XXVII.

Aus dem Laboratorium der II. med. Klinik in Berlin
(Director: Geh.-Rath Prof. Dr. Kraus).

Nebenniere und Zuckerstich.

Von

Adolf Jarisch.

(Hierzu Tafeln XVI und XVII.)

Die Entdeckung Mayer's (20), dass beim Kaninchen die doppel-seitige Exstirpation der Nebenniere das Zustandekommen der Piquëreglykosurie verhindert, welche später von Kahn (16) und Landau (18) bestätigt wurde, gab Anlass, der Nebenniere eine wichtige Rolle im Zuckerstichmechanismus zuzuweisen. Im Hinblick auf die von Blum (5) entdeckte glykosurische Wirkung des Adrenalins wurde angenommen, dass der in der Rautengrube gesetzte Reiz die Nebenniere veranlasse, ihr spezifisches Marksecret, das Adrenalin, in den Kreislauf auszuschütten und dass dieses dann das Glykogen mobilisire. Die unmittelbare Wirkung der Piquë sei eine Hyperadrenalinämie, die Hyperglykämie (bezw. die Glykosurie) eine secundäre Erscheinung. Zur directen Bestätigung dieser Annahme standen zwei Wege offen. Erstens galt es die Hyperadrenalinämie nachzuweisen. Während Watermann und Smit (32), Watermann (33) den Adrenalingehalt des Blutes nach der Piquë erhöht fanden, kamen Kahn (16), Brücke (6) Negrin y Lopez (22) zu einem negativen Resultate. Da jüngst Kahn zeigen konnte, dass die Vermehrung des Adrenalins im Blute bei der experimentellen Adrenalin-glykosurie nach Injection von 0,1—0,5 mg Adrenalin dem Nachweis mit den gebräuchlichen Methoden entgeht, kommt die Adrenalinbestimmung für den Beweis der Betheiligung der Nebenniere am Zuckerstichmechanismus nicht in Betracht.

Den zweiten Weg beschritt Kahn: Er versuchte den Beweis auf mikrochemischem, d. h. histologischem Wege, zu erbringen.

Ausgehend von der Vorstellung, dass die Intensität der Chromreaction, d. h. die Intensität der Chromaffinität der Markzellen ein Maassstab des Adrenalingehaltes der Nebenniere sei, untersuchte er die Nebennieren von Kaninchen, welche auf der Höhe der Piquëreglykosurie exstirpirt worden waren, histologisch auf die Intensität der Chrombräunung ihrer Markzellen. Dabei ging er so vor, dass er bald die linke, bald die rechte Nebenniere exstirpirte, hierauf den Zuckerstich ausführte, und, nachdem Zucker im Harn aufgetreten war, nach 2 $\frac{1}{2}$ bis 3 Stunden die rechte Nebenniere entfernte. Beide Organe wurden in Chromlösung fixirt, ganz gleich behandelt und die Präparate dann ver-

glichen. Hierauf untersuchte er, ob die Durchschneidung eines Splanchnicus die eine Nebenniere vor dem vom Zuckerstich erwarteten Einflusse schützt und drittens, ob die elektrische Reizung eines Splanchnicus eine Veränderung im Nebennierenmarke hervorruft. Das Resultat war folgendes: Die während der Zuckerstichwirkung im Thiere verbliebene Nebenniere zeigte im Vergleich mit der vor dem Zuckerstich exstirpirten eine hochgradige Abnahme der Chromirbarkeit des Markes. Die Durchschneidung eines Splanchnicus schützt die von ihm versorgte Nebenniere vor der genannten Veränderung. Künstliche rhythmische Reizung eines Splanchnicus verursacht Glykosurie, ohne die Chromreaction des Markes zu beeinflussen. Kahn schloss daraus, dass die Nebennieren nach dem auf dem Splanchnicuswege ihr zugeleiteten Piquêrreiz ihr Adrenalin ausschütten und dadurch die Glykosurie hervorrufen.

Kahn konnte ferner zeigen, dass die im Sinne der Verminderung der Chromreaction veränderte Nebenniere, im Blutdruckversuch geprüft, auch einen geringeren Gehalt an vasoconstringirender Substanz aufwies, als die normale.

Herr Professor Brugsch forderte mich auf, die Resultate Kahn's betreffend, die durch den Zuckerstich bewirkte Veränderung des Nebennierenmarkes nachzuprüfen. Ich möchte an dieser Stelle Herrn Professor Brugsch für die Stellung des Themas meinen Dank sagen.

Methodik.

Der Zuckerstich wurde nach der Methode Eckhart's (11), nachdem in einer vorbereiteten Operation die Membrana atlanto-occipitalis post. freigelegt und gespalten worden war, ausgeführt. Bei der Splanchnicotomie hielt ich mich an die Angaben Schultze's (28). Sämmtliche Operationen wurden streng aseptisch ausgeführt. Betont sei, dass die Thiere nur während der Eröffnung des Abdomens und während des Zuckerstiches mit Aether narkotisirt wurden, um einer eventuellen Einwirkung der Narkose auf das Nebennierenmark [Schur und Wiesel (29)] zu entgehen. Ebenso wurden mit Rücksicht auf den bekannten Einfluss der Abkühlung und Fesselung auf den Kohlehydratstoffwechsel [Boehm und Hofmann (7)] die Thiere nach der Operation mit warmen Tüchern gewärmt und nur die unbedingt nöthige Zeit auf dem Operationsbrett gelassen. Sämmtliche Nebennieren wurden auf operativem Wege gewonnen und unmittelbar in die Fixierungsflüssigkeit gebracht, so dass auch die Einwirkung der Agone [Cevidalli und Leoncini (9)] ausgeschaltet wurde. Der im Harn aufgetretene Zucker wurde durch Reduction Fehling'scher Lösung nachgewiesen und die Quantität polarimetrisch bestimmt.

Histologische Technik.

Alle Nebennieren wurden in gleicher Weise, mit den gleichen Flüssigkeiten, während der gleichen Zeit behandelt. Die Fixirung der lebenswarmen Organe erfolgte in einem Gemisch, welches 90 ccm einer 3,5proc. Kaliumbichromatlösung und 10ccm des käuflichen 40proc. Formols enthielt. In dieser Lösung blieben die Nebennieren 24 Stunden, dann wurden sie auf 48 Stunden in eine 3,5 proc. Kaliumbichromatlösung gebracht und hierauf 48 Stunden in fließendem Wasser ausgewaschen. Dann wurden die Organe halbt und z. T. ganz in Celloidin, z. T. die eine Hälfte in Celloidin, die andere in Paraffin eingebettet. Da es in Folge der homogenen Structur der Organe gelang, Celloidinschnitte von 5μ Dicke zu erzielen, wurde die bedeutend schonendere

Einbettung in Celloidin bevorzugt. Es wurden Schnitte von 5—20 μ Dicke untersucht.
Die Resultate sind auf der Tabelle verzeichnet.

Numer	Datum	Ge- wicht g	Operation	g Zucker	Exstirpation der anderen Nebenniere nach	linke Nebenniere	rechte Nebenniere	Verhalten der Chrom- reaction beid Nebennieren
1	12. 11.	—	Exstirpation beider Neben- nieren	—	—	dunkel chromirt	dunkel chromirt	=
2	14. 11.	—	do.	—	Exstirpat. beider Neben- nieren nach	do.	do.	=
3	20. 11.	—	do.	—		do.	do.	=
4	7. 1.	2200	do.	—		mittelstark chromirt	mittelstark chromirt	=
5	22. 11.	1600	do.	—		dunkel chromirt	dunkel chromirt	=
6	27. 11.	—	Zuckerstich	0,74		do.	do.	=
7	10. 12.	—	do.	0,8	4 1/2 Std.	mittelstark chromirt	mittelstark chromirt	=
8	28. 2.	1600	do.	0,65	2 "	dunkel chromirt	dunkel chromirt	=
9	16. 12.	—	Exstirpation d. linken Neben- niere, Zuckerstich	1,09	4 Std.	do.	schwach chromirt	>>
10	18. 12.	—	do.	0,25	4 "	do.	sehr schwach chromirt	>>
11	27. 11.	—	do.	0	5 "	do.	keine Chromreaction	>>>
12	2. 12.	—	do.	0	4 1/2 "	do.	schwach chromirt	>>
13	2. 1.	—	Exstirpation d. linken Neben- niere	—	4 1/2 "	do.	etwas blässer wie die linke	>
14	2. 1.	—	Exstirpation d. rech. Neben- niere	—	4 3/4 "	deutlich blässer wie die rechte	mittelstark chromirt	<<
15	10. 1.	2200	extraperitoneale Exstirpation der rechten Nebenniere	—	4 1/2 "	do.	dunkel chromirt	<<
16	13. 1.	1500	extraperitoneale Exstirpation der linken Nebenniere	—	5 1/2 "	dunkel chromirt	sehr schwach chromirt	>>
17	20. 12.	1300	Exstirpation d. linken Neben- niere, Eckhart'sche Op.	—	4 1/2 "	do.	keine Chromreaction	>>>
18	3. 1.	2300	do.	—	4 "	mittelstark chromirt	do.	>>>
19	17. 1.	2300	Exstirpation d. linken Neben- niere	—	2 1/2 "	dunkel chromirt	dunkel chromirt	=
20	28. 1.	1750	Exstirpation d. linken Neben- niere, Zuckerstich	0	2 1/2 "	do.	schwach chromirt	>>
21	29. 1.	1850	Exstirpation d. rech. Neben- niere, Zuckerstich	0	2 "	schwach chromirt	dunkel chromirt	<<
22	3. 2.	1270	Exstirpation d. linken Neben- niere, Eckhart'sche Op.	—	2 "	dunkel chromirt	schwach chromirt	>>
23	5. 2.	1800	do.	—	2 "	do.	do.	>>
24	25. 2.	1600	Splanchnicotomie links, Eck- hart'sche Op.	—	2 "	do.	do.	>>
25	11. 3.	1900	do.	—	4 1/2 "	do.	sehr schwach chromirt	>>>
26	7. 3.	1650	Exstirpation d. rech. Neben- niere, Splanchnicotomie links, Eckhart'sche Op.	—	3 "	do.	dunkel chromirt	=

No. 1—5. Zur Orientirung wurden 5 Paare von Nebennieren von Thieren, an welchen keinerlei Eingriff gemacht worden war, untersucht. Der Vergleich der Präparate ergibt, dass die beiden Nebennieren eines Thieres den gleichen Grad der Chrombräunung zeigen, dass aber die einzelnen Paare sich von einander hinsichtlich der Chromreaction unterscheiden.

No. 5—8. Die Nebennieren wurden 4 1/2 bzw. 2 Stunden nach erfolgreicher Piqûre exstirpirt. Die Marksubstanz zeigte gute Chromirbarkeit.

No. 9—12. Es wurde die linke Nebenniere exstirpirt, die Piqûre ausgeführt und nach 4—5 Stunden die rechte Nebenniere gewonnen.

In zwei Fällen trat kein Zucker im Harn auf. Die rechte Nebenniere zeigte in allen Fällen nur schwache Chromreaction.

Hierauf wurden die bei dieser Versuchsanordnung angewendeten Eingriffe in ihrer Wirkung auf das Nebennierenmark geprüft.

No. 13—14. Die Exstirpation einer Nebenniere, per laparotomiam, bewirkt in $4\frac{1}{2}$ Stunden eine deutliche Verminderung der Chromaffinität des Markes der zurückgebliebenen Nebenniere.

No. 15—16. Auch die Exstirpation vom Rücken aus, ohne Eröffnung der Peritonealhöhle (durch Obduction controlirt), wirkt in $4\frac{1}{2}$ bis $5\frac{1}{2}$ Stunden in der angegebenen Weise.

No. 17—18. Die Exstirpation einer Nebenniere bewirkt im Verein mit der Vorbereitungsoperation für den Zuckerstich (Eckhart) in $4\frac{1}{2}$ bis 5 Stunden vollständiges Verschwinden der Chromreaction in der zurückgebliebenen Nebenniere.

Nun wurde untersucht, ob die erwähnte Veränderung schon in 2 bis $2\frac{1}{2}$ Stunden zu erzielen sei.

No. 19. Bei einem 2300 g schweren Kaninchen wirkte die Exstirpation einer Nebenniere nicht auf das Mark der anderen ein.

No. 20—21. Zwei Piqûreversuche: ohne dass Zucker im Harn aufgetreten wäre, zeigen beide Nebennieren hochgradige Unterschiede.

No. 22—23. Die Exstirpation einer Nebenniere bewirkt im Verein mit der Eckhart'schen Operation (ohne Zuckerstich) auch binnen zwei Stunden eine hochgradige Veränderung in der zurückgelassenen Nebenniere.

No. 24—25. Nach der Durchschneidung des linken Splanchnicus und Eckhart'scher Operation zeigt sich die linke Nebenniere dunkel chromirt, während die rechte nur blassgelb erscheint.

No. 26. Nach der Exstirpation der rechten Nebenniere und der Eckhart'schen Operation schützt die Durchschneidung des linken Splanchnicus die linke Nebenniere vor dem Verlust ihrer Chromreaction.

Aus den Versuchen geht hervor, dass ein Einfluss des Zuckerstiches auf das Mark der Nebenniere nicht nachweisbar ist. Die nach wirksamem Zuckerstich exstirpirten Nebennierenpaare zeigen gute Chromirung. (Wenn ein Paar etwas blässer erscheint, so beweist dies nichts, da sich nicht alle Kaninchen-Nebennieren gleich intensiv mit Chrom bräunen lassen.) Die nach Exstirpation einer Nebenniere und Zuckerstich in der andern auftretende Veränderung ist nicht auf den Zuckerstich, sondern auf die zur Anwendung kommenden Eingriffe zu beziehen.

Es bleibt die Frage zu beantworten, wodurch die Veränderung im Nebennierenmark entsteht. Eine compensatorische Ausschwemmung des chromaffinen Secretes aus einer Nebenniere nach Exstirpation der anderen ist wahrscheinlich, doch spricht Versuch 19 dagegen, dass dieselbe mikrochemisch nachweisbar wäre.

Es ist bekannt, dass die Laparotomie, Aderlässe und andere chirurgische Eingriffe bei Thieren Hyperglykämie bzw. Glykosurie hervorrufen [Rose (26), Winkler (35), Nishi (23), Redard (25), Minkowski (21)]. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Hyperglykämien unter Betheiligung

des Nebennierenmarkes entstehen (als Adrenalinglykämien), da Nishi zeigte, dass die Vermehrung des Blutzuckers nach Aderlassen auch nach beiderseitiger Nebennierenexstirpation zu Stande komme, dass somit der Mechanismus der in Rede stehenden Hyperglykämie unmittelbar in der Leber angreift.

Die Thatsache, dass die Ausschwemmung des chromaffinen Secretes immer und intensiver als nach blosser Nebennierenexstirpation nach der Eckhart'schen Operation, welche mit der Eröffnung des Duralsackes verbunden ist, eintritt, weist darauf hin, dass die Reaction als Antwort auf den operativen Eingriff aufzufassen sei. Der durch die Operation erzeugte Reiz wird auf dem Wege des Splanchnicus zur Nebenniere geleitet und veranlasst diese zur Abgabe des chromaffinen Secretes, welches vielleicht reparatorisch eingreifen soll.

Nachdem alle Versuche, welche eine Betheiligung der Nebenniere am Zustandekommen der Piqûreglykosurie beweisen sollten, unvollkommen sind, und da ferner nur beim Kaninchen die Nebennierenexstirpation die Piqûre unwirksam macht — bei der Katze und beim Hund kommen Kochsalzglykosurie [Mc. Guigou (13)] und Piqûreglykosurie [Wertheimer und Battez (34)] trotz Epinephrectomie zu Stande — liegt kein Grund vor, der Nebenniere beim Zuckerstichmechanismus eine active Rolle zuzuschreiben.

Da das Adrenalin pharmakologisch auf den peripheren Sympathicus einwirkt, ist es nicht nöthig anzunehmen, dass der centrale Reiz neben dem directen Weg zum Leberglykogen noch den Umweg über das Adrenalin macht. Das Ausbleiben der Piqûrewirkung nach der Epinephrectomie beim Kaninchen dürfte sich aus den Verletzungen bei der Operation erklären lassen. Der rechte Splanchnicus ist in Folge seiner Lage bei der Exstirpation der rechten Nebenniere nicht zu schonen und links kann sehr gut die Manipulation in unmittelbarer Nähe des Ganglion solare die glykogenolytischen Fasern des Splanchnicus schädigen.

Die histologischen Erscheinungen.

Vor der Beschreibung der feineren histologischen Veränderungen im Marke der Nebenniere nach den obengenannten Eingriffen sollen die Secretionserscheinungen unter physiologischen Verhältnissen dargestellt werden. Gelegenheit zu ihrem Studium bot die Untersuchung der 25 normalen Nebennieren.

Mikroskopische Befunde, welche mit der Thätigkeit des Nebennierenmarkes in Verbindung gebracht wurden, meldet die Literatur zahlreiche. Zwei Ansichten stehen einander gegenüber: Gottschau (12), Pfaundler (24), Biedel (2), Hultgren und Andersson (14), Scheel (27) u. a. (Lit. bei Hultgren u. Andersson) sprechen von morphologischen Secretionsproducten, Manasse (19) hingegen und Stoerk und v. Haberer (31) nehmen ein flüssiges Secretionsproduct an. Stoerk und v. Haberer fanden, dass die Granula der Markzellen das chromaffine Secret bereiten und dann von einer gewissen Secretionshöhe ab an das intergranuläre Plasma der Zellen abgeben. Wenn sich so die Zellen bis zu einem gewissen Grade mit chromaffinem Secret beladen haben, beginnt die Diffusion in das Lumen der Gefässe, woselbst es nun nachweisbar wird [Abb. bei Stoerk und v. Haberer und Biedel (3)]. Meine Präparate

bestätigen die Befunde von Stoerk und v. Haberer. Da sich ihre Angaben in der Hauptsache auf den Hund und die Katze beziehen, beim Kaninchen aber ganz charakteristische Erscheinungen auftreten, soll eine Schilderung der Secretionsvorgänge bei meinem Versuchsthiere folgen.

Zur Untersuchung kamen, wie Eingangs erwähnt, Celloidinschnitte in der Dicke von 5—20 μ , sowie Gefrierschnitte. Von jedem Organ wurden Schnitte untersucht: a) im ungefärbten Zustande (dieselben zeigen die phäochrome Substanz nach der Chromfixirung in gelber Farbe), b) mit Hämalaun und Eisen-Alaun-Hämatoxylin, c) mit Hämalaun-Eosin, d) mit Farbstoffen für collagene Fasern, nach van Gieson, mit Eisenhämatoxylin als Kernfärbung, und Mallory's Farbstoff, e) mit Giemsa's Farblösung (auf 10 ccm Aqua dest. 10 Tropfen Farblösung, darin werden die Schnitte 24 Std. gefärbt, hierauf mit $\frac{1}{4}$ proc. Essigsäure 1—3 Min. differencirt, Alkohol, Xylol, säurefreier Balsam). Die phäochrome Substanz färbt sich folgendermaassen: mit Eosin braun, mit Eisenalaunhämatoxylin und Mallory's Farbstoff dunkel blauschwarz, mit van Gieson's Farbstoff burgundroth. — Bei der Giemsa-Färbung addirt sich der blaue Farbstoff zur gelben Chromfarbe des Secretes und ergiebt ein leuchtendes Grün, das Bindegewebe erscheint rosa (Abb. 1 und 2).

Wenn man die ungefärbten Präparate bei schwacher Vergrößerung vergleicht, so findet man zwei verschiedene Bilder. Man sieht in einem Falle die gelb gefärbten Markzellen in Balken, Reihen und Gruppen, welche sich scharf von den ungechromten Gewebelementen abheben. Im zweiten Fall erscheint das Mark als unscharf begrenzter gelber Fleck mit einem zierlichen, braunen Netzwerk. Färbt man zwei derartige Präparate, so sieht man im ersten Falle (Abb. 1) die Balken und Gruppen der phäochromen Zellen schön chromirt. Zwischen den Zellgruppen findet man ein Bindegewebsnetz, Venen und sinuöse Räume, welche theils leer sind, theils mit Blutkörperchen untermischtes Serum enthalten. Im zweiten Falle (Abb. 2) erscheinen die Zellen selbst blasser; an Stelle des früher gesehenen Bindegewebsnetzes sieht man ein Netz in der Farbe, das das chromaffine Secret mit dem jeweils angewendeten Farbstoff ergiebt. Mit der gleichgefärbten Masse sind die Venen des Markes erfüllt. Die beiden Bilder entsprechen den von Stoerk und v. Haberer aufgestellten Secretionsphasen, das erste der Secretanreicherung, das zweite der Secretausstossung.

Beim Kaninchen spielt sich der Vorgang in allen Zellen eines bestimmten Theiles des Markes zeitlich gemeinsam ab, sodass die oben beschriebenen verschiedenen Bilder zu Stande kommen. Entsprechend der von Ehrmann (10) gefundenen Thatsache der continuirlichen Adrenalinsecretion findet man sowohl in verschiedenen Schnitten aus verschiedenen Theilen einer Nebenniere als auch oft in einem Schnitte beide Secretionsphasen (Abb. 1 zeigt im linken unteren Theil einige secret-erfüllte Venen — der Beginn der zweiten Secretionsphase).

Entsprechend dem in Abb. 1 sichtbaren Netzwerk von Bindegewebsfasern, welches die einzelnen Gefässe verbindend, zwischen den Markzellgruppen liegt, ist ein System anastomosirender Capillaren anzunehmen, welche im leeren Zustande collabiren und als solides Netzwerk imponiren. Merkwürdiger Weise halten fast alle Autoren (Lit. bei Hultgren und Andersson) das bindegewebige Netzwerk für solide Scheidewände, welche die einzelnen Markzellverbände scheiden, trotzdem Arnold (1) (1866) nach der Untersuchung künstlicher Injectionspräparate mit Berliner Blau zu folgendem

Resultate kam: „Ohne Prüfung von Injectionspräparaten wird man von der Anwesenheit solcher Gefässe in den Septa sich kaum überzeugen können. — Man würde es nicht für möglich halten, dass ein ziemlich starkes Gefäss sich in Falten legen und so der Beobachtung entziehen könnte“. Das Secretionsstadium II ergibt ein physiologisches Injectionspräparat. Dass dieses Kanalsystem mit dem Kreislauf offen communicirt, ergibt sich sowohl aus der Angabe Arnold's als auch aus der genauen Beobachtung nicht injicirter Präparate. Man entdeckt oft Stellen (Abb. 4), an denen man die Capillaren in die Gefässe einmünden sieht. Die Wände der Capillaren sind sehr zart, sodass man meinen könnte, die in den Capillaren enthaltenen Blutkörperchen lägen frei zwischen den Markzellen. Dementsprechend ist die Angabe, dass die Kerne der Markzellen in dem dem Gefäss abgewendeten Theile der Zellen liegen, nur auf die Zellen in der Umgebung der grösseren, mit einer Bindegewebsscheide versehenen Gefässe aufrecht zu erhalten. Häufig findet man in den Gefässen der Zona reticularis eosinophile Zellen. In manchen Fällen erscheinen die Capillaren völlig mit Eosinophilen angeschoppt — eine sehr bemerkenswerthe Erscheinung!

Stoerk und v. Haberer sind der Ansicht, dass das chromaffine Secret von dickflüssiger, colloidalen, schleimartiger Consistenz sei. Abgesehen davon, dass eine spezifische Schleimfärbung nicht zu erzielen ist, scheint einiges dafür zu sprechen, dass das Secret dünnflüssig sei und sich als solches leicht dem Serum beimengt bzw. in dasselbe diffundirt und dasselbe chromaffin macht: 1. Die oft zu beobachtende innige Vermengung der gechromten Massen in den Venen mit rothen Blutkörperchen; 2) die verschiedene Intensität der Chrombräunung in den verschiedenen Gefässen; 3. an der Rindenmarkgrenze findet man regelmässig dort, wo sich das Mark im Stadium der Secretausstossung befindet, in den benachbarten Gefässen der Zona reticularis chromgelbe Massen, welche peripheriewärts schnell blass werden und in das ungechromte Serum übergehen (Abb. 5). (Betont sei, dass dieser Befund auch an Nebennieren erhoben wurde, welche mit der Umgebung möglichst rasch excidirt wurden und ohne berührt zu werden, in die Fixationsflüssigkeit gebracht wurden). Wenn die Markzellen mit der Secretausstossung noch nicht begonnen haben, findet sich die genannte Erscheinung nicht (Abb. 6).

Wie Gottschau und Biedel angaben, konnte auch ich in dem aus der Nebennierenvene tropfenden Blute kleine lichtbrechende Körnchen finden. Es liegt nahe, dieselben, wie es Pfaundler gethan hat, mit den in den Venen und Capillaren sichtbaren Körnchen zu identificiren. Diese Körnchen (Abb. 4 und 7) finden sich in den verschiedensten Grössen bis zur Grösse eines rothen Blutkörperchens im Serum eingebettet. Eine Färbung dieser Körnchen wurde weder mit den oben angegebenen Farbstoffen, noch mit Sudan, Nilblausulfat oder Osmiumsäure an Gefrierschnitten erzielt.

Im Markzellprotoplasma finden sich häufig Structures, die ganz charakteristisch in peripheren Theilen der Markzellen angeordnet sind. Sie sind theils unregelmässig polygonal, theils birnenförmig, theils plump stäbchenförmig. Morphologisch stimmen sie mit analogen von Stoerk und v. Haberer beschriebenen Gebilden überein, nur konnte ich die von den Autoren angegebene Färbung nicht in befriedigender Weise erzielen. Sie erscheinen darum in meinen Präparaten als Vacuolen. Bemerkenswerth ist, dass diese Gebilde oft nur spärlich, oft aber in grossen Mengen anzutreffen sind. So zeigt Abb. 8 ein Präparat der

linken Nebenniere Nr. 5, in dem das Mark durch die zahlreichen Vacuolen fast ein schaumiges Aussehen erhalten hat. In einem anderen Gesichtsfelde desselben Präparates kann man hingegen nur vereinzelte Vacuolen sehen. Vielleicht handelt es sich da auch um einen Secretionsvorgang. Mit Sicherheit konnte der Austritt dieser Elemente der Markzellen in das Capillarlumen nicht nachgewiesen werden.

Es können demnach nur die Secretionserscheinungen der chromaffinen Komponente des Nebennierenmarksecretes als sichergestellt betrachtet werden. Letzteres wird von den Granulis der Markzellen erzeugt und diffundiert dann in das intergranuläre Plasma, um von demselben, sei es spontan, sei es auf centrale Einflüsse hin, in das Lumen der Blutgefäße abgegeben zu werden, wo es sich mit dem Serum vermischt und dem Kreislauf zugeführt wird.

Im ersten Abschnitte wurde gezeigt, dass man die Ausschwemmung des chromaffinen Secretes künstlich hervorrufen kann und dass dieselbe unter dem Einfluss des Nervensystems steht bzw. dass die Durchschneidung des versorgenden Splanchnicus die künstliche Beeinflussung der Secretabgabe verhindert. Das Mark einer Nebenniere, welches nach dem im ersten Abschnitte präcisirten Eingriffe schon makroskopisch als blass und schwach chromirt erscheint, zeigt im mikroskopischen Bild oft vollkommenes Fehlen der Chromreaction. Eine Färbung mit Giemsa-Lösung lässt den grünen Farbenton vollständig vermissen (Abb. 3). In anderen Fällen ist das Mark scheckig, gechromte und ungechromte Zellgruppen wechseln mit einander ab. Sucht man sich eine gechromte Gruppe mit der starken Vergrößerung heraus (Abb. 7), so sieht man, dass auch hier nicht alle Zellen den gleichen Grad der Chromfärbung zeigen, und dass die Chromfärbung an die Granula des Plasmas gebunden ist, während das intergranuläre Plasma farblos ist. Die Entstehung beider Bilder dürfte davon abhängen, ob der Reiz die Markzellen im Stadium der Secretbildung oder der Secretausstossung trifft. Der Befund gechromter Granula im ungechromten Protoplasma der Markzellen einer gereizten Nebenniere deutet darauf hin, dass nur das dem intergranulären Plasma abgegebene Secret mobilisierungsbereit ist.

Die auf der Höhe der Piqûreglykosurie exstirpirten Nebennierenpaare zeigen bei guter Chromirung hauptsächlich das Bild der Secretausstossung. Der Operationsreiz hat eben die Nebennieren zu stärkerer Secretabgabe angeregt. — Da der Reiz beide Nebennieren trifft, ist der Effect nicht so intensiv, wie nach einseitiger Nebennierenexstirpation, wobei noch die Manipulation im Abdomen die Wirkung verstärkt.

Zusammenfassung.

1. Die histologische Untersuchung des Markes der Nebennieren giebt keinen Anlass, beim Zustandekommen der Piqûreglykosurie neben der directen Sympathicuswirkung eine Betheiligung der Nebennieren anzunehmen.
2. Durch Exstirpation einer Nebenniere, besonders aber in Verbindung mit der Eckhart'schen Operation, lässt sich in der anderen

- Nebenniere eine hochgradige Verarmung an chromaffiner Substanz erzeugen, welche
3. von der Intactheit des Splanchnicus abhängig ist.
 4. Die chromaffine Componente des Nebennierenmarksecrets wird in den Markzellen producirt und dann in das Gefässsystem ausgestossen. Beim Kaninchen erfolgen die einzelnen Phasen dieses Processes in den einzelnen Provinzen des Markes zeitlich getrennt.

Erklärung der Abbildungen auf Tafeln XVI und XVII.

- Abbildung 1. Aus der linken Nebenniere des Kaninchens No. 17. Giemsa. Zeiss, Apochr. 8,0 mm. C. O. 6. Die Markzellen befinden sich im Stadium der Secretanhäufung, und erscheinen grün. Zwischen ihnen liegt ein Netz rother Bindegewebsfasern. Um die grösseren Gefässe stehen die Markzellen pallisadenartig wie ein zweireihiges Cylinderepithel. Die Gefässe enthalten Serum, vermengt mit rothen Blutkörperchen (V^1). Im unteren Theil ist eine Vene mit blassgrünem (V^2), und eine mit dunkelgrünem Inhalt (V^3). (Beginn der Secretausstossung im Ursprungsbereich). An drei Stellen der Rindenmarksgrenze sieht man Gefässe der Zona reticularis in das Mark eintreten. In dem Gefässe links unten sieht man die S. 526 beschriebene Erscheinung des Uebergangs gechromter Massen in ungechromtes Serum. Die blauen Zellen, welche inselartig im Mark eingesprengt sind, gehören zur Rinde; wie die Rindenzellen enthalten sie zahlreiche Fetttröpfchen. Oft lässt sich an Serienschritten ihr Zusammenhang mit der Rinde feststellen.
- Abbildung 2. Aus der linken Nebenniere des Kaninchens No. 8. Giemsa. Zeiss, Apochr. 8,0 mm. C. O. 6. Stadium der Secretausstossung. Die Zellen sind hell, in den Capillaren und Venen grünes Secret. Bei N der Querschnitt einer Nervenfasern.
- Abbildung 3. Aus der rechten Nebenniere des Kaninchens No. 10. Giemsa. Zeiss, Apochr. 8,0 mm. C. O. 6. Die ganze chromaffine Substanz des Markes ist ausgeschwemmt. Das Protoplasma der Markzellen färbt sich nur blass-violett.
- Abbildung 4. Aus der linken Nebenniere des Kaninchens No. 15. Eisenhämatoxylin-van Gieson. Zeiss, Apochr. 3,0 mm. C. O. 6. Um die grösseren Venen stehen Markzellen pallisadenartig. Zwischen den Zellreihen eine Capillare, welche rothe Blutkörperchen enthält und mit den Venen communicirt. Endothelkerne dunkel, in's Lumen vorspringend.
- Abbildung 5. Aus der linken Nebenniere des Kaninchens No. 20. Hämalaun. Zeiss, Apochr. 3,0 mm. C. O. 4. Secretausstossung. Die Zellen sind hell, in den Venen und Capillaren gechromtes Secret, welches sich mit dem Serum in den benachbarten Venen der Zona reticularis vermengt.
- Abbildung 6. Aus der linken Nebenniere des Kaninchens No. 9. Hämalaun. Zeiss, Apochr. 3,0 mm. C. O. 4. Secretanhäufung. Markzellen dunkel chromirt. In den Gefässen des Markes und der Zona reticularis keine gechromten Massen.
- Abbildung 7. Aus der rechten Nebenniere des Kaninchens No. 20. Hämalaun. Eine Gruppe gechromter Zellen, in dem sonst ungechromten Marke wurde mit starker Vergrösserung (Zeiss, Apochr. 2,0 mm. C. O. 12) herausgesucht. Nicht alle Zellen sind gleich intensiv gelb. Die Gelbfärbung ist an die Granula gebunden. Man sieht eine Capillare, welche in ein grösseres Gefäss mündet. In letzterem einige Secretkörnchen.
- Abbildung 8. Aus der linken Nebenniere des Kaninchens No. 5. Hämalaun. Eosin. Zeiss, Apochr. 3,0 mm. C. O. 6. In den peripheren Theilen der Markzellen zahlreiche verschieden grosse Vacuolen.

Literatur-Verzeichniss.

- 1) Arnold, Beitrag zur feineren Structur und Chemismus der Nebennieren. Virchow's Arch. 1866. Bd. 35. S. 64.
- 2) Biedel, A., Beiträge zur Physiologie der Nebennieren. Pflüger's Arch. 1897. Bd. 67. S. 443.
- 3) Derselbe, Die innere Secretion. 1913.
- 4) Biedel, A., und Wiesel, Ueber die functionelle Bedeutung der Nebenorgane des Sympathicus (Zuckerkanal) und der chromaffinen Zellgruppen. Pflüger's Arch. 1902. Bd. 91.
- 5) Blum, F., Ueber Nebennierendiabetes. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901. Bd. 71.
- 6) Derselbe, Weitere Mittheilungen zur Lehre vom Nebennierendiabetes. Pflüger's Arch. Bd. 90. S. 617.
- 7) Boehm, R., und Hofmann, A., Fesselungs- und Abkühlungsdiabetes der Katzen. Arch. f. exp. Path. 1878. Bd. 8. S. 271.
- 8) Brücke, E. Th. v., Zur Kenntniss der Piquëreglykosurie. Münch. med. Wochenschrift. 1911. S. 1389.
- 9) Cevidalli, A., und Leonici, F., cit. nach Centralbl. f. Biochemie u. Biophysik. 1910. No. 219.
- 10) Ehrmann, Zur Physiologie und experimentellen Pathologie der Adrenalinsecretion. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906. Bd. 55. S. 39.
- 11) Eckhart, C., Beiträge zur Anatomie und Physiologie. Giessen 1869. Bd. 4. S. 11.
- 12) Gottschau, Biol. Centralbl. 1884. Bd. 3. S. 565.
- 13) Mc. Guigou, Americ. Journ. of Physiol. 1910. Bd. 26. p. 287.
- 14) Hultgren, E., und Andersson, A., Studien zur Physiologie und Anatomie der Nebennieren. Leipzig 1899.
- 15) Kahn, R. H., Zur Frage der inneren Secretion des chromaffinen Gewebes. Pflüger's Arch. 1909. Bd. 128. S. 519.
- 16) Derselbe, Zuckerstich und Nebenniere. Pflüger's Arch. 1911. Bd. 140. S. 209.
- 17) Kahn und Starkenstein, E., Pflüger's Arch. 1911. Bd. 139. S. 181.
- 18) Landau, E., Experimentelle Nebennierenstudien. Dorpat 1908.
- 19) Manasse, B., Ueber die Beziehungen der Nebennieren zu den Venen und dem venösen Kreislauf. Virchow's Arch. Bd. 135. S. 263.
- 20) Mayer, A., Sur le mode d'action de la piquë diabétique. Compt. rend. soc. de Biol. 1906. p. 1123.
- 21) Minkowski, O., Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893. Bd. 31. S. 85.
- 22) Negrin y Lopez, J., Zur Frage nach der Genese der Piquëreglykosurie. Pflüger's Arch. 1912. Bd. 145. S. 311.
- 23) Nishi, M., Ueber den Mechanismus der Blutzuckerregulation. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909. Bd. 61. S. 186.
- 24) Pfaundler, M., Anatomie der Nebennieren. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. in Wien. 1892. Bd. 101. Abth. 3. S. 518.
- 25) Redard, P., Revue de chirurgie. 1886. p. 724.
- 26) Rose, U., Der Blutzuckergehalt des Kaninchens, seine Erhöhung durch den Aderlass, durch die Eröffnung der Bauchhöhle und durch die Nierenausschaltung und sein Verhalten im Diuretindiabetes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 50. S. 15.
- 27) Scheel, Nebenniere—Secretkörnchen. Virchow's Arch. Bd. 192. S. 494.
- 28) Schultze, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899. Bd. 43.
- 29) Schur und Wiesel, Beiträge zur Physiologie und Pathologie des chromaffinen Gewebes. Wiener klin. Wochenschr. 1907. No. 40.

- 30) Schur und Wiesel, Ueber das Verhalten des chromaffinen Gewebes bei der Narkose. Wiener klin. Wochenschr. 1908. No. 8.
- 31) Stoerk, O., und Haberer, H. v., Beitrag zur Morphologie des Nebennierenmarkes. Arch. f. mikrosk. Anatomie. 1908. Bd. 72. S. 481.
- 32) Watermann, N., und Smit, H. J., Nebenniere und Sympathicus. Pflüger's Arch. Bd. 128. S. 198.
- 33) Watermann, N., Nebenniere und Zuckerstich. Pflüger's Arch. 1911. Bd. 142. S. 104.
- 34) Wertheimer, E., und Battez, S., Sur les nerves glyco-sécréteurs. Arch. intern. de Physiol. 1910. Bd. 9. p. 363.
- 35) Winkler, F., Arch. f. Physiol. 1911. Bd. 24. S. 311.

1

n

2

Janssen ges.

3

E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

4

8

5

Leber, per.

6

7

E. Laue, Lith. Inst. Berlin.