

b) Hypertrophie mit *Hypofunktion*. Die Nebennieren sind ebenfalls vergrößert, in den Rindenzellen oder außerhalb dieser sind aber hauptsächlich die Neutralfette in stärkerem Maße vermehrt, hingegen ist verhältnismäßig wenig Cholesterinfett zu finden. In der Rindensubstanz findet man ausgedehnte Zellzerstörung: Entartung, Nekrosenherde, Blutungen, Narbenbildung usw.

9. Natrium- und Kaliumgehalt des Blutserums der Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren.

Bisher wurde gezeigt, daß die Menge des Rindenwirkstoffes der infolge der protrahierten Ammoniakbehandlung vergrößerten Nebennieren etwa 6mal mehr beträgt als unter normalen Verhältnissen. Auf Grund dieser mächtigen Vermehrung des Rindenwirkstoffes darf die Annahme der Hyperfunktion der hypertrophischen NNR als erwiesen angesprochen werden. Auf diese Möglichkeit konnten wir in Anbetracht des Umstandes, daß sich bei den Versuchstieren eine Blutdruckerhöhung und Gewichtszunahme einstellt, schon früher hinweisen. Es war erwünscht, bei den weiteren Nachforschungen die NNR-Hypertrophie schon im lebenden Organismus nachweisen zu können.

Die Abhandlungen von LOEB u. s. Mitarb., BAUMANN und KURLAND, HARROP, STEWART, MARINE, ZWEMER und SULLIVAN, MARENZI u. a. besagen, das der *Natriumgehalt* des Blutes von Addison-Kranken und von nephrektomierten Tieren *abnehme*, während der *Kaliumgehalt* *zunehme*; dies wird mit der gesteigerten Ausscheidung des Natriums bzw. der Retention des Kaliums erklärt. HARROP u. s. Mitarb., ZWEMER und SULLIVAN, MARANON u. s. Mitarb., NILSON, INGLE, NILSON und KENDALL, ferner THORN u. s. Mitarb. konnten ferner zeigen, daß diese Änderung des Natrium- und Kaliumgehaltes des Blutes nach der Injection von NNR-Extrakt (Cortin) aufhöre und daß sich wieder normale Verhältnisse einstellen. Einige Autoren behaupten, daß der Na- und K-Gehalt des Blutes normaler Tiere durch die Einspritzung des NNR-Extraktes nicht beeinflußt werde. KENDALL und INGLE fanden hingegen, daß die K-Ausscheidung der Ratten nach Verfütterung großer Cortinmengen so stark zunimmt, daß sich das Kaliumgleichgewicht in wenigen Tagen in negativer Richtung verschiebt; nach fortgesetzter Cortin-Verfütterung stellt sich das Gleichgewicht schließlich wieder ein. Nach THORN u. s. Mitarb. sinkt die Na-Ausscheidung des normalen Menschen nach 80 Katzeinheiten Cortin auf die Hälfte, während die K-Ausscheidung um 30 % zunimmt. TÖRÖK und NEUFELD injizierten Kindern und Kaninchen Cortin und fanden Zunahme des Na-Gehaltes des Blutes, während die K-Werte unverändert geblieben waren. Nach dem oben Gesagten gelangte man zu der Ansicht, daß die Funktion der NNR den Na- und K-Stoffwechsel reguliere.

Für die Richtigkeit dieser Auffassung sprechen die günstigen Ergebnisse mehrerer Forscher nach der Behandlung mit Kochsalz bei Addison, sowie bei nephrektomierten Tieren. BANTING und GAIRNS, COREY, ferner MARINE und BAUMANN konnten das

Leben nephrektomierter Katzen durch Kochsalzgaben eine gewisse Zeit verlängern. Die Verlängerung des Lebens durch Kochsalzbehandlung gelang auch SWINGLE, PFIFFNER, VARS und PARKINS bei epinephrektomierten Tieren. Der Rindenextrakt konnte aber nicht dauernd ersetzt werden, denn früher oder später traten schwere Ausfallserscheinungen auf, so daß die Tiere schließlich verendeten. HARROP u. s. Mitarb., ferner ALLERS und KENDALL konnten epinephrektomierte Hunde durch Speisen, welche reichlich NaCl und NaHCO₃ (oder Natriumcitrat) enthielten, unbeschränkt lange Zeit am Leben erhalten; durch ähnliche Behandlung konnten auch Addisonkranke günstig beeinflusst werden.

Außer den genannten gibt es noch zahlreiche Angaben im Schrifttum, die auf einen engen Zusammenhang zwischen der NNR-Funktion und dem K-Stoffwechsel hinweisen. HARROP u. s. Mitarb. ferner ALLERS konnten den K-Gehalt des Blutes epinephrektomierter Tiere auf dem normalen Spiegel erhalten, wenn der K-Gehalt der Nahrung vermindert wurde. Die verhältnismäßig geringe Steigerung des K-Gehaltes der Nahrung hatte aber alsbald eine wesentliche Erhöhung der K-Werte des Blutplasmas zur Folge, wodurch die Tiere zugrunde gingen. ZWEMER und TRUSZKOWSKI fanden ebenfalls, daß epinephrektomierte Ratten durch die K-reiche Nahrung rasch getötet werden; durch Cortin kann hingegen die K-Toleranz beträchtlich gesteigert werden. Nach MARENZI verschwindet i. V. injiziertes K bei normalen Hunden rasch aus dem Blut, bei epinephrektomierten hingegen sehr langsam. Nach ZWEMER und SULLIVAN, ferner ZWEMER und TRUSZKOWSKI wirkt die bei normalen Katzen intraperitoneal injizierte 10 %ige KCl-Lösung nicht giftig und auch nach 400 mg/kg KCl ist in 3 Stunden wieder normaler Plasma-K-Wert zu finden. Bei epinephrektomierten Tieren verursachen jedoch sogar 150 mg/kg die anhaltende Steigerung des Plasma-K-s und 200—250 mg/kg töten das Tier, während der Blutplasmawert des normalen Tieres durch diese Menge nicht erhöht wird. ZWEMER und TRUSZKOWSKI empfehlen zur Diagnose der Nebenniereninsuffizienz die Bestimmung der Blut-K-Kurve nach Verabreichung von KCl. Unseres Wissens wurde der Na- und K-Gehalt des Blutes bei hypertrophischen Nebennieren bisher noch nicht untersucht. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen kann man aber — wie unten weiter gezeigt wird — nicht nur auf die Hyperfunktion der NNR schließen, sondern auch den Zusammenhang zwischen dem Na- und K-Stoffwechsel und der NNR-Funktion näher beleuchten.

In Anbetracht der Beobachtungen von KENDAL und INGLE, ferner THORN u. s. Mitarb. gelangten wir zu der Annahme, daß bei Hyperfunktion der NNR die Verschiebung des Na- und K-Stoffwechsels in entgegengesetzter Richtung als bei der Insuffizienz der Nebenniere zu erwarten ist. Zur Klärung dieser Frage führten wir Tierversuche aus. Im Laufe derselben stellten wir zunächst fest, welche Wirkung die zur Erzeugung der Nebennierenhypertrophie durch uns gebrauchte einmalige NH₄OH-Menge auf den Na- und K-Spiegel des Blutserums des Versuchstieres ausübe. Durch Reihenversuche bestimmten wir hierauf die Änderungen des Na- und K-Gehaltes im Blutserum während und, eine gewisse Zeit lang,

nach der protrahierten Ammoniakbehandlung, d. h. in verschiedenen Phasen der in Entwicklung begriffenen Nebennierenhypertrophie. Bei den Versuchen teilten wir die 2200—3200 schweren Kaninchen in 2 Gruppen.

Gruppe I. An 6 Kaninchen wurde der Na- und K-Gehalt des Blutes 1/2, 1, 2, 20 und 48 Stunden nach der Verabreichung von 60 ccm einer 0,5 %-igen NH_4OH -Lösung durch die Magensonde untersucht.

Gruppe II. Zur Erzeugung der Nebennierenhypertrophie erhielten 22 Kaninchen 3 Monate hindurch jeden zweiten Tag 50—70 ccm 0,5 % NH_4OH in allmählich ansteigenden Mengen durch die Magensonde. Die so behandelten Tiere teilten wir abermals in 3 Gruppen und untersuchten den Na- und K-Gehalt im Blutserum je einer Gruppe wöchentlich. 10 Tiere der Gruppe 1 untersuchten wir 1 und 2 Wochen nach Beginn der Versuche, je 6 Tiere der Gruppen 2 und 3 wurden in der 3. und 4. Woche abwechselnd untersucht. Die Bestimmung des Serum-Na- und K-Gehaltes wurde bei den verschiedenen Tiergruppen wöchentlich nur einmal vorgenommen, um das Blut der Tiere zu schonen.

Das Serum-Na bestimmten wir nach **ROURKE**, das Serum-K nach dem Verfahren von **KRAMER** und **TISDALL**. Vor der Ammoniakbehandlung bestimmten wir den normalen Na- und K-Wert im Blutserum jedes Tieres im Rahmen zweier paralleler Versuche und verwendeten den Durchschnittswert als normalen Ausgangswert. Die Bestimmungen nach der Ammoniakbehandlung wurden auch stets doppelt ausgeführt und der Durchschnittswert verwendet. Als Ergebnis fanden wir im Blutserum gesunder Kaninchen: Na-Gehalt 350—376 mg %, im Durchschnitt 362 mg %; K-Gehalt 16,10—20,94 mg %, im Durchschnitt 17,58 mg %.

Als Durchschnittswert des Na-Gehaltes im Blutserum normaler Tiere bzw. Menschen geben die verschiedenen Verfasser an: **DENIS** (Kaninchen) 355 mg %, **GROSS** und **UNDERHILL** (Hunde)

Tabelle 5.

Der Natriumgehalt des Blutserums der Kaninchen nach der einmaligen Dosis von 60 cm³ 1/2%iger Ammoniumhydroxydlösung.

Nr.	Vor der Ammoniakgabe mg %	Serumnatrium nach der Ammoniakgabe									
		1/2 Stunde		1 Stunde		2 Stunden		20 Stunden		48 Stunden	
		mg %	Diff. %	mg %	Diff. %	mg %	Diff. %	mg %	Diff. %	mg %	Diff. %
I	360	320	−11	310	−14	300	−17	364	+1	388	+8
II	356	347	−3	318	−11	305	−14	325	−9	379	+6
III	368	332	−10	312	−15	308	−16	376	+2	376	+2
IV	364	350	−4	345	−5	320	−11	333	−9	388	+7
V	360	340	−6	328	−9	321	−11	393	+9	396	+10
VI	370	332	−10	318	−14	310	−16	390	+5	410	+11
Mittelwert.	363	337	−7	322	−11	310	−16	360	−1	386	+7

301—315 mg %, KRAMER und TISDALL (Kinder) 355 mg %, LAUDAT und GRANDSIRE (erwachsene Menschen) 334—346 mg %, Mc VICAR und ROSS (Mensch) 365 mg %, MANZINI (Mensch und Hund) 335—340 mg %, MARENZI (Hund) 385 mg %.

K-Gehalt: DENIS (Kaninchen) 19,9 mg %, GROSS und UNDERHILL (Hund) 20—31,8 mg %, MANZINI (Mensch) 20—24 mg % (Hund) 19,1—23,1 mg %, Mc VICAR und ROSS (Mensch) 20,7 mg %, KRAMER und TISDALL (Kinder) 19,5, SPIRO (erwachsener Mensch) 17,5—22,5 mg %, MARENZI (Hund) 20,3 mg % im Durchschnitt.

Tabelle 6.

Der Kaliumgehalt des Blutserums der Kaninchen nach der einmaligen Dosis von 60 cm³ ½%iger Ammoniumhydroxydlösung.

Nr.	Vor der Ammoniakgabe mg %	Serumkalium n a c h d e r A m m o n i a k g a b e									
		½ Stunde		1 Stunde		2 Stunden		20 Stunden		48 Stunden	
		mg %	Diff. %	mg %	Diff. %	mg %	Diff. %	mg %	Diff. %	mg %	Diff. %
I	19.35	15.33	-21	14.00	-28	13.20	-32	12.70	-34	18.31	- 5
II	16.10	11.78	-27	11.00	-32	12.60	-22	12.12	-25	15.47	- 4
III	16.15	14.20	-12	12.49	-22	13.00	-19	12.78	-20	16.04	0
IV	16.62	14.60	-14	14.00	-16	12.80	-23	11.07	-33	16.47	0
V	17.80	14.00	-21	13.17	-26	12.32	-31	10.15	-43	14.76	-17
VI	18.40	13.80	-25	13.10	-29	12.00	-35	10.20	-45	18.00	- 2
Mittelwert.	17.43	13.95	-20	12.96	-26	12.65	-27	11.83	-33	16.50	- 7

Tabelle 5. (Gruppe I) zeigt, daß der Na-Gehalt des Blutserums ½ Stunde nach der einmaligen Gabe von 60 ccm 0,5 % NH₄OH in jedem Fall vermindert sei. Später nimmt die Na-Verminderung noch weiter zu, um den niedrigsten Wert 2 Stunden nach der Ammoniakgabe zu erreichen, dabei senkte sich der Na-Gehalt vom dem Normalwert 356—370 mg % auf 300—321 mg %, im Durchschnitt von 363 mg % auf 310 mg % (=16 %). Bei 2 von den 6 Tieren zeigte sich noch 20 Stunden später deutliche Serum-Na-Abnahme, bei 2 anderen Tieren hatte sich zu diesem Zeitpunkt nahezu der Ausgangswert eingestellt und bei weiteren 2 Kaninchen wurde der Ausgangswert sogar überschritten (5—9%). 48 Stunden nach der Ammoniakgabe war der Na-Gehalt des Serums bei 2 Tieren etwas, bei 4 Tieren deutlich (7—11 %) über den Ausgangswert gestiegen u. zw. von dem Normalwert 356—370 mg % auf 368—410 mg %, im Durchschnitt von 363 mg % auf 386 mg %. Nach der einmaligen NH₄OH-Gabe zeigte demnach der Na-Gehalt des Blutserums im Vergleich zum Ausgangswert in den ersten 24 Stunden eine Senkung, in den zweiten 24 Stunden in gewissem Maße ein Anstieg.

Tabelle 6. bezieht sich auf den K-Gehalt des Blutserums, der sich nach der einmaligen Ammoniakgabe ebenfalls senkt; die K-Abnahme ist noch deutlicher als die Na-Abnahme. ½ Stunde nach.

der Ammoniakgabe sinkt der K-Gehalt vom Normalwert 16,10—19,35 mg % auf 11,78—15,33 mg %, im Durchschnitt von 17,43 mg % auf 13,95 mg % (= -20 %). In den folgenden Stunden nimmt die Senkung weiter zu; der niedrigste Serum-K-Wert wird 20 Stunden nach der Ammoniakgabe erreicht: d. i. eine Senkung von 16,10—19,35 mg % auf 10,15—12,78 mg % (= -20—43 %), im Durchschnitt von 17,43 mg % auf 11,83 mg % (= -33 %). Später nähert sich der Serum-K-Wert dem Normalspiegel, der Ausgangswert wird aber in 48 Stunden nur in 2 Fällen erreicht, während sich der K-Wert bei 4 Tieren auch zu diesem Zeitpunkt noch unter dem Ausgangswert befindet. In den ersten 24 Stunden nach der einmaligen Ammoniakgabe senkt sich demnach der Serum-K-Gehalt allmählich, um sich in den zweiten 24 Stunden dem Ausgangswert zu nähern; in der Mehrzahl der Fälle (4 Tiere) wird aber der Ausgangswert in 48 Stunden noch nicht erreicht.

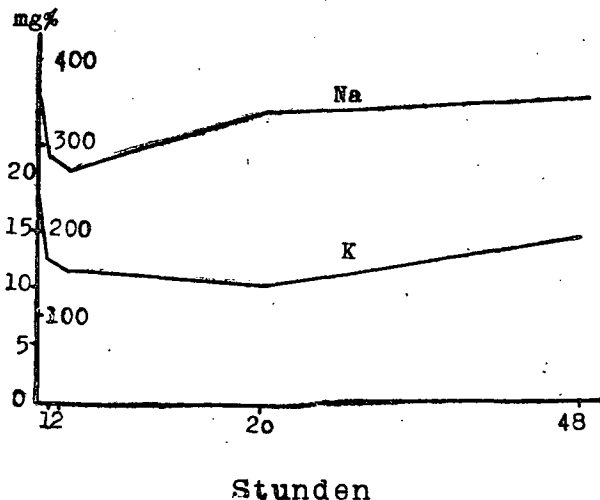


Abb. 10. Blutserum-Natrium- und Kaliumgehalt: Änderung desselben nach einer Dosis 0,5 % 60 ccm NH_4OH .

Nach der einmaligen Gabe von 60 ccm 0,5 % NH_4OH (akute Wirkung) ist somit in den ersten 24 Stunden eine Verminderung des Na- und K-Gehaltes des Blutserums festzustellen; die K-Verminderung ist dabei deutlicher als die Na-Abnahme. Die letztere erreicht den Tiefpunkt in 2, die erstere in 20 Stunden. In den zweiten 24 Stunden steigt der Na-Gehalt des Serums etwas über den Ausgangswert, der K-Gehalt erreicht entweder den Ausgangswert oder er bleibt noch 48 Stunden nach der Ammoniakgabe etwas unter dem Ausgangswert (s. Abb. 10).

Aus Tab 7. ist zu ersehen, daß der Na-Gehalt des Blutserums bei protrahierter Ammoniakbehandlung allmählich zunimmt. Bei Erhöhung der Ammoniakgaben nimmt der Grad der Na-Vermehrung vorübergehend etwas ab und der Na-Gehalt kann in einzelnen Fällen sogar unter den Ausgangswert sinken. Nach „Gewöhnung“ an die Vergiftung (etwa in 2 Wochen) nimmt der Na-Gehalt abermals deutlich zu und überschreitet alsbald wieder den Ausgangswert. Nach

*Anderung des Natriumgehaltes des Bluteserums der
Ammoniumhydroxyd-Behandlung.*

Nr.	Vor der Behand- lung	Natriumgehalt in den Wochen											
		1.		2.		3.		4.		5.		6.	
		mg 0/0	Diff. 0/0	mg 0/0	Diff. 0/0	mg 0/0	Diff. 0/0	mg 0/0	Diff. 0/0	mg 0/0	Diff. 0/0	mg 0/0	Diff. 0/0
1	376	394	+ 5	414	+10	—	—	—	—	—	—	—	—
2	864	434	+19	420	+15	—	—	—	—	—	—	—	—
3	367	396	+ 8	410	+12	—	—	—	—	—	—	—	—
4	350	380	+ 9	422	+21	—	—	—	—	—	—	—	—
5	356	410	+15	416	+17	—	—	—	—	—	—	—	—
6	354	389	+10	398	+12	—	—	—	—	—	—	—	—
7	365	416	+14	410	+12	—	—	—	—	—	—	—	—
8	370	420	+12	408	+10	—	—	—	—	—	—	—	—
9	372	434	+14	415	+12	—	—	—	—	—	—	—	—
10	376	400	+ 6	390	+ 4	—	—	—	—	—	—	—	—
11	371	—	—	—	—	354	- 5	—	—	322	-13	—	—
12	350	—	—	—	—	367	+ 5	—	—	350	0	—	—
13	358	—	—	—	—	380	+ 6	—	—	372	+ 1	—	—
14	350	—	—	—	—	392	+12	—	—	365	+ 4	—	—
15	363	—	—	—	—	377	+ 4	—	—	360	+ 1	—	—
16	365	—	—	—	—	411	+13	—	—	350	- 4	—	—
17	356	—	—	—	—	—	—	398	+12	—	—	400	+12
18	374	—	—	—	—	—	—	390	+ 4	—	—	410	+10
19	350	—	—	—	—	—	—	422	+20	—	—	400	+14
20	355	—	—	—	—	—	—	380	+ 7	—	—	390	+10
21	360	—	—	—	—	—	—	390	+ 8	—	—	390	+ 8
22	370	—	—	—	—	—	—	385	+ 4	—	—	395	+ 7
Mittelwert.	362	407	+11	410	+13	380	+ 8	394	+ 9	353	- 2	397	+10

Abschluß der Behandlung wird die Na-Vermehrung des Serums noch ausgeprägter: 2 Wochen nach Abschluß der Behandlung besteht noch ansteigende Tendenz und es scheint, daß der Na-Gehalt eine gewisse Zeit lang ständig auf einem höheren Niveau bestehen bleibt.

Das Verhalten des Serum-Kaliums zeigt Tabelle 8. Bei der protrahierten Ammoniakbehandlung kommt es anfangs zur allmählich fortschreitenden Abnahme. Die stärkste K-Vermindeung ist in der 6. Woche nach Beginn der Behandlung zu beobachten, nachher nähert sich der K-Gehalt allmählich dem Normalwert. Bei Erhöhung der Ammoniakgaben nehmen die K-Werte anfangs stets ab, um nach Eintritt der „Gewöhnung“ wieder anzusteigen; sie nähern sich also bis zu einem gewissen Grad dem Ausgangswert, bleiben aber nicht nur am Ende der Behandlung, sondern auch noch 2 Wochen später wesentlich niedriger als dieser. Die Schwankungen des Serum-Na- und K-Gehaltes sind auf den 11—12 Abbildungen übersichtlich dargestellt.

Die protrahiert mit Ammoniak behandelten Kaninchen wurden 3 Wochen nach Abschluß der Behandlung durch Luftembolie ge-



Kaninchen in verschiedenen Phasen der dauernden bzw. der Nebennierenhypertrophie.

des Blutserums der Behandlung								In den Wochen nach der Behandlung				Gewicht beider Nebennieren cg
7.		8.		9.		10.		11.		12.		
mg/o	Diff. o/o	mg/o	Diff. o/o	mg/o	Diff. o/o	mg/o	Diff. o/o	mg/o	Diff. o/o	mg/o	Diff. —	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	88
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	90
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	68
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	62
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	79
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	69
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	66
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	65
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	69
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	72
386	+ 4	—	—	398	+ 7	—	—	440	+20	—	—	108
398	+14	—	—	425	+21	—	—	455	+30	—	—	69
400	+12	—	—	415	+16	—	—	440	+23	—	—	82
390	+12	—	—	420	+20	—	—	413	+18	—	—	68
399	+10	—	—	408	+12	—	—	453	+25	—	—	78
398	+ 9	—	—	422	+16	—	—	439	+21	—	—	82
—	—	435	+22	—	—	430	+21	—	—	450	+28	75
—	—	420	+12	—	—	425	+14	—	—	457	+21	88
—	—	410	+17	—	—	435	+24	—	—	452	+28	82
—	—	425	+20	—	—	440	+24	—	—	448	+26	88
—	—	415	+15	—	—	419	+16	—	—	458	+26	152
—	—	410	+11	—	—	398	+ 8	—	—	465	+25	96
394	+10	419	+16	415	+15	425	+16	440	+23	455	+26	81.18

tötet. Bei der Bestimmung des Gewichtes der Nebennieren zeigte sich, daß es infolge der protrahierten Ammoniakbehandlung es auch in dieser Versuchreihe zu einer wesentlichen (etwa 100%-igen) Hypertrophie der NNR gekommen ist.

Wir konnten feststellen, daß der Na- und K-Gehalt des Blutserums nach der einmaligen Gabe (akute Wirkung) von NH_4OH deutlich abnimmt, was für einen Alkaliverlust des Organismus spricht. Dieser Befund steht in jeder Beziehung mit unserer früheren Feststellung im Einklang, wonach die Einwirkung von NH_4OH die Verminderung der Alkalireserve des Blutserums und die Erhöhung des p_{H} zur Folge hat d. h. daß es zur *Azidose* kommt.

Im Laufe der weiteren Versuche fanden wir, daß der Na-Gehalt des Blutserums parallel mit dem Fortschreiten der Ammoniakbehandlung — also mit der Entwicklung der Nebennierenhypertrophie — allmählich zunehme, der K-Gehalt aber beträchtlich abnehme. Bei den Kaninchen mit Hypertrophie und Hyperfunktion der Nebennieren zeigt der Na- und K-Gehalt des Blutserums eine Verschiebung, welche die entgegengesetzte Richtung jener Verschiebung aufweist, wie sie bei Addisonkranken bzw. bei epinephrekto-

*Änderung des Kaliumgehaltes des Blutserums der
Ammoniumhydroxyd-Behandlung,*

Nr.	Vor der Behandlung mg ‰	Kaliumgehalt des in den Wochen der											
		1.		2.		3.		4.		5.		6.	
		mg ‰	Diff. ‰	mg ‰	Diff. ‰	mg ‰	Diff. ‰	mg ‰	Diff. ‰	mg ‰	Diff. ‰	mg ‰	Diff. ‰
1	17.17	12.07	30	13.51	21	—	—	—	—	—	—	—	—
2	16.12	11.29	30	11.38	30	—	—	—	—	—	—	—	—
3	20.94	15.19	27	13.70	35	—	—	—	—	—	—	—	—
4	19.04	14.83	22	13.06	31	—	—	—	—	—	—	—	—
5	18.36	12.49	32	14.11	23	—	—	—	—	—	—	—	—
6	19.80	14.48	27	5.18	74	—	—	—	—	—	—	—	—
7	18.62	14.05	25	4.68	75	—	—	—	—	—	—	—	—
8	17.15	11.57	33	5.46	68	—	—	—	—	—	—	—	—
9	16.20	6.88	57	4.54	72	—	—	—	—	—	—	—	—
10	17.20	12.30	28	7.16	58	—	—	—	—	—	—	—	—
11	18.89	—	—	—	—	14.62	23	—	—	15.69	18	—	—
12	17.35	—	—	—	—	10.93	37	—	—	14.02	19	—	—
13	19.45	—	—	—	—	10.15	48	—	—	12.35	37	—	—
14	16.75	—	—	—	—	12.42	26	—	—	11.31	33	—	—
15	18.74	—	—	—	—	8.34	56	—	—	13.51	28	—	—
16	16.90	—	—	—	—	9.23	45	—	—	12.21	27	—	—
17	18.17	—	—	—	—	—	—	11.21	38	—	—	5.64	74
18	17.96	—	—	—	—	—	—	9.79	45	—	—	2.58	85
19	16.98	—	—	—	—	—	—	8.09	52	—	—	3.48	80
20	18.37	—	—	—	—	—	—	8.34	55	—	—	4.47	76
21	15.99	—	—	—	—	—	—	4.18	74	—	—	4.68	70
22	16.89	—	—	—	—	—	—	5.18	69	—	—	3.90	77
Mittelwert.	17.58	12.52	31	9.28	49	10.95	39	7.79	56	13.18	27	4.12	77

mierten Versuchstieren zu sehen ist. Die *Hyperfunktion der Nebennieren* läßt sich demnach durch die *Zunahme des Serum-Na* und die gleichzeitige *Abnahme des Serum-K* auch *in vivo nachweisen*. Es muß aber betont werden, daß man nur aus dem Verhalten des Serum-Na oder des Serum-K keine sicheren Schlüsse auf die Funktion der Nebenniere ziehen kann, sondern nur aus den Ergebnissen, die sich auf das parallele Verhalten beider Stoffe beziehen. BROUN und STOYANOVA fanden nämlich bei der durch Milchsäureinjektionen erzeugten Azidose der Hunde eine Verminderung des Serum-Ks. Nach ZAMORANI vermindert sich das Serum-K bei Hunden und Kaninchen nach Injektionen von Calciumisobutyrat, Mononatriumphosphat und Trinatriumphosphat. Nach LIPOW, REED und WEAVER sinkt der K-Gehalt des Blutserums bei Hunden während der Äthernarkose, der Na-Gehalt nimmt jedoch nach einer anfänglichen Senkung zu. Nach CATTEL und Mc KEEN nimmt das Serum-K nach Salzsäureinjektionen wesentlich ab, bei der Dial-Narkose, bei Einatmen von 10% CO₂ und bei der Asphyxie nimmt der K-Gehalt zu. Das verschiedene Verhalten des Serum-K ist um so bemerkenswerter, da sich auf die genannten Einwirkungen stets

belle 8.

Kaninchen in verschiedenen Phasen der dauernden bzw. der Nebennierenhypertrophie.

Blutserums Behandlung								In den Wochen nach der Behandlung				Gewicht beider Nebennieren cg
7.		8.		9.		10.		11.		12.		
mg‰	Diff. ‰	mg‰	Diff. ‰	mg‰	Diff. ‰	mg‰	Diff. ‰	mg‰	Diff. ‰	mg‰	Diff. ‰	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	88
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	90
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	68
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	62
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	79
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	69
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	66
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	65
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	69
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	72
12.49	34	—	—	15.00	21	—	—	14.30	30	—	—	108
12.13	30	—	—	16.11	7	—	—	15.00	13	—	—	69
13.22	32	—	—	16.40	16	—	—	14.80	29	—	—	82
12.13	28	—	—	15.05	10	—	—	13.00	22	—	—	68
12.49	33	—	—	13.27	29	—	—	13.04	30	—	—	78
11.34	33	—	—	12.50	26	—	—	12.65	25	—	—	82
—	—	11.90	35	—	—	14.06	23	—	—	14.00	28	75
—	—	12.49	30	—	—	13.12	27	—	—	13.98	22	88
—	—	12.92	30	—	—	10.50	37	—	—	12.10	29	82
—	—	13.34	27	—	—	9.14	50	—	—	13.62	25	88
—	—	11.64	27	—	—	12.14	25	—	—	12.14	25	152
—	—	12.49	26	—	—	14.48	14	—	—	14.00	17	96
13.13	32	12.40	34	14.72	18	12.24	29	13.30	25	13.36	26	81.18

die Azidose entwickelt. Nach BACHROMEJEV und D'SILVA nimmt das Serum-K auch nach Adrenalininjektionen stark zu. HOUSSAY u. s. Mitarb. zeigten, daß die Wirkung der Asphyxie, welche die Vermehrung des Serum-K zur Folge hat, ausbleibt, wenn die Nebennieren oder die Leber exstirpiert oder die Splanchnici durchtrennt werden. In einem Fall von akuter NaOH-Vergiftung konnte ich Vermehrung des Serum-Na und Azidose nachweisen.

Die Tatsache, daß bei Nebennierenmangel oder Insuffizienz Azidose entsteht und, daß die Azidose die Hypertrophie der Nebennieren zur Folge hat, spricht dafür, daß der Alkali-Stoffwechsel durch die Nebennieren geregelt wird: die Ausscheidung des Natriums wird zurückgehalten, jene des Kaliums gefördert.

NITSCHKE bereitete (1938) durch Alkohol-Eisessig-Extraktion einen NNR-Extrakt, durch dessen Verwendung der Blutplasma-K-Gehalt normaler Meerschweinchen von 29—39 mg % in 24 Stunden auf 11—19 mg % vermindert wurde. Dieses Ergebnis konnte durch den nach SWINGLE und PFIFFNER hergestellten Rindenextrakt nicht erzielt werden. Die NNR produziert demnach eine besondere Hormonfraktion, die das Serum-K vermindert. Aus diesen

Tatsachen folgt ferner, daß die anlässlich der Ammoniakbehandlung entstehende NNR-Hypertrophie bzw. Hyperfunktion auch mit der Bildung größerer Mengen jenes Hormons einhergeht, das den K-Stoffwechsel regelt und im besonderen die Verminderung des Serum-K herbeiführt. Hieraus folgt schließlich, daß man in allen jenen Fällen, bei denen K in größeren Mengen im Organismus retiniert wird und auch bei exogenen K-Vergiftungen, den aus der hyperfunktionierenden Nebenniere hergestellten Rindenextrakt zur Steigerung der Ausscheidung des K-Überschusses, d. h. zur Entgiftung des Organismus, therapeutisch anwenden kann.

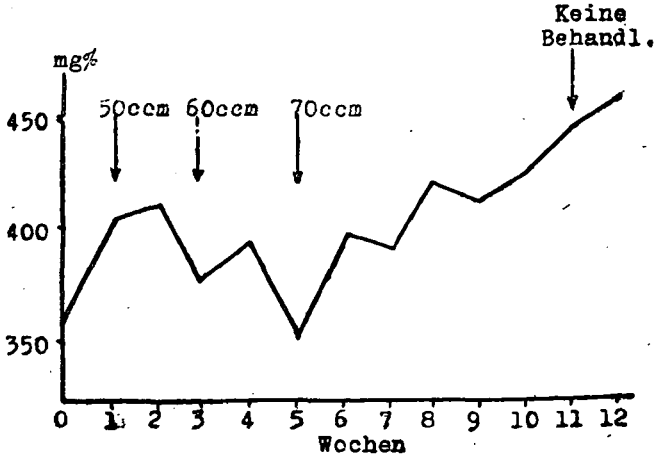


Abb. 11 Dauernder Anstieg des *Blut-Na-Gehalts* der Kaninchen bei NNR-Hypertrophie infolge der 10 Wochen dauernden Behandlung von jedem 2. Tag 50–70 ccm 0,5% NH_4OH (Rindenhyperfunktion).

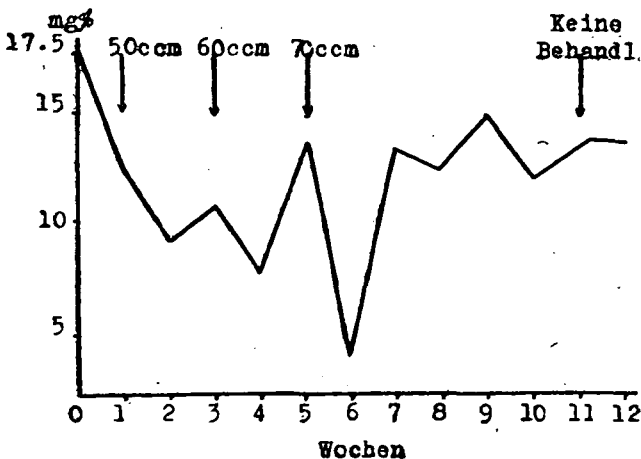


Abb. 12. Dauernde Senkung des *Blutserum-Kaliumgehalts* der Kaninchen bei 10 Wochen dauernder Behandlung mit 50–70 ccm der 0,5 %-igen NH_4OH -Lösung jeden zweiten Tag und NNR-Hypertrophie (Rindenhyperfunktion).

HARTMAN und SPOOR konnten 1940 aus dem NNR-Extrakt durch ein gewisses Verfahren zwei Fraktionen isolieren. Die eine Fraktion ist mit dem Cortin identisch und kann epinephrektomierte Tiere am Leben erhalten, ohne jedoch die Na-Retention zu beeinflussen. Die andere Fraktion bewirkt die Na-Retention und wird daher Natriumfaktor genannt. HARTMAN u. s. Mitarb. zeigten ferner, daß das Serum-Na bei normalen Tieren durch den Na-Faktor erhöht werde und, daß epinephrektomierte Katzen und Hunde durch den Na-Faktor vor dem Na-Verlust bewahrt werden, was durch Cortin allein nicht zu erzielen ist. Außer der Erhöhung des Serum-Na übt der Na-Faktor bei normalen Tieren keinerlei Wirkung auf den Kalium-, Harnstoff- und Zuckergehalt des Blutes aus. Die NNR produziert somit ein besonderes Hormon, durch das der Na-Stoffwechsel geregelt wird. Bei dem Vergleich der Ergebnisse von HARTMAN u. s. Mitarb. mit unseren oben erwähnten Ergebnissen zeigt sich, daß bei der Hyperfunktion, der durch die Ammoniakbehandlung hypertrophisch gewordenen Nebennieren, auch der Natriumfaktor in größeren Mengen in den Organismus gelange als normalerweise. Durch unsere Versuche wird daher die gesteigerte NNR-Funktion der durch Ammoniak hypertrophisch gewordenen Nebennieren bewiesen.

Zusammenfassung.

Zunächst wurde die Wirkung einer einmaligen Gabe von 60 ccm, 0,5 % NH_4OH auf den Na- und K-Gehalt des Blutserums von 6 Kaninchen untersucht. Hierauf erhielten 22 Kaninchen 10 Wochen lang jeden zweiten Tag je 50—70 ccm 0,5 % NH_4OH durch die Magensonde, wodurch Nebennierenhypertrophie entstand. Während und nach dieser Behandlung wurde der Na- und K-Gehalt des Blutserums wöchentlich einmal untersucht. Ergebnisse:

1. Nach der einmaligen Gabe: Schon in $\frac{1}{2}$ Stunde sinkt der Na-Gehalt; diese Senkung erreicht ihren Tiefpunkt in 2 Stunden. In 20 Stunden wird der Ausgangswert nahezu erreicht, in 48 Stunden beträgt der Na-Gehalt sogar etwas mehr als der Ausgangswert.

2. Einmalige Gabe: der K-Gehalt sinkt ebenfalls in $\frac{1}{2}$ Stunde. Diese K-Senkung wird später allmählich ausgeprägter; den Tiefpunkt wird in 20 Stunden erreicht, in 48 Stunden wird entweder der Ausgangswert erreicht oder der K-Gehalt bleibt etwas vermindert.

3. Die durch die akute Ammoniakwirkung entstandene Serum-Na- und K-Verminderung bedeutet einen Alkaliverlust, was in vollem Einklang mit den früheren Feststellungen steht: auf NH_4OH sinkt die Serum-Alkalireserve, die pH steigt an, es entsteht demnach die Azidose.

4. Protrahierte Ammoniakbehandlung: Allmählich fortschreitende Vermehrung des Serum-Na-Gehaltes; 2 Wochen nach Abschluß der Behandlung beträgt der Na-Gehalt noch immer bedeutend mehr als der Ausgangswert.

5. Protrahierte Ammoniakbehandlung: Der K-Gehalt des Serums ist stark vermindert und beträgt 2 Wochen nach Abschluß der Behandlung noch immer bedeutend weniger als der Ausgangswert.

6. Da der Na- und K-Gehalt des Blutserums der Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren eine Verschiebung in entgegengesetzter Richtung aufweist u. zw. eine Verschiebung, wie sie bei Nebenniereninsuffizienz zu beobachten ist, darf angenommen werden, daß die gleichzeitige Vermehrung des Serum-Na, bzw. Verminderung des Serum-K, infolge der Hyperfunktion der NNR zustande gekommen sei. Dafür spricht auch, daß im Gegensatz zu der akuten Ammoniakwirkung bei der protrahierten Behandlung ein Ansteigen des Serum-Na zu beobachten ist.

7. Die gleichzeitige Vermehrung des Serum-Na und Verminderung des Serum-K darf daher als eine auch in vivo nachweisbare Erscheinung der gesteigerten Nebennierenfunktion angesprochen werden.

8. Die beschriebenen Versuche bieten daher einerseits einen neuen Beweis für die Hyperfunktion der hypertrophischen Nebennieren, andererseits ist die Möglichkeit gegeben, die Hyperfunktion der NNR auch im lebenden Organismus nachzuweisen.

10. Die Wirkung des Rindenextraktes der Nebennieren mit Hyperfunktionshypertrophie auf den Leber- und Muskelglykogengehalt epinephrektomierter weißer Mäuse.

THADDEA, BRITTON und SILVETTE, FITZGERALD u. a. konnten einwandfrei beweisen, daß der Glykogengehalt der Leber und Muskeln epinephrektomierter Tiere wesentlich abnehme und daß nach Behandlung mit NNR-Extrakt wieder normale Leber- und Muskelglykogenwerte erreicht werden. Nach BRITTON kommt es sogar bei normalen Tieren nach mächtigen Gaben von NNR-Extrakt zur Vermehrung des Leber- und Muskelglykogengehaltes. Diese Feststellung läßt wahrscheinlich erscheinen, daß die gesteigerte Funktion der NNR zur kräftigeren Glykogenbildung führe. Sie ist aber nicht als sicherer Beweis anzusprechen. Diese Frage kann auf zwei Arten zufriedenstellend beantwortet werden. Einerseits kann man den Glykogengehalt der Leber und Muskeln bei Tieren mit hyperfunktionierender Nebenniere mit dem Leber- und Muskelglykogengehalt normaler Tiere vergleichen. Andererseits vergleicht man den Glykogengehalt der Leber und der Muskeln normaler und epinephrektomierter Tiere mit dem Leber- und Muskelglykogengehalt epinephrektomierter Tiere, die mit verschiedenen Verdünnungen eines Rindenextraktes aus normalen und hyperfunktionierenden Nebennieren behandelt worden sind. Bei unseren Versuchen bedienten wir uns des an zweiter Stelle genannten Verfahrens und führten unsere Untersuchungen an infantilen epinephrektomierten weißen Mäusen aus, an denen der Wirkungsgrad der Rindenextrakte aus normalen und aus jenen Kaninchennebenieren geprüft wurde, die durch die Ammoniakbehandlung hypertrophisch geworden waren und eine gesteigerte Funktion aufgewiesen hatten.

Zu den Glykogenbestimmungen verwendeten wir das Verfahren von GOOD, KRAMER und SOMOGYI. Zu den Untersuchungen benützten wir stets frische Organe, d. h., die den Mäusen gleich