

(Aus dem Histologischen Laboratorium der Staatsuniversität Kasan.  
Vorstand: Prof. Dr. A. N. Mislavsky.)

## Experimentell-morphologische Untersuchungen über Veränderungen in den Nebennieren bei Taubenberiberi.

Von

Candd. med. J. M. Lasowsky und W. S. Simnitzky.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. April 1926.)

Erstmalig haben *Funk* und *Douglas*<sup>22)</sup> in ihren klassischen Untersuchungen über Beriberi die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, daß bei Fütterung von Tieren mit des Faktors B beraubter Speise die Drüsen der inneren Sekretion einer ganzen Reihe scharf ausgesprochener degenerativer Prozesse unterliegen. In der Folge aber bemerkte *Mc. Carrison*<sup>39)</sup>, unter Bestätigung der erwähnten Beobachtungen, eine Hypertrophie der Nebennieren, die unter seinem Gesichtspunkt betrachtet, als charakteristische Begleiterscheinung der Avitaminose B auftritt. In gleichem Sinne sprechen sich *Emmet* und *Allen*<sup>19)</sup>, *Findlay*<sup>20)</sup> und *Kellaway*<sup>32)</sup> aus, wobei der letztere in Gl. suprarenalis erhöhten Gehalt an Adrenalin fand\*). Weiterhin bemerkt *Berg*<sup>8)</sup> bei Analyse der Hypertrophie der Nebennieren, daß die Rindensubstanz im Gegensatz zur Marks substanz atrophisch wird, welche letztere bei diesem Prozesse starker Vergrößerung unterworfen ist. Einige Forscher jedoch betrachten die Hypertrophie der suprarenalen Drüsen nicht als Resultat spezifischer Erkrankung — der Avitaminose —, sondern schreiben alle Veränderungen im Organ der hierbei statthabenden schweren Inanition des Organismus zu [*Sval Vincent* und *Hollenberg*<sup>57)</sup>]. Allein speziell angestellte Versuche an Tieren, denen jegliche Nahrung mit Ausnahme einer geringen Menge Hefen (um einer Kombination von Hungerzustand und Avitaminose vorzubeugen) entzogen wurde, haben gezeigt, daß die Nebennieren bei derartigen Versuchen unverändert bleiben [*Beznak*<sup>10)</sup>]. Mithin erscheint die Hypertrophie der Nebennieren als Folge vom Fehlen des Faktors B im Organismus. Zusammenfassend

\*) Vermehrter Adrenalinegehalt in den Nebennieren bei Avitaminose B wird von vielen Autoren in Abrede gestellt [*Nagaijo*<sup>44)</sup>, *Ohno*<sup>46)</sup>, *Nishimiya* und *Oka*<sup>43)</sup>, *Mc. Carrison*<sup>39)</sup>, *Ogata*<sup>45)</sup>, *Suto* und *Komatsu*, *Ogata*, *Kawakita*, *Suzuki* und *Kago-shima*<sup>47)</sup>, *Go*<sup>24)</sup>].

läßt sich über die gesamte obenangeführte Literatur sagen, daß die auf unser Thema bezüglichen Angaben äußerst spärlich und zuzeiten einander widersprechend sind.

Indessen erstehen uns eine ganze Reihe in höchstem Grade interessanter und wichtiger Fragen: worin äußert sich die Hypertrophie des Organs, wodurch wird sie bedingt, welche Abteilungen der Nebennieren — Rinden- oder Marksubstanz — werden vornehmlich in diesen Prozeß hineingezogen, und endlich — welcher Art sind die Strukturveränderungen der Zellen, die der scharf ausgeprägten Vergrößerung der Drüse ihren Charakter verleihen? Fragen, die uns den Anstoß gegeben haben, unsere Untersuchungen nach dieser Richtung anzustellen.

### Eigene Untersuchungen.

#### a) Technik.

Als Objekt dienten uns für die Untersuchungen gewöhnliche graublaue Tauben (*Columba livia*), die zwecks Erreichung schneller Entwicklung der Erscheinungen bei Avitaminose B auf ausschließliche Fütterung mit poliertem Reis gesetzt wurden. Insgesamt haben wir 38 Versuche ausgeführt (davon 25 mit freiwilliger Fütterung und 13 mit Zwangsfütterung). Parallel mit einigen Versuchen wurden zum Vergleich zugleich mit den Versuchstieren auch normale Tauben getötet.

Um Gesamtbilder der Veränderungen in den Nebennieren zu erhalten, fixierten wir sie in Zenker-Formol mit einem Zusatz von Essigsäure nach Mislawsky. Die Schnitte wurden mit Eisenhämatoxylin Heidenhain, dem von ihm modifizierten Mallory-Verfahren, „Azan-Färbung“ und Hämatoxylin gefärbt, mit Nachfärbung der Präparate mittels Kongorot.

Von histochemischen Fettreaktionen wurden nachstehende angewandt: Sudan III, Nilblausulfat und die Reaktionen nach dem Verfahren Lorrain-Smith-Dietrichs und Fischlers.

Die erhaltenen Befunde wurden am Verhalten der Fettstoffe zu ihrer Refraktionsfähigkeit mit Hilfe des Polarisationsmikroskops nachgeprüft.

#### b) Versuchsbefunde.

Bevor wir uns in den uns beschäftigenden, in den Nebennieren auf der Grundlage von Avitaminose B sich abspielenden Prozessen in medias res begeben, dürfte es zweckentsprechend sein, eine Beschreibung des normalen Baues dieser Drüse vorzuschicken.

In der Tat, wenn wir zuerst die Morphologie der parenchymatösen Bestandteile des von uns untersuchten Organes im normalen Zustande geben, werden wir ebendadurch in den Stand gesetzt, alle Einzelheiten der im Organ kraft unserer experimentellen Einwirkungen auftretenden funktionellen Veränderungen um so deutlicher und festumrissen zu zeichnen.

Auf Grund solcher Erwähnung sei es nun gestattet, hier eine Schilderung des normalen Baues der Nebennieren einer Taube, die am 28. VI. 1925 getötet wurde, zu bringen.

Gewicht der Taube 345 g, der Nebenniere 13 mg\*); Breite ihrer Rindenstränge in den zentralen Bezirken der Schnitte 48—72  $\mu$ ; an der Peripherie 80  $\mu$ ; der Markstränge 48—64  $\mu$  (Abb. 1).

\*) Es sei bemerkt, daß stets das Gewicht der rechten Nebenniere bestimmt wurde.

Die Nebennieren der Tauben stellen ein Organ vor, das, von außen mit einer Bindegewebskapsel bekleidet, inwendig sympathische Ganglien und ein reich-entwickeltes Netz von Blutgefäßen enthält. Diese dringen bis ins Parenchym des Organs vor und lagern sich dort in Gestalt breiter Lacunen mit deutlich ausgesprochener Endothelwand (Typus der Sinusoide *Minot*) (Abb. 1).

Auf den nach verschiedenen Methoden gefärbten Präparaten können wir unschwer eine deutliche Teilung des Parenchyms in Rinde und Mark wahrnehmen, die in Gestalt einzelner Stränge sich in verschiedenen Richtungen miteinander verflechten. Was die Stränge der Rindensubstanz anlangt, so besitzen sie das

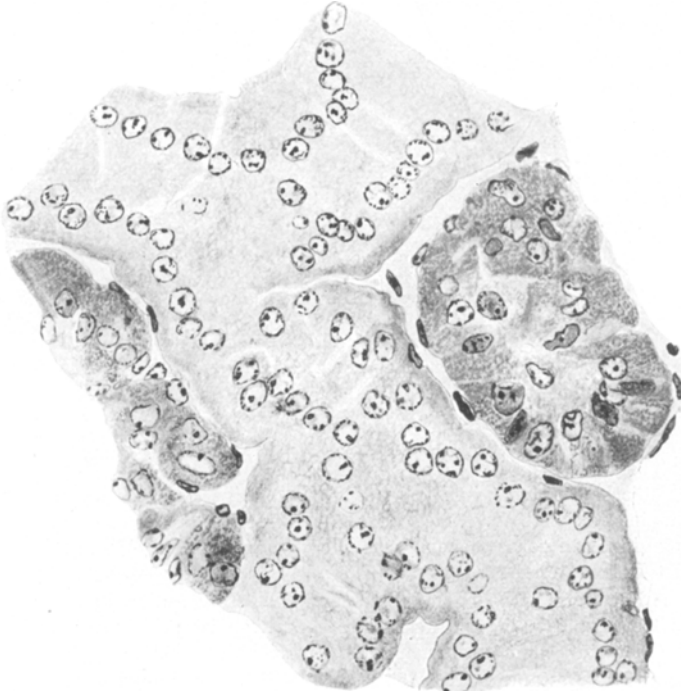


Abb. 1. Präparat der normalen Gl. suprarenalis einer Kontrolltaube. Fixage Z.F.E. Färbung mit Eisenhämatoxylin nach *M. Heidenhain*. Zeiss Apochromat 3 mm, Ap. 1—40, Comp. Ok. 8 H.-I. Zeichenapparat Abbe.

Aussehen typisch angeordneter, deutlich umrissener Gebilde, die den Eindruck etwa von Drüsenröhrchen machen\*). Die sie bildenden, gewöhnlich in 2 Reihen angeordneten Zellen enthalten runde bläschenförmige Kerne (4—6  $\mu$ ), die in der Regel in den Randteilen der Stränge gelagert sind. Diese Kerne sind arm an Chromatinsubstanz und enthalten ein kleines rundes Kernkörperchen.

Trotz sorgfältigster Durchsicht einer beträchtlichen Anzahl von Präparaten haben wir bei normalen Tauben niemals mitotische und amitotische Zellteilung beobachten können\*\*).

\*) Eine analoge Anordnung der Zellen in den Strängen der Subst. corticalis wurde seinerzeit von *Pettit*<sup>50)</sup> bei den Reptilien bemerkt.

\*\*) Von einem Vorkommen von Karyokinesen in Ausnahmefällen oder ihrem völligen Fehlen in normalen Nebennieren der Säuger sprechen *Da Costa*<sup>17)</sup>, *Canalis*<sup>13)</sup>, *Husnot*<sup>28)</sup>, *Mulon*<sup>41)</sup>, *Bogomoletz*<sup>11)</sup>, *Kolmer*<sup>33)</sup> u. a.

Im übrigen stellen sich die Rindenzellen als ausgereckte konusförmige zuweilen spindelförmige Zellen mit mehr breiter, zur Peripherie des Stranges gewandter Basis dar. Ihre Grenzen sind kaum unterscheidbar, und das Protoplasma (auf den mit Azanfärbung nach Heidenhain behandelten Präparaten), an der Peripherie fein granuliert, nimmt hier Farbstoffe dichter auf, während es näher zur Innenzone außerordentlich fein vakuolisiert ist. Nachdem wir mikroskopische Fettreaktionen an den mit Formalin fixierten Schnitten ausgeführt hatten, konnten wir uns leicht davon überzeugen, daß die Vakuolisierung der inneren Abteilungen dieser Zellen genau der Anordnung der hier in Gestalt ziemlich kleiner Tröpfchen befindlichen Fetteinschlüsse entsprach.

Außer diesen Fetttröpfchen haben wir in den Zellen noch Pigmentkörner, die gewöhnlich in der Gegend des Kernes, näher zur Innenzone des Stranges liegen. Endlich ist, um die Charakteristik der die Subst. corticalis zusammensetzenden Gebilde zum Abschluß zu bringen, noch zu verzeichnen, daß in ihr mitunter in den zentralen Teilen der Stränge Zellen, die sich durch ihre eigenartige Struktur von den soeben beschriebenen typischen einzelnen Bestandteilen der Rindensubstanz normaler Nebennierendrüsen unterscheiden, angetroffen werden.

Derartigen Zellen bei den Säugetieren gab *Guieysse*<sup>27)</sup> seinerzeit die Bezeichnung Spongiocyten, *Bogomoletz*<sup>11)</sup> aber nannte sie in Analogie mit den Belegzellen des Magens „delomorphe“.

Die Form dieser Elemente ist oval, birnenförmig-gestreckt, polygonal, in ziemlich scharfen Umrissen sind sie von den übrigen Zellen des Stranges abgegrenzt und heben sich von ihnen als Hintergrund durch ihr helles Aussehen ab, das mit der in ihnen vorhandenen Vakuolisierung zusammenhängt. Das Protoplasma der Spongiocyten scheidet in Gestalt dünner zarter Zwischenschichten eine Reihe großer Vakuolen voneinander, was diesen atypisch gebauten Gebilden das charakteristische Aussehen wabiger Zellen verleiht. Jedoch werden in der normalen Nebenniere solche Zellen entweder nur vereinzelt angetroffen, oder sie kommen überhaupt nicht vor. Was aber die wabige Struktur des Protoplasmas der Spongiocyten betrifft, so ist sie nichts anderes als der Ausdruck erhöhten Gehalts an in ihnen vorhandenen Fettstoffen, wovon wir uns an den mit Sudan III gefärbten Präparaten überzeugen konnten.

Diese Fettstoffe färben sich nach Sudan III gelbrot, mit Nilblausulfat rötlich mit violetter Tönung; die Reaktion Smith-Dietrich ist positiv. Fischler negativ. Bei polarisiertem Licht erscheinen diese Stoffe anisotrop.

Der andere Bestandteil der Nebenniere — die Stränge der Subst. medullaris — nehmen vorzugsweise eine zentrale Lage im Organ ein. Zwischen den Strängen der Rinde befindlich und dieselben gewissermaßen voneinander scheidend, stellen sie ihrer Gestalt nach verschiedenartige Anhäufungen von scharf umrissenen Zellen mit Kernen (8—10  $\mu$ ) von ellipsoidförmig-gestreckter, mitunter auch unregelmäßiger Gestalt vor. Auf den mit Chromsalzen fixierten Präparaten erscheint das Protoplasma dieser Zellen mit Körnchen von chromaffiner Substanz gesättigt.

Indem wir hiermit die Schilderung des normalen Baues der Nebennieren abschließen und für unsere weitere Beurteilung der in diesem Organ unter dem Einfluß von Avitaminose B vor sich gehenden funktionellen Veränderungen ein Kriterium gewonnen haben, schreiten wir zur Darlegung der Versuche selbst, indem wir sie gemäß der allmählichen Entwicklung des Prozesses der Reihe nach vorführen.

10. Tag der Avitaminose (freiwillige Fütterung). Versuch Nr. 3. Anfangsgewicht der Taube 318 g. Endgewicht 314 g. Gewicht der Nebenniere 19,7 mg. Dicke ihrer Rindenstränge im Zentrum 48—80  $\mu$ , an der Peripherie 88  $\mu$ . Dicke der Markstränge 64—72  $\mu$  (Abb. 2).

Bereits am 10. Tage unseres Versuchs zeigen sich die Nebennieren der Taube aus ihrem natürlichen Gleichgewicht gebracht. Außer einer gewissen Vergrößerung ihres Gewichtes und Umfanges sprechen dafür auch die mikroskopischen Bilder, die wir auf den Präparaten dieses Versuches erhielten. Obgleich die Mehrzahl der Rindenstränge noch die normale Struktur zweireihiger Anordnung der Zellen bewahrt hat, so kommen doch bereits auch solche Stränge vor, deren Bau eine Abweichung von diesem gewöhnlichen Typus darstellt. In der Tat, viele von ihnen haben die Ähnlichkeit mit Drüsenröhrchen, die wohlgeordnete Lagerung der sie formenden Zelleinheiten verloren, und statt dessen haben wir atypisch gebaute, etwas verdickte Stränge der Subst. corticalis in Gestalt einer Anhäufung zahlreicher Zellen vor uns.

Die Zellen besitzen in solchen Fällen verschiedenartige Formen von den typischen, verlängert-zylindrischen und spindelförmigen, vorzugsweise in der Peripherie liegenden Zellen an bis zu denen mit rundlichen und polygonalen Umrissen, die gewöhnlich in den zentralen Teilen der Stränge gelagert sind.



Abb. 2. Präparat der Nebenniere vom Versuch Nr. 3. 10. Tag der freiwilligen Fütterung. Fixage Z.F.E. Azanfärbung nach M. Heidenhain. Zeiss Apochromat 3 mm, Ap. 1—40, Comp. Ok. 8 H.-I. Zeichenapparat Abbe.

Sowohl Größe als auch Form dieser Zellen sind verschiedenartigen Schwankungen unterworfen. Neben Dimensionen, die typisch für die Elemente der Rindensubstanz normaler Nebennieren sind, stießen wir nicht selten auf Zellen, die etwas vergrößert waren und große, an Chromatinsubstanz arme Kerne von bläschenförmiger Gestalt enthielten ( $6 \mu$ ). Jedoch auch in den Strängen, die ihre normale Struktur bewahrt hatten, gab es gleichfalls solche in ihren Dimensionen, der Form und Struktur des Protoplasmas veränderte Gebilde, die als einzelstehende Exemplare inmitten der normalen Rindenzellen lagen. Endlich muß, um das Bild sämtlicher Veränderungen in der Subst. corticalis am 10. Tage der Avitaminose zu vervollständigen, auch auf die feine Struktur des Plasmas der einzelnen zu den Bestandteilen der Stränge gehörenden Bestandteile aufmerksam gemacht werden.

Während in den Strängen, die ihre zweireihige Struktur bewahrt haben, das Protoplasma der Zellen sehr zart vakuolisiert ist und in vielen von ihnen die Teilung in eine innere und äußere Zone verschwindet (die Zelleiber sind mit Fetteinschlüssen gleichmäßig angefüllt), tritt in den Strängen, die die normale

Struktur eingebüßt haben, die Vakuolisierung schärfer hervor, und in der Mitte der Stränge haben wir deutlich hervortretende Inseln von Zellen mit stark wabiger Struktur des Protoplasmas (Spongiozyten *Guieysses*).

Im allgemeinen läßt sich in den Strängen eine ganze Reihe von Übergangsformen beobachten, von den normalen, oben beschriebenen Zellen mit 2 Zonen bis zu denen mit zarter diffuser Vakuolisierung und endlich bis zu den Spongiozyten *Guieysses*, bei denen die großwabige Struktur ihres Plasmas den Ausdruck erhöhten Gehalts an Fettstoffen in ihnen bildet.

Und in der Tat, wenn man den Ursprung und das Schicksal dieser Spongiozyten (besonders auf den mit Sudan III gefärbten Präparaten) verfolgt, kann man sich leicht davon überzeugen, daß die Besonderheiten ihres Baues durch allmähliche Verschmelzung kleiner Fettkörnchen zu größeren Tröpfchen und Tropfen, die in ihren Dimensionen wachsend die Zellen auszudehnen und die Kerne in ihren zusammenzupressen beginnen, bedingt sind.

Die letzteren — die Kerne — verlieren ihre charakteristische, bläschenförmige Gestalt, werden unregelmäßig-polygonal, und endlich haben wir in einigen von den aufs höchste mit Fett gesättigten Spongiozyten anstatt der Kerne massige kompakte Chromatinklümpchen (eine Erscheinung von Pyknose) vor uns. Jedoch solche Zellen mit deformierten und pyknotischen Kernen zählen in diesem Falle nur nach vereinzelten Exemplaren.

Was den Gehalt an Fettstoffen in den Nebennieren des 10. Tageversuches betrifft, so ist er im Vergleich mit der Norm etwas erhöht; ihre mikrochemische Analyse aber ergab folgende Reaktionen: Sudan III färbt sie gelbrot, Nilblausulfat violettrot, Smith-Dietrich schwarz, Reaktion Fischler fällt negativ aus. Unter dem Polarisationsmikroskop zeigten sie sich anisotrop.

Zugleich mit der Verdickung der Stränge der Rindensubstanz werden in den Vergrößerungsvorgang auch die Stränge der Marksubstanz gezogen, deren Durchmesser etwas vergrößert ist, wie aus den oben angeführten Zahlenangaben zu ersehen. Die Zellen der Subst. medullaris vergrößern sich in ihren Dimensionen (allerdings noch ziemlich unbedeutend), ihre Kerne aber erreichen eine Größe von 10—12  $\mu$ . Ihr Gehalt an chromaffiner Substanz ist von der Norm nicht verschieden.

20. Tag freiwilliger Fütterung. Versuch Nr. 8. Taube im Gewicht von 261 g, getötet 25. V. 1925. Anfangsgewicht 345 g. Nebenniere wiegt 24,2 mg. Dicke der Rindenstränge im Zentrum 80—96  $\mu$ , an der Peripherie 160  $\mu$ , der Markstränge 88  $\mu$ . (Abb. 3).

Es ist völlig natürlich, daß im Zusammenhang mit der weiteren Entwicklung der Avitaminose die Nebennieren der Taube immer tiefgehende Veränderungen erleiden. Bereits die Mehrzahl der Stränge der Subst. corticalis hat im gegebenen Versuch ihre gewöhnliche Gestalt eingebüßt, und nur an vereinzelten Stellen der Präparate haben sich noch Bezirke erhalten, die in etwas an die Struktur des normalen Organs erinnern. Was besonders die Aufmerksamkeit erregt, das ist die Vergrößerung der Stränge im Durchmesser, ihre Verwandlung in Ansammlungen von verschiedenartig gelagerten Zellen, wobei in der Peripherie des Organs einzelne beträchtliche Anhäufungen von Rindenelementen sich lagern, die in der Richtung zum Zentrum unmittelbar in typische Rindenstränge übergehen. In starker Vergrößerung betrachtet, ist das Protoplasma in der Mehrzahl der Rinden-zellen gleichmäßig zart-wabig; die Zellen sind in ihren Ausmaßen beträchtlich gewachsen und enthalten große bläschenförmige Kerne (8—10  $\mu$ ), die ihre normale Struktur bewahrt haben.

Zugleich mit diesen grundlegenden hellen Gebilden, die die Hauptmasse der Rindensubstanz der Nebennieren bilden, werden (im vorliegenden Versuch

besonders häufig) Zellen angetroffen, die als Produkte der ersteren erscheinen, jedoch dank ihrer Fähigkeit Farbstoffe gierig aufzunehmen, auf ihnen als Hintergrund scharf hervortreten.

Indem sie die hellen Elemente bald als isolierte Zelleneinheiten, bald stellenweise zu einzelnen Gruppen (vorzugsweise in den zentralen Teilen der Stränge) sich verschmelzend, sprenkeln, verleihen sie ihnen ein eigenartig buntes Aussehen, was besonders deutlich auf den mit Eisenhämatoxylin *Heidenhains* gefärbten Präparaten zu sehen ist.

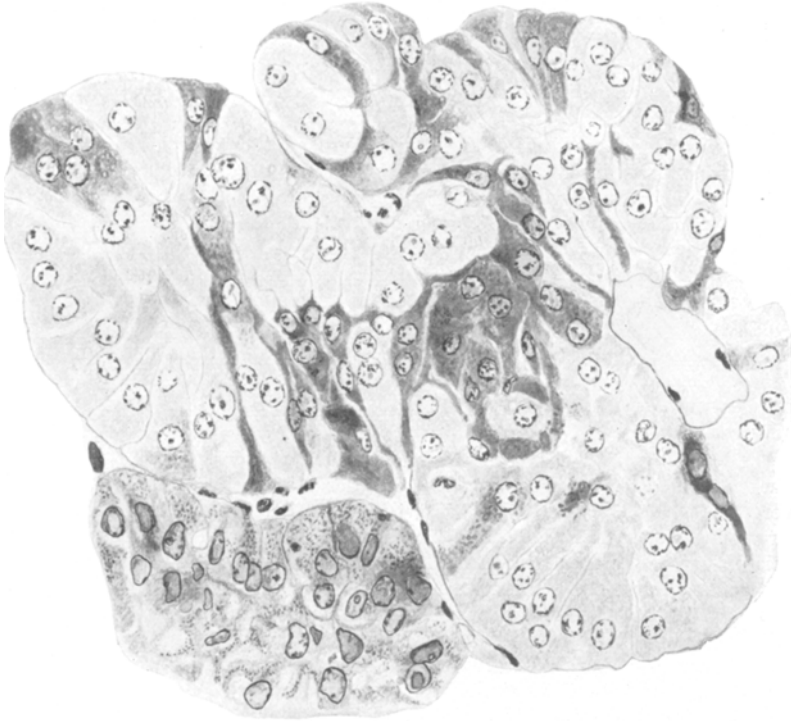


Abb. 3. Präparat der Nebenniere vom Versuch Nr. 8. 20. Tag der freiwilligen Fütterung. Fixage Z.F.E. Färbung mit Eisenhämatoxylin nach *M. Heidenhain*. Zeiss Apochromat 8 mm, Ap. 1—40 Com. Ok. 8, H.-I. Zeichenapparat Abbe.

Form und Größe dieser Zellen ist starkem Wechsel unterworfen und hängt vollständig von ihrer Lage ab. Und zwar haben wir auf der Peripherie des Stranges stark gereckte, gleichsam plattgedrückte Elemente, während sie in den zentralen Teilen mehr verschiedenförmige Umrisse annehmen (sternförmig, polygonal, rundlich usw.). An einigen Details ihrer Struktur läßt sich unschwer erkennen, daß hier in verschiedenen Stadien der Nekrobiose befindliche Gebilde vorliegen.

Und in der Tat kann man sehen, wie einige von den grundlegenden Zellen der Rinde allmählich die ihnen eigentümliche feine wabige Struktur des Protoplasmas verlieren, ihre Leiber grob-körnig werden, wie sie in ihren Ausmaßen beträchtlich abnehmen, die Kerne ihre normalen Umrisse einbüßen, unregelmäßig-polygonal werden, und wie endlich als Vollendung dieses Vorganges

diffuse Aufnahme von Farbstoffen durchs Plasma und Verwandlung der Kerne in kompakte Chromatinklumpchen (Pyknose) eintritt. Es dürfte nicht überflüssig sein, als Tatsache, die für die Charakteristik dieses Versuches eine gewisse Bedeutung besitzt, den Umstand zu vermerken, daß in den zentralen Bezirken der Stränge nicht selten Endstadien von Nekrobiose angetroffen werden in Gestalt von Ansammlungen miteinander verschmelzender Zellen, die gleichsam eine körnige Masse mit Kerentrümmern darstellen. Mitunter konnten wir in solchen Bezirken die Anwesenheit von Erythrocyten beobachten, obgleich die Capillarwand hierbei nicht gefunden wurde.

Der Gehalt an Fetten in der Rinde des Organs ist im Vergleich mit dem vorhergehenden Versuchstermin bedeutend gestiegen, wobei sie aber die gleichen histochemischen Reaktionen ergeben. Was aber die Verteilung der Fette in den Strängen anlangt, so ist deren Gehalt in den zentralen Teilen beträchtlicher als in der Peripherie.

In der Subst. medullaris der Nebenniere geht entsprechend der Zunahme der Durchmesser ihrer Stränge für die Mehrzahl der sie bildenden Zellen eine Zunahme ihrer Maße vor sich. Die Kerne erreichen  $12\ \mu$ , und in einigen von ihnen treten deutlich große Nucleoli hervor, die sich durch Hämatoxylin blaß färben und zuweilen fast den ganzen freien Raum des Kernes einnehmen. Betreffs der chromaffinen Granulation muß vermerkt werden, daß ihr Gehalt in den Zellen im Vergleich zur Norm beträchtlich abgenommen hat.

30. Tag der freiwilligen Fütterung. Versuch Nr. 10. Taube getötet 11. V. 1925 mit Erscheinungen von Opisthotonus. Ihr Anfangsgewicht 332 g, Endgewicht 225 g. Gewicht der Nebenniere 25,7 mg. Breite der Stränge der Rindenschicht im Zentrum des Organs 100–120  $\mu$ , in der Peripherie 100–192  $\mu$ , der Markstränge 88  $\mu$ .

Die Nebennieren des vorliegenden Versuchs charakterisieren sich durch klar ausgeprägte Hypertrophie. Die Stränge der Rindensubstanz sind beträchtlich vergrößert und bilden auf den ersten Blick gewissermaßen die Hauptmasse des Organs. Gleicherweise wie im vorhergehenden Versuch wird auch hier eine Störung der normalen zweireihigen Anordnung der Zellen in den Strängen wahrgenommen, nur noch mehr ausgesprochen. Und tatsächlich trifft man Stränge mit gewöhnlicher Struktur bereits als Seltenheit an. In voller Übereinstimmung mit der Hypertrophie der Subst. corticalis en masse erleiden auch die sie bildenden Zellen eine starke Vergrößerung. Auf der Peripherie der Stränge lagern sich bereits anstatt der spindelförmigen, gestreckten Zellen solche mit mehr abgerundeten Umrissen (zylindrische, glockenförmige, polygonale usw.), deren Protoplasma in allen seinen Abteilungen schärfer vakuolisiert ist, infolgedessen sie auf den Präparaten mit verschiedenen Färbungen ein sehr helles Aussehen besitzen. Die Rindenzellen, die ihre normale Struktur bewahren, haben einen Durchmesser von 8–10  $\mu$ .

Die im vorhergehenden Versuche so grell hervortretende Erscheinung von Nekrobiosen der Zellen weicht hier der verstärkten Hypertrophie der Rindenzellen, und es hält bereits schwer, in den Strängen Ansammlungen von zugrundegehenden Gebilden (in Gestalt von Inseln) mit grobkörnigem Protoplasma und mißgestalteten pyknotischen Kernen aufzufinden. Mitunter nur werden sie stellenweise auf den Präparaten in Gestalt einzelner zusammengepreßter, zwischen den stark vergrößerten hellen Zellen der Stränge liegenden Exemplare angetroffen.

Statt dessen begegnen wir im vorliegenden Versuch dem neuen, bisher noch nicht beobachteten Auftreten von Wucherungsvorgängen in der Subst. corticalis. Davon zeugen die in den Zellen allerdings noch in spärlicher Anzahl erscheinenden



karyokinetischen Figuren. Sie begegnen uns in Gestalt vereinzelter, zerstreuter, auf dem Gesamtfond des Präparates scharf hervortretende Elemente, die sich in verschiedenen Stadien der mitotischen Teilung befinden. Der Gehalt an Fettsubstanzen in der Nebenniere ist noch mehr gestiegen, was aber die histochemischen Reaktionen anlangt, so ergaben sich die gleichen wie früher.

Der andere Bestandteil der Suprarenaldrüse — die Stränge der Marksubstanz — ist bedeutend in seinen Dimensionen gewachsen. Die chromaffinen Zellen sind in der Mehrzahl sehr groß geworden, ihre Kerne halten 18—20  $\mu$  im Durchmesser.

Bei der Reaktion mit Chromsalzen ist der Gehalt an chromaffinen Körnchen in ihrem Plasma im Vergleich zur Norm schroff gesunken.

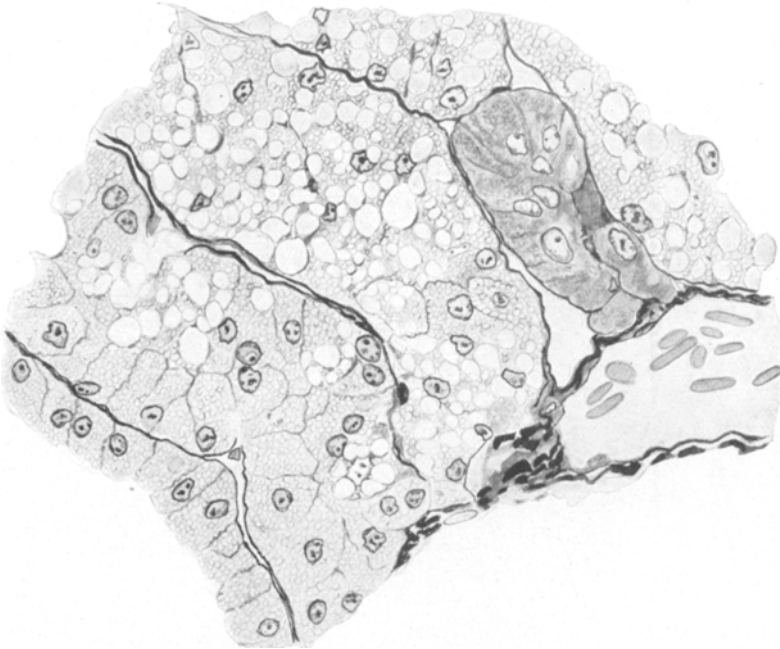


Abb. 4. Präparat der Nebenniere vom Versuch Nr. 22. 16. Tag der Zwangsfütterung. Stränge der Peripherie des Organs. Fixage Z.F.E. Azan-Färbung nach *M. Heidenhain*. Zeiss Apochromat 3 mm, Ap. 1—40, Comp. Ok. 8 H.-I. Zeichenapparat Abbe.

Indem wir die Darlegung der am meisten charakteristischen Versuche mit freiwilliger Fütterung abschließen, sei es uns gestattet, zur Schilderung derjenigen unserer Experimente überzugehen, in denen die Prozesse der Avitaminose B sich unter dem Einflusse von Zwangsfütterung des Tieres entwickelten. Aus ihnen wollen wir hier 2 am meisten demonstrative Fälle anführen, in denen die Erscheinungen, infolge Mangels des Faktors B, in kürzerer Frist und mit größerer Intensität verlaufend, eben dadurch wegen der Deutlichkeit der erhaltenen Befunde das von uns beschriebene Bild der Veränderungen in den Nebennierendrüssen in beträchtlichem Maße vervollständigen.

16. Tag der Zwangsfütterung. Versuch Nr. 22. Taube unter Erscheinungen heftigsten Opisthotonus am 19. VI. 1924 getötet. Ihr ursprüngliches Gewicht betrug 350 g, das Endgewicht 245 g. Gewicht der Nebenniere 29 mg. Breite

der Rindenstränge im Zentrum 48—196  $\mu$ , auf der Peripherie 64—104—152  $\mu$ ; der Markstränge 40—80  $\mu$  (Abb. 4 und 5).

Wenn die vorhergehenden Versuche hauptsächlich durch Veränderungen in der Gestaltung der Stränge der Subst. corticalis gekennzeichnet waren, so ist hier das erste, worauf die Aufmerksamkeit unwillkürlich sich lenkt (sogar bei schwacher Vergrößerung unter dem Mikroskop) — die tiefgehende Zerstörung in der Struktur der meisten Zellen. Und in der Tat, besonders grell tritt das an der Peripherie des Organs zutage, wo die Hauptmasse der Stränge durch-

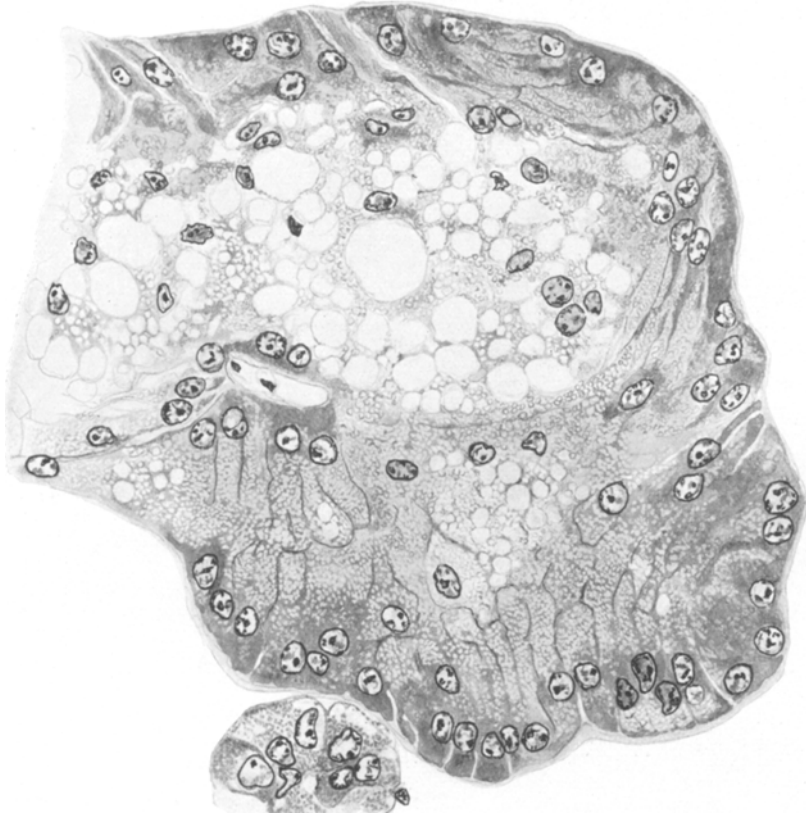


Abb. 5. Präparat der Nebenniere vom Versuch Nr. 22. 16. Tag der Zwangsfütterung. Stränge des zentralen Drüsenabschnitts. Fixage Z.F.E. Färbung mit Eisenhämatoxylin nach M. Heidenhain. Zeiss Apochromat 3 mm, Ap. 1—40, Comp. Ok. 8 H.-I. Zeichenapparat Abbe.

weg aus Zellen besteht, die nichts anderes als die Spongioeyten *Guieysses* sind. Während sie die grundlegenden Züge ihrer Struktur, wie wir sie schon bei den normalen Nebennieren beschrieben haben, bewahren, weisen sie in diesem Versuche ein Stadium weiterer Entwicklung des vakuolisierten Baues ihres Protoplasmas auf. Kraft des Umstandes, daß die Zellgrenzen inmitten derartiger Elemente ununterscheidbar sind, haben wir vor uns gewissermaßen kompakte, wabige Massen aus großen, im Umfang wechselnden Vakuolen, die

durch außerordentlich dünne protoplasmatische Zwischenschichten voneinander getrennt sind. In verschiedenen Bezirken dieser grobwabigen Massen lagern sich Kerne, von denen ein Teil die normale Struktur beibehalten hat ( $6-8\ \mu$ ), der andere Teil aber sich bereits in zusammengepreßte vieleckige Gebilde (stellenweise mit zackigen Rändern) von unregelmäßiger Form verwandelt hat; zuweilen aber liegen statt der Kerne massige kompakte Chromatinklumpchen da (Pyknose). Von diesen Herden, die von einem ungeheuren Gehalt an Fettsubstanzen zeugen, anfangen, lassen sich eine ganze Reihe Übergangsformen bis zu Zellen, die das typische Aussehen der Spongocyten *Guieysses* tragen, verfolgen. Diese letzteren, die kleine Bezirke in der Peripherie der Nebenniere einnehmen, gruppieren sich zu einzelnen Inseln, welche aus scharf umrissenen Zellen mit klar ausgesprochener wabiger Struktur des Protoplasmas bestehen. In den zentralen Abteilungen der Drüse ändert sich das Bild ein wenig. Hier ist in den Strängen die Peripherie von stark vergrößerten Zellen mit scharfen Abgrenzungen besetzt. Ihr Protoplasma bietet alle Übergänge dar von feiner Granulation bis zu gleichmäßig zarter Vakuolisierung. In dem Maße, als die einzelnen Stränge auf die inneren Zonen vorrücken, tritt mehr und mehr eine merkliche Mehrung der wabigen Struktur der Zellen hervor. Die Zellen werden in ihren Ausmaßen größer, verlieren nach und nach die Deutlichkeit der Umrisse, und endlich erinnern die zentralen Teile der meisten Stränge in ihrem Gefüge an das schon geschilderte Bild der peripherischen Abteilungen der Drüse dieses Versuchs.

Bereits aus der Beschreibung des Baues der Subst. corticalis der Nebenniere geht klar hervor, daß dieses Organ im vorliegenden Falle mit Fetten höchstgradig gesättigt ist. Als treffliche Bestätigung dessen dienen die mit Sudan III gefärbten Präparate, auf denen in den Strängen der Rinde Tropfen und Tröpfchen verschiedener Größe hervortreten, die besonders große Dimensionen auf der Peripherie der Nebenniere und in den zentralen Abteilungen der Stränge erreichen. Die histochemischen Reaktionen ergaben dieselben Resultate wie in den vorhergehenden Versuchen.

Es erübrigt noch die Hinzufügung, daß auf dem Grunde der hellen vakuolierten Stränge der Rindensubstanz die Stränge der Subst. medullaris dank ihrem dunkleren Aussehen mehr reliefartig hervortreten. Der Durchmesser einiger von ihnen ist etwas vergrößert, ebenso wie die Ausmaße der sie bildenden Zellen. Die Grenzen zwischen diesen letzteren sind ziemlich gut ausgeprägt, die Kerne von bläschenartiger ovaler Form besitzen eine Größe von  $12-14\ \mu$ . Die chromaffine Granulation des Zellenprotoplasmas ist im Vergleich zur Norm weniger ausgesprochen, wie das die Reaktion mit Chromsalzen zeigt.

20. Tag der Zwangsfütterung. Taube im Gewicht von 220 g wurde 21. VI. 1924 unter Erscheinungen von Opisthotonus getötet. Versuch Nr. 25. Anfangsgewicht der Taube 341 g. Die Nebenniere wog 32 mg. Breite der Rindenstränge im Zentrum  $64-160\ \mu$ , auf der Peripherie  $160-240\ \mu$ ; Breite der Markstränge  $48-96\ \mu$  (Abb. 6 und 9).

Im vorliegenden Versuch erreicht der Prozeß der Hypertrophie der Gl. suprarenalis das Höchstmaß seiner Entwicklung. Nirgends haben wir bisher eine derartig starke Vergrößerung der Ausmaße der Stränge, die ihre normale Struktur völlig eingebüßt haben, antreffen können. Hier haben wir es bereits mit der allerverschiedenartigsten Lage der Zellen in den Strängen der Rindensubstanz zu tun, dank welchem Umstände sie sich in ihrer Struktur von den Strängen mit zweireihiger Anordnung (in der normalen Drüse) schroff unterscheiden. Die Zellenleiber sind in ihren Ausmaßen gewachsen, ihr Protoplasma ist in allen seinen Zonen gleichmäßig fein vakuolisiert und enthält sehr große bläschenförmige Kerne mit gut ausgesprochener Chromatinsubstanz ( $10-12\ \mu$ ). Die Nucleoli, in ihren

Ausmaßen beträchtlich größer geworden, treten in den meisten derartiger Kerne reliefartig hervor.

Als überaus charakteristischer Zug, sofern er auf hyperplastische Vorgänge in der Rindensubstanz der Gl. suprarenalis hindeutet, erscheint im vorliegenden Falle die Anwesenheit einer bedeutenden Anzahl karyokinetischer Figuren in ihr. Auf einer ganzen Präparatenserie konnten wir unter starker mikroskopischer Vergrößerung 4—5 Mitosen in *einem* Gesichtsfeld, die sich in verschiedenen Phasen der Kernteilung befanden, beobachten. Derartige sich teilende Zellen stellen sich als stark vergrößerte, helle, abgerundete Gebilde dar, die inmitten der Grund-

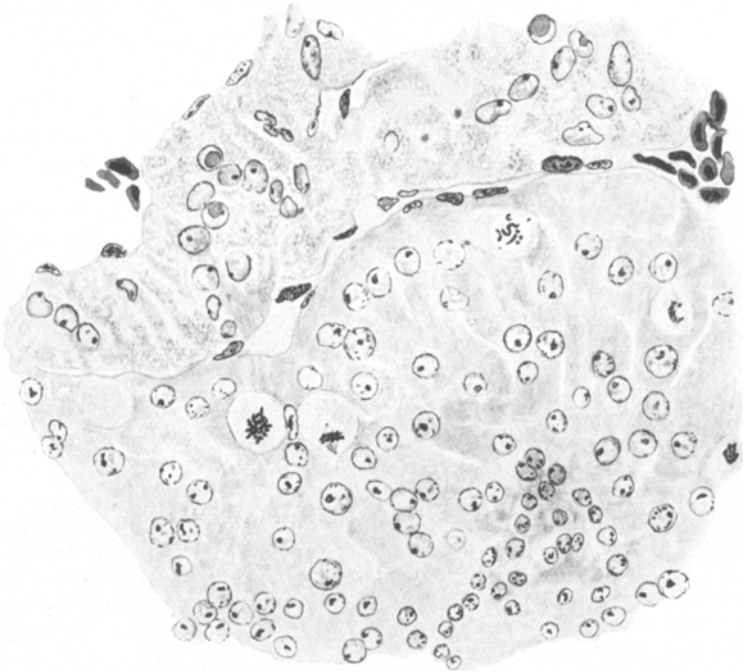


Abb. 6. Präparat der Nebenniere vom Versuch Nr. 25. 20. Tag der Zwangsfütterung. Mitosen in den Strängen der Subst. corticalis. Fixage Z.F.E. Färbung mit Eisenhämatoxylin nach M. Heidenhain. Zeiss Apochromat 3 mm, Ap. 1—40, Comp. Ok. 8 H.-I. Zeichenapparat Abbe.

zellen der Subst. corticalis scharf hervortreten (wie auf Abb. 6 zu sehen ist). Parallel mit der starken Hypertrophie der Rindensubstanz haben wir eine bedeutende Zunahme auch der Markstränge des Organs in ihren Ausmaßen vor uns. Die chromaffinen Zellen sind in der Mehrzahl stark vergrößert, ihre Kerne sehr groß (18—20  $\mu$ ), und in einigen unter ihnen nehmen die Nucleoli in Gestalt sehr großer, blaßgefärbter Gebilde einen großen Teil des freien Raumes des Kerns ein.

Die chromaffine Granulation ist im Vergleich zur Norm stark verringert.

Der Fettgehalt in der Rinde ist in etwas höherem Maße gestiegen als in Versuch 22 (mit Zwangsfütterung), aber die Fette verteilen sich bereits gleichmäßig in Gestalt kleiner Körnchen und Tröpfchen in sämtlichen Zellen der Rindenstränge. Die histochemischen Reaktionen sind dieselben wie früher.

## c) Übersicht der Versuche.

An uns sind alle morphologischen Veränderungen in den Nebennierendrüssen in strenggeordneter Aufeinanderfolge vorübergezogen, angefangen mit den ersten flüchtigen Anzeichen der Prozesse bei Avitaminose B und endend mit den Zeitpunkten, in denen jene Veränderungen den Höhepunkt ihrer Entwicklung erreichen. Allein, bevor wir uns an die Behandlung der für uns wichtigsten Aufgabe machen: Verwertung der erhaltenen Befunde nebst Erklärung der die Veränderungen des Organs bedingenden Faktoren — dürfte es unbedingt erforderlich sein, sämtliche gesonderten Bilder unserer einzelnen Versuche in eins zu fassen, aus ihnen ein ungeteiltes Gesamtbild zu schaffen. Zunächst zeugen unsere Versuche, in voller Übereinstimmung mit allen Autoren, von einer Zunahme des Gewichts (bzw. der Masse) des Organs, das ist von allgemeiner Hypertrophie der Nebennieren bei den Tauben unter dem Einfluß des Mangels des Faktors B im Organismus. Unsererseits halten wir es für zweckmäßig festzustellen, daß der Grad dieser Hypertrophie von zwei Umständen abhängt: von der Dauer der Versuchszeit (s. die Fälle mit freiwilliger Fütterung, Versuch 3, 8 und 10) und von der Stärke der Entwicklung des Avitaminoseprozesses (Zwangsfütterung, Versuche 22 und 25). Ferner nehmen, wie die Versuche zeigen, an dieser Vergrößerung des Organs sowohl die Rindens- als auch die Marksubstanz der Drüse teil.



Abb. 7. Photographische Aufnahme der normalen Nebennierendrüse einer Taube (links) und einer solchen bei Avitaminose B (rechts) Versuch Nr. 25. In 4 facher linearer Vergrößerung.

Jedoch die Rinde zieht vornehmlich unsere Aufmerksamkeit wegen des Tiefeingreifenden und der Stärke der in mannigfaltigerweise sich abspielenden Veränderungen auf sich, und tritt auf den Präparaten besonders reliefartig hervor, wodurch sie die im Mark vorsichgehenden Vorgänge zum Teil gleichsam verwischt und sie in den Hintergrund drängt. Und in der Tat kann man beobachten, wie zugleich mit dem Verlauf der Avitaminose die Stränge der Rindensubstanz einer stets wachsenden Vergrößerung der Ausmaße unterworfen sind, ihr Durchmesser statt der normalen 48 bis 80  $\mu$  bis zu 160—240  $\mu$  ansteigt, und völlig parallel dazu, gleichsam als bedingende Ursache für die Hypertrophie der Stränge auftretend, ein konsequentes Anwachsen der Fettstoffe in ihnen vor sich geht. Während die letztgenannten in normalen Drüsen in sehr kleinen Tröpfchen vorzugsweise in der inneren Zone der Zellen sich verteilen, finden wir bei den Versuchen eine Störung dieser Gesetzmäßigkeit in dem Maße, wie der Prozeß vorschreitet. Das äußert sich darin, daß die Fettstoffe sich bereits gleichmäßig im gesamten Zellenleib der einzelnen Rindenelemente zu verteilen beginnen, infolgedessen deren Protoplasma seine Scheidung in

eine innere und äußere Zone einbüßt (Versuch 3). Weiterhin drängen sich die Fetttröpfchen, nach und nach in ihren Ausmaßen wachsend, enger aneinander (Versuch 8), verschmelzen zu größeren Tropfen (Versuch 10) und zuletzt finden wir als höchsten Ausdruck dieses Prozesses (in Versuch 22) einzelne Herde, die mit Fettsubstanzen durchweg angefüllt sind.

Naturgemäß kann solches allmähliches Anwachsen der Fetteinschlüsse in den Rindenzellen nicht ohne Einfluß auf die Struktur derselben bleiben, und in der Tat sehen wir, wie sie in dem Maße, wie jener Prozeß sich entwickelt, nach und nach eine ganze Reihe tiefgehender Veränderungen durchlaufen. Auf den der Wirkung des Alkohols ausgesetzt gewesenen Präparaten ist das Protoplasma der Rindenzellen zuerst gleichmäßig fein vakuolisiert (Versuch 3), sondern es verstärkt sich diese Vakuolisierung mehr und mehr (Versuch 8 und 10), die einzelnen kleinen Vakuolen beginnen miteinander zu verschmelzen (Versuch 10), und als Schlußetappe haben wir die Bildung ziemlich großer, heller wabiger Massen an der Peripherie der Nebenniere und in den mittleren Abteilungen ihrer zentralen Stränge (Versuch 22). Allein, die Zellelemente reagieren auf ihre Sättigung mit Fettsubstanzen nicht nur durch die Veränderung ihrer Struktur allein. Wir konnten beobachten, wie in voller Entsprechung hierzu eine Vergrößerung ihrer Ausmaße vor sich ging, ein Teil der Zellen in den Strängen von der Peripherie zum Zentrum hin abgedrängt wurde und, als Resultat dieses Prozesses, die Stränge ihr charakteristisches Aussehen von Drüsenröhrchen einbüßten (s. Versuch 8, 10, 22 und besonders Versuch 25).

Noch mehr: durch solche Verschiebung der Rindenelemente wird ein Teil derselben von den sie umgebenden vergrößerten Zellen zusammengedrückt, unterliegt der Nekrobiose, ihr Protoplasma wird grobgranulös, und die Kerne gehen zugrunde (Versuch 10 und besonders 8).

Dazu halten einige Rindenzellen, die verstärkter Anfüllung mit Fetteinschlüssen in Gestalt sich vergrößernder Tropfen unterworfen sind, diesen Prozeß des Anwachsens der Fettstoffe gerade ebenso nicht aus, und ein Teil von ihnen verfällt dem Untergang (Versuch 22).

Als natürliche Folge solcher Nekrobiose der einzelnen Zelleinheiten muß die in den zentralen Abteilungen einiger corticaler Stränge wahrzunehmende Anwesenheit körniger Zerfallsmassen samt den in denselben liegenden Zelltrümmern und Erythrocyten angesehen werden (Versuch 8 und 10).

Wir müssen jedoch betonen, daß, wenn wir auch den teilweisen Untergang einzelner Rindenzellen vor uns haben, dieses doch nur ein Detail auf dem Grunde der allgemeinen Hypertrophie des Organs ist. Im Endergebnis ist unschwer zu ersehen, daß die Zellen der Subst. corticalis, nach Einnahme einer bestimmten Lage im Strang und Ver-

größerung ihrer Ausmaße und Kerne, mit der Anfüllung durch Fettsubstanzen zurechtzukommen beginnen: diese letzteren verteilen sich bereits gleichmäßig in kleineren Tröpfchen und Körnchen im Protoplasma jener Zellen, und alsdann tritt als Ersatz für die im Hypertrophieprozeß zugrundegegangenen Teile die Bildung neuer Rindeneinheiten mittels des Prozesses mitotischer Zellteilung auf (Versuch 10 und 25).

Was nun den zweiten Bestandteil der Nebennieren, die Subst. medullaris anlangt, so erfolgt in ihr in dem Maße, wie die Versuchsfrist verlängert wird, eine Zunahme der Durchmesser der Markstränge und eine Vergrößerung der die letzteren bildenden Zellen.



Abb. 8. Nichtretuschiertes Mikrophotogramm eines Präparates der normalen Nebennierendrüse einer Kontrolltaube. Fixage 10 % Formol Gefrierschnitte. Färbung mit Sudan III und Hämalaun.

Die Kerne in den Zellen werden immer größer und ihre Nucleoli gelangen zuweilen zu sehr großen Dimensionen und nehmen einen großen Teil des freien Raumes im Kern ein (Versuch 8 und 25). Außerdem geht in dem Maße, wie die Avitaminose sich entwickelt, zugleich mit der Hypertrophie der Markzellen eine Verringerung ihres Gehaltes an chromaffiner Körnelung vor sich.

Wenn wir nun für die Veränderungen in den Nebennieren das Fazit ziehen, so muß im allgemeinen gesagt werden, daß wir eine Hypertrophie des gesamten Organs im großen und ganzen sowohl als auch der das Organ bildenden Teile vor uns haben, wobei im Mark ein allmähliches Fallen der chromaffinen Granulation in den Zellen, in der Rinde aber ein intensives Anwachsen der Fettsubstanzen vor sich geht.

Allerdings dürfte es sehr wichtig sein, den Charakter der letztgenannten zu bestimmen, leider aber konnten wir das auf dem zuver-

lässigsten Wege, mit Hilfe der chemischen Analyse aus Mangel an Hilfsmitteln nicht bewerkstelligen. Nichtsdestoweniger darf nach den gemäß dem Schema *Kawamuras*<sup>31)</sup> erhaltenen Reaktionen gesagt werden, daß die Fettvermehrung in den Bestandteilen der Subst. corticalis hauptsächlich einem Gemisch von Cholesterinestern mit neutralen Fetten auf Rechnung zu setzen ist. Und das ist für unsere weiteren Erörterungen völlig genügend.

### Kritische Analyse der Versuche.

Eine Behandlung der von uns gefundenen Veränderungen in den Nebennieren allein auf Grund mikroskopischer Bilder und histo-

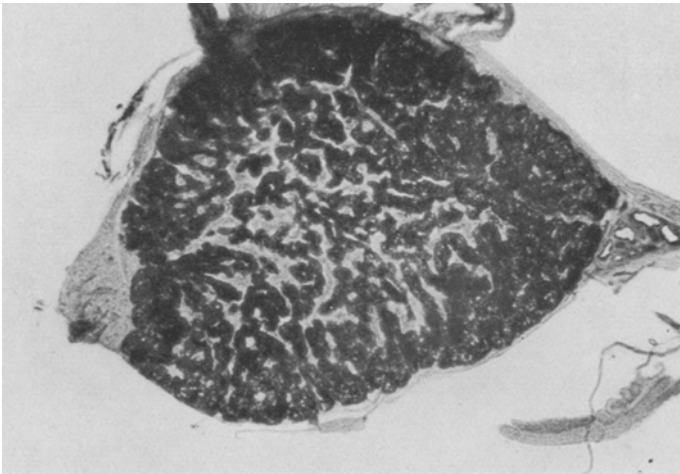


Abb. 9. Nicht retuschiertes Mikrophotogramm eines Nebennierenpräparates. Versuch Nr. 25 20. Tag der Zwangsfütterung. Fixage 10% Formol. Gefrierschnitte. Färbung mit Sudan III und Hämalaun. Die gleiche Vergrößerung wie auf Abb. 8.

chemischer Reaktionen dürfte natürlich das Wesen der Sache bei weitem nicht erschöpfen. Sind doch alle morphologischen Veränderungen der Organe, alle mikroskopischen Bilder derselben nichts anderes als Spiegelbilder der einen oder anderen Prozesse im Gesamtorganismus, ein Ausdruck der verschiedenen Bedingungen seines Daseins. Und in der Tat, wie oft kann man Zeuge verschiedener Funktionsstörungen der einzelnen Organe sein, die unter dem Einfluß der allermannigfaltigsten Schwankungen des Stoffwechsels entstehen! Besonders gilt das für die von uns untersuchte Drüse. Wie die klassischen Arbeiten der *Aschoffschen*<sup>4)</sup> Schule [*Kawamura*<sup>31)</sup>, *Landau*<sup>35)</sup> u.a.] gezeigt haben, übt einen mächtigen Einfluß auf den Fettsubstanzgehalt in der Rinde der Nebenniere der Cholesterin-Indicator des Blutes aus, der den gesamten Wechsel der Fettstoffe im Organismus widerspiegelt.



Von allen oben dargelegten Erwägungen geleitet, meinen wir berechtigt zu sein, die von uns gefundenen Strukturveränderungen in den Nebennieren mit dem Zustand des Fettstoffwechsels, wieder unter den Bedingungen, die vom Fehlen des Faktors B im Organismus hervorgerufen sind, stattfindet, in enge Verbindung zu bringen.

Bei der Avitaminose findet einerseits verstärkter Fetttransport aus den Fettdepots (zum Teil aus fettig degenerierenden Geweben) statt [*Iwa-Buchi*<sup>30</sup>], *Lawaczek*<sup>36</sup>), *Asada*<sup>3</sup>) u. a.], andererseits sinkt die Stapelfähigkeit der Gewebe des Organismus für das Fett. Alle diese Momente können nun die bedingende Ursache für die allmähliche Fettansammlung im Blutkreislauf bilden (Fettstauung in der Ausdrucksweise einiger Forscher). Und wirklich ist es eine jetzt bereits sicher festgestellte Tatsache, daß im Blute avitaminosekranker Tiere, in dem Maße wie der Prozeß sich entwickelt, ein allmähliches Anwachsen der Fettsubstanzen (im besonderen des Cholesterins, das bis zu ungeheuren Mengen ansteigt, statthat [*Ogata* und *Ciaccio*<sup>46</sup>), *Lawaczek* und *Hotta*<sup>37</sup>), *Collazo* und *Bosch*<sup>15</sup>), *Alpern* und *Collazo*<sup>2</sup>), *Schazillo*<sup>54</sup>), *Kazuo Asada*<sup>3</sup>) u. a.]. Als Parallele dazu zeigen unsere eigenen Untersuchungen, daß in den Nebennieren der Tauben mit der allmählichen Entwicklung der Avitaminoseerscheinungen sich Fettstoffe anhäufen, die nach der histochemischen Analyse folgende Zusammensetzung aufweisen: Gemisch von Cholesterinestern mit neutralen Fetten nach dem Schema *Kawamuras*<sup>31</sup>). Erklären können wir diesen Befund vom Standpunkt einer der beiden Theorien über die Entstehung des Fettes in der Rindensubstanz der Nebennieren: der Sekretions- und der Infiltrationstheorie.

Die erstere, die Sekretionstheorie, besitzt eine Menge Anhänger in der Literatur und hat ein ziemlich bedeutendes Alter aufzuweisen.

Im Jahre 1901 wies *Guieysse*<sup>27</sup>) darauf hin, daß die Funktion der Rindensubstanz der Gl. suprarenalis in der Hervorbringung von Lipoiden bestehe, welche ins Blut tretend die hier während des Lebens des Organismus sich bildenden toxischen Produkte neutralisieren. Sodann wurde durch die Arbeiten *Bernards*, *Bigards* und *Labiés*<sup>9</sup>) die Anwesenheit von Lecithinen in der Rinde der Nebenniere festgestellt. Vom Standpunkt der Autoren aus geurteilt, entstehen diese Stoffe am genannten Ort durch aktive Sekretion der Zellen. Im selben Sinn sprechen sich auch *Grynfeldt*<sup>26</sup>), *Babes* und *Jonesko*<sup>6</sup>), *With*<sup>58</sup>), *Moltschanoff*<sup>40</sup>) u. a. aus. Weiter muß die Arbeit von *Bogomoletz*<sup>11</sup>) erwähnt werden, in der er als eifriger Verfechter der Sekretionstheorie auftritt. Dank der Wirkung von Pilocarpineinspritzung sowohl als auch allgemeiner Faradisation des Tieres (die mit der Absicht, verstärkte Muskeltätigkeit des Organismus hervorzurufen, unternommen wurde) gelang es ihm, erhöhten Gehalt an lipoiden Stoffen in der Subst. corticalis zu erzielen (bei Katzen). Alles dieses zeugt vom Gesichtspunkt

*Bogomoletz*<sup>11)</sup> aus betrachtet von aktiver Sekretion der Zellen der Drüse. Aber in den noch nicht veröffentlichten Untersuchungen unseres Laboratoriums haben wir außerordentlich überzeugende Befunde, die jenen Ergebnissen widersprechen. Beim vorbereitenden Studium normaler Nebennierendrüsen von Katzen konnte *Kolossow*\*) beobachten, daß die Fettsubstanzen in denselben ihrer Quantität nach großen individuellen Schwankungen unterliegen. Daher erschien es, wie sich von selbst versteht, nötig, behufs richtiger Wertung des Einflusses der einen oder anderen experimentellen Einwirkungen, ein zuverlässiges Kriterium in Händen zu haben, das den Zustand der Lipide in der normalen Drüse vor der Ausführung des Versuches anzeigen könnte. Zu diesem Zwecke wurde von *Kolossow* am Tiere unmittelbar vor der Pilocarpineinspritzung einseitige Exstirpation der Nebenniere vorgenommen. Im Resultat bot die nachgebliebene und der Wirkung des Pilocarpins unterzogene Nebenniere im Vergleich mit der vorgängig entfernten, soweit es sich um den Gehalt an Lipoiden handelt, keinen merklichen Unterschied dar. Aber wenn wir nun selbst zuguterletzt die von uns gewonnenen Befunde im Lichte der Sekretionstheorie zu behandeln uns anschicken wollten, so stoßen wir von vornherein auf nachstehende paradoxe Erscheinung. Welches mögen bei der Avitaminose die bedingenden Ursachen für eine derartig kolossale Zunahme der Fette in der Nebennierenrinde sein, während sie doch aus den Fettdepots in verstärktem Maße in die Bahnen des Blutkreislaufes überführt werden? Es ist ohne weiteres verständlich, daß, wenn man den Standpunkt der Sekretionisten vertritt, diese Tatsache unerklärt bleibt und durch ihre Paradoxie verblüffen. Um sie zu erklären, müssen wir, wie wir weiter unten sehen werden, unsere Zuflucht zur zweiten, der Infiltrationstheorie, nehmen. Aber der Gesichtspunkt, von dem aus eine aktive Sekretion von Lipoiden durch die Zellen der Rindensubstanz als möglich anzusehen wäre, wird überhaupt in letzter Zeit mehr und mehr ernster Kritik unterzogen. So haben z. B. die Arbeiten *Pribrams*<sup>52)</sup>, *Baumann* und *Hollys*<sup>7)</sup> gezeigt, daß bei beiderseitiger Exstirpation der Nebennieren die Cholesterinmenge im Blut zu Anfang des Versuches die Grenzen der Norm nicht überschritt, weiterhin aber nach und nach sich vermehrte\*\*). Somit entzieht der Tierversuch, als wichtiger Faktor in Fällen, wo es sich um Bestätigung der einen oder anderen Ansicht handelt, in den Arbeiten

\*) Wir erachten es als angenehme Pflicht, Herrn Dr. *N. G. Kolossow* für liebenswürdige Erlaubnis, uns seiner noch nicht veröffentlichten Ergebnisse zu bedienen, unseren besten Dank auszusprechen.

\*\*) Es muß bemerkt werden, daß *Baumann* und *Holly*<sup>7)</sup> mittels vervollkommener Technik der beiderseitigen Exstirpation der Nebennieren das Leben des Tieres nach der Operation auf längere Zeit hinaus fristen konnten.

*Pribrams*<sup>52)</sup> *Baumann* und *Hollys*<sup>7)</sup> u. a. den Vertretern der von uns erörterten Theorie alle irgend gewichtigen Beweisstücke.

Und wirklich, wenn der Fettgehalt im Blut unabhängig vom Vorhandensein der Nebennieren im Organismus sich erhöhen kann, so ist es in keinerlei Weise gerechtfertigt, der Rinde die Funktion zuzuteilen, mittels Erzeugung von Lipoiden die einen oder anderen Mengenschwankungen für diese Stoffe in den Blutbahnen zu verursachen [*Chauffard*<sup>14)</sup> und seine Schule].

Auf Grund aller oben angeführten Umstände sehen wir keine Möglichkeit unsererseits, die Erscheinung kolossaler Fettspeicherung in der Nebenniere bei Avitaminose B als Produkt aktiver Sekretion der Zellen der Rinde zu betrachten. Die Infiltrationstheorie ist, wesentlich gesprochen, die bestbegründete und findet neuerdings fast in jeder der Rindensubstanz der Nebennieren gewidmeten Untersuchung immer wieder neue Bestätigung. In den Arbeiten *Jacobsthal*<sup>29)</sup> und *Ponomarew*<sup>51)</sup> wurde gezeigt, daß Fütterung der Tiere mit gefärbtem Fett Ablagerung desselben in der gleichen Gestalt in der Rinde der Nebenniere und dem Unterhautzellgewebe nach sich zieht. Ferner zeugen die Beobachtungen *Krylows*<sup>34)</sup>, *Wacker* und *Huecks*<sup>59)</sup> von verstärkter Anhäufung doppelbrechender Stoffe in der Rinde bei Fütterung der Tiere mit cholesterinreicher Nahrung. Wenn man hierzu noch die neuen Befunde *Grigaut et L'Huillière*<sup>25)</sup>, *Leupolds* und *Bogendörfers*<sup>38)</sup> fügt, die bei derartigen Versuchen erhöhten Gehalt an doppelbrechenden Lipoiden im Blut festgestellt haben, so gewinnt die Tatsache der Infiltration dieser Stoffe durch die Rinde der Nebenniere noch mehr an Überzeugungskraft.

Wie sehr der Gehalt an Cholesterinen in der Tat von der Art der Nahrung abhängen kann, bezeugen Beobachtungen, die unter den Volksstämmen Holländisch-Indiens gemacht wurden, bei denen der Cholesterin-Indicator des Blutes ein außerordentlich niedriger ist. Spezielle, nach dieser Richtung von *De Langen*<sup>18)</sup> ausgeführte Untersuchungen haben gezeigt, daß die genannte Tatsache in ausschließlichem Zusammenhang mit dem ungenügenden Konsum jener Stoffe bei der Ernährung steht. Ferner dürfte durch die Arbeiten der letzten Zeit der Beweis für die Möglichkeit einer quantitativen Steigerung der Fettsubstanzen im Blut (Hypercholesterinämie) mittels Transports derselben aus den Fettdepots des Organismus erbracht sein. Ein demonstratives Beispiel hierfür haben wir in den Hungerversuchen [*Rothschild*<sup>53)</sup>, *Kazuo Asada*<sup>3)</sup>, *Leupold* und *Bogendörfer*<sup>38)</sup> u. a.]. Daneben zeigen histologische Untersuchungen, daß bei andauerndem Hungern der Kaninchen die Rindensubstanz der Nebennieren, die Kupfferschen Zellen der Leber, das reticulo-endotheliale System der Milz — kurz alle mit Resorptionsfähigkeit ausgestatteten Apparate des Organismus

sich durch einen (gegenüber der Norm) reichen Gehalt an Lipoiden auszeichnen [Rothschild<sup>53</sup>], Okuneff<sup>49</sup>]. Man könnte nach dieser Richtung eine ganze Serie von Arbeiten anführen, die mit außerordentlicher Deutlichkeit dies für uns bedeutsame Faktum hervorheben, daß der Fettgehalt im Blut bei den allermannigfaltigsten Zuständen des Organismus, normalen und pathologischen, wie Schwangerschaft, Kastration, chronischem Hungern, Diabetes usw.\*) der Fettmenge in der Rindensubstanz der Nebenniere streng parallel läuft und sie ursächlich bedingt; doch das würde uns zu sehr in die Einzelheiten dieses hochinteressanten Problems führen.

Somit nötigen uns alle experimentellen Beobachtungen, der Rindensubstanz der Nebennieren die Fähigkeit zuzuerkennen, aus dem zuströmenden Blut die Fettstoffen aufzufangen, natürlich ohne die Frage über ihr ferneres Schicksal in diesem Organ im voraus zu entscheiden.

Von diesem Gesichtspunkt aus halten wir es nun unsererseits für möglich, die von uns bei Untersuchung der Nebennieren der Tauben während des gesamten Verlaufes der Avitaminose gewonnenen Faktoren zu behandeln. Und in der Tat, wenn wir wissen (aus den oben angeführten Arbeiten), daß der Fettstoffwechsel beim Fehlen des Faktors B im Organismus sich im Sinne einer allmählich steigenden Hypercholesterinämie des Blutes verändert, so werden uns die Bilder, die die Nebennieren bei diesem Prozesse liefern, vollauf verständlich. Die beständig steigende Zunahme lipoider Substanzen in denselben ist nichts anderes als ein Ablagerungsprodukt dieser Stoffe aus dem Blut. Wie schon in der Zusammenfassung unserer Versuche angedeutet, stellen alle weiteren Strukturveränderungen der Zellen der Nebenniere nichts anderes vor, als eine sekundäre Reaktion auf die Ablagerung der Fettstoffe im Protoplasma der Rindenzellen, als Folge der Anpassung des Organs an andere Daseinsbedingungen.

Was nun die Marksubstanz betrifft, so geht in ihr parallel der Hypertrophie der Substantia corticalis gleichfalls eine Vergrößerung der Stränge selbst sowohl als auch der sie bildenden Teile vor sich.

Von irgendwelcher Atrophie der Marksubstanz zu reden liegt unseres Erachtens keinerlei Grund vor.

\*) Die Zunahme der Fettstoffe im Blut wurde bewiesen bei Gravidität von: Autenrieth und Funk<sup>5</sup>), Stepp<sup>56</sup>), Pribram<sup>52</sup>), Slemons, Morris und Stander<sup>55</sup>) u. a.; bei Kastration von: Neumann und Hermann<sup>42</sup>), Pribram<sup>52</sup>) u. a.; bei chronischem Hungern von: Rothschild<sup>53</sup>), Leupold und Bogendörfer<sup>38</sup>), Okuneff<sup>49</sup>); bei Diabetes von: Kawamura<sup>31</sup>), Wishart<sup>60</sup>), Buerger und Beumer<sup>12</sup>). — Auf Zunahme der Fettstoffe in der Rinde der Nebenniere wiesen hin bei Gravidität: Wacker und Hueck<sup>59</sup>), Kawamura<sup>31</sup>), Landau<sup>35</sup>) u. a.; bei Kastration: Pribram<sup>52</sup>) u. a.; bei chronischem Hungern: Rothschild<sup>53</sup>), Leupold und Bogendörfer<sup>38</sup>), Okuneff<sup>49</sup>) u. a.; bei Diabetes: Wacker und Hueck<sup>59</sup>), Kawamura<sup>31</sup>), Landau<sup>35</sup>).

Im Gegenteil, die Vergrößerung der Ausmaße der Zellen, die Vergrößerung ihrer Kerne, die charakteristisch sich verändernden Nucleoli in letzteren und die Verringerung der chromaffinen Granulation — alles das spricht eher für erhöhte Funktion des chromaffinen Systems in der Nebenniere, die offenbar mit den tiefgehenden Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die im Organismus unter dem Einfluß des Fehlens des Faktors B erfolgen, in Zusammenhang steht.

Und wirklich wissen wir aus den Arbeiten von *Funk* und *Schönborn*<sup>23)</sup>, *Fuji*<sup>21)</sup>, *Findlay*<sup>20)</sup>, *Ogata*<sup>45)</sup>, *Collazo*<sup>16)</sup> und *Abderhalden*<sup>1)</sup> von einer außerordentlich hohe Ziffern erreichenden Hyperglykämie und starker Verringerung (fast bis zum völligen Verschwinden) des Glykogens in der Leber und den Muskeln, gleichzeitig mit einer Verringerung der Diastase im Blut.

#### *Zusammenfassung.*

1. Die Nebennieren der Taube sind im Prozeß der Entwicklung der Avitaminose B der Hypertrophie im Ganzen unterworfen.

2. Der Grund der Vergrößerung der Drüse steht zu der Dauer des Prozeßverlaufes wie auch zu seiner Stärke im Verhältnis direkter Proportionalität.

3. In dem Hypertrophieprozeß der Gl. suprarenalis werden sowohl die Rinden- als auch die Marksubstanz zu gleicher Zeit hineingezogen.

4. Die Hypertrophie der Rindensubstanz ist stärker ausgeprägt als die der Marksubstanz.

5. Die nach und nach zunehmende Hypertrophie der Rindensubstanz wird durch den sich in ihr immerfort vermehrenden Gehalt an Fettstoffen bedingt, wobei die Hauptrolle ein Gemisch von Cholesterinestern mit neutralen Fetten (nach dem Schema *Kawamuras*) spielt.

6. Die Fettablagerung ist am stärksten an der Peripherie des Organs und in den zentralen Teilen seiner Stränge ausgeprägt.

7. Die allmähliche Sättigung des Organs mit Fetten ist das Resultat verstärkter Infiltration, die Folge der bei Avitaminose B stattfindenden Hyperlipämie des Blutes.

8. Alle Strukturveränderungen der Rindenzellen bei Avitaminose B erschienen als sekundäre Reaktion auf ihre steigende Sättigung mit Fettstoffen.

9. Die bei Avitaminose B mitunter zu beobachtende Nekrobiose der Rindenzellen, die auf dem Untergrund allgemeiner Hypertrophie des Organs nur eine Einzelheit bildet, hängt entweder von dem Druck, den die sich stark vergrößernden benachbarten Zellen auf sie ausüben, oder aber von der übermäßigen Sättigung der letzteren mit Fetten ab.

10. Die späten Zeitpunkte im Verlauf der Avitaminose bringen eine Entwicklung von Wucherungsvorgängen in der Rindensubstanz mit sich, die sich im Auftreten karyokinetischer Figuren fast in jedem Gesichtsfelde äußern. Somit haben wir außer Hypertrophie des Organs auch noch Hyperplasie desselben.

11. Die Hypertrophie der Markschiebt wird durch die gleichmäßige Vergrößerung ihrer Zellen bedingt.

12. Parallel mit dem Gang des Prozesses verringert sich die chromaffine Granulation in den Zellen, die Kerne werden sehr groß, die Nucleoli in einigen von ihnen sind beträchtlich vergrößert und nehmen einen großen Teil des freien Raumes im Kerne ein.

13. Alles dieses bildet einen gewichtigen Grund für die Annahme einer Funktionserhöhung der Markschiebt, die augenscheinlich mit tiefgehenden Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels im Organismus bei Avitaminose B in Zusammenhang steht.

Abschließend erachten wir es für unsere sehr angenehme Pflicht, unserem hochgeehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. A. N. Mislowsky, für sorgsame Anleitung bei den auf vorstehende Arbeit bezüglichen Studien unseren tiefgefühlten Dank darzubringen.

Herrn Dr. B. J. Laurentjew, erster Prosektor des Laboratoriums, bitten wir, unsere aufrichtige Erkenntlichkeit für seine überaus wertvolle Beihilfe in Wort und Tat wie auch für die Illustrierung unserer Abhandlung mit künstlerisch ausgeführten Zeichnungen aussprechen zu dürfen.

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> *Abderhalden*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **187**. 1921; **195**. 1922. — <sup>2)</sup> *Alpern und Collazo*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **35**, H. 4/6. 1923. — <sup>3)</sup> *Asada Kazuo*, Biochem. Zeitschr. **141**, H. 1/3.; **142**, H. 1/2, 1923. — <sup>4)</sup> *Aschoff*, Wien. klin. Wochenschr. 1911; Dtsch. med. Wochenschr. 1913; Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **11**. 1913; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **47**. 1910. — *Autenrieth und Funk*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 23. — <sup>6)</sup> *Babes et Jonesko*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **65**. 1908. — <sup>7)</sup> *Baumann and Holly*, Journ. of biol. chem. **55**, Nr. 3. 1923. — <sup>8)</sup> *Berg*, zit. nach *Beznak*<sup>10)</sup>. — <sup>9)</sup> *Bernard, Bigard et Labié*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **55**. 1903. — <sup>10)</sup> *Beznak*, Biochem. Zeitschr. **141**, H. 1/3. 1923. — <sup>11)</sup> *Bogomoletz*, Diss. Odessa (russisch). 1909. — <sup>12)</sup> *Buerger und Beumer*, Berlin. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 3. — <sup>13)</sup> *Canalis*, Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. **4**. 1887. — <sup>14)</sup> *Chauffard*, Sem. méd. **16**. *Chauffard et Troisier*, Ann. de méd. **9**. 1921. *Chauffard, Grigaut et Laroche*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **1**, 70. 1911. — <sup>15)</sup> *Collazo und Bosch*, Biochem. Zeitschr. **141**, H. 4/6. 1923. — <sup>16)</sup> *Collazo*, Biochem. Zeitschr. **134**. 1922; **136**. 1923. — <sup>17)</sup> *Da Costa*, Bull. Soc. Port. Sc. Nat. Lissabon 1907; zit. nach *Kolmer*<sup>23)</sup>. — <sup>18)</sup> *De Langen*, Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. **62**; zit. nach *Gross*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 5. — <sup>19)</sup> *Emmet and Allen*, Proc. soc. Americ. biol. chem. **14**; Journ. of biol. chem. **41**, 53. 1920; zit. nach *Funk*, „Die Vitamine usw.“ 1922. — <sup>20)</sup> *Findlay*, Practitioner **98**, 69. 1917; zit. nach *Funk*, „Die Vita-

mine usw.“ 1922; Journ. of pathol. a. bacteriol. **24**. 1921. — <sup>21</sup>) *Fuji*, Jikwa Zasshi 1917, Nr. 203, S. 36; zit. nach *Funk*, „Die Vitamine usw.“ 1922. — <sup>22</sup>) *Funk* and *Douglas*, Journ. of physiol. **47**, 475. 1914. — <sup>23</sup>) *Funk* and *Schonbörn*, Journ. of physiol. **48**, 328. 1914. — <sup>24</sup>) *Go*, Kongreßber. d. Japan. pathol. Ges. 1922, Nr. 12; zit. nach *Schinoda*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **40**. 1924. — <sup>25</sup>) *Grigaut* et *L'Huillière*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **202**. 1912. — <sup>26</sup>) *Grynfeltt*, Journ. de l'anat. et phys. **4**. 1904. — <sup>27</sup>) *Guieysse*, Journ. de l'anat. et phys. **37**. 1901. — <sup>28</sup>) *Husnot*, Thèse Bordeaux 1908; zit. nach *Kolmer*<sup>33</sup>). — <sup>29</sup>) *Jacobsthal*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1909. — <sup>30</sup>) *Iwa-Buchi*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **70**. 1922. — <sup>31</sup>) *Kawamura*, Die Cholesterinester-Verfettung. Jena 1911; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **207**. 1912. — <sup>32</sup>) *Kellaway*, Proc. of the roy. soc. of med. 1921, Nr. 92, S. 6.; zit. nach *Funk*, „Die Vitamine usw.“ 1922. 2. Aufl. — <sup>33</sup>) *Kolmer*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **144**. 1912. — <sup>34</sup>) *Krylow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**. 1914; Vračebnaja gazeta (russisch), 1912, Nr. 45. — <sup>35</sup>) *Landau*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 7, 12. — <sup>36</sup>) *Lawaczek*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **125**, H. 5/6. 1923. — <sup>37</sup>) *Lawaczek* und *Hotta*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **128**. 1923. — <sup>38</sup>) *Leupold* und *Bogendorfer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**, H. 1/2. 1922. — <sup>39</sup>) *McCarrison*, Indian journ. of med. research **8**, Nr. 7, S. 283. 1919; Ibid. Nr. 7, S. 308. 1919; Brit. med. journ. 1920, Nr. 1, S. 249. — <sup>40</sup>) *Moltschanow*, Diss. Moskau 1909 (russisch). — <sup>41</sup>) *Mulon*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 68, 70. 1911. — <sup>42</sup>) *Neumann* und *Hermann*, Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 12. — <sup>43</sup>) *Nishimiya* und *Oka*, Beriberi-Studien.-Komm. 1918; zit. nach *Schinoda*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **40**. 1924. — <sup>44</sup>) *Nagayo*, Kongreßber. d. Japan. pathol. Ges. 1913, Nr. 2; zit. nach *Schinoda*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **40**. 1924. — <sup>45</sup>) *Ogata*, Japan. Ber. f. Pathol. **10**. 1920; Japan. med. Wochenschr. 1922 (japanische Sprache); zit. nach *Schinoda*. — <sup>46</sup>) *Ogata* und *Ciaccio*, zit. nach *Collazo* und *Bosch*<sup>15</sup>). — <sup>47</sup>) *Ogata*, *Kawakita*, *Suzuki* und *Kagoshima*, Kongreßber. d. Japan. pathol. Ges. 1922, Nr. 12; zit. nach *Schinoda*. — <sup>48</sup>) *Ohno*, Beriberi-Stud.-Komm. 1916; zit. nach *Funk*, „Die Vitamine usw.“ 1922. 2. Aufl. — <sup>49</sup>) *Okuneff*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**, H. 1. 1922. — <sup>50</sup>) *Pettit*, Bull. Soc. Zool. 1895. — <sup>51</sup>) *Ponomarew*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Path. **59**, H. 2. 1914. — <sup>52</sup>) *Pribram*, Arch. f. Gynäkol. **119**. 1923. — <sup>53</sup>) *Rotschild*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **60**, 227. 1915. — <sup>54</sup>) *Schazillo*, zit. nach *Asada*<sup>3</sup>). — <sup>55</sup>) *Slemons*, *Morris* und *Stander*, Bull. of the Johns Hopkins hosp. **34**, Nr. 383. 1923. — <sup>56</sup>) *Stepp*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 43; Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 29; Med. Klinik 1919, Nr. 2; Zeitschr. f. klin. Med. **89**, 313. 1920. — <sup>57</sup>) *Vincent*, *S.* and *Hollenberg*, Proc. Physiol. Soc. Journ. Physiol. **69**, 54. 1921; zit. nach *Beznak*<sup>10</sup>). — <sup>58</sup>) *With*, Journ. of pathol. a. bacteriol. **13**. 1908. — <sup>59</sup>) *Wacker* und *Hueck*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **71**. 1913. — <sup>60</sup>) *Wishart*, Journ. of metabolic research **2**, Nr. 2. 1922; zit. nach Bericht. f. d. ges. Physiol. u. experim. Pharmakologie **22**, H. 5/6. 1924.