

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Hamburg

Morphologie der akuten Synthalinvergiftung bei der Ente* ** (Leber, Niere, Nebenniere, Pankreas)

Von

H. FERNER, I. MÜLLER und W. RUNGE

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. Oktober 1956)

1. Einleitung

Als vor 30 Jahren das Synthalin (Decamethyldiguanidin) infolge seiner blutzuckersenkenden Wirkung als orales Antidiabeticum Anwendung fand (FRANK, NOTHMANN und WAGNER 1926), mußte es trotz seiner teilweise bemerkenswert günstigen Wirkung auf den Diabetes vor allem wegen der Gefahren der Leber- und Nierenschädigungen bald wieder aufgegeben werden (BERTRAM 1927). Damit stand das Synthalin aber am Anfang von ernst zu nehmenden Versuchen einer oralen Diabetes-therapie, die heute durch bestimmte Sulfonamidderivate (N_1 -sulfanilyl- N_2 -n-butylcarbamid, Bz 55) und andere Verbindungen (N -[4-Methylbenzol-sulfanyl]- N' -butylharnstoff, D 860) wieder in den Mittelpunkt des klinischen Interesses gerückt sind. Eine erfolgreiche Diabetes-therapie scheint bei einem Teil der Zuckerkranken auch ohne Insulin möglich zu sein, wenngleich das Synthalin hierbei keine Rolle spielt. Die Substanz ist aber wieder interessant geworden durch die Feststellung, daß, abgesehen von der Leber- und Nierenschädigung, durch Synthalin bei Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen bei geeigneter Dosierung eine selektive Schädigung und sogar Zerstörung der A-Zellen des Inselapparates erzeugt werden kann (DAVIS 1952, RUNGE 1954, v. HOLT und FERNER 1955). Bis zu einem gewissen Grade lag damit gleichsam das experimentelle Gegenstück des alloxandiabetischen Tieres vor, bei dem sich bekanntlich eine selektive Zerstörung der B-Zellen des Inselorgans findet. Die Stoffwechselsituation bei Tieren mit geschädigtem oder zerstörtem A-Zellensystem vermochte weitere interessante Hinweise für die Rolle dieser insulinären Teilkomponente zu geben. Der Verlust des A-Zellensystems ist mit langanhaltenden und tiefen Hypoglykämien bei Ratten und Kaninchen verbunden (v. HOLT und Mitarbeiter 1955). Nur bei jungen Ratten erwies sich das Synthalin hinsichtlich einer morphologisch erkennbaren Schädigung der A-Zellen als unwirksam, die Wirkung kam aber in einer selektiven Mitosehemmung und -schädigung der A-Zellen zum Ausdruck (FERNER und Runge 1955).

* Herrn Professor Dr. KARL JUNKMANN, Berlin, zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Mit Unterstützung der Research Corporation New York.

Da im Vogelpankreas das A-Zellensystem und das B-Zellensystem zwar keine vollkommen reinliche, aber doch in der Gestalt der „dunklen“ und „hellen“ Inseln eine weitgehende topische Trennung aufweisen (CLARA 1924, NAGELSCHEIDT 1939, MÜLLER, RUNGE und FERNER 1956), und die dunklen (A-Zellen) Inseln im dorsalen Pankreaslappen und im sog. Milzsegment eine Maximalgröße von 3—4 mm Durchmesser erreichen, hofften wir an diesen die Synthalinwirkung auf die A-Zellen gleichsam „in Reinkultur“ cytologisch studieren zu können. Die Ausbreitung der A-Zellen beim ausgewachsenen Säuger, gegenüber den B-Zellen bei weitem in der Minderheit (1:4), macht nämlich die Veränderungen nicht in dem gleichen Maße eindrucksvoll, wie es der Untergang der B-Zellen nach Alloxangaben ist.

Die Ergebnisse bei der Ente waren indessen ganz andere, als sie nach den Erfahrungen bei Ratten und Kaninchen zu erwarten waren.

2. Material und Methodik

Für die Synthalinversuche dienten 12 normal gefütterte, ausgewachsene weiße Pekingenten im Gewicht von 2—3 kg. Acht Tiere erhielten einmalig eine unter-

schiedliche, aber in allen Fällen hohe Dosis Synthalin A subcutan injiziert. Vier Tiere blieben zur Kontrolle unbehandelt. Die Einzelheiten der Dosierung und der Überlebenszeiten sind aus der Tabelle ersichtlich, in der die Tiere in der Reihenfolge der Überlebenszeit aufgeführt sind.

Fixierung und Färbetechnik. Die Organe wurden lebensfrisch entnommen und in Bouinscher Flüssig-

Tabelle 1

Ente Nr.	Überlebenszeit in Std	Dosis in mg/kg	Anmerkung
6	8 $\frac{1}{4}$	11,7	—
3	9 $\frac{1}{2}$	28,0	1mal Traubenzucker
5	10	8,0	—
1	10 $\frac{1}{3}$	23,0	Schock, Krämpfe, 2mal Traubenzucker
7	12	8,0	—
4	22 $\frac{1}{2}$	6,0	1mal Traubenzucker
9	24	11,6	2mal Traubenzucker
11	35	6,9	2mal Traubenzucker, Tier wurde getötet

keit, die Lebern in Formol, fixiert. Als Färbungen kamen Hämalaun (Meyer)-Phloxin, Berliner Blau-Reaktion nach LIESEGANG und Aldehydfuchsin-Ponceau nach GOMORI-RUNGE¹ zur Anwendung.

3. Eigene Befunde

Zunächst wurden alle Tiere, welche eine Synthalininjektion erhalten hatten, zusammen mit den unbehandelten im freien Gelände, in dem sich ein Wasserbecken befand, beobachtet. Bei den behandelten Tieren traten nach 10—45 min die ersten Vergiftungssymptome auf. Sie drängten sich an die Wasserstelle und tranken mit kurzen Pausen nahezu ununterbrochen Wasser. Dazwischen gaben sie dünnflüssige Schleimmassen aus dem Schnabel ab. Im Vergleich zu den gesunden Tieren bestand eine deutliche motorische Unruhe. Es trat Zittern an den

¹ Ausführung in: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **62**, 165—186 (1956).

Flügel- und Extremitätenmuskeln auf, das Halsgefieder war in charakteristischer Weise gesträubt. Das ständige Wassers schöpfen dauerte etwa 1 Std, die Schleimabsonderung wurde später seltener. Alle vergifteten Tiere tranken aber immer noch in Abständen von wenigen Minuten. Sie nahmen keine Nahrung auf. Nach 3 Std saßen die Tiere ruhig da und tranken nur noch gelegentlich. Ab und zu wurden sie von

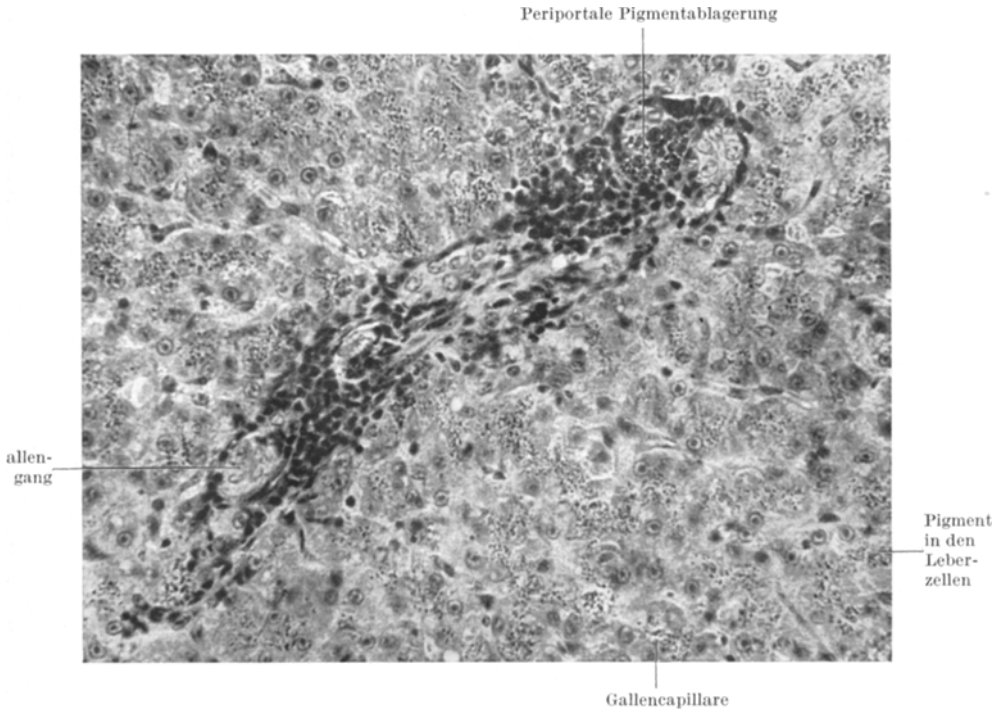


Abb. 1. Leber einer mit Synthalin behandelten Ente (Nr. 7). Die Leberzellvacuolen sind verschwunden. Das den Gallencapillaren benachbarte Pigment erscheint etwas vermehrt und tritt deutlich hervor. Kleinzellige Infiltration im periportalen Gewebe. Färbung mit Hämalaun-Phloxin. Pl. Obj. 40, Ok. 8

Zittern und Zucken ergriffen, das Gefieder wurde zunehmend struppig und grau. Nach $4\frac{1}{2}$ Std trat bei Nr. 1 ein Schock auf. Der Kopf war weit auf den Rücken zurückgelegt, das Tier schlug heftig mit den Flügeln. Die übrigen Enten flohen vor dem schockenden Tier, welches nun Traubenzucker (40% intramuskulär) erhielt, worauf es sich sofort vom Schock erholte. In den folgenden Stunden machten alle injizierten Tiere einen schwerkranken Eindruck.

a) Leber. Bei den vergifteten Tieren sind die Leberzellen auffallend verkleinert, ihre Kerne einander nähergerückt, die Zellbalken im ganzen verschmälert. Die Vacuolen und somit die Wabenstruktur der Zellen ist praktisch völlig verschwunden, das wolkige Cytoplasma intensiv schmutzig rot gefärbt (Abb. 1). Das Pigment

scheint vermehrt zu sein (es nimmt zumindest größere Zellareale ein). Wie beim gesunden Tier erfüllt es jene Teile der Leberzellen, welche den als Negativ ausgesparten, hier besonders deutlich hervortretenden Gallencapillaren benachbart sind. Der den Kern enthaltende Pol der Zelle bleibt immer pigmentfrei. Das periportale Gewebe ist mit kleinzelligen Infiltraten durchsetzt und enthält vermehrt Ablagerungen von großen, in Gruppen zusammenliegenden, gelblichen bis bräunlichen eisenhaltigen Pigmentschollen. In den von uns untersuchten Leberbezirken

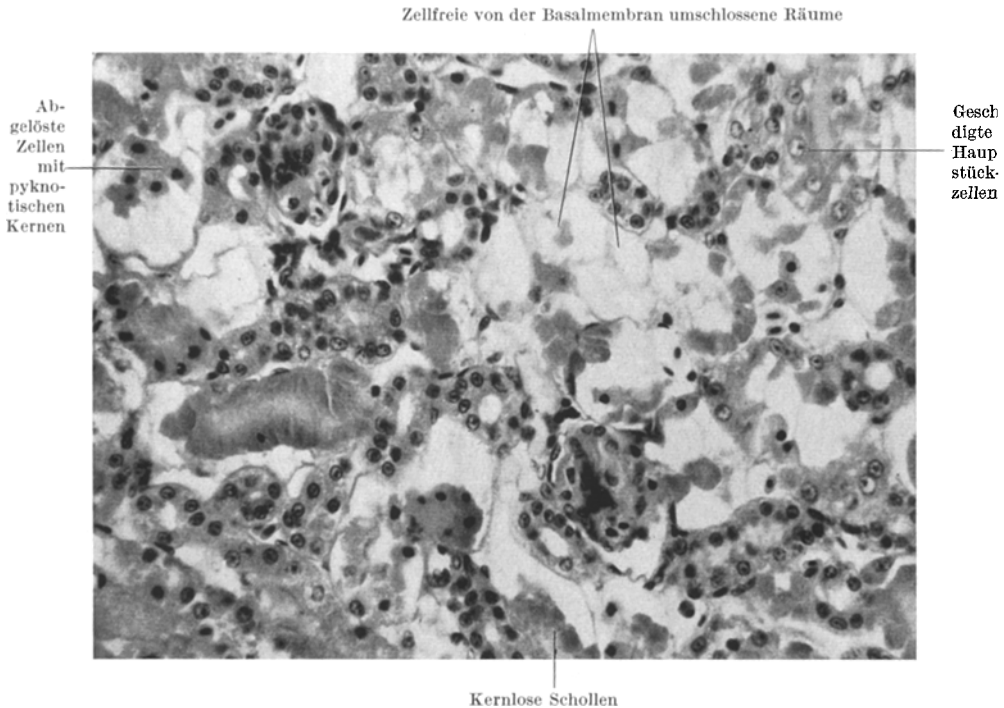


Abb. 2. Entenniere nach Synthalinverabreichung (Tier Nr. 5). Schwerste Schädigung der Hauptstückepithelien bis zum völligen Untergang. Die Basalmembran umschließt einen zellfreien Raum. Geringere Schädigung der übrigen Kanälchenanteile (vacuoliges Protoplasma, Kernpyknosen). Färbung und Vergrößerung wie bei Abb. 1

fanden sich außerdem bei 2 Tieren (Nr. 4 und 7) stellenweise zentrale Läppchennekrosen mit leukocythärer Infiltration und randständig gelegenen mehrkernigen Zellen.

b) Niere. Die schwersten Veränderungen fanden sich regelmäßig und bei allen Tieren in den Nieren.

Nach Synthalinverabreichung ist das Epithel der Hauptstücke bei allen Tieren in schwerster Weise verändert bzw. vollkommen zerstört. Die Kerne zeigen bei einzelnen Tieren alle Stadien der Pyknose und Karyolyse, bei anderen sind sie generell verschwunden. Oft sind vom Epithel nur rot gefärbte, kernlose opake Massen übriggeblieben, die, von ihrer Unterlage losgelöst, das Areal des ursprünglich vorhandenen Kanälchens und seines Lumens ausfüllen. Vielfach umschließt die allein übriggebliebene Basalmembran einen zellfreien Raum. Besonders schön

zeigt das Tier Nr. 5 mit einer Überlebenszeit von 10 Std nach der Synthalininjektion nebeneinander die verschiedenen Stadien des Unterganges der Hauptstückzellen (Abb. 2). Das Plasma wird homogen und intensiv färbbar. Der Bürstensaum ist zerstört. Der helle große kugelige Kern schrumpft zu einem kleinen dichten Klümpchen zusammen, welches schließlich ganz verschwindet. Die verschiedensten Bilder des Kern- und Zellunterganges sind nebeneinander zu finden (Abb. 2). Die Zelltrümmer der Hauptstücke kann man im Lumen distalwärts bis zu den großen Sammelröhren antreffen. Die Glomeruli sind anscheinend intakt.

Einen geringeren Grad der Epithelschädigung der Hauptstücke zeigt ein Bild, das von dem Tier Nr. 11 mit einer Überlebenszeit von 35 Std stammt. Die bereits im Gange befindliche Regeneration überlagert das Bild der Zerstörung. In allen Kanälchenabschnitten finden sich Mitosen und in den Hauptstücken teilweise wieder ein niedriges Epithel, welches die abgestoßenen Zelltrümmer umschließt.

Im Vergleich zum Hauptstück sind die übrigen Teile des Nephrons geringfügiger alteriert. Die Epithelien der Überleitungs- und Mittelstücke haben vermehrt Vacuolen im Zelleib, nur vereinzelt kommen Kernpyknosen und Zelluntergang mit entsprechenden Lücken im Epithel vor. Ihre Lumina sind in der Regel erweitert.

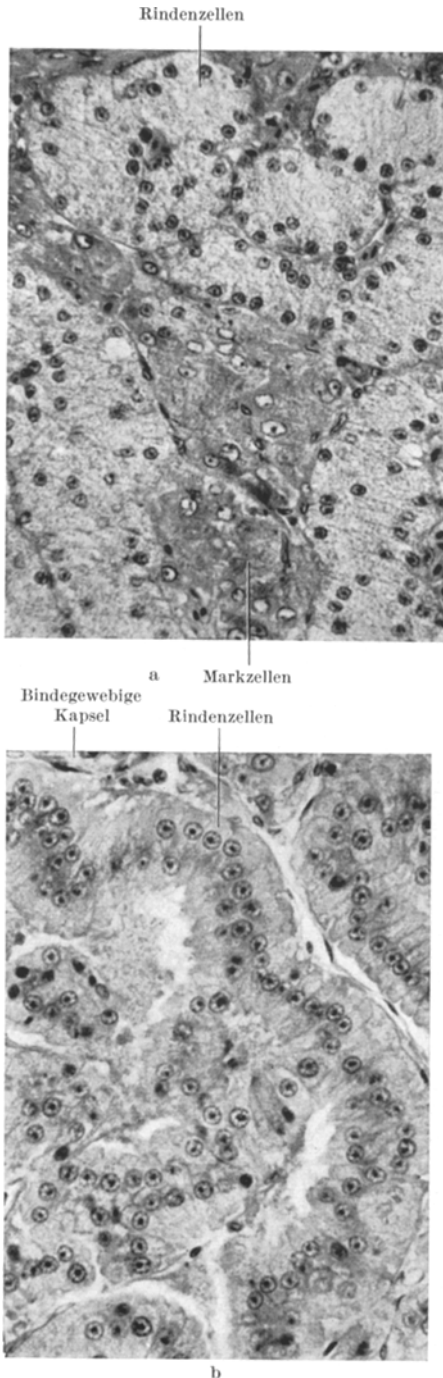
Bei allen Tieren hat somit das Synthalin schon nach wenigen Stunden zu einer *schweren Nephrose* mit einem totalen Epitheluntergang *der Hauptstücke, also der resorptiven Anteile* des Kanälchens, geführt. Die Glomeruli wiesen keine erkennbaren Veränderungen auf. Zeichen einer beginnenden Regeneration waren bei dem Tier mit der längsten Überlebenszeit zu erkennen.

c) **Nebenniere.** Ein sehr ausgesprochener Befund konnte an den Nebennieren erhoben werden.

Beim Vogel ist die topische Beziehung von Mark und Rinde in der Nebenniere bekanntlich so, daß zwischen den gewundenen, im Schnitt ein- oder zweizeiligen Bändern von *Rindenzellen (Interrenalstränge, Hauptstränge)* zahlreiche Züge und Gruppen von *chromaffinen Markzellen (Zwischenstränge)* eingestreut gefunden werden (vgl. BACHMANN 1954).

Nach Synthalingabe sind bei allen Tieren sehr ausgesprochene Veränderungen sowohl an den Rinden- als auch an den Markzellen eingetreten, wie am besten ein Vergleich der Abb. 3a und b deutlich macht, denen genau die gleiche Vergrößerung zugrunde liegt.

Bei dem Tier Nr. 9 z. B. mit einer Überlebenszeit von 24 Std sind die Lipoidvacuolen, welche die *Interrenalstränge* beim gesunden Tier auszeichnen, praktisch vollkommen verschwunden (Abb. 3b). Die Zelleiber der Rindenzellen sind durchwegs rot gefärbt und enthalten eine grobe, schmutzig rote Granulierung. Wo Plasmavacuolen noch vorhanden sind, liegen sie capillarnahe. Die erstaunlichste Veränderung ist mit den Kernen vor sich gegangen. Sie sind stark vergrößert (vgl. Abb. 3a und b) und haben einen auffallenden *Ortswechsel* vorgenommen. Sie sind von dem Capillarpol der Zellen gegen die Mitte gerückt, so daß sie bei den einzeiligen Bändern eine Mittelreihe und bei den zweizeiligen eine Doppelreihe oder eine Zickzackreihe bilden. Vereinzelt sind die Kerne auch pyknotisch und gehören zu stiftförmigen Zellen. Die beschriebene „Kernverschiebung“ ist generell und bei allen behandelten Tieren ausgeprägt. Nur bei der Ente Nr. 7 ist die „Kernverschiebung“ nicht so ausgesprochen. Bei manchen Tieren ist der Lipoidverlust



in der Peripherie des Organes geringer als in den zentralen Teilen, bei einem Tier war ein größerer Lipoidgehalt im Inneren des Organes zu finden.

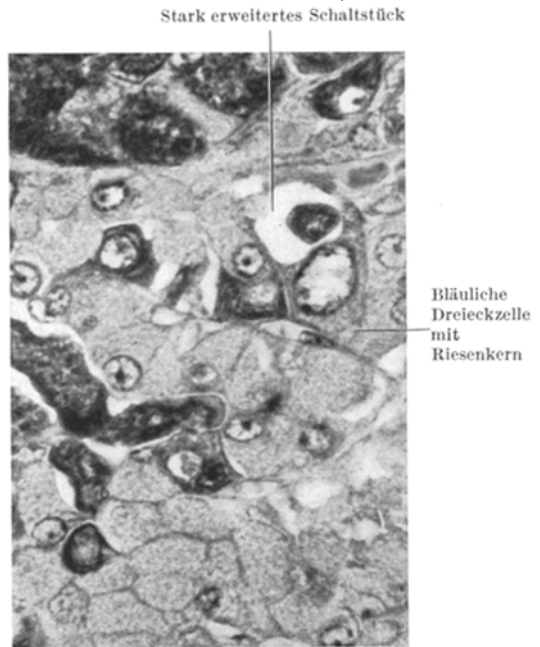
Auch die Elemente der *chromaffinen Zwischenstränge* sind cytologisch verändert. Die Zellen, besonders der Zelleib, aber auch die Kerne, sind vergrößert. Das Plasma ist gleichmäßig und sehr dicht von einer feinen violetten Granulierung erfüllt.

Bei dem Tier Nr. 11 mit der längsten Überlebenszeit von 35 Std (6 mg) ist der außerordentliche Reichtum an *Mitosen* der Rindenzellen auffallend. Es gelingt un schwer, in jedem Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung (Obj. 40, Ok. 8) 10 Mitosefiguren aller Stadien aufzufinden. Offenbar setzt eine energische Regeneration und Vermehrung der Rindenzellen nach Überwindung der Vergiftung ein. Es ist dasselbe Tier, bei dem auch Regenerationserscheinungen in den Hauptstücken der Niere festgestellt wurden.

d) Pankreas. Bei den synthalinvergifteten Enten ist das *exokrine Pankreas* durch eine unregelmäßig verteilte hellere und dunklere Färbung, hervorgerufen durch Bezirke zymogen-granulaarmer und reicherer Drüsenschläuche, ausgezeichnet. Die tief rötlich violett gefärbten „Zy-

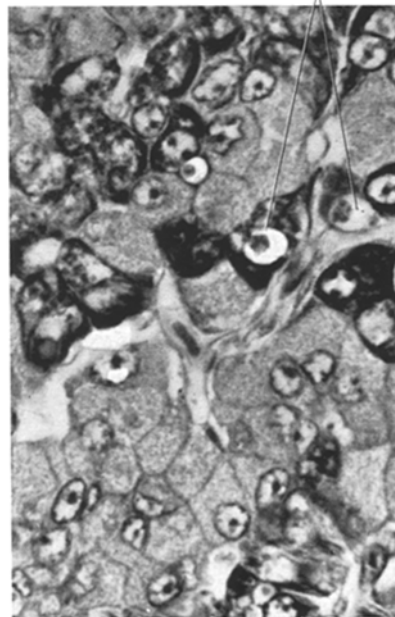
Abb. 3a u. b. a Normale Nebenniere der Ente. Gesundes Kontrolltier. Helle Rindenzellbänder mit Wabenstruktur des Protoplasmas und capillarnähe gelegenen kleinen Kernen, dunkle Markzellstränge mit großen hellen Kernen. Färbung und Vergrößerung wie bei Abb. 1. b Nebenniere der Ente nach Synthalingabe (Tier Nr. 9). Verdichtung des Protoplasmas der Rindenzellen durch Verlust der vacuoligen Struktur; Kernvergrößerung und Kernverschiebung zur Zellenmitte. (vgl. mit Abb. 3a)

mogenhöfe“ um die B-Zelleninseln treten als Ausdruck funktioneller insulo-acinärer Beziehungen besonders eindrucksvoll hervor. Innerhalb der „Höfe“ sind die exokrinen Zellen wie beim gesunden Tier groß und voluminös und mit Zymogengranula dicht gefüllt, während sie außerhalb der Höfe in der Regel nur sehr spärliches Zymogenmaterial enthalten und daher ganz hell erscheinen. Der Zelleib vieler Drüsenzellen enthält eine große Vacuole, die oftmals im Zentrum geschrumpfte, krümelige, bläulich gefärbte Massen enthält (Abb. 4a). Nicht selten findet man auch an Stelle der Vacuole in der Zelle einen großen homogenen, bläulich gefärbten Tropfen. Der Kern dieser Zellen ist basalwärts verdrängt und in vielen exokrinen Zellen deutlich vergrößert. Normalerweise sind die Kerne der exokrinen Zellen kleiner als die der A-Zellen. Das Gangsystem ist bis in die feinsten Aufzweigungen der Schaltstücke mit einem homogenen Sekret vollgestopft, gedehnt und erweitert. Besonders auffällig sind



a

Vakuolen in exokrinen
Drüsenzellen



b

Abb. 4a u. b. a Ausschnitt von dem Rand einer großen dunklen (A-Zellen-) Insel einer mit Synthalin behandelten Ente (Tier Nr. 5). Hell granuliert: A-Zellen. Dunkel gefärbt: exokrine Zellen mit zahlreichen leeren, teils mit bröckeligen Massen gefüllte Vacuolen. Färbung: Aldehydfuchsin-Ponceau nach GOMORI-RUNGE. Pl 100/1,25 Immersion, Ok. 8. b Ausschnitt aus einer großen dunklen (A-Zellen-) Insel einer mit Synthalin behandelten Ente (Tier Nr. 5). Gleichmäßige (helle) Granulierung der A-Zellen. Zwischen den A-Zellen eingestreute (im Bild dunkle) exokrine Zellen. Färbung und Vergrößerung wie bei Abb 4a.

auch die riesig erweiterten Schaltstücke innerhalb der A-Zelleninseln, deren Inhalt normalerweise bei gleicher Vergrößerung höchstens als feine blaue Linie sichtbar wird (Abb. 4b).

Unsere Erwartungen, an den großen „dunklen“ Inseln der Ente, die praktisch nur aus A-Zellen bestehen (MÜLLER und Mitarbeiter 1956) und eine reine Glucagonausbeute ermöglichen (WEITZEL 1956), die von den Laboratoriumstieren her bekannten cytologischen Veränderungen der A-Zellen nach Synthalingaben studieren zu können, haben sich nicht erfüllt. Die Inselzellen sowohl der „hellen“ als auch der „dunklen“ Inseln bleiben bei der Ente nach Synthalininjektion cytologisch intakt. Insbesondere kann an den A-Zellen keine Granulaverarmung, kein Anzeichen eines Schollen- und Blasenstadiums beobachtet werden.

Nur die sog. dreieckigen Zellen der dunklen Inseln (vgl. MÜLLER, RUNGE und FERNER 1956) haben vielfach stark vergrößerte oder pyknotische Kerne (Abb. 4b). Diesen Zelltyp der dunklen Inseln vermochten wir nicht einzuordnen. Als B-Zellen kommen sie in Wegfall, weil Extrakte dunkler Inseln keine Insulinaktivität haben. Als A-Zellen können sie wegen der besonderen cytologischen Eigenschaften nicht gewertet werden. Es ist möglich, daß sie den exokrinen Zellen in irgendeiner Weise zugeordnet sind, von denen man typische Zellen vielfach in den dunklen Inseln eingesprengt finden kann.

Im Gegensatz zu unseren negativen Befunden an den A-Zellen der dunklen Inseln bei der Ente hat BEEKMAN (1956) beim Haushuhn (weißes Leghornhuhn) eine cytotoxische Wirkung des Synthalins (5 bis 10 mg/kg subcutan) feststellen können. Es kam 24 Std nach der Injektion zu einem vollständigen Verschwinden der (spezifischen Granulierung in den Epithelzellen der dunklen Inseln und zu einer diphasischen Veränderung des Blutzuckerniveaus. Wurden die Versuchstiere früher getötet, dann war die hydropische Veränderung der A-Zellen geringer oder fehlten überhaupt.

4. Ergebnisse

Synthalin bewirkt bei Enten, einmalig und in hoher Dosis subcutan injiziert, *keine* cytologischen Veränderungen an den *Inseln*, weder an den A- noch an den B-Zellen. Dadurch unterscheiden sich die Vögel in auffallender Weise von Säugern (Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen), bei denen nach Synthalin die A-Zellen geschädigt oder zerstört werden (Schollen-, Blasenstadium, Nekrose). Schwerste Veränderungen treten bei der Ente nach Synthalingaben in der *Niere* auf, wo schon wenige Stunden nach der Injektion ein totaler Zerfall und Untergang der Epithelien der Hauptstücke eintritt. Die Regenerationsfähigkeit der Niere ist aber bei der Ente offenbar außerordentlich groß, weil man nach

35 Std neben den noch vorhandenen abgestoßenen Zelltrümmern wieder ein niedriges Epithel mit Mitosen in den Hauptstücken findet. In der *Leber* kommt es zum Verlust von Glykogen und Lipoiden und damit im Zusammenhang zu einer Verkleinerung der Leberzellen. In den *Nebennieren* stehen die Zeichen einer starken Aktivierung der Organleistung im Vordergrund und manifestieren sich in einer gewaltigen Vergrößerung und einer Ortsveränderung der Kerne der Rindenzellen, in einer Lipoidverminderung der Rindenzellen und in dem Auftreten von zahlreichen Mitosen. Das *exokrine Pankreas* ist durch eine überdeutliche Ausbildung der Zymogenhöfe um die hellen Inseln charakterisiert. Die Drüsenzellen enthalten zum Teil große Vacuolen, ebenso sind die Schaltstücke und alle übrigen Teile des Gangsystems ausgeweitet und mit homogenen Massen erfüllt, die sich mit dem Aldehydfuchsin intensiv blau färben. Wie schon gesagt, bleiben die Inselzellen cytologisch unverändert.

Summary

Synthalin given subcutaneously to ducks causes no changes in the islands of the pancreas, but severely damages the kidneys.

Literatur

BACHMANN, R.: Die Nebenniere. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 6, Teil 5, S. 1—769. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954. — BEEKMAN, B. E.: The effect of Synthalin A on blood sugar and pancreatic alpha islet cells of the fowl. *Endocrinology* **59**, 708—712 (1956). — BERTRAM, F.: Zum Wirkungsmechanismus des Synthalins. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **158**, 76—97 (1927). — BROEK, A. J. P. VAN DEN: Harnorgane. In Handbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere, herausgeg. von E. BOLK, E. GÖPPERT, E. KALLIUS, W. LUBOSCH, Bd. 5, S. 683—894. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1938. — DAVIS, I. C.: Hydropic degeneration of the α -cells of the pancreatic islet produced by synthalin. *Amer. J. Path.* **64**, 575—583 (1952). — HARTMAN, F. A., R. A. KNOUFF and G. A. HOWARD: Reponse of the pelican adrenal to various stimuli. *Anat. Rec.* **120**, 469—493 (1954). — FERNER, H., u. W. RUNGE: Die Wirkung des Synthalin A auf das A-Zellensystem des Inselorganes bei der Ratte in den ersten Lebenstagen. *Z. Zellforsch.* **43**, 1—7 (1955). — FRANK, E., M. NOTHMANN u. A. WAGNER: Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und diabetischen Organismus. *Klin. Wschr.* **1926**, 2100 bis 2107. — Synthalinbehandlung des Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* **1926**, 2067—2070. — HOLT, C. v., u. H. FERNER: Morphologie der A-Zellzerstörung und der Entinselung des Pankreas. *Z. Zellforsch.* **42**, 305—330 (1955). — HOLT, C. v., L. v. HOLT, B. KRÖNER u. J. KÜHNAU: Chemische Ausschaltung der A-Zellen der Langerhansschen Inseln. *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **224**, 66 bis 77 (1955). — KRAUSE, R.: Mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere in Einzeldarstellungen. Bd. 2: Vögel und Reptilien. W. de Gruyter & Co. 1922/23. — MÖLLENDORFF, W. v.: Der Exkretionsapparat. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, herausgeg. von MÖLLENDORFF, Bd. 7, Teil 1, S. 1—307. Berlin: Springer 1930. — MÜLLER, I., W. RUNGE u. H. FERNER: Cytologie und

Gefäßverhältnisse des Inselorganes bei der Ente. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **62**, 165—186 (1956). — RUNGE, W.: Die Wirkung des Synthalin A auf das Inselorgan des Meerschweinchens. Klin. Wschr. **1954**, 748—749. — STURE, A. SIWE: Die Leber. In Handbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere, herausgeg. von L. BOLK, E. GÖPPERT, E. KALLIUS, W. LUBOSCH, Bd. 3, S. 725—771. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1937. — WEITZEL, G., E. BUDDECKE u. D. KRAFT: Zink und Glukagon im Pankreas der Ente. Hoppe-Seylers Z. **305**, 132—142 (1956). — ZAUDY: Über einige bemerkenswerte Befunde in der Leber von Hähnen. Virchows Arch. **156**, 195—200 (1899).

Dr. H. FERNER, Anatomisches Institut, Hamburg 20, Schottmüllerstraße 1
