

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau  
[Direktor: Prof. Dr. M. Staemmler].)

## Die Nebennieren bei der Glykogenbildung in Leber und Fettgewebe.

Von

Dr. med. habil. W. Eger,  
Assistent am Institut.

Mit 5 Abbildungen im Text (14 Einzelbildern).

(Eingegangen am 4. September 1942.)

Die funktionelle Bedeutung der Nebenniere, insbesondere der Nebennierenrinde ist bekannt und heute allgemeines Wissensgut geworden, daß ich auf die experimentellen Grundlagen und die daraus gefolgerten Theorien nicht näher einzugehen brauche, sondern auf die monographischen Darstellungen über die Nebenniere von *Verzár*<sup>1</sup> und *Thaddea*<sup>2</sup> hinweisen kann. Es seien nur kurz die drei hauptsächlichsten Theorien über die Funktion des Rindenhormons angeführt. Die erste Meinung sieht das Wesen der Wirkung in einer Regulation des Elektrolyt- und Wasserstoffwechsels, die zweite in einer primären Einwirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel. Die dritte Meinung<sup>1</sup> vereinigt beide Beobachtungsgruppen und führt die Störung bei Ausfall der Nebennierenrinde auf einen gemeinsamen Nenner, auf eine basale Zellstoffwechselstörung zurück. Bei den engen Beziehungen des Kohlehydratstoffwechsels zu den Nebennieren lag es nahe, in Erweiterung früherer Arbeiten zum Zucker- und Fettstoffwechsel das Problem auch von dieser Seite zu untersuchen. Ich hatte zusammen mit *Felix*<sup>3</sup> und *Morgenstern*<sup>4</sup> die Glykogenbildung im Fettgewebe und die Umwandlung von Zucker in Fett in diesem Gewebe studiert. Nun sollte die Glykogenbildung im Fettgewebe, dazu auch in der Leber in Abhängigkeit von der Nebenniere betrachtet werden.

Ausgangspunkt der Untersuchung war folgende Überlegung. Glykogen ist normalerweise im Fettgewebe nicht vorhanden. Erst wenn man Tiere nach Hunger mit Kohlehydraten wieder auffüttert, tritt reichlich Glykogen auf. Nach den Arbeiten und der daraus gefolgerten Theorie von *Verzár*<sup>1</sup> geht die Zuckeraufnahme, der Aufbau in Glykogen, überhaupt die ganze Umsetzung der Glucose über eine Veresterung mit Phosphorsäure. Dieser Vorgang wird durch das Rindenhormon herbeigeführt und gesteuert. Danach muß die Zuckerfütterung eines Hungertieres, die Resorption des Zuckers im Darm, der Aufbau des Glykogens in der Leber und darüber hinaus im Fettgewebe eine derartige Belastung für die Nebenniere bedeuten, daß man morphologisch in der Rinde

irgendwelche Bilder erwarten kann, die den erhöhten Funktionszustand — erhöhte Abgabe und erhöhte Produktion von Hormon — zum Ausdruck bringen. Es waren also die Beziehungen der Glykogenbildung im Fettgewebe und in der Leber zur Nebenniere zu klären, indem einmal die histologischen Veränderungen der Nebenniere im allgemeinen dabei festgestellt, dann aber auch bei jedem einzelnen Tier untersucht und zur Höhe des Glykogengehaltes in der Leber und im Fettgewebe in Beziehung gesetzt wurden. Vielleicht ließ sich auch auf die Weise erklären, ob der außerordentlich schwankende Glykogengehalt der Leber und des Fettgewebes von Tier zu Tier unter denselben Versuchsbedingungen von dem Funktionszustand der Nebenniere des betreffenden Tieres abhängig ist.

Darüber hinaus vergiftete ich Tiere mit Jodessigsäure. Das Vergiftungsbild gleicht in vieler Hinsicht der Nebenniereninsuffizienz<sup>2</sup>. Diese Substanz gehört nun zu den Giften, die Phosphorylierungen hemmen. Da bei vergifteten Tieren dieselben Zuckerresorptionsstörungen auftreten wie bei epinephrektomierten, hat *Verzár* die Vorstellung von der Phosphorylierungsstörung auch auf die Verhältnisse bei Nebenniereninsuffizienz übertragen und darauf zum Teil seine Theorie über die Funktion des Nebennierenrindenhormons aufgebaut. Es war deshalb die Frage von Bedeutung, welche Veränderungen sich bei der Vergiftung überhaupt an den Nebennieren finden. Treten besondere Merkmale auf, die eine Einwirkung der Jodessigsäure auf diese Drüsen erkennen lassen, und kann man darüber etwas aussagen, ob die Wirkung der Jodessigsäure über die Nebennieren oder direkt zustande kommt?

Für die histologische Beurteilung der Rinde stützte ich mich auf frühere Untersuchungen<sup>3</sup>, bei denen ich allerdings von einer anderen Vorstellung über die Funktion der Nebennierenrinde ausging. Diese Theorie — oben schon kurz erwähnt, besonders von *Swingle* und Mitarbeitern<sup>4</sup> vertreten — besagt, daß die Nebenniere für die Aufrechterhaltung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes verantwortlich ist und dies durch Stabilisierung des Verhältnisses von Natrium zu Kalium im Blut und Gewebe erreicht. Alle Stoffwechselstörungen bei Nebenniereninsuffizienz würden durch Verlust von Natrium, dadurch Störung des Verhältnisses zu Kalium verursacht. *Gillman*<sup>5</sup>, später *Riegler*<sup>6</sup> erreichten durch akuten Natriumentzug bei Tieren einen Zustand, der weitgehend dem Bild der Nebenniereninsuffizienz entsprach, wie es *Swingle*<sup>6</sup> bei seinen epinephrektomierten Tieren beschrieb. Ich benutzte dieses Experiment, um die histologischen Veränderungen an den Nebennieren zu studieren und daraus vielleicht Schlüsse auf den Funktionszustand insbesondere der Rinde ziehen zu können. Es zeigte sich dabei eine ganz charakteristische Lipoidabnahme der Rinde, im Mark eine erhöhte Ausschüttung von Adrenalin zunächst mit vermehrter Produktion, später mit Sistieren der Adrenalinbildung bis zur Markersehöpfung.

Nun sollte durch die vorliegenden Untersuchungen das Ergebnis erweitert und vertieft werden. Zur Beurteilung der Rinde benutzte ich diesmal fernerhin die Darstellung des Vitamin C, die Plasmalreaktion und die Färbung nach *Vines*. Für die Auswertung des Markbildes wurden neben dem Vitamin C-Gehalt und dem Plasmalgehalt in der Hauptsache die Gesichtspunkte herangezogen, die *Staemmler*<sup>10</sup> bei der Chromierung ausgearbeitet hat.

#### Material und Methodik.

Für die Untersuchung benutzte ich ausschließlich männliche Ratten. Diese Tierart ist, wie *Staemmler*<sup>10</sup> früher feststellte, für die Beurteilung des Nebennierenmarkes besonders geeignet und zeigt auch in der Rinde ein so gleichmäßiges histologisches Bild, daß irgendwelche Veränderungen ziemlich klar und besser zu beurteilen sind als bei Tierarten, die erhebliche individuelle Schwankungen aufweisen. Ich untersuchte einschließlich Kontrollen 104 Ratten. Die Tiere wurden im allgemeinen 4 Tage auf Hunger gesetzt und dann einer spontanen Zuckeraufnahme überlassen. Selten wurde die Sondenfütterung benutzt und dann besonders vermerkt. Es wird im Hauptteil zu erörtern sein, warum ich die Spontanfütterung vorzog.

Es wurden verschiedene Zuckerarten verfüttert (Reißstärke, Traubenzucker, Fruchtzucker, Rohrzucker, Milchzucker), in einzelnen Versuchsgruppen Vitamin C, B<sub>1</sub> oder B<sub>2</sub> zugegeben und das Glykogen in Leber und Fettgewebe chemisch und nach verschiedenen histologischen Methoden bestimmt. Das Ergebnis dieser vergleichenden Untersuchungen wird an anderer Stelle ausführlich dargestellt (<sup>9</sup>, dort auch technische Einzelheiten). Mit Hinblick auf die Nebennieren war dabei wesentlich, möglichst unterschiedlichen Glykogengehalt und damit vielleicht möglichst unterschiedliche histologische Bilder der Nebennieren zu erzielen. Mit den Vitamingaben sollte untersucht werden, ob sie das histologische Bild wirksam und merkbar beeinflussen und auf die Nebennieren eine Schutzwirkung ausüben.

Bei der Aufarbeitung der Nebennieren wandte ich zuerst nur die Sudanfärbung und die Chromierung in der von *Staemmler* durchgeführten Technik an. In späteren Versuchen nahm ich die Vitamin C-Darstellung und die Plasmalreaktion hinzu. Dazu mußte jede Nebenniere für die Verarbeitung noch geteilt werden. Wegen der Kleinheit des Objektes wurde die Plasmalreaktion am Stück durchgeführt und dabei die von *Wallraff*<sup>11</sup> angegebene Technik verwandt. Die Färbung nach *Vines* führte ich nach den Angaben *Verzás*<sup>1</sup> am eingebetteten Material aus.

Die Auswertung der histologischen Präparate wurde nach der quantitativen und qualitativen Seite hin vorgenommen. Um Vergleichsmöglichkeiten zwischen den Glykogenwerten und den histologischen Bildern zu haben, wurden die Glykogenwerte in Tabellen zusammengestellt und nun versucht, zunächst den Gehalt der Nebennierenrinde an sudanophilen Substanzen mengenmäßig abzuschätzen und zu den Glykogenwerten bei jedem einzelnen Tier in Beziehung zu bringen. Diese mengenmäßige Abschätzung ließ sich nicht immer nach einheitlichen Gesichtspunkten durchführen. Außerdem hatte die vergleichende Untersuchung des Glykogengehaltes in Leber und Fettgewebe große Fehlermöglichkeiten aufgedeckt, die sich bei Mengenabschätzungen am histologischen Schnitt ergeben. Ich verzichte deshalb auf die tabellarische Wiedergabe dieser Auswertung und verweise zu den einzelnen Glykogenwerten der ersten Hälfte der Versuchsgruppen auf die vorhergehende Mitteilung <sup>9</sup>. Ähnlich ging es mit anderen Färbungen und der Chromierung. Ich beschränke mich deshalb auf die Beschreibung der sicher zu beurteilenden mengenmäßigen und gestaltlichen Veränderungen in Rinde und Mark innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen.

Bei den Vergiftungsversuchen mit Monojodessigsäure hielt ich mich an die Angaben von *Verzár* und *Jeker*<sup>12</sup>. Ich gab 0,07 mg pro 1 g Tier. In weiteren Versuchen wurde aus unten anzuführenden Gründen nur die Hälfte verabreicht. Da bei diesen Versuchen im Anfang die Abkühlung der Tiere auffiel, wurde zu Beginn und während des Versuches die Temperatur gemessen. Die Tiere hungrerten also 4 Tage, wurden dann vergiftet und erhielten nach einer Stunde Traubenzucker zur Spontanaufnahme. In folgender Tabelle werden die Temperaturmessungen bei den einzelnen Tieren und die erhaltenen Glykogenwerte angeführt.

Tabelle 1.

Tier	BV 11	BV 1	BV 3	BV 4	BV 5	BV 6	BV 7	BV 8	BV 9	BV 10	BV 11
<i>Temperaturen:</i>											
Versuchstag, Beginn . . . . .	38,5	37,1	34,9	31,0	38,1	38,4	36,6	37,9	37,9	38,0	37,6
2 Stunden . . . . .	36,2	35,7	34,0	32,0	35,2	34,1	35,8	36,0	33,0	35,0	36,0
4 Stunden . . . . .	35,6	—	—	29,7	31,8	32,3	33,1	34,8	33,4	33,9	34,6
8 Stunden . . . . .	31,4	—30,0	—30,0	—	—	—30,0	31,8	30,1	31,7	30,4	—
<i>Glykogengehalt in %:</i>											
Braunes Fett . . . . .	0,19	0,02	0,02	0,65	0,49	0,28	0,43	0,19	0,34	0,59	0,11
Weißes Fett . . . . .	0,06	0,01	0,18	0,37	0,13	0,09	0,12	0,05	0,07	0,09	0,01
Leber . . . . .	0,11	0,26	0,07	0,26	0,41	0,07	0,10	0,11	0,10	0,08	—

Zur Kontrolle wurden bei 3 Tieren lediglich Abkühlungen vorgenommen. Die Tiere wurden angefeuchtet und ins Freie gestellt, nach 1 Stunde mit Traubenzucker gefüttert. Da die Spontanaufnahme nicht erfolgte, wurde 1 g Traubenzucker auf 100 g Tier mittels Sonde verabreicht. Ein Tier fiel durch vorzeitigen Exitus aus. Werte in folgender Tabelle.

Tabelle 2.

Tier	BA 1	BA 2	BA 1	BA 2	
<i>Temperaturen:</i>					
Versuchstag, Beginn . . . . .	37,5	37,8	Braunes Fett . . . . .	0,07	0,02
1 Stunde . . . . .	36,0	37,6	Weißes Fett . . . . .	0,03	0,04
6 Stunden . . . . .	—30,0	—30,0	Leber . . . . .	0,08	0,07
	+	+			

In einer weiteren Versuchsguppe verfütterte ich vergifteten und unvergifteten Tieren Candiolin (ungegereinigtes Ca-Salz der Hexosediphosphorsäure). Der Versuch war wegen zu geringer Anzahl der Tiere und vorzeitigem Ausfall nicht auswertbar und soll später wiederholt werden.

Die Vergiftungsversuche schienen mir es notwendig zu machen, eigene Kontrollversuche an nebennierenextirpierten Tieren durchzuführen, obgleich Glykogenbestimmungen in der Leber (aber nicht im Fettgewebe) bei solchen Tieren zahlreich und mit einstimmigem Ergebnis durchgeführt worden sind (s. *Verzár*<sup>1</sup> und *Thaddea*<sup>2</sup>). Mir schien dabei bedeutungsvoll eine Temperaturkontrolle der Tiere während des Versuches.

In der ersten Reihe wurden 8 Tiere 1 Woche vor dem Hungerversuch einseitig exstirpiert, danach 3 Tage auf Hunger gesetzt und am 3. Tag nachmittags vor dem Fütterungstag auf den anderen Seite epinephrektomiert. 3 Tiere fielen bei der 2. Operation aus. 2 Tiere erhielten sofort nach der Operation 1 ccm Rindenhormon. Die Tiere erschienen mir durch den operativen Eingriff am Versuchstage erheblich mitgenommen, zeigten auch keine Freßlust und mußten deshalb mit der Sonde gefüttert werden, erhielten aber auch zur Spontanaufnahme Traubenzuckerbrei, ohne davon merkbar aufzunehmen. Das Ergebnis zeigt folgende Tabelle. Die BN-Tiere = exstirpierte, die BNH-Tiere = exstirpierte mit Hormon.

Tabelle 3.

Tier	BN 1	BN 2	BN 4	BNH 2	BNH 3
<i>Temperaturen:</i>					
1. Hungertag . . . .	37,9	36,2	38,0	36,2	36,4
3. Hungertag . . . .	37,3	36,3	37,3	36,0	36,1
<i>Operation:</i>					
Versuchstag . . . .	36,4	36,4	35,1	33,2	35,5
4 Stunden . . . .	36,6	36,5	35,6	34,1	33,5
8 Stunden . . . .	36,8	36,1	36,2	35,1	32,6
	+	+	+	+	+
<i>Glykogengehalt in %:</i>					
Braunes Fett . . . .	0,21	0,35	0,17	0,14	0,35
Weißes Fett . . . .	0,13	0,06	0,07	0,03	0,04
Leber . . . .	0,24	0,38	0,15	0,06	0,57

Da mir auch dieser Versuch aus oben angeführten Beobachtungen und aus im Hauptteil zu erläuternden Gründen nicht einwandfrei erschien, wurden weitere Exstirpationsversuche unternommen, diesmal aber die Tiere schon am 1. Hungertag epinephrektomiert und die Fütterung am 3. und 4. Tag durchgeführt (BN-Tiere). Ein Teil der Ratten erhielt wieder Nebennierenrindenhormon je 1 ccm am 1. und 2. Hungertag (BNH-Tiere). 3 Ratten wurden nach der Exstirpation weitergefüttert, also nicht auf Hunger gesetzt und erhielten am Versuchstag ebenfalls Zuckerbrei. Die 4tägigen Hungertiere mußten wieder mit Sonde gefüttert werden, die 3tägigen kamen zur Spontanaufnahme. Ergebnisse in folgender Tabelle:

Tabelle 4a.

Tier	BN 5	BN 6	BN 7	BN 8	BN 9	BNH 4	BNH 5	BNH 6	BNH 7
<i>Temperaturen:</i>									
1. Hungertag . . . .						<i>Operation</i>			
2. Hungertag . . . .	36,8	38,8	37,0	37,1	36,6	37,0	36,6	36,8	37,5
3. Hungertag . . . .							36,1	36,5	36,8
Versuchstag . . . .	29,6	29,6	30,0	34,0	31,1	34,3	34,6	34,4	36,8
4 Stunden . . . .	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6 Stunden . . . .							+	+	+
<i>Glykogengehalt in %:</i>									
Braunes Fett . . . .	0,17	0,30	0,30	0,24	0,19	0,30	0,76	—	0,86
Weißes Fett . . . .	0,15	0,08	0,10	0,08	0,01	0,13	0,14	0,19	0,52
Leber . . . .	0,13	0,09	0,11	0,12	—	0,08	0,11	0,56	5,41

Tabelle 4b.

Tier	BN 10	BN 11	BN 12	BN 13	BN 14	BNF 1	BNF 2	BNF 3
<i>Temperaturen:</i>								
1. Hungertag . . .	38,0	36,9	37,5	36,9	37,7	37,2	37,2	36,7
<i>Operation</i>								
2. Hungertag . . .	37,4	37,5	38,2	38,1	37,4	37,6	37,0	36,8
Versuchstag . . .	37,5	37,6	37,9	38,1	37,7	38,1	37,3	37,8
4 Stunden . . . .	37,6	38,5	37,6	38,0	37,6	31,4	37,0	38,5
8 Stunden . . . .	30,2	36,2	33,4	36,7	36,6	+	36,1	37,5
	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Glykogengehalt in %:</i>								
Braunes Fett . . .	0,25	0,22	0,25	0,19	0,32	0,29	0,25	0,27
Weißes Fett . . .	0,06	0,05	0,08	0,04	0,07	0,04	0,13	0,06
Leber . . . . .	—	0,12	0,16	0,28	0,90	0,14	0,13	0,21

**Besprechung der Ergebnisse.**

Bei der Besprechung der Ergebnisse sollen nicht die gefundenen Glykogenwerte in Leber und Fettgewebe nach Verfütterung verschiedener Zuckerarten und nach Zugaben von Vitamin C und B besonders herausgestellt werden. Sie sind eingehend in der früheren Mitteilung besprochen worden<sup>9</sup>. Ich will vielmehr ausführlich auf die Nebennierenveränderungen eingehen, die sich bei den Fütterungsversuchen an Hungertieren ergaben. Dazu soll gleich von vornherein betont werden, daß merkbare Unterschiede an den Nebennieren zwischen den einzelnen Zuckerfütterungen nicht auftraten. Auch bei zusätzlichen Gaben von Vitamin C, B<sub>1</sub> oder B<sub>2</sub> fanden sich keine Differenzen. Dagegen waren merkbare Unterschiede vom Normaltier zum Hungertier und weiter zum Versuchstier klar zu erkennen. Zur Kontrolle führte ich noch eine Versuchsgruppe mit akutem Kochsalzentzug in der früher ausgeübten Weise<sup>3</sup> durch, um vor allem auch die weiteren histologischen Färbungen und Reaktionen bei diesen Tieren zu prüfen.

*a) Die Sudanfärbung.*

Die Nebenniere der normalen Ratte verhält sich bei Sudanfärbung, wie ich schon früher feststellte<sup>5</sup>, außerordentlich gleichmäßig (s. auch Reiss und Mitarbeiter<sup>13</sup>). Das Mark ist von Lipoiden völlig frei, die Rinde aber damit in typischer Weise sehr stark beladen. Die Glomerulosa enthält die sudanophilen Substanzen mehr grob, klecksig und bildet auf den Querschnitt durch die Nebenniere einen deutlichen Ring. In der Fasciculata ist die Ablagerung in der Regel ganz dicht und diffus, so daß man bei starker Vergrößerung eine Körnelung der lipoiden Massen nicht sehen kann. Bei starker Vergrößerung wird man aber doch besonders in der Außenzone der Fasciculata ganz vereinzelt Zellen mit einem grobkörnigen und scholligen Lipoid finden, manchmal nur mit ganz geringem Gehalt an solchen Massen und dann von vakuoligem Aussehen. Zwischen Glomerulosa und Fasciculata liegt eine schmale Zone, die fast frei von sudanophilen Substanzen ist. Diese Zone kann manchmal normalerweise eine erhebliche Breite annehmen (s. auch Reiss und Mitarbeiter<sup>13</sup>). Die Zellen dieser Zone sind aber dann nicht im Gegensatz zu

der Zonenverbreiterung im Versuch vakuolig, blasig, sondern mit dicht gefärbtem Protoplasma ausgestattet, klein. Ganz lipoidefrei ist aber diese Zone nicht. Man sieht immer wieder Straßen oder Verbindungsbrücken lipoider Substanzen von der Glomerulosa zur Fasciculata (s. Abb. 1a). Die Reticularis ist immer frei von Fett und wird deshalb bei dieser Betrachtung eine bedeutungslose Rolle spielen.

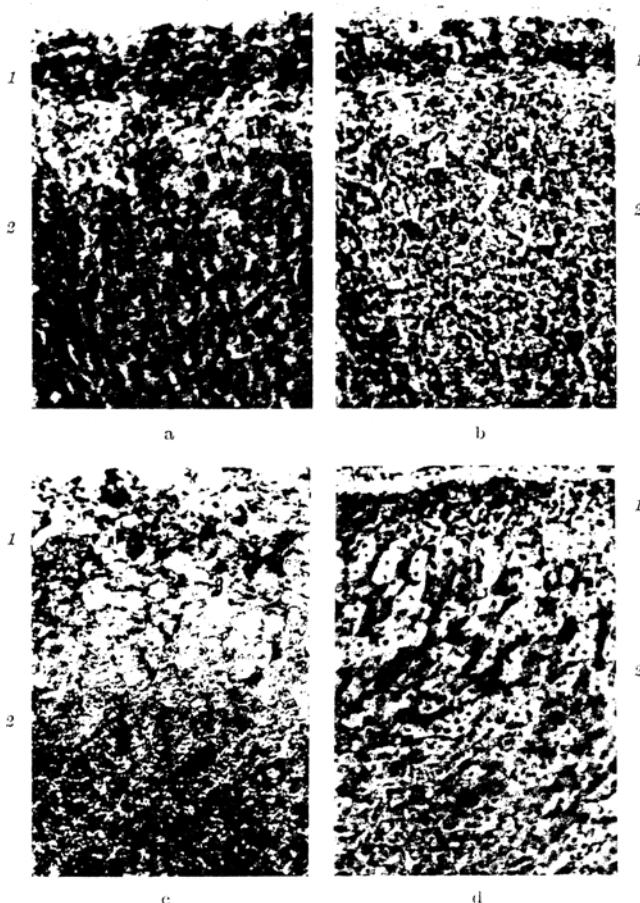


Abb. 1. Nebennierenrinde bei Sudanfärbung. 1 Zona glomerulosa. 2 Zona fasciculata. a Normales Tier. b normales Tier. c Rinde bei akutem Natriumentzug. d Rinde nach Hunger und Zuckerbelastung. Gleiche Vergrößerung. Erklärung s. Text.

In ganz vereinzelten Fällen kommt es aber schon bei Normaltieren zur Abweichung dieses eben geschilderten Befundes. Während die Glomerulosa auch dabei sich gleich verhält, zeigt die Fasciculata, wiederum besonders in der Außenzone, eine Auflockerung des Lipoidgehaltes. Die Ablagerung ist nicht fein diffus, sondern deutlich körnig und schollig. Der Gehalt an sudanophilen Substanzen erscheint verminderd. Im einzelnen gesehen ist ein Teil der Zellen dicht und diffus, ein anderer Teil aber mit größeren Körnern, nur wenige Zellen mit einzelnen Schollen beladen, so daß sie vakuolig erscheinen (s. Abb. 1b).

Während diese Veränderung beim normalen Tier eine Einzelerscheinung bleibt, ist sie beim Hungertier die Regel und geht bei einzelnen Hungertieren noch weiter. Die Zahl der grobkörnig beladenen Zellen nimmt zu, ebenso die Zahl der nur mit einzelnen Schollen versehenen oder leeren vakuoligen Zellen. Dabei ist im allgemeinen die Betonung der Außenzone der Fasciculata wieder bemerkenswert.

Im Prinzip sieht man bei den nach Hunger mit Zucker wieder gefütterten Tieren dieselben histologischen Bilder. Auch bei den Tieren mit akutem Natriumverlust treten dieselben Veränderungen auf. Sie sind aber nun ausgeprägt und charakteristisch. So kann sich zwischen Glomerulosa und Fasciculata eine breite lipoidfreie Zone bilden, die aber meist aus vakuoligen Zellen besteht, wie die Abb. 1c zeigt. Darüber hinaus findet sich häufig bei mit Zucker wieder gefütterten Tieren eine völlige Entleerung der Fasciculata an lipoiden Substanzen. Die Zellen sind dann klein, mit dichtem Protoplasma. Mitunter kann man aber vakuolige Zellen sehen, zwischen denen Zellstränge von solchen kleinen dichten Zellen liegen (Abb. 1d und Abb. 4b).

Nun ist noch für das Hungertier, das kochsalzarme und zuckerbelastete Tier folgendes zu betonen. Eine strenge Abgrenzung bei den einzelnen Versuchsgruppen ist nicht möglich. Die Veränderungen der Hungertiere können in denselben relativ geringen Maße auch bei kochsalzarmen und zuckergefütterten Tieren vorhanden sein. Eine völlige Entspeicherung der Fasciculata, wie sie bei Zuckerfütterung häufig zu finden war, konnte ich allerdings bei Hungertieren niemals sehen. Sie scheint auch dann nicht aufzutreten, wenn man die Ratte bis zum Tode hungern läßt<sup>13</sup>.

Die Zona glomerulosa beteiligt sich bei diesen ganzen Prozessen wenig. Man sieht manchmal einen stärkeren, manchmal einen geringeren Lipidgehalt, selten ein fast völliges Fehlen des Lipoids. Im letzten Falle liegen die Zellen dicht und anhäuft subcapsulär. Dieser Befund erscheint mir insofern bemerkenswert, als Tonutti<sup>14</sup> neuerdings bei einer hypophysektomierten Ratte eine erhebliche Verdickung der Nebennierenkapsel beschreibt und dafür zwei Erklärungsmöglichkeiten anführt. „Entweder geht die zellbildende Tätigkeit der Zona germinativa Bachmanns weiter, aber die entstandenen Zellen können, weil die hormonalen Impulse fehlen, nicht in reguläre Rindenelemente transformiert werden. Dadurch kommt es zu einer Verdickung des Blastems. Die zweite Möglichkeit ist die, daß die subcapsuläre Zellanhäufung, die die Kapselverdickung bewirkt, dadurch zustande kommt, daß die peripheren Rinden elemente entspeichert werden.“ Nach meinen Befunden scheint die letzte Erklärung die größere Wahrscheinlichkeit zu haben.

In diesem Zusammenhange ist weiter bemerkenswert, daß Reiss und Mitarbeiter<sup>15</sup> an zahlreichen hypophysektomierten Ratten eine Verbreiterung der lipoidfreien Zone zwischen Glomerulosa und Fasciculata beschrieben. Diese Zone konnte durch corticotropes Hormon wieder zum Verschwinden gebracht werden. Im Hinblick auf meine Versuche scheint mir der Befund einmal in der Richtung bemerkenswert, daß dieser Vorgang sich wohl auch an der Außenzone der Fasciculata lokalisierte. Ob sich dabei solche vakuoligen Zellen bildeten, ist leider aus der Abbildung und Beschreibung von Reiss nicht zu erkennen. Andererseits konnte ich eine solche lipoidfreie Zonenbildung mitunter auch in meinen Versuchen feststellen. Bei der Ausdeutung der ganzen Befunde werde ich noch einmal darauf zurückkommen.

#### b) Die Vitamin C-Reaktion.

Für die weitere Beurteilung des Funktionszustandes wurde der Vitamin C-Nachweis benutzt. Ich hielt mich dabei an die Gedankengänge von Tonutti<sup>16</sup>, der gezeigt hatte, daß bei vermehrter Arbeitsleistung der Zellen eine Vitamin C-Beladung auftritt. Dies ist aber nach Tonutti nicht bei jeder vermehrten Arbeit der Fall, sondern nur dann, wenn eine synthetisierende Tätigkeit, z. B. Produktion eines Hormons vorliegt. Für meine Fragestellung war nun wichtig, ob vermehrt

Vitamin C in Rinde oder Mark auftritt, wenn man nach dem Experiment annehmen konnte, daß von der Rinde mehr Hormon, vom Mark mehr Adrenalin abgegeben und produziert würde. Das Ergebnis war völlig negativ. Ich sah weder bei Hunger, bei Kochsalzentzug, nach Zuckerfütterung und auch nach zusätzlichen Gaben von Vitamin C und B eine merkbare Zunahme noch Abnahme der Silbergranula in Rinde oder Mark. Das Mark ist ja ohnehin fast völlig frei von Silbergranulaten. Bei Hunger schien eine gewisse Abnahme in der Rinde vorhanden zu sein, für eine sichere Beurteilung allerdings ein zu geringer Unterschied. Auch bei der qualitativen Auswertung waren Unterschiede nicht zu finden. Nun mag die Ratte für diese Untersuchung ein ungeeignetes Tier sein. Jedenfalls ist aus der Reaktion kein bestimmtes funktionelles Verhalten der Rinde oder des Markes unter den vorliegenden Versuchsbedingungen abzulesen. Vor allem ließ sich keine Vermehrung der Silbergranula dann feststellen, wenn man nach dem Experiment und dem histologischen Bild bei anderen Färbemethoden eine verstärkte Hormon- oder Adrenalinausschüttung und Produktion annehmen konnte. Das Ergebnis ist deshalb weder auswertbar, noch stellt es eine Bestätigung der von Tonutti<sup>15</sup> entwickelten Ansicht dar.

#### c) Die Plasmalreaktion.

Die Plasmalreaktion hatte für die vorliegende Untersuchung insofern Bedeutung, als durch sie fettlösliche Substanzen dargestellt werden, die sich aus einem Gemisch von höheren Aldehyden entsprechend den bekannten Fettsäuren zusammensetzen sollen<sup>16</sup>. Das Plasmal kommt allerdings nicht als solches im Körper vor, sondern nur in seiner Vorstufe, dem Plasmalogen, das erst durch die Behandlung mit Sublimat-Eisessig in Plasmal übergeführt wird. In

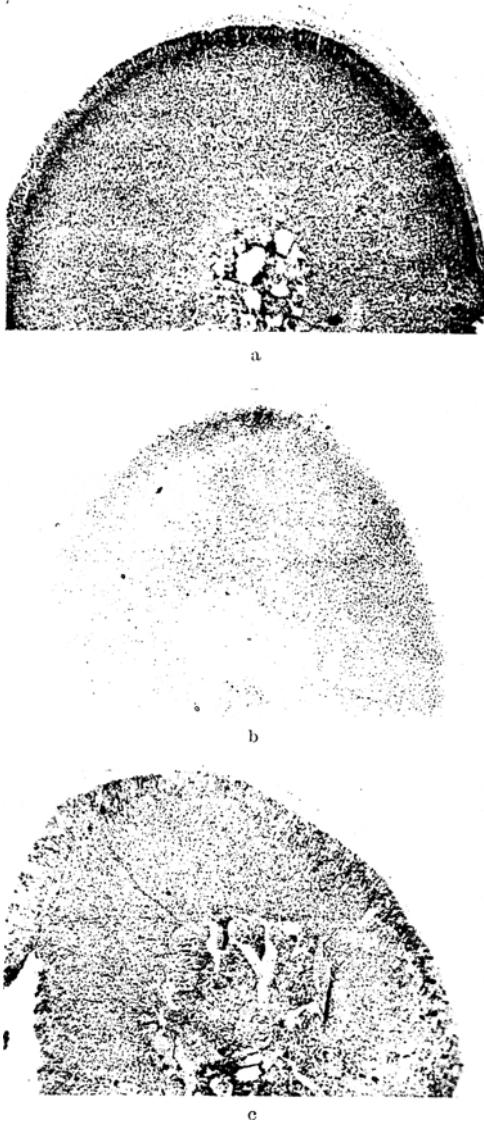


Abb. 2. Nebenniere bei Plasmareaktion. a Normaltier, b Hungertier, c Hungertier bei Zuckerfütterung. Gleiche Vergrößerung. (Die feinen Granula sind Sublimatniederschläge.)

zahlreichen Untersuchungen ist Plasmal in allen Organen des Menschen und bei zahlreichen Tieren schon nachgewiesen worden (Wallraff<sup>17</sup>, s. dort weitere Literatur). Neuerdings hat Kroczek<sup>18</sup> die Nebennieren von Meerschweinchen unter verschiedenen Bedingungen untersucht. Er zieht daraus den Schluß, daß der verstärkte Ausfall der Plasmalreaktion wahrscheinlich einer erhöhten Rindenaktivität entspricht. Wenn auch diese Schlußfolgerung bei kritischer Betrachtung der Versuche mir noch sehr hypothetisch zu sein scheint, war doch eine Anwendung der Reaktion für die vorliegende Untersuchung angebracht und bot vielleicht die Möglichkeit in der Beurteilung der Rinde weiter zu kommen.

Während die Plasmalreaktion bei Meerschweinchen<sup>19</sup> starken individuellen Schwankungen ausgesetzt zu sein scheint, fand ich bei der Ratte ein sehr gleichmäßiges Verhalten. Die Glomerulosa ist dicht beladen und stellt sich auf dem Querschnitt als deutliche kranzartige Zone dar, die ziemlich scharf gegen die Fasceulata abgegrenzt ist. Die letztere Zone enthält nur wenig und diffus Plasmal, die Reticularis ist frei, dagegen das Mark wiederum reichlich damit versehen (Abb. 2a). Bei Hungertieren findet sich nun eine fast völlige Entleerung von Mark und Rinde (Abb. 2b). Bei Wiederfütterung von Zucker tritt fast in demselben Maß Plasmal im Mark und in der Glomerulosa wie beim Normaltier auf. Allerdings ist nun diese Zone nicht mehr so scharf gegen die Fasceulata abgesetzt. Der Übergang ist verwaschen (Abb. 2c). Feinere zellige Unterschiede und Differenzen sind nicht festzustellen.

#### *d) Färbung nach Vines.*

Die Färbung nach Vines zur Beurteilung der Rinde ließ überhaupt keine einheitlichen Gesichtspunkte bei den einzelnen Tiergruppen erkennen, so daß sich eine nähere Besprechung erübrigte. Das wechselnde Bild der Färbung spricht eher dafür, daß ihr Ausfall nicht so sehr von der primären Beschaffenheit des Substrats, sondern von Fixierungs-, Differenzierungs- und ähnlichen Einflüssen abhängig ist. Diese Beobachtung wird später einmal näher untersucht werden müssen.

#### *e) Chromierung.*

Für die Beurteilung des Markes wurde die Chromierbarkeit und Vakuolenbildung nach den von Staemmler<sup>20</sup> herausgearbeiteten Gesichtspunkten herangezogen. Es zeigte sich nun, daß bei Hungertieren die Chromierbarkeit wenig, aber doch deutlich merkbar zunahm, bei einem Teil der Tiere auch die Vakuolen gegenüber dem Normaltier vermehrt waren (Abb. 3a). Nach der Zuckerrfütterung nahm die Chromierbarkeit wieder etwas ab. Dazu kam aber eine außerordentliche Vermehrung der Vakuolen, die fast bei allen mit Zucker gefütterten Tieren, gleich welcher Art der Zucker war, auftrat und nur selten nicht eindeutig zu erkennen war (Abb. 3b).

#### *Ausdeutung der Befunde.*

Bei der Bewertung der histologischen Befunde fallen zunächst einmal für die Beurteilung von Mark und Rinde die Vitamin C-Reaktion und die Färbung nach Vines völlig aus, da sie entweder keine oder so wechselnde Bilder ergeben, daß diese eine Ausdeutung nicht erlauben. Die deutlichsten Unterschiede vom Normal- zum Versuchstier finden sich für die Rinde zweifellos bei der Sudanfärbung, für das Mark bei der Chromierung. In meinen früheren Versuchen hatte ich schon beim akuten Natriumentzug — also in einem Zustand, der nach unseren heutigen Kenntnissen die Nebennierenrinde belastet — feststellen können, daß ein erheblicher Verlust an sudanophilen Substanzen auftritt und wiederholter forciertes Natriumverlust zum fast völligen Schwund der

Lipoide der Rinde führt. Dabei war das parallele Verhalten des Markes bemerkenswert. Es kam zu einer vermehrten Ausschüttung und Produktion von Adrenalin, bis zu einer fast völligen Entleerung mit Aufhören der Adrenalinbildung, also einer Markerschöpfung. Ich schloß damals aus den ganzen histologischen Veränderungen, daß der Lipoidgehalt der Rattennebenniere etwas über den Hormongehalt aussagt, ohne damit die Lipoide einfach dem Hormon gleichzusetzen.

Ähnliche Bilder sind nun bei den vorliegenden Versuchen zu finden, die nach unseren heutigen Kenntnissen über die Funktion der Nebennierenrinde ebenfalls zu einer starken Belastung führen mußten. Dabei

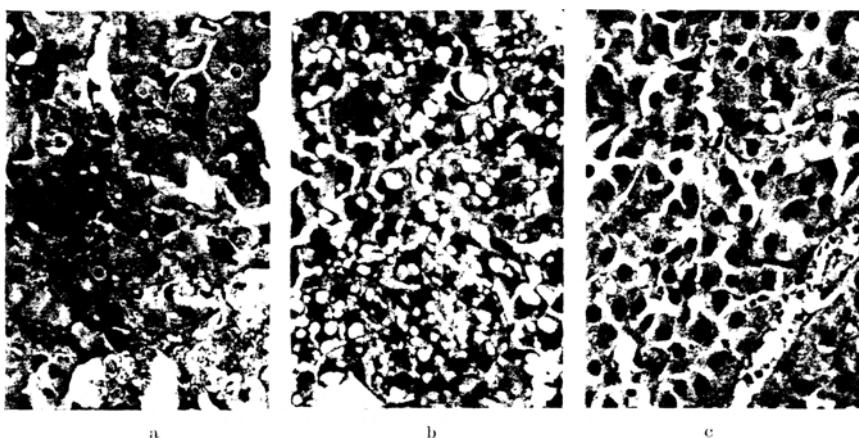


Abb. 3. Nebennierenmark. a Hungertier, b Hungertier bei Zuckerbelastung, c Hungertier nach Vergiftung mit Jodessigsäure und Zuckerbelastung. Gleiche Vergrößerung.  
Erklärung s. Text.

ist die auffallendste Erscheinung der Verlust an lipoiden Substanzen, häufig bis zur völligen Entleerung. In der Hauptsache ist die Fasciculata betroffen und hier wieder besonders in den anfänglichen Stadien die Außenzone, so daß man dann gelegentlich eine Verbreiterung der lipoidfreien Zone zwischen Glomerulosa und Fasciculata sieht. Dabei ist weiterhin charakteristisch, daß die sudanophilen Substanzen, soweit sie noch vorhanden sind, in größeren Körnern und Schollen in den Zellen lagern, ein Teil der Zellen aber entleert ist und vakuolig erscheint (Abb. 4a). Diese typischen histologischen Veränderungen kann man in Übereinstimmung mit meinen früheren Untersuchungen dahin ausdeuten, daß sie eine vermehrte Ausschüttung und Produktion des Rindenhormons anzeigen. Ich möchte dabei aber nicht die lipoiden Substanzen ohne weiteres mit dem Rindenhormon identifizieren. Diesen Zustand, den ich als Aktivierung der Nebennierenrinde bezeichnen möchte, kann man bis zu einem gewissen Grade bei den Hungertieren, angedeutet auch bei Normaltieren finden (Abb. 1b). Es ergibt sich daraus eine gewisse Stadienentwicklung, die sich morphologisch folgendermaßen darstellt.

Beim Normaltier ist die Ablagerung der sudanophilen Substanzen dicht und diffus (Abb. 1a). Gelegentlich findet man einzelne Zellen in der äußeren Fasciculata, die grobkörnige Lipoide enthalten oder fast völlig entleert sind (vakuolig) als Zeichen, daß überhaupt Hormon gebildet und abgegeben wird. Gelegentlich wird einmal der Hormonbedarf beim einem Tier stärker sein. Dann sieht man das Lipoid meist körnig abgelagert, die vakuoligen Zellen vermehrt (Abb. 1b). Bei Belastung der Nebennierenrinde durch Natriumentzug oder Zuckerfüllung wird dieses Bild verstärkt, die Außenzone der Fasciculata vermehrt entleert. Die Zellen werden in größerer Zahl vakuolig und die lipoiden

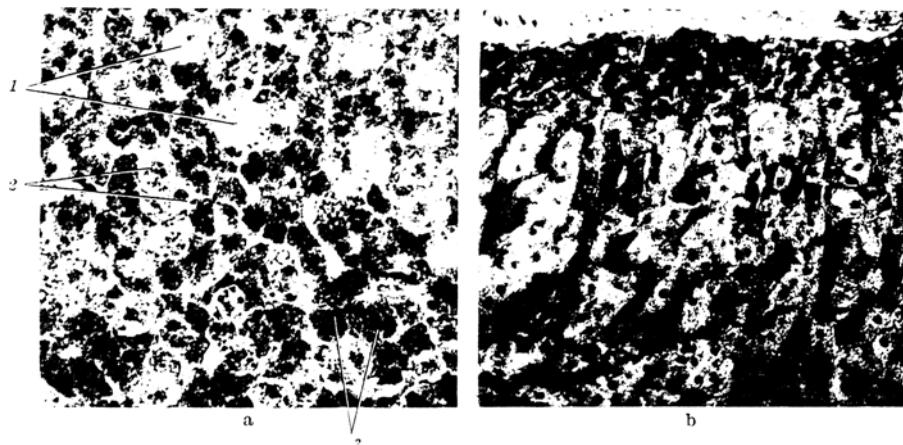


Abb. 1. Äußere Zone der Fasciculata nach Hunger und Zuckerbelastung. Sudanfärbung.  
a: 1 Entleerte, vakuolige Zellen, 2 Zellen mit groben Lipoidschollen, 3 dicht beladene Zellen. b: Steigerung zu a, fast völlige Entspeicherung der Fasciculata. Stränge vakuoliger Zellen und Stränge kollabierter Zellen.

Substanzen ganz grobschollig (Abb. 1c). Bei Zunahme der Entspeicherung schreitet der Prozeß von der Außenzone nach der Innenzone fort, wobei allerdings die typischen Bilder der grobscholligen Beschaffenheit und der vakuoligen Zellen in der Innenzone nie so klar zu sehen sind. Es kommt dort meist zu einem Schwund der Lipoide ohne diese vorausgehende Körnelung. Die entleerten Zellen fallen dann zusammen, kollabieren<sup>26</sup>. Man findet sie klein, mit dicht gefärbtem Protoplasma. Ziemlich häufig sieht man nebeneinander Stränge von eben entleerten vakuoligen Zellen, dazwischen Stränge von kollabierte Zellen (Abb. 1b u. 4b).

Nach diesen Versuchen und den histologischen Befunden darf man also annehmen, daß eine grobschollige Beschaffenheit der lipoiden Substanzen in der Nebennierenrinde der Ratte eine erhöhte Bereitschaft zur Abgabe von Hormon bedeutet, die noch durch entleerte vakuolige Zellen unterstrichen wird. Dabei weist die erste und hauptsächlichste Reaktion der Außenzone der Fasciculata auf eine besondere Beteiligung dieser Zone im ganzen Geschehen. Über eine vermehrte Produktion

von Hormon läßt sich allerdings aus dem histologischen Bild nichts Eindeutiges aussagen, sondern nur vermuten.

Eine gewisse Bestätigung dieser Ansicht bilden die Befunde von *Reiss* und Mitarbeitern<sup>13</sup> an hypophysektomierten Ratten. Sie fanden dabei eine Verbreiterung der lipoidfreien Zone zwischen Glomerulosa und Fasciculata. Aus den Beschreibungen und Abbildungen geht nicht klar hervor, ob diese Verbreiterung durch die Entleerung der Außenzone der Fasciculata zustande gekommen ist und ob solche vakuoligen Zellen aufgetreten sind. Sie vermerken aber besonders, daß bei diesen Tieren das Lipoid grobschollig zu finden war. Ich möchte nun auf Grund meiner Untersuchungen und Ansicht den Befund so erklären, daß durch das Fehlen des corticotropen Hormons die Produktion des Rindenhormons gestört war, die Abgabe aber weiter erfolgte — vielleicht sogar in erhöhtem Ausmaß — und sich die Außenzone der Fasciculata am ehesten entleerte.

*Hoerr*<sup>14</sup> lehnt eine Beurteilung des Funktionszustandes der Nebennierenrinde aus den sudanophilen Substanzen ab. Er untersuchte allerdings Meerschweinchen, die ziemlich erhebliche individuelle Schwankungen aufwiesen und deshalb eine Auswertung selbstverständlich erschweren. In neueren Untersuchungen kommt aber *Bennett*<sup>20</sup> bei Katzen zu interessanten Ergebnissen, die weitgehend mit meinen Befunden und den daraus gezogenen Schlußfolgerungen übereinstimmen. Durch chemische Reaktionen zeigte er, daß hauptsächlich in der äußeren Zone der Fasciculata Substanzen zu finden waren, die in ihrem chemischen Verhalten dem Rindenhormon weitgehend ähnelten. Die Zellen dieser Zone zeichneten sich durch große osmophile Lipoidvakuolen aus. Die Zellen sind nun nach *Bennett*<sup>20</sup> an der aktuellen Erzeugung und Sekretion des Rindenhormons beteiligt. Er nennt sie die sekretorischen Zellen und die Zone die sekretorische Zone. *Bennett* weist auf Grund seiner Untersuchungen auch besonders darauf hin, daß man die lipoiden Substanzen nicht einfach mit dem Gehalt oder der Produktion von Hormon gleichsetzen kann. Bemerkenswert in Übereinstimmung mit den vorliegenden Untersuchungen ist die Betonung der Außenzone der Fasciculata, der sekretorischen Zone und der darin enthaltenen Zellen mit großen Lipoidtropfen.

Für das Verhalten der Glomerulosa bei den vorliegenden Versuchen ist hervorzuheben, daß ihr Gehalt an lipoiden Substanzen ziemlich konstant bleibt, nur wenig abnimmt und nur in ganz vereinzelten Fällen völlig verschwindet. Dazu kommt der besonders bei normalen Ratten zu erhebende Befund, daß immer Straßen von Lipoidsubstanzen von der Glomerulosa zur Fasciculata ziehen (Abb. 1a). Es sieht so aus, als ob das Material zur Produktion des Hormons in der Glomerulosa gesammelt und gespeichert und dann an die Außenzone der Fasciculata abgegeben würde, wo es entsprechend verarbeitet wird. Diese vorläufig noch hypothetische Ansicht würde immerhin das eben erwähnte Verhalten der Glomerulosa bei den Versuchen erklären können.

Wie nun der Ausfall der Plasmalreaktion in der Rinde in diesem Zusammenhang zu beurteilen ist, bleibt zunächst unklar. Die Abnahme dieser Substanz bei Hunger, die Zunahme bei Wiederfütterung mit Zucker würde zunächst im Rahmen des Versuches an eine Abhängigkeit vom Fütterungszustand denken lassen. Auch hier werden weitere Untersuchungen erst klären müssen.

Die Auswertung des histologischen Markbildes bei Chromierung ist einfach und eindeutig. Wenn ich in meinen früheren Versuchen mit akutem Natriumentzug, die doch auf eine Belastung der Nebennierenrinde hinzielten, schon eine Mitbeteiligung des Markes feststellen konnte, so ist in den vorliegenden Versuchen ein ähnlicher Befund zu erheben. Beim Hungertier deutet im Mark die vermehrte Vakuolenbildung auf eine erhöhte Beteiligung im Sinne einer vermehrten Produktion. Die stärkere Chromierung gegenüber dem Normaltier würde darauf hinweisen, daß es zunächst nicht zu einer vermehrten Ausschüttung kommt. Die wesentlich stärkere Zunahme von Vakuolen bei darauffolgender Zuckerfütterung und die Abnahme der Chromierbarkeit spricht aber dafür, daß nun in weit verstärktem Maße Adrenalin gebildet und ausgeschüttet wird (Abb. 3a und b). Wie weit man hier aus dem histologischen Bild des Markes und der Rinde ein paralleles Verhalten in der Funktion sehen kann, wird natürlich nicht ohne weiteres zu entscheiden sein. Wichtig scheint mir die Tatsache, daß *beide* Gewebsanteile eine Reaktion zeigen und damit eine funktionelle gegenseitige Abhängigkeit oder „Symbiose“ demonstrieren.

Wenn ich nun noch die Hauptfrage dieser Untersuchung beantworte, nämlich die Abhängigkeit der Glykogenbildung von der Nebenniere, so ist wohl durch die eben beschriebenen histologischen Veränderungen gezeigt worden, daß der ganze Vorgang der Zuckeraufnahme und Glykogensynthese zu einer Aktivierung von Nebennierenrinde und Mark führt, also wohl von diesem innersekretorischen Organ bis zu einem gewissen Grade abhängig ist. Mehr läßt sich aus den Versuchen nicht sagen, vor allem ist eine Beziehung der Höhe des Glykogenwertes in Leber und Fettgewebe zu dem histologischen Bild beim einzelnen Tier nicht mit Sicherheit festzustellen, da die quantitative Beurteilung des histologischen Nebennierenbildes einfach an der Methode scheiterte. Ich hatte den Eindruck, daß bei den höchsten Glykogenwerten die stärkste Entspeicherung der Nebennierenrinde eintrat. Doch blieb dies ein Eindruck, der sich zahlenmäßig nicht erfassen ließ. Immerhin wird man weiter daran denken müssen, daß die individuellen Glykogenschwankungen von dem Funktionszustand und der Reaktionsbereitschaft der Nebenniere abhängt. Die Zugaben von Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> oder C hatten auf das histologische Bild der Nebennieren keinen merkbaren Einfluß.

In diesem Zusammenhang muß noch ein anderer Punkt näher erörtert werden, der für die Glykogenbildung bei diesen Experimenten und für die späteren Betrachtungen große Bedeutung hat. Es handelt sich um die Art der Zuckerzufuhr bei den Ratten. Auf dieses Problem wurde ich durch die Beobachtung der Glykogen-

synthese im weißen Fett aufmerksam gemacht. Bei den früheren Versuchen mit *Morgenstern*<sup>4</sup> verabreichten wir die Zuckerlösung mit Sonde und gaben innerhalb 8 Stunden etwa 3—4 g. Dabei trat merkwürdigerweise kein oder nur ganz verschwindend wenig Glykogen im weißen Fettgewebe auf. In weiteren Versuchen stellte ich fest, daß die Hungertiere eine solche Belastung mit Traubenzucker häufig schlecht vertragen und in wenigen Stunden eingingen, bei zusätzlicher Spontanfütterung mit Brot aber auf diese hohen Zuckergaben nicht merkbar reagierten. Da ich bei den weiteren Untersuchungen nur reinen Traubenzucker versütern wollte, gab ich in Vorversuchen zu diesen Experimenten Glucose in Mengen von 1 g etwa 150 g schweren Tieren. Auch dabei war das Ergebnis wie früher. Nun ließ ich einfach die Tiere spontan Zuckerbrei aufnehmen. Danach fand sich immer reichlich Glykogen im weißen Fett, so daß ich diese Art der Zuckeraufnahme für alle Versuche durchführte. Wenn ich durch besondere Versuchsanordnung und infolge des Zustandes der Tiere gelegentlich wieder zur Sondenfütterung griff, dann hatte ich auch mit der Glykogenbildung im weißen Fett keinen rechten Erfolg. Hatten die Tiere nur kurze Zeit, also bis zu 2 Tagen, gehungert, waren sie meist zu einer spontanen Aufnahme von Zuckerbrei nicht zu bewegen. Erst nach 3, besser noch nach 4 Hungertagen war die Aufnahme regelmäßig und gut, wie die bei der Sektion kontrollierte Magen- und Darmfüllung ergab. Die Zuckeraufnahme war aber andererseits von Tier zu Tier recht verschieden, wie auch wieder die Magenfüllung und die beobachtete Freßlust zeigte. Einige Tiere hatten bald nach der Futtergabe ihren Napf fast völlig leer, andere nur ganz wenig davon genommen, ohne daß dadurch ein Einfluß oder eine Abhängigkeit zu der später festgestellten Glykogenmenge der Leber oder des Fettgewebes auftrat. Dagegen konnte ich diesmal wieder 2 Tiere beobachten, die besonders gierig und viel gefressen hatten und in denselben kollapsartigen Zustand kamen, den ich häufiger bei künstlicher reichlicher Zufuhr sah. Die Tiere saßen bewegungslos in sich zusammengekauert und mit gesträubtem Fell im Käfig. Temperaturmessungen ergaben einen Abfall bis unter 30°. Selbstverständlich war bei diesen Tieren der Glykogengehalt in Leber und Fettgewebe hochgradig herabgesetzt. Einen besonderen histologischen Befund konnte ich an den Nebennieren dieser beiden Tiere nicht feststellen.

Diese ganzen Beobachtungen scheinen mir vor allem folgendes zu zeigen: 1. Ist die hungrende Ratte auf Fütterung mit reinem Zucker empfindlich. Es kann bei künstlicher und spontaner Überfütterung zu einer „Intoxikation“ kommen. 2. Scheint die Fähigkeit der Aufnahme und Verarbeitung von reinem Traubenzucker großen individuellen Schwankungen unterworfen zu sein. Die hungrende Ratte ist kein Reagensglas, in das man zu einer bestimmten Reaktionsmenge eine ganz bestimmte Menge Zucker zugibt und dann ein ganz bestimmtes Ergebnis erwarten kann. Diese Erkenntnis ist vor allem wichtig für die Beurteilung der folgenden Experimente.

### Vergiftungen mit Monojodessigsäure.

Dazu wurden wieder Vorversuche durchgeführt, zuerst mit Monobromessigsäure, dann mit Monojodessigsäure in der von *Verzár* und *Jeker*<sup>12</sup> angewandten Dosierung. Tiere im normalen Fütterungszustand überlebten die Vergiftung etwa 10 Stunden, Hungertiere 6—8 Stunden. Bei der Sektion fiel mir die starke Abkühlung der Ratten auf. Ich ging deshalb dazu über, während der Hauptversuche die Temperatur zu kontrollieren und vergiftete in einer zweiten Gruppe die Tiere nur mit der halben Dosis von Jodessigsäure, um sie nicht zu stark zu schädigen. In beiden Versuchen war schon nach 1 Stunde eine deutliche Temperaturabnahme festzustellen, so daß die Spontanaufnahme von Zucker häufig

nicht mehr erfolgte und Sondenfütterung angewandt werden mußte. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, war die Temperaturabnahme schon nach 4 Stunden bei einem Teil der Tiere so erheblich, daß ich sie vorzeitig töten mußte. Die geringer dosierten Tiere erreichten die 8 Stunden-Grenze mit Temperaturen von etwa 30°. Dabei boten die Tiere rein äußerlich in den ersten Versuchsstunden ein völlig normales Bild, um dann allmählich in einen Zustand zu kommen, wie ich ihn oben bei mit Zucker überfütterten Tieren beschrieb. Es war vorauszusehen, daß die Tiere mit einem derartigen Kollaps und Temperaturabfall keine hohen Glykogenwerte aufweisen würden. Es fanden sich auch dann histologisch in

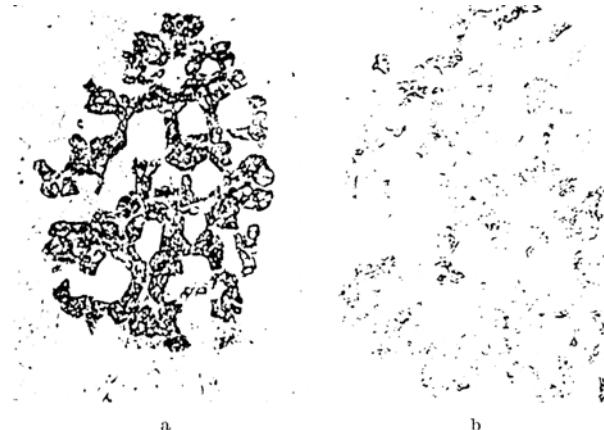


Abb. 5. Nebennierenmark bei Chromierung. a Hungertier, b mit Jodessigsäure vergiftetes Tier. Gleiche Vergrößerung.

Leber und Fettgewebe selten irgendwelche Spuren von Glykogen; chemisch ließ sich nur ein ganz geringer Prozentgehalt nachweisen (s. Tabelle 1).

Nun war natürlich das histologische Bild der Nebenniere dieser Tiere wichtig. Hier ließ sich ein eindrucksvoller Befund im Mark erheben, nämlich das Fehlen der Vakuolen, die sonst bei Zuckerfütterung im reichsten Maße aufgetreten waren (s. Abb. 3c).

Außerdem konnte man bei einigen Tieren eine starke Abnahme der Chromierbarkeit nachweisen (s. Abb. 5a und b). Die Befunde in der Rinde brachten keine solchen eindeutigen Unterschiede zu den nicht-vergifteten Tieren. Der Verlust an lipoiden Substanzen erschien im Durchschnitt besonders groß in der Fasciculata, während sich die Glomerulosa durch einen reichlichen Gehalt auszeichnete, der im allgemeinen über den der nichtvergifteten und mit Zucker gefütterten Hungertiere hinausging. Bei der Sektion der Tiere war die Rötung der muskulären Bauchdecken — wohl auf Grund erweiterter Gefäße — auffällig.

Der Befund im Mark ist eindeutig. Es handelt sich nach Staemmler<sup>10</sup> um ein völliges Aufhören der Adrenalinproduktion mit einer erhöhten Ausschüttung. Danach wird durch die Vergiftung mit Jodessigsäure die

Adrenalinbildung gehemmt. Ob auch für die Nebennierenrinde eine solche Hemmung der Hormonsynthese eintritt, ist aus dem histologischen Bild nicht ohne weiteres zu ersehen. Man könnte vielleicht den besonders starken Gehalt der Glomerulosa an Lipoid in Anlehnung an die oben entwickelte Ansicht dahin ausdeuten, daß das Material zur Hormonbildung von der Glomerulosa an die Außenzone der Fasciculata infolge der Vergiftung nicht abgegeben werden kann und sich dort staut. Eine vermehrte Ausschüttung läßt sich an dem vermehrten Lipoidverlust ablesen.

Die Befunde zeigen, daß die Vergiftung mit Jodessigsäure zu einer schweren peripheren Kreislaufstörung führt, die sich in Temperaturabfall und Rötung der Bauchdecken äußert, und daß die Wirkung der Vergiftung wahrscheinlich über die Nebennieren selbst geht. Wie weit der Kreislaufkollaps nun wiederum von der primären Schädigung der Nebennieren oder von einer allgemeinen Vergiftung abhängig ist, kann aus dem Experiment nicht mit Sicherheit gesagt werden. Der Nachweis von nur ganz geringen Glykogenmengen in Leber und Fettgewebe dürfte unter diesen Umständen nicht verwunderlich sein. Bei künstlicher Abkühlung kann man unter denselben Versuchsbedingungen dasselbe erreichen, wie Tabelle 2 zeigt. Es scheint mir nun abwegig, diese geringe Glykogenbildung unter den vorliegenden Versuchsbedingungen in einer Störung der Phosphorylierung, also in einer ganz spezifischen Hemmung der fermentativen Vorgänge zu suchen. Die Störung liegt in einer allgemeinen Intoxikation mit besonderer Einwirkung auf die Nebennieren. Gerade diese Beobachtung erscheint mir mit Hinblick auf die Theorie Verzárs<sup>1</sup> besonders wichtig. Für ihn ist der Befund, daß bei vergifteten Tieren dieselben Resorptionsstörungen auftreten wie bei epinephrektomierten, die Jodessigsäure aber im biologischen Reagensglasversuch die Phosphorylierung hemmt, die Grundlage für seine Theorie, daß nach Nebennierenexstirpation ebenfalls die Phosphorylierung gehemmt wird, die Nebennierenrinde also für diese Tätigkeit verantwortlich ist. Da nun nach dem histologischen Bild der vorliegenden Versuche die Monojodessigsäure im lebenden Organismus die Nebennieren direkt angreift und durch ihre Schädigung wahrscheinlich die Wirkung ausübt, sind die Erscheinungen bei so vergifteten Tieren letzten Endes wieder auf eine Störung der Nebennierenfunktion selbst zurückzuführen und nicht in einer spezifischen Hemmung der Phosphorylierung zu suchen. Damit würde diese wichtige Stütze der Verzárschen Theorie hinfällig.

#### Versuche an epinephrektomierten Ratten.

Das Ergebnis der Vergiftungsversuche erforderte zum Vergleich Experimente in derselben Anlage mit epinephrektomierten Tieren. Dabei kam es mir nicht darauf an, bekannte und zahlreich durchgeführte Untersuchungen über den Glykogengehalt in Leber und nun auch im Fettgewebe zu bestätigen. Ich wollte vielmehr die äußeren Umstände des Experiments und ihren Einfluß auf den ganzen Ablauf

studieren. Ich möchte gleich von vornherein betonen, wie schwierig solche Untersuchungen sind, und im folgenden die Schwierigkeiten aufzeigen. Es war bei den Erfahrungen, die ich bisher mit den Zuckerfütterungen machte und die ich oben schon darstellte, zunächst für die Durchführung einwandfreie Experimente der Punkt wichtig, daß die epinephrektomierten Tiere spontan Zucker aufnahmen. Ich ging zunächst in einer Versuchsgruppe so vor, daß ich erst eine Nebenniere herausnahm und die Tiere eine Woche laufen ließ. Dann setzten die Hungertage ein. Am Nachmittag vor der Fütterung wurde die andere Nebenniere entfernt. Ein Teil der Tiere erhielt Rindenhormon. Bei der Fütterung war bemerkenswert, daß die Tiere keinen Zucker spontan aufnahmen im Gegensatz zu den bisherigen Beobachtungen nach 4tägigem Hunger. Sie machten überhaupt einen mitgenommenen Eindruck, den ich auf die vorangegangene Operation schob. Ich fütterte nach kurzer Beobachtung mit Sonde. Die Temperaturmessung ergab gegenüber den Feststellungen am 1. Hungertag einen Abfall um 1 bis fast  $2^{\circ}$ , bei den mit Hormon behandelten Tieren sogar bis fast  $3^{\circ}$ . Nach diesen Beobachtungen war nur eine ganz geringe Glykogenbildung zu erwarten. Es wurde auch nur ein geringer Gehalt in Leber und Fettgewebe gefunden. Bei weiteren Versuchen mußte dieser Operationsschock vermieden werden. Ich ging so vor, daß ich diesmal die Tiere gleich beidseitig am 1. Hungertag operierte. Damit konnten sie sich in den weiteren Hungertagen vom Operationsschock erholen. Ein Teil der Tiere erhielt wieder Rindenhormon. Die nicht mit Hormon behandelten Tiere zeigten am 4. Hungertag äußerlich dieselben Zeichen des Kollapses wie die vergifteten Tiere. Temperaturmessungen ergaben einen erheblichen Abfall. Durch alsbaldige Sondeneinfüllung wurde noch versucht, das Experiment durchzuführen. Die Zuckeraufnahme schien aber den Kollaps noch zu beschleunigen, so daß die Tiere vorzeitig getötet werden mußten. Nach den bisherigen Erfahrungen war bei diesem Temperaturabfall keine Glykogenbildung zu erwarten. Die Bestimmung des Glykogens bestätigte diese Erwartung (Tabelle 4a). Die mit Hormon behandelten Tiere hielten ihre Temperatur bis zum Fütterungstag, an dem aber dann ein Teil der Tiere schon einen Temperaturabfall von  $2-3^{\circ}$  aufwies bei äußerlich normalen Verhalten. Die spontane Zuckeraufnahme schien geradezu toxisch zu wirken, so daß 2 Tiere schon nach 4 Stunden kurz vor dem Absterben getötet werden mußten und nur 2 Tiere die 8 Stunden-Grenze erreichten. Von diesen beiden Tieren zeigte wiederum jenes, das die Anfangstemperatur hielt, eine gute Glykogenbildung in Leber und Fettgewebe, das andere mit Temperaturabfall einen ganz geringen Glykogengehalt.

In einem weiteren Versuch durften also die Tiere nicht solange hungern, daß sie in den kollapsartigen Zustand hineinkamen. Andererseits war bei zu kurzer Hungerperiode nach den oben mitgeteilten Erfahrungen keine oder nur eine geringe spontane Nahrungsaufnahme zu befürchten. Wie weit nun der Hungerzustand an sich einen Einfluß auf den Ablauf des Experiments hat, wurde vergleichsweise an epinephrektomierten nichthungernden Ratten studiert, die dann ebenfalls mit reinem Zucker gefüttert wurden.

Diesmal ließ ich die Tiere nur 2 Tage hungern. Die Temperaturen wurden von den hungernden und weitergefütterten Tieren während dieser Zeit gehalten. Am Fütterungstag war, wie erwartet, die Spontanaufnahme von Zucker bei den Tieren schlecht, aber doch eindeutig, bei den weitergefütterten Tieren zweifelhaft. Die Temperaturkontrolle ergab wieder am Ende des Versuches einen zum Teil erheblichen Abfall. Die Tiere, die eine Temperatursenkung in mäßigen Grenzen ( $1^{\circ}$ ) zeigten, hatten noch eine ausreichende Glykogenbildung aufzuweisen. Bei den weitergefütterten Tieren fand sich im Einzelfall ein erheblicher Temperatursturz mit vorzeitigem Abbruch des Experiments, bei den anderen Tieren ein mäßiger Abfall und ein geringer Glykogengehalt.

Bei der Sektion dieser epinephrektomierten und kollabierten Tiere fiel eine Rötung der muskulären Bauchdecken auf.

Ich möchte nun aus diesen Ergebnissen nicht bindende und feste Schlüsse ziehen. Dafür scheinen mir die einzelnen Versuchsgruppen zu klein. Ich darf aber doch auf Faktoren hinweisen, die aus den vorliegenden Untersuchungen klar zu erkennen sind und die Durchführung und das Ergebnis solcher Experimente erheblich zu beeinflussen scheinen. Der erste Faktor ist zunächst einmal wieder die Art der Fütterung, ob spontan oder mit Sonde, wie ich schon oben hervorhob. Der nächste Faktor ist der Einfluß der Operation, die Empfindlichkeit der hungernden Ratten für Zuckerbelastung, die bei epinephrektomierten Tieren noch erheblich gesteigert ist und sich auch nach Hormonzufuhr zeigt. (Eine besondere Empfindlichkeit nebennierenloser Tiere wurde bisher nur nach intravenöser oder intraperitonealer Zuckerezufuhr beschrieben<sup>21</sup>.) Ein weiterer Faktor ist die Abhängigkeit des Versuchsverlaufes von der Körpertemperatur. Gerade dieser Punkt dürfte von großer Bedeutung sein und ist analog den Vergiftungsversuchen nach meiner Ansicht der Ausdruck eines Kreislaufversagens. Denn es scheint doch so zu sein, daß bei epinephrektomierten Tieren die geringste Zuckerbelastung dieses Versagens auslöst oder vollständig macht. Die Beobachtung scheint mir einer eingehenden Nachprüfung wert und notwendig. Es muß für alle derartigen Resorptions- und Stoffwechselversuche an nebennierenlosen Tieren gefordert werden, daß sie unter genauer Kontrolle der Körpertemperaturen durchgeführt werden, um Einblick in die Zusammenhänge zu gewinnen.

Die eben beschriebenen Beobachtungen finden eine gewisse Bestätigung durch Versuche von *Marrazzi*<sup>22</sup>, die die Resorption von Glucose und Xylose bei epinephrektomierten, scheinoperierten, nichtoperierten, hungernden und normalen Ratten quantitativ bestimmte. Sie fand bei scheinoperierten Tieren fast dieselben Resorptionsstörungen für Glucose wie bei den nebennierenlosen Ratten. Solche Störungen traten aber auch nach Hunger oder nach Einschränkung der Futterzufuhr auf. Da die operierten Tiere eine postoperative Anorexie zeigten, will *Marrazzi* die Störungen auf diese Appetitlosigkeit (im Sinne eines gewissen Hungerzustandes) und die Operation zurückführen. Wichtig erscheint mir im Zusammenhang mit meinen Versuchen der Hinweis auf den Einfluß der Operation und den Zustand der Tiere, Faktoren, die also von sich aus in derselben Weise die „selektive“ Resorption stören können, wie es von *Verzár* allein der Nebennierenwirkung zugeschrieben wird.

Nun muß noch am Schluß ein weiterer Punkt besprochen werden, der sich aus den vorliegenden Untersuchungen ergibt. Wenn man die beiden neuesten Monographien über die Nebenniere von *Verzár*<sup>1</sup> und *Thaddea*<sup>2</sup> studiert, so findet man zwar hin und wieder kurze Angaben über das Zusammenwirken und die Beziehung von Rinde und Mark. Man kann aber daraus nicht ersehen, wie die Wirkung der Hormone aufeinander abgestimmt ist. Wie gerade der Vergiftungsversuch zeigt, ist morphologisch mit viel größerer Sicherheit eine Wirkung auf das

Nebennierenmark als auf die Rinde festzustellen. Nun gleicht der Vergiftungszustand bei Jodessigsäure dem bei Nebennierenexstirpation<sup>2</sup>. Ich finde bei Vergiftung mit Jodessigsäure denselben allmählichen Kreislaufkollaps mit Temperaturabfall und Rötung der Bauchdecken (Erweiterung der peripheren Gefäße) wie beim nebennierenlosen Tier. Dazu ist morphologisch eine völlige Hemmung der Adrenalinbildung und eine Ausschwemmung bis zu einer gewissen Erschöpfung festzustellen. Wenn man nun andererseits die Reinsche Ansicht<sup>23</sup> heranzieht, daß das Adrenalin in seiner physiologischen Wirkung einen wesentlichen ökonomisierenden Faktor im Kreislaufgeschehen, namentlich bei der Blutverteilung darstellt, so möchte man diesen peripheren Kollaps eher auf den Ausfall der Adrenalinproduktion als auf den des Rindenhormons zurückführen und diese Vorstellung auch auf die nebennierenlosen Tiere übertragen. Ich möchte damit natürlich nicht gesicherte Tatsachen über die Wirkung des Rindenhormons in Frage stellen. Denn es ist ja bekannt, daß man nach Nebennierenexstirpation die Ausfälle durch Rindenhormon allein, aber nicht mit Adrenalin weitgehend behoben kann, und daß das Rindenhormon in der Aufrechterhaltung des Capillartonus und damit an der Regulation des Kreislaufvolumens entscheidend beteiligt ist<sup>2</sup>. Die Verhältnisse scheinen aber doch noch nicht restlos geklärt. Dafür sprechen meines Erachtens die in letzter Zeit bekanntgewordenen Untersuchungen, die eine Behebung der Ausfallssymptome nicht einem, sondern mehreren Rindenhormonen zuschreiben wollen. Das eine Hormon hat danach für bestimmte Testverfahren fast spezifische Wirkungen, während die anderen Hormone in diesem Falle geringe oder keine Wirkung entfalten<sup>2</sup>. Wenn man nun weiterhin die histologischen Bilder sieht, so kann man es sich nicht vorstellen, daß das Nebennierenmark in dem ganzen Geschehen eine so völlig bedeutungslose Rolle spielen soll. Die Übereinstimmung der histologischen Veränderungen bei so verschiedenen angelegten Experimenten, wie dem akuten Natriumentzug und der Zuckerbelastung, die gleiche Beteiligung von Rinde und Mark scheint doch die funktionelle Zusammengehörigkeit der beiden Gewebe nur zu unterstreichen. Gewiß gibt es eine Reihe von Untersuchungen, die diese Zusammengehörigkeit ablehnen, dagegen andere, die sie bejahen<sup>24</sup>. Die Frage dürfte aber bis heute noch nicht entschieden sein. Erst in letzter Zeit sind auch bei solchen Tieren, wo das Mark als Interrenalorgan von der Rinde getrennt ist, in der Rindensubstanz Zellen des Markgewebes gefunden<sup>25</sup> und damit auch bei diesen Tieren die Zusammengehörigkeit beider Gewebe aufgezeigt worden. Auf Grund meiner Ergebnisse möchte ich das Zusammenwirken beider Gewebsanteile hervorheben, ohne über die gegenseitige funktionelle Abhängigkeit etwas auszusagen, und betonen, daß bei solchen Untersuchungen der Ausfall beider Stoffe nicht im einzelnen, sondern in ihrem Zusammenwirken betrachtet werden muß. Es soll dazu noch

auf neueste Untersuchungen von *Goebel*<sup>27</sup> hingewiesen werden, der doch beträchtlich verschiedene Wirkung des Nebennierenrindenhormons und des Adrenalins im einzelnen gegenüber dem Zusammenwirken dieser beiden Substanzen auf den Blutzucker, die Milchsäure und Brenztraubensäure im Blut feststellte.

#### Zusammenfassung.

1. Ausgehend von der Tatsache, daß der Kohlehydratstoffwechsel von der Nebenniere maßgeblich beeinflußt wird, werden die histologischen Veränderungen der Nebennieren von Ratten und die Glykogenbildung in Leber und Fettgewebe nach Hunger und Wiederfütterung mit Zucker studiert. Dabei treten typische histologische Veränderungen in der Nebennierenrinde und dem Mark auf, die als vermehrte Sekretion und Produktion von Hormon und Adrenalin gedeutet werden.

2. Die Veränderungen an der Nebennierenrinde zeigen sich am ehesten und eindrucksvollsten in der Außenzone der Fasciculata. In Übereinstimmung mit Untersuchungen und Ansichten von *Bennett* wird angenommen, daß diese Zone in der Hauptsache für die Produktion und Sekretion des Rindenhormons verantwortlich ist.

3. Es wird darüber hinaus die Vermutung ausgesprochen, daß die Glomerulosa das Baumaterial für die Hormonsynthese bereitstellt und an die Außenzone der Fasciculata zu diesem Zweck weitergibt.

4. Ein Zusammenhang zwischen Höhe des Glykogengehaltes in Leber und Fettgewebe und dem Funktionszustand der Nebenniere kann aus dem histologischen Bild nicht wahrscheinlich gemacht, sondern nur vermutet werden.

5. Zugaben von Vitamin C oder B haben bei diesen Versuchen auf das histologische Bild der Nebenniere keinen Einfluß.

6. Werden solche nach Hunger mit Zucker wieder gefütterten Tiere vor der Nahrungsaufnahme mit Monojodessigsäure vergiftet, so zeigen sich im histologischen Bild der Nebenniere Veränderungen, die im Mark sicher als Hemmung der Hormonsynthese mit erhöhter Ausschüttung bis zu einer gewissen Erschöpfung, in der Rinde mit Wahrscheinlichkeit als ebensolcher Zustand erkannt werden können. Es wird daraus geschlossen, daß die Vergiftung des lebenden Organismus mit Jodessigsäure in der Hauptsache sich über die Nebennieren selbst auswirkt und die dabei auftretenden Erscheinungen nicht als eine spezifische Hemmung der Phosphorylierung, sondern als eine durch die Vergiftung und Schädigung der Nebenniere herbeigeführte Insuffizienz dieser Drüse aufzufassen sind.

7. Die Schädigung mit Jodessigsäure zeigt sich in einer peripheren Kreislaufstörung, die sich in einer kontinuierlichen Abnahme der Körpertemperatur bis zum Tode und anatomisch in einer auffallenden Rötung der muskulären Bauchdecken (Erweiterung der peripheren Gefäße)

äußert. Bei diesen Versuchen ist das Glykogen nur in geringen Mengen in Leber und Fettgewebe nachweisbar. Mit künstlicher Abkühlung der Tiere erzielt man dasselbe Ergebnis.

8. In vergleichenden Untersuchungen an epinephrektomierten Tieren wird in Übereinstimmung mit Ergebnissen von *Marrazzi* auf den Einfluß der Operation, des Hungerzustandes, der Art der Fütterung und der Körpertemperaturen hingewiesen, Faktoren, die auch beim nichtoperierten Tier die Glykogenbildung wesentlich beeinflussen.

9. Die Empfindlichkeit hungernder Ratten auf spontane oder künstliche Überfütterung mit reiner Zuckerkösung wird bei epinephrektomierten Tieren in der Weise gesteigert, daß bei jedem Tier schon nach geringer Zuckeraufnahme ein Temperaturabfall einsetzt, der unter denselben äußeren Erscheinungen bis zum Tode weiter abläuft wie bei vergifteten oder überfütterten Tieren. Diesem schweren Temperaturabfall als Ausdruck einer Kreislaufstörung wird für das Ausbleiben einer guten Glykogenbildung die ausschlaggebende Rolle beigemessen und gefordert, daß bei allen Stoffwechseluntersuchungen an nebennierenlosen Tieren zur Kontrolle die Feststellung der Körpertemperatur unerlässlich ist.

10. Die im histologischen Bild auftretende gemeinsame und in gewisser Weise parallel verlaufende Reaktion von Rinde und Mark wird hervorgehoben und die Bedeutung dieses Befundes erörtert.

#### Schrifttum.

- <sup>1</sup> *Verzár, F.*: Die Funktion der Nebennierenrinde. Basel: B. Schwabe & Co. 1939. — <sup>2</sup> *Thaddea, S.*: Die Nebenniereninsuffizienz und ihr Formenkreis. Stuttgart: Ferdinand Enke 1941. — <sup>3</sup> *Felix, K. u. W. Eger*: Dtsch. Arch. klin. Med. 182, 623 (1938); 184, 446 (1939). — <sup>4</sup> *Eger, W. u. V. Morgenstern*: Arch. f. exper. Path. 191, 76 (1938). — <sup>5</sup> *Eger, W.*: Verh. dtsch. path. Ges. Frankfurt 1937, 307. — <sup>6</sup> *Swingle, W. W. u. Mitarbeiter*: Science (N. Y.) 1, 58 (1933). — <sup>7</sup> *Gilman*: Amer. J. Physiol. 108, 662 (1934). — <sup>8</sup> *Rigler, R.*: Medizin und Chemie. Abh. med.-chem. Forschungsstätten d. I.G.-Farben 3 (1936). — <sup>9</sup> *Eger, W.*: Virchows Arch. (im Druck). — <sup>10</sup> *Staemmler, M.*: Beitr. path. Anat. 91, 30 (1933). — <sup>11</sup> *Wallraff, J.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 50, 522 (1941). — <sup>12</sup> *Verzár, F. u. L. Jeker*: Pflügers Arch. 237, 14 (1936). — <sup>13</sup> *Reiss, M. u. Mitarbeiter*: Endokrinol. 18, 1 (1936). — <sup>14</sup> *Tonutti, E.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 50, 495 (1941). — <sup>15</sup> *Tonutti, E.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 48, 1 (1940). — <sup>16</sup> *Feulgen, R. u. Th. Berzin*: Hoppe-Seylers Z. 260 (1939). — <sup>17</sup> *Wallraff, J.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 51, 40 (1942). — <sup>18</sup> *Kroczek, H.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 50, 511 (1941). — <sup>19</sup> *Hoerr, N. L.*: Anat. Rec. 66, 317 (1936). — <sup>20</sup> *Bennett, H. St.*: Amer. J. Anat. 67, 151 (1940). — <sup>21</sup> *Verzár, F.*: Vitamine u. Hormone 1, 85 (1941). — <sup>22</sup> *Marrazzi, Rose*: Amer. J. Physiol. 131, 36 (1940). — <sup>23</sup> *Rein, H.*: Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 10, 27 (1937). — <sup>24</sup> *Bachmann, R.*: Erg. Anat. 33, 31 (1941). — <sup>25</sup> *Piloti*: Zit. nach Bachmann. — <sup>26</sup> *Helmke, K.*: Virchows Arch. 304, 255 (1939). — <sup>27</sup> *Goebel, O.*: Klin. Wschr. 1941 I, 825.