollten, zum Teil in gestreckten Zellsträngen. Stark unterentwickelt, teilweise überhaupt nicht nachweisbar war die IZ in einem Falle (669/52: relative AZ-Breite 38%, P_{AZ} = 0,31 g). Auch

Strukturanalytisch ermittelten wir an der AZ der NNR bei allen Fällen Typ 1 oder 2, obwohl ein Kind (669/52) 2 Tage die Geburt überlebte. Auffallend war die kompakte Anordnung der subkapsulären Parenchymteile, zum Teil in aufgerollten, zum Teil in gestreckten Zellsträngen. Stark unterentwickelt, teilweise überhaupt nicht nachweisbar war die IZ in einem Falle (669/52: relative AZ-Breite 38%, P_{AZ} = 0,31 g). Auch

bei den anderen Fällen war das Verhältnis von AZ:IZ deutlich zugunsten der AZ verschoben (relative AZ-Breite 41% bzw. 45%), das vorhandene IZ-Gewebe zeigte jedoch regelrechte strukturelle und cytologische Eigenschaften. Bei 606/52 war die Involution bereits fortgeschritten. In- und außerhalb der Kapsel fanden wir stets zahlreiche Blastemknoten. Die Summenvolumina von 200 AZ-Kernen schwankten zwischen 139% und 154% (höchster Wert bei 669/52 mit 2 Tagen Lebensdauer). Hieraus, wie aus den chemischen Befunden, ergibt sich, daß das Parenchym der AZ, zwar mengenmäßig unterentwickelt, in der Ausreifung der Einzellemente seinen physiologischen Zustand erreicht.

C. Hydrocephalie (Tabelle 3, Fall 7 und 8).

In Fall 7 lag neben einem Hydrocephalus internus eine Meningomyelocele mit Aplasie des Kleinhirns vor. Die NNn waren auffallend klein, ihr CS-Gehalt lag weit unter den Grenzwerten. In Fall 8 fanden sich die gleichen Mißbildungen. Bei einem Menstruationsalter von 214 Tagen lagen aber Organgewicht und Hormongehalt *oberhalb* der Grenzwerte. Wieweit bei diesen Fällen eine Entwicklungsstörung der diencephalen Hirnanteile vorlag und in einem oder anderen Falle dadurch eine Störung des neurohormonalen Funktionsmechanismus begründet ist, konnten wir nicht entscheiden, da histologische Untersuchungen nicht vorgenommen wurden.

D. Nierenmißbildungen (Tabelle 3, Fall 9 und 10).

Im 1. Fall: Linksseitige Sackniere, Einengung des rechten Ureterabgangs, im 2. Fall: Cystennieren, Prostatamangel, Fehlen der unteren Harnröhre. Gewicht und CS-Gehalt der NNn lagen im ersten unter dem Mittel, im letzteren Fall auch unter den Grenzwerten der Vergleichsfälle. — Histologisch wurde Fall 10 (773/52) ausgewertet. In der AZ der NNR fehlten Fettsubstanzen fast ganz, ebenso wie jeglicher morphokinetische Effekt vermißt wurde (Strukturtyp 1—2, KVS 108%). Die relative AZ-Breite betrug 23% ($P_{AZ} = 1,72$ g). Die relativ schmale IZ zeigte histologisch keine Abweichungen vom üblichen strukturellen und cytologischen Verhalten. Der Fall unterscheidet sich somit nur hinsichtlich der AZ-Befunde eindeutig von den Feststellungen bei anderen reifen Neugeborenen, die wie dieses Kind nach schwerer Geburt infolge Geburtstrauma zu Tode kamen (vgl. Tabelle 2, Abschnitt 2).

E. Kongenitale Athyreose (Tabelle 3, Fall 11).

Das Kind war reif geboren und befand sich wegen Kreislaufschwäche, Cyanose, Muskelatonie und Bradykardie fast 2 Monate in klinischer Behandlung. Path.-Anat. (1317/51): Kongenitale Athyreose, Makroglossie, Hyperplasie der Ovarien. Hypoplasie des Thymus (3 g). Die AZ der NNR war auffallend gering entfaltet (relative AZ-Breite 23%, $P_{AZ} = 2,71$ g). Auch die KVS war relativ niedrig [168% : nur mäßig über dem KVS-Wert bei stärker belasteten Neugeborenen und wesentlich unter dem Niveau bei einer zwei Wochen alten Kontrolle (17/52 mit 219%)]. Diese Feststellungen sprechen somit für das Vorliegen einer hypophysär-adrenalen Insuffizienz im Einklang mit den auch sonst bekannten reziproken Funktionszuständen des adrenalen und thyrealen Regulationskreises (vgl. KRACHT). Der Thymusbefund deutet dabei jedoch auf eine interkurrente, wahrscheinlich postpartale hypophysär-adrenale Stimulationsphase hin. Da Schilddrüsenhormon diaplacentar wirksam ist, kann der athyreorische Zustand erst nach einer gewissen Latenz post partum das übrige Endokrinium in Mitleidenschaft ziehen (sog. „shift“ des HVL).

F. Fetale Erythroblastose (Tabelle 3, Fall 12 und 13).

Im 1. Fall war das Kind wenige Stunden post partum gestorben (21/52). Die NN-Extraktion ergab einen über dem Grenzwert der Vergleichsfälle liegenden CS-Gehalt bei auffallend hohem Organgewicht. — Im 2. Fall handelt es sich um ein durch Sectio vorzeitig geborenes Kind (mens IX), das $7\frac{1}{2}$ Tage gelebt hatte (192/53). Der CS-Gehalt lag hier in der empirischen Streubreite der Vergleichswerte.

Histologisch wurden außer diesen beiden noch 2 weitere Fälle untersucht. Bei allen fand sich an der NNR eine stark stimulierte AZ (Strukturtyp 4, bei 21/52 4—5), sowie eine sehr hohe KVS (Fall 12 und 13: 290% bzw. 181%, 76/53 und 80/53: 273% bzw. 235%). Der vorletzte Wert stammt von einem Kind, das ebenfalls 7 Tage gelebt hatte, aber zuletzt 2 Tage lang mit relativ hohen Dosen ACTH behandelt worden war. Hier fanden sich auch reichlich Mitosen in der AZ.

Unmittelbar nach der Geburt findet man also bei Kindern mit fetaler Erythroblastose eine stark stimulierte AZ bei erheblicher Vermehrung des NNR-Gewebes. In Übereinstimmung mit dem chemischen Befund bei einem Fall (12) darf man diesen morphologischen Zustand als Ausdruck einer dem fetalen Organismus entsprechenden Variante des Resistenzstadiums im Anpassungssyndrom SELYES auffassen. Bereits 7 Tage nach der Geburt kann sich bereits ein weitgehender Abbau vollzogen haben, wie Fall 192/53 zeigt. Die NNn wogen bei diesem Fall nur noch 2,55 g entgegen 10 g bei dem mit ACTH behandelten gleichaltrigen Kind und etwa 16 g bei den beiden anderen, höchstens 2 Tage überlebenden Neugeborenen. Der P_{AZ} betrug nur 1,32 g gegenüber 4,8 g bei dem mit ACTH behandelten und 3,81 g bzw. 3,87 g bei den beiden Neugeborenen.

G. Embryopathia diabetica (Tabelle 3, Fall 14).

Bei der Mutter bestand ein Diabetes mellitus, der mit 2mal 8 E Insulin täglich eingestellt war. Hochgradiges Hydramnion im letzten Schwangerschaftsmonat. Das frühgeborene Kind (mens VIII) war adipös und starb nach $5\frac{1}{2}$ Std (463/52). Hydrocephalus externus und internus, allgemeiner Hydrops, Splanchnomegalie, mäßige Verfettung von Leber und Nieren, Osteosklerose. Der chemisch nachweisbare CS-Gehalt wich nicht wesentlich von den Vergleichswerten ab.

Morphologisch haben wir im ganzen 8 Fälle ausgewertet. Durchweg fand sich eine besonders große relative Beteiligung der AZ am NNR-Gewebe, strukturell — mit Ausnahme einer stark mißgebildeten toten Frühgeburt mens VIII (70/50) — eine erhebliche Entfaltung der AZ (Typ 4—5), wenig färberisch darstellbare Lipoide, doch relativ reichlich doppelbrechende Substanzen auch bei den Frühgeburen; teilweise sehr hohe KVS, so bei Totgeburten (reife Früchte und solche des X. Lunarmonats) von 220% bzw. 275%, bei einer 3 Tage überlebenden Frühgeburt des IX./X. Lunarmonats von 340% (!) (99/49).

Bemerkenswert ist, daß eine Koordinierung dieser präpartalen Aktivierung der AZ mit einem Hydrops cong. nicht besteht, ferner, daß dabei der Thymus stets auffallend klein war. Das Gewicht dieses Organs machte in solchen Fällen 60 bis höchstens 126 mg-% KG aus, gegenüber einem Wert von 200—400 mg-% KG bei andern Tot- und Früh-

geburten. Diese Werte liegen weit unterhalb der relativen Thymusgewichte auch bei den Erythroblastosen, obwohl bei diesen ähnlich starke Entfaltungszustände der NNR-AZ und noch höhere NN-Gewichte (bis 16 g) beobachtet wurden, als wir sie bei diabetischen Embryopathien (höchstens 8 g) gefunden haben — und dies trotz vorausgehender ACTH-Behandlung in einem Falle (76/53: rel. Thymusgewicht 158 mg-% KG). Diese Feststellungen sprechen bis zu einem gewissen Grade gegen eine funktionsspezifische Differenzierung der AZ bei der NN des Feten im Sinne der Befunde von SWANN, DEANE und GREEP (s. unten) — sowie für ein eventuelles funktionsspezifisches Verhalten der abhängigen Organe (Neoglykogenese bzw. Antigenabwehr).

Bei einer reifen Totgeburt (302/45) mit Embryopathia diabetica wurde trotz starker Entfaltung der AZ (Strukturtyp 4—5, AZ-Breite 22%) nur eine geringe KVS (109%) festgestellt. Hier war zudem die Involution der IZ weit fortgeschritten. Der Thymus war klein (70 mg-% KG). Diese ausgesprochene Diskrepanz zwischen niedriger KVS und hohem Entfaltungszustand der AZ kann daher als Ausdruck einer sekundären Erschöpfung des HVL-NNR-Systems — wahrscheinlich unter der Geburt — gedeutet werden. Das Kind war nach vorübergehender Behebung mehrerer schwerer „Kollapszustände“ am 3. Tag p.p. plötzlich gestorben. (Bei der Mutter hatte unmittelbar nach der Geburt eine schwere Stoffwechseldekompensation mit „eklampsischen“ Anfällen und Blutdrucksteigerung eingesetzt, die erst nach 36 Std in zeitlichem Zusammenhang mit einer dann einsetzenden Harnflut therapeutisch beherrscht wurde).

H. *Frühgeborenen bei Spätgestose* (Tabelle 3, Fall 15—17). Die Kinder waren unreif aus materner Indikation durch Kaiserschnitt entwickelt worden. Wenn auch bei Fall 16 die CS-Analyse durch ein technisches Versehen nicht zu Ende geführt werden konnte, so gilt wohl auch für diesen die Feststellung, daß der CS-Gehalt der NNn von Kindern eklamptischer Mütter auffallend niedrig liegt. Bei diesen schweren Formen der Spätschwangerschaftstoxikosen ist der ACTH-Blutspiegel der Mutter nach Untersuchungen von LORE MÜNZNER sowie ELERT und RIBITSCH stark erhöht. Die Corticoidauscheidung ist nach amerikanischen und finnischen Autoren auf dem Höhepunkt der Erkrankung, nach eigenen bei 40 Nephropathie-Patientinnen gewonnenen Ergebnissen besonders im Frühwochenbett deutlich gesteigert (H.-J. STAEMMLER). Die Nephropathie ist danach also mit einer unphysiologisch hohen Produktion an Corticosteroiden von seiten der Mutter (oder der Placenta?) verbunden. Diese hormonelle Entgleisung scheint auch das fetale Endokrinium zu tangieren.

Morphologisch wurden Fall 16 und 17 (792/52 und 1290/52) ausgewertet. Bei beiden waren die NNn wesentlich kleiner (1,49 bzw. 1,86 g) als die NNn gleichaltriger Vergleichsfälle (12 Fälle: 3,2 g Mittel-, 2,47 g und 4,87 g Grenzwerte). Die AZ der 1. NNR zeigte das Bild des Ruhestandes mit ausgesprochener Hypoplasie subkapsulärer Abschnitte (Strukturtyp 1). Die KVS lag mit 128% jedoch in Höhe der Vergleichswerte. Dieser Befund spricht im Zusammenhang mit den Gewichtsverhältnissen und dem chemischen Untersuchungsergebnis für eine präpartale Bremsung des fetalen hypophysär-adrenalen Systems.

Die NNn glichen histologisch weitgehend den Anencephalie-NNn. Die IZ war auffallend gering entwickelt, ihre sonst übliche scharfe Abgrenzung gegenüber der AZ wurde vermißt. Gegenüber einem mäßigen Fettgehalt der AZ fanden sich doppeltbrechende Substanzen nur in den zentralen Degenerationsfettzellen der IZ. Das relative Thymusgewicht lag ziemlich niedrig (207 mg-% KG).

Bei Fall 17 zeigte die NNR eine uneinheitliche AZ. Neben hypoplastischen Bezirken mit starker Hyperämie (Strukturtyp 1a) wurden *Abschnitte mit adenomatös hyperplastischer Entfaltung* angetroffen, eine sonst nicht beobachtete Variante des Strukturtyps 4—5. Die KVS wies wesentlich höhere Werte (207%) auf. Doch lag hier die relative AZ-Breite wesentlich niedriger als in Fall 16 (21% : 69%), so daß auch das P_{AZ} nur ein sehr geringes Niveau (0,74 g : 1,34 g) erreichte.

Dieser Fall war durch ein adrenogenitales Syndrom der Mutter kompliziert: 24 Jahre alte Ipara mit starkem Hirsutismus und beim Kaiserschnitt nachgewiesener Hypoplasie des Uterus. Da die Frau sich nach der Entbindung wieder erholte, haben wir keinen Einblick in die Besonderheiten der morphologischen Verhältnisse an ihren NNn gewonnen. Die Häufigkeit adenomatöser Ausgleichsproliferationen der äußeren Rindenanteile an NNn bei Personen mit adrenogenitalem Syndrom ist bekannt (s. unter anderem bei SELYE). Die damit verbundene funktionelle Überkompensation kann somit im vorliegenden Fall die auch sonst bei Spätgestößen beobachtete Funktionssteigerung des mütterlichen HVL-NNR-Systems miterklären. Diese hatte, wie auch im 1. Fall zunächst eine Bremsung der fetalen NNR-Entwicklung zur Folge, schließlich jedoch, offenbar begünstigt durch den latenten Dyscorticismus der Mutter gewisse abartige Ausgleichsvorgänge in der AZ der kindlichen NNR veranlaßt. Auf diese Weise ist es zwar zu einer sekundären Entfaltung der persistierenden Rindenschicht gekommen, im Hinblick auf die Bedarfsdeckung lebenswichtiger Hormone blieb sie jedoch insuffizient, wie die chemischen Befunde darlegen (vgl. Tabelle 3). Der niedrige CS-Gehalt, übrigens bei relativ reichlich vorhandenen doppeltbrechenden Substanzen in den sehr kleinen NNn, ist in diesem Fall der sinnfällige Ausdruck eines *funktionellen Dyscorticismus*, wie er bei überlebenden Kindern auch der Klinik geläufig ist. (Die Feststellung der absoluten AZ-Masse und des relativen CS-Gehaltes der NN ermöglichten hier keinen Einblick in die krankhaften Verhältnisse.)

Wir hatten ferner Gelegenheit, die Harncorticoidausscheidung von 5 reifen Kindern präeklamptischer und eklamptischer Mütter während der ersten 14 Lebensstage zu bestimmen. Die Ergebnisse sind in Abb. 4 kurvenmäßig zusammengefaßt. Die Darstellung enthält in der durchgezogenen Kurve zum Vergleich die mittlere Corticoidausscheidung von Kindern gesunder Mütter. In der gestrichelten Kurvenschar sind die Werte von 3 Kindern toxikotischer Mütter vereinigt, die durch Sectio geboren wurden (34 Analysen). Die 3. Kurve gibt die Werte von 2 Kindern wieder, die eine Spontangeburt durchmachten (19 Analysen).

Die initiale Ausscheidung der durch *Sectio entwickelten „Eklampsiekinder“* liegt eindeutig über dem Niveau der Ausscheidung gesunder Neugeborener. Die Geburtsbelastung bei Sectio ist bedeutend geringer

als bei Spontangeburt. Daher muß auch die adäquate Stimulierung der kindlichen NNR, welche die Ausschüttung des eigenen Depots zur Folge hat, niedriger liegen. Die vermehrt ausgeschütteten Corticoide werden somit zum größten Teil mütterlichen Ursprungs sein! Dies steht in Übereinstimmung mit dem histologischen Befund einer hypoplastischen NNR dieser Kinder und dem geringen CS-Gehalt ihrer NNR. Auch die Ausscheidungsverhältnisse bei den *spontangeborenen Eklampsiekindern* sprechen für diese Deutung. Hier liegen die Corticoidwerte *unter* dem Vergleichsniveau, obwohl auch hier mütterliche NNR-Hormone oder

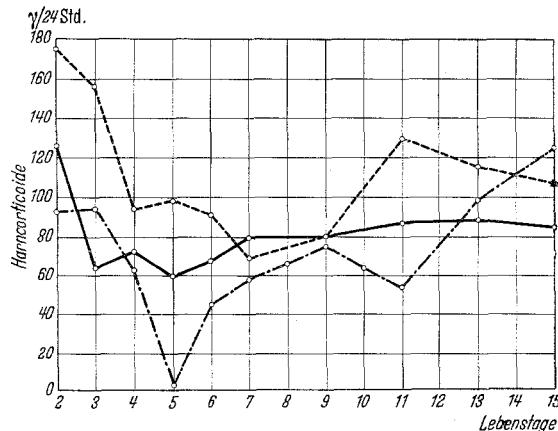


Abb. 4. Die Harncorticoideausscheidung von reifen Kindern eklamtischer Mütter in den ersten beiden Lebenswochen. - - - durch Kaiserschnitt entwickelte Kinder; - - - spontan geborene Kinder; - - - spontan geborene Kinder gesunder Mütter.

ähnliche plarentarer Herkunft vermehrt im kindlichen Organismus kreisen müssen. Sie werden möglicherweise hier im Gegensatz zu den durch Sectio entwickelten Kindern zum Teil bei der Geburt „verbraucht“. Die geringen Corticoidmengen im Urin dieser Kinder würden somit bei sonst gleichen Umständen die eigene insuffiziente NNR-Aktivität widerspiegeln. Diese Verhältnisse erfordern weitere Studien. Das Nephropathiesyndrom weist so viele Varianten auf, daß man dementsprechend auch mit quantitativ recht unterschiedlichen Befunden rechnen muß.

Allgemeine Folgerungen.

Bei der Untersuchung der Anencephalen-NNR war uns aufgefallen, daß sowohl der Strukturtyp der AZ, wie die KVS keinerlei Hinweise für eine stärkere morphokinetische Reaktion boten, auch wenn das Kind, wie in einem Falle (669/52), 2 Tage die Geburt überlebte. Wie aus tierexperimentellen Befunden bekannt ist, tritt eine akute Reaktion an der NNR mit Funktionssteigerung des Organs üblichem Ausmaß nur auf, wenn außer der Adenohypophyse auch der dem HVL-NNR-System vorgesetzte

rezeptive Apparat intakt ist. Wenn man nach einer Erklärung für die starke Unterentwicklung der fetalen NNR bei Anencephalie sucht, so wird man ebenfalls an diese Unterbrechung des gleichen Funktionskreises denken. Wie Tierversuche von KITSCHELL und WELLS u. a. gezeigt haben, kommt der Adenohypophyse des Säugetierfeten eine Funktion zu. Bei Anencephalie, zumindest bei einem Teil solcher Fälle, zeigt jedoch die Adenohypophyse einen relativ guten Entwicklungszustand mit wohl ausdifferenzierten chromophoben und chromophilen Elementen. Auch wir haben dies bei 3 Fällen nachweisen können (606/52, 669/52, 78/53). Bei Anencephalie ist der einzige *konstante* pathologische Befund an inneren Organen die starke Unterentwicklung der NNR. Diese steht demnach in Beziehung zur Mißbildung des ZNS. Die Anwesenheit und Intaktheit des dem HVL benachbarten zentralnervösen Gewebes sind somit nicht nur für die Tätigkeit des HVL-NNR-Systems bei besonderer Belastung, sondern auch für die Beschleunigung (= Anpassung) der Wachstumsprozesse der NNR des Feten (Längenwachstum der Rinde, Einbau von intra- und extrakapsulären Blastemen) in der 2. Graviditätshälfte verantwortlich. Die Gesamtmasse des NNR-Gewebes bei Anencephalie entspricht den NNn von Feten des 4.—5. Monats, einem Zeitpunkt, zu dem der HVL seine vorläufige Differenzierung erreicht (B. ROMEIS). Morphologisch unterscheidet sich allerdings die frühembryonale NNR von derjenigen reifer Anencephalen, da bei ihnen die Rinden-elemente, soweit sie angelegt sind, allmählich autonom zur Ausreifung gelangen. Als tierexperimentelles Äquivalent wären die Befunde von HENI, GRUNER und MAST anzuführen, die bei der hypophysektomierten Ratte eine gewisse Autonomie der NNR nachweisen konnten.

Gewisse Ähnlichkeiten zu diesen Bildern zeigten die NNn der Kinder von Müttern mit Nephropathie. Hier erklärt sich jedoch die Hypoplasie des Organs durch die Intervention mütterlicher CS oder placentarer Wirkstoffe im fetalen Organismus, ähnlich wie im Experiment oder beim Menschen eine künstliche übermäßige Zufuhr von NNR-Hormonen eine Atrophie am ausgebildeten Organ zur Folge hat.

Daß auch umgekehrt die NNR des Feten, angeregt durch einen von der Mutter einwirkenden Auslösungsmechanismus zur vermehrten Funktion und damit zur Hyperplasie veranlaßt werden kann, war bereits nach experimentellen Befunden zu vermuten. In unserem Material beobachteten wir solche Zustände z. B. bei fetaler Erythroblastose. Gesamtgewicht der NNn, Strukturbild der AZ, sowie die Kerngrößenverhältnisse und der chemisch nachgewiesene CS-Gehalt sind die Kriterien hierfür. Sie sind Ausdruck eines „Adaptationssyndroms“ des Feten, dessen morphologische Besonderheiten gegenüber den Verhältnissen bei der Erwachsenen-NNR ihre Erklärung lediglich in der Abweichung der orthologischen Struktur der NNR des Feten und Neugeborenen findet.

Erythroblastose- und Eklampsiefälle beweisen somit die Möglichkeit eines diaplacentaren Zusammenspiels mütterlicher und kindlicher Inkretorgane auch auf dem Sektor des hypophysär-adrenalen Systems. Man kann daher derartige Fälle anderen diaplacentaren Dyshomonosen an die Seite stellen und sie als Plus- und Minusvarianten einer *Embryopathia suprarenalis* auffassen. Die Möglichkeit einer Überschneidung mit der diaplacentaren Auswirkung anderer hormoneller Dysregulationssyndrome illustrieren am eindrucksvollsten die Verhältnisse bei *Embryopathia diabetica*.

Bei der hohen Empfindlichkeit des HVL-NNR-Systems und der Abhängigkeit seiner Funktionssteuerung von den verschiedensten unspezifischen Reizen ist es nicht verwunderlich, daß wir auch bei mehreren anderen anatomisch nicht veränderten unreifen und reifen Neugeborenen hyper- und hypoplastische Zustände der NNR-AZ nachweisen konnten. Diese Feststellung stützt sich sowohl auf chemische, wie morphologische Befunde. Besonders eindrucksvoll war die Hyperplasie mit hochgradiger CS-Speicherung bei Übertragungsfällen und andererseits eine starke Hypoplasie bei einem Zwilling des 9. Monats (814/52), dessen NNR-AZ ebenfalls weitgehend den Befunden bei Anencephalie und Eklampsie ähnelte.

Unter diesem Gesichtspunkt ist auch die gelegentlich anzutreffende fortgeschrittene Involution der IZ verständlich. Dieses Gewebe untersteht allem Anschein nach primär nicht einem andersartigen tropen Einfluß (ELERT und RIBITSCH, SAYERS u. a.). Es bestehen hier Parallelen zu den Vorgängen bei starker akuter Stimulierung des HVL-NNR-Systems nach Einwirkung von Toxinen.

Die präpartale, intrauterine NNR-Hyperplasie kann Ursache einer postpartalen NNR-Insuffizienz sein, GHINS hat 36 Fälle von derartigem kongenitalen „Dyscorticismus“ (FANCONI und LANDOLT) zusammengestellt und selbst einen Fall untersucht. Sie verlaufen klinisch unter den Zeichen einer DOC-Insuffizienz mit den Symptomen einer Pseudo-Pylorusstenose, einer kongenitalen Cöliakie oder eines adrenogenitalen Syndroms. Dabei entwickelt sich letzteres meist erst nach unterschiedlich langer Latenz post partum. Zunächst tritt nur die Insuffizienz der Elektrolyt- und Wasserhaushalt regulierenden NNR-Funktion in Erscheinung. Die von uns nachgewiesene Möglichkeit einer präpartalen Funktionssteigerung der kindlichen NNR, die bei verschiedenen Ursachen offenbar als Ausdruck eines gegenregulatorischen Kompensationsprozesses zustande kommen kann, erklärt bis zu einem gewissen Grade das Zusammentreffen von NNR-Hyperplasie mit Insuffizienz. Die plötzliche Verminderung des Funktionsniveaus im HVL-NNR-System durch Fortfall des entsprechenden intrauterin vorgesetzten Reizes bewirkt die mangelnde Ansprechbarkeit der kindlichen NNR auf den eigenen adäquaten Reizstoff und vielleicht auch eine abwegige Produktion

von CS. Differenzierte Analysen des HVL sind notwendig, um die Wirkung der intrauterinen Dysregulation auf die fetale Adenohypophyse zu erfassen.

Wenn wir abschließend schematisch die verschiedenen Formen einer Unterfunktion des hypophysär-adrenalen Systems bei Neugeborenen einander gegenüberstellen, soweit sie sich aus unseren Untersuchungen ergeben, so lassen sich folgende Formen unterscheiden:

1. Eine *primäre Insuffizienz* des HVL-NNR-Systems. Sie kann bedingt sein durch anlagemäßig verursachte Entwicklungsstörungen oder durch eine präpartale, intrauterine Dämpfung des fetalen HVL-NNR-Systems. Als Beispiele hierfür seien einerseits die Verhältnisse bei Anencephalie, andererseits die bei Nephropathie angeführt. Schließlich kann eine Insuffizienz der NNR des Neugeborenen noch durch eine überstarke Belastung des Systems während und nach der Geburt bedingt sein, ähnlich wie im Alarmstadium des Adaptationssyndroms. Als morphologische Befunde bei derartigen Fällen sind Apoplexie der NN oder vorzeitige Involution zu nennen.

Demgegenüber stehen 2. die Fälle mit *sekundärer Insuffizienz* des HVL-NNR-Systems, nach primärer intrauteriner Überfunktion (Beispiel: Erythroblastose). Bei längerer Überlebenszeit kann bei diesen Fällen das klinische Bild des kongenitalen Dyscorticismus in Erscheinung treten. Es äußert sich zunächst in einer Insuffizienz der Mineralo-CS-Funktion, bei einem Teil der Fälle machen sich späterhin die Folgen einer vermehrten Überproduktion von androgenen Rindenhormonen bemerkbar (adrenogenitales Syndrom).

Die Anzahl derartiger, klinisch eindeutiger Fälle ist im Schrifttum bisher gering. Aber schon die relative Häufigkeit leichterer Abartungen bei der Sexualentwicklung lässt daran denken, daß intrauterine Entwicklungsstörungen der NNR in Wirklichkeit häufiger vorkommen. Wir glauben durch den Nachweis des *morphologischen Dyscorticismus* bei einer Anzahl unserer Fälle dargelegt zu haben, daß sich manche bisher ungeklärte Frühgeburen- und Neugeburtentodesfälle auf die Insuffizienz der persistierenden AZ der kindlichen NNR zurückführen lassen. Der Hinweis auf den Zusammenhang dieser, das junge kindliche Leben stark gefährdenden Fehlentwicklung mit gewissen Schwangerschaftsstörungen und Dyshormonosen der Mutter dürfte andererseits auch neue Wege für eine vorbeugende Diagnostik und Therapie eröffnen.

Zusammenfassung.

1. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen chemischer Corticosteroidbestimmungen an den NN reifer Neugeborener und Frühgeburten ergaben systematische morphologische Untersuchungen an den gleichen Organen, daß die NNR des Feten zu Beginn des VIII. Lunarmonats einen vorläufigen Reifezustand erreicht.

2. Die physiologische Entwicklung und Differenzierung der NNR des Feten in der 2. Graviditätshälfte ist abhängig: a) von einer korrelierten Steuerungsfunktion des tropen Stimulators im HVL des Feten, b) von der diaplacentaren Intervention von Hormonen der peripheren Inkretindrüsen der Mutter, in erster Linie der NNR-Hormone.

3. Der Übergang zum extrauterinen Leben bringt eine fortlaufende Aktivierung des kindlichen HVL-NNR-Systems in Gang. Der physiologische postpartale transitorische Hypercorticismus ist jedoch hauptsächlich durch eine Ausschüttung von gespeicherten Corticosteroiden bedingt. Die „Alarmphase“ (Verlust der färberisch nachweisbaren Lipoidspeicher, Vergrößerung der Zellkerne in der persistierenden AZ) läuft diesem Ausschüttungsvorgang etwas voraus. Dies führt zu einem vorübergehenden weiteren Ansteigen des CS-Gehalts. Im Anschluß hieran kommt es zur Entfaltung der Außenzone (modifizierte progressive Transformation der Neugeborenen-NNR).

4. Fünf verschiedene Strukturformen lassen sich an der Außenzone der NNR des Feten und Neugeborenen nachweisen. Drei weitere stellen Modifikationsformen dar, bedingt durch Verschiebung der Breitenverhältnisse zwischen Außen- und Innenzone zuungunsten der Außenzone (AZ-Breite etwa 10 % und darunter des Radius der NNR). Diese Modifikationsformen werden unter dem Begriff des „morphologischen Dyscorticismus“ zusammengefaßt.

5. Todesfälle von Frühgebüten ohne morphologisch erfaßbare Ursachen werden auf die Auswirkung dieses, offenbar funktionell bedeutsamen Fehlentwicklungszustandes zurückgeführt.

6. Einer der seltenen Fälle von „funktionellem Dyscorticismus“ wird beschrieben beim Kind einer präeklamptischen Mutter mit adrenogenitalem Syndrom.

7. Bei Spätgestosen führt die Überfunktion des mütterlichen hypophysär-adrenalen Systems (oder der Placenta) zu einer starken Bremsung der NNR-Entwicklung des Feten in der 2. Schwangerschaftshälfte. Die morphologischen Befunde entsprechen bis zu einem gewissen Grade den Verhältnissen der NN bei Anencephalie, die chemischen Befunde verhalten sich entgegengesetzt.

8. Bei fetaler Erythroblastose und meist auch bei Embryopathia diabetica wird ein hochgradiger Entfaltungszustand der Außenzone der Neugeborenen-NNR mit Einlagerung großer Lipoid- und Corticosteroidmengen festgestellt (Anpassung an starke Dauerbelastung in der letzten intrauterinen Entwicklungsperiode).

9. Intrauterin besonders hochgetriebene Anpassungszustände können zu postpartaler NNR-Insuffizienz bzw. einem „kongenitalen Dyscorticismus“ des Neugeborenen führen. Der plötzliche Ausfall des diaplacentaren Anlassermechanismus wirkt sich in dieser Weise aus.

10. Die bisherigen Befunde sprechen gegen eine heterologe Funktionsdifferenzierung einzelner Schichten der NNR des Feten und Neugeborenen. Dagegen lassen sich an der unterschiedlichen Reaktion der Erfolgsorgane (z. B. des Thymus) bis zu einem gewissen Grade Funktionsspezifitäten des hypophysär-adrenalen Systems ablesen.

Literatur.

- BACHMANN, R.: 36. Verh. dtsch. Ges. Path. **1952**, 68. — BERBLINGER, W.: Handbuch der Gynäkologie von W. STOECKEL, Bd. IX, S. 94, München 1936. — BILLMANN, F., u. R. ENGEL: Klin. Wschr. **1939**, 599. — BOGUTH, W., H. LANGENDORFF u. E. TONUTTI: Med. Welt **1951**, 408. — DEANE, H. W.: Pituitary-Adrenal-Function. Amer. Assoc. Adv. Sci. **1951**, 31. — DEANE, H. W., and R. O. GREEP: Amer. J. Anat. **79**, 117 (1946). — DIETRICH, A., u. H. SIEGMUND: In F. HENKE u. O. LUBARSCH, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VIII, S. 951 ff. Berlin: Springer 1926. — ELEET, R.: Wien. klin. Wschr. **1952**, 289. — ELERT, R., u. F. RIBITSCH: Verh. dtsch. path. Ges. **1952**, 219. — FANCONI, G., u. F. LANDOLT: Helvet. paediatr. Acta **4**, 22 (1949). — GHINS, P.: Acta paediatr. belg. **6**, 97 (1952). — GOLDFIEBER, M.: The adrenals glands in health and disease. Philadelphia: F. A. Davis 1946. — GREEP, R. O.: Pituitary-Adrenal-Function. — Amer. Assoc. Adv. Sci. **1951**, 96. — GREEP, R. O., and H. W. DEANE: Endocrinology **40**, 417 (1947). — GRÜNBERGER, V.: Klin. Med. **1951**, 433. — HENI, F., P. GRUNER u. H. MAST: Acta endocrin. (København.) **11**, 229 (1952). — HETT, J.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **3**, 179 (1925). — JAILER and KNOWLTON: J. Clin. Invest. **29**, 1430 (1950). — KITSCHELL, R. L., and L. J. WELLS: Anat. Rec. **112**, 561 (1952). — KLOOS, K.: Virchows Arch. **321**, 177 (1952). — Probleme des Hypophysen-Nebennierenrindensystems, I. Freiburger Symposion, S. 201. Berlin: Springer 1953. — KRACHT, J.: Habil.-Schr. Kiel 1953. — LI, C. H.: Federat. Proc. **8**, 219 (1949). — LI, C. H., H. EVANS u. G. SAYERS: Zit. nach G. LOHMEYER, Probleme des Hypophysen-Nebennierenrinden-systems, I. Freiburger Symposion, S. 218. Berlin: Springer 1953. — LIEBEGOTT, G.: Beitr. path. Anat. **106**, 93 (1944). — 36. Verh. dtsch. Ges. Path. **1952**, 21. — MOORE, C. R.: J. Clin. Endocrin. **10**, 942 (1950). — MÜNZNER, L.: Inaug.-Diss. Leipzig 1939. — OTTO, W.: Inaug.-Diss. Kiel 1953. — PFEFFER, K. H., HJ. STAUDINGER, W. RUPPEL u. L. WEISSBECKER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **214**, 165 (1952). — PHILIPP, E.: Zbl. Gynäk. **1929**, 2386; **1936**, 86. — Klin. Wschr. **1938**, 797. — REDAELLI, P., u. C. CAVELLEBO: Sci. med. ital. **1**, 475 (1950). — ROCHE, Ph.: Inaug.-Diss. Basel 1951. — ROMEI, B.: In W. v. MÖLLENDORFS Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 6, S. 1f. Berlin: Springer 1940. — ROMINGER, E.: Dtsch. med. J. **1953**, 38. — RUPP, H. D.: Inaug.-Diss. Kiel 1953. — SAYERS, G.: Amer. J. Med. **10**, 539 (1951). — SEITZ, A.: Klin. Wschr. **1924**, 2337. — SELYE, H.: Textbook of Endocrinol. Montreal 1947. — STAEMMLER, H.-J.: Probleme des Hypophysen-Nebennierenrindensystems, I. Freiburger Symposion, S. 142. Berlin: Springer 1953. — Arch. Gynäk. **182**, 521 (1953). — Arch. Gynäk. **182**, 759 (1953). — STAEMMLER, M.: Virchows Arch. **219**, 226 (1915). — STAUDINGER, HJ., u. M. SCHMEISSER: Z. physiol. Chem. **283**, 54 (1948). — SWANN, H. G.: Physiologic. Rev. **20**, 493 (1940). — TARANTINO: Fol. endocrinol. **1951**, 197. — THOMAS, E.: Handbuch der inneren Sekretion von MAX HIRSCH, Bd. II/2, 1932. — WALAAS, E., u. O. WALAAS: Acta path. scand. (København.) **21**, 640 (1944). — WESTPHAL, O., O. LÜDERITZ u. W. KEIDERLING: Z. Naturforsch. **6b**, 309 (1951).

Prof. Dr. med. K. KLOOS, Patholog. Institut, Kiel.