

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. F. FEYRTER).

Über das Verhalten der alkalischen und sauren Phosphatase bei funktioneller Belastung der Nebenniere.

Von

W. EGER, W. GOTTESLEBEN und M. TIETJEN.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Februar 1953.)

Als noch der Streit der Meinungen darum ging, ob die Nebenniere primär den Mineral- oder den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflusse, versuchte GILMAN die Frage durch ein einfaches, aber ingeniöses Experiment im ersteren Sinne zu klären. Er injizierte Tieren in die Bauchhöhle eine bestimmte Menge isotonischer Traubenzuckerlösung, erreichte einen Austausch und eine Einwanderung der Natriumionen in die Lösung und punktierte dann nach einer gewissen Zeit die Flüssigkeit wieder ab. Dadurch kam es zu einem akuten Natriumverlust, der bei den Tieren dieselben Erscheinungen hervorrief, wie man sie nach Entfernung der Drüsen sah.

Wir benutzten dieses Experiment (1937), um das morphologische Verhalten der Nebennierenrinde zu untersuchen und damit vielleicht etwas über die funktionelle Bedeutung solcher Veränderungen aussagen zu können, worüber bisher für die Nebennierenrinde nichts bekannt war. An Ratten fand sich nun nach diesem Natriumentzug ein mehr oder weniger starker Lipidschwund der Nebennierenrinde, dem eine Aufsplitterung des Lipoids vorausging. Der Verlust der Fettsubstanzen machte sich besonders in der Fasciculata bemerkbar. Dazu kamen dann aufgehellte vakuolige Zellen, die als Ausdruck einer besonderen Aktivität der Rinde gedeutet wurden, während kollabierte Zellen die zunehmende Erschöpfung des Organs anzeigten. Die Veränderungen im ganzen wurden als Zeichen einer funktionellen Belastung, einer vermehrten Hormonausschüttung und -bildung angesehen, wobei der Fasciculata der Hauptanteil der funktionellen Tätigkeit zugeschoben wurde.

In späteren Untersuchungen (1942) wurde von uns diese Frage vom Kohlenhydratstoffwechsel her erneut aufgerollt. Durch extreme Belastung des Kohlenhydratstoffwechsels an Ratten zeigten sich die gleichen Veränderungen an der Nebennierenrinde wie beim Natriumentzug. Sie wurden ebenfalls als Ausdruck einer erhöhten Leistung und Aktivität der Drüse gedeutet. Darüber hinaus fanden sich dieselben Vorgänge

in ziemlich monotoner Ausprägung nach Hunger, Abkühlung (ZENOW), Vergiftung mit Monojodessigsäure oder Diphtherietoxin (METZKER) und konnten auch an Meerschweinchen gefunden werden (METZKER). Nach längerer Belastung, insbesondere nach längerer Abkühlung speicherte die Nebennierenrinde erneut Lipoid in einem Ausmaß, das weit über den normalen Befund hinausging. Dieser Zustand wurde von uns als Stadium der Kompensation bezeichnet (ZENOW).

Ähnliche Veränderungen wurden schon früher insbesondere von DIETRICH und SIEGMUND gesehen und vor allem bei Vergiftungen mit Diphtherietoxin beobachtet. Man beurteilte sie nach dem damaligen Stand der Kenntnisse über die Funktion der Nebennierenrinde aber als Folge der Giftwirkung und der besonderen Affinität der Nebennierenrinde für solche Gifte.

Die obigen Veränderungen wurden bei akuter Belastung untersucht. TONUTTI studierte experimentell Nebennierenrindenveränderungen unter dem Einfluß chronischer Belastung und stellte an Hand seiner histologischen Bilder den Begriff des äußeren und inneren Transformationsfeldes der Nebennierenrinde auf. Bei etwas hinausgezogenem Kochsalzentzug an Meerschweinchen ergab sich im Vergleich zu seinen histologischen Befunden, daß die funktionelle Ausdeutung und Beurteilung der Nebennierenrinde nach seinen Gesichtspunkten mit unseren früher geäußerten Ansichten im wesentlichen übereinstimmte.

Die gleichförmige und regelmäßige Reaktion der Nebennierenrinde auf die verschiedensten Einwirkungen erschien insofern verständlich, als nunmehr bekannt war, daß diese Drüse sowohl den Kohlenhydrat- wie den Mineralstoffwechsel beeinflusste. Sie lag also im Schnittpunkt des Stoffwechsels schlechthin. Jede dieser äußeren Einwirkungen mußte ihn in irgendeiner Form und an irgendeiner Stelle, z. B. durch Lähmung besonderer Fermentsysteme, durch Verschiebung des Ionengewichtes, durch Sauerstoffmangel und ähnliches beeinflussen und damit auch den regulierenden Mechanismus der Nebennierenrinde. Bemerkenswert erschien bei allen Untersuchungen, daß das Nebennierenmark bei funktioneller Auswertung nach den von STÄMMLER erarbeiteten Gesichtspunkten in derselben Weise wie die Rinde mit vermehrter Hormonausschüttung und Produktion reagierte.

Im letzten Jahrzehnt wurde das Verhalten der Nebennierenrinde unter den verschiedensten Einwirkungen von SELYE und seinen Schülern auch in Abhängigkeit von der Hypophyse untersucht und unter dem Begriff „Stress“ und „Anpassungssyndrom“ bekannt. Es würde zu weit führen, auf die nun schon Allgemeingut gewordenen Begriffe näher einzugehen.

Fragestellung.

Nun sollte unser früheres Untersuchungsergebnis erweitert und einmal mit denselben Methoden nachgeprüft werden, wie sich die Fermente der Nebenniere, insbesondere die Phosphatasen unter funktioneller Belastung des Organs verhalten. Die Bedeutung der Enzyme für den örtlichen Gewebsstoffwechsel braucht nicht besonders betont zu werden.

Erhöhte Beanspruchung der Nebennierenrinde muß mit einer Steigerung des örtlichen Stoffumsatzes und so mit einer Änderung der fermentativen Tätigkeit einhergehen. Wir legten uns deshalb die Frage vor, wieweit sich ein solcher Zustand am histochemischen Nachweis der sauren und alkalischen Phosphatase auswirkt. Vielleicht ließen sich damit weitere Rückschlüsse auf den Funktionszustand der Nebennierenrinde auf Grund des histologischen Bildes ziehen. Zugleich sollte darüber hinaus untersucht werden, wieweit sich solche Belastungen an den Phosphatasen anderer Organe bemerkbar machen.

Material und Methodik.

Für unsere Versuche benutzten wir jeweils ausgewachsene Ratten und Meerschweinchen und führten an beiden Tierarten dieselben Experimente durch, um damit Artunterschiede erfassen zu können.

Zum Nachweis der Phosphatasen wandten wir das native Gefrierschnittverfahren an in Befolgung einer allgemeinen Empfehlung von FEYRTER, der auf die Bedeutung der Methode und ihre Vorteile für derartige histologische Arbeiten aufmerksam gemacht hat. In einer früheren Untersuchung zusammen mit GELLER wurde diese Schnitttechnik für den Phosphatasenachweis systematisch erprobt und der Vorteil dieses Verfahrens gegenüber dem Nachweis am eingebetteten Material aufgezeigt, so daß die Fermentdarstellung am nativ angefertigten Gefrierschnitt als Methode der Wahl im Sinne FEYRTERS bezeichnet werden kann. Nun ist zwar das Schneiden von kleinen Objekten, wie sie die Ratten- und Meerschweinchennebennieren darstellen, technisch schwierig. Nach einiger Übung lassen sich aber brauchbare Schnitte gewinnen. Auf die Einzelheiten des Phosphatasenachweises wollen wir hier nicht eingehen, sondern dazu auf die frühere Arbeit verweisen (EGER und GELLER).

In einer orientierenden Voruntersuchung prüften wir nach, ob die nativ angefertigten Schnitte direkt oder erst nach vorheriger Fixierung mit Alkohol bzw. mit Azeton der Reaktionslösung für den Fermentnachweis ausgesetzt werden sollten. Das 2. Verfahren ergab uns klare und bessere Bilder, so daß wir für die ganze Untersuchung die nativ gefertigten Schnitte 15 min vorfixierten. Als Optimum für die Bebrütungszeit der alkalischen Phosphatase legten wir 1 Std, für die saure Phosphatase 2 Std bei Ratten und 4 Std bei Meerschweinchen fest.

Vorkommen der sauren und alkalischen Phosphatase in der Nebenniere.

Über den histologischen Nachweis von Phosphatasen in diesem Organ unter besonderen Versuchsbedingungen wurde bisher in wenigen Arbeiten der amerikanischen Literatur berichtet. ELFTMAN fand bei Ratten und Mäusen nach Kastration und im jugendlichen Alter in der Rinde eine Abnahme der Phosphatase, die durch Zufuhr von Testosteronpropionat wieder ausgeglichen werden konnte. Er, sowie auch DEMPSEY und Mitarbeiter, hoben überhaupt das unterschiedliche Verhalten der männlichen und weiblichen Tiere insbesondere bei Mäusen hervor, wobei die ersteren wesentlich mehr Ferment enthalten sollten. An Ratten waren die Unterschiede nicht so erheblich (ELFTMAN). Bei dem uns zur Verfügung stehenden ungleichen Tiermaterial kompensierten wir diese Fehler dadurch, daß wir in den einzelnen Versuchen vorher jeweils eine Nebenniere herausnahmen und damit Vergleichsobjekte von demselben Tier hatten.

Die Länge der Bebrütungszeit im Vergleich zu anderen Organen gibt einen gewissen Einblick in den Fermentgehalt der Drüsen. Unter den gleichen Voraussetzungen (nativer Gefrierschnitt) ist für die Niere und den Knochen eine Bebrütungszeit von jeweils 15 min für die alkalische Phosphatasegruppe, von 3 Std für die saure notwendig, für die Leber von 5 bzw. 3 Std. Die Nebennieren mit 1 bzw. 2 Std enthalten also wesentlich weniger Ferment als Knochen und Niere, aber doch erheblich mehr als die Leber.

Wie wir schon erwähnten, wurde in Vorversuchen der native Gefrierschnitt direkt und nach Alkoholbehandlung bebrütet. Dabei zeigen sich für die alkalische Phosphatase Unterschiede, wie wir sie früher ausführlich an der Leber darstellten (EGER und GELLER). An diesem Organ sieht man nach der ersten Methode die alkalische Phosphatase mehr diffus im Zellverband verteilt. Die Kerne geben eine deutliche Reaktion, das Protoplasma ist weniger beteiligt, die Zellmembran verwaschen, hebt sich aber doch intensiver geschwärzt gegen das Protoplasma ab. Die Gallencapillaren sind nur angedeutet, ebenso die Wände der Blutcapillaren. Nach Alkoholfixierung reagieren die Kerne und das Cytoplasma schwächer, dagegen weisen die Zellgrenzen, die Galle- und Blutcapillaren eine kräftige und distinkte Reaktion auf. Die saure Phosphatase läßt solche Unterschiede vor und nach Fixierung vermissen. Wie sie möglicherweise zu erklären sind, erörterten wir in der früheren Arbeit (EGER und GELLER).

Die Nebenniere verhält sich ähnlich wie die Leber. Ohne Fixierung erscheint die Zellstruktur etwas verwaschen. Das Cytoplasma und die Kerne treten deutlicher hervor. Die Zellgrenzen und Blutcapillaren sind betont, reagieren aber doch schwach und sind unscharf gezeichnet. Nach Alkoholfixierung erscheinen Kern und Zelleib kaum geschwärzt, dafür aber kräftig und intensiv die Wände der Capillaren. Die letzteren sind nun ausschließlich Träger der Fermentreaktion und des Fermentgehaltes. Die Verteilung und Dichte ist in allen Schichten der Nebennierenrinde gleichmäßig. Die klare Capillardarstellung läßt prägnant die einzelnen Zonen der Nebennierenrinde unterscheiden.

Am Meerschweinchen sieht das Bild anders aus. Die kräftig positive Kapsel umschließt mit Septen die nach innen offenen Ballen der Glomerulosa. Die Zellen zeigen dabei (also nach Fixierung) eine deutliche Kern- und weniger kräftige Cytoplasmareaktion, die ebenso in der Fasciculata nachzuweisen ist. Auch beim Meerschweinchen sind die Zellgrenzen und Capillaren kräftiger gefärbt; zeigen aber doch nicht so ausschließlich die positive Reaktion wie bei den Ratten. Dazu kommt noch eine gewisse quantitative Gliederung der Schichten. Die Zellen der Glomerulosa erscheinen schwächer getönt als die der Fasciculata, deren innere Zone sich wiederum stärker schwärzt als die äußere. Die Reticularis ist praktisch frei von Phosphatase. Nur einzelne Zellelemente, vorwiegend an der Grenze zum Mark enthalten das Ferment.

Bemerkenswert für beide Tiergruppen ist der negative Befund des Nebennierenmarkes, das nur an den Capillarwänden und einigen darinliegenden Leukocyten eine geringe Schwärzung aufweist.

Mit der Darstellung der sauren Phosphatase machten wir an den Nebennieren keine guten Erfahrungen. Die Bilder sind von Tier zu Tier unterschiedlich und auch noch innerhalb desselben Organes wechselnd, so daß kein eindeutiger Befund zu erhalten ist. Die Reaktion fällt im ganzen sehr schwach aus bei leichter Betonung der Zellkerne. Lediglich das Mark zeigt im Gegensatz zur alkalischen Phosphatase eine deutliche Anfärbung des Kernes und des Zelleibes. Irgendwelches differenzierte Verhalten zwischen den einzelnen Zellen läßt sich aber nicht nachweisen.

*Die Phosphatasen nach Belastung der Nebenniere
durch einseitige Exstirpation.*

Die erste funktionelle Belastung führten wir so durch, daß wir die eine Nebenniere vorher operativ entfernten und nun die daringebliebene in verschiedenen Zeitabständen bis zu 14 Tagen untersuchten. Der Eingriff — bei Ratten technisch einfach und schnell durchzuführen — ist bei Meerschweinchen eine recht schwierige Manipulation. Wir hielten uns dazu an die Angaben von TONUTTI.

In den einzelnen Zeitabständen lassen sich grundsätzliche Unterschiede der Veränderungen nicht nachweisen. An Ratten tritt im gesamten eine leichte Verbreiterung der Rinde auf. Die Reaktion auf Phosphatase ist deutlich herabgesetzt. Die Rindenstruktur erscheint aufgelockert (Abb. 1 b). Die Capillaren sind etwas erweitert. Die Verbreiterung der Rinde geht im wesentlichen von der Reticularis aus, die sich nun noch deutlicher gegen die Fasciculata absetzt. Die Zellen dieser Zone erscheinen vergrößert. Ihre Kerne sind gegenüber dem Normaltier nun erkennbar und zusammen mit dem Cytoplasma leicht gefärbt. Am Meerschweinchen sieht man ebenfalls die Verbreiterung der Rinde, die sich im wesentlichen auf die Fasciculata erstreckt. Dazu kommt eine zunehmende Schwärzung des inneren Streifens dieser Zone. Die Reticularis bleibt weiter negativ. Das Bild der Fermentverteilung im einzelnen ändert sich nicht.

Wir verfolgten auch die Veränderungen am Sudanschnitt und mit der Plasmalreaktion. Während die letztere wiederum, wie wir schon in früheren Untersuchungen feststellen konnten [EGER (2)] keine, einheitliche Linie und sicher zu beurteilenden Resultate erkennen läßt, sehen wir bei der Sudanfärbung einen gewissen Lipoidschwund und vermehrtes Auftreten vakuoliger Zellen als Ausdruck erhöhter Rinden-tätigkeit.

Wenn man diese Deutung auf das Phosphatasebild überträgt, so demonstriert sich die zunehmende funktionelle Anforderung an die

Rinde in einer allgemeinen Abschwächung der Reaktion, die in der aufgelockerten und verbreiterten Reticularis besonders deutlich wird.

Die saure Phosphatase zeigt dagegen in der Rinde keine merkbare Veränderung, im Mark lediglich eine Abnahme ihrer Intensität.

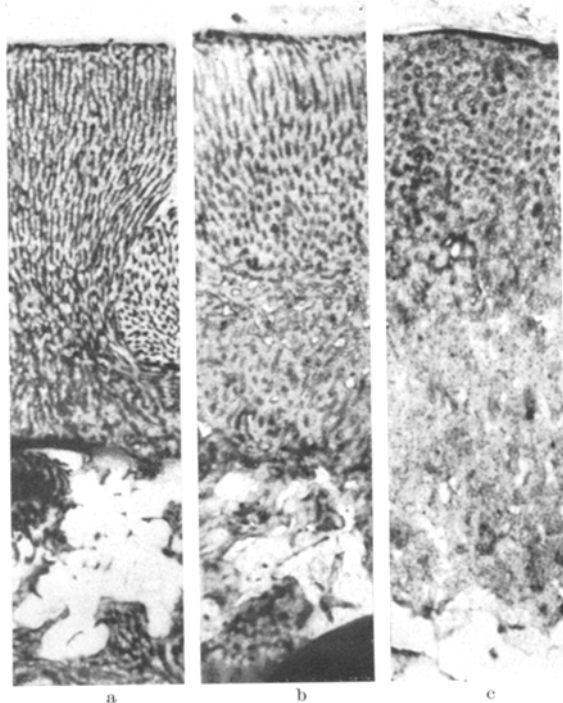


Abb. 1a—c. a Ratte RN 2. Exstirpierte normale Nebenniere. Alkalische Phosphatase. Gleichmäßige intensive Reaktion der Capillarwände in allen Zonen. Negativer Befund der Zellkerne und des Cytoplasmas in Rinde und Mark. b Die 2. Nebenniere desselben Tieres 7 Tage nach der Exstirpation der vorhergehenden. Leichte Verbreiterung der Rinde. Abnahme der Phosphatase der Capillaren und Auflockerung der Gewebsstruktur, besonders im Bereich der Reticularis. Erweiterung der Capillaren. Leichte Zunahme der Fermentreaktion im Cytoplasma und den Kernen der Reticularis. c Ratte RK 6. Nebenniere nach Exstirpation der anderen und 6maliger Belastung durch Natriumentzug. Versuchsdauer 6 Tage. Erhebliche Verbreiterung der Rinde und Auflockerung der Gewebsstruktur, insbesondere der Reticularis. Erweiterung der Capillaren. Negative Phosphatasereaktion der Capillarwände im Bereich der Reticularis bei zunehmendem Fermentgehalt des Cytoplasmas und der Zellkerne dieser Zone.

Die Phosphatasen nach Belastung der Nebenniere durch akuten Natriumentzug.

Wir gingen dabei nach dem schon früher geübten Verfahren (GILMAN) vor, wonach den Tieren auf 100 g Körpergewicht 10 cm³ körperwarmer isotonische Traubenzuckerlösung in die Bauchhöhle injiziert und die Flüssigkeit nach 4 Std wieder abpunktiert wird. Es kommt innerhalb dieser Zeit zum Einwandern von Natriumionen in die Zuckerlösung und durch Entfernung dieser zu einem akuten Natriumentzug, der eine Störung des Mineralstoffwechsels und eine beträchtliche funktionelle Belastung der Nebennieren bedeutet [EGER (2), METZKER].

Um die Einwirkung zu forcieren, wurde eine Nebenniere vor dem Versuch entfernt und die intraperitoneale Injektion täglich wiederholt, dazu noch 2tägig um 5 cm^3 je 100 g Körpergewicht gesteigert. Der Eingriff wurde bis zur Erschöpfung der Tiere fortgesetzt und konnte zum Teil bis zu 6mal durchgeführt werden.

Unter den 6 Ratten, die wir in diesem Versuch hatten, befanden sich 3 trächtige Tiere. Von diesen war das eine nach einmaliger Belastung und nach 18 Std, das 2. nach zweimaliger Belastung und 31 Std völlig erschöpft. Das 3. überstand 6 Punktionen und eine 6tägige Versuchsdauer wie auch die übrigen 3 Tiere. Die Nebennieren dieser Versuchsreihe zeigten schwere Veränderungen, die eine eingehende Besprechung der Befunde notwendig machen. Schon makroskopisch fielen die Drüsen durch ihre enorme Vergrößerung und ihre blaßgraue, zum Teil rötliche Farbe auf. Auch die Meerschweinchennebennieren dieses Versuches waren deutlich vergrößert und blaßgraurot verfärbt.

Vor der mikroskopischen Beschreibung muß das histologische Bild der Nebennieren erwähnt werden, die vorher den trächtigen Tieren herausgenommen wurden. Sie sind in derselben Weise verändert, wie die Nebennieren im 1. Versuch, haben also schon eine gewisse Verbreiterung und Auflockerung der Reticularis mit Abnahme der Fermentreaktion. Aus diesem Zeichen erhöhter funktioneller Belastung der Nebenniere geht hervor, daß an sich schon die Gravidität zu einer gesteigerten Anforderung an die Nebenniere führt und das Organ sich unter besonderen Umständen eher erschöpft. Die Empfindlichkeit des trächtigen Tieres gegenüber der vermehrten Belastung der Drüse kommt dadurch zum Ausdruck, daß die Tiere zum Teil nur 1- oder 2mal mit 18 oder 30 Std Versuchsdauer den Natriumentzug überstanden und damit fast dieselbe Resistenzlosigkeit ihres hormonalen Regulationsmechanismus aufwiesen, wie die hypophysektomierten Tiere, worauf noch unten eingegangen wird.

Nach dem histologischen Bild erstreckt sich die Vergrößerung der Nebenniere im wesentlichen auf eine Verbreiterung der Reticularis, die weit über das hinausgeht, was wir durch die bloße Entfernung der einen Drüse erreichten. Glomerulosa und Fasciculata sind daran nicht beteiligt.

Die Fermentreaktion erscheint im ganzen abgeschwächt. Der Schwund wird in der Reticularis besonders deutlich. Die Capillaren sind beträchtlich erweitert, ihre Phosphatasereaktion ist in beiden Außenzonen noch kräftig, in der inneren Zone völlig aufgehoben. Dafür enthalten in diesem Bereich die Kerne und das Cytoplasma mehr Ferment und sind nun deutlich erkennbar. Bei den völlig erschöpften, trächtigen Tieren ist die Reaktion auf Phosphatase in allen Zonen fast negativ.

Das Mark bleibt auch unter diesen Bedingungen ohne jede Schwärzung. Auch die saure Phosphatase gibt fast keine Anfärbung der Rinde, nimmt im Mark aber gegenüber den Normaltieren ab.

Das Meerschweinchen verhält sich anders. Die Reaktion bleibt weiterhin kräftig. Sie kann sich sogar in der äußeren und inneren Fasciculata verstärken, in der Glomerulosa abnehmen. In der Reticularis läßt sich auch in diesem Falle keine Phosphatase nachweisen.

Die Verbreiterung der Rinde ist bei diesen Tieren erheblich und erstreckt sich, wie aus dem Vergleich der Bilder hervorgeht (Abb. 2)

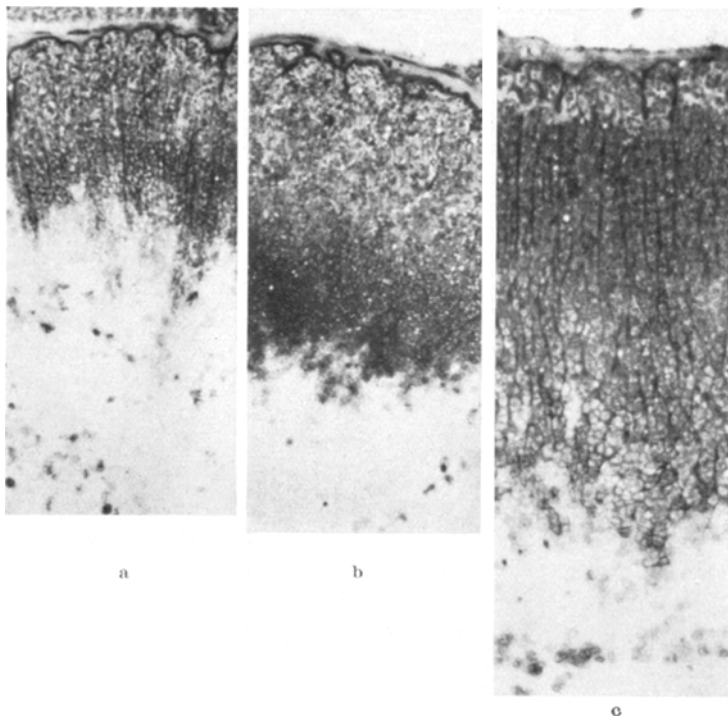


Abb. 2a—c. a Meerschweinchen MS 8. Exstirpierte normale Nebenniere. Alkalische Phosphatase. Kräftige Reaktion der Nebennierenkapsel, der Capillaren und Zellkerne der Glomerulosa und der Fasciculata bei stärkerer Schwärzung des Cytoplasmas der inneren Fasciculata. Negative Reaktion der Reticularis (mit einzelnen positiven Zellen an der Grenze zum Mark noch zu erkennen) und des Markes. b Die 2. Nebenniere desselben Tieres 16 Tage nach Herausnahme der vorher beschriebenen. Geringe Verbreiterung der Glomerulosa, stärkere Verbreiterung der Fasciculata, keine Veränderung der Reticularis. Leichte Zunahme der Phosphatase in der inneren Fasciculata. c Meerschweinchen MK 11. Nebenniere nach Exstirpation der anderen und 3maliger Belastung durch Natriumentzug. Versuchsdauer etwa 3 Tage. Erhebliche Verbreiterung der Fasciculata, mäßige der Glomerulosa. Geringe Zunahme der Phosphatase in der äußeren Fasciculata. Keine Veränderung der Reticularis (mit wenigen positiven Zellen an der Grenze zum Mark eben erkennbar).

im wesentlichen auf die Fasciculata, während die Glomerulosa nur wenig, die Reticularis überhaupt nicht an diesem Prozeß teilnimmt. Im einzelnen kann man wie bei der Ratte keine grundsätzliche Veränderung der Fermentverteilung beobachten.

Wenn man die einzelnen Stadien zunehmender funktioneller Belastung der Rinde betrachtet und zu dem Bild der alkalischen Phosphatase in Beziehung setzt, so muß man zunächst feststellen, daß sich Ratten und Meerschweinchen unterschiedlich verhalten. Bei den ersteren nimmt der Fermentgehalt ab, bei den letzteren bleibt er unverändert oder erreicht in der äußeren oder inneren Fasciculata eine wechselnd zunehmende Intensität. Für beide Tiergruppen ergeben sich also bei stärkerer Belastung der Nebennierenrinde keine grundsätzlichen und charakteristischen Veränderungen der Verteilung der Phosphatase, die als sichere Zeichen einer erhöhten Leistung des Organs oder schließlich als Erschöpfungszustand gewertet werden können. Die quantitativen Unterschiede der Reaktion allein — im Sinne einer Abnahme bei Ratten, im Sinne einer wechselnden Zunahme bei Meerschweinchen — scheinen uns für die Bewertung innerhalb einer Tiergruppe schwierig und ein kaum sicher zu beurteilendes Merkmal zu sein, das erst durch Vergleichsmaterial desselben Tieres einigen Wert erhielte. Man wird also mit solchen quantitativen Änderungen keine sicheren Aussagen über den Funktionszustand der Nebennierenrinde machen können. Welche Bedeutung dieser Befund im einzelnen für den örtlichen Gewebsstoffwechsel hat, ist schwer zu sagen. Man wird ihn vorläufig nur registrieren.

Dagegen scheint uns das histologische Phosphatasebild an sich von Interesse zu sein, da es die Strukturen der Rinde eindrucksvoll darstellt und vor allem auch eine gute und klare Abgrenzung der Zonen zuläßt.

Der Vorgang der Verbreiterung und Auflockerung der Reticularis bei Ratten vollzieht sich innerhalb weniger Tage und dürfte der Entfaltung des sog. inneren Transformationsfeldes entsprechen. Eine Auflockerung der äußeren Zonen, also gleichlaufende Entfaltung des äußeren Transformationsfeldes sieht man bei der von uns angewandten Schnitt- und Färbetechnik nicht. Lediglich die Capillaren der Glomerulosa und Fasciculata sind erweitert, ihr Fermentgehalt ist herabgesetzt. Auch an den Meerschweinchen können wir keine Entfaltung eines inneren und äußeren Feldes feststellen. Nach dem Phosphatasebild geht die Verbreiterung der Rinde dieser Tiere in der Hauptsache von der gesamten Fasciculata aus, während die Glomerulosa wenig, die Reticularis überhaupt nicht daran beteiligt ist.

Neben den eben geschilderten Befunden sieht man an der Nebenniere Veränderungen, die schon früher von uns beim akuten Kochsalzentzug beschrieben wurden, nun aber durch einige weitere Befunde ergänzt werden können. An Ratten wie an Meerschweinchen vermindert sich nach der funktionellen Belastung der Nebenniere durch einseitige Exstirpation einer Drüse der Gehalt der Rinde an sudanophilen Substanzen. Die Abnahme hält bis zum 11. und 14. Tage an. Es erscheinen

vermehrt vacuolige Zellen als Zeichen erhöhter Aktivität der Drüse. Nach gesteigertem Natriumentzug wird der Fettverlust noch deutlicher. Das Lipoid ordnet sich nun anders an, reicht zum Teil bis in die Reticularis und bildet größere Fetttröpfchen, die vielfach ein optisch leeres oder mit Hämatoxylin leicht angefärbtes Zentrum vollständig oder halbmondförmig umschließen. Diese eigentümlichen Fetttröpfchen sind bei verstärkter Belastung der Nebenniere regelmäßig zunächst vereinzelt, bei Erschöpfung des Organs zahlreich vorhanden. Sie wurden auch von DIETRICH und SIEGMUND nach akut infektiösem Geschehen beschrieben, ihr schwach färbbarer nicht fettlöslicher Inhalt als Produkt einer krankhaften Zelltätigkeit unter Verdrängung der Lipoiden angesehen.

Daneben findet man nun vermehrt die wabigen und ödematös aufgequollenen Zellen neben Gruppen kollabierter Zellen mit dichtem Protoplasma und dunklem Kern. Der letztere Befund ist am Meerschweinchen besonders schön zu erheben (Abb. 4a). Im Bereich der kollabierten Zellen können die Capillarwände von den Zellbälkchen abgehoben sein, so daß Capillarwand und Zellmembran, die wir als funktionelle Membraneinheit auffassen [EGER (3)], durch einen „Disséschen Raum“ in der Nebennierenrinde getrennt sind.

Die Nebennieren der trächtigen Tiere sind besonders schwer verändert, die Capillaren der Rinde beträchtlich erweitert, ihre Wände verquollen und verdickt. Im Lumen liegen verklumpte Erythrocyten neben scholligen, blaß rot angefärbten Plasmamassen. In dem einen Fall sieht man neben der allgemeinen Vergrößerung ausgedehnte, in sich geschlossene Nekrosen (Abb. 3) von einem dichten Leukocytenwall umgeben, der eine stark positive Phosphatasereaktion abgibt, im anderen Fall eine weitgehende hämorrhagische Infarzierung der gesamten Rinde. Ihre Struktur ist aufgehoben, die Capillarwände sind unterbrochen, aufgelöst, die Parenchymzellen isoliert, kollabiert und von scholligen Eiweißmassen und Erythrocyten umgeben (Abb. 4b).

Es spielt sich also in der Nebennierenrinde ein Vorgang ab, wie wir ihn von der Leber her kennen und als sog. seröse Entzündung (RÖSSLER) kennzeichnen. Der Vergleich mit der Leber ist um so mehr gegeben, als der histologische Bauplan von Parenchymzelle und Capillare die gleichen Beziehungen in beiden Organen aufweist. Zwischen den Zellbalken liegen die feinen Blutgefäße, deren Wand sich eng der Zellmembran anlegt und mit ihr eine funktionelle Einheit bildet.

Wir sind an Hand früherer Untersuchungen [EGER (4)] an menschlichen Lebern ausführlich auf diese Verhältnisse eingegangen. Dabei ergab sich auf Grund exakter Wasser- und Fettgehaltsbestimmungen im Vergleich zum histologischen Bild, daß die Öffnung des Dissseschen Raumes in der Leber mit einem vermehrten Wassergehalt verbunden ist. Darüber hinaus fand sich in einer Anzahl von Lebern ein erhöhter Wassergehalt ohne dieses histologische Merkmal, dagegen gehäuft in den Zellen ein wabiges Protoplasma, das wir auf Grund des vermehrten Wassergehaltes des Lebergewebes als Zellödem und als ein der Öffnung des Dissseschen Raumes vorausgehendes Stadium ansahen. Bei kritischer Betrachtung ließ sich

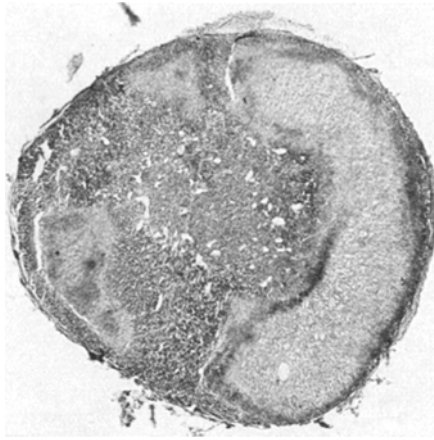


Abb. 3. Ratte RK 2. Gravides Tier. Nebenniere nach Herausnahme der einen und Belastung der anderen durch 2maligen Natriumentzug. Versuchsdauer 2 Tage. Mächtige Vergrößerung des Organs. Großfleckige Nekrosen der Rinde.

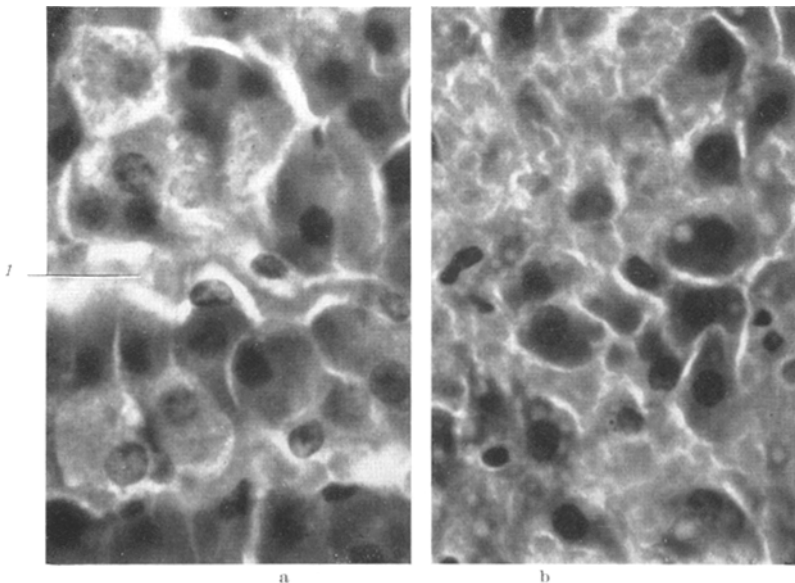


Abb. 4a u. b. a Meerschweinchen MK 16. Nebenniere nach Exstirpation der einen und Belastung der anderen durch 4maligen Natriumentzug. Versuchsdauer 4 Tage. Wabig aufgelockerte Zellen (Zellödem) neben kollabierten Zellen. Bei 1 querverlaufende von kollabierten Zellen abgelöste Capillarwand mit Eröffnung eines Disseischen Raumes. Beginnende Dissoziation der kollabierten Zellen. b Ratte RK 1. Trächtiges Tier. Nebenniere nach Exstirpation der einen und Belastung der anderen durch 1maligen Natriumentzug. Versuchsdauer 18 Std. Völlige Aufhebung der Struktur. Dissoziation der kollabierten Parenchymzellen mit Kernpyknose und Zelluntergang. Auflösung der Capillarwände.

weiterhin der Durchtritt von Blutflüssigkeit durch die Capillarwände nicht als einfacher Filtrationsvorgang verstehen, der nur mechanischen Momenten unterliegt; denn damit würde schon allein die Ablösung der Filtermembran (Capillarwand) vom Leberbälkchen entgegen dem Filtrationsdruck kaum verständlich. Es mußten also noch andere aktive Kräfte eine Rolle spielen, die über physikalische Einflüsse hinaus das extra- und intracelluläre Wasser verschieben. Wir zogen daraus nach 2 Richtungen unsere Folgerungen: 1. Der Dissésche Raum konnte nicht einfach dadurch geöffnet und erweitert werden, daß Blutflüssigkeit in diesen Spalt abgepreßt und hineinfiltriert wurde. Dem Vorgang mußte eine erhöhte Wasseraufnahme in die Parenchymzelle vorausgehen, die sich dann unter bestimmten Bedingungen dieses Wassers akut entledigt und kollabiert, dabei die Capillarwand von sich abstößt und durch den Kollaps sich von ihr retrahiert. 2. Die erhöhte Durchlässigkeit der Capillarwand für Blutflüssigkeit war nicht allein eine Frage mechanisch-physikalischer Momente eines erhöhten Capillardruckes oder einer passiven Durchlässigkeit der Blutgewebeschanke, sondern ebenso eine Frage eines stoffwechselmäßigen fermentativen Geschehens innerhalb der funktionellen Membraneinheit.

Wenn man daraufhin die Nebennieren des vorliegenden Versuches betrachtet, so lassen sich daran alle Stadien des Vorganges ablesen und verfolgen. Man findet die Trennung der Capillarwand von der kollabierten Zelle, während daneben noch Gruppen von Zellen mit Ödem liegen, denen sich die Capillarwand eng anlegt. Daß dabei fermentative Prozesse eine Rolle spielen, kommt in der Änderung der Fermentreaktion der Capillarwände, die hier fast ausschließlich Träger der Phosphatasereaktion sind, klar zum Ausdruck. Mit der erhöhten Durchlässigkeit schwindet das Ferment. Die Zellen vergrößern besonders in der Reticularis ihr Volumen, es entsteht ein Zellödem. Wie sich die fermentativen Vorgänge im einzelnen abspielen, darüber ist zu wenig bekannt, als daß man hier schon klare Vorstellungen entwickeln könnte. Wir wissen aber, daß die Phosphatasen beim Durchtritt von Stoffen durch Gefäßwände und Zellmembranen eine entscheidende Rolle spielen. Es ist denkbar, daß dabei auch die Wasserverteilung wesentlich mit beeinflußt wird.

Im weiteren Verlauf dieses Prozesses sehen wir durch den Kollaps der Zellen nicht nur ihre Ablösung von der Capillarwand, sondern auch ihre Trennung von den Nachbarzellen. Es kommt zur Zelldissoziation. Neben dichtem Protoplasma enthält nun die Zelle einen pyknotischen Kern. Sie ist zur „schwimmenden Zelle“ geworden, verfällt der Nekrobiose und dem Angriff zelleigener oder im Plasma vorhandener eiweißabbauender Fermente. In diesem Zustand ist die Phosphatasereaktion praktisch negativ. Diesen Befund möchten wir als ein Zeichen werten, daß damit überhaupt eine aktive stoffwechselmäßige Leistung der Zelle aufgehört hat. Der reversible dysencymatische Prozeß ist irreversibel geworden und führt zu der uns anatomisch sichtbaren Nekrose des Gewebes, während der Zeitpunkt des tatsächlichen Absterbens vorausgeht und von uns morphologisch nicht erfaßt werden kann.

Was hier als massiver Vorgang geschildert wurde, wird sich auch im kleineren Ausmaß gewissermaßen im Rahmen des Physiologischen in jeder Nebennierenrinde abspielen, wie der Befund einzelner wabiger oder kollabierter, schmaler Zellen zu erweisen scheint. (Wir möchten damit ganz allgemein nicht jede kollabierte Zelle mit dichtem Protoplasma in den Rahmen unserer Vorstellung einfügen.) Auch dieses Verhalten erinnert an die Leber.

Von HELMKE wurde auf die kollabierte Einzelzelle aufmerksam gemacht und sie als Erschöpfungsphase nach Abgabe des Zellsekretes angesehen. Dieser Zustand sollte noch rückbildungsfähig sein, aber auch den Zelltod einleiten. Die Veränderung würde der „dunklen“ Einzelnekrose KETTLERS in der Leber entsprechen, die im Sinne RÖSSLES als Zeichen eines physiologischen Abnutzungsvorganges zu werten wäre. Bei erhöhtem Zellverschleiß würde sie vermehrt auftreten (KETTLER), wie wir es entsprechend unseren Experimenten in den Nebennieren sehen.

Von DIETRICH und SIEGMUND wurden dieselben Veränderungen an der tierischen und menschlichen Nebenniere beschrieben, ihr Wesen aber im Rahmen der damaligen Kenntnisse über die Funktion der Nebennierenrinde gedeutet. Sie bezeichneten die Aufblähung der Zellen als wabige Degeneration, die durch Wasseraufnahme zustande käme, eine schwere Zellschädigung bedeute und postmortal zu raschem autolytischen Zerfall führe. Es liefe also ein Prozeß ab, der intravital ausgelöst sich postmortal beschleunigt fortsetzen können und histologisch das Bild der autolytischen Nekrose biete, von der man nicht wisse, wie weit sie intravital oder postmortal entstanden wäre.

Man findet damit an der Nebenniere ähnliche Verhältnisse, wie wir sie an Hand unserer früheren Stickstoff- und Rest-N-Bestimmungen an Lebern im Vergleich zum histologischen Bild darstellten und als intravitalen, dysencymatischen Vorgang deuteten, der postmortal beschleunigt weitergehe [Eger (5)]. Von DIETRICH und SIEGMUND wurde auch eine Reihe von dunklen Zellen in menschlichen und tierischen Nebennieren erwähnt, sie aber als jugendliche Zellform und als Zeichen beginnender Regeneration angesehen.

Bemerkenswert erscheint, daß die eben geschilderten Vorgänge in der Nebennierenrinde durch ihre übermäßige funktionelle Beanspruchung erreicht werden. Man könnte daran denken, daß der Kochsalzverlust an sich diese Veränderung hervorruft. Dann hätte man wohl an anderen Organen wie der Leber und der Niere ähnliche Prozesse sehen müssen. Das ist aber nicht der Fall. Allein die funktionelle Belastung des Organs löst einen Vorgang aus, wie wir ihn von der Leber her eigentlich nur als Ausdruck einer toxischen Schädigung kennen, bzw. ihn als Folge einer Giftwirkung ansehen.

In diesem Zusammenhang könnte man überhaupt die Frage aufwerfen, wie Toxine im einzelnen die Parenchymzelle angreifen und schädigen. Unsere Kenntnisse darüber sind sehr gering, unsere Vorstellungen ganz allgemeiner Natur. Wir sind in früheren Arbeiten [EGER (2)] näher darauf eingegangen und möchten die Wirkung der Toxine vor

allem in einer Störung des Zusammenspiels fermentativer Kräfte und Vorgänge sehen. Hier soll nur auf Grund der vorliegenden Erfahrungen an der Nebenniere die besondere Frage gestellt werden, ob nicht die Wirkung der Toxine auf die Leber darin bestehen kann, die Zellen zu einer übersteigerten funktionellen Leistung anzutreiben oder zu einer Fehlleistung zu veranlassen. Beide Zustände würden zur Erschöpfung der Zelle, zur Nekrobiose und Nekrose im Sinne unserer früheren Gedankengänge führen [EGER (3)].

Auf die menschlichen Verhältnisse angewendet, wird man bei funktioneller Überlastung der Nebenniere auch solche Prozesse erwarten können. Die Untersuchungen von DIETRICH und SIEGMUND bestätigen ihr Vorkommen. Sie heilen wohl meist restlos aus, dürften aber gelegentlich zur Sklerose und Atrophie des Organs führen, wie man sie hin und wieder sieht.

Wir haben an anderer Stelle darauf hingewiesen [EGER (6)], daß solche Gewebsveränderungen im wesentlichen von 3 örtlich wirksamen Faktoren bestimmt werden. Die oben geschilderten Vorgänge scheinen die Ansicht erneut zu bestätigen; denn sie sind gekennzeichnet 1. durch die Durchblutungsstörung (Erweiterung der Capillaren der Nebennierenrinde, Stase), 2. durch die veränderte Durchlässigkeit der Blutgewebeschanke (Dysorie) (Zellödem und Zellkollaps in der Nebennierenrinde), 3. durch die Änderung der Fermentreaktion und der fermentativen Leistung (Dysencymie) (Abnahme der Phosphatasereaktion bis zum völligen Verschwinden). Diese 3 Faktoren bestehen nicht selbständig nebeneinander, sondern sind voneinander abhängig, wobei jeweils der eine oder andere der Faktoren stärker in den Vordergrund treten kann.

Die Phosphatasen in Leber und Niere bei Nebenniereninsuffizienz.

Nach Herausnahme der Nebennieren fanden VAIL und KOCHAKIAN an Ratten eine Zunahme der Phosphatase der Leber und eine Abnahme in den Nieren. Die Abnahme sahen auch TRISSIERES und SOULAIRAC und Mitarbeiter.

In unseren Versuchen erreichten wir den Zustand der Nebenniereninsuffizienz einmal durch Entfernung beider Nebennieren, andererseits durch den bis zur Erschöpfung getriebenen Natriumentzug. Im 1. Fall stand uns Vergleichsmaterial desselben Tieres zur Verfügung, da wir bei der letzten Nebennierenentfernung, die wir gleichzeitig durchführten, zugleich eine Niere und ein Stückchen Leber entnahmen. Die Tiere hielten diesen großen Eingriff nicht lange aus (24 Std.).

Die Ergebnisse zeigen aber auch schon in dieser kurzen Zeit in Übereinstimmung mit den Befunden der obengenannten Untersucher eindeutig eine Abnahme der Nierenphosphatase und eine Zunahme der Leberphosphatase, wobei sich Meerschweinchen und Ratten gleichsinnig verhalten. Die saure Phosphatase gibt kein so einheitliches Bild. Im großen und ganzen aber doch auch einen Schwund.

Im 2. Versuch mit Natriumentzug konnten wir kein Vergleichsmaterial desselben Tieres gewinnen, da bei der geplanten wiederholten Injektion von Flüssigkeit in die Bauchhöhle eine vorherige Entfernung einer Niere und eines Leberlappens nicht geraten erschien.

Während nun die Ratten bezüglich ihres Phosphatasegehaltes der Leber und der Nieren dieselben Ergebnisse wie im vorhergehenden Ver-

such aufweisen, weichen die Meerschweinchen in einem Punkt ab. Bei ihnen nimmt unter Natriumentzug die alkalische Phosphatase der Leber im allgemeinen ab. Sonst verhalten sich aber die Tiere wie die Ratten und wie im 1. Versuch nach Nebennierenentfernung.

Die weitgehende Übereinstimmung der Ergebnisse dieses Versuches mit dem vorhergehenden möchten wir als weitere Bestätigung ansehen, daß mit dem akuten Natriumentzug tatsächlich der Zustand einer Nebenniereninsuffizienz erreicht wird. Allerdings sollte die kleine Abweichung

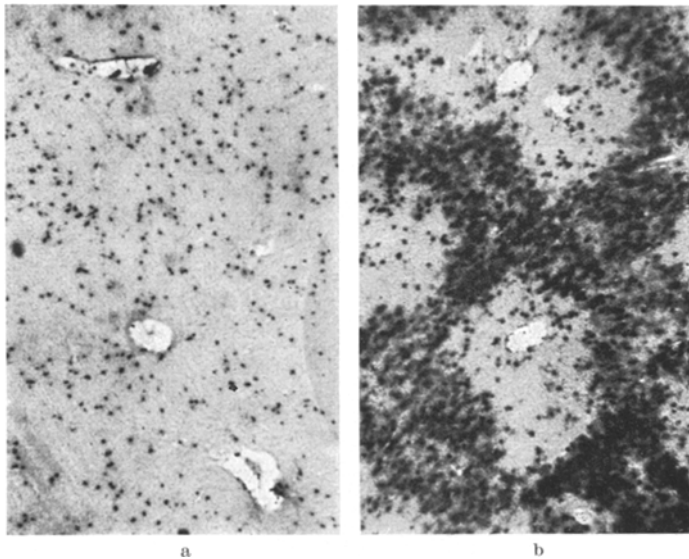


Abb. 5a u. b. Meerschweinchen MS 2. Alkalische Phosphatase der Leber, a vor der Exstirpation, b nach der Exstirpation beider Nebennieren. Beträchtliche Zunahme der Phosphatasereaktion ausschließlich im Bereich des peripheren Funktionsfeldes des Leberläppchens.

im Verhalten der Meerschweinchen doch ein Hinweis sein, die Folgen des Natriumentzuges nicht in allen Punkten einem echten Hormonausfall der Nebennierenrinde gleichzusetzen.

In beiden Versuchen reagiert die Leber wieder hauptsächlich im peripheren Funktionsfeld (Abb. 5), wie wir es schon früher beschrieben haben (EGER und GELLER). An der Rattenleber kommt die Zunahme der Reaktion dadurch zum Ausdruck, daß das vorher fast negative zentrale Funktionsfeld nun auch positiv wird. Am Meerschweinchen beschränkt sich im ganzen die Zunahme auf das periphere Funktionsfeld. Auffallend ist an den Nieren, daß sie nicht gleichmäßig, sondern fleckförmig ihren Phosphatasegehalt der Rinde verlieren, so daß gut positive Kanälchengruppen neben völlig negativen liegen (Abb. 6). Wenn wir dieses Verhalten besonders hervorheben, stellen wir es dem gleichmäßigen

Schwund des Fermentes gegenüber, den wir in früheren Versuchen (EGER und GELLER) nach Exstirpation der Epithelkörperchen erhielten. Ob sich damit wesentliche Unterschiede manifestieren, ist schwer zu sagen. Überhaupt wird man über die Bedeutung und die inneren Zusammenhänge der abgeänderten Fermentreaktion zum Hormonausfall

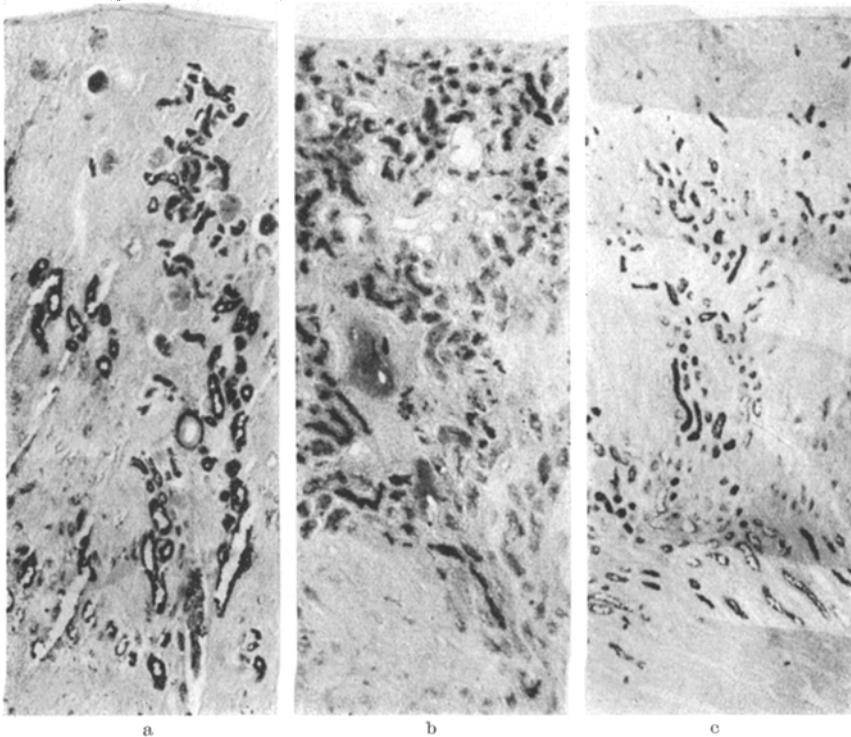


Abb. 6a—c. Phosphatase der Niere bei Nebenniereninsuffizienz. a Ratte RN 2. Beträchtliche eigentümlich fleckige Abnahme der Phosphatase in der Rinde etwa 2 Tage nach Entfernung beider Nebennieren. b Ratte RK 6. Ebenfalls fleckige Abnahme der Phosphatase nach 6maligem Natriumzug bei erhaltener Nebenniere. Versuchsdauer etwa 6 Tage. c Meerschweinchen MK 12. Fleckige Abnahme der Fermentreaktion nach 3maligem Natriumzug. Versuchsdauer etwa 2 Tage.

vorläufig noch wenig klare Aussagen machen können. Man wird die Beobachtung zunächst nur als einen Hinweis auf die engen funktionellen Beziehungen der Hormone zu den örtlich wirksamen Fermenten werten.

Die Phosphatasen der Nebenniere nach Hypophysektomie.

Die Veränderungen der Nebenniere nach diesem Eingriff sind hinreichend bekannt und brauchen nicht beschrieben zu werden. Uns interessierte in der Hauptsache das Verhalten der Phosphatase.

Dabei zeigt sich neben der beträchtlichen Verschmälerung der Rinde eine Abnahme der Reaktion in der Fasciculata und Reticularis und eine Zunahme in der Glomerulosa. Übereinstimmend berichten DEMPSEY und Mitarbeiter auf Grund ihrer histologischen Untersuchungen über einen Schwund des Fermentes in den beiden Innenzonen und eine positive Reaktion in der Glomerulosa. Eine grundsätzliche Änderung der cellulären Verteilung ist nicht festzustellen.

Nach Untersuchungen von SAYERS u. a. muß man nun annehmen, daß die Änderung der Phosphatasereaktion bei Nebennierenbelastung im wesentlichen durch die Hypophyse bestimmt wird. Um diese Frage zu überprüfen, wurde an hypophysektomierten Tieren der akute Natriumentzug ausgeführt. Die Tiere verhielten sich ähnlich wie die graviden Ratten. Sie überstanden nämlich den Eingriff nur etwa 20 Std, waren also nicht in der Lage, erhöhten Anforderungen zu entsprechen, ein Phänomen, das durch die Untersuchungen SELYES weitgehend bekannt wurde. Aus materiellen und technischen Gründen konnten wir die Phosphatase nur an einem Tier nachprüfen, da die nach Hypophysekтомie verkleinerten Nebennieren nicht so viel Material lieferten, um alle geplanten histologischen Schnitte anzufertigen.

In diesem Versuch findet sich nach Belastung eine verstärkte Phosphatasereaktion (Abb. 8). Sie verhält sich also umgekehrt wie bei intaktem Hypophysen-Nebennierensystem. Der Befund scheint zu sagen, daß offenbar die Nebenniere auch autonom ist und in gewissen Grenzen funktionelle Anforderungen ausgleichen kann. Ihr fehlt aber das übergeordnete Kontrollorgan. Sie kann deshalb ihre Funktion nicht mehr voll und nicht mehr richtig einsetzen (umgekehrte Fermentreaktion!). In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, daß ELFTMAN die Phosphatasereaktion der Nebenniere sowohl an hypophysenintakten wie an hypophysenlosen Tieren durch Testosteron beeinflussen konnte. Diese Änderung war also nicht an das Vorhandensein der Hypophyse gebunden.

Die Befunde werden durch die histologischen Bilder bei Sudanfärbung ergänzt. Man sieht bei kurzfristig hypophysektomierten Tieren vor der Belastung neben Verschmälerung der Rinde eine reichliche und ziemlich durchgehende Beladung mit sudanophilen Substanzen. Nach der Belastung nehmen die Fettstoffe in der Glomerulosa und der Außenzone der Fasciculata erheblich ab, in der Reticularis zu. Es treten vacuolige Zellen auf. Beide Zeichen deuten auf eine erhöhte Aktivität der Rinde und eine Hormonausschüttung hin, die allerdings auch nach den histologischen Bildern dieser Versuchsgruppe im Vergleich zu den Veränderungen an Normaltieren nicht in geordneten Bahnen vor sich geht. Die Nebenniere kann also auch ohne Hypophyse im gewissen Rahmen funktionell aktiv sein. Wir haben an anderer Stelle bei Alloxanvergiftung auf dieses Verhalten hingewiesen [EGER (7)].

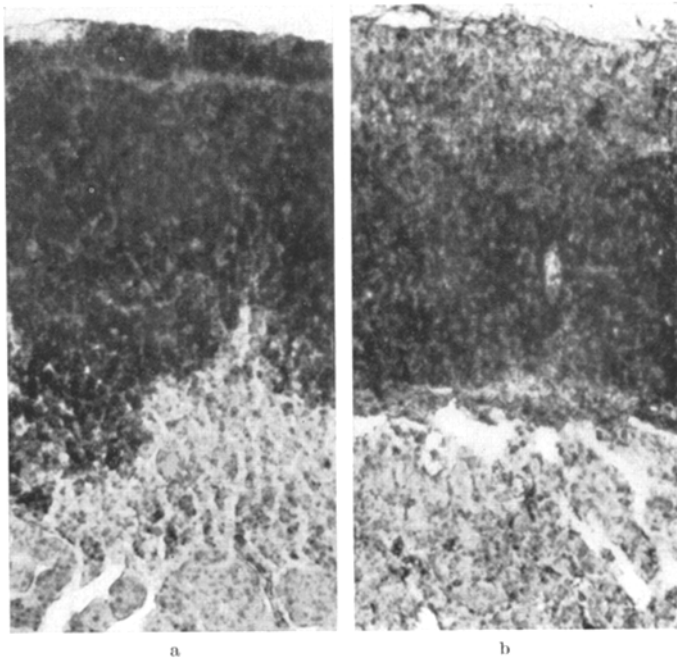


Abb. 7a u. b. Ratte H 5. a Exstirpierte Nebenniere 8 Tage nach Hypophysektomie. Beträchtliche Verschmälerung der Rinde, insbesondere der lipoidfreien Reticularis. Gleichmäßige dichte Beladung der Glomerulosa und Fasciculata mit sudanophilen Substanzen. b Die andere Nebenniere desselben Tieres nach 1maliger Belastung durch Natriumentzug. Versuchsdauer etwa 1 Tag. Abnahme der sudanophilen Substanzen in der Glomerulosa und äußeren Fasciculata mit vermehrtem Auftreten wabiger Zellen. Zeichen der zunehmenden Aktivierung der Nebennierenrinde.

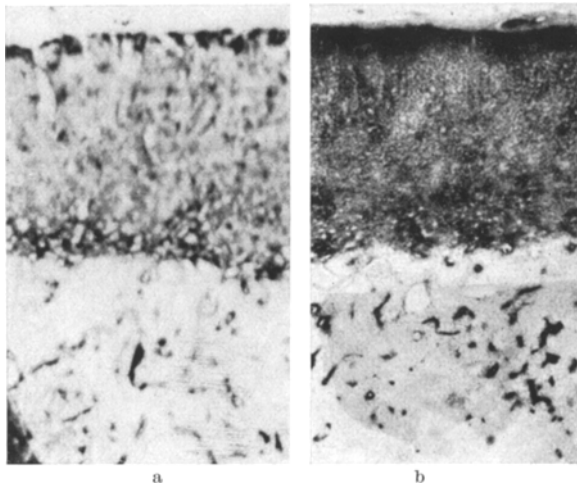


Abb. 8a u. b. a Ratte H 9. Alkalische Phosphatase der Nebenniere 11 Tage nach Hypophysektomie. Beträchtliche Verschmälerung der Rinde. Abnahme der Phosphatasereaktion in der Fasciculata und Reticularis, leichte Zunahme in der Glomerulosa. b Ratte H 6 nach 1maliger Belastung durch Natriumentzug. Versuchsdauer 12 Std. Zunahme der Phosphatasereaktion in allen Zonen, besonders in der Glomerulosa.

Aus Gründen der Raumersparnis mußte die ausführliche Wiedergabe der experimentellen Unterlagen und Tabellen unterbleiben, sie können bei Bedarf vom Verfasser angefordert werden.

Zusammenfassung.

1. Die Nebennierenrinde der Ratte ist arm an saurer und ziemlich reich an alkalischer Phosphatase, die gleichmäßig über alle Zonen verteilt und fast ausschließlich an die Capillarwände gebunden ist. Bei Meerschweinchen enthält die Rinde nur spärlich saure Phosphatase in allen Schichten, alkalische dagegen reichlich nur in der Glomerulosa und Fasciculata, während die Reticularis fast völlig negativ reagiert. Im einzelnen liegt das Ferment nicht ausschließlich in den Capillarwänden, sondern ist auch reichlich in den Kernen und im Cytoplasma vorhanden.

2. Das Nebennierenmark ist bei Ratten und Meerschweinchen völlig frei von alkalischer, dagegen reich an saurer Phosphatase. Unterschiedliche Zellbilder sind dabei nicht zu erkennen.

3. Nach funktioneller Belastung der Nebenniere durch einseitige Exstirpation einer Drüse, gesteigert durch wiederholten Natriumentzug, kommt es innerhalb weniger Tage zu einer beträchtlichen Verbreiterung der Rinde, die bei Ratten mit einer Abnahme der Phosphatasen vor allem im Bereich der Reticularis, bei Meerschweinchen mit einer wechselnden Zunahme in der Fasciculata einhergeht. Die Verbreiterung der Rinde erstreckt sich bei Ratten im wesentlichen auf die Reticularis, bei Meerschweinchen auf die gesamte Fasciculata, während sich die anderen Zonen daran wenig oder gar nicht beteiligen.

4. Forcierter Natriumentzug an trächtigen Ratten führt zu erhöhter Capillardurchlässigkeit in der Nebennierenrinde und über Zellödem und -kollaps zu ausgedehntem Zelluntergang, hämorrhagischer Infarzierung und großfleckiger Nekrose der Rinde. Die erhöhte Capillardurchlässigkeit geht mit einer Abnahme ihrer Phosphatasereaktion bis zum völligen Verschwinden einher. Dieser Befund wird als Bestätigung der früher geäußerten Meinung angesehen, daß an der erhöhten Capillardurchlässigkeit stoffwechselmäßig fermentative (dysenzymatische) Prozesse beteiligt sind.

5. Nach beiderseitiger Nebennierenentfernung findet man in der Leber eine Zunahme der Phosphatasen und in der Niere eine Abnahme, die sich durch eigentümliche fleckige Anordnung auszeichnet. Der forcierte Natriumentzug ergibt mit einer kleinen Abweichung bei Meerschweinchen (Abnahme der alkalischen Phosphatase in der Leber) im wesentlichen dieselben Bilder.

6. Nach Hypophysektomie nimmt die Phosphatase in der Nebennierenrinde der Ratte ab, nach Belastung durch Natriumentzug wieder zu, verhält sich also umgekehrt wie bei intakter Hypophyse.

7. Nach Hypophysektomie und Belastung der Nebenniere durch Natriumentzug sieht man in der Rinde Bilder, die auf eine erhöhte Aktivität der Rinde deuten.

Literatur.

DEMPSEY, E. W., R. O. GREEP u. H. W. DAENE: *Endocrinology* **44**, 8 (1949). — DIETRICH, A., u. H. SIEGMUND: HENKE-LUBARSCHS Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VIII. Berlin: Springer 1926. — EGER, W.: (1) *Verh. dtsch. path. Ges.* **30**, 307 (1937). — (2) *Virchows Arch.* **309**, 811 (1942). — (3) *Ärzt. Forsch.* **1950**, 349. — (4) *Virchows Arch.* **315**, 147 (1948). — (5) *Virchows Arch.* **315**, 159 (1948). — (6) *Frankf. Z. Path.* **62**, 551 (1951). — (7) *Verh. dtsch. path. Ges.* **1952**. — EGER, W., u. H. F. GELLER: *Virchows Arch.* **322**, 645 (1952). — *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* (im Erscheinen). — ELFTMAN, H.: *Endocrinology* **41**, 85 (1947). — FEYTER, F.: Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie und ihrer ganglionären Regulationstätten. Wien: Wilhelm Maudrich 1951. — GILMAN, A. W.: *Amer. J. Physiol.* **108**, 662 (1934). — HELMKE, H.: *Virchows Arch.* **304**, 255 (1939). — HÖLSCHER, B.: *Pflügers Arch.* **249**, 731 (1948). — KETTLER, L. H.: *Virchows Arch.* **316**, 525 (1949). — METZKER, H.: *Frankf. Z. Path.* **58**, 156 (1944). — RÖSSLE, R.: *Zbl. Path.* **83**, 51 (1944); **93**, 53 (1945). — SAYERS, G., and M. SAYERS: *An. New York Acad. Sci.* **50**, 522 (1949). — SELYE, H.: *Med. Welt* **20**, 1 (1951). — SOULAIRAC, A., P. DESCLAUX u. J. TEYSSEYRE: *Ann. d'Endocrin.* **10**, 285, 535 (1949); **12**, 815 (1951). — STAEMMLER, M.: *Beitr. path. Anat.* **91**, 30 (1933). — TISSIÈRES, A.: *Acta anat. (Basel)* **5**, 235 (1948). — TONUTTI, E.: *Endokrinol.* **28**, 1 (1951). — VAIL, V. N., u. CH. D. KOCHAKIAN: *Amer. J. Physiol.* **150**, 580 (1947). — ZENOW, Z. I.: *Virchows Arch.* **312**, 486 (1944).

Dozent Dr. W. EGER, Göttingen,
Patholog. Inst. der Universität, Gosslerstraße 10.