

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster
[Direktor: Professor Dr. med. F. Klinge].)

Glykogengehalt und Zellstrukturen der Leber während des anaphylaktischen Shocks.

Von

Theo Soostmeyer,

Volontärassistent am Pathologischen Institut,
zur Zeit Unterarzt beim Pathologen des Wehrkreises VI.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 20. Juni 1940.)

Bei den im hiesigen Institut zur Klärung allergischer Phänomene im akuten anaphylaktischen Shock getöteten Versuchstieren, meist Kaninchen, fand sich regelmäßig ein merkwürdiges Verhalten der Leberzellstrukturen. Bald erschienen sie bei gewöhnlicher Hämatoxylin-Eosinfärbung blasig vergrößert und eigenartig hell und scharf konturiert mit durchsichtigem wasserhellen Protoplasma und deutlich ausgeprägten Zellmembran, in anderen Fällen zeigten sie keine erkennbaren Zellgrenzen und feingranuliertes Protoplasma, in dem sich ein oder mehrere regelrechte Kerne fanden. Zwischen diesen beiden verschiedenen Zellformen fanden sich alle Übergänge. Auffällig war, daß die Pflanzenzellstrukturen besonders bei solchen Tieren anzutreffen waren, die nach einem kurz dauernden Shock starben, während sie fehlten bei den Tieren, die nach längerer Shockdauer getötet wurden. Auch von *Martin* und *Croizat*, *Fränkel* und von *Apitz* wurden beim Kaninchen im akuten anaphylaktischen Shock hochgradig geschwollene Leberzellen beobachtet, die einen wabigen Bau und große Ähnlichkeit mit Pflanzenzellen aufwiesen. Nehmen animalische Zellen ein pflanzenzellähnliches Aussehen an, wie z. B. Deciduazellen oder die Epithelien der *Henleschen* Schleifen bei Diabetes, so weiß man, daß diese veränderte Zellstruktur von einem vermehrten Glykogengehalt der Zellen herrührt. Das Zellbild der untersuchten Lebern wechselte, wie oben gesagt, in der verschiedensten Weise, so daß man an eine Beziehung zwischen Glykogengehalt der Leber und Dauer des anaphylaktischen Shocks denken mußte. Es soll die Aufgabe dieser Arbeit sein, diese zweifellos bestehenden Beziehungen genauer zu untersuchen und vielleicht eine Erklärung für die wechselnden Zellbilder zu gewinnen.

Die Leber steht nicht nur im Zentrum des allgemeinen Stoffwechsels, sondern sie spielt auch im anaphylaktischen Geschehen sowohl als aktives beim Zustandekommen des Shocks mitwirkendes als auch als passives unter dem Shock Veränderungen eingehendes Organ eine hervorragende Rolle. Experimentelle Untersuchungen der letzten Jahre

sprechen der Leber bei allergischen Zuständen mit größter Wahrscheinlichkeit eine aktive Rolle zu. Vor allem *Manwaring* hebt die Wichtigkeit der Leber für das Zustandekommen des Shocks hervor. Er schaltete bei Hunden durch Umleitung des Blutstroms die Leber vollständig aus dem Kreislauf aus. Derartige Tiere bekamen bei der Reinjektion keinen anaphylaktischen Shock. Bei ihnen war nur dann eine auch nur atypische Reaktion zu erzielen, wenn innerhalb von 3 Min. nach der Reinjektion die Leber wieder in den Kreislauf eingeschaltet wurde. Auch *Paul* und *Roth* sprechen der Leber eine aktive Rolle bei der Entwicklung des Shocks zu. Von durch Phosphor vergifteten Meeresschweinchen überlebten Zweidrittel die Reinjektion, während die Kontrolltiere restlos starben. Auch für die Sensibilisierung ist die Leber von Bedeutung. Hunde, deren Leber durch *Ecksche* Fistel vor der Sensibilisierung ausgeschaltet wurde, konnten nicht gegen Eiereiweiß überempfindlich gemacht werden. Da die Leber einen großen Teil des R.E.S. beherbergt, kommt ihr auch sicher dadurch eine Rolle zu, denn dem R.E.S. wird durch zahlreiche Untersuchungen eine große Wichtigkeit für die Entstehung des Shocks zugeschrieben.

Die Leber ist aber nicht nur für das Zustandekommen des anaphylaktischen Shocks erforderlich, sondern sie geht auch unter seinem Einfluß Veränderungen ein, die sowohl funktioneller als auch morphologischer Art sind. Sowohl im experimentellen anaphylaktischen Shock als auch bei diesbezüglichen Krankheitszuständen des Menschen konnten die verschiedensten Leberfunktionsstörungen nachgewiesen werden.

So fanden *Pick* und *Hashimoto* als funktionelle Veränderung während der Antigen-Antikörperreaktion ein vollständiges Fehlen der fermentativen Leistung der Leberzellen. *Park* und *Roth* sahen im anaphylaktischen Shock nach einem kleinen anfänglichen Anstieg ein Aufhören der Gallensekretion. Als morphologische Veränderungen fielen *Apitz* und *Fränkel* beim akuten Shock des Kaninchens neben den obenerwähnten Leberzellveränderungen, die *Apitz* als akuten Hydrops und *Fränkel* als trübe Schwellung bezeichnete, Leberzellnekrosen und eosinophile Infiltrate auf, die aber erst einige Zeit nach dem Shock auftraten. Nach *Apitz* kann auch der protrahierte Shock des Kaninchens zu starker Schwellung der Leberzellen und oft acinozentral gelegenen Leberzellnekrosen neben reaktiver Wucherung histiocytärer Elemente in der Umgebung führen. *Paul* und *Vegh* glaubten bei allergischen Erkrankungen eine hepatocelluläre Schädigung dadurch festgestellt zu haben, daß die Blut-Chlorkurve bei Kochsalzbelastung in gleicher Weise verzögert und verändert ist, wie bei Leberkranken.

Die angeführten Untersuchungen zeigen nicht nur die Wichtigkeit der Leber als aktives, für das Zustandekommen der Antigen-Antikörperreaktion unentbehrliches Organ, sondern lassen auch die Veränderungen, die sie sowohl in ihrer Funktion als auch besonders morphologisch erleidet, deutlich erkennen. Die Stellung der Leber im allgemeinen Stoffwechsel ist bekannt. Eine der wichtigsten Funktionen in diesem Rahmen ist die Speicherung der Kohlehydrate in Form von Glykogen. Welche Beziehungen bestehen nun zwischen der Antigen-Antikörper-

reaktion und dem Glykogenbestand der Leber? Zwar liegen schon Untersuchungen in dieser Richtung von *Manwaring* und Mitarbeitern vor. Sie fanden in der Hundeleber nach vorangehender Abnahme nach 15 Shockminuten ein vollständiges Verschwinden des Glykogens. Um einen Einblick in den Leberglykogenbestand von Tieren zu bekommen, deren Leber nicht so unmittelbar im Brennpunkt des anaphylaktischen Geschehens steht, wie die des Hundes, wurden als Versuchstiere Kaninchen gewählt. Da die Kaninchenleber wie die des Menschen im anaphylaktischen Geschehen eine nur nebengeordnete Rolle spielt, kann man von ihr vielleicht eher einen Rückschluß auf die des Menschen wagen als vom Hunde. Somit dürften an der Kaninchenleber gewonnene Resultate von größerer praktischer Bedeutung sein.

Die durchschnittlich 2600 g wiegende Kaninchen wurden unter genau gleichen Bedingungen in Einzelkäfigen gehalten und immer zu derselben Tageszeit mit einer bestimmten Menge Heu, Hafer und Rüben ernährt. Die Sensibilisierung erfolgte durch viermal wiederholte Gaben von 2 ccm inaktiviertem Schweineserum in Abständen von 4 Tagen. Der Glykogengehalt der Kaninchenleber ist nach *Arnold* leichten Schwankungen unterworfen. Da sich die Menge des in der Leber vorhandenen Glykogens in erster Linie nach dem augenblicklichen Verdauungszustand richtet, und da nach *Külz* 20 Stunden nach der letzten Mahlzeit das meiste Glykogen in der Leber vorhanden ist, kam jedes Tier zu dieser Zeit zur Untersuchung. Auf diese Art konnte die Fehlerquelle, die durch die Schwankungen des Glykogengehaltes der Leber bedingt ist, auf ein Mindestmaß herabgedrückt werden. Acht Tage nach der letzten sensibilisierenden Injektion erhielten die Tiere als Erfolgsdosis 2 ccm Schweineserum je Kilogramm Körpergewicht intravenös. Es wurde darauf geachtet, daß es zu deutlicher Ausprägung der Shocksymptome kam, und diese während der ganzen Dauer der Versuchsperiode bis zum Tode durch Nackenschlag anhielten. Tiere, bei denen dies nicht der Fall war, wurden nicht weiter untersucht. Um einen genauen Einblick in eine evtl. vorliegende Abhängigkeit des Leberglykogenbestandes von der Shockdauer zu bekommen, wurden die Tiere nach verschiedenen Zeiten durch Nackenschlag getötet.

Zum quantitativen Nachweis des Glykogens wurde sowohl eine chemische als auch eine histologische Untersuchung der Leber vorgenommen. Die gemeinsame Berücksichtigung beider Methoden hat verschiedene Vorteile. Die chemische Analyse vermag die vorhandenen Glykogenmengen zahlenmäßig genau zu erfassen. Sie kann jedoch nicht die einzelne Zelle individualisieren, sondern unterwirft das ganze Organ oder Teile von ihm der chemischen Analyse. Dagegen vermag die histologische Methode das Glykogen genau zu lokalisieren, sie versagt jedoch, wenn es sich um sehr geringe Mengen handelt, die aber wieder von der chemischen Methode erfaßt werden können. Die beiden sich gegenseitig kontrollierenden Methoden ergänzen sich also vorzüglich und stimmen nach den Angaben Anderer und auch bei den angestellten Versuchen gut überein. Sofort nach dem Tode des Tieres wurde ein 2 g schweres Leberstück mit einem scharfen Messer unter sorgfältiger Schonung zur chemischen Analyse entnommen. Da das Glykogen in der Gesamtleber gleichmäßig verteilt ist, war die Entnahmestelle gleichgültig. Das

Glykogen beginnt schon unmittelbar nach dem Tode in Dextrose zu zerfallen. Man wird infolgedessen, wenn man sich auf die Bestimmung des Glykogens beschränkt, immer einen zu niedrigen Wert für den tatsächlichen Glykogengehalt bekommen. Um diese Fehlerquellen, die bei direkter Bestimmung des Glykogens nie ganz ausgeschaltet werden können, zu umgehen, wurde die Bestimmung des Gesamttraubenzuckergehalts der Leber gewählt. Da sämtliche Kohlenhydrate während des Lebens in der Leber in Form von Glykogen vorliegen, kann man den nach dem Tode spontan und den nach der anschließenden Hydrolyse aus dem Glykogen entstehenden Traubenzucker mit dem Glykogenbestand der Leber während des Lebens identifizieren.

Die Hydrolyse und Enteiweißung des 2 g schweren Leberstückchens wurde nach der von *Haarmann* angegebenen Methode ausgeführt und anschließend der Dextrosegehalt nach *Bertrand* bestimmt. Für die histologische Kontrolluntersuchung wurde unmittelbar nach dem Tode des Tieres noch vor der Herausnahme für die chemische Bestimmung ein entsprechend großes Leberstückchen sofort in absoluten Alkohol gelegt. Die Weiterbehandlung geschah nach den Angaben, die *Klestadt* für die kombinierte Celloidin-Paraffineinbettung macht.

Die Leberuntersuchung 5 normaler nicht vorbehandelter längere Zeit unter den obengenannten Bedingungen gehaltener Kaninchen ergab einen Glykogengehalt, der zwischen 6,0 und 5,7 g-% schwankte und durchschnittlich 5,8 g-% betrug. In den nach *Best* gefärbten Präparaten sind sämtliche Zellen eines Leberläppchens vollständig mit Glykogen in Form von größeren und kleineren Schollen, Körnern und Tropfen von bald runder bald eckiger Form angefüllt. Sehr deutlich war in allen Präparaten die gegenüber der Peripherie dichtere Ablagerung in den zentroacinarischen Bezirken. Hier lagen die Schollen dicht bei dicht, so daß fast der Eindruck einer homogenen Ausgießung der Zelle mit Glykogen entstand, die nur von dem Kern unterbrochen wurde. In den Zellen der Läppchenperipherie lagen die Schollen bedeutend lichter und in größeren Abständen nebeneinander. Zwischen ihnen war ein feines weißes Netzwerk sichtbar, das durch die glykogenfreien Räume der Zelle gebildet wurde. Auch innerhalb einer Zelle war das Glykogen nicht immer gleichmäßig gelagert. Oft konnte man es in Halbmondform an einer Zellseite finden, doch wurde dabei nicht die der V. centralis zugewandte Zellseite bevorzugt, wie es *Barfuth* angibt, die angetroffenen Halbmondbildungen lagen vielmehr vollkommen regellos und ohne Orientierung zu einem bestimmten Punkt den Zellwänden an. Die Kerne waren stets frei von Glykogen. Auch extraepithelial konnte es in keinem Falle beobachtet werden. Das durchschnittliche Lebergewicht der Normaltiere betrug 53,6 g.

Um einen etwa vorliegenden Einfluß der subcutanen bzw. intravenösen Gaben von Schweineserum bei der Sensibilisation oder bei

der Applikation der Erfolgsdosis auf den Glykogenbestand festzustellen, wurde sowohl die Leber 5 sensibilisierter als auch 8 mit einer einmaligen intravenösen Injektion von 10 ccm Schweineserum behandelter Kaninchen untersucht. Letztere wurden in Abständen von 1 Min., 5 Min., 10 Min., 20 Min. usw. bis 60 Min. nach erfolgter Injektion getötet. Ein Einfluß auf die Menge des Leberglykogens ließ sich weder mit der chemischen noch mit der histologischen Methode erbringen. Der maximale Glykogengehalt betrug bei den sensibilisierten Tieren 6,0 g-%, der minimale 5,8%-g. Durchschnittlich waren 5,9 g-% vorhanden. Die Verteilung und Menge des Glykogens innerhalb eines Lobulus und der einzelnen Zelle unterschied sich in nichts von der der Normaltiere. Das durchschnittliche Lebergewicht der sensibilisierten Tiere betrug 59 g. Auch die mit einer einmaligen intravenösen Injektion behandelten und nach verschiedenen Zeiten getöteten Tiere enthielten gleichviel Glykogen wie die Normaltiere. Es waren hier durchschnittlich 5,7 g-% vorhanden. Änderungen der topographischen Lage des Glykogens innerhalb eines Lobulus oder einer Zelle wurden auch hier nicht beobachtet. Das durchschnittliche Lebergewicht entsprach dem der Normaltiere.

Um einen genauen Einblick in das Verhalten des Glykogens bei zunehmender Dauer des anaphylaktischen Shocks zu erhalten, wurde dieser von 1 Min. 30 Sek. bis zu 60 Min. mit entsprechenden Zwischenstufen ausgedehnt. Zur gegenseitigen Kontrolle blieben jedesmal 2 Tiere gleichlange Zeit dem Shock unterworfen. Da nach *Manwaring* der Höhepunkt der Antigen-Antikörperreaktion 15 Min. nach erfolgter, Reinjektion erreicht ist und nach *F. I. O'Neill* und Mitarbeitern nach dieser Zeit kein Glykogen in der Hundeleber mehr nachweisbar ist, blieben nicht nur 2 sondern 5 Tiere solange dem Shock unterworfen, um Veränderungen im Glykogenbestand der Leber während dieses Zeitraums besonders genau erfassen zu können. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in folgenden Tabellen zusammengefaßt.

Die Betrachtung der Tabellen zeigt, daß zwischen den Ergebnissen zweier gleichlang im Shock gehaltener Kaninchen kein wesentlicher Unterschied besteht, der größte ergab sich beim 3 und 4 Minutentier. Hier beträgt er je 0,3 g-%. Praktisch fällt diese bei 2 Kaninchenpaare beobachtete etwas größere Differenz nicht ins Gewicht, da der Unterschied zwischen 2 verschieden lange Zeit im Shock gehaltener Kaninchen größer als 0,3 g-% ist.

Der Glykogengehalt der Leber des $1\frac{1}{2}$ Minutentieres liegt mit 6,4 bzw. 6,2 g-% durchschnittlich um 0,5 g-% höher als der des Normaltieres. Schon die 3 Min. im Shock gehaltenen Kaninchen weisen mit 5,2 und 5,5 g-% einen gegenüber der Norm um 0,45 g-% verminderten Leberglykogengehalt auf. Dieser sinkt nun kontinuierlich mit zunehmender Shocklänge bis zur 30. Min. ab. Er beträgt hier nur noch 2,0 g-%

durchschnittlich, das sind 4,0 g-% weniger als es der Norm entspricht. Zu einem weiteren Absinken kommt es bei gleichbleibender Intensität des Shocks trotz Verlängerung seiner Dauer beim Kaninchen nicht mehr. Ein Absinken bis auf ein Nullpunkt, wie es *Man-
waring* und Mitarbeiter bei Hunden beobachteten, trat in unseren Versuchen nicht ein. Dies mag wohl in der verschiedenen Stellung der Leber der beiden Tiere im anaphylaktischen Geschehen seinen Grund haben. Eine Verlängerung der Antigen-Antikörperreaktion über 30 Min. hinaus führt zu einem langsamen Wiederanstieg des Glykogens. In der 45. Min. sind in der Leber durchschnittlich schon wieder 2,4 g-% vorhanden, also fast soviel wie in der 20. Min. und nach 60 Min. enthält sie bereits 3,1 g-%.

Tabelle 1.

Lfd. Nr.	Shockdauer in Min.	Glykogengehalt in g	Lebergewicht in g	Tiergewicht in g
1	0	5,8	53,6	2600
2	1,5	6,4	84	2400
3	1,5	6,2	56	2600
4	3	5,2	44	2800
5	3	5,5	50	2600
6	4	5,1	60	2800
7	4	5,4	84	3100
8	6	4,9	57	2280
9	6	4,7	74	2620
10	9	3,8	60	2340
11	9	3,9	58	2400
12	12	3,6	61	2270
13	12	3,7	70	2800
14	20	2,8	68	2600
15	20	2,6	72	3200
16	30	2,1	56	2300
17	30	1,9	62	2600
18	45	2,4	52	2400
19	45	2,4	60	2200
20	60	3,0	72	2500
21	60	3,2	70	3100

enthält sie bereits 3,1 g-%. Dies entspricht dem Leberglykogengehalt der 17. Shockminute. Der Wiederanstieg geht also bedeutend langsamer vor sich als der

Shockdauer 15 Minuten.

1	15	3,2	74	2400
2	15	3,1	72	2800
3	15	2,8	72	2800
4	15	3,3	80	3200
5	15	3,4	79	3100

Schwund des Glykogens. Die folgende graphische Darstellung, die den Glykogengehalt der Leber als Funktion der Shockdauer wiedergibt, läßt die geschilderten Verhältnisse besonders deutlich erkennen.

Nach einem anfänglichen kurzen Anstieg bis zu 1½ Shockminuten nimmt mit zunehmender Shockdauer der Glykogengehalt der Kaninchenleber bis zur 30. Min. gleichmäßig ab. Nach diesem Tiefstand steigt er langsam wieder an. Dabei wird die Langsamkeit des Wiederanstiegs durch den nur flach ansteigenden Schenkel der Kurve deutlich zur Darstellung gebracht, während die Schnelligkeit der Abnahme durch den steil abfallenden Schenkel ausgedrückt wird.

Mit diesen durch chemische Analyse gewonnenen Resultaten stimmen die Befunde an den nach *Best* gefärbten Präparaten vollständig überein. Das 1½ Minutentier zeigt eine strotzend und mehr als die Normaltiere mit Glykogen gefüllte Leber. Sämtliche Zellen eines Lobulus sind mit Glykogen vollgepfropft, so daß kaum ein Zwischenraum zwischen den

Glykogenkörnern, die hier meist als Tropfen und Kugeln auftreten, erkannt werden kann. Peripherie und Zentrum des einzelnen Läppchens sind gleichmäßig angefüllt, wie es nach *Arndt* bei besonders reichlich mit Glykogen gefüllten Lebern charakteristisch ist. Die Leberzellen sind schon mit der *Bests*chen Färbung erkennbar stark geschwollen, die Capillaren kaum zu erkennen. Mit zunehmender Shockdauer verringert sich der Glykogengehalt zuerst in der Läppchenperipherie. Hier wird die Glykogenmenge in den einzelnen Zellen immer lichter. Seine Struktur wird zuerst in der Peripherie immer feiner und nähert sich von der

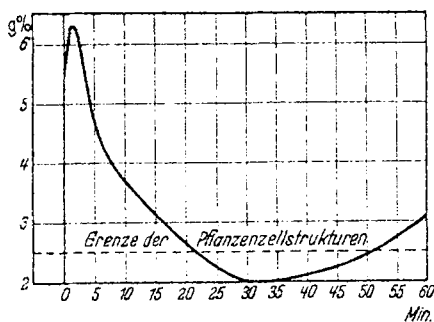


Abb. 1. Graphische Darstellung der Abhängigkeit des Leberglykogengehalts von der Dauer des anaphylaktischen Shocks. Abszisse: Zeit in Min., Ordinate: Glykogengehalt in g-%. Horizontale gestrichelte Linie: Untere Grenze der deutlich sichtbaren Pflanzenzellstrukturen der Leberzellen.

grobkörnigen der feingranulären Form. Auch das Läppchenzentrum zeigt gegenüber dem Normaltier eine Abnahme seines Glykogengehalts, jedoch ist diese nicht so imposant wie in der Peripherie. Bei einem Leberglykogengehalt von 3,8 g-%, der einem 9 Minutentier entspricht, sind zum ersten Male in der Läppchenperipherie einzelne vollständig glykogenfreie Zellen anzutreffen, andere Zellen enthalten hier nur noch kleine Körnchen und Granula Glykogen. Der weit-aus größte Teil des Lobulus ist jedoch noch mit Glykogen angefüllt, das in seiner Menge zur

Zentralvene hin zunimmt, jedoch gegenüber dem 6 Minutentier deutlich vermindert ist. Sehr deutlich ist die Formveränderung des Glykogens von der Zentralvene zur Läppchenperipherie in diesen Präparaten zu verfolgen. Dicht an der Zentralvene bildet es große Körner und Schollen, die nach außen hin immer feiner werden und schließlich in der Peripherie nur noch kleine Stäubchen darstellen. Bei einem Leberglykogengehalt von 3,6 und 3,2 g-%, die beim 12 bzw. 15 Minutentier gefunden wurden, finden sich besonders beim letzteren breite fast glykogenfreie Zonen in den peripheren Läppchenanteilen, in denen vereinzelte Leberzellen noch wenig feine Glykogenstäubchen enthalten. Zahlreiche Zellen sind glykogenfrei. Im Läppchenzentrum ist noch reichlich Glykogen enthalten, das bei einem Leberglykogengehalt von 3,1 g-% noch etwas mehr als die Hälfte des Lobulus einnimmt. Der Übergang zwischen glykogenreichen und glykogenarmen Läppchenanteilen ist fließend. Der niedrigste Glykogengehalt wurde mit der chemischen Methode in der Leber der Tiere gefunden, die 30 Min. im Shock gehalten wurden. Dem entsprechen auch die histologischen Bilder. Der größte Teil des Läppchens ist vollständig glykogenfrei.

Um die Zentralvene herum sieht man 3—4 Zellagen dicht mit feingranuliertem Glykogen gefüllt. Weiter zur Peripherie nimmt der Glykogengehalt der Zellen rapide ab. In den glykogenfreien Abschnitten, die mehr als $\frac{3}{4}$ des Lobulus einnehmen, sind ganz vereinzelte nur sehr wenig, Glykogen enthaltende Zellinseln sichtbar. Infolge der Weite der Capillaren haben die noch glykogenhaltigen Leberzellbalken die Form eines kurzstrahligen Sterns angenommen, dessen Mittelpunkt die V. centralis ist. Der Übergang zu den glykogenlosen Läppchenabschnitten ist auch hier allmählich. Die Intensität der Glykogenspeicherung nimmt in allen Präparaten von der Peripherie zum Läppchenzentrum hin ab.

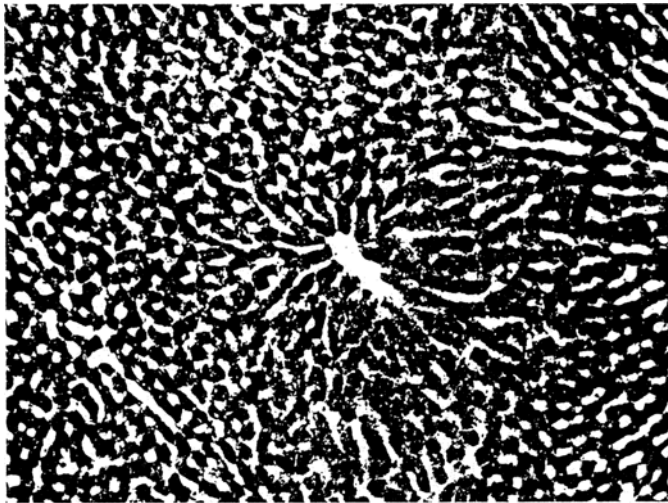


Abb. 2. *Bestsche* Glykogenfärbung. Leber des $1\frac{1}{2}$ Mön. im Shock gehaltenen Kaninchens. Sämtliche Leberzellen prall mit Glykogen gefüllt. Enge Zentralvenen. 125mal.

Wird das Kaninchen länger als 30 Min. im Shock gehalten, so wächst der Glykogengehalt des Leberläppchens wieder. Der Ansatz erfolgt im Lobuluszentrum, das Glykogen nimmt zur Peripherie hin zu. Nach 60 Schockminuten ist schon wieder mehr als die Hälfte des Leberläppchens mit Glykogen gefüllt. Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, daß der Glykogenschwund während des anaphylaktischen Shocks in der Peripherie beginnt und bei zunehmender Shockdauer zentroacinar fortschreitend immer größere Läppchenbezirke befüllt. Nach der 30. Shockminute beginnt der Ansatz im Zentrum. Hier fand sich auch bei allen Tieren die Hauptmenge des Glykogens. Diese zentrale Lagerung trat um so deutlicher hervor, je weniger Glykogen die Leber besaß. Glykogenabnahme und Ansatz im Leberläppchen verhalten sich also im anaphylaktischen Schock genau so, wie es von *Hoffmann*, *Barfuth*, *Miyauchi* und *Arndt* unter physiologischen Bedin-

gungen und von *Klestall* nach einer protrahierten Hungerperiode und nachfolgender reichlicher Ernährung beobachtet wurde. In allen Präparaten mit gegenüber der Norm verringertem Glykogengehalt fand sich bis zur 30. Schockminute zunehmend und dann wieder abnehmend extraepithaliales Glykogen, meist in den Sternzellen, in den *Dissessen*schen Räumen und in den Zellen der *Glissonschen* Dreiecke.

Das Verhalten des Leberglykogens des Kaninchens während des anaphylaktischen Shocks unterscheidet sich von dem des Hundes,

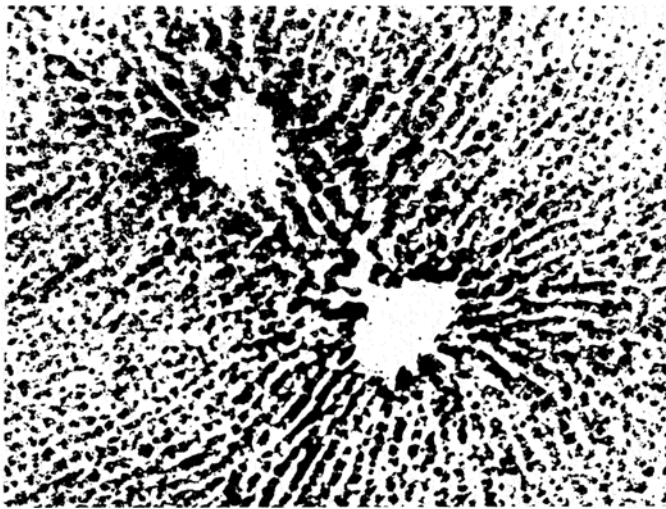


Abb. 3. *Bestsche* Glykogenfärbung. Leber des 30 Min. im Shock gehaltenen Kaninchens. Nur noch zentroacinar einige glykogenhaltige Leberzellen. Der größte Teil des Lobulus ist glykogenfrei. Kontinuierlich langsame Glykogenabnahme vom Zentrum zur Peripherie. Weite Zentralvenen. 125mal.

wie es von *Manwaring* und Mitarbeitern mitgeteilt wird, dadurch, daß es beim Kaninchen nach einer anfänglichen Steigerung zu einer der Länge des Shocks teilweise parallel gehenden Abnahme des Leberglykogengehalts auch schon nach $1\frac{1}{2}$ Min. kommt, während die Hundeleber bis zur 6. Min. noch regelrecht glykogenhaltig ist. Erst in der 10. Min. findet sich ein Glykogengehalt von 4,2 g-% gegen 4,7 g-% beim Kaninchen, der in der 15. Min. auf Null sinkt, wogegen das Kaninchen in 5 untersuchten Fällen dann noch durchschnittlich 3,2 g-% besitzt. Eine vollständig glykogenfreie Leber ist beim Kaninchen durch den anaphylaktischen Shock gar nicht zu erreichen. Auch liegt der Tiefstand im Glykogengehalt nicht bei 15 Min., die nach *Manwaring* den Höhepunkt des anaphylaktischen Shocks darstellen, sondern mit 2,0 g-% bei 30 Min. Shockdauer. Ähnlich wie in den Versuchen von *Manwaring* und Mitarbeitern steigt der Glykogengehalt, nachdem er

seinen tiefsten Punkt erreicht hat, langsam wieder an. Eine Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten liegt sicher darin, daß die Leber für den Hund das eigentliche Shockorgan darstellt, während sie für das Kaninchen nur eine den Lungen nebengeordnete Rolle spielt.

Gleichlaufend mit der Änderung des Glykogenbestandes gehen die Veränderungen der Leberzellstrukturen einher, die besonderer Beachtung bedürfen. Daß die glykogenetische Hyper- bzw. Hypoaktivität der Leber unter anderen Versuchsbedingungen Veränderungen der Zellstruktur bewirken, ergibt sich schon aus Beschreibungen, die andere Autoren vor mir geliefert haben. Infolge der kontinuierlichen und ganz gleichmäßigen Abnahme des Leberglykogengehalts im Verlaufe des anaphylaktischen Shocks von einem über die Norm erhöhten bis zu einem sehr geringen Gehalt an Glykogen, war es jedoch möglich unter gleichzeitiger chemischer Kontrolle der Menge desselben alle Phasen dieser Zellstrukturveränderungen genau zu beobachten. Gerade bei der Frage der Abhängigkeit des Aussehens der Leberzelle von dem Glykogengehalt der Leber bewährt sich die Kombination von chemischer und histologischer Untersuchung vortrefflich. Die Präparate waren mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Im Präparat des mit 6,4 g-% am meisten Glykogen in der Leber enthaltenden Tieres zeigen die Leberzellen äußerst scharfe und dicke Konturen, die aussehen, als ob sie mit dem Bleistift gezogen wären. Die Zellen haben polygonale Form und erscheinen hochgradig vergrößert und geschwollen. Im Innern der einzelnen Zelle bemerkt man ein sich nach allen Richtungen ausbreitendes etwas knotiges Netzwerk, in dessen Maschen eine homogene, durchsichtige, glasartig glänzende Substanz vorhanden war. Das Protoplasma zeigt keine Körnelung. Der ziemlich blasse Kern, von dem jede Zelle einen oder auch zwei besitzt, erscheint gegenüber der Norm nur wenig vergrößert, seine Struktur ist etwas aufgelockert, der Nucleolus ist deutlich erkennbar. Infolge der hochgradigen Schwellung der Leberzellen sind die Capillarwände fest aufeinandergepreßt. Ihr Lumen ist zum weitaus größten Teil nicht mehr erkennbar. Die vereinzelt zwischen den Parenchymzellen verstreuten Sternzellen, die unversehrt sind, lassen in ihrer Anordnung noch den Verlauf der Capillaren und die Grenzen der einzelnen Leberzellbalken erkennen. Nur im Zentrum ganz weniger Läppchen ist noch ein nur spaltförmiges Capillarlumen erkennbar, das aber nach zwei bis drei Zellbreiten von der V. centralis aus gerechnet wieder verschwindet. Infolge des Fehlens einer deutlichen Leberzellbalkenstruktur liegen die Parenchymzellen wie die Steine eines Mosaiks ohne Zwischenräume nebeneinander. Dadurch und infolge der überaus deutlichen Zellgrenzen zeigt die Leber ein wabiges Bild. Der durch die Zellschwellung hervorgerufene Druck innerhalb des Parenchyms läßt es sich sogar teilweise polsterförmig in das Lumen der Zentralvenen hinein vorwölben, wodurch

es zu einer geringen Einengung derselben kommt. Sicher sind 6,4 g-% noch nicht das Maximum an Glykogen, das die Leber aufnehmen kann, so daß man bei einem höheren Gehalt noch stärkere Grade der Strukturveränderungen der Leberzellen und des Lobulus erwarten darf. *Apitz* und *Fränkel* beobachteten im akuten Schock des Kaninchens ebenfalls diese wabig geschwollenen Leberzellen. Unter dem Eindruck der Ergebnisse *Manwarings* und Mitarbeiter dachte *Apitz* nicht an einen durch spezifisch anaphylaktische Zustände hervorgerufenen übernormalen Glykogengehalt derselben, sondern bezeichnete diese Leberzellveränderung als akuten Hydrops, die er auf eine Störung ihres Wasserhaushaltes zurückführte. *Fränkel* erklärte sich seine Befunde durch eine trübe Schwellung der Leberepithelien. Man muß um so mehr annehmen, daß die Tiere, bei denen *Apitz* beschriebenen Zellveränderungen fand, nach einem kurzen anaphylaktischen Shock starben, da er sie nur bei etwas mehr als der Hälfte der untersuchten Tiere sah. Die Erklärung ergibt sich jetzt zwanglos aus einem im Beginn der Antigen-Antikörperreaktion gesteigerten Leberglykogengehalt. Ein Glykogengehalt von 5,6 und 5,2 g-%, der einem Normaltier oder einem 3 Minutentier entspricht, läßt ebenfalls noch eine sehr deutliche Pflanzenzellstruktur erkennen, jedoch sind die Zellen kleiner geworden, nicht mehr so durchsichtig und haben ein etwas flockigeres Protoplasma. Die mosaikartige Lagerung ist im Zentrum der Läppchen verschwunden, denn die Capillaren haben sich vom Zentrum bis in die Mitte der Läppchen hinein wieder geöffnet. In der Peripherie sind sie noch zusammengedrückt. Mit weiter abnehmendem Glykogengehalt verschwindet die Pflanzenzellstruktur immer mehr, das glasige helle Aussehen des Protoplasmas macht einem dunkleren fein gekörnten Platz. Die Zeichnung des Spongiosaplasmanetzes verwischt sich mehr und mehr. Der Kern wird kompakter und kleiner. Infolge der Größenabnahme der Zellen öffnen sich die Kapillaren immer weiter, bis sie bei einem Glykogengehalt von 4,9 g-% wieder bis zur Peripherie hin vollständig offen sind. Bei einem Leberglykogengehalt von 2,8 g-% sind nur noch im Zentrum des Läppchens ganz wenige Zellen mit scharfen Konturen vorhanden. Alle anderen Zellen gehen ohne deutliche Grenze ineinander über. Enthält die Leber noch 2,1 oder 1,9 g-% Glykogen, so ist das Protoplasma ihrer Zellen, die bedeutend kleiner als normal sind, vollständig feingekörnt und ganz dunkel. Die Zellen zeigen auch im Lobuluszentrum keine scharfen Konturen mehr, so daß die Leberzellbalken fast wie ein Syncytium mit vielen Kernen erscheinen. Die Capillaren sind sehr weit. Beim folgenden Wiederanstieg des Glykogens auf 2,4 und weiter auf 3,2 g-% nehmen die Leberzellen langsam wieder die oben beschriebenen Strukturen an. Die Änderungen im Aussehen der Leberzellen gehen also vollständig mit dem Leberglykogengehalt konform. Bis zu einem Leberglykogengehalt von 2,8 g-% sind die Pflanzenzellstrukturen deutlich erkennbar,

enthält sie aber nur 2,1 g-% so ist die Zellmembran verschwunden und die Leberzellbalken zeigen ein syncytiales Aussehen. Die Grenze deutlicher Konturzeichnung muß also zwischen 2,8 und 2,1 g-% angenommen werden und dürfte wegen der geringen Menge der bei 2,8 g-% noch vorhandenen Pflanzenzellstrukturen sicher näher bei 2,8 als bei 2,1 g-% vermutlich bei 2,5 g-% liegen. Diese Grenze ist in der obigen Kurve durch eine horizontale Linie angedeutet. Der Leberglykogengehalt muß also erst ein gewisses Maß, beim Kaninchen 2,5 g-% überschreiten, ehe ihre Zellen eine pflanzenzellähnliche Form annehmen. Die einzelne

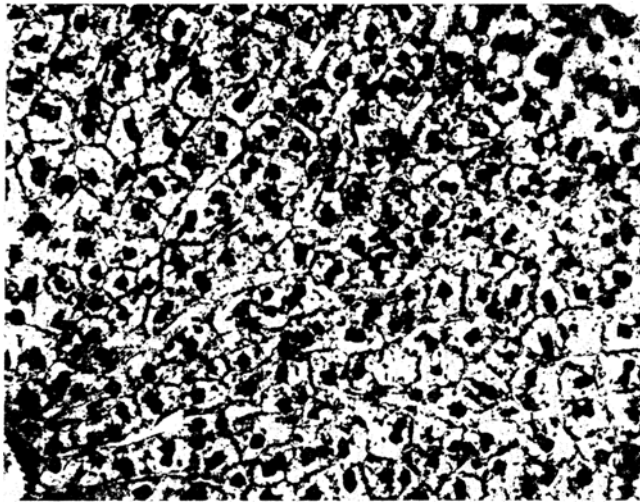


Abb. 4. Hamatoxylin-Eosin. Leber des 1½ Min. im Shock gehaltenen Kaninchens. Glykogengehalt 6,4 g-%. Stark vergrößerte Leberepithelien mit deutlichen Zellgrenzen und hellem wabigen Protoplasma. Zellkerne vergrößert. Capillaren zusammengedrückt und kaum erkennbar. 260mal.

Zelle darf sogar noch etwas mehr Glykogen enthalten, da ja auch die mit Glykogen noch verhältnismäßig reichlich beladenen Zellen des Läppchenzentrums bei einem Gesamtglykogengehalt der Leber von 1,9 bzw. 2,1 g-% keine Pflanzenzellstrukturen mehr aufweisen.

Welche Folgerungen lassen sich aus der Veränderung des Glykogenbestandes der Leber während der Antigen-Antikörperreaktion ziehen?

Durch Untersuchungen von *Best* und von *Fichera* ist bekannt, daß erhöhter Glykogengehalt einer Zelle mit einer gesteigerten Funktion und erhöhtem Stoffwechsel derselben einhergeht, während erniedrigter Glykogenbestand auf eine verringerte vitale Zelltätigkeit schließen läßt. Vor der Nekrose einer Zelle nimmt ihr Glykogengehalt immer mehr ab, er verschwindet vollständig, sobald Protoplasma- und Kernalterationen auftreten (*Gierke, Fichera*). Das Erscheinen von Glykogen in Elementen, die normalerweise keines besitzen oder ihr vermehrtes

Auftreten da, wo es schon normalerweise vorhanden ist, ist nach *Best* die Folge der Reaktion des Gewebes gegen eine entzündliche oder toxische Schädigung, die die betreffende Zelle zu ihrem Schutze vornehmen. Der jeweilige Glykogenbestand einer Zelle kann somit geradezu als Indicator ihrer vitalen Leistungsfähigkeit aufgefaßt werden. Zahlreiche pathologisch-anatomische und klinische Beobachtungen lassen die Annahme eines direkten Einflusses der Antigen-Antikörperreaktion auf die Zellen parenchymreicher Organe auch unabhängig von einer Mitbeteiligung der Gefäße als gesichert erscheinen. Der ganz im Beginn

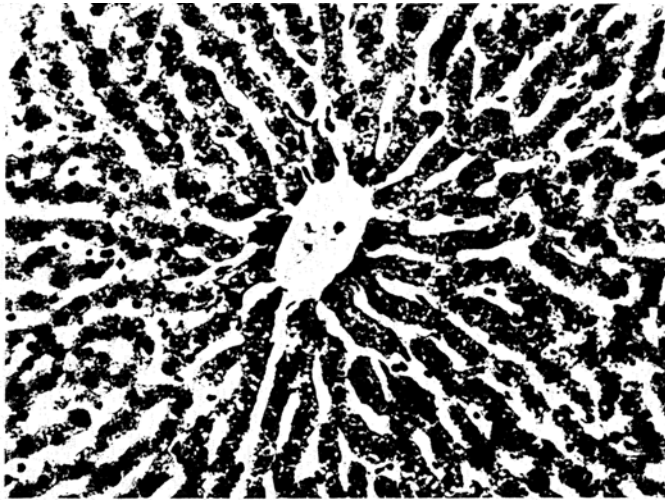


Abb. 5. Hämatoxylin-Eosin. Leber des 30 Min. im Shock gehaltenen Kaninchens. Glykogengehalt 1,9 g.-%. Leberzellen und ihre Kerne klein mit körnigem dichten Protoplasma. Zellgrenzen nicht erkennbar, fast syncytiales Aussehen der Leberzellbalken. Capillaren sehr weit. 260mal.

des anaphylaktischen Shocks gegenüber der Norm erhöht gefundene Leberglykogengehalt läßt somit darauf schließen, daß sich die Leberzellen während dieser Zeit in einem Zustand erhöhter Lebensäußerung befinden. Mit dieser Annahme stimmen die Befunde von *Park* und *Roth* überein, die im Beginn des anaphylaktischen Shocks einen Anstieg der Gallensekretion beobachteten, der nach einiger Zeit wieder unter die Norm abfiel. Die Leberzellen verhalten sich also ganz im Beginn des anaphylaktischen Shocks ähnlich wie andere Zellen des Organismus, die auf eine schließlich zu ihrem Untergang führende exogene oder endogene Schädigung mit einer anfänglichen Steigerung ihrer Lebensvorgänge antworten. Der nach $1\frac{1}{2}$ Min. einsetzende und bis zur 30. Min. anhaltende Glykogenschwund ist der Ausdruck einer zunehmenden Abnahme der vitalen Leistungen der Leberzellen. Mit zunehmendem Schwund des Glykogengehalts fällt auch der Schutz, den das Glykogen

den Zellen bietet, weg, so daß sie den schädigenden Einflüssen der Antigen-Antikörperreaktion in erhöhtem Maße ausgesetzt sind. Dadurch erklärt sich die überaus schnelle Abnahme der vitalen Leistungen der Leberzelle gemessen an ihrem Glykogengehalt. Die Anfangsphase der Antigen-Antikörperreaktion ist also für die Leber am gefährlichsten, da sie infolge Fehlens ihres natürlichen Schutzes, nämlich des Glykogens, Schädigungen in besonders hohem Maße ausgesetzt ist. Zu Chondriolysen und Zellnekrosen, wie sie von *Hajos* und *Nemeth*, *Martin* und *Croizat*, *Apitz* und *Wätgen* bei Tieren gefunden wurden, die die Erfolgsinjektion eine Zeitlang überlebten, kam es nach 30 Min. Shockdauer noch nicht. Der Glykogengehalt der Leberzellen und ihre vitale Tätigkeit erholen sich vielmehr bei weiterer Shockdauer langsam wieder. Eine eindeutige Erklärung, warum es zu diesen Zellnekrosen kommt, kann auf Grund der angestellten Versuche nicht gegeben werden. Vielleicht werden im Beginn der Antigen-Antikörperreaktion schon einzelne Zellen nach Verlust des größten Teils ihres schützenden Glykogengehalts so stark geschädigt, daß sie sich an der Erholungsphase nicht mehr beteiligen können. Sicher ist, daß die Leberzellen im Verlaufe der an ihnen direkt angreifenden Antigen-Antikörperreaktion geschädigt werden und wie alle geschädigten Zellen ihre glykopektische Eigenschaft verlieren. Dabei werden die peripheren Zellen des Leberläppchens zuerst und in erhöhtem Maße betroffen. Auch das bis zur 30. Shockminute in erhöhtem Maße in Erscheinung tretende extraepitheliale Glykogen ist nach *Arndt* ebenfalls als ein Ausdruck unmittelbarer Zellschädigung zu werten. Der Anteil der während des Shocks auftretenden Muskelkrämpfe und der Anoxämie für den Leberglykogenschwund kann nach *Miyauchi* nur sehr gering sein. Er fand z. B. nach 2 Stunden anhaltenden Strychninkrämpfen nur einen ganz minimalen Glykogenverlust der Leber. Die durch den verminderten Glykogengehalt sichtbar gemachte Leberzellschädigung zusammen mit den später auftretenden Nekrosen lassen die Annahme *Eppingers*, daß der Icterus catarrhalis wenigstens in einigen Fällen und die sich daraus machmal entwickelnden Lebercirrhosen allergischer Genese sind, berechtigt erscheinen.

Von zahlreichen Untersuchern wurden im Verlaufe der Antigen-Antikörperreaktion beim Menschen und bei den verschiedensten Versuchstieren Änderungen im Blutzuckerspiegel beobachtet, die sich mit den Veränderungen im Leberglykogengehalt vollständig decken. Der Glykogenabnahme im Beginn des anaphylaktischen Shocks entspricht der Anstieg des Blutzuckers, den *Okamoto*, *Dszinich* und *v. Pely* beim Kaninchen beobachteten. *Zunz* und *La Barre* fanden beim Meerschweinchen, *La Barre* und *Hartog* beim Hunde im anaphylaktischen Shock erhöhten Dextrosegehalt des Blutes. Auch beim Menschen wurde im asthmatischen Anfall von *Dszinich* und *v. Pely* Hyperglykämie gefunden. Die Steigerung des Blutzuckers kann nach *Sinaj* bis zu 40% des Aus

gangswertes betragen. Der langsame Wiederanstieg des Leberglykogens findet sich Analogon in einer nach einer anfänglichen Hyperglykämie auftretenden Hypoglykämie, wie sie von *Zunz* und *La Barre* im anaphylaktischen Shock des Meerschweinchens beobachtet wurde. Von *Eiselsberg* fand 2 Stunden nach anaphylaktischen Anfällen bei nutritiver Allergese spontane Hypoglykämie und deutete sie als Spätsymptom des anaphylaktischen Shocks. Auch *Karpatschewsky* sah bei Allergikern häufig Hypoglykämie. Diese experimentellen und klinischen Beobachtungen finden ihre volle Bestätigung durch die angestellten Leberuntersuchungen.

Zahlreiche experimentelle Untersuchungen der letzten Jahre, von denen nur *Seguin* und *D'Arrac*, *Dwoleitzkaja Barischewa* und *Goldberg* genannt werden sollen, haben gezeigt, daß der Traubenzucker eine ausgesprochen antiallergische Wirkung entfaltet. Auch von klinischer Seite wird die günstige Wirkung von Glucosedarreichung besonders in Verbindung mit Insulingaben betont (*v. Eiselsberg*, *Gutmann*, *Urbach*). Die Zuckerausschüttung aus der Leber während der Antigen-Antikörperreaktion kann also als Selbsthilfe des Organismus gegen die durch sie auftretenden Schädigungen angesehen werden. Diese Selbsthilfe geht allerdings auf Kosten der Leber und kann zu irreversiblen Schädigungen derselben führen, wie es die später auftretenden Nekrosen beweisen. Der Gesamtorganismus wird jedoch durch die Hyperglykämie in seiner Abwehr gegen die Auswirkungen des anaphylaktischen Shocks unterstützt. Steigert man diese Hyperglykämie durch Zufuhr von Traubenzucker noch, so wirkt man einmal durch Dämpfung der Antigen-Antikörperreaktion günstig auf den Gesamtorganismus ein und bewahrt ferner die Leber vor einer zu großen und raschen Zuckerausschüttung. Ja man zwingt sie durch das erhöhte Zuckerangebot, besonders in Verbindung mit Insulin, zu erhöhtem Glykogenansatz. Damit erhält man nicht nur ihren natürlichen Schutzfaktor, sondern erhöht ihn sogar noch, so daß sie gegenüber den Einflüssen des anaphylaktischen Shocks widerstandsfähiger ist.

Zusammenfassung.

Es wurden auf experimenteller Grundlage die Beziehungen des Glykogengehalts und der Zellstruktur der Kaninchenleber zur Dauer des anaphylaktischen Shocks untersucht und dabei folgende Ergebnisse gefunden:

- 1, Ganz im Beginn der Antigen-Antikörperreaktion steigt der Leberglykogengehalt über die Norm an und fällt danach bis zur 30. Shockminute steil ab. Ein vollständiges Verschwinden des Glykogens tritt beim Kaninchen im Gegensatz zum Hund nicht ein. Der Glykogengehalt steigt vielmehr nach der 30. Shockminute langsam wieder an.

2. Die Antigen-Antikörperreaktion führt ganz im Beginn zu einer Aktivierung der Leberzelltätigkeit gemessen an ihrem Glykogengehalt. Diese sinkt nach $1\frac{1}{2}$ Minuten Shockdauer rasch bis auf einen Tiefpunkt ab und erholt sich bei gleichbleibender Intensität des Shocks nach der 30. Min. wieder. Ursache des Glykogenschwundes ist eine verminderte glykopektische Fähigkeit der Leberzelle.

3. Die glykogenreiche Leber zeigt deutliche Pflanzenzellstrukturen, die glykogenarme fast syncytiale Leberbalken. Die Veränderungen der Zellstrukturen gehen mit dem Glykogengehalt parallel. Die Grenze der eben noch sichtbaren Pflanzenzellstrukturen liegt bei einem Leberglykogengehalt von 2,5 g-%. Die schon von anderen Autoren während des akuten anaphylaktischen Shocks beobachteten Leberzellveränderungen, die von ihnen als trübe Schwellung oder akuter Hydrops bezeichnet wurden, finden ihre Erklärung in einem gesteigerten Glykogengehalt der Zellen.

Die Änderungen im Glykogenbestand der Leber stimmen mit den Schwankungen des Blutzuckers bei anaphylaktischen Zuständen überein. Der günstige Einfluß der Zuckertherapie beruht offenbar 1. auf der direkt antianaphylaktischen Wirkung des Traubenzuckers und 2. auf ihrem das Glykogen als natürlichen Schutzfaktor der Leberzellen bewahrenden und noch vermehrenden Einfluß.

Schrifttum.

- Apitz*: Virchows Arch. **289**, 46 (1933). — *Arndt*: Virchows Arch. **253**, 254 (1924). — *Arnold*: Virchows Arch. **193**, 174 (1908). — *Barjuth*: Arch. f. mikr. Anat. **25**, 299 (1885). — *Berger*: Lehrbuch der Allergie. Leipzig: Georg Thieme. 1940. S. 63. — *Best*: Beitr. path. Anat. **33** (1903). — *Dwoletzka*, *Barischewa* und *Goldberg*: Z. Immun.forsch. **66**, 485 (1930). — *Dzsinich* und v. *Pely*: Klin. Wschr. **1935 II**, 1499. — *Eiselsberg*, v.: Med. Klin. **1933 II**, 1304. — *Eppinger*: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Bd. 67, S. 224. 1923. — *Fichera*: Beitr. path. Anat. **36** (1904). — *Fränkel*: Krkh.forsch. **2**, 335 (1926). — *Gutmann*: Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1429. — *Huarmann*: Biochem. Z. **296**, 35 (1938). — *Hajos* u. *Nemeth*: Dtsch. Arch. klin. Med. **45**, 513 (1925). — *Hoffmann* u. *Bock*: Virchows Arch. **56**, 1872. — *Karpatschewsky*: Merks Jahrb. **44**, 355 (1931). — *Klestadt*: Frankf. Z. Path. **4**, 444 (1910). — *Erg. Path.* **15**, 2. — *Klinge*: Lehrbuch der Allergie. Leipzig: Georg Thieme 1940. S. 82. — *La Barre* et *Hartog*: C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 470 (1930). — *Manwaring*: Z. Immun.forsch. Orig. **8**, 1 (1910). — *Martin* et *Croizat*: C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 1150 (1929). — *Miyachi*: Frankf. Z. **18**, 447. — *Okamoto*: Kongreßzbl. inn. Med. **69**, 294 (1933). — *O'Neill*, *Bing Moy* and *Manwaring*: J. of Immun. **10**, 583 (1925). — *Paul* u. *Vegh*: Klin. Wschr. **1935 I**, 503. — *Paul* u. *Roth*: Z. Immun.forsch. **74**, 270 (1932). — *Pick* and *Hashimoto*: Arch. of exper. Path. **76** (1914). — *Rosenberg*: Beitr. path. Anat. **49**, 284 (1910). — *Seguin* et *D'Arrac*: C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 1365 (1932). — *Sinaj*: Kongreßzbl. inn. Med. **59**, 818 (1931). — *Urbach*: Hautkrankheiten und Ernährung. 2. Aufl. Wien: Meudrich 1933. — *Wätgen*: Verh. dtsh. path. Ges. **1937**, 198. — *Zunz* u. *La Barre*: Arch. internat. Physiol. **21** (1929).