

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg  
(Vorstand: Prof. Dr. ALEXANDER SCHMINCKE) und dem Kaiser-Wilhelm-Institut  
für Medizinische Forschung zu Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. RICHARD KUHN).

## Alloxanwirkung bei Fischen.

Von

**WILHELM DOERR.**

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. August 1949.)

Der Mechanismus der Alloxangiftwirkung ist noch immer nicht geklärt. Da bei geeigneter Dosierung die mit der Insulinbildung betrauten  $\beta$ -Zellen nahezu elektiv geschädigt werden, ist der Gedanke, daß Alloxan in die den  $\beta$ -Zellen eigentümlichen Verhältnisse der Insulinsynthese eingreift, naheliegend<sup>5</sup>. Hinsichtlich der sonst noch erörterten Vorstellungen von der Alloxangiftwirkung sei auf meine zusammenfassende Darstellung verwiesen<sup>8</sup>.

Im folgenden ist beabsichtigt, einen Beitrag zu *der* Frage zu liefern, ob die insulinbildenden  $\beta$ -Zellen auch dann alloxanempfindlich sind, wenn sie besser isoliert, also morphologisch vom exokrinen Parenchym des Pankreas *mehr* getrennt vorkommen, als das z. B. bei den gebräuchlichen warmblütigen Laboratoriumstieren der Fall ist.

Angesichts der historischen Bedeutung der „principal islets“ bestimmter *Fische* für die Gewinnung von Insulin<sup>14, 15, 19</sup> ist es naheliegend, die Alloxanwirkung auf den Inselapparat der *Teleosteer* zu prüfen. Insofern man annehmen kann, daß ein nennenswerter Unterschied in der chemischen Konstitution des bei den verschiedenen Tierklassen gebildeten Insulins *nicht* besteht — es sei hier an die schon alten Bemühungen erinnert, Fischinsulin auch therapeutisch nutzbar zu machen —, und wenn man annimmt, daß auch die Wege der Insulinsynthese ähnliche oder die gleichen sind, so ist die Prüfung der Alloxanwirkung auf die BROCKMANNschen Körperchen ein geradezu klassischer Versuch, um die Beziehungen zwischen diabetogener Leistung des Alloxans und den histologischen Veränderungen der dort konzentrierten Stätten von Insulinbildung und -einsonderung erneut zu beleuchten.

Auf Anregung von Herrn Prof. RICHARD KUHN habe ich daher bei 4 Karpfen (*Cyprinus carpio* L.) und 7 Schleien (*Tinca vulgaris* Cuv.) Alloxan injiziert und 6 weitere Schleien als Kontrollen verwendet. Der Ernährungszustand aller Fische war gut, sie hatten ein Gewicht von im Durchschnitt je 650 g. Die Tiere wurden zunächst in einer 0,5 %igen Urethanlösung narkotisiert. Unter fortdauernder Be-rieselung der Mund-Kiemenregion mit Urethanlösung (0,4—0,5 %ig) und reinem Wasser je nach Bedarf und Narkosetiefe, wurde durch einen kleinen Ventralschnitt das Herz freigelegt, eine etwaige Blutung sorgfältig gestillt und unter Leitung des

Auges Alloxan langsam intrakardial eingespritzt\*. In 11 Fällen wurde Neutralrot nach BENSLEY<sup>4</sup> — 1%ig in Kaltblüter-Ringerlösung — zur Vitalfärbung der Insel-epithelien injiziert. Außer der intrakardialen Injektion wurde in einigen Fällen eine Applikation von Alloxan oder Neutralrot in die kraniale Schwimmblase versucht. Die intrakardiale Einspritzung erwies sich als die wirkungsvollere: Der pathologisch-anatomische Befund der Allgemeinvergiftung ist nach intrakardialer Injektion ausgesprochener. Bezüglich der Einzelheiten verweise ich auf Tabelle 1. Wie ersichtlich handelt es sich um 4 verschiedene Versuchsgruppen:

1. *Reine* Alloxanvergiftung,
2. Alloxanvergiftung und Applikation von Neutralrot,
3. *Reine* Neutralroteinspritzung,
4. Scheinoperation mit Freilegung des Herzens *ohne* Vergiftung.

Die Tiere haben die Operation bis zu 7 Tagen überlebt. Bei guter Wundtamponade und sauberer Technik bleiben die Fische in reinem Wasser sicher auch länger am Leben. Von einer Blutzuckerbestimmung wurde Abstand genommen. Nach KIERMAIER<sup>13</sup> sind die Blutzuckerwerte der Fische nicht unbeträchtlichen Schwankungen unterworfen. Man hätte ein weit größeres Material verarbeiten müssen, als es zur Verfügung stand, um eine wirklich exakte Beurteilung der Blutzuckerverhältnisse nach den wiederholten Eingriffen vornehmen zu können. Dafür habe ich die morphologischen Untersuchungen in besonderem Umfange betrieben. Bei den erwiesenen Parallelen zwischen diabetogenem Alloxaneffekt und Inselzellerstörung erschien eine Beschränkung auf die pathologisch-anatomische Untersuchung durchaus erlaubt.

Hinsichtlich anatomischer Einzelheiten über die Pankreas- und besonders die Verhältnisse des Inselapparates beim Fische und seine Spontanerkrankungen sei auf die Arbeiten von SIWE<sup>20</sup>, BARON<sup>3</sup>, PLEHN<sup>16</sup> und BARGMANN<sup>1</sup> verwiesen. Der durch Dekapitation getötete Fisch wurde sofort seziert, und die Organe der Leibeshöhle wurden en bloc in frisch bereiteter ZENKERScher Flüssigkeit fixiert. Um keine der Inseln zu übersehen, wurden die fixierten Bauchorgane in 4 metamerale Blöcke zerlegt und im ganzen in Paraffin eingebettet. Die beiden kranialen Blöcke wurden in Stufenschnitten aufgearbeitet, und die Haupt- und Nebeninseln in jedem Falle an zahlreichen Schnitten zur Darstellung gebracht. Die zwar einfache aber sichere Methode leistete Gutes. Es hat sich außerdem erneut gezeigt, worauf früher schon hingewiesen wurde<sup>9</sup>, daß, insofern wirklich frisches Gewebsgut zur Verfügung steht, die Azanfärbung zur Differenzierung der Inselzellbestände in der Routineuntersuchung durchaus verwendet werden kann. Außerdem wurden jeweils gesondert Herzmuskel, Milz und Nieren, vielfach auch die Wandung der injizierten Schwimmblase untersucht.

Pankreasveränderungen und Veränderungen der BROCKMANNschen Körperchen, die auch nur entfernt mit denen der LANGERHANSschen Inseln der Warmblüter nach Alloxanvergiftung vergleichbar wären, fanden sich nicht!

Dagegen wurde in einzelnen Fällen ein Inselzellhydrops gefunden. Da diese Veränderungen vornehmlich dann vorhanden waren, wenn stärkere toxische Leberschäden gesichtet wurden, kann man folgendes annehmen: Da bei den von mir untersuchten Fischen besonders innige topographische und genetische Beziehungen zwischen Pankreas und Leber bestehen, ist es verständlich, daß eine Noxe, die auf dem

\* Dabei hat sich die Benutzung eines Stirnreflektors, wie ihn die Ohrenärzte verwenden, zur Sichtbarmachung der anatomischen Verhältnisse sehr bewährt.

Tabelle 1.

Lfd. Tier- Nr.	Versuchs- datum	Alloxan-Dosis Applikationsart	Neutralrot- Dosis Applikations- art	Bemerkungen
1	3. 11. 48	50 mg (4%) i.c.	20 cm <sup>3</sup> i.c.	Versuchsdauer: 30 min
2	3. 11. 48	50 mg (4%) i.c.	15 cm <sup>3</sup> i.c.	Versuchsdauer: 30 min. <i>P. a. B.:</i> Leberödem
3	6. 11. 48	2 cm <sup>3</sup> (4%) i.c.	20 cm <sup>3</sup> i.c.	Versuchsdauer: 20 min
4	6. 11. 48	2 cm <sup>3</sup> (4%)	—	Versuchsdauer: 2 Tage.
	8. 11. 48	2 cm <sup>3</sup> (4%) i.c.	—	<i>P. a. B.:</i> Lockerung des Inselzellgefüges, leichtes Inselzellödem. Dissoziation der Leberzellreihen, Leberödem und Lebernekrosen
5	8. 1. 49	4 cm <sup>3</sup> (4%) i.c.	—	Versuchsdauer: 30 min
6	8. 1. 49	2 cm <sup>3</sup> (4%) i.c.	—	Versuchsdauer: 35 min
7	16. 1. 49	2 cm <sup>3</sup> (10%) i.c.	—	Versuchsdauer: 15 min. <i>P. a. B.:</i> Leichter Inselzellhydrops
8	16. 1. 49	Ringerlösung i.c.	—	Versuchsdauer: 15 min
9	16. 1. 49	2 cm <sup>3</sup> (10%) i.c.	—	Versuchsdauer: 20 min
10	5. 3. 49	2 cm <sup>3</sup> (5%) i.c.	—	Versuchsdauer: 7 Tage.
	8. 3. 49	1,5 cm <sup>3</sup> (5%) i.c.	—	<i>P. a. B.:</i> Pericapilläres Ödem in Haupt- und Nebeninseln, Inselzellhydrops; Dissoziation der Leberzellreihen; Glomerulo- und Tubulonephrose
	12. 3. 49	1 cm <sup>3</sup> (5%) i.c.	—	
11	5. 3. 49	2 cm <sup>3</sup> (5%) i.c.	—	Versuchsdauer: 3 Tage.
	8. 3. 49	1 cm <sup>3</sup> (5%) i.c.	—	<i>P. a. B.:</i> Inselzellhydrops
12	5. 3. 49	—	4 cm <sup>3</sup> i.c.	Versuchsdauer: 7 Tage
	8. 3. 49	—	5 cm <sup>3</sup> i.c.	
	12. 3. 49	—	2 cm <sup>3</sup> i.c.	<i>P. a. B.:</i> Inselzellhydrops
13	8. 3. 49	1 cm <sup>3</sup> (5%) i.v.	—	Versuchsdauer: 6 Tage.
	12. 3. 49	—	1,5 cm <sup>3</sup> i.v.	<i>P. a. B.:</i> Inselzellhydrops u. Dissoziation der Leberzellreihen
	14. 3. 49	—	—	
14	13. 3. 49	—	2 cm <sup>3</sup> i.v.	Versuchsdauer: 6 Tage.
	19. 3. 49	—	2 cm <sup>3</sup> i.c.	<i>P. a. B.:</i> Dissoziation der Leberzellreihen und Hämatoperitoneum
15	13. 3. 49	—	2 cm <sup>3</sup> i.v.	Versuchsdauer: 6 Tage.
	19. 3. 49	—	2 cm <sup>3</sup> i.v.	<i>P. a. B.:</i> Geringes Hämatoperitoneum
16	13. 3. 49	1,5 cm <sup>3</sup> (10%) i.c.	—	Versuchsdauer: 30 min
17	13. 3. 49	—	—	Scheinoperation. Versuchsdauer: 30 min.

Fische 1—4 *Cyprinus carpio* L.; 5—17 *Tinca vulgaris* Cuv.; i.c. intracardiale, i.v. intravesiculäre, d. h. Injektion in die kraniale Schwimmblase; *P. a. B.* pathologisch-anatomischer Befund. Es ist nur der Befund angeführt, der für die Beurteilung der Vergiftungsfolgen wichtig ist. Wurden die Organe regelrecht befunden, so wurden keine weiteren Bemerkungen angefügt. In einigen Fällen fanden sich in Leber und Mesenterium Nematodenlarven.

Blutwege das eine Organ trifft, auch das zur gleichen Strombahn gehörige andere beschädigt. Die genannten allfälligen Inselzellveränderungen sind jedoch unspezifische und in keiner Weise mit einem brüsken Alloxaneffekt vergleichbar. Jedesmal, wenn man glaubt, doch endlich eine Schädigung der „principal islets“ gefunden zu haben, ist man bei genauerer Untersuchung durch die Unversehrtheit des Inselzellbestandes enttäuscht: Die  $\beta$ -Zellen sind praktisch immer intakt (Abb. 1—4).



Abb. 1. *Tinca vulgaris*, Tier Nr 11 der Tabelle 1. Ausschnitt aus einer Hauptinsel. 1 Capillare; 2 hydropische Inselepithelien; 3 feinkörnig grieselige „Ergußmassen“; keine Zellnekrosen. Ölimmersion, Vergr. etwa 1000mal, Paraffinschnitt, Schnittdicke 10  $\mu$ , Azaufärbung.

Der Inselzellhydrops könnte allenfalls auch die Folge einer durch Alloxanwirkung und Operationstrauma verursachten auf dem Wege über das Adrenalorgan ausgelösten Hyperglykämie, — also Folge einer kompensatorischen Insulinausschüttung —, sein.

Es sei nochmals betont, daß eine Inselzellschädigung höheren Grades mit Kerndegenerationen oder gar einer Inselzellnekrose niemals nachgewiesen werden konnte. Dagegen sind die Leberveränderungen stärker. Hierbei handelt es sich wohl sicher um die Folgen der Vergiftung. Auch am Verhalten der Fische nach der Vergiftung konnte die Stärke der vitalen Schädigung einigermaßen erkannt werden: Während die Tiere nach alleiniger Neutralrotgabe, nach Injektion von Kaltblüter-Ringerlösung und nach Scheinoperation sehr bald ganz unauffällig umherschwammen, zeigten die mit Alloxan vergifteten eine oft stundenlang anhaltende Ataxie („Schlagseite“) und konnten sich nur langsam erholen.

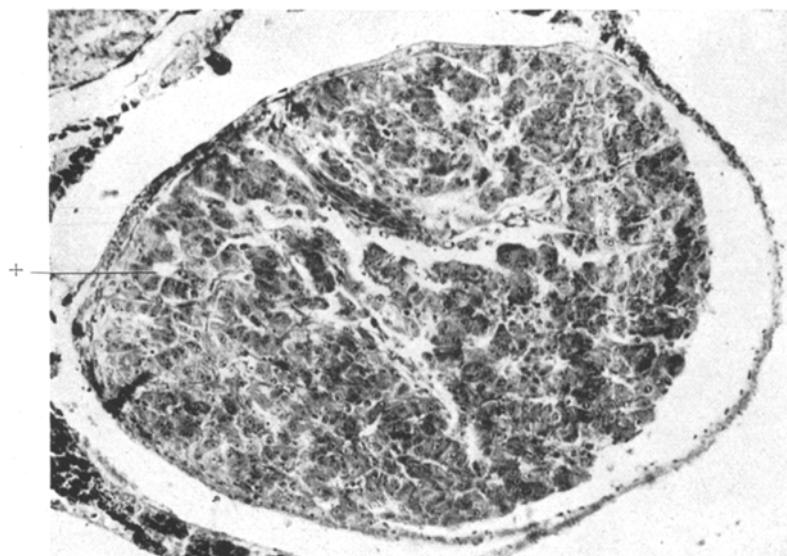


Abb. 2. *Cyprinus carpio*, Tier Nr. 2 der Tabelle 1. Hauptinsel; am linken unteren Bildrand exkretorisches Pankreasgewebe; in der Inselmitte mehrere Capillaren. Intakte Gewebsverhältnisse. + Bildausschnitt, der Abb. 3 zugrunde liegt; Vergr. 180mal, Paraffin, Schnittdicke 10  $\mu$ , Azanfärbung.

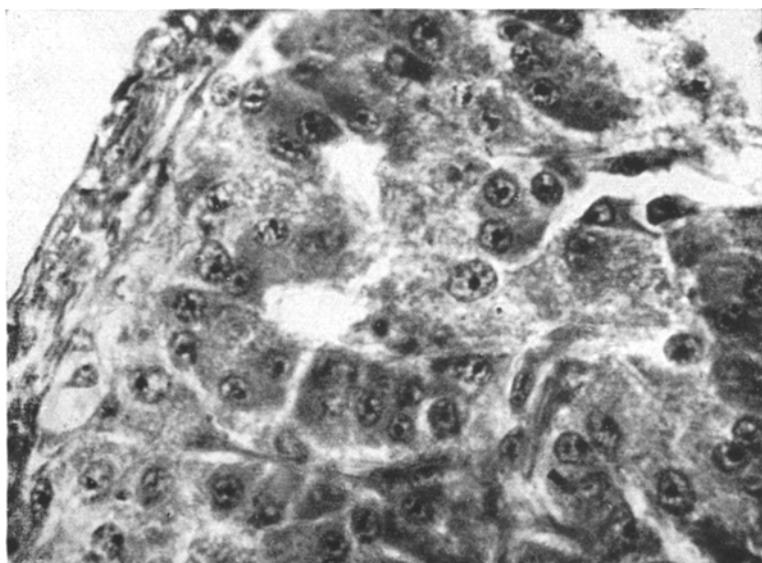


Abb. 3. Ausschnitt aus Abb. 2 (+), Vergr. 850mal; intakte Zellkerne, keine Nekrosen, Technik wie Abb. 2.

Die Frage nach den Ursachen der relativen Unversehrtheit der LANGERHANSSchen Inseln bei Karpfen und Schleien trotz Alloxaninjektion in die Blutbahn ist nicht eindeutig zu beantworten. Trotz der beim Fische im Vergleich zum Warmblüter sehr viel langsameren Blutzirkulation halte ich es nicht für wahrscheinlich, daß das Alloxan bereits unwirksam geworden ist, bevor es an den Inselapparat herangetragen wurde: Die dem Pankreas zunächst benachbart gelegene Leber

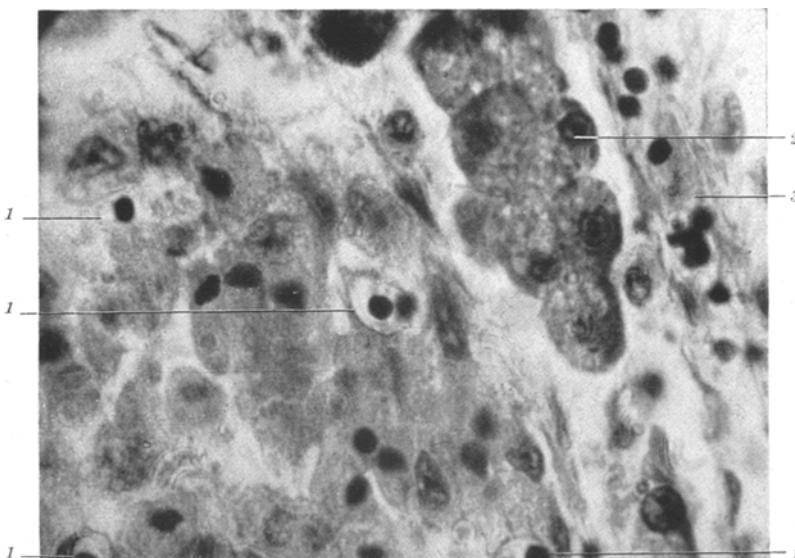


Abb. 4. *Cyprinus carpio*, Tier Nr. 4 der Tabelle 1. Ausschnitt aus einer Hauptinsel. 1 helle, vielleicht hydropische Zellen, wahrscheinlich  $\beta$ -Zellen; 2 exkretorisches Pankreasgewebe; 3 Capillare im lockeren parapankreatischen Bindegewebe; Öllimmersion, Vergr. etwa 1100mal, Paraffinschnitt, Schnittdicke 8  $\mu$ , Azanfärbung.

war ja toxisch geschädigt gewesen (Tabelle 1). Auch die Alloxandosierung war so, daß man nach aller Erfahrung über diabetogene Dosen beim Warmblüter mit einer typischen Läsion der  $\beta$ -Zellen der BROCKMANNschen Körperchen hätte rechnen können. Die Tatsache, daß morphologisch faßbare Gewebsveränderungen bei unseren Fischen in Leber und Nieren durch Alloxan erzeugt werden konnten, daß aber die Inselzellveränderungen uncharakteristisch geblieben sind, ist *wesentlich*! Während die typische alloxanbedingte Läsion der LANGERHANSSchen Inseln der Warmblüter in der Ausbildung von Nekrosen der  $\beta$ -Zellen (mit deutlichem Zell- und Kernschutt) besteht, sind die Inselzellveränderungen *unserer* Versuchstiere ganz geringgradige. Sie können nur mehr im Sinne einer schwerlich näher charakterisierbaren Zellreizung aufgefaßt werden.

Wenn es erlaubt ist, das *Ergebnis* vorstehender Untersuchungen in *vergleichend pathologischer* Schau den Erfahrungen an die Seite zu

stellen, die bei der experimentellen Alloxanvergiftung am Warmblüter und bei der versuchten Alloxantherapie der Inselzellgeschwülste am Menschen gewonnen worden sind, so will uns scheinen, daß es überhaupt insulinbildende  $\beta$ -Zellen gibt, die wie diejenigen der „principal islets“ der Cypriniden gänzlich oder weitgehend alloxanresistent sind. Dafür folgende Beispiele:

1. Nach HUGHES<sup>12</sup> gibt es z. B. bei der *Ratte* kleine LANGERHANSsche Inseln mit einem Durchmesser von  $50\mu$  und große mit einem Durchmesser von etwa  $100\mu$ . Man kann außerdem unterscheiden kleine  $\beta$ -Zellen mit einem mittleren Durchmesser von  $7\mu$  und große  $\beta$ -Zellen mit einem Durchmesser von  $8,5\mu$ . Es hat sich gezeigt, daß die größten  $\beta$ -Zellen der kleinen Inseln immer größer sind als die größten  $\beta$ -Zellen der großen Inseln. Das bedeutet, daß die großen Inseln vorwiegend kleine, die kleinen aber überwiegend große  $\beta$ -Zellen führen. *Physiologische* Entartungsprozesse kommen vorwiegend an den kleinen  $\beta$ -Zellen der großen Inseln vor. HUGHES nimmt an, daß die kleinen  $\beta$ -Zellen der großen LANGERHANSschen Inseln die eigentlichen ausgereiften Insulinbildner der Ratte darstellen. Es ist ihm gelungen, durch eine geeignete Dosierung von Alloxan nahezu elektiv die kleinen  $\beta$ -Zellen zu vernichten. Durch eine über Monate fortgesetzte Alloxanmedikation konnte andererseits erreicht werden, daß schließlich alle  $\beta$ -Zellen, und zwar auch die in den größeren Inseln, einen Durchmesser von  $8,5$ — $11,8\mu$  hatten. Das heißt, die größten Zellen der großen Inseln waren immer größer als die größten der kleinen. An der Richtigkeit der sehr sorgfältigen quantitativen Untersuchungen braucht nicht gezweifelt zu werden. Daraus geht folgendes hervor:

- a) Die kleinen LANGERHANSschen Inseln mit den großen  $\beta$ -Zellen sind jugendliche, die großen aber mit den kleinen  $\beta$ -Zellen reife Inseln.
- b) Da die Tiere nach chronischer Alloxanvergiftung praktisch nur noch große  $\beta$ -Zellen besessen, aber keine  $\beta$ -Zellentartungen gezeigt und keinen Diabetes gehabt hatten, ist der Schluß berechtigt, daß auch die großen  $\beta$ -Zellen Insulin bilden, aber weniger alloxanempfindlich oder -unempfindlich sind.

Es ist schwer vorstellbar, daß die diabetogene Leistung des Alloxans an eine Störung der Insulinsynthese gebunden ist, ohne daß bei einer derart chronischen Alloxanvergiftung deutlichere  $\beta$ -Zellentartungen entstehen; und eben diese werden vermißt.

2. Die Beobachtung von HUGHES, daß jugendliche, d. h. große  $\beta$ -Zellen weniger alloxanempfindlich als reife  $\beta$ -Zellen sind, legt den Gedanken an eine größere Alloxanresistenz im jugendlichen Tier nahe. Nach FRIEDGOOD und MILLER<sup>11</sup>, sowie SHULTZ und DUKE<sup>18</sup> gelingt es nicht, bei der neugeborenen Ratte und dem Kaninchen bis zum 9. Lebenstag einen regelrechten Alloxandiabetes zu erzeugen. Da das Pankreas dieser Tiere aber bereits  $\alpha$ - und  $\beta$ -Zellen, also einen differenzierten Zellbestand, besitzt, ist auch hier mit Insulinproduktion zu rechnen. Das Alloxan bleibt aber wirkungslos *trotz* Insulinsynthese.

3. Bei den Versuchen, Alloxan in den Dienst der Behandlung insulinbildender Geschwülste zu stellen<sup>6</sup>, hat sich gezeigt, daß zwar die normalen LANGERHANSschen Inseln des *Menschen* alloxanempfindlich sind und zerstört werden, die insulinbildenden Tumoren aber durchaus erhalten bleiben. Inselzellgeschwülste sind alloxanresistent, obwohl sie reichliche Mengen von Insulin bilden<sup>7</sup>.

Nach Abschluß meiner Untersuchungen ist mir eine italienische Arbeit im Original zugänglich geworden, die sehr wesentlich ist: MARIO SAVIANO (Neapel) hat über seine Bemühungen, bei Selachien und Teleosteern einen Alloxandiabetes zu erzeugen, berichtet<sup>17</sup>. Während

ihm das bei den ersteren nicht gelungen ist, glaubt er bei den Teleosteern (*Motella tricirrata* und *Scorpaena scropha*) ein dem Alloxandiabetes der Warmblüter ähnliches Vergiftungsbild beobachtet zu haben. Insofern man seine leider nicht sehr gut reproduzierten Mikrophotogramme auswerten kann, scheinen die Inselzellveränderungen der Selachier (*Scyllium canicula*) denen *unserer* Fische zu entsprechen, die aber seiner Teleosteer stärkeren Grades zu sein. Hier glaubt SAVIANO  $\beta$ -Zellnekrosen nachgewiesen zu haben. Er deduziert daraus eine der ganzen Wirbeltierklasse eigentümliche spezifische Alloxanwirkung auf die  $\beta$ -Zellen.

Aus einem Vergleich meiner Untersuchungen mit denen von SAVIANO geht also hervor, daß nicht alle Teleosteer in gleicher Weise alloxanempfindlich sind! Für diesen Sachverhalt gibt es auch bei den Warmblütern und zwar bei den Nagern eine Parallele: Während das Meerschweinchen im allgemeinen alloxanresistent ist, zeigt die Ratte eine große, das Kaninchen aber eine ganz unterschiedliche Alloxanempfindlichkeit.

Sodann hat WEYHRECHT<sup>21</sup> das Verhalten des insulären Gangorganes des Kaninchens beim Alloxandiabetes untersucht. Er hat gefunden, daß der Zellbestand des FEYERTERSchen Gangorganes durch Alloxan nicht morphologisch erkennbar geschädigt wird. Ich kann diesen Befund bestätigen und habe selbst an anderer Stelle ausdrücklich auf diese Tatsache hingewiesen<sup>7, 8</sup>. — Der Schlußfolgerung von WEYHRECHT, „daß das insuläre Gangorgan nicht am Insulinstoffwechsel teilnimmt“ (eben weil es alloxanresistent sei), kann ich aber *nicht* zustimmen. Man kann eben nicht *alle* insulinbildenden Zellen mit Alloxan treffen.

Da es offenbar notwendig ist, die Bedeutung des Alloxandiabetes für die Cytogenie von Inselapparat *und* Gangorgan besonders auch im Hinblick auf die neuesten Angaben von FERNER<sup>10</sup> und BARGMANN<sup>2</sup> kritisch zu beleuchten, und ich eine derartige Abhandlung in Vorbereitung habe, darf es wohl jetzt bei dieser Bemerkung bleiben.

#### *Zusammenfassung.*

Es ist nicht möglich, bei Karpfen und Schleie eine Schädigung der LANGERHANSSchen Inseln durch Alloxan zu erzielen, die nach Art und Grad mit den alloxanbedingten Inselzellveränderungen der Warmblüter vergleichbar wäre. Ich glaube, damit einen weiteren Beweis dafür erbracht zu haben, daß es tatsächlich insulinbildende Zellen gibt, die wenig oder gar nicht alloxanempfindlich sind. Die eingangs zitierte Ausschauung, nach der die Vulnerabilität der  $\beta$ -Zellen des Inselapparates für Alloxan durch die der Insulinbildung und -einsonderung eigentümlichen Stoffwechselverhältnisse wesentlich verursacht sei, ist wahrscheinlich nicht zutreffend. Sie darf keinesfalls verallgemeinert werden.

Die Arbeit wurde mit den Mitteln des Kaiser-Wilhelm-Institutes für Medizinische Forschung in Heidelberg ausgeführt. Ich möchte daher Herrn Prof. R. KUHN herzlich danken. Mein besonderer Dank gilt Fräulein Dr. phil. ADELINE GAUHE, wissenschaftlicher zoologischer Assistentin am Kaiser-Wilhelm-Institut, für ihre sachkundige Beratung bei der Durchführung der Versuche und ihrer Auswertung.

#### Literatur.

- <sup>1</sup> BARGMANN, W.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VI/2, S. 266ff. Berlin: Springer 1939. — <sup>2</sup> BARGMANN, W., u. W. CREUTZ-FELDT: Klin. Wschr. **1949**, 268. — <sup>3</sup> BARON, H.: Z. Zool. **146**, 1 (1934). — <sup>4</sup> BENSLY, R. R.: Amer. J. Anat. **12**, 297 (1911). — <sup>5</sup> BURGER, A. S. V., and J. I. LORCH: Biochemic. J. **41**, 223 (1947). — <sup>6</sup> CONN, J. W., and D. L. HINERMANN: Amer. J. Path. **24**, 429 (1948). — <sup>7</sup> DOERR, W.: Vortr. KWI Heidelberg am 12. Jan. 1948. — <sup>8</sup> DOERR, W.: Sitzgsber. Heidelberg. Akad. Wiss., Math.-naturwiss. Kl., Abh. **7** **1949**. — <sup>9</sup> DOERR, W.: Verh. dtsch. path. Ges. **1948**, 278. — <sup>10</sup> FERNER, H.: Klin. Wschr. **1948**, 481. — <sup>11</sup> FRIEDGOOD and MILLER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **59**, 61 (1945). — <sup>12</sup> HUGHES, H.: J. of Anat. **81**, 82 (1947). — <sup>13</sup> KIERMAIER, A.: Z. vgl. Physiol. **27**, 460 (1940). — <sup>14</sup> MACCORMICK, N. A., and E. C. NOBLE: Contrib. Canad. Biol., N. s. **2**, 117 (1925). — <sup>15</sup> MACLEOD, J. J. R.: J. metabol. Res. **2**, 1 (1923). — <sup>16</sup> PLEHN, M.: Virchows Arch. **302**, 9 (1938). — <sup>17</sup> SAVIANO, M.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **23**, 1290, 1295, 1300 (1947). — <sup>18</sup> SHULTZ, G. S., and J. R. DUKE: Bull. Hopkins Hosp. **82**, 20 (1948). — <sup>19</sup> SIMPSON, W. W.: Amer. J. Physiol. **77**, 409 (1926). — <sup>20</sup> SIWE, ST. A.: Gegenbauers Jb. **57**, 84 (1926); **68**, 375 (1931). — <sup>21</sup> WEYHRECHT, H.: Virchows Arch. **317**, 190 (1949).

Prof. Dr. WILHELM DOERR, Heidelberg, Voßstr. 2.