

(Aus dem pathologischen Institut und Zentrallaboratorium {Leiter: Prim. Dr. J. v. Kup} des städtischen Elisabeth-Krankenhauses [Direktor: Obermedizinalrat Dr. Eugen Király] Sopron, Ungarn.)

## Nebenniere und Blutgerinnung<sup>1</sup>.

Von

Prim. Dr. J. v. Kup.

(Eingegangen am 12. Juni 1941.)

Nach den Literaturangaben ist der Zusammenhang zwischen Nebenniere und Blutgerinnung nicht geklärt, denn die uns zur Verfügung stehenden Daten stehen mit einander in vollständigem Widerspruch.

Barlow und Ellis (1924) entfernten bei Katzen beide Nebennieren und fanden unmittelbar vor dem Tod der Tiere eine beschleunigte Gerinnung. Auch Ichikawa (1929) berichtet über beschleunigte Gerinnung bei Hunden und Kaninchen, deren Nebennieren entfernt worden sind. Thaddea beobachtete 1936 eine gesteigerte Gerinnung an vier nebennierenlosen Katzen. Die Gerinnung erfolgte in 1 Min., während bei Normaltieren die Gerinnungszeit 4 Min. betrug. Die Gerinnungszeit wurde nach Schilling bestimmt. Ferner ermittelte Thaddea (1936) die Gerinnungszeit bei 5 Addisonkranken vor und nach Kortininjektionen. Folgende Werte wurden beobachtet:

Vor Kortinbehandlung		Nach Kortinbehandlung
1.	2 Min. 17 Sek.	4 Min. 50 Sek.
2.	3 „ 20 „	6 „ — „
3.	2 „ 50 „	4 „ 30 „
4.	3 „ 20 „	5 „ — „
5.	4 „ 25 „	5 „ 10 „

Zu Beginn fand Thaddea bei allen 5 Addisonkranken eine gesteigerte Gerinnung. Er nimmt an Hand dieser Fälle an, daß die beschleunigte Gerinnung bei der Addisonschen Krankheit ein Symptom des Nebennierenausfalls darstellt. Der Umstand, daß auf Kortinbehandlung die Gerinnungszeit wieder normal wurde, spricht für diese Annahme. Bei den Katzen, deren Nebennieren im Experiment entfernt wurden, erhöhte sich die Gerinnungszeit nach Kortinbehandlung von 1 Min. auf 3 Min.

Anderé Verfasser, so z. B. Banting und Gairns (1926) fanden, daß bei den adrenaletomierten Hunden das nach dem Tode dem Herzen entnommene Blut überhaupt nicht gerann. Im Jahre 1932 fand Wiedenhorn bei Hunden nach beiderseitiger Nebennierenentfernung eine Verlängerung der Gerinnungszeit.

<sup>1</sup> Diese Arbeit und diese Untersuchungen konnten mit Hilfe des medizinisch-wissenschaftlichen Forschungswerkes des Fürsten Dr. Paul v. Esterházy ausgeführt werden.

Die Ergebnisse meiner Serienversuche stimmen mit denen von *Banting* und *Gairns*, *Wiedenhorn* überein. Ich konnte die Ergebnisse von *Barlow* und *Ellis*, *Ichikawa* und *Thaddea* nicht bestätigen.

In meinen soeben erwähnten Serienversuchen wurde auf die blutstillende und gerinnungsfördernde Wirkung der Substanz der Nebennierenrinde zum ersten Male hingewiesen.

Die chemische Organisation der Vorgänge des Zellenlebens werden durch Hormonwirkungen, vor allem durch die Wirkung des Rindenhormons, gesteuert (*Beznák*). In früheren Versuchen habe ich darauf hingewiesen, daß der chemische Prozeß der Blutgerinnung einer endokrinen Kontrolle untersteht. Auf diesem Wege gelangte ich zur Feststellung, daß der Mann gegen die Bluterbereitschaft durch das Hormonsystem der Nebennierenrinde gesichert wird, während die Frau gegen die Bluterbereitschaft eine zweifache Sicherung besitzt usw. durch das Hormonsystem der Nebennierenrinde und durch die Wirkung des Gelbkörperhormons. In weiteren Versuchen wurde die Beziehung zwischen Nebennierenrinde und Bluterbereitschaft nachgewiesen. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen wurde gefolgert, daß bei jeder Bluterbereitschaft infolge einer Infektion oder Giftwirkung der Schädigung der Nebennierenrinde unbedingt Rechnung zu tragen ist.

#### Blutstillende Wirkung der Nebennierenrindensubstanz.

Von den endokrinen Produkten war bisher die gerinnungsfördernde Wirkung des Adrenalins, der Hypophysenextrakte und des Insulins bekannt (*G. Nels*, *Bürker* u. a.). Bekannt war ferner die blutstillende Wirkung der Gelbkörperluteolipoide bei Uterusblutungen. Das Adrenalin übt auf die Blutgerinnung eine zweifache fördernde Wirkung aus, einmal durch die direkte Beschleunigung des Prozesses, zum anderen durch die Gefäßkontraktion. Von den allgemein gebrauchten Blutstillungsmitteln wirken das Koagulen, Klauden und Stryphnon ausschließlich dadurch, daß sie eine Kontraktion der Gefäßwandmuskulatur hervorrufen. Die blutstillende Wirkung der Luteolipoidextrakte des Gelbkörpers war vor meinen Untersuchungen nur in Zusammenhang mit den Uterusblutungen bekannt. In meinen Serienuntersuchungen wurde zum ersten Male auf die generelle gerinnungsfördernde Wirkung der Luteolipoide und des Hormons der Nebennierenrinde, ferner auf die interessante physiologische Tatsache hingewiesen, daß die blutstillende Wirkung der Rindensubstanz durch die ölige Lösung der Gelbkörperluteolipoide ersetzt werden kann.

Meine neuesten Untersuchungen scheinen dafür zu sprechen, daß die Wirkung der Nebennierenrinde im Hinblick auf die Blutstillung mit der des Luteolipoidextraktes der Gelbkörper identisch ist. Von der Nebennierenrinde war auch bisher bekannt, daß sie ein lebenswichtiges Organ ist, ferner, daß der auch morphologisch nachgewiesene Teil ihrer Tätigkeit mit dem allgemeinen Regulator der Blutdrüsen, der Hypophyse, in

Verbindung steht. Auf Grund der anatomischen Veränderungen konnte festgestellt werden, daß die Funktion der Nebennierenrinde, obschon sie mit der Hypophyse eng zusammenhängt, nicht in jeder Beziehung der Hypophyse untersteht, sondern auch eine selbständige auslösende Rolle hat, wodurch Veränderungen der Hypophyse zustande kommen können. Bekanntlich entwickeln sich Nebennierenrinde und die Keimdrüsen (Eierstöcke) aus derselben embryonalen Anlage. Schließlich soll noch auf die weitgehende chemische Verwandtschaft zwischen Progesteron (Gelbkörperhormon), männlichem Sexualhormon und Nebennierenrinden-hormon hingewiesen werden.

Diese chemische Verwandtschaft der Sexualhormone mit dem Hormon der Nebennierenrinde geht aus den Strukturformeln klar hervor. All diese Stoffe sind den Sterinen verwandt, von denen im Tierreich die größte Bedeutung dem Cholesterin zukommt.

Nach den neuesten Feststellungen vermag das Progesteron das männliche Sexualhormon kaum oder überhaupt nicht zu ersetzen, denn es ist im Hahnenkammversuch unwirksam und übt auf die Samenfäden keine Wirkung aus. Hingegen berichten zahlreiche Verfasser über eine progesteronähnliche Wirkung des Testosterons (*Korenchevsky, Robson, van der Woerd, Zuckermann, Papanicolaou* u. a.).

Die Derivate des Corticosterons stehen dem Progesteron chemisch erheblich näher als die Testosteronderivate. Der Auszug der Nebennierenrinde besitzt eine starke Wirkung im Progesterontest. Die stärkste Wirkung im Progesterontest wird von der Corticosterongruppe durch das Desoxycorticosteron ausgeübt und dieser krystallinische Stoff kann die Kortinwirkung der Nebennierenrinde am besten ersetzen. Die erwähnte starke Progesteronwirkung der Nebennierenrinde kann als Tatsache hingenommen werden. Wie *Bomskov* berichtet, gelang es *Hoffmann* (Düsseldorf) neulich, das luteinisierende Hypophysenhormon zu isolieren. Der luteinisierende Faktor soll nach *Bomskov* mit dem corticotropen identisch sein.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen lassen sich im folgenden zusammenfassen.

1. Das Rindenhormon (der Extrakt der Nebennierenrinde) hat eine bedeutende gerinnungsfördernde Wirksamkeit.

2. Diese Wirkung läßt sich bereits 15 Min. nach der Darreichung bei den Kaninchen nachweisen; die optimale Wirkung wird in 45—60 Min. erreicht. Die Wirkung kann, obwohl in einem geringeren Maße, 24 sogar 48 Stunden lang bestehen.

3. Die gerinnungsfördernde Wirkung des Rindenhormons hat mit der Gefäßkontraktion nichts zu tun; die Wirkung entsteht, im Gegensatz zum *Klauden*, *Manetol*, *Stryphnon* usw. — rein hormonal.

4. Die gerinnungsfördernde Wirkung der Nebennierenrinde und die der öligen Luteolipoiden des Gelbkörpers sind von identischer Natur.

Diese Tatsache kann durch die weitgehende chemische Verwandtschaft der beiden Stoffe erklärt werden, ferner durch das interessante Ergebnis biochemischer Versuche, in denen das Rindenhormon eine starke Progesteronwirkung aufweist.

### Nebennierenrindensubstanz und Hämophilie.

Es hat sich herausgestellt, daß von 10 mit dem Luteolipoidextrakt des Gelbkörpers behandelten Fällen von echter Hämophilie auf diese Behandlung fast alle — mit einer Ausnahme — günstig ansprachen. Ein Fall erwies sich als refraktär. Diese Ergebnisse zeigen, daß mit dem im Luteolipoidextrakt von mir nachgewiesenen blutstillenden Hormon die Hämophilie — abgesehen von den wenigen resistenten Fällen — so weitgehend geheilt werden kann, daß die Spontanblutungen vollkommen ausbleiben, die traumatischen wieder verhütet werden können. So kann dieses von mir nachgewiesene Hormon beim Manne und im allgemeinen bei Bluterbereitschaft das Blutgerinnungsfördernde bzw. hervorrufende Hormon der Nebennierenrinde in vollem Maße ersetzen.

Im weiteren Verlaufe dieser Forschungen behandelte ich Hämophilie mit Nebennierenrindenauszug und ich fand keinen einzigen vollkommen refraktären Fall gegenüber dem Präparat. Diese Behandlungsversuche zeigen, daß der Hämophilie eigentlich ein besonderer Mangel des Organismus an Rindenhormon zugrunde liegt. Folgende sind aus den Untersuchungen erwähnenswert: Die gerinnungsfördernde Wirkung tritt sehr früh ein, wenn der Auszug intramuskulär verabreicht wird. Der Nachteil der Behandlung besteht darin, daß die Wirkung schnell, manchmal nach 60 Min. oder auch früher, aufhört. Nach subcutaner Verabreichung verlaufen bis zum Eintritt der Wirkung 15 Min., sie dauert aber länger, in Kaninchenversuchen wurde sogar eine 72 Stunden andauernde Wirkung beobachtet. Beim Menschen geht die Wirkung schnell vorüber.

Die bisher bekannten Nebennierenrindenauszüge dürfen allein, d. h. ohne Luteolipoide, Hämophilen nicht verabreicht werden, sie sind eben gegenangezeigt. Der Grund hierfür liegt in der Tatsache, daß die Gerinnung im Bluterorganismus durch das Rindenhormon zwar beschleunigt wird, nach dem Aufhören der Wirkung aber kommt es zu einer hartnäckigen Blutung aus der Stichwunde (auch im eigenen Fall) und nach der subcutanen Injektion am Oberarm findet eine Blutung statt, die sich nach unten bis zum Handrücken erstreckt und eine Verdickung des Oberarmes aufs dreifache veranlaßt. Diese Nachblutung bleibt weg, wenn sofort nach der Injektion des Nebennierenrindenauszuges noch vor der Ablesung der Gerinnungszeit der Luteolipoidextrakt injiziert wird.

Versuche befinden sich im Gange, das spezifische gerinnungsfördernde Hormon der Nebennierenrinde herzustellen. Über diese Versuche wird gesondert berichtet werden.

Diese Versuche weisen darauf hin, daß die Ursache der vererbten Hämophilie mit der mangelhaften Hormonerzeugung der Nebennierenrinde zusammenhängt. Für diese Annahme sprechen auch die früheren patho-anatomischen Beobachtungen, die eine Bluterbereitschaft bei Infektionen und hämorrhagischen Diathesen schon früher beschrieben haben, ohne aber zu wissen, daß die Purpura und hämorrhagische Diathese nicht, wie früher angenommen wurde, die Ursache, sondern die Folge der Nebennierenveränderung darstellen.

Diese mit patho-anatomischer Grundlage bekräftigten Beobachtungen sprechen im Einklang mit meinen Ergebnissen dafür, daß in der Purpura-entstehung der veränderten Tätigkeit der Nebennierenrinde bei Frauen und Männern gleichweise eine bedeutsame Rolle zukommt.

#### **Nebennierenbluterbereitschaft und Infektionen.**

Die Tatsache, daß zwischen Infektionskrankheiten und Blutungsbereitschaft eine enge Beziehung besteht, war längst bekannt, ohne daß der nähere Grund der bei Infektionen auftretenden Blutungsbereitschaft bekannt gewesen wäre. Die alten Kliniker haben mit scharfem Auge genau und ausföhrlich beobachtet, daß es Infektionen gibt, wie z. B. der Scharlach, die Grippe und die Diphtherie, für deren schwere Formen das Auftreten der Blutungsbereitschaft beinahe kennzeichnend ist. Ferner haben lange Erfahrungen gezeigt, daß es auch bei Infektionen, die sonst keine Blutungsbereitschaft hervorzurufen pflegen, Bluterformen gibt usw. zu einer Zeit, wenn infolge Virulenzsteigerung der Erreger im Laufe einer Epidemie die Toxinwirkung besonders stark ist.

Bekanntlich führen die Bakterien bzw. ihre Toxine schwere Schädigungen herbei. Die Schädigung betrifft nach einigen Verfassern vor allem das Knochenmark, wo die Bakterienembolie über ein kleines Gebiet Nekrose verursacht, die Toxinwirkung gleichzeitig die Megakaryocyten lahmlegt. Ohne Zweifel ist die in diesen Fällen klinisch nachweisbare Abnahme der Blutplättchen auf diese Toxinwirkung zurückzuführen. Die Schädigung der Gefäße war in breiten Kreisen bekannt und wurde hauptsächlich mit Bakterienembolien und entzündlichen Prozessen in Zusammenhang gebracht. Auf denselben Prozeß wurden die Degenerationsvorgänge des Endothels und die gesteigerte Durchlässigkeit der Capillaren zurückgeführt. Auf Grund der heutigen endokrinologischen Kenntnisse ist man der Ansicht, daß das Bakterientoxin die ansonsten in hohem Grade widerstandsfähigen Endothelzellen nur dann erfolgreich angreifen kann, wenn die Toxinwirkung in der Nebennierenrinde schon eine schwere Veränderung hervorgerufen hat, wodurch einmal im C-Vitaminhaushalt eine beträchtliche Störung entstanden ist, zum anderen, nach meinen eigenen Untersuchungen, die Bildung des gerinnungsfördernden Hormons in der Nebennierenrinde schwer gelitten hat.

Die Entstehung der durch Infektionskrankheiten bzw. Toxinwirkung bedingten Blutungen erscheint heute auf Grund meiner Serienuntersuchungen in einem ziemlich klaren Licht. In diesen Untersuchungen wurde auf die wichtige Rolle der Nebennierenrinde in der hormonalen Steuerung der Blutgerinnung hingewiesen, wodurch der Umstand, daß die Blutungen und Bluterbereitschaft bei Infektionskrankheiten mit den durch bakterielle Infektion herbeigeführten Veränderungen der Nebennierenrinde zusammenhängen, auch auf morphologischer Grundlage bewiesen werden kann.

Diese an anderer Stelle ausführlich besprochenen Untersuchungen lassen sich im folgenden zusammenfassen.

1. Die bei schwer verlaufenden Infektionen nachweisbare Blutungsbereitschaft, die hämorrhagische Diathese und die durch Bakterientoxine hervorgerufene Beeinträchtigung der Zellen der Nebennierenrinde hängen miteinander auf eine auch morphologisch nachweisbare Weise zusammen. Das Vorhandensein dieses Zusammenhanges kann mittels einer ganzen Reihe der Infektionskrankheiten bewiesen werden. In allen Fällen, bei denen während einer Infektionskrankheit Haut- und Schleimhautblutungen leicht auftreten, können auch Blutungen in der Nebennierenrinde nachgewiesen werden. Diese Nebennierenblutungen sind aber keinesfalls als Teilerscheinungen der hämorrhagischen Diathese anzusehen, sie sind vielmehr die Folgen von Degeneration und Nekrose von Rindengebieten, die auf Bakterienwirkung entstehen und ihrerseits die hämorrhagische Diathese auslösen.

#### **Über das elektrochemische Salzgleichgewicht des Blutes ; ein Zusammenhang zwischen Blutungsbereitschaft, endokrinen Drüsen und Nebenniere.**

Unter verschiedenen Versuchsbedingungen (nach Nebennierenentfernung, Verabreichung großer Mengen des Hypophysenhinterlappens, Entfernung der Nebenschilddrüsen, vollständigem Gallenverlust usw.) kommt es bei weißen Ratten zu schweren Veränderungen des Magen-Darmkanals (Hyperämie, Blutungen), die untereinander viele Ähnlichkeit aufweisen. All diese Versuche besitzen einen gemeinsamen Charakterzug: bei allen erleidet das elektrochemische Gleichgewicht des Blutes eine Störung, die sich in Kochsalzverlust äußert bzw. nachweisen läßt. Der Kochsalzverlust ist bei obigen Zuständen immer zu finden. Versuche haben gezeigt, daß der Kochsalzverlust allein zu denselben Erscheinungen führt. Die hämorrhagischen Veränderungen beschränken sich nicht auf den Magen, sie sind auch in anderen Organen vorhanden. Die Veränderungen und die ihnen zugrunde liegenden Zustände lassen vermuten, daß die direkte Ursache, in deren Folge die Blutungen auftreten, in einer gesteigerten Gefäßwandbrüchigkeit zu suchen sei.

Andererseits vermindern sich bei Insuffizienz der Nebennierenrinde nicht nur die gesamte strömende Blutmenge und das Plasmavolumen, sondern auch die Menge des Natriums, Chlors, ferner die Kohlensäurekapazität. Dagegen wird die Menge der Stoffe, die sich normalerweise innerhalb der Zelle befinden, erhöht; so steigt die Menge des Kaliums, der Phosphate und Sulfate, schließlich auch der Reststickstoff.

Über die Niere verliert das Blut Natrium und Chlor, während das Kalium in den Nieren gewissermaßen retiniert wird.

Der normale Wassergehalt der Zelle und des Interzellularraumes wird innerhalb der Zelle von der Kaliumkonzentration, außerhalb der Zelle und in den umgebenden Geweben von der Konzentration des Natriums und Chlors in entscheidender Weise beeinflusst. Setzt man den Natrium- und Chlorgehalt des Blutes herab, so vermindert sich auch die wasserbindende Fähigkeit. Wenn aber die Kaliumkonzentration der Zelle zunimmt und auch Natrium sich dem Zellinhalt zugesellt, so kann die Zelle kein Wasser abgeben und es kommt zur Hydratation der Zelle.

Das Hormon der Nebennierenrinde regelt die Wasserverteilung zwischen Blut und Geweben: die Regelung erfolgt über das Kochsalz.

Die Versuche scheinen darauf hinzuweisen, daß das Hormon der Nebennierenrinde das Mengenverhältnis des in den Zellen und außerhalb ihnen befindlichen Wassers durch die Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes zwischen dem Kalium und dem Elektrolytkochsalz regelt.

In den Zellen wird das Wasser vom Kaliumion gebunden. Mangels Rindenhormons verliert die Zelle Natrium, während ihr Gehalt an Wasser und Kaliumionen ansteigt.

Im Jahre 1933 hat *Loeb* die Entdeckung gemacht, daß Addisonkranke in gutem Allgemeinzustand erhalten werden können, wenn sie eine ausreichende Menge von Kochsalz und Natriumcitrat zu sich nehmen.

Beim Mangel an Rindenhormon

1. verändert sich die Durchlässigkeit der Zellmembran und der intracellulären Grenzflächen.

2. verschiebt sich die wasser- und ionbindende Fähigkeit der Zelle infolge Veränderung der elektrostatischen Bindungsfähigkeit,

3. können beide Vorgänge zusammentreffen.

So verändert sich bei Funktionsstörungen der Nebennierenrinde die organisierte Micella-Struktur der Zelle.

#### Beziehungen der Nebenniere zum Kochsalzgleichgewicht des Organismus.

Nach *Swingle* und *Pfiffner* liegt den Symptomen der Nebennierenentfernung die Abnahme der strömenden Plasmamenge zugrunde.

Nach den Untersuchungen von *Harrop* und *Thorn* beeinflusst das Nebennierenrindenhormon beim Hund die Natrium- und Kaliumausscheidung in einer sehr konstanten Weise. Bei zweimaliger Einspritzung

von je 300—500 Hundeeinheiten ist die Hormonwirkung eindeutig: die Natrium- und Chlorausscheidung ist vermindert, dagegen steigen die Kaliumwerte.

Nach *Loeb* und *Harrop* hängt die Abnahme des Plasmavolumens mit dem Kochsalz- (bzw. Na)-Haushalt eng zusammen. Die physiologische Funktion der Nebennierenrinde sei die Regelung des Kochsalzhaushaltes und hierdurch die Erhaltung der strömenden Blutmenge. Tatsächlich kann der Zustand nebennierenloser Tiere durch Kochsalzüberdosierung gebessert werden, selbst wenn die Tiere kein Rindenhormonpräparat erhalten. Die Wirkung des Präparates läßt sich durch Kochsalzverabreichung noch steigern. *Allers* hat gefunden, daß die Verabreichung von Kochsalz allein weniger wirksam ist als eine Kombination von Kochsalz mit wenig  $\text{NaHCO}_3$  oder einem organischen Natriumsalz. *Allers* gelang, einen nebennierenlosen Hund ohne Verabreichung eines Rindenpräparates allein mit Kochsalz und  $\text{NHCO}_3$  115 Tage hindurch am Leben zu erhalten. Die Mayo-Klinik erzielte unlängst sehr gute Erfolge bei Addisonkranken mit Rindenauszügen. Die Kranken, die starben, erlagen nicht der Nebenniereninsuffizienz, sondern der Tuberkulose. Mehr als einmal konnten an solchen Kranken verhältnismäßig schwere Operationen mit Erfolg durchgeführt werden.

Außer dem hormonal-exkretorischen und osmotischen Mechanismus spielt in der Regulierung des Kochsalzhaushaltes das Antagonistensystem „Hypophysäres Diencephalonzentrum und Nebenniere“ die Hauptrolle.

Die Nierenschwelle des Kochsalzes wird von der Hypophyse und dem Diencephalon herabgesetzt, von der Nebenniere erhöht. Der Ausfall der Hypophyse und der Nebenniere haben eine entgegengesetzte Wirkung, für beide ist aber eine Labilität des Kochsalzhaushaltes charakteristisch.

Nach *Fanconi* lassen sich die kochsalzlabilen Zustände folgendermaßen einteilen (1938).

#### I. Primäre Störungen infolge Versagens

1. der diencephal-hypophysären Steuerung (nervös-hormonale Hebung der Nierenschwelle für  $\text{NaCl}$ ); a) Diabetes insipidus, b) Diabetes insipidus occultus;

2. der Nebennierenrindenfunktion (hormonale Herabsetzung der Nierenschwelle für Kochsalz: Diabetes salinus renalis);

3. des Nierenfilters: a) erhöhte Durchlässigkeit (Diabetes salinus renalis), b) erniedrigte Durchlässigkeit (nephritische und nephrotische Ödeme);

4. des Zellmembranfilters? (seröse Entzündung? nur sekundär).

#### II. Sekundäre Störungen.

1. Bei extrarenalen Kochsalzverlusten a) durch Erbrechen (Coma pyloricum), b) durch profuse Durchfälle, c) durch starkes Schwitzen.



2. Bei Überschwemmung des Organismus mit Kochsalz entziehenden Flüssigkeiten (i. v. Glucoseinfusion).
3. Hypochlorämie bei Demineralisationszuständen (Zöliakie).
4. Hypochlorämie ohne Salzverlust infolge Verdrängung der Cl-Ionen durch organische Säuren, Phosphorsäure usw. (Coma diabeticum), Acetonämie, Urämie usw.

### Zusammenfassung.

Meine Untersuchungen gestatten die Folgerung, daß das Rindenhormon die Eiweißstoffe zum isoelektrischen Punkt bringt. Bei diesem Punkt ist das Eiweißkolloid äußerst labil und es kann angenommen werden, daß eine minimale Änderung der Umgebung, wie Temperaturherabsetzung oder Temperaturerhöhung zur Koagulation hinreichend beiträgt. Beim isoelektrischen Punkt ist die Eiweißdissoziation die geringste, ihre positiven und negativen Ladungen sind gleich groß, so daß die Neigung zur Koagulation die größte ist.

### Literaturverzeichnis.

- Allers, W. D.*: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. Rochester **10**, 406 (1935). — *Banting, F. G. and Gairns*: Amer. J. Physiol. **77**, 100 (1926). — *Barlow, O. W. and M. J. Ellis*: Amer. J. Physiol. **70**, 59 453. (1924). — *Beznák, A. v. u. I. Perjés*: Pflügers Arch. **263**, 181 (1935). — *Beznák, A. v.*: Ungar. Tagg inn. Med. 1939. — *Bomskov, Ch.*: Methodik der Hormonforschung, Bd. II. Leipzig: Georg Thieme 1939. — *Fanconi, G.*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1938**, 203. — Dtsch. med. Wschr. **1938** II, 1565. — *Harrop, G. A. and G. W. Thorn*: J. of exper. Med. **65**, 757 (1937). — *Ichikawa, K.*: Fol. endocrin. jap. **5**, 87 (1929). — *Kup, v.*: Endokrinol. **6**, 102 (1930). — Beitr. Klin. Tbk. **88**, 533 (1936); **95**, 507 (1940). — Frankf. Z. Path. **49**, 331 (1936); **50**, 20 152 (1936); **51**, 12 (1937); **52**, 427, 473, 480, 590, 598 (1938); **53**, 101, 331, 341, 488 (1939); **54**, 365, 396, 451 (1940). — Beitr. path. Anat. **97**, 385 (1936); **100**, 137 (1937); **105**, 299 (1941). — Z. menschl. Vererbgslehre **20**, 27 (1936). — Wien. klin. Wschr. **1936** II. — Münch. med. Wschr. **1937** II, 1542. — *Loeb, R. F.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **39**, 808 (1933). — *Nelz, G. u. K. Bürker*: Verh. dtsch. path. Ges., 28. Tagg **1935**. — *Swingle, W. W. and J. J. Piffner*: Endocrinology **15**, 335 (1931). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 510 (1931). — Amer. J. Physiol. **98**, 144 (1931). — Medicine **11**, 371 (1932). — *Thaddea, S.*: Die Nebennierenrinde. Leipzig 1936. — Z. exper. Med. **95**, 600 (1935). — *Wiedenhorn, H.*: Arch. klin. Chir. **170**, 381 (1932). — *Zuckermann, S.*: J. of Physiol. **94**, 3 (1938). — *Zuckermann, S. u. Mitarb.*: Nature Lond. **143**, 521 (1939). — *Zwemer, R. L.*: Amer. J. Physiol. **79**, 641 658 (1927). — Amer. J. Path. **12**, 107 (1937). — Amer. J. Physiol. **119**, Proc. 472 (1937).