

2. Wird die Behandlung ausgesetzt, so geht der erzielte Effekt zurück, die Zitze wird kürzer, aber diese Rückbildung erfolgt sehr langsam und auch nach Monaten ist die Zitze nicht wieder normal. Die Rückbildung erfolgt besonders langsam, wenn sehr lange behandelt wurde.

3. Während der Gravidität nimmt die Zitzenlänge des Meerschweinchens zu. Unmittelbar post partum erfolgt eine weitere sehr starke Zunahme der Zitzenlänge, die durch das Saugen der Jungen bedingt oder mitbedingt ist. Nachher geht die Zitzenlänge stark zurück, ohne aber die Anfangswerte wieder zu erreichen.

4. Bei der percutanen Applikation von weiblichen Sexualhormonen auf die Meerschweinchenzitze gibt es eine Dosis (resp. einen Dosisbereich), die einen maximalen Effekt erzielt. Kleinere, aber auch grössere Dosen erzielen einen geringeren Effekt.

5. Die Wirkung von subcutan injiziertem Oestron auf die Meerschweinchenzitze wird durch der Oestronlösung beigefügtes Testosteron-propionat gehemmt; aber auch 5000 γ Testosteron-propionat genügen nicht, um die Wirkung von 1 γ Oestron aufzuheben.

Sämtliche Berechnungen wurden von Hrn. Dr. Eckmann durchgeführt, wofür wir ihm unseren herzlichsten Dank aussprechen. Der *Gesellschaft für chemische Industrie* in Basel sind wir für die Überlassung von Testosteron-propionat (Perandren) sehr zu Dank verpflichtet.

Biochemisches Laboratorium des technisch-chemischen Instituts
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

2. Der Einfluss der Nebennierenrinde auf die Glykogen- Phosphorylierung im Muskel

I. Mitteilung
von F. Verzár und C. Montigel.
(22. XI. 41.)

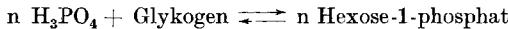
Die direkte Phosphorylierung von Glykogen mit anorganischem Phosphat durch den Muskel wurde zuerst von *Bodnár* und *Tankó*¹⁾ bewiesen und von verschiedener Seite mit Muskelbrei, Muskelextrakten, Muskeltrockenpulvern, sowie auch an anderen Organen (Leber und Niere) bestätigt. Nach *Parnas*²⁾³⁾ wird hierbei Hexose-monophosphat gebildet. Er fasst das nicht als Hydrolyse, sondern als Auflösung des Glykogens durch Anlagerung von Phosphat auf

¹⁾ *Bodnár* und *Tankó*, Bioch. Z. **210**, 143 (1929); **303**, 391 (1940).

²⁾ *J. K. Parnas*, Ergeb. Enzymforsch. **6**, 57 (1937).

³⁾ *Nord* und *Weidenhagen*, Handbuch der Enzymologie II, 902.

und bezeichnet die Reaktion als „Phosphorolyse“ des Glykogens. Das primär entstehende Hexosemonophosphat ist von *Cori* und Mitarbeitern¹⁾ als Glucose-1-phosphat identifiziert worden. Dieser „*Cori-Ester*“ lagert sich im Muskel rasch in Glucose-6-phosphat, „*Robison-Ester*“ um. Die Reaktion



ist reversibel²⁾. Sie wird auch von Hefe ausgeführt. *Kiessling*³⁾ gelang die Isolierung eines von ihm, zum Unterschied von den *Warburg*'schen Gärungsfermenten A und B, Fermentprotein C genannten Enzyms aus Hefemacerationssaft, sowie aus Muskelextrakt, welches die oben skizzierte Reaktion in reversibler Weise katalysiert. Dasselbe Protein liess sich aus Leberextrakten gewinnen⁴⁾. *Kiessling* konnte ferner dieses C-Protein in zwei Komponenten spalten, deren eine nur noch Glykogen phosphoryliert und deren andere den gebildeten *Cori-Ester* unter Rückbildung von Glykogen und anorganischem Phosphat spaltet. Damit ist die erste Reaktion des Kohlehydratabbaus auch im Muskel klargestellt.

Andererseits konnten *Verzár* und Mitarbeiter⁵⁾ ⁶⁾ ⁷⁾ ⁸⁾ ⁹⁾ ¹⁰⁾ in einer Reihe von Arbeiten zeigen, dass offenbar die Phosphorylierungsvorgänge in engem Zusammenhang mit der Funktion der Nebennierenrinde stehen. Es wurde das zuerst für den Muskelstoffwechsel gefolgert und dann auch für die Resorption aus dem Darm. Erstmals wurde die Phosphorylierung von Glykogen durch Muskelbrei nach Exstirpation der Nebennieren von *Schumann*¹¹⁾ *in vitro* untersucht. Er konnte feststellen, dass diese gegenüber normalen Muskeln stark herabgesetzt war. Bei nebennierenlosen Tieren, die mit Nebennierenrinden-Hormon behandelt waren, war die Störung nicht vorhanden. Testosteron war unwirksam. Fast gleichzeitig wurde jedoch von *Helve*¹²⁾ in ähnlicher Versuchsanordnung der entgegengesetzte Befund erhoben, dass die Phosphorylierung von Glykogen durch den Muskel nach Nebennierenexstirpation nicht gestört sei.

¹⁾ *Cori, Colowick* und *Cori*, Proc. Soc. exptl. Biol. Med. **34**, 702 (1936); J. Biol. Chem. **121**, 415 (1937).

²⁾ *A. Schäffner* und *Specht*, Naturwiss. **26**, 494 (1938); **27**, 194 (1939).

³⁾ *W. Kiessling*, Naturwiss. **27**, 129 (1939); Bioch. Z. **302**, 50 (1939).

⁴⁾ *Cori, Cori* und *Schmidt*, J. Biol. Chem. **129**, 629 (1939).

⁵⁾ *F. Verzár*, Die Funktion der Nebennierenrinde. *Benno Schwabe*, Basel 1939.

⁶⁾ *Csik, L.*, und *Ludány, G.*, Pflüger's Arch. **232**, 187 (1933).

⁷⁾ *Arvay, A.*, und *F. Verzár*, Bioch. Z. **234**, 186 (1931); *Arvay* und *Lengyel, L.*, Bioch. Z. **239**, 128 (1931).

⁸⁾ *Wilbrandt, W.* und *Lengyel, L.*, Bioch. Z. **267**, 204 (1933).

⁹⁾ *F. Verzár, L. Laszt*, Bioch. Z. **276**, 11, 28 (1935); **278**, 396 (1935); **288**, 351 (1936); Pflüger's Arch. **237**, 476 (1936); Nature **138**, 844 (1936).

¹⁰⁾ *F. Verzár* und *L. Jecker*, Pflüger's Arch. **237**, 74 (1936).

¹¹⁾ *H. Schumann*, Klin. Wochschr. **11**, 1064 (1940); Pflüger's Arch. **243**, 686 (1940).

¹²⁾ *O. E. Helve*, Bioch. Z. **306**, 343 (1940).

Nachdem diese Befunde für die Erklärung der Rolle der Nebennierenrinde im Kohlehydratstoffwechsel von äusserster Wichtigkeit sind, entschlossen wir uns zu ihrer Wiederholung. Es gelang dabei der Kinetik der Phosphorylierung wesentlich näher zu kommen. Die im folgenden zu beschreibenden Untersuchungen bringen auch die Aufklärung der Diskrepanz zwischen den Befunden von *Schumann* und *Helve*¹⁾.

Methodik.

Unsere Versuche sind in der folgenden Weise ausgeführt worden. Wir exstirpieren männlichen Ratten von 100—300 g Körpergewicht in Äthernarkose die Nebennieren. Im allgemeinen sterben diese Tiere zwischen dem 10. und 15. Tag, manche — etwa 20% — in den ersten 2 Tagen nach der Operation. Solche wurden im allgemeinen nicht benutzt. Die Tiere erhalten eine komplette, aber Flavinphosphorsäure-freie (bzw. Hefe-freie) Diät. Normale Kontrolltiere auf einer solchen Diät zeigen in ihrem Verhalten gar keinen Unterschied gegenüber normalen Tieren mit gewöhnlicher gemischter Rattenkost. Die nebennierenlosen Tiere werden untersucht, solange sie noch nicht in schwerem Zustand sind, meist zwischen dem 5. und 8. Tag nach der Operation. Gewöhnlich sieht man dann eine mehr oder weniger deutliche Adynamie. Die Tiere werden in Ätherrausch mit Leuchtgas getötet, wobei ein erregungsfreier Tod erzielt wird.

Die Methodik der Messung der Glykogenphosphorylierung ist im wesentlichen dieselbe, wie sie von *Lohmann* bzw. von *Schumann* benutzt wurde. Sofort nach der Tötung werden die hinteren, oder bei kleinen Tieren alle 4 Extremitäten entfernt und ihre Muskulatur im *Latapie*-Apparat zerkleinert. Der so erhaltene Muskelbrei wird in Portionen von 0,5 g in die Versuchsgefäße gebracht, die eine Lösung von 1 cm³ 0,5-proz. Glykogen und 1 cm³ einer Mischung von gleichen Teilen 2-proz. Natriumhydrogencarbonat und 3,5-proz. Natriumfluorid enthalten. Diese Lösung hat einen pH-Wert von 8,2. Der Fluoridzusatz hemmt den Abbau von in organischer Bindung sich befindendem Phosphat. Auf diese Weise kann die Abnahme von anorganischem Phosphat im Ansatz ein Mass für die Phosphorylierung des Glykogens geben. Wir drücken diese ebenso wie *Schumann* in mg P auf 100 g Muskel aus. Kontrollansätze enthalten statt Glykogenlösung dieselbe Menge 0,85-proz. Natriumchlorid-Lösung. Für jede Phosphatbestimmung wird eine besondere Probe angesetzt. Die Hemmung des Prozesses in bestimmten Zeitabständen geschieht durch Zusatz von 7 cm³ 7-proz. Trichloressigsäure, dann wird abzentrifugiert und in der Lösung das anorganische Phosphat nach

¹⁾ Vorläufige Mitteilung Schweiz. Med. Wochschr. 71, 1382 (1941).

Lohmann und *Jendrássik*¹⁾ stufenphotometrisch bestimmt. Versuchstemperatur war 20° und 37° C.

Neben der Phosphorylierung haben wir auch den Abbau des Glykogens direkt verfolgt, wobei die Versuchsansätze ebenso aufgestellt waren, die Proben jedoch zu bestimmten Zeiten durch Zusatz von 2 cm³ gesättigtem Kaliumhydroxyd gehemmt wurden. Durch 3 Minuten langes Kochen wurde die Muskelmasse in Lösung gebracht, die Proben mit destilliertem Wasser auf das 4-fache Volumen verdünnt und mit der doppelten Menge absolutem Alkohol gefällt. Die weitere Bestimmung geschah genau nach der Vorschrift von *Pflüger*²⁾. In besonderen Versuchen wurde der Glykogen-Abbau auch ohne Fluoridzusatz verfolgt.

Tabelle I.

Ver- such Nr.	Tier Nr.	Gewicht g	Versuchs- dauer Minuten	Temperatur ° C	Zunahme der ver- esterten Phosphor- säure mg P / 100 g
1.	39	110 ♂	60	20	53,3
2.	48	90 ♂	30	20	51,1
3.	55	100 ♀	30	20	57,2
4.	56	210 ♀	60	20	53,2
5.	57	200 ♀	60	20	58,0
6.	58	207 ♀	60	20	54,0
7.	59	260 ♀	60	20	45,5
8.	60	130 ♂	60	20	48,5
9.	61	130 ♂	60	20	46,5
10.	62	130 ♂	60	20	46,0
11.	90	210 ♀	60	20	59,0
12.	91	114 ♀	60	20	48,0
13.	92	234 ♀	60	20	60,0
14.	68	210 ♀	20	37	64,0
15.	69	200 ♀	20	37	54,0
16.	70	205 ♀	20	37	55,0
17.	81	125 ♂	20	37	45,0
18.	109	180 ♀	20	37	46,0
			210		46,0
19.	110	160 ♀	20	37	52,0
			210		52,0
20.	111	130 ♀	20	37	46,0
			210		46,0
21.	112	120 ♀	20	37	45,0
			210		46,0
				Mittelwert:	51,09

¹⁾ *Lohmann* und *Jendrássik*, Bioch. Z. **178**, 418 (1926).

²⁾ *Pflüger*, E. Das Glykogen u.s.w., Bonn 1905 und *Pflüger's Arch.* **76**, 543 (1899).

Versuche.

Wir lassen nun zunächst Versuche über die Phosphorylierung von Glykogen bei normalen Tieren folgen. Sie sind in Tabelle I zusammengestellt. Es sind Versuche bei 20 und bei 37° C gemacht worden. In den Tabellen findet man Endwerte der Phosphorylierung wie sie bei 20° C in 30—60 Minuten, bei 37° C nach 20 und evtl. nach 210 Minuten gefunden werden. Das Resultat zeigt die Zunahme an veresterter Phosphorsäure in mg P/100 g Muskel.

In Tabelle II sieht man Versuche an nebennierenlosen Tieren.

Tabelle II.

Ver- such Nr.	Tier Nr.	Gewicht g	Versuchs- dauer Minuten	Tempe- ratur °C	Zunahme der veresterten Phosphorsäure mg P / 100 g	Tag nach Nebennieren- exstirpation
1.	33	85 ♂	60	20	26,1	4
2.	49	94 ♂	30	20	21,7	4
3.	84	134 ♂	60	20	36,0	5
4.	101	110 ♂	60	20	36,0	5
5.	102	95 ♂	60	20	22,0	5
6.	98	104 ♂	60	20	28,0	6
7.	103	100 ♂	60	20	26,0	6
8.	51	81 ♂	30	20	8,1	7
9.	36	90 ♂	60	20	4,1	7
10.	100	115 ♂	60	20	39,0	7
11.	54	100 ♂	30	20	5,9	8
12.	83	134 ♂	20	37	40,0	5
13.	102	95 ♂	20	37	22,0	5
14.	85	106 ♂	20	37	20,0	6
15.	86	104 ♂	20	37	26,0	6
16.	87	140 ♂	20	37	15,2	7
17.	105	85 ♂	20	37	8,0	7
			210		32,0	
18.	88	134 ♂	20	37	20,0	8
			60		24,0	
19.	89	112 ♂	20	37	16,0	8
			60		22,0	
20.	106	125 ♂	20	37	18,0	8
			210		30,0	
21.	114	70 ♂	20	37	14,0	2 (junges Tier)
			210		44,0	
22.	116	72 ♂	20	37	28,0	2 „
			210		38,0	
Mittelwert:					23,9	

Tabelle III.

Ver- such Nr.	Tier Nr.	Gewicht g	Versuchs- dauer Minuten	Abnahme des zugesetzten Glykogens %
I. Gruppe mit Fluoridzusatz bei 20° C				
1.	55	100 ♀	30	23,9
2.	45	89 ♂	30	33,7
3.	46	110 ♂	30	29,1
4.	50	140 ♂	30	17,7
5.	53	110 ♂	30	14,4
6.	56	210 ♀	60	22,0
7.	59	260 ♀	60	24,0
8.	73	135 ♂	60	13,05
9.	74	145 ♂	60	20,8
10.	75	135 ♂	60	33,4
Mittelwert:				23,2
II. Gruppe mit Fluoridzusatz bei 37° C				
11.	76	145 ♂	20	18,0
12.	78	110 ♂	20	23,4
Mittelwert:				20,7
III. Gruppe ohne Fluoridzusatz bei 20° C				
13.	65	125 ♂	60	55,0
14.	71	175 ♀	60	70,0
15.	72	120 ♀	60	45,0
16.	77	115 ♂	60	56,0
Mittelwert:				56,5
IV. Gruppe ohne Fluoridzusatz bei 37° C				
17.	16	330 ♂	30	50,0
18.	18	300 ♂	30	55,5
19.	20	290 ♂	30	55,5
20.	79	135 ♂	20	43,2
Mittelwert:				51,5

Tabelle IV.

Ver- such Nr.	Tier Nr.	Ge- wicht g	Versuchs- dauer Minuten	Tempe- ratur ° C	Abnahme des zugesetzten Glykogens %	Zusätze	Tag nach Nebennieren- extirpation
1.	83	134 ♂	20	37	33,4	ohne Fluorid	5
2.	85	106 ♂	20	37	35,5	„	6
3.	86	104 ♂	20	37	39,2	„	6
4.	87	110 ♂	20	37	37,2	„	7
5.	88	134 ♂	20	37	31,0	„	8
6.	89	112 ♂	20	37	36,0	„	8
Mittelwert:					35,4		

Für jeden Versuch wurden nicht nur die in den Tabellen angegebenen Endwerte der Phosphorylierung ermittelt, sondern während der ganzen Dauer des Versuchs zu bestimmten Zeiten die Abnahme des anorganischen Phosphats in der Lösung bestimmt. Man erhält auf diese Weise Kurven über den zeitlichen Ablauf der Reaktion. Beispiele sind in den Figuren 1 und 2 für normale und nebennierenlose Tiere bei 20° C und in den Figuren 3 und 4 bei 37° C wiedergegeben. In diesen Abbildungen gibt die Ordinate die Abnahme des Phosphors in der Lösung in mg P pro 1 g Muskel an. Die Abbildungen entsprechen also den direkt in den Ansätzen bestimmten Phosphat-abnahmen.

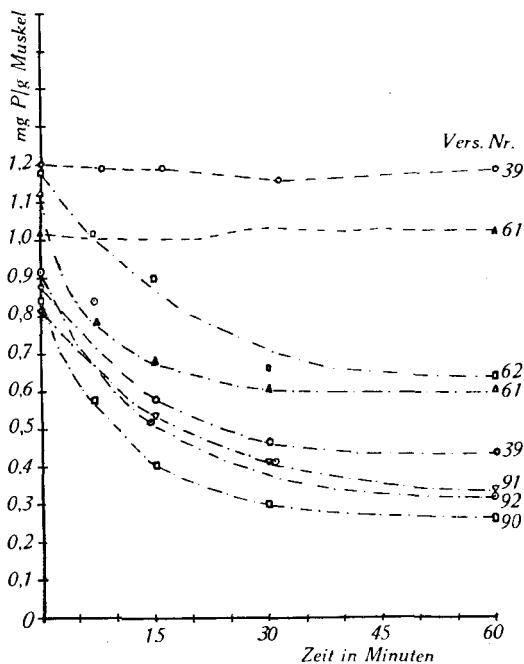


Fig. 1.
Normaltiere (20° C).
— Versuche. - - - Kontrollen ohne Glykogen.

Die als Kontrollen bezeichneten Versuche waren ebenso aufgestellt, jedoch ohne Glykogen. Hier findet keine P-Abnahme in der Lösung statt. Obwohl eine solche Kontrolle für die meisten Versuche aufgestellt wurde, führen wir nur einige Beispiele an.

Sowohl aus den Tabellen, wie besonders aus den Abbildungen geht deutlich hervor, dass der Phosphorylierungsprozess bei den nebennierenlosen Tieren verlangsamt ist und zwar im allgemeinen umso mehr, je längere Zeit seit der Adrenalektomie verstrichen ist. Der

Unterschied zwischen beiden Gruppen ist besonders deutlich, wenn man die Werte nach 20—30 Minuten vergleicht. In diesem Anfangsteil verlaufen die Kurven bei den normalen Tieren viel steiler als bei den adrenalektomierten und erreichen nach 20—30 Minuten bereits ihren Endwert.

In Figur 5 und 6 sind Versuche zusammengestellt, in welchen die Phosphorylierung mit Muskulatur von normalen sowie nebennierenlosen Tieren bei 37°C über längere Zeiten, $3\frac{1}{2}$ Stunden, beobachtet wurde, so wie das *Helve*¹⁾ getan hat. Es ist deutlich zu sehen, dass bei den normalen Tieren die Phosphorylierung in 20' bereits ihr Maximum erreicht hat, so dass der Wert auch in $3\frac{1}{2}$ Stunden nicht überschritten wird. Die Muskeln der nebennierenlosen Tiere phosphorylieren zwar auch, aber im Anfangsteil der Kurve wesentlich langsamer. Nach 20' ist der Prozess noch lange nicht zu Ende und erst nach $3\frac{1}{2}$ Stunden wird er größenordnungsgemäss dem Wert ähnlich, den man bei normalen Tieren schon nach 20' beobachtet.

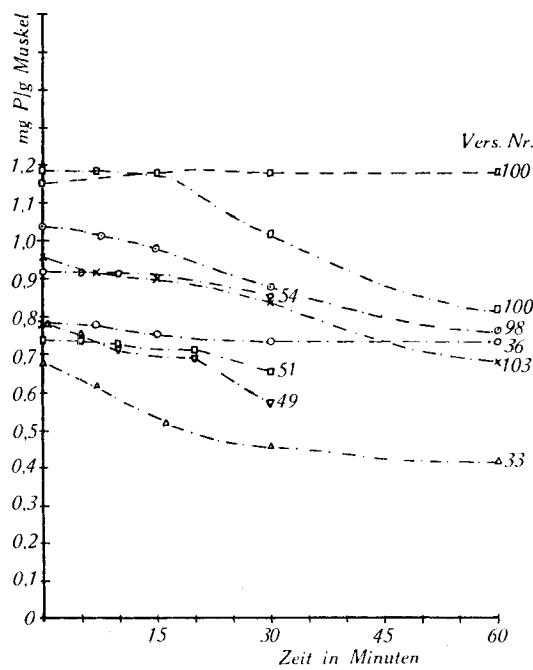


Fig. 2.
Nebennierenlose Tiere (20°C).
— Versuche. — Kontrolle ohne Glykogen.

¹⁾ O. E. Helve, I. c.

Es wurde dann ferner auch der Glykogenverbrauch durch diese Muskeln untersucht. Zuerst stellten wir fest, dass bereits der Zusatz von Natriumfluorid bei normalen Muskeln eine deutliche Hemmung des Glykogenverbrauchs gibt, wie das aus Tabelle III hervorgeht.

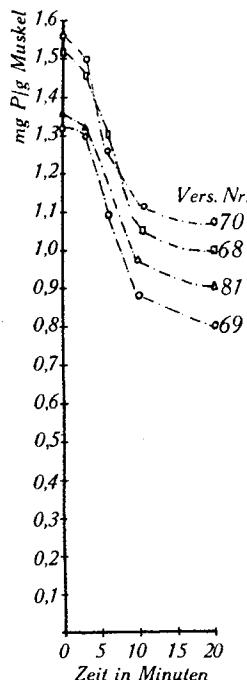


Fig. 3.

Normaltiere (37° C.).

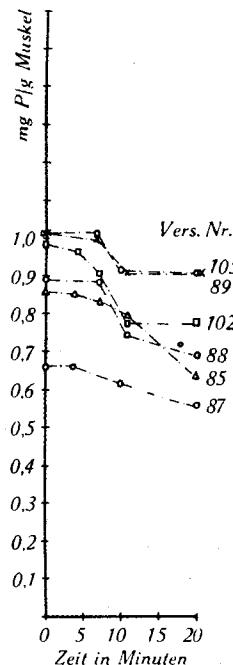


Fig. 4.

Nebennierenlose Tiere (37° C.).

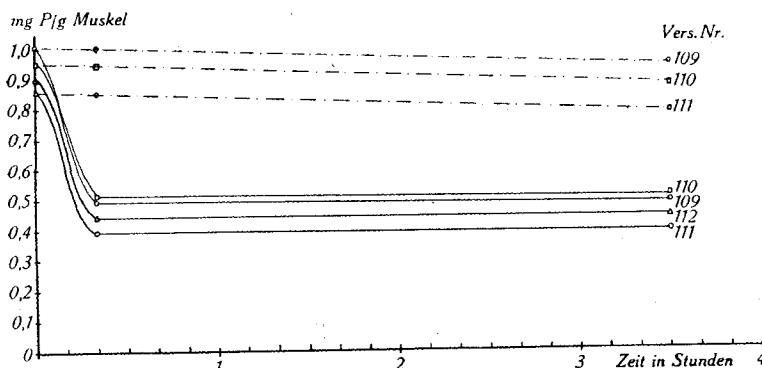


Fig. 5.

Normale Tiere (37° C.).

— Versuch. - - - Kontrollen ohne Glykogen.

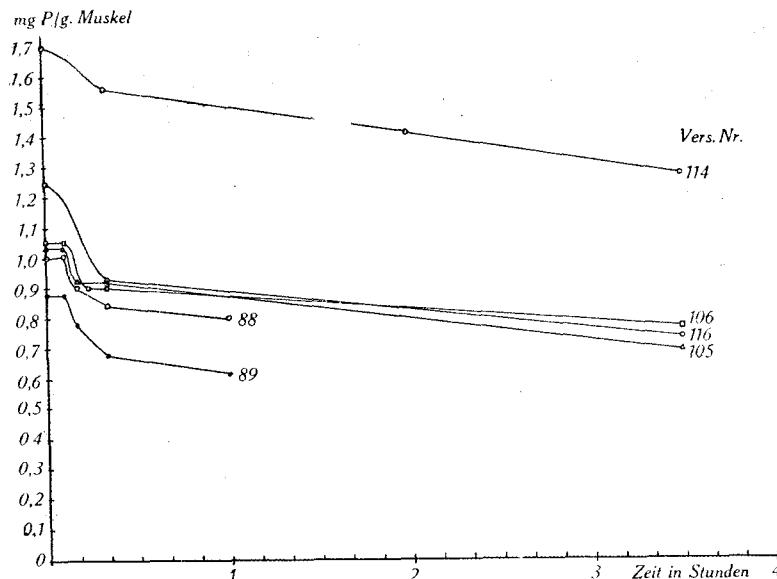


Fig. 6.
Nebennierenlose Tiere (37°C).

In Figur 7 und 8 ist auch der zeitliche Verlauf sowohl bei 20° wie bei 37°C wiedergegeben. Quantitativ besteht zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied, jedoch ist auch hier — wie zu erwarten — der Prozess bei 37°C wesentlich rascher. Der zeitliche Ablauf entspricht der Phosphatabnahme in der Lösung.

Zum Vergleich mit dem Glykogenabbau durch die Muskeln von adrenalektomierten Tieren eignen sich deshalb Versuche mit Fluoridzusatz nicht. Man kann jedoch diesen Vergleich in Versuchen ohne Fluoridzusatz durchführen. Das zeigt Tab. IV, welche mit den Versuchen der 4. Gruppe der Tabelle III zu vergleichen ist. Normale Muskeln verbrauchten dort im Mittel 51 % des zugesetzten Glykogens. Demgegenüber haben die Muskeln der 6 adrenalektomierten Tiere in Tab. IV nur 35,4 % Glykogenverbrauch.

Diskussion.

Die oben beschriebenen Versuche zeigen in eindeutiger Weise, dass bei normalen Tieren eine sehr rasche Veresterung von Glykogen mit anorganischer Phosphorsäure durch Muskel stattfindet, die bei 20°C schon nach längstens 30', bei 37°C nach längstens 20' zum grössten Teil beendet ist (Figur 1, 3, 5). Bei nebennierenlosen Tieren erwies sich der Ablauf sehr stark verlangsamt. Bei 20°C sieht man nach 30—60 Minuten und bei 37°C nach 20 Minuten eine gegenüber den Normalwerten deutlich verminderte Phosphatabnahme. Dann aber

geht die Phosphorylierung doch langsam weiter und nach $3\frac{1}{2}$ Stunden nähert sich diese stark den normalen Werten (Figur 2, 4 und 6).

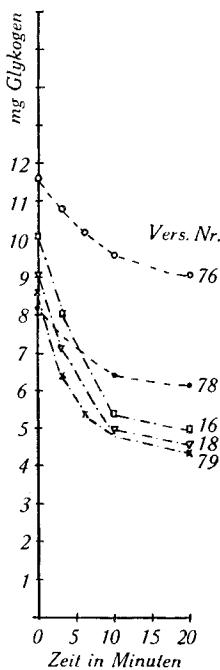


Fig. 7.

Normaltiere (37°C).

— mit Fluorid. - - - ohne Fluorid.

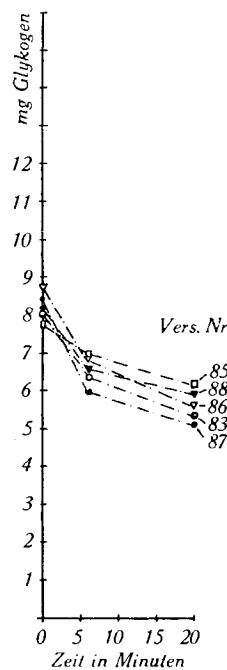


Fig. 8.

Nebennierenlose Tiere (37°C).

— mit Fluorid. - - - ohne Fluorid.

Arbeitet man bei 20°C und berücksichtigt die 60 Minuten-Werte, so findet man zwischen normalen und nebennierenlosen Tieren Unterschiede, wie das schon von Schumann, dessen Befund wir vollständig bestätigen, gefunden wurde. Dasselbe gilt auch für 37°C , sofern man, entsprechend dem schnelleren Ablauf der Reaktion, kürzere Zeiten für die Beobachtung wählt. Der Befund kann aber nicht mehr erhoben werden, wenn man bei 37°C nur sehr lange Zeiten ($3\frac{1}{2}$ Stunden) berücksichtigt. Dann kann man beim nebennierenlosen Tier auch schliesslich eine wesentliche Phosphatabnahme finden. Es ist daher nicht zulässig, Werte von normalen und nebennierenlosen Tieren zu vergleichen, die während $3\frac{1}{2}$ Stunden bei 37°C inkubiert waren, wie das Helve getan hat, da sich in dieser langen Zeit die Reaktionen ausgleichen.

In Figur 9 und 10 haben wir die Phosphorylierung in übersichtlicherer Weise graphisch so dargestellt, dass die Phosphorsäure-Aufnahme als Ausdruck der Glykogenveresterung in mg P/100 g zeitlich aufgetragen wurde. Die Kurven sind aus den Mittelwerten

der Versuche, entsprechend der Figur 1 bis 4, gebildet. Sie zeigen in besonders deutlicher Form die Verzögerung der Phosphoraufnahme nach Adrenalektomie.

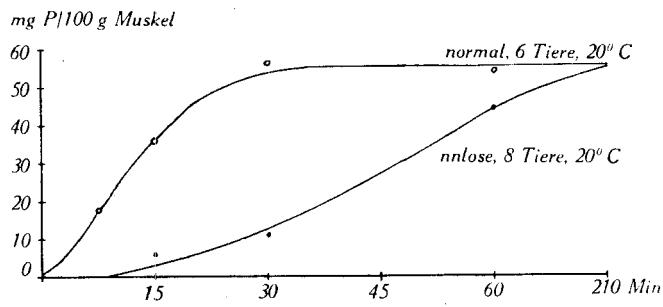


Fig. 9.

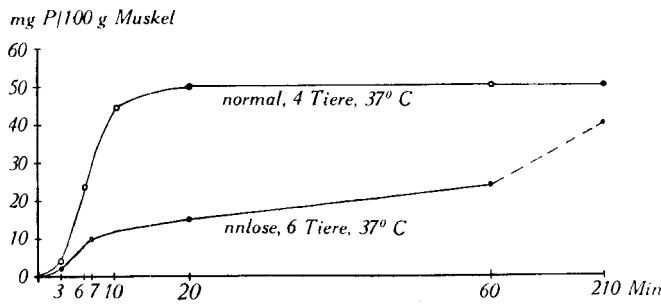


Fig. 10.

Man könnte vermuten, dass diese Reaktionsverzögerung auf dem Fehlen eines Co-Fermentes der eingangs erwähnten Phosphorylase beruht, welche den Veresterungsprozess von Glykogen mit anorganischem Phosphat bewirkt. *Kutscher und Wüst*¹⁾ haben mitgeteilt, dass nach Nebennierenexstirpation die alkalische Phosphatase der Niere und Darmschleimhaut vermindert ist. Sie haben die Vermutung ausgesprochen, dass das Nebennierenrinden-Hormon ein Teil der alkalischen Phosphatase sei. Weitere Beobachtungen sind jedoch nötig.

Für die Glykogenabnahme kann in gewissen Grenzen ebenfalls festgestellt werden, dass sie bei den nebennierenlosen Tieren *in vitro* verlangsamt ist. Diese Beobachtung lässt sich jedoch nicht deutlich demonstrieren, wenn Fluorid zu den Ansätzen gegeben wird, weil dieses den Prozess schon an sich verlangsamt und dadurch den Effekt des Nebennierenrinden-Ausfalls mehr oder weniger verdeckt. Da nun die Beobachtungen über die Phosphorylierung stets mit Fluoridzusatz gemacht werden müssen, damit der Phosphorsäure-ester nicht wieder abgebaut wird, so folgt, dass den beobachteten

¹⁾ *Kutscher und Wüst*, *Naturwiss.* **29**, 314 (1941).

Phosphorylierungseffekten stets nur die kleinen, bei Fluoridzusatz erhältlichen Glykogeneffekte entsprechen, dass aber tatsächlich der Phosphorylierungseffekt bei normalen Muskeln ohne Fluoridzusatz noch grösser wäre, entsprechend dem ohne Fluoridzusatz beobachteten grossen Glykogeneffekt.

Der Nachweis der starken Verlangsamung der Glykogenphosphorylierung durch Muskeln von adrenalektomierten Tieren ist ein direkter Beweis für die Richtigkeit der Auffassung, dass die grundlegende Störung nach Nebennierenmangel eine Verminderung der Phosphorylierungsprozesse ist. In diesem Fall ist die Glykogenphosphorylierung vermindert. Diese ist zwar ein Teil des Glykogenabbauprozesses, sie ist aber reversibel und es wird deshalb zu folgern sein, dass primär der Glykogenaufbau verlangsamt ist. Wir erinnern daran, dass die auffallendste Störung nach Nebennierenextirpation der fehlende Glykogenaufbau und, als Folge davon, die Adynamie der Muskeln ist. Während bisher nur indirekte Beweise für die Phosphorylierungstheorie der Nebennierenrindenfunktion vorhanden waren, ist dieser Beweis durch die vorliegenden Versuche nun erbracht.

Zusammenfassung.

1. Der Verlauf der Phosphorylierung von Glykogen mit anorganischem Phosphat durch quergestreifte Muskeln wird bei normalen und nebennierenlosen Ratten bei 20° und bei 37° C in vitro untersucht.
2. Die Phosphorylierung zeigt bei nebennierenlosen Tieren eine starke Verlangsamung des Ablaufs, umso mehr je längere Zeit nach der Adrenalektomie verlaufen ist.
3. Der Befund von *Schumann* wird bestätigt. Der Widerspruch zwischen seinen Versuchen und denen von *Helve* erklärt sich daraus, dass letzterer so lange Zeiten benutzte, dass die Unterschiede schliesslich verschwanden. Bei normalen Tieren ist die Phosphorylierung nach 20' bzw. 30' beendet. Nebennierenlose phosphorylieren in dieser Zeit bedeutend weniger. Die Phosphat-Aufnahme geht am 8. Tag von 50 bis auf 4 mg P/100 g herunter.
4. Die überlebenden Muskeln der nebennierenlosen Tiere zeigen auch einen verlangsamten Glykogenverbrauch. Es gelingt das nur in Versuchen ohne Vergiftung mit Natriumfluorid, weil letzteres selbst schon hemmend wirkt.