

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel  
(Direktor: Prof. Dr. W. BÜNGELER).

## Die Entwicklung der fetalen und kindlichen Nebennierenrinde\*.

Von

Dr. med. WOLFGANG ROTTER,  
Privatdozent und Oberarzt am Institut.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22 Juni 1948.)

### I.

Die erste eingehende Beschreibung der Nebennierenrinde durch ARNOLD (1866) legt die charakteristische Einteilung dieses Organs in 3 Zonen, die Zona glomerulosa (Z. glom.), die Zona fasciculata (Z. fascic.) und die Zona reticularis (Z. retic.) fest, die bis zum heutigen Tage ihre Gültigkeit behalten hat. GOTTSCHAU stellte 1883 die Lehre auf, daß die Z. glom. die Keimschicht, die Z. fascic. die Arbeitsschicht, die Z. retic. endlich die Aufbrauchschicht sei, in der die ständig von der Peripherie zum Zentrum hin nachrückenden Zellen abgebaut würden. Diese Lehre erfuhr im jüngsten Schrifttum eine Bestätigung und Erweiterung durch amerikanische Autoren (ZWEEMER u. a.), die behaupten, daß die Rindenzellen sich von den Zellen der Kapsel ableiteten. BACHMANN (1939) hat die Auffassung der amerikanischen Autoren im wesentlichen bestätigt, jedoch zu beweisen versucht, daß nicht die Kapselzellen schlechthin, sondern ein spezifisches subkapsuläres Blastem die Keimschicht der Rindenzellen darstelle.

Gegen diese Lehre vom kontinuierlichen Nachschub der Zellen von der Peripherie her und ihrem Untergang in der zentralen Z. retic. hat nun TONUTTI gewichtige Einwände erhoben und auf Grund eingehender tierexperimenteller morphologischer Studien behauptet, daß die Nebennierenrinde zwei selbständige Keimschichten besäße, eine innere und eine äußere, die er als Transformationsfelder bezeichnet hat, da sie durch tropische Hormone des Hypophysenvorderlappens — er denkt dabei in erster Linie an das kortikotrope Hormon — gesteuert, d. h. mit anderen Worten, progressiv oder regressiv transformiert würden. So konnte er zeigen, daß nach Exstirpation der Hypophyse sowohl als auch nach Entfernung der Schilddrüse oder der Gonaden die inneren Schichten der Rinde wie die äußeren eine weitgehende Involution erfahren, während sie, wie er vermutete und aus Angaben des Schrifttums wahrscheinlich zu machen glaubt, nach erneuter Zufuhr der tropischen Hormone wieder aufgebaut, also progressiv transformiert werden.

---

\* Herrn Prof. Dr. H. SPATZ zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

STIEVE und seine Mitarbeiterinnen haben sich dieser Auffassung in den wesentlichen Zügen angeschlossen. An einem umfangreichen Material menschlicher Nebennieren konnten sie zeigen, daß die Z. glom. und retic. sich im Alter zugunsten der sich entsprechend verbreiternden Z. fascic. rückbilden und endlich ganz verschwinden und deuten diesen Vorgang als Transformation des äußeren bzw. inneren Rindenfeldes. Sie konnten weiterhin nachweisen, daß der Abbau der genannten Schichten keinen gewöhnlichen Alterungsvorgang darstellt, daß er vielmehr vom funktionellen Ausfall der Gonaden abhängig sei.

Bestehen die Auffassungen STIEVES zu Recht, so müßten sich auch die an der fetalen und kindlichen Nebennierenrinde nachweisbaren strukturellen Eigentümlichkeiten auf hormonelle Einflüsse der Gonaden oder — *im Sinne* TONUTTIS des Hypophysenvorderlappens — entsprechend der Transformationslehre erklären lassen.

Da die Klärung dieses Fragenkomplexes uns dringlich zu sein scheint, die Struktur der fetalen Nebennierenrinde sowohl wie die der kindlichen zudem einer eingehenden erneuten Bearbeitung bedürftig sein dürfte, untersuchten wir insgesamt 82 Nebennieren von Feten und Kindern. Der jüngste Keimling mißt 2 cm, das älteste der von uns untersuchten Kinder war 8 Jahre alt.

## II. Übersicht des Schrifttums über die Entwicklung der Nebennierenrinde<sup>1</sup>.

Die ausführlichste und zugleich letzte Darstellung der fetalen Nebennierenrinde gab HETT. Nach seiner Darstellung fand sich die erste Nebennierenanlage bei einem 5 mm langen Keimling. Bei Keimlingen von 19,6 mm Zweiteilung der Rinde in eine „Außenzone“ und eine „Innenzone“, die allmählich an Umfang zunimmt. Die gestaltende Kraft der sich allmählich entwickelnden und mehr und mehr weitenden Capillaren gliedert die Innenzone von einer Scheitel-Steißlänge von 3,6 cm an in eine Z. fascic. und Z. retic. Damit — also sehr früh — seien die beim Neugeborenen sichtbaren Strukturen ungefähr erreicht.

Die Außenzone bezeichnet HETT ab 20 cm Scheitel-Steißlänge als Z. glom. HETT nimmt an, daß die Rindenzellen im Sinne der GOTTSCHAU-Hypothese aus der Außenzone in die Innenzone hereinwachsen und hier erst ihre Gestalt ändern. Die Zellen der Außenzone seien also noch besonders entwicklungsfähig, sie stellten eine Zona germinativa dar, wogegen die Zellen der Innenzone wegen ihrer höheren Differenzierung nicht mehr teilungsfähig seien. WIESEL spricht schon bei 2,8 cm langen Früchten von den 3 ARNOLDSchen Schichten. LANDAU bezeichnet die Außenzone bis zur Geburt als „primäre Glomerulosa“, die Innenzone als „Z. fascic.-retic.“

<sup>1</sup> Auf eine breitere Darstellung des Schrifttums mußte aus Raumangel verzichtet werden.

Das nicht sehr stark entwickelte bindegewebige Gerüst nimmt seinen Ausgang einerseits von der Kapsel, andererseits von der Zentralvene. Die in ziemlich regelmäßigen Abständen von der Kapsel aus erfolgende Septierung der Rinde bedinge eine gewisse Einteilung des Organs in Läppchen. Von 4,3—4,4 cm Scheitel-Steißlänge eine feintropfige Verfettung der Außenzone und der innersten Rindenschichten. In der Z. fascic. nach HETT, YASUKAWA und LANDAU nur eine sehr mäßige feintropfige Verfettung. In den innersten Rindenschichten treten darüber hinaus — nach YASUKAWA bereits sehr frühzeitig — grobe Fetttropfen enthaltende Zellen (Spongocyten) auf. Wenn sich demnach morphologisch deutliche Unterschiede zwischen der Außenzone und Innenzone bemerkbar machten, so sei es weitaus schwieriger, zu beurteilen, ob sie sich auch funktionell unterschieden (HETT).

Mit der Geburt beginnt die von innen nach außen fortschreitende Involution der Innenzone (ELLIOT 1906, THOMAS 1911, KAWAMURA 1911, KERN 1911, LANDAU 1915, YASUKAWA 1934, BERNER 1940 u. a.).

Nach der Geburt beginnt die Außenzone (primäre Glomerulosa) breiter zu werden. Sie zeigt nach LANDAU ein sehr intensives Wachstum und stellt die Keimschicht der bleibenden Nebennierenrinde dar, derart, daß sich immer neue Zellagen von der Peripherie zum Zentrum vorschieben. Zugleich wandle sich die Struktur in die der Z. fascic. eigentümliche um. Er bezeichnet sie als „primäre Fasciculata“. Im 2. Monat, meist erst später, gewöhnlich aber noch im 1. Halbjahr, erfolge eine Teilung der primären Fasciculata in die sekundäre, d. h. bleibende Z. fascic. und die Z. glom. Bedeutende Strukturunterschiede ließen sich bei beiden Schichten trotz der bedeutenden Breitenzunahme der Z. glom. bis zum Ende des 2. Lebensjahres von einem etwas größeren Chromatinreichtum der Kerne abgesehen nicht nachweisen, jedoch könne man beide Schichten durch den stärkeren Lipoidgehalt der Z. glom. meist leicht unterscheiden. Bei 14—22 Tage alten Kindern bezeichnet YASUKAWA diese Strukturen als gewöhnlich bzw. fasciculär. Bei einem 1 Monat alten Kind besteht die bleibende Rinde nach THOMAS aus langgestreckten Säulen, die an der Kapsel schleifenförmig umbiegen. Eine Z. glom. fehle. Angaben über die weitere Entwicklung fehlen. Nach YASUKAWA typische Schichtung in Z. glom. und fascic. von der 6. Woche an, die erstere sei ziemlich schmal. Nach KERN alle 3 Zonen vom Ende des 1. Lebensjahres an gut sichtbar. Nach DIETRICH und SIEGMUND endlich bahnt sich die erste Gliederung in eine Z. fascic. und glom. am Ende des 1. Monats an, am Ende des 1. Lebensjahres sei sie deutlich ausgeprägt.

Die Z. retic. entwickelt sich nach LANDAU selten bereits während des 1. Lebensjahres, für gewöhnlich sehr langsam und kaum merklich im Laufe des 2. Lebensjahres. Differenzen der Zellstrukturen zwischen Z. fascic. und retic. seien dabei nicht wahrnehmbar, die regelmäßige

Anordnung der Zellsäulen der Z. fascic. erleide lediglich eine Verschiebung, auf welche Weise der mehr netzartige unregelmäßige Aufbau der Z. retic. zustande komme. Im 2. Lebensjahr hebe sie sich deutlicher von der Z. fascic. ab. Pigment enthält sie nach LANDAU etwa vom 15. Lebensjahr an.

Ag-Imprägnationen der Gitterfasern bei Feten und Kindern wurden bisher nur in 2 Fällen bei je einem 7 und 8 Monate alten Keimling von BACHMANN durchgeführt. Sie sind aber, wie BACHMANN in seinen Studien, die sich vorwiegend mit der Struktur der Erwachsenen-nebennierenrinde befassen, zeigen konnte, für die Beurteilung der Rindenstruktur unerlässlich.

In einer Studie (1937) hatte BACHMANN am Corpus luteum nachgewiesen, daß es mit zunehmender Involution dieses Organs zu einer fortschreitenden Umscheidung kleinerer Zellgruppen oder von Einzelzellen durch an Dichte zunehmende Geflechte argyrophiler Fibrillen komme und beim Vergleich dieser Verhältnisse mit den Nebennierenrindenstrukturen geschlossen, daß die Z. retic., die ähnliche Veränderungen zeigt, im Sinne GOTTSCHAUS die Aufbrauchschicht der Rinde sei, in der die von außen laufend nachrückenden Zellen zugrunde gingen. Die starke Querfaserung der Z. fascic. bei Feten weise darauf hin, daß dieser Schicht noch keine richtige Funktion zukomme.

Die Ursache der ungewöhnlichen Größe der fetalen Nebennieren und ihrer partiellen Geburtsinvolution ist immer wieder erörtert worden und hat zu einer Reihe mehr oder weniger hypothetischer Erklärungsversuche geführt. KOHN, DA COSTA, später LANDAU und YASUKAWA, erörterten eine synkainogenetische Beeinflussung der fetalen Nebennierenrinde durch Hypophysenvorderlappenhormone der Mutter. Nach der Geburt werde die überschüssige Struktur abgebaut. Die beiden letzteren Autoren sprechen der Theorie allerdings wenig Beweiskraft zu. 1936 hat NEUMANN vermutet, daß die Nebennierenrindenhyperplasie eine sog. „Schwangerschaftsreaktion“ darstellen könne, ausgelöst durch die Hormone der Placenta. Nach ihrer Ausscheidung post partum trete die Involution ein. Weitere Theorien sehen die Ursache der Geburtsinvolution in einer durch die Atmung einsetzenden venösen Hyperämie, in einer Platzschaffung für das sich entwickelnde Nebennierenmark bzw. einer besonderen Oberflächenentwicklung oder endlich in einer Bereitstellung von Lipoiden für die Entwicklung der Markscheiden des Zentralnervensystems.

### III. Eigene Untersuchungen.

#### A. Material und Technik.

Wir untersuchten insgesamt 82 Nebennieren junger Keimlinge, Frühgeburten, reifer Totgeburten, Säuglingen und Kindern bis zum Alter von 16 Jahren.

1. Gruppe. Keimlinge und Feten, die nach Abort oder Interruptio gewonnen wurden.

1. F. K. 1: 2 cm; 2. F. K. Ba. 2. Monat; 3. F. K. Fi. 5,5—7,5 cm; 4. F. K. Gl. 3.—4. Monat; 5. F. K. Lehm. 3. Monat; 6. F. K. Fas. 11,5 cm; 7. F. K. Har. 13 cm; 8. F. K. Lang. 12 cm; 9. F. K. Zick. 16 cm; 10. F. K. Hasp. 18 cm; 11. F. K. Kn. 20 cm; 12. F. K. Sp. 20 cm; 13. A. 1 3.—4. Monat; 14. F. K. Ja. 24 cm; 15. F. K. Ka. 24 cm; 16. F. K. Gr. 26 cm; 17. F. K. Giv. 26 cm; 18. F. K. Schw. 29 cm; 19. P. I. 129/48, Fehlgeburt, 29 cm; 20. 79/48, Fehlgeburt, 30 cm; 21. F. K. Pa. 32 cm; 22. P. I. 81/48, Fehlgeburt, 33 cm; 23. F. K. Sch., 34 cm; 24. P. I. 74/48, Fehlgeburt, 35 cm; 25. P. I. 56/48, Fehlgeburt, 36 cm, 30 Stunden überlebt.

2. Gruppe. Früh- und Totgeburten, die zum Teil bis zu einem Tag überlebten.

26. P. I. 404/46, 36,5 cm, 15 Min. überlebt; 27. P. I. 378/46, 37 cm, Totgeburt; 28. P. I. 415/46, 38 cm, 2 Stunden überlebt; 29. P. I. 375/46, 40 cm, 14 Stunden gelebt; 30. P. I. 116/48, 41 cm, Totgeburt; 31. P. I. 41/48, 45 cm, 6 Stunden gelebt; 32. P. I. 774/47, 47 cm, 17 Stunden gelebt; 33. P. I. 35/48, reife Totgeburt; 34. P. I. 336/46, reife Totgeburt; 35. P. I. 87/48, reif, 5 Stunden gelebt; 36. P. I. 352/46, reife Totgeburt.

3. Gruppe. Säuglinge, die über einen Tag am Leben blieben und Kinder bis zum 16. Lebensjahr.

|                 |         |            |                  |  |
|-----------------|---------|------------|------------------|--|
| 37. P. I.       | 301/46, | 45 cm,     | 1 Tag alt        | Lebensschwäche                                     |
| 38. P. I.       | 476/46, | 41 „       | 1 „ „            | Lebensschwäche                                     |
| 39. P. I.       | 328/46, |            | reif, 3 Tage alt | Lebensschwäche                                     |
| 40. P. I.       | 327/46, |            | „ 4 „ „          | Bronchopneumonie                                   |
| 41. P. I.       | 130/48, |            | „ 4 „ „          | Icterus gravis,                                    |
| 42. P. I.       | 15/47,  |            | „ 4 „ „          | „ „  |
| 43. P. I.       | 495/46, |            | „ 5 „ „          | Aspirationspneumonie                               |
| 44. P. I.       | 142/48, |            | 10 Tage alt,     | Frühgeburt (45 cm), Atresie der Speiseröhre        |
| 45. P. I.       | 489/47, | 10 „ „     |                  | Bronchopneumonie                                   |
| 46. P. I.       | 15/48,  | 15 „ „     |                  | Diphtherie   |
| 47. P. I.       | 40/48,  | 37 „ „     |                  | Frühgeburt (47 cm), Lebensschwäche                 |
| 48. P. I.       | 65/48,  | 49 „ „     |                  | Verbrennung, Bronchopneumonie                      |
| 49. P. I.       | 95/48,  | 56 „ „     |                  | Pylorospasmus, Bronchopneumonie                    |
| 50. P. I.       | 46/48,  | 57 „ „     |                  | Pylorospasmus, Bronchopneumonie                    |
| 51. P. I.       | 75/48,  | 75 „ „     |                  | Dystrophie, Toxikose, Bronchopneumonie             |
| 52. P. I.       | 140/48, | 81 „ „     |                  | Myatonia congenitalis                              |
| 53. P. I.       | 100/48, | 83 „ „     |                  | Tetanie, Rachitis                                  |
| 54. P. I.       | 204/48, | 3 Monate „ |                  | Bronchopneumonie                                   |
| 55. K. K. Rad., | 3,3 „ „ |            |                  | Furunkulose, Sepsis                                |
| 56. P. I.       | 190/48, | 3,5 „ „    |                  | Rachitis, Bronchopneumonie                         |
| 57. P. I.       | 53/48,  | 3,5 „ „    |                  | Rachitis, Bronchitis und Bronchiolitis             |
| 58. P. I.       | 205/48, | 4 „ „      |                  | Incarcerierte Hernie, Ileus, Peritonitis           |
| 59. P. I.       | 36/48,  | 4 „ „      |                  | Bronchopneumonie                                   |
| 60. P. I.       | 85/48,  | 4,5 „ „    |                  | Bronchitis, Bronchiolitis, Dystrophie, Prätoxikose |

|                   |         |              |  |
|-------------------|---------|--------------|--|
| 61. P. I.         | 527/46, | 5 Monate alt | Tracheobronchitis                          |
| 62. K. K. Stolt., | 5 „ „   |              |  |
| 63. P. I.         | 105/48, | 5 „ „        | Toxikose, Bronchopneumonie                 |
| 64. P. I.         | 206/48, | 5 „ „        |  |
|                   |         | 25 Tage „    | Rachitis, Bronchopneumonie                 |
| 65. P. I.         | 151/48, | 6 Monate „   | Bronchopneumonie                           |
| 66. P. I.         | 206/48, | 6 „ „        | Rachitis, Bronchopneumonie                 |
| 67. P. I.         | 162/48, | 6,5 „ „      | Kongenitales Vitium cordis, Dekompensation |
| 68. G.            | 324/47, | 8 „ „        |  |
|                   |         | 21 Tage „    | Rachitis, Bronchitis u. Bronchiolitis      |
| 69. P. I.         | 113/48, | 9 Monate „   |  |
|                   |         | 10 Tage „    | Mastoiditis purulenta                      |
| 70. K. K. Strab., |         | 10 Monate „  |  |
| 71. P. I.         | 70/48,  | 14 „ „       | Verbrennung 3. Grades                      |
| 72. G.            | 332/47, | 2 Jahre „    |  |
| 73. P. I.         | 366/46, | 2 „ „        | Akute Paramyeloblastenleukämie             |
| 74. P. I.         | 194/48, | 2 „ „        |  |
|                   |         | 3 Monate „   | Encephalitis                               |
| 75. P. I.         | 76/48,  | 2 Jahre      |  |
|                   |         | 9 Monate „   | Peritonitis tuberculosa                    |
| 76. P. I.         | 57/48,  | 4 Jahre „    | Diphtherie                                 |
| 77. P. I.         | 43/48,  | 5 „ „        | Perityphlitischer Absceß                   |
| 78. P. I.         | 150/48, | 5 „ „        | Milzvenenthrombose                         |
| 79. P. I.         | 51/48,  | 8 „ „        | Typhus abdominalis (4. Woche)              |
| 80. P. I.         | 106/48, | 8 „ „        | Pfortaderthrombose                         |
| 81. P. I.         | 55/48,  | 16 „ „       | Akuter Unfalltod (Schädelbasisfraktur).    |

Einbettung jeweils 2 Stets in 10%igem Formalin fixierter Gewebsblöcke in Paraffin bzw. Gelatine, Färbung der Schnitt nach der Trichrommethode MASSONS mit Azan und Scharlachrot, Silberimprägnation der Schnitte nach der Methode TIBOR-PAPS.

### B. Zusammenfassende Darstellung unserer Befunde.

Die Nebenniere des kleinsten von uns untersuchten Keimlings zeigt den von HETT für dieses Entwicklungsstadium geschilderten Aufbau aus Haufen<sup>6</sup> auffallend großer Zellen. Erst das nächste Stadium (etwa 6 cm) läßt in unserem Material eine deutliche Trennung in eine Außenzone und eine Innenzone zu. Die Außenzone ist wesentlich zellreicher, der Zelleib ist hell, schaumig-wabig, die Kerne klein und in den meisten Fällen auffallend dunkel mit dichten Chromatinstrukturen, ein Umstand, der gelegentlich zu ihrer Verwechslung mit Sympathogonien und Lymphocyten führte (WIESEL-BACHMANN). Zellgrenzen im MASSON-Präparat kaum sichtbar. Demgegenüber in der Innenzone große Zellen mit gut färbbarem Protoplasma. Zellgrenzen im MASSON-Präparat meist nachweisbar. Große Kerne mit zarten Chromatinstrukturen und mehreren Kernkörperchen verschiedener Größe. Die genannte Zweiteilung erhält sich bekanntlich bis zur Geburt. Die von HETT beschriebenen, in die Innenzone hineinragenden Zellzapfen der Außenzone haben auch wir immer wieder beobachten können, im übrigen Grenze zwischen beiden Zonen nahezu linear. Die Zellen der Außenzone stellen keine besondere Zellrasse (s. oben) dar, setzen sich vielmehr allenthalben kontinuierlich in die Zellsäulen der Innenzone fort. Die Zellen der Außenzone

zeigen bereits bei 6 cm langen Keimlingen — an jüngeren Fällen haben wir entsprechende Färbungen nicht durchgeführt — eine zunächst ganz leichte, mit zunehmender Körpergröße jedoch an Umfang rasch erheblich zunehmende feintropfige Verfettung, die im Bereich der an die Innenzone angrenzenden Basis der Zone am ehesten auftritt und hier stets den weitaus stärksten Umfang erreicht, um zur Kapsel hin allmählich schwächer zu werden oder ganz aufzuhören (LANDAU, YASUKAWA). Eine bereits als erheblich zu kennzeichnende Verfettung sahen wir bei einer 30 cm langen Frucht, allerdings muß sie bei einem Teil der älteren Feten noch als sehr spärlich bezeichnet werden. In der grobzelligen Innenzone eine in der Regel sehr spärliche, fein- oder feinstropfige bis körnige Verfettung, nur bei wenigen Fällen etwas stärker ausgeprägt. Das Ausmaß der Verfettung ist insbesondere in der 2. Hälfte der Schwangerschaft in der Regel jedoch in der Außenzone weit intensiver als in der Innenzone.

Die Architektur der Nebennierenrinde stellt sich weit besser als im MASSON-Präparat in den nach TIBOR-PAP imprägnierten Gitterfaserpräparaten dar. Wenn wir auch bei der Imprägnation, insbesondere der Außenzone der fetalen Rinde zum Teil erhebliche Schwierigkeiten hatten, die Methode erwies sich aus Gründen, die wir nicht zu klären vermochten, am fetalen Material als besonders launisch, so standen uns doch eine größere Zahl guter und vollständiger Imprägnationen zur Verfügung, die wir im folgenden zusammenfassend beschreiben.

In der Kapsel des 2 cm langen Feten ganz zarte, feinste Fibrillen, denen eine einschichtige Lage kleiner Zellen nach Art eines kubischen Epithels aufsitzt. Von der Kapsel zweigen sich in annähernd gleichen Abständen radiär zur Organmitte ziehende feinste Faserbündel ab, die durchschnittlich aus 6—8 nebeneinander gelegenen Zellen bestehende, säulenartige Läppchen entstehen lassen. Der Lappung entsprechend zeigt die Kapsel an der Abgangsstelle der Fibrillenbündel feine Einziehungen, so daß die Oberfläche der Nebennierenrinde leicht gewellt ist. Diese Lappung des Organs bleibt bis zur Geburt klar erkenntlich.

Drei Keimlinge des 2. bzw. 3. Schwangerschaftsmonats zeigen bereits sehr charakteristische Strukturen. Intermediär vielfach typische, etwa parallel zueinander verlaufende, radiär gestellte Zellsäulen, die aber nach der Mitte des Organs hin sehr bald mehr netzartige Strukturen bilden, offenbar bedingt durch den unregelmäßigen Verlauf der hier gelegenen besonders weiten Capillaren. Die erstere Schicht entspricht der Z. fascic., die letztere der Z. retic., wobei hervorzuheben ist, daß die letztere sehr breit ist. Die Zellsäulen beider Schichten von dichten Geflechten noch relativ zarten Silberfibrillen umgeben. So entsteht eine radiäre Streifung, die erst in der Mitte des Organs, also im Bereiche der Z. ret. dem unregelmäßigen Verlauf der Zellstränge und der Capillaren entsprechend von dieser Richtung abweicht. In der Außenzone tritt die oben erwähnte Lappung der peripheren Rindenschichten deutlich, wenn auch keineswegs so klar wie in späteren Stadien hervor. Die sie bedingenden, von der Kapsel ausgehenden Faserzüge setzen sich offenbar kontinuierlich in die Z. fascic. fort. Die beschriebenen Strukturen werden nun in ihrer Deutlichkeit dadurch verwischt, daß sich neben der bisher ausschließlich beschriebenen, die Zellsäulen umfassenden Längs- bzw. Radiärfaserung — in der Z. retic. verläuft sie, wie gesagt, schräg oder sogar parallel zur Kapsel — noch vorwiegend quer zur Säulenachse gerichtete Gitterfasern finden, die eine Einscheidung der Einzelzellen bedingen. Das gilt vor allem auch für die Außenzone, in der nahezu jede Zelle von ganz zarten Fibrillen umgeben ist. Da die letzteren im allgemeinen zarter sind als die erstgenannten, sprechen wir im folgenden von einer Haupt- und Nebenfaserung. Neben dieser aus feinsten Einzelfibrillen oder zarten Geflechten bestehenden Nebenfaserung finden sich aber in der Innenzone auch kräftige quere Fasergeflechte, die die Zellsäulen geradlinig in Segmente zerlegen. Besonders häufig

finden sie sich in der *Z. retic.* und bedingen hier die Abgrenzung runder Zellhaufen, die etwa 3—6 Zellen enthalten, die sich ihrerseits wieder durch feine Nebenfibrillen gegeneinander abgrenzen. Ergänzend ist noch zu erwähnen, daß innerhalb der Läppchen der Außenzone nicht selten neben den zarten, die Einzelzellen umgebenden Querfasern auch feinere längsgerichtete Fibrillen zu beobachten sind, die wohl die Fortsetzung der Hauptfaserung der *Z. fascic.* darstellen und nicht selten die Kapsel erreichen.

Bei zwei, 11,6 bzw. 12 cm langen, also etwa aus der Mitte des 4. Schwangerschaftsmonats stammenden Keimlingen eine bereits wesentlich kräftigere, längsgerichtete Hauptfaserung. Die *Z. fascic.* relativ breiter, sie tritt viel deutlicher hervor, nicht zuletzt auch deshalb, weil die Querverfaserung gegenüber der jetzt ausgeprägten Hauptfaserung mehr zurücktritt, wenn auch betont werden muß, daß wohl alle Zellen einzeln von feinsten Fasern umgeben sind (nicht an allen Stellen der Präparate sind die Fibrillen vollständig imprägniert). Die Hauptfaserung wird nach der Organmitte zu wesentlich kräftiger, das gilt für die Dicke der Einzel-fibrillen so gut wie für die Dichte der Geflechte. Im übrigen keine Besonderheiten, die gegenüber den Fällen des 2. und 3. Schwangerschaftsmonats hervorzuheben wären. In der Außenzone der Nebennierenrinde des 12 cm langen Keimlings zahlreiche, nicht selten allseitig von Fibrillen umgebene Zellen in Mitose.

Die späteren Stadien zeigen bis zur Geburt ein annähernd gleiches Verhalten. Von den bisher beschriebenen Fällen unterscheiden sie sich wesentlich dadurch, daß in der Außenzone nur die Hauptfaserung bestehen bleibt, wodurch Läppchen entstehen, die die unmittelbare, etwas kolbig aufgetriebene Fortsetzung der Fasciculatssäulen darstellen, häufig aber breiter sind und dann 3—4 oder sogar 5 Säulen der *Z. fascic.* kappenartig aufsitzen. Wir bezeichnen die Läppchen der Außenzone (Abb. 1 und 2) als *Z. arciformis* bzw. *Z. fasciculo-arciformis* (*Z. fascic.-arc.*). Die Nebenfaserung findet sich hier nur noch gelegentlich, wir sahen aber im Gegensatz zu BACHMANN auch jetzt noch stellenweise Einzelzellen — nicht selten gerade die seitlich oder subkapsulär gelegenen — von Gitterfasern umgeben, meist allerdings nur einzelne, feinste Fäserchen, die sich in den ungeordneten Zellhaufen der Außenzone verlieren. Längsfasern tauchen nicht selten von der *Z. fascic.* her in die basalen Schichten der Außenzone ein (s. oben), die Kapsel erreichen sie nur ausnahmsweise. Der Mangel eines ausreichenden, die Zellen formenden Fibrillengerüsts bedingt, daß die Außenzone aus ungeordneten Zellhaufen zu bestehen scheint, was ihr zu Unrecht den Namen *Z. glom.* eingetragen hat. Die *Z. fascic.* (Abb. 1) tritt jetzt sehr deutlich hervor, wenn sich auch häufiger Überschneidungen der ja sehr dünnen Zellsäulen ergeben als in der postnatalen Lebensphase. Zarte Querfasern

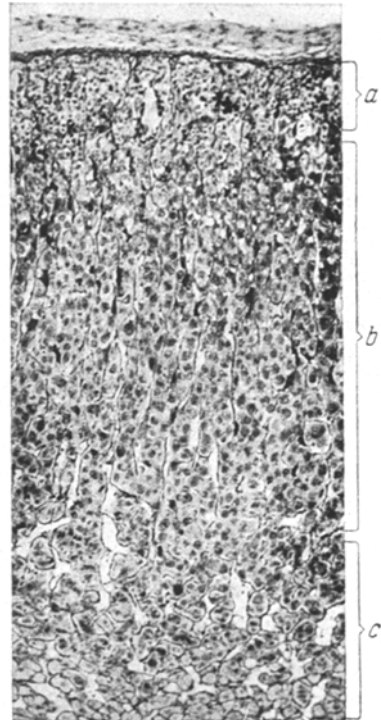


Abb. 1. A. I. 3.—4. Schwangerschaftsmonat. Ag-Imprägnation nach TIRBOR-PAP. *a* kleinzellige arciforme Außenzone; *b* und *c* Innenzone; *b* Zona fasciculata, *c* Zona reticularis.



zweigen sich wieder von den Hauptfasern ab und umspinnen 1, 2 oder auch mehr Zellen. Zur Mitte hin werden die Querfasern immer kräftiger, bedingen damit eine zunehmende Segmentierung der Zellsäulen und leiten damit in die *Z. retic.* (Abb. 1) über, die, wie in den früheren Präparaten durch den unregelmäßigen Verlauf der vielfach netzartig miteinander verbundenen Zellsäulen und die starke Segmentierung in Zellballen gekennzeichnet ist. Die letzteren bestehen aus 1, 2, 3, selten mehr auf dem Schnitt getroffenen Zellen, die von feinen Neben-



Abb. 2. P. I. 87/48. Reife Totgeburt, 5 Stunden gelebt. Ag-Impragnation nach TIBOR-PAP. *a* arciforme Außenzone; *b* zu kleineren Zellballen segmentierte Zona fasciculata (Innenzone), die einzelnen Zellballen von Gitterfasergerflechten umgeben.

fäserchen umgeben werden. Grundsätzlich ist zu sagen, daß die Faserung argyrophiler Fibrillen im Gegensatz zu der im MASSON-Präparat darstellbaren zum Zentrum des Organs kräftiger wird, das gilt für die Dicke der Einzelfasern sowohl wie für die Dichte der Geflechte. An Tangential-schnitten konnten wir uns immer wieder überzeugen, daß die Säulen und Haufen der *Z. fascic.* bzw. *retic.* von dichten korbartigen Geflechten allseitig umgeben werden.

Die kräftigen Fibrillenbündel enthalten in der Regel Capillaren, die von der Kapsel senkrecht zur Mitte ziehen und erst in der *Z. retic.*, der ungeordneten Verlaufsrichtung der Fibrillenbündel entsprechend, meist schräg oder sogar quer zu den Säulen der *Z. fascic.* verlaufen und auffallend weit sind.

Die besonders im Zentrum des Organs nachweis-

baren Sympathogonienhaufen von argentaffinen Fasern umspinnen, in den Zellkomplexen keine Fibrillen.

Mit zunehmender Reifung greift nun die Segmentierung der *Z. fascic.* dadurch, daß die Querfasern meist in regelmäßigen Abständen dicker werden, immer weiter auf die peripheren Abschnitte der Innenzone über (Abb. 2). Es entstehen, wie wir das für die inneren Abschnitte schilderten, nun auch in der Peripherie Ballen aus 1, 2, selten mehr Zellen, die nicht mehr von Einzelfasern, sondern von dichten Geflechten argyrophiler Fibrillen umspinnen werden, die ursprüngliche Richtung der Zellsäulen in den Außenbezirken aber noch gut erkennen lassen. Bei zwei 34 bzw. 37 cm langen Fehlgeburten reichte dieses Ballenstadium bereits bis an die Basis der Außenzone und zeigte im Prinzip das gleiche Bild, wie wir es bei einer reifen Totgeburt in Abb. 2 wiedergegeben haben. Ausnahmen bei reifen Totgeburten kommen jedoch vor, bei denen die äußeren Schichten der Innenzone noch nicht segmentiert sind. Auch in diesem Stadium gilt das Prinzip, daß die

Dicke und die Dichte der Fasern nach dem Zentrum hin allmählich zunimmt. So sahen wir nicht selten in der Peripherie die an die Außenzone angrenzenden Zellen der *Z. fascic.*, ja stellenweise sogar die am meisten basal gelegenen Zellen der Außenzone einzeln von feinen Fäserchen, im allgemeinen noch nicht von Fasergeflechten umgeben.

Nach der Geburt kommt es bekanntlich zu einer totalen Involution der großzelligen Innenzone, die, wie wir sahen, schon sehr frühzeitig durch eine starke, von innen nach außen fortschreitende Segmentierung und Zunahme der Dicke und Dichte der Gitterfasern bzw. der Geflechte argyrophiler Fibrillen eingeleitet wird. Nach der Geburt gehen dann die Parenchymzellen im Verlauf von 1—2 Jahren zugrunde. Dem allmählichen Fortgang des Parenchymschwundes entsprechend nehmen die Fasern an Masse zu, vor allem ist hervorzuheben, daß jetzt eine starke Kollagenisierung der Fasern nachweisbar wird, die in der Vorgeburtsperiode fehlt.

Während die Läppchen der fetalen Außenzone in der Regel relativ breit, plump, oft geradezu kolbig aufgetrieben sind, kommt es am Ende der Schwangerschaft, z. B. bei einer Frühtotgeburt von 34 cm, ganz vereinzelt in einem Läppchen, bei einer Frühtotgeburt von 41 cm, bereits an mehreren Läppchen der Rinde zu ihrer Aufspaltung in längsgestellte, gestreckte, schmale Zellsäulen. Die während der fetalen Entwicklung angelegten Fibrillenzüge erfahren jetzt eine starke Vermehrung und geben dadurch den zunächst ungeordneten Zellhaufen der *Z. fascic.-arc.* der Außenzone eine charakteristische fasciculäre Struktur. Die von vornherein schmal angelegten Läppchen vermögen allerdings wohl auch allein durch Streckung bei gleichzeitigem Untergang der überflüssigen Zellen und Transformation der verbleibenden in größere Zellen die endgültige Säulenform oder durch Einbau einer isolierten, die Kapsel nicht erreichenden Faserleiste Schleifenform anzunehmen. Bei reifen Totgeburten ist diese Entwicklung bereits weiter fortgeschritten, aber keineswegs erreicht. Sehr gut sahen wir die Aufspaltung der ungeformten Läppchen ferner bei einer Frühgeburt von 47 cm Länge, die 17 Stunden gelebt hatte. In diesem Falle zeigt die Rinde stellenweise bereits das charakteristische Bild der jungen Säuglingsnebennieren. Nach der Geburt macht die Umgestaltung der Rinde sehr rasche Fortschritte — auf das allgemein bekannte, starke Längenwachstum der aus der Außenzone hervorgehenden bleibenden Rinde sei besonders hingewiesen. Andererseits muß aber doch betont werden, daß bei einem reifen, 4 Tage alten Säugling z. B. die Umformung zwar sehr lebhaft im Gange ist, die endgültige Gestalt der Säuglingsnebenniere jedoch keineswegs überall erreicht war, ja, selbst bei 10 und 15 Tage alten Kindern sahen wir noch einzelne den undifferenzierten Läppchen der Außenzone entsprechenden Bezirke.

Das charakteristische Bild der ausgeprägten Säuglingsnebennierenrinde stellt sich demnach folgendermaßen dar. Sie besteht aus schlanken Zellsäulen, die radiär ohne Unterbrechung von der Kapsel bis zur Involutionszone ziehen (Abb. 3). Unter der Kapsel biegen häufig jeweils 2 Zellsäulen um und vereinigen sich ähnlich einem umgekehrten U. Die die beiden Schenkel der Schleife trennende, aus längsgerichteten argyrophilen Fibrillen bestehende Leiste zieht häufig bis dicht unter die Kapsel, an anderen Stellen wird sie bereits früher unsichtbar, so daß die Spitzen der Schleifen bzw. der Säulen kolbig aufgetrieben sind. Die Zellen sind größer als in der fetalen Periode. In dieser Entwicklungsphase stellen die Strukturen der Nebennierenrinde demnach eine von der Kapsel bis zur Involutionszone reichende durchgehende typische *Z. fascic.* dar. Die *Z. glom.* und *retic.* sind noch nicht vorhanden. Die Säulen bzw. Schleifenspitzen, die sich zwar gelegentlich, nicht in allen Fällen, durch eine hellere Färbung auszeichnen — das braucht nicht auf einem stärkeren Lipoidgehalt zu beruhen, wir sahen derartige Bilder bei völligem

Lipoidschwund — berechtigt uns nicht, diese Zone als *Z. glom.* von der *Z. fascic.* abzugrenzen. Wir erinnern daran, daß gleichartige Strukturen, vor allem typische Schleifen auch in den an die *Z. glom.* angrenzenden Schichten der *Z. fascic.* bei älteren Kindern und Erwachsenen nicht selten nachweisbar sind. In Analogie zu dem Bauplan der Nebennieren gewisser Tiere, des Maulwurfs und des Pferdes (BACHMANN), schlagen wir vor, die Spitzen der Zellsäulen und Schleifen als

*Z. arcuata* und die junge Säuglingsnebennierenrinde insgesamt als *Z. fasciculo-arcuata* zu kennzeichnen.

Bereits im Laufe des 1. Lebensjahres beginnt dann eine Umwandlung der *Z. arc.*, die letzten Endes die *Z. glom.* entstehen läßt. Nachdem die längsgestellten Ag-Fibrillenzüge, und zwar insbesondere die zwischen den haarnadelförmig gekrümmten Schleifenschenkeln gelegenen — nicht selten sind es 2 parallel zueinander laufende — allmählich kräftiger und derber werden, treten nunmehr vereinzelt zunächst feine, später kräftige Querfasern bzw. Faserbündel auf, die die Spitzen der Zellsäulen, insbesondere auch der U-förmigen Schleifen, abtrennen. Gelegentlich finden sich die Querfasern nur in einem Schenkel der letzteren, meist dagegen in beiden, wobei man den Eindruck gewinnt, daß es sich um ein durchgehendes Fibrillenbündel handelt. In der Nachbarschaft — proximal und distal — finden sich in der Regel keine oder doch weniger querverlaufende Fibrillen, stets ist an dieser

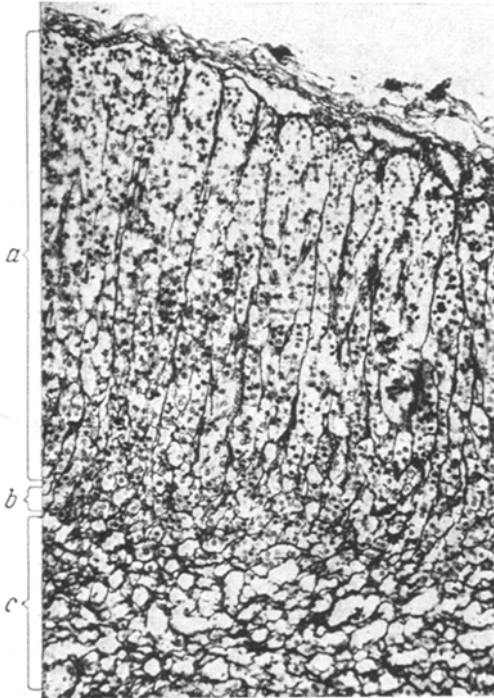


Abb. 3. P. I. 15/48. 15 Tage alt. Ag-Imprägnation nach TRIBOR-PAP. *a* typische Zona fasciculo-arcuata der jungen Säuglingsnebennierenrinde (keine Zona glomerulosa!); *b* schmale Zone segmentierter Einzelzellen; *c* involvierte fetale Innenzone.

Stelle ein Maximum solcher Fibrillen nachweisbar. Derart entsteht in der Organperipherie zunächst eine Schicht etwa gleichgroßer, längsovaler bis runder Zellballen (Abb. 4 und 5), die allerdings nicht selten wieder in sich eine weitere Segmentierung in kleine Zellhaufen erkennen lassen.

Der Zeitpunkt, zu dem diese Segmentierung einsetzt bzw. stärkere Ausmaße annimmt, und danach eine echte *Z. glom.* entstehen läßt, zeigt bei den einzelnen Fällen starke individuelle Schwankungen. An den Spitzen einzelner Säulen sahen wir sie das erste Mal bei einem 75 Tage alten Kind. Bis zum Ende des 1. Lebensjahres waren sie mit zwei Ausnahmen ( $2\frac{1}{2}$  und  $3\frac{1}{2}$  Monate) stets, allerdings oft nur in sehr geringem Umfang, zu beobachten. Zu einer typischen *Z. glom.* führt die Segmentierung aber nur bei einem  $3\frac{1}{2}$  Monate, einem 6 Monate und einem 14 Monate alten Kind. Die Nebennieren des jüngsten bot dabei die schönsten, über weite Strecken der Rinde verteilten Bilder, bei dem 2. Fall sahen wir sie nur in einzelnen Bezirken. Die *Z. glom.* des 14 Monate alten Kindes

gleicht der des ersten. Ergänzend zu unseren Fällen stellen wir fest, daß THOMAS die Nebennierenrinde eines 3 Monate alten Säuglings mit einer schmalen, aber typischen Z. glom. abbildet. Die Zeichnung eines gleichartigen Säuglings im Handbuch von HENKE-LUBARSC (DIETRICH und SIEGMUND) deutet glomeruläre Strukturen in einem kleinen Rindenabschnitt an. Während demnach die Z. glom. während der ersten 2 Lebensjahre nur relativ selten voll entwickelt ist, sich vielmehr in den meisten Fällen erst durch eine beginnende, mehr oder weniger stark ausgeprägte Segmentierung andeutet, fanden wir sie vom 3. Lebensjahr an regelmäßig, wenn auch nicht immer an allen Stellen der Rinde, in wechselnder Ausprägung.

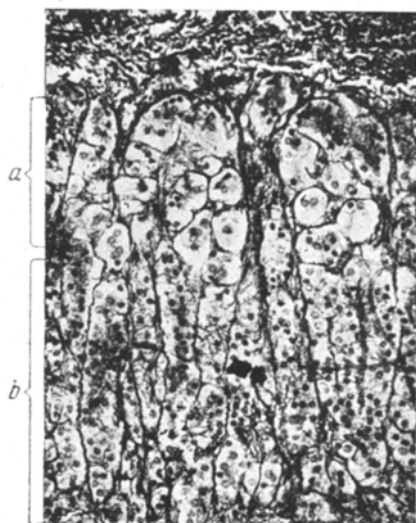


Abb. 4. K. K. Klei. 3,5 Monate alt. Ag-Imprägnation nach TIBOR-PAP. *a* Zona arcuata, typische subkapsuläre Schleife, Segmentierung der Schleife in einzelne von Gitterfasern umgebene Zellballen; *b* Zona fasciculata

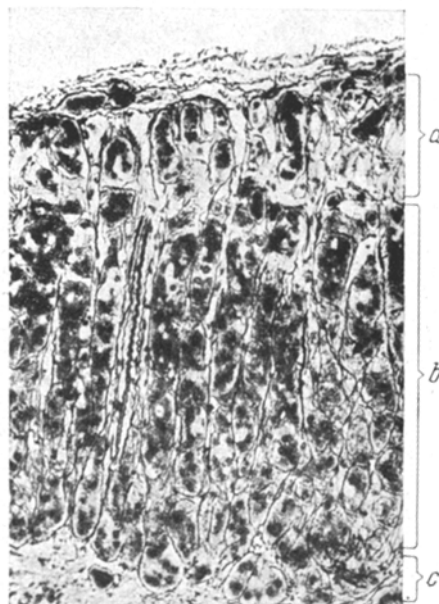


Abb. 5. P. I. 57/48. 4 Jahre alt. Ag-Imprägnation nach TIBOR-PAP. *a* Typische Segmentierung der Säulenspitzen und Schleifen der Z. fascic.-arc; *b* Z. fascic; *c* Einzelne segmentierte Zellballen = rudimentäre Z. reticularis.

Nach vollständiger Entwicklung der Z. glom. ist die Entstehung der Glomeruli aus der Z. arc. durch Segmentierung der Säulen- und Schleifenspitzen nicht mehr allenthalben so offensichtlich, jedoch an einzelnen Stellen, z. B. in Abb. 5, bei einem 4jährigen Kind, ja sogar noch bei einem 16jährigen Knaben zu verfolgen. Die Zellhaufen, die Glomeruli heben sich jetzt stärker von der Z. fascic. ab, so daß der Eindruck einer besonderen, selbständigen Schicht immer stärker wird. Die Verwischung des zunächst so deutlichen Segmentierungsvorganges ist dadurch bedingt, daß die von der Kapsel ausgehenden und bis zum Zentrum durchgehenden Fibrillenbündel eine zunehmende Unterbrechung erfahren. Die Z. glom. hat jetzt ein eigenständiges Gerüst argyrophiler Fibrillen, das die Zellballen umgibt, vielfach aber, besonders an der Grenze zur Z. fascic. eine ausgesprochen quere, zur Kapsel parallele Verlaufsrichtung zeigt (Abb. 6). Immer häufiger enthält die Z. glom. mit zunehmendem Alter der Kinder, wie schon erwähnt, an Stelle einer Schicht mehrere Schichten, dann allerdings meist wesentlich kleinerer Zellballen

(Abb. 7), was verständlich ist, wenn wir bedenken, daß sie durch Segmentierung aus den größeren entstehen. Zwischen den Glomeruli liegen bei den älteren Kindern nicht selten reichlich argyrophile und kollagenisierte Fibrillen.

Die Z. glom. eines 16jährigen Knaben endlich zeigt ein sehr buntes Bild, große Glomeruli, die offenbar durch Segmentierung entstanden sind, daneben auffallend kleine Zellhaufen, die den größeren stellenweise aufsitzen und sich durch eine sehr ausgeprägte Querfaserung deutlich von den ersteren abheben. Hier gewinnt man den Eindruck, daß die Segmentierung der arc.- bzw. der fascic.-

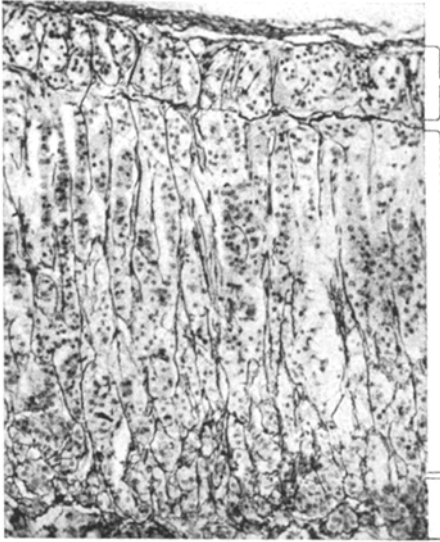


Abb. 6. P. I. 106/48. 8 Jahre alt. Ag-Impragnation nach TRIBOR-PAP. *a* Vorwiegend aus größeren Zellballen bestehende, durch parallel zur Kapsel verlaufende argyrophile Fibrillen von der Zona fasciculata deutlich abgesetzte Zona glomerulosa; *b* Zona fasciculata; *c* Rudimentäre, aus wenigen segmentierten Zellballen bestehende Zona reticularis.

Spitzen sich in Schüben wiederholt. Mitunter besteht die periphere Schicht der Nebennierenrinde aus schlanken, längsgerichteten Zellsäulen, die sich gelegentlich deutlich von der eigentlichen Z. fascic. abheben.

Die zentralen Schichten der Nebennierenrinde erfahren, wie bereits erwähnt, nach der Geburt eine vollständige Involution. Im Verlauf der ersten Lebensmonate kommt es dann unter dem Bild einer zunehmenden Sklerosierung (Abb. 3, *c*) zu einem weitgehenden Schwund der ursprünglichen Rindenzellen. Nur einzelne, meist stark verfettete Zellen liegen noch in dem Maschenwerk der zentralen bindegewebigen Schicht, die neben Silberfibrillen zahlreiche kollagene Fibrillen enthält. Die genannten Veränderungen sind allgemein bekannt, so daß eine eingehende Beschreibung sich erübrigt.

Die inneren Schichten der bleibenden Rinde, also der Z. fascic.-arc. zeigen in der Säuglingsnebenniere eine schmale Zone, in deren Bereich Einzel-

zellen, seltener Komplexe von 2—3 Zellen von Gitterfasern umgeben sind (Abb. 3, *b*). Auf diese Weise ist der Übergang in die zentrale Involutionszone kein ganz scharfer. Dieses Bild erfährt im Verlauf des 2. Lebenshalbjahres ganz allmählich eine Umformung, derartig, daß jetzt größere Zellballen von 2—4, auch 6 Zellen nachweisbar sind (Abb. 5, *c*), die offensichtlich ihre Entstehung einer Segmentierung der zentralen Säulenabschnitte verdanken, ein Vorgang, der nicht selten deutliche Parallelen zur Segmentierung der äußeren Säulenabschnitte erkennen läßt (Abb. 7), aber in der Regel wesentlich schwächer ausgeprägt ist. Diese Zone, die der ersten Anlage einer Z. retic. entspricht, ist immer sehr schmal und keineswegs überall nachweisbar. Mehr als 2—3 Lagen derartiger kleiner Zellballen haben wir nie beobachtet. Erst bei einem 16 Jahre alten Knaben fanden wir eine typische Z. retic., die etwa  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$  der gesamten Rindenbreite einnahm und den Vorgang der Segmentierung der Zellsäulen wieder klar erkennen ließ. Der unregelmäßigere Verlauf der im Zentrum gelegenen, oft sehr weiten Capillaren bedingt den nicht selten netzartigen Bau dieser Zone.

Gelegentlich sahen wir eine nach der Peripherie hin fortschreitende Segmentierung der *Z. fascic.*, die der Segmentierung der fetalen *Z. fascic.* ähnelt, die aber als pathologischer Befund zu werten ist.

Geschlechtsunterschiede waren, wie zu erwarten, nicht nachweisbar, jedoch ist unser Material zur abschließenden Beurteilung dieser Frage nicht umfangreich genug.

#### IV. Deutung der Befunde.

Die erste fetale Rindenanlage erfährt, wie wir sahen, zunächst durch feine von der Kapsel zum Organzentrum ziehende, capillarenführende Gitterfasern eine Aufteilung in schmale, parallel zueinander von der Kapsel zum Organzentrum verlaufende Läppchen, die bereits stark an fasciculäre Strukturen erinnern. Endgültige als *Z. fascic.* und *Z. retic.* gekennzeichnete Schichten fanden wir bei Keimlingen von 5 cm Länge an. HERT sah sie bereits bei 3,6 cm langen Früchten. Die *Z. fascic.* (Abb. 1) entsteht offenbar durch eine zunehmende Ausgestaltung längsgerichteter, meist capillarenhaltiger Gitterfaserbündel, die die der Nebennierenrinde eigentümlichen schlanken Zellsäulen entstehen lassen, welche räumlich gedacht von zylindrischen, zum Zentrum hin dichter werdenden Geflech-ten argyrophiler Fibrillen umgeben werden. Zur gleichen Zeit differenziert sich im Zentrum eine typische *Z. retic.* (Abb. 1) aus, die, wie die der Erwachsenen-nebennierenrinde, durch eine

starke Segmentierung der Zellsäulen in kleine, von dichten korbartigen Gitterfasergeflechten umgebene Zellballen bzw. Einzellen gekennzeichnet ist. Durch den unregelmäßigen Verlauf und die Weite der zentralen Capillaren erfährt der in der *Z. fascic.* relativ streng parallele und radiär geordnete Verlauf der Silberfibrillen eine Unordnung, vielfach sogar eine zur Kapsel parallele Verlaufsrichtung, die die netzartige Struktur des zentralen Rindenparenchyms bedingt. Die von verschiedenen Autoren fälschlich als *Z. glom.* bezeichnete Außenzone

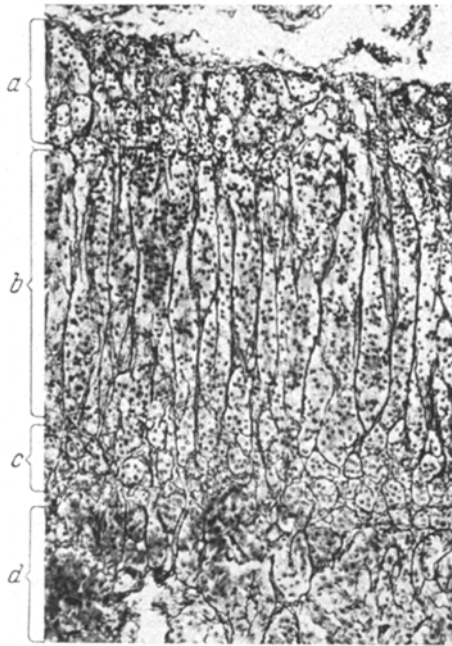


Abb. 7. Der gleiche Fall wie Abb. 6. Ag-Imprägnation nach TIBOR-PAP. Analoge Segmentierung der peripheren und zentralen Läppchenspitzen zur Zona glomerulosa (a) und Zona reticularis (c); b *Z. fasciculata*; d Mark.

war bei den Keimlingen des 2. und 3. Schwangerschaftsmonats bereits deutlich sichtbar. Ihre Läppchen (Abb. 1 und 2) stellen die Spitzen der *Z. fascic.* dar, wenn auch vielfach ein Läppchen mehreren Säulen kappenartig aufsitzt. Diese Strukturen, die *Z. fascic.-arc.* werden im Verlauf des 2. und 3. Schwangerschaftsmonats allmählich immer deutlicher, um dann bis zur Geburt etwa unverändert bestehen zu bleiben. Besonders hervorzuheben ist noch, daß die jüngsten Stadien ab 5 cm Körperlänge im Bereich der ganzen Rinde eine starke, der radiären Hauptfaserung gegenüber wesentlich zartere Qurfaserung zeigen, derart, daß nahezu jede einzelne Zelle von einem feinen Geflecht argyrophiler Fibrillen umgeben wird. Dieses Geflecht erhält sich, wenn auch nicht ganz so ausgeprägt, in der Innenzone, verschwindet dagegen fast ganz etwa mit dem 4. Schwangerschaftsmonat in der Außenzone.

Die Außenzone halten wir für eine weitgehend unbeeinflusste inaktive, noch nicht hormonell transformierte Zone, während die Innenzone augenscheinlich unter einem außergewöhnlich starken, diesen Organabschnitt progressiv transformierenden Einfluß troper Hormone steht. Für diese Auffassung sprechen unseres Erachtens folgende Gründe. Die Zellen der Außenzone sowohl wie ihre Kerne sind gegenüber denen der Innenzone außergewöhnlich klein. Kernmessungen SCHRÖTERS bei Früh- und Totgeburten haben ein Verhältnis von 1:1,5—2,0 ergeben. Das Protoplasma der sich klar gegeneinander abgrenzenden Zellen der Innenzone zeigt relativ dichte, granuliert Strukturen. Protoplasma und Kern entsprechen cytologisch ausdifferenzierten Zellen des erwachsenen Organismus, während die dunklen Kerne und die zur Verflüssigung neigenden Zelleiber der Außenzone außer der allmählich zunehmenden Lipoideinlagerung keinen besonders differenzierten, funktionell tätigen Eindruck machen (SCHRÖTER). In dem Augenblick, in dem eine Stimulierung der Außenzone einsetzt, also unmittelbar nach der Geburt, werden dagegen auch diese Zellen wesentlich größer, wenn auch die Kerne der *Z. arc.*, also der Peripherie der bleibenden Rinde gegenüber denen der *Z. fascic.* immer kleiner bleiben, wie entsprechende von SILVESTRONI durchgeführte Kernmessungen an der Nebennierenrinde des Menschen von der Geburt bis zum Alter ergeben haben. Jedoch bleiben die von ihm angegebenen Unterschiede der Kerngrößen zwischen den äußeren und inneren Bezirken der Nebennierenrinde hinter den bei der fetalen Rinde gemessenen zurück. Neben den Zellstrukturen zeigen aber auch die Organstrukturen in die gleiche Richtung. Während die Innenzone den der Nebennierenrinde des Erwachsenen eigentümlichen Aufbau erkennen läßt, ist die Außenzone gänzlich undifferenziert. Lediglich einzelne feine Lngsfibrillen, gelegentlich auch quer gerichtete Fäserchen bahnen die Strukturen an,

die sich kurz vor der Geburt, in stärkerem Ausmaße aber erst nach der Geburt ausbilden. Daß es sich bei dieser Zone nicht ausschließlich um ein mit der Niere vergleichbares Blastem handelt, geht unseres Erachtens aus der Tatsache hervor, daß die Außenzone in einem Entwicklungsstadium fehlt oder nur angedeutet ist, in dem die Wachstumstendenz des Organs bereits eine sehr erhebliche ist. Ferner zeigt die sehr frühzeitig nachweisbare Lipoideinlagerung in den Zellen dieser Schichten an, daß sie funktionell der bleibenden Z. fascic. entspricht und ihr eine, wenn auch minimale Funktion bereits in dieser Entwicklungsphase zugesprochen werden muß.

Demgegenüber zeigt die Innenzone, wie aus den obigen Erörterungen hervorgeht, alle Zeichen der Differenzierung, der Transformation zu einem tätigen, funktionell leistungsfähigen Organ. Entscheidend für alle weiteren Erörterungen scheint uns die Tatsache zu sein, daß sie zwar den der Z. fascic. und Z. retic. eigentümlichen Aufbau erkennen läßt, daß ihr jedoch die der Z. fascic. der bleibenden Rinde eigentümliche Lipoideinlagerung fehlt, ein Befund, der von allen Untersuchern übereinstimmend beschrieben wurde.

Der Erklärungsversuch HERTS, daß die Lipoidverteilung in der fetalen Rinde von der Blutversorgung abhängig ist, scheint uns wenig überzeugend, da die gleichartige Gefäßverteilung beim Erwachsenen keinen ähnlichen Einfluß auf die Lipoidverteilung in der Rinde erkennen läßt. Auch die Tierversuche, wonach sich die Z. glom. nach Lipoidfütterung als letzte Schicht mit Lipoiden belädt (LANDAU), sprechen dagegen. Über den Lipoidgehalt des fetalen Blutes ist wenig Sicheres bekannt (BARKROFT), jedoch ist nicht einzusehen, daß bei einem etwaig geringeren Lipoidgehalt des Blutes die eine Schicht erhebliche Mengen enthält, die andere dagegen nur Spuren.

Fragen wir uns nun, welches Hormon die Innenzone der Nebennierenrinde transformieren könnte, so ist zunächst an das corticotrope Hormon der Hypophyse zu denken, das im mütterlichen Organismus während der Gravidität vermehrt ist. Es ist jedoch wenig wahrscheinlich, wenn auch wohl nicht endgültig erwiesen, daß die aus großen Eiweißmolekülen bestehenden Hormone der Hypophyse die Placenta passieren können. Die fetale Hypophyse können wir als Hormonspender ausschließen, da die Innenzone der Nebennierenrinde gerade während der ersten Hälfte der Schwangerschaft die stärkste Wachstumstendenz zeigt. Da es heute als feststehende Tatsache gewertet werden kann, daß in der Nebennierenrinde Hormone der Keimdrüsen gebildet werden, — für die fetale Nebennierenrinde ist dies jüngst für das Follikulin, vor allem aber für das Progesteron von HOFFMANN erwiesen, SEITZ bezeichnet die Nebennierenrinde als akzessorische Geschlechtsdrüse —, so müssen wir auch den möglichen Einfluß gonadotroper Hormone in unsere Erörterungen einbeziehen. Die gonadotropen Hormone der Mutter kommen als Stimulans nicht in Frage, da PHILIPP nachgewiesen



hat, daß die Hypophyse der Schwangeren keine derartigen Hormone enthält. In der fetalen Hypophyse wurden sie nur in Spuren nachgewiesen, jedoch gilt auch hier der Einwand, daß die fetale Nebennierenrinde ihre stärkste Tendenz zum Wachstum gerade während der ersten Schwangerschaftshälfte erkennen läßt. Demgegenüber scheint uns dem gonadotropen Chorionhormon (PHILIPP) der Placenta eine maßgebliche Bedeutung als stimulierendes Hormon der fetalen Nebennierenrinde zuzukommen, eine Vermutung, die schon einmal von NEUMANN ausgesprochen wurde. Den Ort der Sexualhormonproduktion hat man immer wieder vor allem in den inneren Schichten der Nebennierenrinde vermutet. So haben POLL für die Sexualhormone und NÜRNBERGER für die gonadotropen Hormone angenommen, daß sie lediglich die Innenzone der Nebennierenrinde beeinflussen, während das kortikotrope Hormon Angaben BOMSKOWS zufolge ausschließlich die äußeren Bezirke stimulieren soll. Neuerdings hat auch LÄSCHKE in einer der oben näher zitierten Arbeiten des STIEVESchen Arbeitskreises darauf hingewiesen, daß ihre nach funktionellem Ausfall der Gonaden beobachteten Befunde darauf hindeuteten, daß gerade das innere Transformationsfeld der Nebennierenrinde nähere Beziehungen zu den Keimdrüsen habe. Daß die Transformationsfelder nicht an besondere durch die Organstrukturen, insbesondere die ARNOLDSche Dreiteilung gegebene Bezirke der Nebennierenrinde gebunden sind, darauf hat TONUTTI ausdrücklich hingewiesen. Auch eine einseitige Transformation eines Feldes bzw. eine gegensätzliche Beeinflussung beider Felder stellt er in den Kreis des Möglichen, denkt sogar neben dem corticotropen Hormon auch an das gonadotrope Hormon. In seinen letzten Arbeiten rückt er allerdings von dieser Auffassung ab und hält offenbar das corticotrope Hormon für das einzig maßgebliche. Es scheint uns demnach durchaus möglich, und auf Grund des eben Erörterten sogar wahrscheinlich, daß die gesamte Innenzone gegenüber der Außenzone das durch das gonadotrope Chorionhormon transformierte innere Feld der Nebennierenrinde darstellt, dem die Aufgabe zukommt, Sexualhormone zu produzieren, während die Außenzone, die nicht bzw. wenig transformierten äußeren lipoidhaltigen Bezirke der Z. fascic. enthält. Es würde sich daraus ergeben, daß die Z. fascic. zum Teil — bei der Rinde des Erwachsenen zum kleineren Teil — zum inneren Transformationsfeld gehört, ihre peripheren Abschnitte dagegen andersartigen hormonellen Einflüssen unterliegen. Bei einseitiger oder jedenfalls weitaus stärkerer hormoneller Stimulierung des inneren Transformationsfeldes dürfte der diesem angehörende Anteil der Z. fascic. dagegen den weitaus größten Teil dieser Zone ausmachen, wie es uns für die fetale Rinde verwirklicht zu sein scheint, während der äußere Teil (Z. fascic.-arc.) sich lediglich durch seinen stärkeren

Lipoidgehalt als zum äußeren Transformationsfeld gehörig zu erkennen gibt. Diese Auffassung gäbe uns auch eine Erklärung für den Lipoidmangel, der fetalen Innenzone, da von LANDAU — wohl dem besten Kenner der Lipoidverteilung der Nebennierenrinde — unter anderem immer wieder betont wird, daß die innere Schicht der Rinde am ärmsten an Lipoiden sei und sich erst unter pathologischen Bedingungen, z. B. auch nach Cholesterinfütterung, stärker mit Fetten belädt.

Die Tatsache, daß die Rinde des Keimlings eine einseitige, nur das innere Transformationsfeld treffende Stimulierung erfährt, läßt uns weiterhin verstehen, daß die Nebennierenrindenstrukturen der Mutter, die eine doppelte Stimulierung von seiten des Chorionhormons und des im Schwangerenblut vermehrten corticotropen Hormons erfährt, mit denen des Keimlings nicht zu vergleichen sind. Zudem bedarf die Nebennierenrinde der Graviden dringlichst einer neuen Bearbeitung, da die Angaben über die während der Gravidität sich einstellenden Veränderungen durchaus widerspruchsvoll sind und die Befunde am graviden Tier nur mit großen Einschränkungen zum Vergleich herangezogen werden können. Immerhin sei erwähnt, daß BACHMANN neuerdings hat zeigen können, daß die inneren Schichten der Nebennierenrinde beim schwangeren Meerschweinchen im Bereich der Z. retic. weit größere von Gitterfasern umschlossene Zellkomplexe, d. h. also eine geringere Segmentierung zeigen, als bei nichtschwangeren Tieren. Sein Schluß, daß diese Schicht während der Gravidität funktionell besonders tätig sein müsse, spräche in unserem Sinne. Analoge Veränderungen beim Meerschweinchenkeimling konnte er nicht sehen, jedoch bedürfen gerade diese Befunde einer Nachprüfung an einem größeren, alle Stadien der Schwangerschaft umfassenden Material.

Daß es sich bei der Involution der Innenzone um eine regressive Transformation des inneren Rindenfeldes handelt, hat TONUTTI bereits vermutet und sehr wahrscheinlich gemacht. Im Gegensatz zu ERBSLÖH können wir diese Auffassung TONUTTIs in ihren wesentlichen Punkten bestätigen. Die zunehmende Segmentierung der fetalen Fasciculata der Innenzone (Abb. 2), die zu einer Aufspaltung der Zellsäulen und anschließend zu einer Degeneration der Zellen bei gleichzeitiger Sklerosierung des Gewebes führt, läßt sich gar nicht anders deuten.

Der Vorgang verläuft nach unseren Erfahrungen im Sinne RÖSSLES unter dem Bilde einer serösen Entzündung, die primär durch den Untergang der Parenchymzellen bedingt ist und ohne eine wesentliche zellige Reaktion unter Umgehung des Granulationsgewebes, direkt in die Narbe, in die Sklerose einmündet. Zunächst entwickeln sich ohne eine stärkere Vermehrung von Fibroblasten unmittelbar aus dem Exsudat, später wahrscheinlich aus dem Zelldetritus Silberfibrillen, die später kollagenisiert werden. Analoge Veränderungen sind ja gerade auf dem Gebiete der inkretorischen Drüsen hinlänglich bekannt (RÖSSLE). Primäre Kreislaufstörungen, die immer wieder als Ursache der Involution erörtert wurden und auf die starke Hyperämie der Innenzone bezogen wurden, spielen demgegenüber

unseres Erachtens keine wesentliche Rolle. Die Hyperämie ist auch in den früheren Stadien der Entwicklung zu beobachten (YASUKAWA), eine stärkere Unordnung des Capillarinhaltes, Fibrinausfällungen usw. sahen wir gleichfalls bereits bei jüngeren Keimlingen. Diese während der Geburt zweifellos stärkeren Veränderungen der terminalen Strombahn (starke Dilatation der Capillaren, Blutungen usw.) sind nach unseren Erfahrungen sekundärer Natur.

Welches ist nun aber die Ursache des primären Zellunterganges? Stimmt unsere Vermutung, daß die Innenzone vom gonadotropen Chorionhormon der Placenta stimuliert, also progressiv transformiert wird, so muß diese Beeinflussung unter der Geburt oder doch kurze Zeit danach aufhören, was erfahrungsgemäß nach wenigen Tagen erfolgt ist. Die progressive Transformation geht somit schlagartig in eine totale regressive Transformation über, die sich bereits in der letzten Periode der Schwangerschaft angebahnt hat und die analog den TONUTTischen Experimenten nach Hypophysenexstirpation zu einem Zusammenbruch des Parenchyms führen muß. Sie hat eine primäre Nekrobiose desselben und anschließend die sekundäre Sklerosierung zur Folge. Damit erklärt sich auch die ausschließliche Involution der Innenzone. Analoge, mit der Geburt einsetzende Involutionen, die auf den plötzlichen Ausfall placentarer Hormone zurückzuführen sind, kennen wir an anderen Organen (Uterus, Vagina, Prostata usw. — PHILIPP u. a.) unter dem Begriff der „Schwangerschaftsreaktion“.

Abschließend haben wir zu diesem Punkt noch die Frage zu erörtern, warum sich die eigentümliche Hyperplasie der Innenzone der Nebennierenrinde und die sich ihr anschließende Involution (mit Ausnahme einiger Tiere und dort offenbar in geringerem Umfang) nur beim Menschen und bei den höheren Primaten findet. Die Erklärung dieses eigentümlichen Phänomens ergibt sich unseres Erachtens aus einer Mitteilung ZONDECKS, die nach SEITZ (1939) bisher nicht widerlegt wurde, wonach nämlich das gonadotrope Chorionhormon im Blut und im Urin ausschließlich beim Menschen und den höheren Primaten nachweisbar sei. Bekanntlich enthält das Blut, nicht dagegen der Harn, der schwangeren Stute ähnliche, allerdings nicht ganz mit denen des Menschen identische Hormone (ENGLE). Sie sind aber nur in der 1. Hälfte der Schwangerschaft vorhanden, so daß mit einer Geburtsinvolution der Nebennierenrinde bei diesen Tieren gar nicht zu rechnen ist. Über die Entwicklung der fetalen Nebennierenrinde des Pferdes, ob sie sich nämlich ähnlich wie beim Menschen sehr frühzeitig und stark entwickelt und etwa bereits vor der Geburt eine dem Menschen ähnliche Involution durchmacht, ist uns nichts bekannt. Von KOHN wird jedoch eine Hyperplasie der fetalen Keimdrüsen beim Pferd und ihre partielle Involution post partum erwähnt und bereits als Synkainogenese gedeutet. KOHN denkt dabei an mütterliche Hormone, die placentaren Hormone waren derzeit noch nicht bekannt.

Weitere Aufklärung vermögen uns endlich die neueren amerikanischen Arbeiten über das Chorionhormon zu geben. ENGLE konnte nämlich zeigen, daß das Maximum der Hormonproduktion in den 2. und 3. Schwangerschaftsmonat fällt, während die letzten  $\frac{2}{3}$  der Schwangerschaft im Blut und im Harn nur noch niedrige Hormonwerte zeigen, aber wie die Ausscheidung des Hormons im Harn beweist, immer noch im Überschuß gebildet werden. Diese Befunde erklären uns die ungewöhnlich frühzeitige Entwicklung der Nebennierenrinde, die zunächst nur bzw. überwiegend aus der Innenzone besteht. Während des 2. und 3. Schwangerschaftsmonats ist die Nebenniere eines der größten Organe der Bauchhöhle, später läßt ihre Wachstumstendenz nach übereinstimmenden Angaben verschiedener Autoren gegenüber anderen Organen merklich nach. Immerhin zeigt die Nebennierenrinde des Neugeborenen gegenüber der des Erwachsenen noch ein ungewöhnlich hohes Gewicht, das sich auf den auch während der letzten  $\frac{2}{3}$  der Schwangerschaft noch bestehenden, wenn auch geringfügigen Hormonüberschuß zurückführen läßt. Der Rückgang der hormonellen Beeinflussung erklärt endlich die starke Querfaserung und die bereits bei etwa 35 cm langen Feten nachweisbare hochgradige Segmentierung der inneren Z. fascic. Sie ist Ausdruck einer sich bereits anbahnenden Involution und würde die Vermutung BACHMANNs stützen, der bei einem 8 Monate alten Feten eine Funktion dieser Schicht in Zweifel zieht. Daß endlich die fetale Nebennierenrinde Progesteron und auch Follikulin produziert, geht aus jüngsten Untersuchungen HOFFMANNs (1947) hervor, der allerdings eine mit zunehmender Reifung steigende Hormonproduktion feststellte. Eine nochmalige Überprüfung wäre unseres Erachtens dankenswert, da die Untersuchungen an einem sehr kleinen Material durchgeführt wurden.

Von Interesse scheint uns endlich ein Vergleich mit dem mütterlichen Corpus luteum graviditatis. Beide Organe werden vom gonadotropen Chorionhormon transformiert. Auch das Corpus luteum graviditatis zeigt, wie die Innenzone der Nebennierenrinde nach Angaben des Schrifttums (SEITZ) seine Blütezeit im 2. und 3. Schwangerschaftsmonat, was sich zwanglos durch die oben angeführten Befunde ENGLES u. a. erklärt. Es schließen sich allmählich einsetzende Rückbildungsvorgänge an, die mit der Geburt zu einer plötzlich einsetzenden Involution führen und die im Verlauf des Puerperiums seine restlose Einschmelzung zur Folge haben. Das Corpus luteum graviditatis zeigt bezüglich seiner Architektur und seines cytologischen Verhaltens nicht unerhebliche Ähnlichkeit mit den fetalen Strukturen der Nebennierenrindeninnenzone. Auffallend große, gut abgegrenzte Zellen, eine Septierung des Organs durch eindringende Capillaren und — wenigstens gilt das, wie BACHMANN zeigen konnte, für das Corpus luteum

menstruationis — eine zunehmende Segmentierung des Zellbestandes durch Gitterfasern bei einsetzender Involution. Vor allem ist der Gelbkörper sehr arm an histologisch sichtbaren Lipoiden, während sich chemisch Lipoiden in nicht geringer Menge nachweisen lassen (KAUFMANN). Letzteres ist für die fetale Nebennierenrindeninnenzone ebenfalls zu vermuten. Die postpartale Involution erfolgt nach R. MAYER wie bei der Geburtsinvolution der Nebennierenrinde fortschreitend von innen nach außen, die dabei zu beobachtenden Veränderungen, nämlich zunehmende fettige Degeneration, anschließender Schwund der Parenchymzellen und endlich die reaktionslose Sklerosierung des kleinen Organs kennzeichnen diesen Vorgang zwanglos als eine regressive Transformation.

ERBSLÖH (1947), der der Nebennierenrindeninnenzone eine weitgehende Selbständigkeit zuspricht, ihr daher die Bezeichnung „Vorzwischenniere“ zulegt, die Involution als einen „entwicklungsgeschichtlich erworbenen Einschmelzungsprozeß“ ansieht und ihre Deutung als regressive Transformation im Sinne TONUTTI ablehnt, vermögen wir nicht zu folgen. Auch ist die Innenzone der fetalen Nebennierenrinde unserer Auffassung entsprechend nicht, wie er meint, die „Hauptträgerin der hormonalen Leistung des Interrenalorgans im Fetalen“, womit offenbar die Produktion des Corticosterons gemeint ist, das scheint uns aus dem Verhalten der Lipoiden überzeugend hervorzugehen. Damit erweist sich seine Vermutung, daß „der sich relativ schnell vollstreckende Untergang der Vorzwischenniere“, also der Innenzone, zu einer Notlagesituation der Nebennierenrinde führe, vorausgesetzt, daß unsere Hypothese zu Recht bestünde, in dieser Formulierung als nicht zutreffend.

Im folgenden wenden wir uns den Veränderungen zu, die nach der Geburt zur Entstehung der bleibenden Nebennierenrinde führen. Wir zeigten, daß sich die undifferenzierte Außenzone der fetalen Rinde (*Z. fascic. arc.*) durch den Einbau vorwiegend längsverlaufender Ag-Fibrillenbündel zu einer *Z. fascic.* umwandelt, ein Vorgang, der streckenweise offenbar schon einige Zeit vor der Geburt einsetzt, wie aus den Beobachtungen an Frühgeborenen hervorgeht, die nur wenige Stunden überlebten. Die Rinde besteht beim jungen Säugling aus schlanken Zellsäulen, die unter der Kapsel vielfach schleifenförmig umbiegen. Eine *Z. glom.* existiert noch nicht. In Analogie zu dem Bau bestimmter tierischer Nebennieren (Pferd, Maulwurf — BACHMANN) bezeichnen wir die Außenbezirke der bleibenden Säuglingsrinde als *Z. arc.*, ihre Gesamtheit als *Z. fascic.-arc.* Das Wachstum der bleibenden Nebennierenrinde ist als sehr stürmisch zu bezeichnen, die Zellen werden größer und zeigen unter physiologischen Bedingungen offenbar eine zunehmende Lipoidenlagerung, was an unserem Material, das zum

größten Teil von schwerkranken Kindern stammt, wegen des damit verbundenen starken pathologischen Lipoidschwundes — in dieser Hinsicht vermögen wir die Befunde ERBSLÖHS vollauf zu bestätigen — nicht deutlich zutage trat. Dieser Prozeß stellt zwar, wie ERBSLÖH es bereits hervorgehoben hat, eine mit einer starken Zellproliferation einhergehende progressive Transformation dar, sie führt aber noch nicht zur Entwicklung der der Erwachsenenennebennierenrinde eigentümlichen Strukturen. Die typische ARNOLDSche Dreiteilung fehlt, die Rinde besteht ausschließlich aus Zellsäulen (Abb. 3).

Die Entstehung der Z. glom. bahnt sich bereits während des 1. Lebensjahres dadurch an, daß die Spitzen und Schleifen der Z. arc. zunehmend durch kräftige, querverlaufende argentaaffine Fibrillen gleichsam abgeschnitten werden. Dadurch entstehen zunächst längsovale, später runde Zellballen, die mit zunehmendem Alter in immer größerer Ausdehnung nachweisbar werden (Abb. 4 und 5). Ziehen wir die im Schrifttum verstreuten, vergleichbaren und durch Abbildungen belegten Befunde — vielfach wurde die Z. arc. als Z. glom. bezeichnet — mit heran, so läßt sich feststellen, daß eine ausgeprägte Z. glom. vor dem 3. Lebensmonat fehlt, im 3. Monat vorhanden sein kann. Der letztere Fall stellt aber nach unseren Erfahrungen, wie wir zeigten, eine Ausnahme dar. Vom 3. Lebensjahr an war sie in unserem Material über weite Strecken der Rinde hin stets vorhanden. Durch die Segmentierung entstehen zunächst große Zellhaufen, die aber zum Teil durch weitere Segmentierung in kleinere Zellhaufen zerlegt werden (Abb. 4—7). Der Einbau parallel zur Oberfläche ziehender Fibrillen endlich vervollständigt den Eindruck einer selbständigen, gegen die Z. fascic. gut abgrenzbaren Rindenschicht. Die Z. glom. der kindlichen Nebennierenrinde zeigt zum Teil recht bunte Bilder. Einmal besteht sie aus einer Schicht großer Zellhaufen (Abb. 6), ein anderes Mal aus mehreren Schichten kleiner Zellhaufen (Abb. 7). Gelegentlich fanden wir auch längere, wohl ebenfalls durch Segmentierung von der Z. fascic. abgetrennte schmale Zellsäulen. Insgesamt ist die Z. glom. des Kindes im allgemeinen relativ schmal und als noch nicht vollständig, an vielen Stellen noch in der Entwicklung begriffen, insgesamt als rudimentär zu bezeichnen.

Es bleibt noch abschließend zu betonen, daß eine Z. retic. beim Kinde nur andeutungsweise vorhanden ist. Zunächst findet sich beim Säugling an der Grenze zur involvierten Zone lediglich ein Saum segmentierter Einzelzellen (Abb. 3, b). Mit Beginn des 2. Lebensjahres sahen wir etwas größere Zellballen (Abb. 5c—7c), jedoch bleibt die Z. retic. bis zur Pubertät (der älteste unserer Fälle war 8 Jahre alt) auffallend schmal und unvollständig (ihre Zellen zeigen selten die für den Erwachsenen typische Acidophilie), um erst bei einem 16jährigen

Knaben, also nach eingetretener Pubertät, die für das Reifealter typische Gestalt und Breite zu zeigen. Während aller Lebensperioden zeigt die *Z. retic.* eine mehr oder minder starke Segmentierung der Zellsäulen. Die gelegentlich netzartige Anordnung der Zellsäulen ist lediglich durch die Weite und durch den unregelmäßigen Verlauf der zentral gelegenen Capillaren bedingt. Damit kommen wir zu der Feststellung, daß die Entstehung der *Z. glom.* und *Z. retic.* auf dem gleichen Prinzip, nämlich dem einer zunehmenden Segmentierung der Zellsäulen an ihren peripheren bzw. zentralen Polen beruht (Abb. 7).

#### V. Die Lebenskurven der Nebennierenrinde (Abb. 8).

Die von STIEVE und von uns erhobenen Befunde versetzen uns in die Lage, eine Lebenskurve der Nebennierenrinde aufzustellen, die

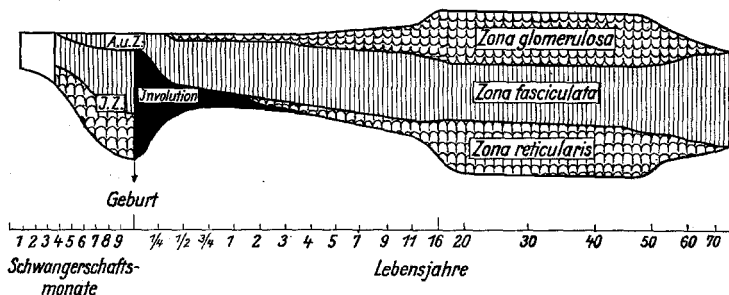


Abb. 8. Die Lebenskurve der Nebennierenrinde.

sämtliche Altersklassen von der ersten fetalen Entwicklung bis zum Greisenalter umfaßt. Die Kurve läßt erkennen, daß die Nebennierenrinde eine stets vorhandene fasciculäre Grundstruktur besitzt, die in allen Entwicklungsphasen, auch nach tierexperimenteller Ausschaltung der Hypophyse vorhanden ist bzw. erhalten bleibt. Ihre unter der Kapsel gelegenen Spitzen bzw. Schleifen heben sich als *Z. arc.* von der eigentlichen *Z. fascic.* ab. Vor der Geburt ist die in ihrer Gesamtheit als kleinzellige *Z. fascic.-arc.* zu kennzeichnende Außenzone — die Innenzone einschließlich der inneren großzelligen *Z. fascic.* wird vom gonadotropen Chorionhormon stimuliert — noch sehr undifferenziert, funktionell weitgehend untätig, wenn auch die Lipoid einlagerung erkennen läßt, daß ihr eine *Functio minima* zuzusprechen ist, die möglicherweise in den Fällen eine Steigerung erfährt, in denen das fetale Organ für die insuffiziente Nebennierenrinde der Mutter einzuspringen hat. Nach der Geburt zeigt sie ein rasches Wachstum und eine Transformation ihrer Zellen zu einem funktionell tätigen Organ. Diese zweifellos progressive Transformation möchten wir auf die Wirkung des corticotropen Hormons zurückführen. Demgegenüber kann

allerdings eingewandt werden, daß TONUTTI bei seinen hypophysektomierten Ratten die gleichen Strukturen, nämlich eine Fasciculo-arcuata bei gleichzeitiger Involution der inneren und äußeren Rindenabschnitte abbildet. Immerhin ist zu bedenken, daß nach der Hypophysektomie Teile des Organs, nämlich die Pars infundibularis der Adenohypophyse erhalten bleiben, die für den Fortbestand des Lebens der Tiere von ausschlaggebender Bedeutung sind. Eine qualitativ entsprechende, lediglich quantitativ gegenüber der Norm stark verminderte Hormonproduktion in der Pars infundibularis der Ratte würde die Beibehaltung dieser Strukturen trotz Ausfalls des Vorderlappens erklären.

Die Z. glom. entsteht mit individuellen Schwankungen während eines Zeitraumes zwischen dem 3. Lebensmonat und etwa dem Ende des 2. Lebensjahres. Aber auch in den folgenden Lebensjahren bleibt sie relativ schmal und zum Teil unvollkommen. Ihre Blütezeit entspricht der geschlechtsreifen Lebensphase. Mit Nachlassen der Hodenfunktion verschwindet sie beim Mann allmählich. Mit dem schlagartigen Abbruch der ovariellen Funktion erfährt sie zu Beginn der Menopause eine weit schneller einsetzende Involution. STIEVE deutet ihr Verschwinden als Transformation des äußeren Rindenfeldes zugunsten der sich vikariierend vergrößernden Z. fascic., die eine kompensatorische Mehrproduktion von Sexualhormonen zum Ziel habe. Seine Mitarbeiterin LÄSCHKE ist der Meinung, daß die im äußeren Transformationsfeld einhergehenden Veränderungen mit dem Cholesterinstoffwechsel in engem Zusammenhang stünden. Nach STIEVE müßten sich die gleichen Veränderungen, nämlich ein Ersatz der Z. glom. durch die Z. fascic. nach Kastration und während der Schwangerschaft, die mit einer temporären Ausschaltung der Ovarialfunktion einhergehen, einstellen. Die kindliche Nebennierenrinde zeigt ein Verhalten, das dieser Forderung annähernd entspricht, denn sie ist ja meist noch im Werden begriffen und im allgemeinen sehr schmal und rudimentär.

Auf welchen Reiz ließe sich nun diese zur Entstehung der Z. glom. führende fortschreitende Segmentierung der äußeren Säulenspitzen der Z. fascic., im Bereich also des äußeren Transformationsfeldes zurückführen? KLOOS hält die Z. glom. für eine Reservestruktur und glaubt an Hand seiner Untersuchungen an der Nebenniere Erwachsener ablesen zu können, daß die verschiedensten, zu einer Überbeanspruchung der Rinde führenden Reize, wahrscheinlich unter Einschaltung des corticotropen Hormons ihre Einbeziehung in die Z. fascic. verursache bzw. umgekehrt ein Nachlassen der tropen Hormonwirkung sie entstehen ließe. Es ist — wann auch unseres Erachtens wenig wahrscheinlich — ferner an eine Wirkung des gonadotropen Hormons der Hypophyse zu denken, das in Spuren bereits in der kindlichen Hypophyse, und



zwar offenbar in individuell stark schwankenden Mengen nachweisbar ist. Somit ließen sich die Befunde an der kindlichen Nebennierenrinde erklären. Schwierigkeiten ergeben sich allerdings bei der Deutung der von STIEVE an Erwachsenen erhobenen Befunde. Nach Ausfall der Gonade sind die gonadotropen Hormone bekanntlich auch auf Jahre hinaus im Blut nachweisbar und sogar vermehrt. Bemerkenswert scheint uns allerdings, daß sie im Kindes- und Greisenalter sowie nach Kastration nur das follikelstimulierende Hormon enthalten (SEITZ, ENGLE), so daß man sich wohl vorstellen könnte, daß der Mangel an luteinisierendem Hormon — durch beide gemeinsam werden ja erst die normalen rhythmischen Vorgänge an den Ovarien ausgelöst — die unregelmäßige Ausbildung der Z. glom. und endlich ihr Verschwinden zur Folge hat.

Wesentlich klarer liegen die Verhältnisse bei der Z. ret., deren segmentierter Abschnitt unseres Erachtens mit den medialen lipoidarmen und acidophilen Abschnitten der Z. fascic. eine funktionelle Einheit bildet und dem inneren Transformationsfeld entspricht. In der pränatalen Entwicklungsphase erfährt sie eine mächtige Entfaltung, die auf die Wirkung des gonadotropen Chorionhormons zurückzuführen ist. Unmittelbar nach der Geburt wird sie nach Ausscheidung des placentaren Hormone plötzlich abgebaut. Bis zur Pubertät fehlt sie dann so gut wie ganz, um während der Geschlechtsreife wieder eine mächtige Vergrößerung erkennen zu lassen. Mit dem Ausfall der Gonaden erfährt sie erneut, wie die Z. glom., bei der Frau eine plötzliche, beim Mann eine allmähliche Rückbildung. Diese Schicht zeigt demnach wiederum Wandlungen ihrer Struktur, die sogar noch deutlichere Parallelen zu den Gonaden zeigt als die Z. glom. Wir glauben somit nicht fehlzugehen, wenn wir in dieser Schicht, wie dies bereits mehrfach angenommen wurde, eine akzessorische, vom gonadotropen Hormon gesteuerte und zwar vorwiegend auf sein luteinisierendes Prinzip (Chorionhormon in der pränatalen Entwicklungsphase) ansprechende Geschlechtsdrüse sehen. Dem Einwand gegenüber, daß die gonadotropen Hormone nach dem Ausfall der Gonade in vermehrtem Umfang im Blut vorhanden seien, ist wiederum entgegenzuhalten, daß sie zu den Zeiten, zu denen die Z. retic. fehlt oder schwach ausgeprägt ist, lediglich follikelstimulierende Wirkstoffe enthalten.

## V.

Mehrfach sind wir bereits auf die Experimente TONUTTIS und seine Gedankengänge eingegangen und konnten zeigen, daß seine These bezüglich der progressiven Transformation des äußeren und inneren Rindenfeldes sich auf die Altersveränderungen der menschlichen Nebennierenrinde vielfach übertragen ließen, worauf bereits von STIEVE

und ERBSLÖH hingewiesen wurde. Demgegenüber können wir jedoch der Vermutung TOUNTTIS, daß sich die Z. glom. und retic. bei erneuter progressiver Transformation nach vorausgegangener regressiver Transformation aus den atrophischen Zellen dieser Schicht neu aufbauten, für die menschliche Nebennierenrinde nicht zustimmen. Nach der Geburtsinvolution der fetalen Innenzone jedenfalls erfolgt der Neubau der bleibenden Rinde von der Außenzone aus. Das involvierte Gebiet geht bekanntlich restlos zugrunde.

Die von uns erhobene, grundsätzlich wichtige Feststellung, daß die Z. glom. so gut wie die Z. retic. durch Segmentierung der peripheren Säulenspitzen der Z. fascic. entstehen, zwingt uns, die Hypothese GOTTSCHAUS und die Theorien der amerikanischen Autoren (ZWEEMER, NOROUS u. a.) sowie BACHMANNs, die einen kontinuierlichen Zellnachschub von der Z. glom., den Kapselzellen oder dem subkapsulären Blastem aus annehmen, abzulehnen. Die gleiche Auffassung vertraten jüngst TONUTTI und STIEVE. Nach unseren bisherigen Erfahrungen erfolgt der Zellnachschub innerhalb der Zellsäulen (KOLMER, KOHNO u. a. verlegen den Zellnachschub in die peripheren Abschnitte der Z. fascic.) von der Z. fascic. aus sowohl nach außen wie nach innen, um die fortlaufende Segmentierung der äußeren und inneren Säulenspitzen — in der fetalen Rinde nur der inneren — zu ermöglichen.

Abschließend sei noch erwähnt, daß wir die Hypothese BACHMANNs, wonach eine zunehmende Einscheidung kleinerer Zellkomplexe auf eine zurückgehende Funktion schließen lasse, in ihren wesentlichen Zügen am kindlichen Nebennierenmaterial bestätigen können. Die in den inneren Rindenschichten segmentierten Zellen gehen unseres Erachtens wie die der fetalen Innenzone allmählich zugrunde. Ähnlich dem Ovar scheinen sich hier rhythmische Vorgänge abzuspielen, die immer wieder die inneren Abschnitte der Zellsäulen abschnüren. Haben sie ihre Funktion erfüllt, so werden sie allmählich abgebaut. Die endgültige Involution dieser Schicht spielt sich auch im Alter offenbar auf die gleiche Weise ab wie nach der Geburt. Dafür spricht der Nachweis einer schmalen bindegewebigen Zone zwischen Mark und Rinde bei Greisen (LÄSCHKE). Lediglich das Tempo, in dem diese Zone in den verschiedenen Lebensphasen eingeschmolzen bzw. kontinuierlich abgebaut wird, ist ein unterschiedliches. Betonen möchten wir gegenüber BACHMANN, daß die Einscheidung von Einzelzellen durch Silberfibrillen auch mit sehr starkem Wachstum, sogar mit indirekter Teilung der Zellen verbunden sein kann (Keimlingsnebennierenrinde), ferner, daß wir nicht nur in der Z. retic., sondern auch in der Z. glom. eine Schicht sehen, in der offenbar laufend Zellen im Rahmen eines physiologischen Geschehens eine zunehmende Segmentierung erfahren können. Ob auch diese Zellen dem endgültigen

Untergang geweiht sind, ob sie bestehen bleiben oder endlich jeweils wieder in die Zellsäulen der Z. fascic. eingebaut zu werden vermögen (Reservestruktur), können wir an Hand unseres Materials nicht entscheiden. Das subkapsuläre Blastem der kindlichen Nebennierenrinde, die in der Kapsel gelegenen Zellschläuche und die Adenome, denen eine für das Wachstum der kindlichen Nebennierenrinde entscheidende Bedeutung zukommt, sollen in einer späteren Mitteilung<sup>1</sup> eingehend beschrieben werden.

Wir sind uns bewußt, daß die vorausgegangenen Erörterungen die Lösung vieler Fragen nur andeuten konnten, oder sogar offen ließen. Wir glauben jedoch, durch die systematische Untersuchung der prä- und postnatalen Entwicklung der Nebennierenrinde eine Lücke geschlossen zu haben, die sich gerade nach dem Erscheinen der STEVEschen Arbeiten empfindlich bemerkbar machte und uns in die Lage versetzte, die Lebenskurve der Nebennierenrinde zu vervollständigen. Dem möglichen Einwand, daß unsere Ergebnisse an kranken Kindern gewonnen wurden, möchten wir entgegenhalten, daß die beschriebenen Veränderungen sich gesetzmäßig entwickelten und auch bei zahlreichen ganz akut erkrankten bzw. verstorbenen Kindern nachweisbar waren.

#### *Zusammenfassung.*

1. Die Keimlingsnebennierenrinde zeigt bereits sehr frühzeitig eine Zweiteilung in eine schmale kleinzellige, lipoidhaltige Außenzone und eine breite großzellige, im wesentlichen lipoidfreie Innenzone. Außenzone und Innenzone erfahren durch kräftige radiäre, ununterbrochen von der Kapsel bis zum Zentrum ziehende Faserbündel argyrophiler Fibrillen eine fasciculäre bzw. retikuläre Struktur. Die Läppchen der Außenzone sitzen einzelnen Säulen, meist allerdings einer kleineren Gruppe benachbarter Säulen der Zona fasciculata kappenartig auf. Die von der Kapsel bis zum Organzentrum reichenden Säulen zerfallen demnach in die äußere lipoidhaltige Zona fasciculo-arcuata (Außenzone), die intermediäre, lipoidfreie Zona fasciculata und die zentrale Zona reticularis (Innenzone). Die Zellen der Zona fasciculo-arcuata (eine Zona glomerulosa fehlt) gehen unmittelbar in die Zona fascicularis (Innenzone) über, die Außenzone stellt also keine eigenständige Schicht bzw. Zellrasse dar.

2. Mit der Geburt erfährt die Innenzone eine völlige Involution, die sich bereits bei etwa 35 cm langen Früchten durch eine vom Zentrum zur Peripherie zunehmende, kräftige, in regelmäßigen Abständen sich wiederholende argyrophile Querfaserung (Segmentierung) einleitet. Unter zunehmendem Zellschwund und Sklerosierung (seröse Entzün-

<sup>1</sup> Z. Zellforsch. usw., im Druck.

dung-Markkapselbildung) verschwindet diese Zone während der ersten Lebensjahre.

3. Aus den ungeformten Zellhaufen der fetalen Zona fasciculo-arcuata entwickelt sich die Zona fasciculo-arcuata der bleibenden Rinde durch Einbau radiärer argyrophiler Fibrillenbündel bzw. durch Streckung der schmalen Läppchen.

4. Die Zona glomerulosa entsteht durch Abtrennung der Säulen- bzw. Schleifenspitzen der Z. fasciculo-arcuata mittels kräftiger querrer Silber-Fibrillenbündel (Segmentierung). Es entstehen längsovale bis runde Glomeruli, die durch weitere Segmentierung in kleinere Glomeruli zerfallen können. Zunehmender Zerfall der Radiärfaserung und Ersatz durch ein besonderes Fasernetz gibt der Z. glom. ihr Gepräge als eigenständige Schicht.

5. Die Zona reticularis fehlt beim Säugling und bleibt bis zur Pubertät unvollständig und rudimentär. Sie entsteht grundsätzlich in gleicher Weise wie die Z. glom. durch Segmentierung der zentralen Säulenabschnitte.

6. Die Zona glomerulosa und die äußeren Abschnitte der Zona fasciculata stellen die hormonell gesteuerte äußere Transformationszone der Nebennierenrinde dar, die inneren Abschnitte der Z. fascic. und die Z. retic. gehören zum inneren Transformationsfeld.

7. Die von STIEVE und uns erhobenen Befunde ergeben gemeinsam die Lebenskurve der Nebennierenrinde: Die Rinde zeigt von den frühesten Entwicklungsstadien bis zum Tode, ferner im Experiment nach Hypophysektomie eine konstante fasciculäre Grundstruktur, die Zona fasciculata bzw. fasciculo-arcuata. Die Zona fasciculo-arcuata des Keimlings stellt das hormonell noch weitgehend unbeeinflusste äußere Transformationsfeld dar. Sie erfährt nach der Geburt eine rasche und kräftige Entwicklung. Die Entstehung der Z. glom. setzt bereits beim Säugling etwa mit dem 3. Lebensmonat ein, regelmäßig, allerdings stets relativ schmal, unvollständig und rudimentär ist sie vom 3. Lebensjahr an nachweisbar. Ihre Blütezeit beschreibt STIEVE während der Geschlechtsreife, ihren Abbau nach dem Erlöschen der Keimdrüsentätigkeit. Ihre etwaige Bedeutung als Reservestruktur und ihre Abhängigkeit vom corticotropen oder gonadotropen Hormon wird erörtert. Die Z. fascic. und retic. der Keimlingsnebennierenrinde entsprechen dem durch das gonadotrope Chorionhormon der Placenta einseitig progressiv transformierten inneren Transformationsfeld. Der Fortfall dieses Hormons bedingt die „Geburtsinvolution“ der Innenzone der Keimlingsnebennierenrinde. Beim jungen Säugling fehlt die Z. retic., vom 2. Lebensjahre an war sie bis zur Geburt hin angedeutet, ihre Blütezeit findet sich nach STIEVE während der Geschlechtsreife, danach Abbau. Auch beim Erwachsenen stellt das

innere Transformationsfeld, also die Z. retic. und die zentralen Abschnitte der Z. fascic., eine jetzt vom gonadotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens gesteuerte „sekundäre Geschlechtsdrüse“ dar.

8. Die Hypothese GOTTSCHAUS, ZWEEMERS ferner BACHMANNs, wonach die Rindenzellen laufend, kontinuierlich von der Kapsel bzw. dem subkapsulären Blastem bis zur Z. retic. vorrücken und hier untergehen, wird abgelehnt, da die Z. glom. erst sekundär aus der Z. fascic. entsteht.

### Literatur.

- BACHMANN: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **41** (1937); **45**, 157 (1939). — Erg. Anat. **38**, 31 (1941). — BARCROFT: Researche in prenatal life. Oxford 1946. — BENNER: Amer. J. Path. **16**, 787 (1940). — BOMSKOW: Methoden der Hormonforschung. Leipzig: Georg Thieme 1937. — DA COSTA: Zit. nach KOHNO. — DIETRICH u. SIEGMUND: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VIII, S. 951. Berlin: Springer 1926. — ELLIOT: J. Physiol. (Brit.) **34**, 5 (1906). — ENGLE: Arch. Gynäk. **166**, 131 (1938). — ERBSLÖH: Klin. Wschr. **1946/47**, 622. — HETT: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **3**, 179 (1925). — HOFFMANN: Zbl. Gynäk. **69**, 43 (1947). — KAUFMANN u. LEHMANN: Virchows Arch. **261**, 623 (1926). — KAWAMURA: Zit. nach LANDAU. — KERN: Dtsch. med. Wschr. **1911**, 21. — KLOOS: Antrittsvorlesung Kiel 1948, erscheint demnächst im Druck. — KOHN: Arch. mikrosk. Anat. **102**, 113 (1924). — KOHNO: Z. Anat. **77**, 419 (1925). — LÄSCHKE: Anat. Anz. **96**, 1 (1947). — LANDAU: Die Nebennierenrinde. Jena 1915. — MAYER, R.: Arch. Gynäk. **93**. — NEUMANN: Arch. Gynäk. **162**, 289 (1936). — NÜRNBERGER: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **28**, 589 (1932). — PHILIPP: Klin. Wschr. **1938 I**, 787. — POLL: Die Entwicklung der Nebennierensysteme. Im Handbuch der Entwicklungslehre von O. HERTWIG, Bd. 3. — SCHRÖTER: Noch nicht abgeschlossen. Inaug.-Diss. Kiel 1948. — SEITZ: Wachstum, Geschlecht und Fortpflanzung. Berlin: Springer 1939. — Lehrbuch der Geburtshilfe. Jena 1945. — SILVESTRONIE: Zit. nach BACHMANN. — STIEVE: Dtsch. Gesdh.wes. **1**, 537 (1946). — Z. Geburtsh. **127**, 209 (1947). — THOMAS: Beitr. path. Anat. **49** (1910); **50** (1911). — Z. Kinderhk. **1912**. — TONUTTI: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **50**, 495 (1941); **51**, 346 (1942). — Z. Zellforsch. usw. **33**, 336 (1945). — WALTARD: Z. Geburtsh. **86**, 73 (1923). — WIESEL: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 1930. — YASUKAWA: Endokrinologie **14**, 161 (1934). — ZONDEK: Zit. nach SEIIZ. — ZWEEMER: Amer. J. Path. **12**, 107 (1936).