

Aus dem Pharmakologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. F. HEIM)
und dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. E. MÜLLER)
der Universität Erlangen-Nürnberg

Biochemische und histologische Veränderungen in der Leber weißer Mäuse bei hämorrhagischer Septikämie

Von

C.-J. ESTLER, H. P. T. AMMON und H. BREINING

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. Oktober 1964)

Über den Einfluß von Giften auf die Funktion und den Stoffwechsel der Leber liegen zahlreiche Veröffentlichungen vor (Übersicht bei DRILL), doch wurde der Intermediärstoffwechsel der Leber bei Infektionen bisher kaum eingehend untersucht. Eine bei dem hauseigenen Mäuse-Inzuchtstamm BLH des Pharmakologischen Instituts ausgebrochene Stallinfektion mit *Pasteurella multocida*¹ veranlaßte uns daher, die Leber als das bei der makroskopischen Untersuchung der Tiere am stärksten betroffene Organ histologisch und biochemisch zu untersuchen.

Infektionen mit *Pasteurella multocida* führen bei Mäusen zum Krankheitsbild der hämorrhagischen Septikämie, das sich in beschleunigter Atmung, eitriger Conjunctivitis, vermehrter Nasensekretion und Lymphknotenvergrößerungen äußert. Weiterhin können Durchfälle und pneumonische Symptome auftreten. Nach HAGEMANN und SCHMIDT sterben innerhalb von 3 Tagen 60—100% der Tiere. Im akuten Stadium kann der Tod ohne vorherige äußere Erscheinungen innerhalb weniger Stunden eintreten.

Die biochemischen Analysen erstreckten sich auf einige Metaboliten des glykolytischen Kohlenhydratabbaus in der Leber (Glykogen, Glucose, Fructose-1,6-diphosphat, Dihydroxyacetonphosphat, Pyruvat und Lactat) und auf Coenzym A, das unter anderem zur Überführung der im Intermediärstoffwechsel entstehenden Zweikohlenstofffragmente in den Citronensäurecyclus notwendig ist und deren oxydativen Abbau einleitet. Coenzym A nimmt damit eine Schlüsselstellung vor allem im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel ein. Außerdem wurde der Gehalt der Leber an Fettsäuren (freie und veresterte Fettsäuren) als Maß für den Fettgehalt der Leber bestimmt, der Sauerstoffverbrauch und die CO₂-Abgabe des Gesamttieres gemessen und daraus der respiratorische Quotient berechnet.

Methodik

Sauerstoffverbrauch und CO₂-Abgabe wurden mit dem Diaferometer nach NOYONS² bestimmt und daraus der respiratorische Quotient berechnet. Die Messung der Rectaltemperatur erfolgte mit einem Thermoelement. Zur Gewinnung von Blut und Lebergewebe wurden die Tiere dekapitiert, das Blut aufgefangen und ein Stück Leber möglichst rasch entnommen und in flüssiger Luft³ eingefroren. Da jeweils ein Teil der Leber für die histologische

¹ Herrn Privatdozent Dr. Dr. W. GRÄF vom Hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg danken wir für die Identifizierung des Erregers.

² Hersteller Kipp und Zonen, Delft, Holland.

³ Flüssige Luft wurde uns von der Gesellschaft für Lindes Eismaschinen, Nürnberg, in dankenswerter Weise kostenlos überlassen.

Untersuchung abgezwiegt werden sollte, mußte auf eine Entnahme der Leber mittels Frier-stop verzichtet werden.

Die Glykogenbestimmung erfolgte nach KEMP und KITS VAN HEIJNINGEN, die Glucosebestimmung in Blut und Leber enzymatisch nach HUGGETT und NIXON. Hierzu wurde die Leber mit der vierfachen Menge 3,75%iger (w/v) Perchlorsäure extrahiert. Im gleichen Extrakt ließen sich Pyruvat in Anlehnung an die Methode von BÜCHER und Lactat in Anlehnung an die Methode von SCHOLZ u. Mitarb. enzymatisch bestimmen. Die Bestimmung von Fructosediphosphat und Dihydroxyacetonphosphat erfolgte nach Extraktion der Leber mit der 7,25fachen Menge 0,6 m Perchlorsäure im optischen Test nach BÜCHER und HOHORST. Der Coenzym A-Gehalt wurde nach der von LYNEN u. Mitarb. modifizierten Methode von KAPLAN und LIPMANN ermittelt. Zur Bestimmung der Fettsäuren in der Leber modifizierten wir die Methode von VAN DE KAMER u. Mitarb.

Als Kontrollen dienten gesunde Tiere des gleichen Inzuchtstammes BLH.

Die Versuchsergebnisse überprüften wir statistisch mit Hilfe des t-Tests. Unterschiede zwischen zwei Mittelwerten galten als signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $P \leq 0,05$ war (LINDER).

Ergebnisse

Bei der Messung der Rectaltemperatur der Tiere fiel auf, daß die Infektion nicht, wie dies bei menschlichen Infektionskrankheiten in der Regel der Fall ist, mit einer Steigerung der Körpertemperatur einherging. Es waren auch keine Änderungen des Sauerstoffverbrauchs, der CO_2 -Abgabe und des respiratorischen Quotienten festzustellen. Trotz der Schwere der Krankheitserscheinungen war also der äußere Stoffwechsel nicht meßbar beeinträchtigt. Der unveränderte respiratorische Quotient macht es wahrscheinlich, daß das Substrat der Energiegewinnung dem der gesunden Tiere entspricht.

Die Ergebnisse der physiologischen und biochemischen Untersuchungen sind in der Tabelle dargestellt.

Tabelle. *Sauerstoffverbrauch, CO_2 -Abgabe, respiratorischer Quotient, Rectaltemperatur, Blutzuckerspiegel und Metabolitgehalt der Leber bei gesunden und infizierten Mäusen*
 Angegeben sind die Mittelwerte (berechnet aus 10—20 Einzelwerten) und ihre Streuungen.

	Kontrollen	Erkrankte Tiere
Sauerstoffverbrauch in ml O_2 /g/h . .	2,52	2,54
CO_2 -Abgabe in ml CO_2 /g/h	2,77	2,92
Respiratorischer Quotient	0,91	0,87
Rectaltemperatur in $^{\circ}\text{C}$	$37,2 \pm 0,13$	$36,9 \pm 0,3$
Blutglucose in $\mu\text{Mol/g}$	$7,55 \pm 0,2$	$7,66 \pm 0,7$
Leberglykogen in $\mu\text{Mol/g}$	$302 \pm 2,8$	$1065^* \pm 16,9$
Leberglyucose in $\mu\text{Mol/g}$	$5,8 \pm 0,4$	$16,3^* \pm 1,9$
Leberfructosediphosphat in $\mu\text{Mol/g}$.	$0,021 \pm 0,003$	$0,013^* \pm 0,001$
Leberdihydroxyacetonphosphat in $\mu\text{Mol/g}$	$0,034 \pm 0,001$	$0,037 \pm 0,004$
Leberpyruvat in $\mu\text{Mol/g}$	$0,214 \pm 0,014$	$0,226 \pm 0,027$
Leberlactat in $\mu\text{Mol/g}$	$4,39 \pm 0,24$	$3,14^* \pm 0,47$
Lebercoenzym A in $\mu\text{Mol/g}$	$0,272 \pm 0,004$	$0,209^* \pm 0,012$
Lebergesamtfettsäuren in mg/g . .	$37,8 \pm 2,5$	$36,4 \pm 2,0$

* Wert vom Kontrollwert signifikant verschieden ($P \leq 0,05$).

Die histologische Untersuchung ergab als häufigsten Befund bei der Mehrzahl der untersuchten Lebern eine teils staubförmige, teils feintropfige, acinozentrale Verfettung der Leberepithelien, die insgesamt als geringgradig und nur in einzelnen Fällen als mittelgradig zu bezeichnen war. Die Cytoplasmen der Leber-

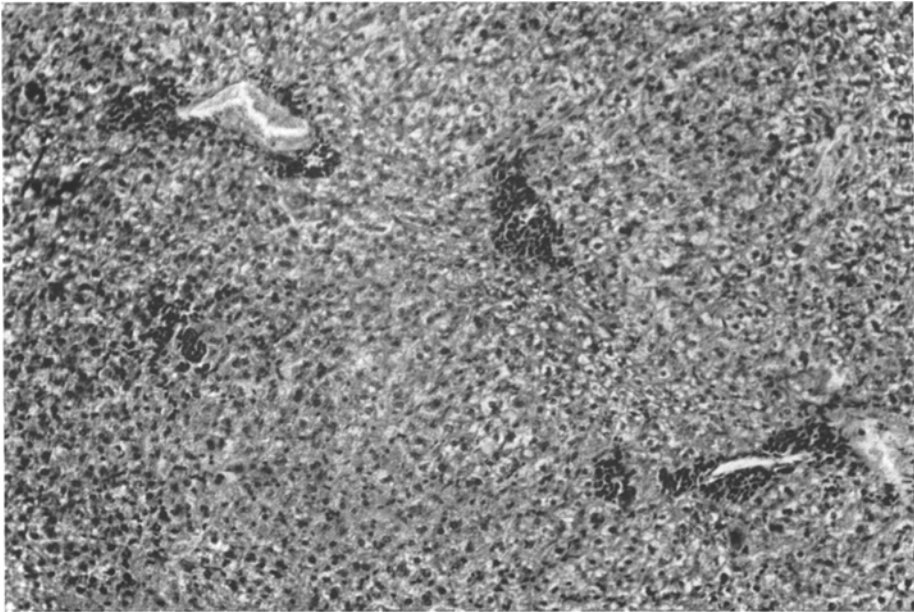


Abb. 1. Mäuseleber mit deutlicher Mesenchymproliferation. Einzelne Sternzellknötchen und verbreiterte zellreiche periportale Felder. HE-Färbung

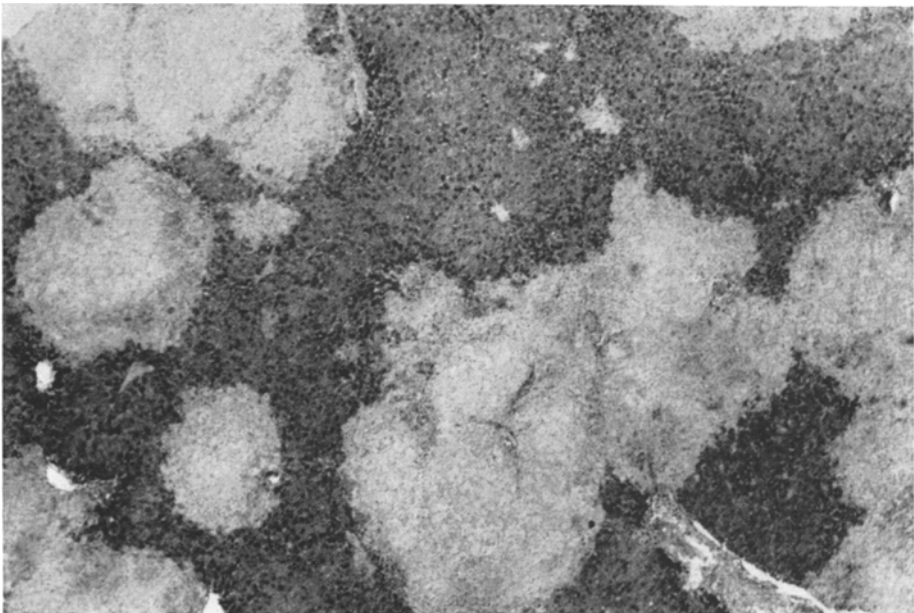


Abb. 2. Mäuseleber bei Infektion mit *Pasteurella multocida*. Ausgedehnte scharf begrenzte Parenchymnekrosen. Giemsa-Färbung

epithelien waren zumeist grob granuliert. Daneben war häufig eine deutliche Mesenchymreaktion erkennbar in Form einer Vermehrung der Kupfferschen Sternzellen mit einzelnen Sternzellknötchen (Abb. 1). Die periportalten Felder

waren vereinzelt geringgradig verbreitert und etwas zellreicher, wobei vorzugsweise mesenchymale Zellelemente vermehrt waren. Ihre Begrenzung zum Leberparenchym war stets scharf.

Bei mehreren spontan eingegangenen Tieren sahen wir an der Leberoberfläche und auf der Schnittfläche miliare gelblich-weiße Stippchen. Diese erwiesen sich im histologischen Bild als ziemlich scharf gegen das umgebende Leberparenchym abgesetzte Parenchymnekrosen (Abb. 2). Die Lebergrundstruktur war hier nur noch schattenhaft erkennbar. Eine mesenchymale Reaktion fehlte.

Diskussion

Die normale Leberzelle der Maus enthält in der Regel kein morphologisch nachweisbares *Fett*. Die chemisch nachweisbaren Neutralfette (etwa 2—4%) sind durch die Mitwirkung von Phosphatiden an Eiweißkörper des Cytoplasmas gebunden (EGGER). Sie werden färbereich erst sichtbar, wenn diese Bindungen gelöst werden (Fettphanerose). Gerade infektiös-toxische Einflüsse führen häufig zu einer Verfettung der Leberzellen, die damit wie in unserem Falle morphologischer Ausdruck einer Zellschädigung wird.

Auch die *Mesenchymreaktion* mit teils diffuser, teils herdförmiger Vermehrung der Kupfferschen Sternzellen ist eine solche unspezifische Reaktion, die keinen Rückschluß auf die Art des Erregers erlaubt. Nach Abklingen der auslösenden Noxe ist sie unter Umständen noch nach Jahren nachweisbar. POPPER und SCHAFFNER bezeichnen diese Leberveränderungen als unspezifische reaktive Hepatitis, die auch an menschlichem Untersuchungsmaterial relativ häufig nachgewiesen werden kann.

Die *miliaren Parenchymnekrosen*, die sich bei spontan eingegangenen Tieren fanden, sind als morphologisches Äquivalentbild einer massiven Toxinwirkung mit ausgedehnten Zellnekrosen aufzufassen.

Bemerkenswert ist die bei der biochemischen Analyse in der Leber gefundene Zunahme des *Glykogengehalts*. Sie bildet eine Parallele zu Befunden bei entzündlichen Erkrankungen der menschlichen Leber.

KRARUP beobachtete, daß bei Virushepatitis die nicht nekrotischen Leberepithelien reichlich Glykogen enthielten. Nach AXENFELD und BRASS besitzen die Leberzellen bei der akuten Hepatitis trotz erheblicher funktioneller Schädigung und morphologisch nachweisbarer Zellzerstörung einen normalen oder erhöhten Glykogenbestand. Auch bei protrahierten subchronischen Hepatitiden kann selbst bei schwersten funktionellen Störungen der Glykogenbestand erhalten bleiben (BECKMANN). Selbst eine extreme Glykogenfüllung aller Leberzellen wird nicht als Degenerationserscheinung aufgefaßt, sondern vielmehr als unter Umständen günstiger Zustand bei schädigenden Einwirkungen. Ein verringerter Glykogenbestand, der zwar auch in der Restitutionsphase gefunden wird, soll sogar Anzeichen einer bedrohlichen Lage sein (BECKMANN; KETTLER). BOLLMANN sowie RAVDIN u. Mitarb. sind jedoch der Ansicht, daß gegenüber der Annahme einer solchen Schutzfunktion des Glykogens große Zurückhaltung geboten ist.

Die Zunahme des Gehalts an Glykogen und Glucose, den Substraten des glykolytischen Kohlenhydratabbaus, bei gleichzeitiger Abnahme des Gehalts an Lactat, dem Endprodukt der Glykolyse, deutet auf eine Verminderung des anaeroben Kohlenhydratabbaus in diesem Organ hin. Gegen die Annahme, daß die Vermehrung des Glykogens und der Glucose durch eine gesteigerte Gluconeogenese verursacht sein könnte, spricht der unveränderte respiratorische Quotient.

Wenn man davon ausgeht, daß die Schutzfunktion eines hohen Glykogengehalts der Leber darauf beruht, daß infolge der vermehrten Bereitstellung von Kohlenhydrat der Proteinabbau eingeschränkt werden kann, so machen unsere Befunde deutlich, daß ein hoher Glykogenbestand allein noch nicht beweisend ist für das Vorliegen eines Leberschutzes. Denn eine Zunahme des Glykogengehalts kann, wie bei der von uns beobachteten bakteriell bedingten Leberparenchymschädigung, durch eine Einschränkung der Glykolyse in der Leber verursacht sein. Im vorliegenden Fall gibt auch das Verhalten des respiratorischen Quotienten keinen Anhalt dafür, daß trotz eines hohen Glykogengehalts der Leber beim Gesamt tier der Abbau von Protein zugunsten des Kohlenhydratabbaus herabgesetzt ist.

Bei der Einschränkung der Glykolyse kann es sich entweder um die Folge eines verminderten Bedarfs oder um eine spezifische Hemmung einzelner Reaktionsschritte des anaeroben Kohlenhydratabbaus handeln. Der erhöhte Glucose- und Glykogengehalt und der gleichzeitig verminderte Gehalt an Fructosediphosphat sprechen dafür, daß weniger Glykogen und Glucose zu Fructosediphosphat abgebaut werden; die Abnahme des Lactatgehalts bei unverändertem Pyruvatgehalt deutet auf eine Einschränkung der von der Lactatdehydrogenase katalysierten Hydrierung von Pyruvat hin. Die von den Enzymen Aldolase und Isomerase abhängige Umwandlung von Fructosediphosphat in Dihydroxyacetonphosphat könnte dagegen im Vergleich zu den vorhergehenden Reaktionsschritten relativ beschleunigt sein, wie aus der Zunahme des Quotienten $[DAP]^2/FDP$ von 55 auf 105 hervorgeht, denn dieser Quotient kann als Maß für die Reaktionsgeschwindigkeit der Aldolase- und Isomerase-Reaktion angesehen werden (HOLZER).

Der Lactat/Pyruvat-Quotient, der nach HOHORST u. Mitarb. als Parameter für das Verhältnis der Konzentrationen von NAD zu $NADH_2$ ¹ gelten kann, beträgt bei den kranken Tieren nur 13,9 gegenüber 20,5 bei den Kontrollen. Dies besagt, daß der Konzentrationsquotient $NAD/NADH_2$ bei den kranken Tieren von 920 auf 1360 ansteigt. Dieser Zunahme des Verhältnisses von NAD zu $NADH_2$ und der davon abhängigen Verschiebung des Redoxpotentials kann neben der bereits diskutierten Hemmung der Lactatdehydrogenase-Reaktion auch ein echter Mangel an $NADH_2$ zugrunde liegen. Zellschädigungen, für deren Vorliegen der histologische Befund spricht, führen bekanntlich auch zur Schädigung der Membranfunktion, so daß es zu einem Verlust von zelleigenen Enzymen und Coenzymen kommen kann (AMELUNG). Eine Schädigung der Zellmembran könnte auch den Abfall des Coenzym A-Gehalts der Leber erklären. Eine Abnahme des Coenzym A-Gehalts der Leber wurde auch nach partieller Hepatektomie (WENNEKER) und unter dem Einfluß von Pharmaka beschrieben (AMMON; FERBER; HEIM u. Mitarb.).

Die Bestimmung des Gehalts der Leber an Gesamtfettsäuren als Indicator für den Fettgehalt der Leber ergab keine Abweichungen von den gesunden Kontrolltieren. Die Diskrepanz dieses Befundes gegenüber dem mikroskopischen Bild, das eine feintropfige Verfettung der Leberzellen erkennen läßt, zeigt erneut, daß

¹ NAD und $NADH_2$ = Nicotinamid-adenin-dinucleotid, nach alter Nomenklatur Diphosphopyridinnucleotid (DPN und $DPNH_2$).

eine histologisch nachweisbare Verfettung nicht mit einer Zunahme des Fettgehalts einhergehen muß. Möglicherweise handelt es sich hierbei, wie schon FREI u. Mitarb. vermuteten, nur um Entmischungsvorgänge im Sinne einer Fettphanerose. Ähnliche Beobachtungen beschrieben FREI, STÜNZI und ALMASY (1,2) auch bei Pararäusbrand- und Trypanosomeninfektionen.

Zusammenfassung

Bei Mäusen, die an hämorrhagischer Septikämie, hervorgerufen durch *Pasteurella multocida*, erkrankt waren, blieben Körpertemperatur, Sauerstoffverbrauch, CO_2 -Abgabe und respiratorischer Quotient unbeeinflusst. In der Leber, die histologisch das Bild einer unspezifischen reaktiven Hepatitis bot, waren Glykogen und Glucose vermehrt, Fructosediphosphat, Lactat und Coenzym A dagegen vermindert. Der Gehalt an Dihydroxyacetonphosphat, Pyruvat und Fett war unverändert. Die Befunde sprechen für eine Einschränkung der Glykolyse, wobei eine Hemmung der Reaktionsschritte zwischen Glucose bzw. Glykogen und Fructosediphosphat und zwischen Pyruvat und Lactat anzunehmen ist. Die mikroskopisch sichtbar werdende Verfettung der Leber bei unverändertem Fettgehalt spricht für eine Dispersionsänderung des zelleigenen Fettes (Fettphanerose).

Biochemical and Histological Changes in the Liver of White Mice with Hemorrhagic Septicemia

Summary

In mice in which a hemorrhagic septicemia was induced with *Pasteurella multocida*, the body temperature, the oxygen utilization, the CO_2 output, and the respiratory quotient remained unaffected. In the liver, which manifested histologically the picture of a non-specific reactive hepatitis, the glycogen and glucose were increased; in contrast, the fructose diphosphate, lactate, and coenzyme A were reduced. The content of dihydroxyacetone phosphate, of pyruvate, and of fat were unchanged. The results suggest a restriction of glycolysis, in which an inhibition of the steps of the reaction presumably occurs between glucose (glycogen) and fructose diphosphate, and between pyruvate and lactate. The fatty degeneration of the liver, visible microscopically as it develops, suggests a change in the dispersion of the cell's own fat (fat phanerosis), since the fat content remains unchanged.

Literatur

- AMELUNG, D.: Fermentdiagnostik interner Erkrankungen. Stuttgart: Georg Thieme 1964.
AMMON, H. P. T.: Der Einfluß des Äthanols auf den glykolytischen Kohlenhydratabbau der Leber. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. (im Druck).
AXENFELD, H., u. K. BRASS: Zur Frage der modernen Therapie der Leberkrankheiten, insbesondere der Hepatitis epidemica im Lichte biotischer Untersuchungen. Wien. klin. Wschr. 1946, H. 31.
BECKMANN, K.: Die Krankheiten der Leber und Gallenwege. In: G. v. BERGMANN, W. FREY und H. SCHWIEGK, Handbuch der inneren Medizin. Verdauungsorgane, Teil 2, S. 528. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
BOLLMANN, J. L.: Liver injury. 9./10. Conf. New York 1950/51.
BÜCHER, TH.: Unveröffentlicht.
—, u. H. J. HOHORST: Dihydroxyaceton-phosphat, D-Fructose-1,6-diphosphat und D-Glycerinaldehyd-3-phosphat. In: H. U. BERGMAYER, Methoden der enzymatischen Analyse, S. 246. Weinheim/Bergstr.: Verlag Chemie 1962.

- DRILL, V. A.: Hepatotoxic agents: Mechanism of action and dietary interrelationship. *Pharmacol. Rev.* **4**, 1 (1952).
- EGER, W.: Über Trockensubstanz und Fettgehalt menschlicher Lebern. *Virchows Arch. path. Anat.* **312**, 270 (1944).
- FERBER, K.: Über den Einfluß von Methyl-bis- β -chloräthylamin-hydrochlorid (Dichloren) und Trichlortriaethylamin-chlorhydrat (Sinalost) auf den CoA-Gehalt von Leber, Herz und Gehirn weißer Mäuse. Inaug.-Diss. Erlangen 1960.
- FREL, W., H. STÜNZI u. F. ALMÄSY: (1) Über die Leberlipide des Meerschweinchens. 2. Mitt.: Der Totallipid-, Neutralfett-, Phosphatid-, Cholesterin- und fettfreie Trockensubstanzgehalt der Leber mit *Trypanosoma brucei* infizierter Meerschweinchen. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **20**, 123 (1962).
- — — (2) Über die Leberlipide des Meerschweinchens. 3. Mitt.: Der Totallipid-, Neutralfett-, Phosphatid-, Cholesterin-, fettfreie Trockensubstanz- und Wassergehalt der Leber mit Pararäuschbrand infizierter Meerschweinchen. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **21**, 312 (1963).
- — — u. O. HOLZACH: Zur Morphologie und Chemie der pathologischen Lipideinlagerung in der Leber. *Schweiz. Z. Path.* **14**, 692 (1951).
- HAGEMANN, E., u. G. SCHMIDT: Maus und Ratte. Versuchstiere in der Forschung. Berlin: de Gruyter & Co. 1960.
- HEIM, F., F. LEUSCHNER u. A. OTT: Der Einfluß von Tetrachlorkohlenstoff auf die Ferment- und Co-Enzym A-Aktivität der Leber. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **229**, 360 (1956).
- HOHORST, H. J., F. H. KREUTZ u. TH. BÜCHER: Über Metabolitgehalte und Metabolit-Konzentrationen in der Leber der Ratte. *Biochem. Z.* **332**, 18 (1959).
- HOLZER, H.: Kinetik und Thermodynamik enzymatischer Reaktionen in lebenden Zellen und Geweben. In: K. F. BAUER, Ergebnisse der medizinischen Grundlagenforschung, S. 191. Stuttgart: Georg Thieme 1956.
- HUGGETT, A. ST. G., and D. A. NIXON: Use of glucose oxidase, peroxidase, and of o-dianisidine in determination of blood and urinary glucose. *Lancet* **1957 II**, 368.
- KAMER, J. H. VAN DE, H. TEN BOKKEL HUININK, and H. A. WELJERS: Rapid method for determination of fat in feces. *J. biol. Chem.* **177**, 347 (1949).
- KAPLAN, N. O., and F. LIPMANN: The assay and distribution of coenzyme A. *J. biol. Chem.* **174**, 37 (1948).
- KEMP, A., and A. J. M. KITS VAN HELJNINGEN: A colorimetric micromethod for the determination of glycogen in tissues. *Biochem. J.* **56**, 646 (1954).
- KETTLER, L.-H.: Die Leber. In: E. KAUFMANN, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. II/2. Berlin: de Gruyter & Co. 1958.
- KRARUP, N. B.: Histological examination of liver glycogen especially in hepatitis epidemica. *Acta path. microbiol. scand.* **16**, 443 (1939).
- LINDER, A.: Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure, 2. Aufl. Basel: Birkhäuser 1951.
- LYNEN, F., E. REICHERT u. L. RUEFF: Zum biologischen Abbau der Essigsäure. VI. Aktivierete Essigsäure, ihre Isolierung aus Hefe und ihre chemische Natur. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **574**, 1 (1951).
- POPPER, H., u. F. SCHAFFNER: Die Leber, Struktur und Funktion. Stuttgart: Georg Thieme 1961.
- RAVDIN, I. S., E. THOROGOOD, C. RIEGEL, R. PETERS, and J. E. RHOADS: The prevention of liver damage and the facilitation of the repair in the liver by diet. *J. Amer. med. Ass.* **121**, 322 (1943).
- SCHOLZ, R., H. SCHMITZ, TH. BÜCHER u. J. O. LAMPEN: Über die Wirkung von Nystatin auf Bäckerhefe. *Biochem. Z.* **331**, 71 (1959).
- WENNEKER, A. S.: Effect of partial hepatectomy on liver and kidney coenzyme A content. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **96**, 84 (1957).

Priv.-Doz. Dr. C.-J. ESTLER und Dr. H. P. T. AMMON
Pharmakologisches Institut
Dr. H. BREINING
Pathologisches Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg