

(Aus dem Histologischen Laboratorium der Kasaner Staatlichen Universität.
Vorstand: Prof. Dr. *A. N. Mislawsky*.)

Über den Zustand der Marksubstanz der Nebennieren bei Avitaminose B.

Von

Dr. **Z. A. Satwornitzkaja** und Dr. **W. S. Simnitzky**.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. August 1929.)

Einleitung.

In einer von dem an zweiter Stelle genannten Verfasser im Verein mit *Dr. J. M. Lasowsky* früher veröffentlichten Untersuchung ist der Zustand der Nebennierenrinde bei der Taubenavitaminose B eingehend besprochen worden, jedoch erfuhren hierbei, trotz der anscheinend außerordentlich wichtigen Bedeutung des Nebennierenmarks im Symptomenkomplex der genannten Erkrankung, die Veränderungen im chromaffinen Abschnitt der Nebennierendrüsen keine erschöpfende Behandlung. Die bezüglichen Angaben im Schrifttum zeigen, wie sehr unsere Kenntnisse in dieser Hinsicht widerspruchsvoll sind.

Bereits 1914 hatten *K. Funk* und *Douglas* in einer zum erstenmal dargebotenen Beschreibung der Nebennierenvergrößerung bei Taubenavitaminose B auf degenerative Erscheinungen in den Rinden- sowohl wie den Markzellen hingewiesen. *McCarrison* (1919), der bei dem in Rede stehenden Zustand an Tauben, Meerschweinchen und Affen Hypertrophie der Nebennieren verzeichnete, fand in ihnen erhöhten Adrenaliningehalt und gesteigerte Adrenalinbildung, worauf seiner Meinung nach die bei der Avitaminose vorkommenden Ödemerscheinungen zurückzuführen seien. Diese *McCarrisonschen* Befunde dienten *Funk* (1920) zum Anlaß, die von ihm und *Schönborn* (1914) bei der experimentellen Polyneuritis beschriebene Hyperglykämie und Abnahme des Glykogens in der Leber mit Hyperadrenalinämie in Zusammenhang zu bringen.

Darauf fanden *McCarrisons* Untersuchungen Bestätigung in der Arbeit von *Kellaway*, der auf erhöhten Adrenaliningehalt in den Nebennieren beim Fehlen des Faktors B im Organismus hinweist und hierbei das Vorwalten von Vergrößerung in der Rinde feststellt. *Berg* dagegen vertritt die Ansicht, daß in den Nebennieren das Mark zunehme, während die Rinde der Atrophie verfallt.

Allein in den folgenden Arbeiten finden wir bereits keine rechte Einhelligkeit mehr zu dieser Frage. So kommt eine ganze Reihe von Forschern (*Nagayo*, *Ohno*, *Nishimija* und *Oka*, *Ogata*, *Kawakita*, *Oka* und *Kagoshima*; *Ogata*, *Kawakita* *Suzuki* und *Kagoshima*; *Go* und endlich *McCarrison* selbst, der seine ursprünglichen Ansichten geändert hat) zu gegenteiligen Schlüssen bezüglich des Adrenaliningehaltes

in den Nebennieren und äußert sich im Sinne einer Abnahme desselben. *Findlay* vermerkt erhöhten Gehalt an Lipoiden im Blut, findet aber in den Zellen des Drüsenmarkes im Vergleich zur Norm keine Veränderung, und *Gross*, der ursprünglich eine Reihe von Tatsachen vorgebracht hatte, die für Hyperadrenalinämie zeugen sollten, vermochte im Adrenalinegehalt des Blutes der normalen und avitaminosekranken Tiere keinen deutlichen Unterschied festzustellen. Dieser Forscher erzielte Verkleinerung der Nebennieren an Ratten bei Avitaminose B und meint (auf Grund chemischer Analyse der Rattennebenieren auf Adrenalin), daß die Vitamininsuffizienz eine nur geringe Störung des Adrenalingleichgewichtes dieses Organes verursacht.

Gleicherweise findet auch *Beznak*, daß bei der Avitaminose eher eine Verminderung des Adrenalinegehaltes in den Nebennieren statthabe, und behauptet, daß seine Versuche keinerlei Grund zur Annahme erhöhter Adrenalinbildung darboten hätten. Endlich stellten *Verzar* und *Peter* mittels Rekonstruktion von 10 Nebennieren B-avitaminosekranker Ratten und Kaninchen Hypertrophie der Drüsenrinde um 50% fest, während das Volumen des Markes unverändert geblieben war.

Aus alledem ist zu ersehen, daß angesichts derart grundlegender Widersprüche das Wesen der Veränderungen in der Marksubstanz der Nebennierendrüsen als auch der funktionelle Zustand ihrer chromaffinen Teile einer sorgfältigen und allseitigen Klärung bedarf.

Dieser Umstand nun bewog uns, auf die cytologischen Veränderungen im Nebennierenmark beim Mangel des Faktors B im Organismus genauer einzugehen, wie auch einige Versuche in dieser Richtung anzustellen, um über Wesen und Charakter dieser Veränderungen zugleich mit dem funktionellen Zustand der chromaffinen Zellen Klarheit zu gewinnen.

Eigene Untersuchungen.

A. Versuchsmaterial und Technik.

Als Untersuchungsobjekt dienten uns, ebenso wie für die frühere Arbeit, gewöhnliche graue Tauben (*Columba livia* L.), die auf ausschließliche Ernährung mit poliertem Reis gesetzt waren, den sie nach Begehre in unbegrenzter Menge erhielten.

Um das Fortschreiten der Veränderungen in der Marksubstanz zeitlich verfolgen zu können, töteten wir die so ernährten Tauben nach Ablauf verschiedener Zeiträume mittels Blutentziehung. Parallel dazu wurde in einigen der Versuche auch eine normale Taube zu Vergleichszwecken getötet. Mehreren der Tauben entnahmen wir die Drüsen beim Auftreten des Opisthotonus, der sich in der Regel bei der genannten Ernährungsweise am 30. Tage einzustellen pflegte.

Versuche dieser Art hatten wir im ganzen 41, wozu 12 Vergleichstauen kamen. Außerdem erhielt eine Reihe von Vögeln (15 Versuche) mit ausschließlicher Reisernährung täglich zweimal, morgens und abends, eine Einspritzung von *Scheringschem* Insulin in die Bauchhöhle (1 klinische Einheit in 2 ccm physiologischer Lösung jedesmal).

Die Dauer dieser Versuche war im Vergleich mit den zuerst erwähnten eine etwas längere. Unter dem Einfluß der Insulineinspritzungen lebten die ausschließlich auf polierten Reis gesetzten Vögel durchschnittlich 37—40 Tage, wo sich dann ebenso wie bei den Avitaminosetauben, die kein Insulin erhalten hatten, Opisthotonuserscheinungen entwickelten.

Die Nebennieren wurden gewogen und zwecks Darstellung von Präparaten für den Gesamtüberblick in Zenkerformol + Essigsäure nach *Mislowsky* fixiert. Zwecks Erzielung der chromaffinen Körnung in den Markzellen kamen die Nebennieren 24 Stunden lang in *Regaud*-Flüssigkeit zu liegen und wurden dann nach sorgfältiger Waschung in Leitungswasser (24 Stunden) mit dem Gefriermikrotom in Schnitte zerlegt, die 20 und 40 μ dick in Gelatine nach *Keiser* gebettet wurden (ein Teil dieser Schnitte wurde noch mit Sudan III gefärbt), oder aber die Drüsen wurden in der üblichen Weise in Paraffin gebettet. Paraffinschnitte wurden in der Dicke von 5 μ hergestellt.

Die Präparate für die Gesamtübersicht wurden mit Eisenhämatoxylin *Heidenhain* sowie nach dem von ihm modifizierten *Mallory*-Verfahren (Azanfärbung) und mit Hämatein *Ehrlich-Mann* gefärbt; Nachfärbung mit Kongorot. Die Paraffinschnitte (Fixierflüssigkeit *Regaud*) erhielten Nachfärbung mit Alaun-Carmin oder Azur II-Eosin, das der chromaffinen Körnung eine grüne Färbung verlieh. Wir glauben, hervorheben zu sollen, daß wir zur Bestimmung des Gehaltes an chromaffiner Körnung im Mark und an Fetten in der Rinde der Nebennieren stets Schnitte von gleicher Dicke benutzten.

B. Eigene Beobachtungen.

a) Die chromaffine Substanz der normalen Taubennebennieren.

In bezug auf die Morphologie der Marksubstanz der normalen Taubennebennieren ist zunächst hervorzuheben, daß die Markzellen Ansammlungen zwischen den Balken der Rinde bilden, sie gleichsam voneinander trennend. Diese Ansammlungen erscheinen als eine Art von Zellsträngen der verschiedenartigsten Form; ihr Durchmesser schwankt bei der normalen männlichen Taube im Sommer zwischen 40 und 60—70 μ .

Das Mark setzt sich aus ziemlich scharf umrissenen Zellen der verschiedensten Form zusammen — runde und zylindrische bis hin zu elliptischen und vieleckigen. Ihre Kerne sind verlängert — elliptisch, chromatinarm und haben gewöhnlich ein kleines Kernkörperchen. Ihre Ausmaße bewegen sich zwischen 7 und 10 μ .

Bei den entsprechenden histochemischen Reaktionen, z. B. an den mit Sudan III nachgefärbten Gefrierschnitten aus einem mit Chromsalzen fixierten Organ kann man sich unschwer davon überzeugen, daß in ausgesprochenem Gegensatz zu den Rindenzellen, in deren Plasma eine große Menge an Fettstoffen in Gestalt verschieden großer Tröpfchen und Tropfen enthalten ist, die Markzellstränge in ihrem Plasma eine besondere Art von Einschlüssen in Körnergestalt zeigen, die von den Chromsalzen die der chromaffinen oder phaeochromen Körnung eigentümliche gelbe oder bräunlich-gelbe Färbung erhalten haben. Da nun

eben diese Körnung für die Markzellen der Nebennieren spezifisch ist und ihr Gehalt in den Zellen mit dem funktionellen Zustand der letzteren eng zusammenhängt, so müssen wir uns mit deren Cytologie etwas näher beschäftigen, wobei unsere **Hauptaufmerksamkeit** auf die Verteilung der chromaffinen Körner in den Markzellen gerichtet sein soll. In den meisten Struktureinheiten des Marks ist der Gehalt an chromaffiner Substanz ein überaus reicher. Sie erfüllt in Gestalt feiner Körnchen das Protoplasma der Zellen fast durchweg, infolgedessen



Abb. 1. Chromaffinstränge der Nebenniere einer normalen Taube.
Reichert, Comp. Ok. 4, Obj. 18+ +.

diese ein dunkelgelbes oder hellbraunes Aussehen haben. In einigen Zellen ist der Gehalt an phäochromen Einschlüssen derart reich, daß sie von ihnen förmlich vollgestopft erscheinen und sich in ihrer dunklen Färbung vom Hintergrund der übrigen Zellen scharf abheben. Unter diesen an chromaffiner Körnung reichen Zellen begegnen zuweilen vereinzelte Gebilde, in denen sich diese Körnung gelockert zu haben scheint und in Gestalt von bisweilen an Zahl sehr geringen Körnern im Protoplasma zerstreut liegt, infolgedessen diese Zellen ein im Vergleich zu den sie umgebenden Zelleinheiten helleres Aussehen zeigen. Jedoch kommen derartige wie auch der phaeochromen Einschlüsse vollständig

entbehrende Zellen in der normalen Taubeniere verhältnismäßig selten vor und begegnen in den Strängen lediglich in Form vereinzelter Exemplare. In einigen Zellen lassen sich keine deutlich ausgesprochenen Chromaffineinschlüsse in Körnergestalt wahrnehmen, während doch ihr Protoplasma durchweg Chromaffinreaktion zu zeigen scheint, da es von den Chromsalzen den Farbton der Nachbarzellen erhalten hat und sämtliche Farbübergänge von Dunkelgelb bis Hellbraun erkennen läßt.

Endlich sei noch ein wesentlich wichtiger Umstand hervorgehoben, nämlich daß wir in einer Reihe von allerdings nicht zahlreichen Zellen Vakuolen der verschiedensten Ausmaße, sehr kleine bis hin zu recht großen, vor uns haben. Diese Vakuolen kommen bald einzeln, bald mehrfach in der Zelle vor. Die Zellen erscheinen gewissermaßen leer und zeigen an der Peripherie in Gestalt einer punktierten Linie Chromaffinklümpchen, die stärker gefärbt und etwas gröber von Gestalt sind als die übrige, den Zelleib dieser Gebilde erfüllende chromaffine Körnung.

Wir betonen jedoch, daß die Vakuolisierung des Zelleibs der Markzellen bei der normalen Taube eine sehr wenig ausgesprochene ist.

Hiermit können wir unsere Beschreibung der Struktur des Nebennierenmarkes der normalen Taube, die in den Hauptzügen mit den Beobachtungen von *Rabl*, *Sw. Vincent*, *Minervini* und *Kose* übereinstimmt, abschließen und zur Darlegung der Ergebnisse unserer Versuche schreiten.

b) Die chromaffine Substanz der Taubennebennieren bei Avitaminose B.

Wie oben bereits bemerkt, nehmen die Nebennieren der ausschließlich auf Ernährung mit poliertem Reis angewiesenen Tauben allmählich in dem Maße an Gewicht zu, als sich die Erscheinungen der Unzulänglichkeit des Faktors B entfalten, und diese Gewichtszunahme wird von dem Größenwachstum der Rinden- wie der Markstränge bedingt. Doch ist das Wachstum der Rinde in den Nebennieren bedeutend stärker ausgesprochen als das des Marks. Die bezüglichen Messungen haben gezeigt, daß die Durchmesser der Markstränge bei normalen Tieren sich innerhalb der Grenzen von 48—64—70 μ bewegen. Am 20. Tage der Avitaminoseerkrankung haben viele Stränge eine Ausdehnung von 80 μ und am 30. Tage endlich, wo das Tier gewöhnlich zugrunde geht, eine solche von 88—90 μ erreicht. Allein die bloße Feststellung der Größenzunahme des Nebennierenmarkes reicht noch nicht hin, um über das Wesen der funktionellen Vorgänge in den dasselbe bildenden Zellen sowie über den morphologischen Zustand der letzteren Klarheit zu gewinnen. Hierfür müssen wir uns an die Strukturveränderungen halten, die bei Avitaminose B in den Markzellen vor sich gehen.

Bereits vom 10. Erkrankungstage, d. h. von dem Augenblicke an, wo die Taubennebnieren beginnen, im ganzen sich zu vergrößern, konnten wir in den Marksträngen eine ganze Reihe von Erscheinungen nachweisen, die sich nach Maßgabe der zunehmenden Avitaminose allmählich vermehrten. Wir beobachteten nämlich einen gesteigerten Vakuolisationsprozeß im Protoplasma der chromaffinen Zellen. Zuerst

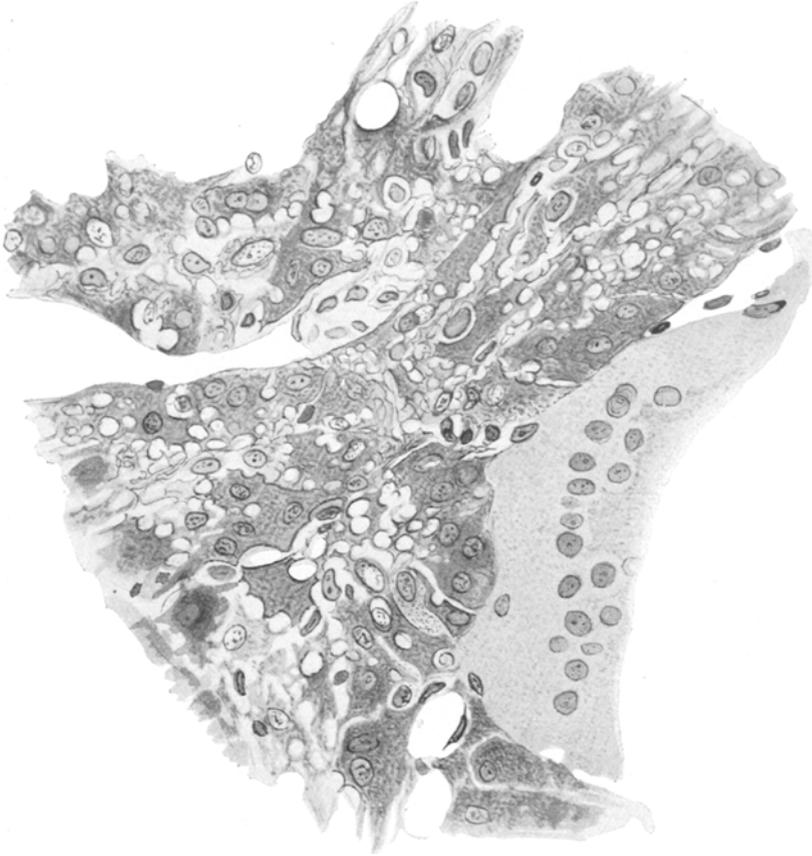


Abb. 2. Vakuolierte Markzellen der Nebenniere einer Taube am 20. Tage nach Entziehung des Faktors B. Dieselbe Vergrößerung.

erscheinen in einer Reihe von Markzellen, die hier bedeutend zahlreicher sind als beim normalen Tier, einzelne zunächst noch an Umfang geringe Vakuolen, die den Anschein erwecken, als seien sie leer. An der Peripherie solcher Vakuolen lagern in Gestalt einer Punktierlinie Klümpchen von chromaffiner Körnung, die hier etwas gröber ist und stärkeren Farbton aufweist als die übrigen phäochromen Einschlüsse.

Weiterhin nehmen dann diese Vakuolen in den einzelnen Zellen an Zahl und Umfang zu.

Als Gipfelpunkt dieses Vakuolisationsvorganges liegen uns eine Reihe von allerdings nicht sehr zahlreichen Markzellen vor, deren Zelleib dank einer größeren Anzahl von Vakuolen gleichsam wabig erscheint. In den die einzelnen Vakuolen voneinander trennenden Protoplasmalagen finden sich an Zahl sehr geringe Chromaffinklumpchen, infolgedessen diese Zellen ein sehr helles Aussehen zeigen.

Der geschilderte Vakuolisationsvorgang erreicht seinen Höhepunkt gewöhnlich am 20. bis 25. Tage und wir beobachteten zu diesem Zeitpunkt in den Marksträngen Zellen in beträchtlicher Anzahl mit großen und kleinen Vakuolen der verschiedensten Größe, die das oben beschriebene Aussehen zeigten. Ferner war in den Strängen des Marks gewöhnlich vom 20. Erkrankungstage ab neben einer großen Anzahl vakuolierter Zellen das Auftreten einer erheblichen Zahl von sehr großen hellen Zellen mit locker liegenden phäochromen Einschlüssen in Gestalt einzelner zerstreuter Klumpchen in geringer Anzahl zu erkennen. Ebenso nimmt die Zahl der großen Zellen zu; ihr Protoplasma scheint der chromaffinen Körnung zu entbehren und ist gleichmäßig blaßgelb gefärbt. Die Kerne dieser Zellen sind sehr groß; ihre Maße bewegen sich zwischen 16 und 20 μ . Wir bemerken hier, daß in einer Reihe von Zellen die Kernkörperchen ungewöhnlich groß erscheinen und einen beträchtlichen Teil des freien Kernraumes einnehmen. Die Zahl solcher Zellen beginnt bereits vom 10. Versuchstage an zu steigen, aber ihren Höhepunkt erreicht sie zum 30. Tage, wo diese Zellen einen beträchtlichen Teil der das Mark bildenden Zelleinheiten umfassen. So läßt sich zusammenfassend sagen, daß in den Anfangsstadien der Avitaminose bis zum 20. Tage in den Markzellen der Nebenniere ein verstärkter Vakuolisationsprozeß vor sich geht, an den sich dann die Verwandlung der meisten Markzellen in große helle Zellen mit undichter chromaffiner Körnung und großen bläschenförmigen Kernen schließt, welche letztere 16–20 μ im Ausmaß erreichen und nicht selten sehr große Nucleoli besitzen.

Schließlich möchten wir noch einen Blick werfen auf den Gesamtgehalt der chromaffinen Körnung in den Marksträngen bzw. im gesamten Organ bei Avitaminose B.

Der mikroskopische Vergleich der Versuchs- mit den Vergleichsnebenieren auf Präparaten gleicher Dicke und Behandlungsart und eine Nachprüfung der Ergebnisse durch verschiedene Personen zwecks größerer Objektivität ihrer Beurteilung zeigte, daß mit der steigenden Entwicklung der Avitaminose die Markstränge immer heller erscheinen, d. h. ihre Zellen enthalten immer weniger Chromaffineinschlüsse, und das ist vollauf begreiflich, da, wie wir vorhin bemerkt haben, bei der

Avitaminose eine beträchtliche Anzahl der Struktureinheiten des Marks sich aus phäochromreichen Elementen allmählich in große Zellen verwandelt, die in ihrem Plasma an Zahl geringe, locker gelagerte Chromaffinkörner bergen. Dementsprechend erleidet der Chromaffingehalt des Nebennierenmarkes bei der Avitaminose B allmähliche Einbuße.



Abb. 3. Zellen mit gelockerter Chromaffinkörnung in der Nebenniere einer Avitaminosetaube am 30. Tage. Dieselbe Vergrößerung.

c) Zustand des Nebennierenmarks der des Faktors B beraubten Tauben unter der Einwirkung systematischer Insulineinspritzungen.

Bevor wir den Zustand des Nebennierenmarks der Tauben schildern, die, auf B-freie Nahrung gesetzt, vom 10. Erkrankungstage an täglich je 1 klinische Einheit *Schering*-Insulin in 2 ccm physiologischer Lösung morgens wie abends in die Bauchhöhle eingespritzt erhalten haben, möchten wir, ob auch nur kurz, hervorheben, wieweit eine solche Einwirkung den Verlauf der Erkrankung beeinflußt. Hier ist nun vor allem darauf hinzuweisen, daß unter dem Einfluß der Insulineinführungen der Gewichtsabfall der Tauben rascher fortschreitet und im erheblichen Grade ausgeprägter ist als bei den reinen Avitaminosevögeln.

Am 30. Erkrankungstage z. B., wo die Tauben nach einem Verlust von 30—36% des ursprünglichen Gewichts gewöhnlich zugrunde gehen, weisen die unter der genannten Einwirkung stehenden Avitaminosetauben einen entsprechenden Verlust von ca. 40% auf. Ihre Lebensdauer jedoch war trotz des größeren Gewichtsverlustes eine erheblich längere als die der avitaminosekranken Vergleichstiere. So blieben die mit Insulin behandelten Vögel durchschnittlich bis zum 37. bis 40. Tage

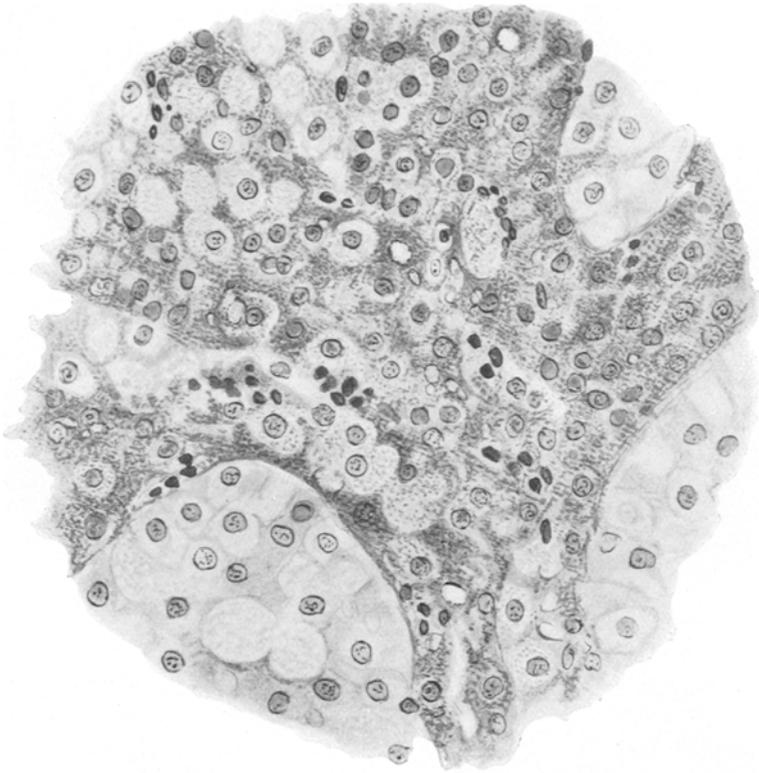


Abb. 4. Zellen mit gelockelter Chromaffinkörnung in der Nebenniere einer Taube am 30. Tage nach Entziehung des Faktors B. Dieselbe Vergrößerung.

am Leben, wo sie dann nach einem Verlust von ca. 50% des Ursprungsgewichtes zugrunde gingen. Entsprechend war auch ihr Befinden ein bedeutend besseres als das der Tauben, die kein Insulin erhalten und die gleiche Zeit über wie jene unter B-freier Ernährung gestanden hatten.

Wie aus den beiden beigegebenen Aufnahmen von Tauben, die 25 Tage lang ausschließlich auf Ernährung mit poliertem Reis gesetzt gewesen, zu ersehen ist, zeigen die Insulinvögel ein noch völlig frisches

Aussehen, was sich von den Vögeln, denen das betreffende Hormon versagt geblieben, nicht sagen läßt: sie sitzen mit gesträubtem Gefieder da, sind schwer beweglich und sehen schwer krank aus. Es sei jedoch



Abb. 5. Aufnahme von Tauben nach Entziehung des Faktors B am 25. Versuchstage.!

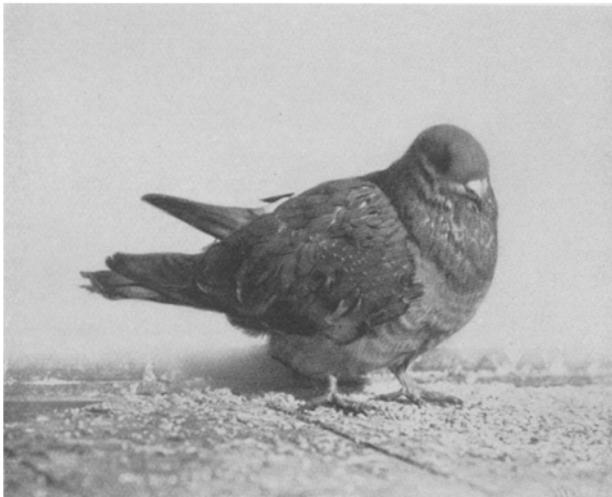


Abb. 6. Aufnahme einer des Faktor B beraubten Taube am 25. Versuchstage nach täglichen Insulineinspritzungen.

nachdrücklich bemerkt, daß bei den mit B-freier Nahrung gefütterten Vögeln sich eine gleichsam gesteigerte Empfindlichkeit für das Insulin einstellt, dem gegenüber sie in normalem Zustand, wie auch z. B. von

Ridder, Aberhalden und *Wertheimer, Cassidy, Dworkin* und *Finlay* angegeben wird, überaus stabil erscheinen. So ertrug eine unserer Normaltauben mit Leichtigkeit eine *Schering*-Insulinmenge von 10 Einheiten, während sie bei einer Avitaminosetaube sogar am 15. bis 20. Erkrankungstage, späterer Zeitpunkte ganz zu geschweigen, nicht selten Krampferscheinungen nebst Opisthotonus und Tod des Tieres hervorrief. Der Unterschied aber gegenüber den auf der Avitaminose beruhenden Krämpfen nebst Opisthotonus trat darin zutage, daß sich die Erscheinungen unter dem Insulin besserten, wenn sie nicht gar aufhörten, falls dem Tiere Glykose verabreicht wurde, während die Einführung

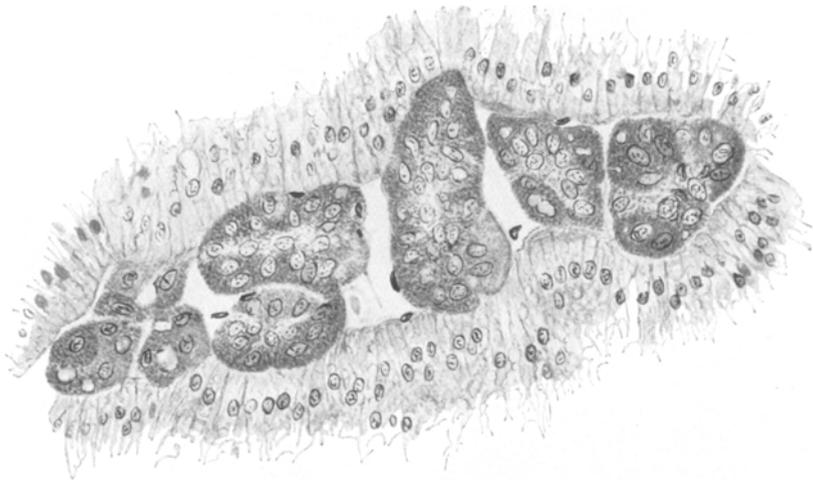


Abb. 7. Nebenniere einer Taube nach Entziehung des Faktors B und täglichen Insulineinspritzungen. 40. Versuchstag.

desselben bei den genannten Krämpfen den überaus raschen, in einigen Stunden erfolgenden Tod des Tieres bewirkte. Auf diese Weise entsteht der ganz bestimmte Eindruck einer Sensibilisierung des des Faktors B beraubten Organismus für das Insulin.

Daher begannen wir das Hormon vom 10. Erkrankungstage an einzuspritzen und betonen, daß es für möglichste Verlängerung der Lebensdauer des Tieres unumgänglich ist, die Gabenmengen sorgfältig zu individualisieren und mitunter sogar eine Unterbrechung in der Insulinverabfolgung eintreten zu lassen. Noch wünschenswerter ist freilich die Ausübung der Kontrolle über den Zustand des Zuckers im Blut; leider aber vermochten wir eine solche aus technischen Gründen seinerzeit nicht durchzuführen.

Es läßt sich mithin bei der entsprechenden Insulinbehandlung das Leben der Taube im Vergleich mit der reinen Avitaminose stets etwas verlängern.

Nunmehr haben wir es mit dem Zustand des Nebennierenmarkes der mit Insulin behandelten Avitaminosetauben zu tun. Ein Vergleich der mikroskopischen Bilder der Nebennieren von Tauben, die gleich lange auf polierten Reis gesetzt gewesen waren, zeigt, daß bei den Vögeln mit Insulinbehandlung sämtliche für jenes Organ bei der Avitaminose charakteristischen Erscheinungen — Gewichtszunahme des Organs, Vergrößerung des Durchmessers der Stränge, Vakuolisierung der Markzellen nebst nachfolgender Verwandlung derselben in große helle Zellen, die große Kerne besitzen und arm an Chromaffineinschlüssen sind — bedeutend schwächer sich entwickelt haben als bei den reinen Avitaminosetauben. Die Marksubstanz der Insulintauben dürfte, was Grad und Charakter der in ihr vorgegangenen Veränderungen anbelangt, etwa dem Zustand der Nebenniere einer Avitaminosetaube mit erheblich kürzerer Versuchsdauer entsprechen.

Sogar bei Insulintauben mit einer Lebensdauer von 37—40 Tagen waren die Veränderungen im Nebennierenmark schwächer ausgeprägt als bei den in den Versuchen mit reiner Avitaminose am 30. Tage zugrunde gegangenen Tieren. Was aber den Gehalt der chromaffinen Körnung in den Zellen der Insulintauben betrifft, so erscheint er gegenüber den Nebennieren der Avitaminosevögel deutlich als der reichere, obgleich er dem Phäochromgehalt im Nebennierenmark der normalen Vergleichsvögel nachsteht und darin etwa eine Mittelstellung zwischen diesen und jenen einnimmt.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß sämtliche Veränderungen in der Marksubstanz der Nebennieren unter der Einwirkung der Insulinspritzungen einen bedeutend schwächeren Verlauf zeigen und zu ihrer Entwicklung einer längeren Zeitdauer bedürfen.

Besprechung der erzielten Befunde.

Zunächst haben wir es mit der Bedeutung der morphologischen Veränderungen zu tun, die uns in den Nebennieren der des Faktors B beraubten Tauben vorliegen. Ihre Bedeutung richtig zu bestimmen, bietet nun keine besondere Schwierigkeit, wenn man sich auf die Untersuchungen der älteren Forscher stützt. Bereits *Kohn* und *Kose* beschreiben die Vakuolisierung der Elemente und die Zellen mit zerstreuter chromaffiner Körnung in den Nebennieren und erblicken in diesen Zellen eine Äußerung verstärkter Absonderung des Marks. Eine Bestätigung dieser Anschauung liegt in den Beobachtungen von *Elliot* und *Tucket* vor, die bei Reizung des nach den klassischen Untersuchungen von *Biedl* und *Tschebocssarow* als sekretorischer Nerv des Nebennierenmarks erscheinenden N. splanchnicus Verringerung der chromaffinen Körnung und Vakuolisierung der Markzellen fanden. Auch dürfte es keine besondere Schwierigkeiten bieten, diese gesteigerte Tätigkeit der Neben-

nieren bei Avitaminose B mit den bei dieser Erkrankung vorliegenden Veränderungen im Stoffwechsel in Zusammenhang zu bringen. In der Tat finden wir in den Beobachtungen der älteren Forscher ganz bestimmte Hinweise auf den engen Zusammenhang zwischen der Marksubstanz und ihrem Sekret, dem Adrenalin, und dem Kohlehydratwechsel. So zeigte bereits *Claude Bernard* 1858, daß beim Einstich in den Boden der vierten Gehirnkammer Zucker im Harn auftrate, zugleich mit einer Steigerung seines Gehalts im Blut und parallel dazu erfolgender Abnahme des Glykogens in der Leber. Diesen Beobachtungen wurde Bestätigung zuteil seitens einer ganzen Reihe anderer Forscher wie *Eckard*, *Schiff*, *Neubauer*, *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger*, *Trendelenburg* u. a. Allein dieser Zuckerstich bleibt ergebnislos, falls der N. splanchnicus durchschnitten wird, was vollauf erklärlich ist, da hierbei der Weg für die Übertragung des Reizes auf die Nebennieren unterbrochen wird. Ebenso zeigen die Arbeiten von *A. Mayer*, *Landau* und *Kahn*, daß der Zuckerstich bei Entfernung beider Nebennieren keine Glykosezunahme im Blut zur Folge hat. Hiermit parallel laufen die morphologischen Untersuchungen. So zeigte *Kahn*, daß beim Zuckerstich ganz die gleichen histologischen Veränderungen im Nebennierenmark erfolgen, und zwar Abnahme des Chromaffingehaltes und Vakuolisation der Zellen. Noch mehr: *Fuji* gibt an, daß bei einseitiger Durchschneidung des N. splanchnicus ein Verschwinden der Phäochromkörner lediglich auf der von der Operation unberührt gebliebenen Seite erfolgte.

Ferner ist, wie *McLeod* feststellt, die Reizung der Bauchnerven von Hyperglykämie begleitet, während die Durchschneidung derselben nach *Pende* und *Fuji* Atrophie des Nebennierenmarks hervorruft, ohne die Struktur des anderen Teiles dieses Organes, nämlich der Rinde zu beeinflussen.

Bemerkenswert ist gleichfalls, daß psychische Erregungen ebenso wie Schmerzempfindungen, die zu verstärkter Adrenalinabsonderung der Nebennieren beitragen, ein Steigen des Blutzuckers bewirken, was von *Marañon*, *Cannon* und *Wright*, *Böhm*, *Hoffmann*, *Bang*, *Löwy* und *Rosenberg*, *Hirsch* und *Reinbach*, *Blinow* u. a. bezeugt wird.

Endlich können wir als auf einen entscheidenden Faktor auf den Umstand verweisen, daß die Entfernung der Nebennieren stets von Hypoglykämie begleitet ist, wofür wir Angaben bei *Bierry* und *Malloizel*, *Porges*, *Artundo*, *Kohan*, *Swingle*, *Pico Estrada* u. a. finden. Die Adrenalineinspritzung ferner führt, sowohl unter die Haut als in die Blutadern ausgeführt, wie die Untersuchungen zuerst von *Blum* und später von *Zuelzer*, *Lepine* und *Boulud*, *Doyon* und *Kareff*, *Herter* und *Wakemann*, *Metzger*, *Bierry*, *Drummond*, *Noël*, *Paton*, *Straub*, *Pollak*, *Ritzmann* und einer ganzen Reihe anderer gezeigt haben, zu Hyperglykämie, Glykosurie und Glykogenabnahme in der Leber.

Alles dieses spricht für die Rolle der Nebennieren als Mobilisatoren des Zuckers im Organismus. Vergleichen wir diese Befunde mit den von uns gefundenen morphologischen Veränderungen und ziehen wir die ungeheure Rolle in Betracht, die nach den Angaben *Bickels*, *Palladin* und *Ogatas*, *Kawakitas*, *Oka* und *Kayaoshimas* die Störungen des Kohlehydratwechsels im Bilde der Avitaminose B spielen, so sollte der funktionelle Zustand des Nebennierenmarks bei dieser Erkrankung, nämlich die gesteigerte Tätigkeit des Chromaffins nicht dem mindesten Zweifel unterliegen. Wirklich wissen wir nach den Untersuchungen von *Funk* und *Schönborn*, *Fuji*, *Findlay*, *Ogata*, *Schinoda*, *Collazo* und *Aberhalden* von einer bei dieser Erkrankung statthabenden starken Hyperglykämie nebst schroffer Abnahme des Glykogens in Leber und Muskeln.

Hiermit könnten wir die Besprechung unserer Befunde abschließen, allein wir dürfen die Revisionsversuche nicht mit Stillschweigen übergehen, die in der Lehre von den Nebennieren jüngst angestellt worden sind, um der Rolle des Adrenalins als eines Hormons im Organismus ein Ende zu bereiten und ihm als einem Abfall des Zellmetabolismus der Nebennierenmarksubstanz die ihm zukommende niedere Stellung anzuweisen.

Wir haben hier die Arbeiten von *Gley* und *Quinquard* im Auge, die, unter Bestätigung der älteren Beobachtungen von *Oliver* und *Schaefer* wie von *Abelous* und *Langlois* über die Zerstörung des Adrenalins im Blut bereits auf der Höhe der Einmündung der Nebennierenvenen in die untere Hohlader, mit biologischen Methoden im Blut des rechten Herzens sogar bei Reizung des Bauchnerven kein Adrenalin nachzuweisen vermochten. Darnach zeigten *Stewart* und *Rogoff* mittels zahlreicher Versuche, daß die im Blutdruck bei Asphyxie, nach Zusammenpressung der Schläfenarterien sowie unter dem Einfluß der Reizung des sensiblen Nerven statthabenden Veränderungen ebenso wie das Steigen des Zuckers im Blut bei gesteigerter Muskeltätigkeit und beim Aderlaß und die Morphium- wie die Chloroform-Äther-Hyperglykämie außerhalb jeden Zusammenhanges mit den Nebennieren stehen. Ferner zeigten sie neben *Freund* und *Marchand*, daß der *Claude Bernardsche* Stich bei nebennierenlosen Tieren immerhin zur Zuckersteigerung im Blut führt. Endlich fanden *Stewart* und *Rogoff* sowie *Boeggild*, daß die Entfernung der Nebennieren auf den Hyperglykämiezustand bei Diabetes keinen irgend merklichen Einfluß ausübe, während die vom Insulin bewirkte Hypoglykämie hierbei einen der Norm völlig gleichen Verlauf zeige.

Man sollte meinen, daß die genannten Untersuchungen ebenso wie der Umstand, daß in den Versuchen mit Epinephrektomie und teilweisem Ersatz des Organs durch Rindenstückchen oder mit vollständiger Zerstörung der Marksubstanz und Verschontbleiben der Rinde

die Tiere am Leben blieben, *Gley* das volle Recht gäben, die physiologische Bedeutung des Adrenalins im Organismus zu leugnen und ad hoc dem Nebennierenmark als inkretorischem Organ in demselben jeglichen Wert abzuerkennen.

Allein die so geartete Behandlung der Frage stieß auf erbitterten Widerstand seitens *Tournade* und *Chabrols*, die die Versuche *Gleys* und seiner Anhänger an parabiotischen Hunden wiederholten und zu vollkommen entgegengesetzten Ergebnissen gelangten.

Eine scharfe Replik wurde der *Gleyschen* Auffassung auch in einem Vortrage von *Pende* zuteil.

Überhaupt ist zu sagen, daß wir im Schrifttum gegenwärtig die zwei einander genau entgegengesetzten Standpunkte vor uns haben, wonach das Adrenalin ein Hormon von außerordentlich wichtiger Bedeutung im Haushalt des Organismus ist und — der entgegenstehenden Ansicht zufolge — ein Abfallprodukt des Zellstoffwechsels in der Marksubstanz der Nebennieren vorstellt, das in physiologischen Vorgängen keinerlei Rolle spielt (*Cannon*, *Pende*, *Fontes* und *Viale*).

Jedoch kann man nicht umhin, *Landau* zuzustimmen, daß der eine wie der andere Abschnitt der Nebennieren für ihre Funktion gleicherweise wichtig sei.

In der Tat sind die Ergebnisse der *Stewart* und *Rogoffschen*, ebenso der *Freund* und *Marchandschen* Versuche leicht mit einer Wirkung des Zuckerstiches auf die nachgebliebenen chromaffinen Paraganglien zu erklären, die offenbar auch bei der Zerstörung des Marks in den Nebennieren eine Ersatzrolle übernehmen. Für die Gleichheit ihrer Funktion mit der des Marks sprechen auch die Beobachtungen von *Kahn* und *Müntzer*, die bei Einwirkung auf die Nebenniere mittels Insulineinspritzung in den Paraganglien ganz die gleichen Veränderungen fanden wie im Mark der genannten Drüse. Man könnte der Chromaffin-substanz nur dann jegliche Bedeutung im Organismus absprechen, wenn es möglich wäre, ohne Schädigung des letzteren sowohl das Nebennierenmark als auch alle übrigen Paraganglien zu entfernen, was technisch so gut wie unausführbar ist, wie bereits *Kohn* bemerkt hat. Ernster zu nehmen und beachtenswerter sind die Arbeiten von *Oliver* und *Schaefer*, *Abelous* und *Langlois* und vor allem von *Gley*. Allein auch sie vermögen der Vorstellung von der Bedeutung der Nebennieren im Kohlehydratwechsel des Organismus und des Adrenalins als Hormons, das den letzteren regelt, in keiner Weise Abbruch zu tun. Beruhen diese Vorstellungen doch auf biologischen Proben, auf der Untersuchung der gefäßverengernden Eigenschaften des Blutes. Wir können hier auf die Arbeiten des physiologischen Laboratoriums des *Obuch*-Institutes von *Rasenkow*, *Ptschelina*, *Jordansky*, *Kabanow*, *Sokolow*, *Friedmann*, *Magnitzky* u. a. nicht näher eingehen, sondern wollen nur die zusammen-

fassende Schlußfolgerung anführen, die der Leiter des genannten Laboratoriums, Prof. *Rasenkow*, aus allen diesen Arbeiten zieht.

Er sagt nämlich, daß „den vasomotorischen Eigenschaften des Blutes nicht der Mechanismus des Adrenalins und ebensowenig der Mechanismus adrenalinähnlicher Substanzen, die ihre Entstehung dem Vorgang der Blutgerinnung verdanken, als vielmehr ein Mechanismus zugrunde liegt, der das Ergebnis sehr vieler Vorbedingungen, das Resultat der wechselseitigen Abhängigkeit zahlreicher Organe und Gewebe, das Resultat des Chemismus des Organismus im Gesamtstoffwechselprozeß vorstellt“. Indem wir dem völlig zustimmen, können wir daraus nur das eine schließen, daß die genannten, auf der biologischen Methodik beruhenden Arbeiten lediglich hinsichtlich der vasomotorischen Eigenschaften des Blutes und unter den Bedingungen, unter denen sie durchgeführt wurden, Bedeutung haben können, was in der *Gleyschen* Arbeit besonders für die gefäßverengernden Bluteigenschaften des rechten Herzens bei Reizung der Bauchnerven gilt. Und nach ihnen läßt sich über die Bedeutung des Adrenalins im Organismus nichts weniger als ein Urteil bilden.

Gleicherweise muß auch bemerkt werden, daß ebenfalls die colorimetrischen Reaktionen auf Adrenalin, die von mehreren Forschern benutzt wurden, der genügenden Exaktheit entbehren, worauf auch *Frowein* aufmerksam macht. Sodann die Pupillenreaktion vermag gleichfalls nicht als Indicator der Adrenalinabsonderung im Organismus zu dienen, was überzeugend genug aus *N. A. Mislawskys* und *S. Schtscherbakows* Untersuchungen über die sog. paradoxe Pupillenerweiterung hervorgeht. Nicht genug damit, sogar ein so überaus adrenalinempfindliches Objekt wie die isolierte Darmschlinge kann ebenfalls nichts weniger denn als Indicator der Adrenalinchwankungen im Blute angesehen werden, da ganz geringfügige Änderungen z. B. in der Technik der Vorbewegung des Adrenalins zum Präparat hinreichen, um die Reaktion der Schlinge zu der vollkommen entgegengesetzten werden zu lassen, wie das durch die Versuche *M. A. Krylowas* außer Zweifel gestellt worden ist.

Daher dürfen wir, auf die zahlreichen nachgeprüften älteren Untersuchungen gestützt, in voller Übereinstimmung mit ihnen behaupten, daß bei der Avitaminose B eine gesteigerte Tätigkeit des Nebennierenmarks eintritt, die mit einer Störung des bei dieser Erkrankung stattfindenden Zuckerwechsels in engem Zusammenhang steht.

Zur Frage des Einflusses der chronischen Insulineinspritzungen auf die Nebennieren, besonders auf das Mark bei Avitaminose B sei folgendes bemerkt. Blicken wir auf den Stoffwechsel, so ist bekanntlich die Bauchspeicheldrüse der gerade Antagonist der Nebennieren. Haben doch schon 1889 *Mehring* und *Minkowski* gezeigt, daß Entfernung der Pankreas zu

Hyperglykämie und Glykosurie unter Abnahme des Glykogens in Leber und Muskeln führt, und seit der Untersuchung von *Laguesse* wissen wir, daß hierbei alles auf der Ausschaltung besonderer Gebilde, der zuerst von *Langerhans* beschriebenen und nach ihm benannten Inseln aus dem Organismus beruht. Die Versuche der jüngsten Zeit von *Eiger*, *Aschner*, *Corral*, *Clarc*, *Zunz* und *La Barre*, ebenso von *S. A. Schtscherbakow* zeigen, daß bei Reizung des N. vagus ein Sinken des Zuckers im Blut eintritt, was vollauf verständlich ist, da nach *Fernando de Castro* die *Langerhans*schen Inseln von diesem Nerven entspringenden selbständigen Ästchen innerviert werden. Auf Grund des Dargelegten wäre es nun ein leichtes, sich auf den Standpunkt von *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger* zu stellen und auf ihr Schema in der *Aschner*schen Vervollständigung gestützt vom unterdrückenden Einfluß der Bauchspeicheldrüse auf die Tätigkeit des chromaffinen Teiles der Nebennieren um so mehr zu reden, als nach den früheren, von einer zahllosen Reihe von Forschern wiederholten und allgemein anerkannten Beobachtungen von *Banting* und *Best*, *Collip* und *McLeod* auch die Einführung des Insulins, dieses Inselhormons, zum Fallen des Zuckers im Blute führt. Allein das Verhältnis der endokrinen Drüsen zum Stoffwechsel und ihr gegenseitiger Einfluß auf ihre inkretorische Arbeit sind zwei ganz verschiedene Dinge. *Oppel* hat vollkommen Recht, wenn er sagt, daß man zwischen dem sog. Antagonismus der endokrinen Drüsen hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Stoffwechsel einerseits und ihrem Einfluß auf die inkretorische Tätigkeit, den zwei im Verhältnis des Antagonismus stehende Drüsen aufeinander ausüben, andererseits unterscheiden müsse. In der Tat ist uns bekannt, daß noch im Jahre 1925 *Mendel* dem erwähnten Schema gegenüber eine gewisse Skepsis an den Tag gelegt hat, und eine Bestätigung dieser skeptischen Anschauung liegt in einer Arbeit von *Tschebokssarow* und *Malkin* vor, die am Blutdruck zeigten, daß die Insulineinführung die Verstärkung der inkretorischen Tätigkeit der Nebenniere befördert. Noch genauer sind die morphologischen Untersuchungen von *Poll* und *Kahn* sowie *Kahn* und *Müntzer* mit ihrem Nachweis, daß die Insulineinführung zur Abnahme der chromaffinen Körnung und Vakuolisierung der Markzellen der Nebenniere wie der der Paraganglien führt, Erscheinungen, die ausblieben, wenn die Bauchnerven durchschnitten wurden.

Hieraus ersehen wir, welch prächtiges Bild von Korrelation zwischen den beiden besprochenen sekretorischen Drüsen in normalem Zustande — dieser Umstand ist besonders zu betonen — sich uns ergibt. Die eine von ihnen fördert unter Abscheidung von Insulin den Übertritt des Zuckers aus dem Blut ins Gewebe, das Blut wird arm an Glykose, und ein unverzüglicher Antrieb seitens des Nervensystems via nervi splanchnici ruft verstärkte Inkretion der Nebennieren zwecks Hebung des

Zuckerniveaus im Blut bis zur früheren Höhe hervor, und diese Rücksteigerung hat wieder einen Antrieb via nervi vagi auf die Bauchspeicheldrüse nebst Verstärkung der Insulinabsonderung zur Folge. Unser Fall jedoch paßt nicht in dieses Schema. Bei der Avitaminose rief die Insulineinspritzung unter Herabsetzung des Zuckergehaltes im Blut (Untersuchungen der *Bickelschen* Schule sowie von *A. J. Kudrjawzewa*) kein Steigen, sondern ein Sinken in der Tätigkeit der chromaffinen Zellen hervor. Vom Standpunkt jenes Schemas bleibt auch die gesteigerte Arbeit des Marks beim Diabetes, wo die Insulininkretion fehlt, unverständlich. Allein wir dürfen nicht vergessen, daß das, was unter normalen Funktionsverhältnissen des Organismus richtig sein mag, sich unter pathologischen Bedingungen vollkommen anders zu gestalten vermag. In der Tat stellt sich bei Avitaminose B trotz regelrechter Verdauung und Absorption der Nahrung eine tiefgehende Störung des Vermögens der Gewebszellen, die Nährprodukte, zumal Glykose zu assimilieren, ein (*Bickel, Collazo*). Beim Diabetes liegt das gleiche Fehlen der Möglichkeit für die Gewebe des Organismus vor, die Glykose aus dem Blute, trotz ihres hohen Gehaltes in demselben, zu assimilieren. Und es ergibt sich die widerspruchsvolle Tatsache, daß die Gewebe, von zuckerreichem Blut umspült, sich in solchen Bedingungen befinden, wie wenn in letzterem fast gar kein Zucker vorhanden wäre. Solche Bedingungen aber erzeugen seitens des Nervensystems einen Antrieb auf die Nebennieren zwecks Hebung des ohnehin hohen Zuckergehaltes im Blut — ein völlig nutzloser Vorgang. Und vollauf verständlich ist es, daß die Insulineinführung, indem sie den Übertritt des Zuckers aus dem Blut in die Gewebe und seine hier erfolgende Assimilation fördert, den Strom der von ihnen durchs Nervensystem gesandten Antriebe auf die Nebennieren verringert, wofür uns Avitaminose B die morphologische Bestätigung liefert. Wir sehen hieraus, wie verwickelt die Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Teilen des Organismus sind und wie schwer es hält, an diese Frage mittels nicht selten einseitiger Schemen heranzutreten. Es ist durchaus nicht verwunderlich, daß aus dem einfachen Dreieck von *Eppinger, Falta* und *Rudinger* gegenwärtig ganze verwickelte Systeme, Labyrinth und Spiralen, nicht selten voller Widersprüche, geworden sind. Und das, was im normalen Zustand statthaben kann, vermag sich in der Pathologie als das vollkommene Gegenteil darzustellen und umgekehrt.

Wir möchten unsere Untersuchung mit dem wahrheitstiefen und philosophischen Ausspruch *Wails* abschließen: „Die Rätsel des Lebens lassen sich nicht durch einseitige Schematisierung ergründen: es muß die gesamte endlose Mannigfaltigkeit der gegenseitigen Beziehungen zwischen den einzelnen Lebensäußerungen in Betracht gezogen werden. Es geht nicht an, der inneren Sekretion die Oberherrschaft zuzusprechen;

sie stellt neben dem Gehirn und dem autonomen Nervensystem nur einen unter mehreren Regulatoren des Lebens dar.“

Ergebnisse.

1. Bei Avitaminose B erfolgt verstärkte Tätigkeit des Nebennierenmarks, die sich morphologisch in der Abnahme des Gehalts an chromaffiner Körnung, in der Vakuolisierung der chromaffinen Zellen und ihrer Verarmung an Phäochromkörnern äußert.

2. Chronische Insulineinführungen, die den Übertritt der Glykose aus dem Blut in die Gewebe fördern und die bei Avitaminose B stattfindenden Hyperglykämieerscheinungen vermindern, führen zum Sinken der Absonderung der Nebennierenmarkszellen.

3. Die Abwesenheit des Faktors B im Organismus hat Beeinträchtigung des Vermögens der Zellen und Gewebe, die Kohlehydrate zu assimilieren, zur Folge und führt zu einem dem Diabetes mellitus ähnlichen Zustande.

Und endlich möchten wir aus unseren Darlegungen noch folgenden Schluß ziehen:

4. Die Vorstellung von der Marksubstanz der Nebennieren und ihrem Hormon, dem Adrenalin, als hielten sie den Tonus der Gefäße im Organismus aufrecht, ist aufzugeben. Sie hat wenig wirklichen Boden unter den Füßen. Die Bedeutung des Marks liegt in der Beteiligung am Zuckerstoffwechsel. Und uns scheint, daß wir durch die Untersuchung der verschiedenen pathologischen Zustände mittels physiologischer, unter die Kontrolle der Biochemie und Morphologie gestellter Versuche zum Schlusse gedrängt werden, daß der chromaffinen Substanz der Nebennieren neben anderen Paraganglien eine feste Stelle unter den Regulatoren des Lebens endgültig einzuräumen ist.

Schrifttum.

- ¹ *Abderhalden, E.*, Pflügers Arch. **198**, H. 2 (1923). — ² *Abderhalden* und *Wertheimer*, Pflügers Arch. **203**. — ³ *Abelous et Langlois*, zit. nach *Guy Laroche*, Opothérapie Paris **1925** (russ. Übers. 1928). — ⁴ *Artundo, C.*, Rev. de la soc. argent. di biol. **1927**, Nr 1; zit. nach Ber. Physiol. **44**, 105 — C. r. Soc. Biol. Paris **97** (1927). — ⁵ *Ascher und Corral*, Z. Biol. **68** (1915). — ⁶ *Berg, R.*, Die Vitamine. 1922. — ⁷ *Bernard, Cl.*, Vorlesungen über Diabetes. Berlin 1878; zit. nach *Biedl*. — ⁸ *Beznak*, Biochem. Z. **141**, H. 1—3 (1923). — ⁹ *Bieckel und Collazo*, Dtsch. med. Wschr. **45** (1923). — ¹⁰ *Biedl*, Innere Sekretion. 2. Aufl. Berlin 1913. — ¹¹ *Bierry*, C. r. Soc. Biol. Paris **58** (1904); **68** (1910). — ¹² *Bierry et Malloizel*, Ebenda **65** (1908). — ¹³ *Blinowa*, Z. exper. Med. **1**, Nr 2 (1928) (russ.). — ¹⁴ *Blum*, Dtsch. Arch. klin. Med. **71** (1901). — ¹⁵ *Boeggild*, C. r. Soc. Biol. Paris **88**, Nr 11 (1923). — ¹⁶ *Böhm*, zit. nach *Blinowa*. — ¹⁷ *Cannon*, Erg. Physiol. **27** (1928). — ¹⁸ *Cannon and Wright*, Amer. J. Physiol. **29** (1911). — ¹⁹ *Cassidy, Dworkin and Findlay*, Ebenda **75** (1926). — ²⁰ *Clarc*, J. of Physiol. **59** (1924/25). — ²¹ *Collazo*, Biochem. Z. **134** (1912); **136** (1923). — ²² *Collazo*, Dtsch. med. Wschr. **1923**, Nr 4 — Vrač. Delo (russ.) **1923**, Nr 3—5. — ²³ *Doyon, Morel et Kareff*, C. r. Soc. Biol.

- Paris **1904**, **1905**, **1906**. — ²⁴ *Drummond and Noël Paton*, J. of Physiol. **31** (1904). — ²⁵ *Elliot and Tuckett*, Ebenda **34** (1906); **43** (1911). — ²⁶ *Eiger*, Zbl. Physiol. **30**. — ²⁷ *Eppinger, Falta und Rudinger*, Z. klin. Med. **1908**. — ²⁸ *Fernando do Castro*, Trab. Labor. Invest. biol. Univ. Madrid **21** (1923). — ²⁹ *Findlay*, Practitioner **38**, 69 (1917); zit. nach *K. Funk*, Die Vitamine. 1922. — ³⁰ *Fontes*, Lisboa med. **1**, Nr 8—9 (1924). — ³¹ *Freund und Marschand*, zit. nach *Wail*, Innere Sekretion (russ.). — ³² *Friedmann*, zit. nach *Rasenkow*. — ³³ *Frowein*, Biochem. Z. **134**, H. 5—6 (1923). — ³⁴ *Fuji*, Tonoku J. exper. Med. **5**, Nr 6 (1925); zit. nach *Ber. Physiol.* **32**. — ³⁵ *Fuji*, Jikwa Zasshi **1917**, Nr 203; zit. nach *K. Funk*, Die Vitamine. 1922. — ³⁶ *Funk and Douglas*, J. of Physiol. **1914**. — ³⁷ *Funk and Schonborn*, Ebenda **48** (1914). — ³⁸ *Go*, Kongreßber. d. japan. path. Ges. **1922**, Nr 12; zit. nach *Schinoda*. — ³⁹ *Gross, L.*, Biochemic. J. **19**, Nr 4 (1925); **17**, Nr 4—5 (1923). — ⁴⁰ *Gley*, Rev. Méd. **40**, Nr 4 (1923). — ⁴¹ *Gley et Quinquaud*, C. r. Soc. Biol. Paris **91**, Nr 31 u. 33 (1924); **92**, Nr 3, 5 u. 10 (1925); **88**, Nr 15 (1923). — ⁴² *Herter und Wakemann*, Virchows Arch. **169** (1902). — ⁴³ *Hirsch und Reinbach*, Z. physiol. Chem. **87** (1917). — ⁴⁴ *Hoffmann*, zit. nach *Blinowa*. — ⁴⁵ *Jordansky*, zit. nach *Rasenkow*. — ⁴⁶ *Kabanow*, zit. nach *Rasenkow*. — ⁴⁷ *Kahn*, Pflügers Arch. **140** (1911); **147** (1912); **212**, H. 1 (1926). — ⁴⁸ *Kahn und Müntzer*, Ebenda **217**, H. 3 bis 4 (1927). — ⁴⁹ *Kellaway*, Proc. roy. Soc. Med. **92** (1921); zit. nach *K. Funk*, Die Vitamine. — ⁵⁰ *Kohn*, Prag. med. Wschr. **1898**, **1900**, **1902**, **1903** — Arch. mikrosk. Anat. **56** (1900); **62** (1903) — Erg. Anat. **1902**, **1903**. — ⁵¹ *Kohan*, zit. nach *A. Bogomoletz*, Krisis der Endokrinologie. 1927 (russ.). — ⁵² *Kose*, Arch. mikrosk. Anat. **69**, H. 3 (1907). — ⁵³ *Krylowa, M. A.*, Vortr., 22. V. 1929, auf der Physiol. Konferenz der Kasaner Ärztesgesellschaft. Gedruckt in den Gelehrten Aufzeichnungen der Kasaner Universität (russ.). — ⁵⁴ *Kudrjawzewa*, Vrač. Delo (russ.) **1924**, Nr 10. — ⁵⁵ *La Barre*, C. r. Soc. Biol. Paris **98** (1928); **96** (1927). — ⁵⁶ *Laguesse*, Ebenda **57** (1905). — ⁵⁷ *Landau*, zit. nach *Biedl*. — ⁵⁸ *Landau*, zit. nach *Buchstab*, Acta medica, Charkow **1926** (russ.). — ⁵⁹ *Lasowsky und Simnitzky*, Virchows Arch. **262**, H. 1 (1926). — ⁶⁰ *Lepine et Boulad*, zit. nach *Biedl*. — ⁶¹ *Löwy und Rosenberg*, Biochem. Z. **56** (1913). — ⁶² *Magritzky*, zit. nach *Rasenkow*. — ⁶³ *Marañon*, Dtsch. med. Wschr. **45** (1919). — ⁶⁴ *Mayer, A.*, C. r. Soc. Biol. Paris **1906**, **1908**. — ⁶⁵ *Mehring und Minkowski*, Zbl. f. klin. Med. **1889** — Arch. f. exper. Path. **1890**. — ⁶⁶ *Mendel*, Münch. med. Wschr. **1925**, Nr 6. — ⁶⁷ *Metzger*, Ebenda **1902**. — ⁶⁸ *Minervini*, J. de l'Anat. et Physiol. **1904**. — ⁶⁹ *Mislawsky, N. A.*, und *S. A. Schtscherbakow*, Kazan. med. Z. (russ.) **1925**, Nr 1. — ⁷⁰ *McCarrison*, Indian. J. med. Res. **8**, Nr 7 (1919) — Brit. med. J. **1920**, Nr 1 — Proc. roy. Soc. Med. **91** (1919). — ⁷¹ *McLeod*, Amer. J. Physiol. **19**, **22** u. **23** (1908—1909). — ⁷² *Nagayo*, Kongreßber. d. japan. path. Ges. **1913**, Nr 2; zit. nach *Schinoda*. — ⁷³ *Neubauer*, Zbl. Chir. **1903**. — ⁷⁴ *Nishimiya und Oka*, Beri-beri-Stud.-Komm. 1918; zit. nach *Schinoda*. — ⁷⁵ *Ogata*, Jap. Ber. f. Path. **10** (1920) — Jap. med. Wschr. **1922**; zit. nach *Schinoda*. — ⁷⁶ *Ogata, Kawakita, Suzuki und Kagoshima*, Mitt. med. Fak. Tokyo **27**, H. 3 (1921). — ⁷⁷ *Ogata, Kawakita, Suzuki und Kagoshima*, Kongreßber. d. japan. path. Ges. **1922**, Nr 12; zit. nach *Schinoda*. — ⁷⁸ *Ohno*, Beri-beri-Studien Komm. 1916; zit. nach *K. Funk*, Die Vitamine. — ⁷⁹ *Oliver und Schaefer*, zit. nach *Guy Laroche*, Opothérapie **1925** (russ. Übers. 1928). — ⁸⁰ *Oppel*, Endokrinol. chirurgische Beobachtungen. Leningrad 1926. — ⁸¹ *Palladin*, Vrač. Delo (russ.) **1927**, Nr 23—24. — ⁸² *Pende*, Policlinico **1903**; zit. nach *Biedl*. — ⁸³ *Pende*, Vortr. a. d. XXX. Kongr. d. ital. Internistenges.; zit. nach *A. Bogomoletz*, Krisis der Endokrinologie. 1927. — ⁸⁴ *Pico Estrada*, Semana méd. **33** (1926); zit. nach *Endocrinology* **11**, Nr 2 (1927). — ⁸⁵ *Poll*, Pflügers Arch. **169** (1917). — ⁸⁶ *Pollak*, Arch. f. exper. Path. **61** (1909) — Z. physiol. Chem. **68** (1916). — ⁸⁷ *Porges*, Berl. klin. Wschr. **1908** — Zbl. klin. Med. **69** (1909); **70** (1910). —

⁸⁸ *Ptschelina*, zit. nach *Rasenkow*. — ⁸⁹ *Rabl*, Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. **38** (1891). — ⁹⁰ *Rasenkow*, Bedingungen und Mechanismus der gefäßverengernden Eigenschaften des Blutes. 1927 (russ.). — ⁹¹ *Riddle*, Ber. Physiol. **21** (1923). — ⁹² *Ritzmann*, Münch. med. Wschr. **1909**. — ⁹³ *Schiff*, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. Würzburg 1859; zit. nach *Biedl*. — ⁹⁴ *Schinoda*, Pflügers Arch. **203**, H. 1/4 (1924) — Z. exper. Med. **40**, H. 1—6 (1924) — Biochem. Z. **149**, H. 1—2 (1924). — ⁹⁵ *Sokolow, W. M.*, wird in der Z. f. exper. Biol. u. Med. **1929**, Nr 29—30 gedruckt (russ.). — ⁹⁶ *Sokolow*, zit. nach *Rasenkow*. — ⁹⁷ *Stewart and Rogoff*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **20**, Nr 1 (1922) — J. of Pharmacol. **19**, Nr 1 (1922) — Amer. J. Physiol. **62**, Nr 1 (1922); **65**, Nr 2 (1923); **85**, Nr 2 (1928); **69**, Nr 3 (1924). — ⁹⁸ *Schtscherbakow, Dmitrijew und Putschkow*, Kazan. med. Z. (russ.) **1928**, Nr 10. — ⁹⁹ *Straub*, Münch. med. Wschr. **1907, 1909**. — ¹⁰⁰ *Swingle*, Amer. J. Physiol. **74** (1927). — ¹⁰¹ *Trendelenburg*, Münch. med. Wschr. **1907, 1909**. — ¹⁰² *Tournade et Chabrol*, C. r. Soc. Biol. Paris **88**, Nr 1, 16 (1923); **1925**, Nr 6, 8 u. 13; **94**, Nr 4 (1927) — Arch. internat. Physiol. **29** (1927). — ¹⁰³ *Tschebokssarow*, Inaug.-Diss. Kasan 1910 (russ.). — ¹⁰⁴ *Tschebokssarow und Malkin*, Kazan. med. Z. (russ.) **1925**, Nr 7. — ¹⁰⁵ *Verzar und Peter*, Pflügers Arch. **206**, H. 6 (1924). — ¹⁰⁶ *Viale*, Riv. Biol. **10**, Nr 1—2 (1928); zit. nach Ber. Physiol. **42** (1928). — ¹⁰⁷ *Vincent, Sw.*, Internat. Mschr. f. Anat. u. Physiol. **15** (1898). — ¹⁰⁸ *Wail*, Innere Sekretion. 1925. — ¹⁰⁹ *Zuelzer*, Berl. klin. Wschr. **1901**. — ¹¹⁰ *Zunz et La Barre*, C. r. Soc. Biol. Paris **96** (1927).