

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. K. ZEIGER).

Der Einfluß der Nebennierenentfernung auf die Leber der weißen Maus.

Von

WILLI MÜLLER.

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Dezember 1950.)

WOLF-HEIDEGGER und WALDMANN berichten 1942³⁶ über das vermehrte Auftreten silberpositiver Granula in den KUPFFERSchen Sternzellen von Ratten, bei welchen der Vitamin-C-Gehalt der Leber nach Nebennierenexstirpation weit unter die Norm abgesunken war. Unter diesen Umständen konnten sie der bei dem Versuch benutzten Methode von GIROUD-LEBLOND¹¹ zum histochemischen Nachweis von Vitamin C eine Spezifität nicht mehr zuerkennen. Sie führen deshalb ihre Befunde nicht auf ein vermehrtes Auftreten dieses Wirkstoffes in den KUPFFERSchen Sternzellen zurück, sondern bringen ihre Ergebnisse mit dem Auftreten anderer reduzierender Substanzen wie Nicotinsäureamid und Lactoflavin in Zusammenhang. Deuten schon diese Befunde auf eine tiefgreifende Änderung im Stoffwechselgeschehen der Leber infolge der veränderten Situation des hormonalen Systems, so lenkt die Tatsache, daß Mäuse und Ratten nach einzeitiger Entfernung beider Nebennieren in einem Teil der Fälle (es werden bis zu 90% angegeben³²) ohne auffällige Veränderung diesen Eingriff überstehen können, auf die Frage, in welchem Umfange sich am übrigen Organ, insbesondere den Drüsenzellen, bei einzeitiger oder zweizeitiger Nebennierenexstirpation charakteristische Veränderungen einstellen und wie diese zu deuten sind.

Material und Methodik.

70 adulten, weißen, männlichen Mäusen im Gewicht von 20—30 g wurden in der üblichen Weise von dorsal her beide Nebennieren teils einzeitig, teils zweizeitig mit einem Intervall von 2—14 Tagen entfernt. Nach dem Eingriff bestand das Futter aus Getreidekörnern, Brot und Wasser. Die Tiere wurden entweder mit Äther oder Leuchtgas getötet. Der Zeitpunkt der Tötung wurde unter Berücksichtigung der Erkenntnisse von FORSGREN²² nach Möglichkeit in den Vormittag oder Nachmittag verlegt, also in die Zeit zwischen assimilatorischer und sekretorischer Phase. Bei der Sektion wurde auf ektopische Nebennieren oder Nebennierenreste besonders geachtet. Die Lebern wurden gewogen, dann zum Teil zur quantitativen Vitamin-C-Bestimmung nach TILLMANS¹⁹ verarbeitet, zum Teil in Formol 1:4, *Bouin*, *San Felice* und Alc. abs. fixiert. Paraffinschnitte von 5—10 μ Dicke wurden mit Eisenhämatoxylin nach WEIGERT, Hämatoxylin-Eosin, Chromhämatoxylin-Phloxin¹³ und Besrschem Carmin gefärbt, Gefrierschnitte von

10 μ Dicke mit Sudanschwarz, Sudan III und Nilblausulfat. Weiterhin wurden verschiedene Reaktionen zum Pigmentnachweis sowie die Giroud-Leblond-Reaktion durch Einlegen von Stücken in die saure Silbernitratlösung²⁴ durchgeführt. Zum Nachweis der Ribonucleinsäuren an Paraffinschnitten diente die Methode von BRACHET⁶, Färbung mit Methylenblau-Eosin¹⁰ nach Ribonucleasebehandlung und die Gallocyanin-Chromalaun-Färbung nach LAGERSTEDT¹⁸. Die Verfahren wurden, wenn keine besondere Angabe, nach ROMEIS²⁴ durchgeführt.

Befunde.

Mit der Methode von GIROUD-LEBLOND erhielt ich die gleichen Ergebnisse, wie sie von WOLF-HEIDEGGER und WALDMANN für die Leber der Ratte beschrieben wurden. Die KUPFFERSchen Sternzellen sind bis in ihre Ausläufer hinein mit schwarzer Granula erfüllt. Parallelgehende quantitative titrimetrische Bestimmungen an Lebermaterial von den gleichen Tieren zeigten wie bei WOLF-HEIDEGGER und WALDMANN ein deutliches Absinken des Vitamin-C-Spiegels (Tabelle 1). Während als Normalgehalt 27—29 mg je 100 g Leber ermittelt wurden, fanden sich bei den operierten Tieren stets Werte unter 20 mg. *Es kann sich also auch bei den Befunden an adrenaletomierten Mäusen nicht um einen spezifischen Nachweis von vermehrtem Vitamin C handeln.*

Tabelle 1.

Tier-Nr.	Überlebenszeit in Tagen nach der 2. Operation	Bemerkungen	Vitamin-C-Gehalt in mg ¹ je 100 g Leber	Lebergewichte in % des Gesamtgewichtes	Milzgewichte in % des Gesamtgewichtes	Füllungszustand der Gallenblase
M 31	—	Kontrolltier	29,6	3,9	0,61	voll
M 25	—	„	27,9	5,6	0,47	voll
M 33	8	Scheinooperation	27,6	4,3	0,30	voll
M 28	2	Adynamisch zugrunde gegangen	17,0	5,7	1,37	leer
M 26	4	dgl.	—	3,4	0,80	leer
M 21	5	„	19,8	6,6	1,09	leer
M 42	6	„	—	5,7	1,15	leer
M 24	14	„	15,63	8,2	2,86	leer
M 54	27	getötet	56,2	6,9	—	voll
M 62	45	„	41,0	4,7	0,77	voll
M 37	51	„	56,2	6,4	0,82	voll
M 69	55	„	40,6	6,2	0,63	voll
M 47	61	„	37,5	6,8	1,66	voll
M 49	67	„	33,1	5,3	0,93	voll

¹ Mittelwert aus 6 Einzelmessungen.

Während jedoch WOLF-HEIDEGGER und WALDMANN in ungefärbten bzw. nur mit Methylenblau leicht angefärbten Präparaten Pigment nicht gesehen haben, was möglicherweise mit der Alkoholfixierung ihres Materials zusammenhängt, konnte ich *in den KUPFFERSchen Sternzellen deutlich braune bis goldgelbe Pigmentkörnchen* beobachten

(Abb. 1). Weder der Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure, noch der von Natronlauge (40%) oder von Alc. abs. oder Aceton rief in Gefrierschnitten von frischen unfixierten Lebern eine Veränderung an

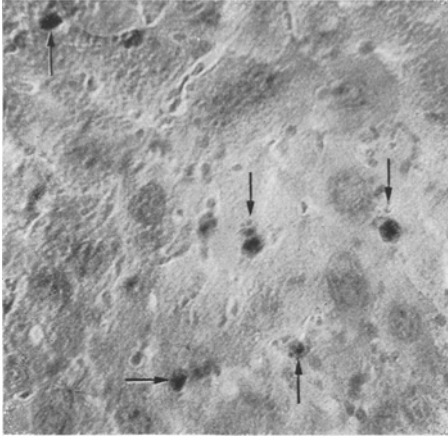


Abb. 1. Leber M 4 (9 Tage). Formol, Kernechtrot, Phasenkontrast. Außer den Kernen treten mit dunklem Pigment beladene KUPFFERSche Sternzellen hervor (Pfeile).

diesen Körnchen hervor. Mit den Fettfarbstoffen Sudan-schwarz, Sudan III und Nilblausulfat ließen sie sich in typischer Weise anfärben. Die Pigmentgranula ist gomoripositiv, d. h. bei Färbung mit Chromhämatoxylin erscheinen sie schieferblau (Abb. 2). Die Dopareaktion fiel positiv aus, der Eisennachweis negativ. Wurde den Tieren für einige Tage vor dem Eingriff in genügenden Mengen subcutan Trypanblau angeboten, so trat in kürzester Zeit der Tod ein.

Bei diesen Tieren boten die KUPFFERSchen Sternzellen das übliche Speicherbild ohne Pigmenteinlagerungen. Bei längerer Überlebenszeit findet sich kein Pigment

Bei diesen Tieren boten die

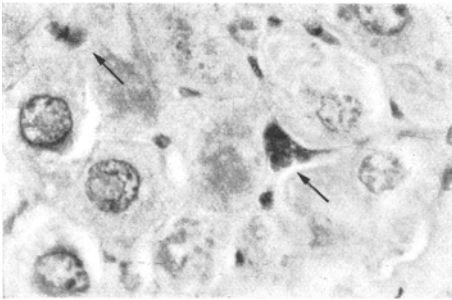


Abb. 2. Leber M 5 (10 Tage) Bouin, Chromhämatoxylin-Phloxin. Gomoripositive KUPFFERSche Sternzelle (Pfeile). Beachte die Kernblasen.

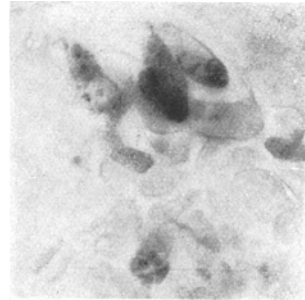


Abb. 3. Leber M 6 (22 Tage) Formol, Nilblausulfat. Pigmenthaltige Zellen in einem Infiltrationsherde.

in den Sternzellen. Lediglich in den periportalen Zellwucherungen, die regelmäßig beobachtet wurden, liegen mit Pigment beladene Zellen (Abb. 3).

Neben dem Pigmentbefund in den Sternzellen fielen *Veränderungen in den Drüsenzellen der Leber* auf. *Ihre Kerne sind erheblich größer und weichen in ihrer Form bedeutend von der Norm ab.* Den Unterschied der

Zell- und Kerngröße zeigen Abb. 4 und 5. Neben den üblichen gleichmäßig runden Kernen treten in großer Zahl solche hervor, die oval oder unregelmäßig geformt sind. Sehr viele Kerne enthalten verschiedene

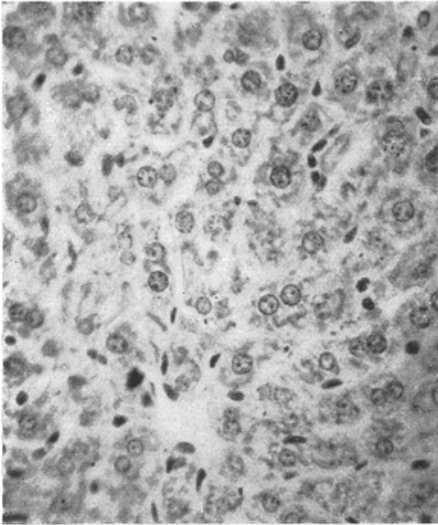


Abb. 4.

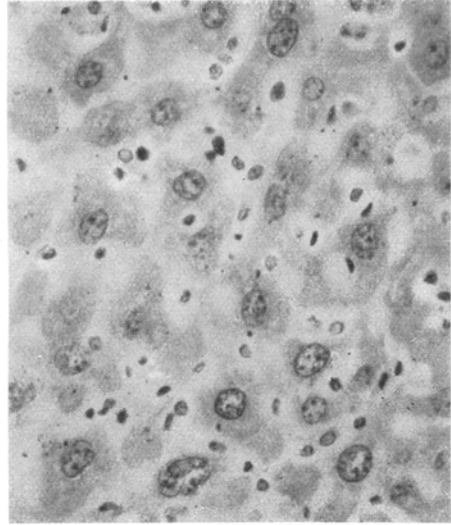


Abb. 5.

Abb. 4. Leber M 31 (Kontrolltier) und Abb. 5 Leber M 9 (4 Tage) Bouin, Gallcyanin-Chromalaun. Mikrophoto und Reproduktion in genau gleichem Maßstab. Beacht bei Abb. 5 neben der Kerngröße und den Kerneinschlüssen die Weite der Sinusoiden

große blasige Einschlüsse, deren Ausschleusung in das Cytoplasma auf Grund mannigfaltiger Übergangsbilder wahrscheinlich ist (Abb. 6). Weiterhin läßt sich eine große Zahl zweikerniger Zellen beobachten, sowie zahlreiche in amitotischer Teilung begriffene Kerne. Wegen der Formunregelmäßigkeit der Kerne wurde von einer genauen Volumbestimmung Abstand genommen. Nur die

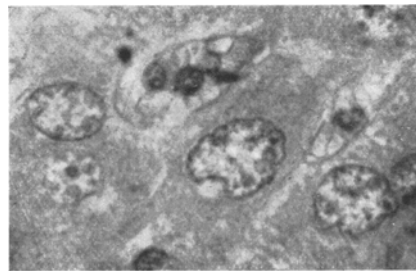


Abb. 6. Leber M 3 (7 Tage). Bouin, Hämatoxylin-Eosin. Ausschleusung einer Kernblase in das Cytoplasma.

Durchmesser von je 300 noch einigermaßen runden Kernen wurden gemessen und in Größenklassen eingeordnet, die um je 10 Mikrometerteile differieren (Abb. 7). Der Glykogennachweis nach BEST bot da zu erwartende Bild: äußerst geringe Mengen, unregelmäßig in wenigen Zellen verteilt. Auffällig ist weiterhin die starke Abnahme basophile Substanzen im Cytoplasma, wie in Abb. 5 zum Ausdruck kommt. In manchen Zellen treten sudanschwarze Substanzen in Form feinste

Körnchen auf. Die Weite der Sinusoide, die mit Erythrocyten strotzend gefüllt sind, ist auffällig. In den schon erwähnten periportalen Zellwucherungen finden sich nicht nur Pigmentzellen, sondern auch degenerierte Leberzellen, die häufig von Rundzellen umgeben sind. Derartige Infiltrate treten aber auch innerhalb der Läppchen auf. Ein wichtiger Befund scheint mir noch der Füllungszustand der Gallenblase zu sein. Bei Tieren, die unter dem Bild einer Adynamie zugrunde gegangen waren, fand ich in jedem Falle eine schlaife leere Blase.

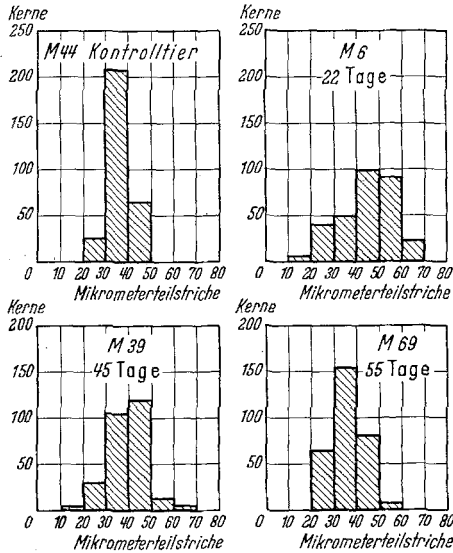


Abb. 7. Kerngrößen in den Drüsenzellen der Leber. Es sind die Verhältnisse bei 4 Tieren dargestellt. Auf der Ordinate ist die Zahl der Kerne, auf der Abszisse sind die Größenklassen aufgetragen. Die Zahl der Tage bezieht sich auf die Überlebenszeit nach der 2. Operation.

Die geschilderten Befunde beziehen sich auf Tiere, die den Eingriff nicht überstanden hatten. Die übrigen Tiere wurden 30 Tage oder später getötet. Hier hat sich das Verhältnis der Kerngrößen zwar dem Bilde bei den Normaltieren angeglichen, doch sind immer noch mehr, sowohl größere wie kleinere Kernklassen um den Mittelwert gruppiert als der Norm entspricht (Abb. 7).

Die geschilderten Befunde beziehen sich auf Tiere, die den Eingriff nicht überstanden hatten. Die übrigen Tiere wurden 30 Tage oder später getötet. Hier hat sich das Verhältnis der Kerngrößen zwar dem Bilde bei den Normaltieren angeglichen, doch sind immer noch mehr, sowohl größere wie kleinere Kernklassen um den Mittelwert gruppiert als der Norm entspricht (Abb. 7).



Abb. 8. Leber M 39 (45 Tage). Bouin, Eisen-Hämatoxylin nach WEIGERT. Gestörte tripolare Mitose.



Abb. 9. Leber M 39 (45 Tage). Formol, Hämatoxylin-Eosin. Mitose mit Chromosomenbruchstücken in jeder Spindel.

Kernblasen finden sich seltener, ebenso Kernverformungen und Amitosen. Dafür sind Mitosen keine Seltenheit. Neben normalen Mitosestadien findet man gestörte pluripolare Mitosen und Chromosomenabsprengungen (Abb. 8 und 9).

Der Glykogengehalt ist normal. Bei Zellen mit wenig Glykogen findet man dieses oft um kleine Vacuolen angesammelt. Vereinzelt lassen sich

glykogenhaltige Kernblasen oder der Übertritt von Glykogen aus dem Kern in das Zellplasma feststellen. Die basophile Substanz des Cytoplasma ist teils regelmäßig verteilt, teils gehäuft vorzufinden. Die

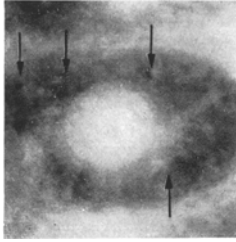


Abb. 10. Leberzelle M 39 (45 Tage). Formol, Sudanschwarz. Sudanschwarzpositive Substanz, teils als Tröpfchen, teils als Halbmond (Pfeile), um sudanschwarznegative Gebilde.

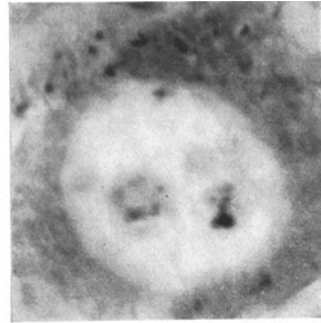


Abb. 11. Leberzelle M 69 (55 Tage). Formol, Sudanschwarz. Kern hell, Cytoplasma dunkler. Sudanschwarzpositive Substanz in nucleolären Kernblasen. Im Cytoplasma der Zelle vereinzelte sudanschwarze Tröpfchen.

Behandlung mit Ribonuclease zeigt, daß es sich um ribonucleinsäurehaltiges Eiweiß handelt. Reichlicher ist der Gehalt an *sudanschwarz*-

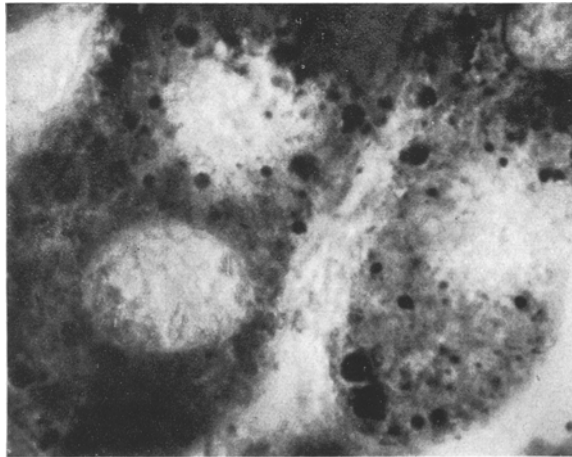


Abb. 12. Leber M 34 (39 Tage). Formol, Sudanschwarz. Zahlreiche kleinere und größere sudanschwarzpositive Tröpfchen im Cytoplasma der Drüsenzellen, links eine zweikernige Zelle.

positiver Substanz. In manchen Zellen liegt diese als kleine tröpfchenförmige Aggregate in Kernnähe; mitunter finden sich, regellos im Cytoplasma, kleinste Tröpfchen, die um ein größeres sudanschwarznegatives rundes Gebilde gelagert sind. Häufig liegt die sudanpositive Substanz wie ein Halbmond einem solchen an (Abb. 10). In den mit reichlich

Glykogen beladenen Zellen fand ich sudanschwarzpositive Substanz im Plasmasaum zwischen den Glykogenschollen, außen an der Kernmembran, sogar in nucleolären Kernblasen (Abb. 11). Im Cytoplasma anderer Zellen treten regellos zahlreiche kleinere und größere Tropfen dieser Substanz auf (Abb. 12). Diese lipoidhaltigen Zellen liegen bevorzugt in der Lappchenperipherie. Doch finden sich mitunter solche Zellen auch in der Nähe der Zentralvene. Bei Tieren mit längerer Überlebenszeit ist der Gehalt an lipoidhaltigen Zellen spärlicher geworden. Einzelne Zellen oder kleinere Gruppen treten dann scharf hervor (Abb. 13). Die Untersuchung im polarisierten Lichte zeigte in den Leberzellen doppeltbrechende Substanzen. Die Infiltrationsherde enthalten Leberzellen mit noch runden hellen Kernen und sehr wenig basophiler Substanz.

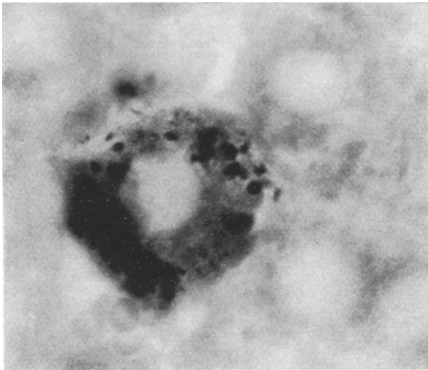


Abb. 13. Leber M 69 (55 Tage), Formol, Sudanschwarz. Vereinzelte, mit reichlich sudanschwarzpositiver Substanz erfüllte Leberzelle.

Die Gallenblasen der Tiere mit längerer Überlebenszeit waren prall mit Galle gefüllt. Der Vitamin-C-Spiegel der Leber zeigte hier einen ganz auffälligen Anstieg; die Werte liegen hoch über dem Normalgehalt (vgl. Tabelle 1). Die Gewichte der Lebern, ausgedrückt in Prozent des Gesamttiergewichtes, sind relativ konstant. Die Tiere mit längerer Überlebenszeit nahmen nach der 2. Operation fortlaufend, wenn auch unregelmäßig, zu.

Die Gallenblasen der Tiere mit längerer Überlebenszeit waren prall mit Galle gefüllt. Der Vitamin-C-Spiegel der Leber zeigte hier einen ganz auffälligen Anstieg; die Werte liegen hoch

über dem Normalgehalt (vgl. Tabelle 1). Die Gewichte der Lebern, ausgedrückt in Prozent des Gesamttiergewichtes, sind relativ konstant. Die Tiere mit längerer Überlebenszeit nahmen nach der 2. Operation fortlaufend, wenn auch unregelmäßig, zu.

Deutung der Befunde.

a) KUPFFERSche Sternzellen. WOLF-HEIDEGGER und WALDMANN deuten ihre Befunde, allerdings bei Ratten, als das Ergebnis einer Silberreduktion in den Sternzellen, die nicht nur durch Vitamin C, sondern auch durch Nicotinsäureamid und Lactoflavin infolge einer Unterbrechung der oxydoreduktiven Stoffwechselvorgänge durch Störung im Phosphorylierungszyklus hervorgerufen wird^{35, 36}. Es ist auch wenig wahrscheinlich, daß die Fermente der Zellatmung für die Reduktion als auslösende Faktoren in Frage kommen, da in letzter Zeit Tipton³¹ ein Absinken der Cytochromoxydaseaktivität und einen Konzentrationsabfall von Cytochrom c in der Leber der adrenaletomierten Ratte feststellen konnte. Weiterhin berichten BEGG und REYNOLDS⁵ über ein Absinken der Katalaseaktivität in der Leberzelle der Ratte nach Nebennierenentfernung. Bei der nebennierenlosen Maus wird die

Reduktion vorwiegend an einem oder durch ein Pigment verursacht. Ob dieses Pigment von einheitlichem Charakter oder von komplexer Natur ist, mag dahingestellt bleiben. Auf die komplexe Natur deutet die Sudanophilie und die positive Dopareaktion dieser Gebilde. Bestimmt jedoch handelt es sich um kein hämoglobinogenes Pigment, wie man aus dem negativen Ergebnis der Eisenreaktion schließen darf. Neuere Befunde²⁸ erteilen dem Vitamin C eine bedeutende Rolle im Pigmenthaushalt. Durch seine stabilisierende Wirkung hemmt es die oxydative Bildung von melanoiden Pigmenten. Man wird hier folgende Verkettung vermuten dürfen: Exstirpation der Nebennieren, daran gekoppelt das Absinken des Vitamin-C-Spiegels und als dessen Folge Wegfall des Oxydationsschutzes und Entstehung von Pigment. Eine weitere Frage ist die nach der Herkunft des Pigmentes. In den Drüsenzellen der Leber wurde es hier in keinem Falle beobachtet. Hingegen zeigte die Untersuchung anderer Organe den Zerfall spezifischer Zellen und das massenhafte Auftreten von Pigment. Hier sei an die Arbeiten von COHEN und NISMAN⁸ über die Entstehung der Melanine aus Aminosäuren und Aminen erinnert. WOLF-HEIDEGGER und WALDMANN weisen auf die Fähigkeit von Pigmenten aus der Melaninreihe das Giroud-Leblond-Reagens reduzieren zu können hin³⁵. Schließt man sich der von SCHWENK²⁶ in jüngster Zeit wieder betonten Auffassung von der histiocytären Natur der KUPFFERSchen Sternzellen an, so darf man annehmen, daß in den Sinusoiden neben typischen Sternzellen auch noch eingewanderte histiocytäre Elemente vorkommen. Wahrscheinlich erfolgt in den Infiltrationsherden, sowohl in den periportalen wie in den lobulären der Abbau dieses, man wird vorsichtig sagen dürfen, Abnutzungspigmentes.

Bemerkenswert ist das Verhalten der Milzgewichte: Normaltiere zeigten im Durchschnitt ein Milzgewicht von 0,52% des Gesamttergewichtes, kurz überlebende Tiere 1,44% und die, welche den Verlust der Nebennieren ohne Auffälligkeit überstanden, 0,65% (jeder Durchschnitt aus 7 Tieren, vgl. Tabelle 1). Der auffällig rasch eintretende Tod bei den Tieren, deren reticulo-endotheliales (-histiocytäres) System durch längeres Trypanblauangebot ausgelastet war, ist wohl so zu erklären, daß eben durch die Blockierung dieses Systems der Abbau des Abnutzungspigmentes nicht erfolgen konnte. Es liegt hier also sozusagen eine tödliche Intoxikation vor. PUTSCHKOV und KRANNOV²³ sprechen von einer künstlichen Vergiftung nach Nebennierenausfall.

b) Drüsenzellen. Die synoptische Betrachtung der Leberzellveränderungen und der übrigen Befunde (Überlebenszeit, Vitamin-C-Spiegel, Füllungszustand der Gallenblase) läßt wenig Zweifel darüber, daß die Leber in einem innigen Zusammenhange mit dem Hormonhaushalt steht

Die anfängliche Vergrößerung der Kerne, das Auftreten von Kernblasen, die unregelmäßig verformten Kernmembranen, die Ausschleusung von Kerninhalt, alle diese Veränderungen stellen die morphologische Manifestation einer erhöhten Tätigkeit des Leberzellkernes dar. Wie andere Beobachter³ konnte ich feststellen, daß das Auftreten von nucleolären Kernblasen und der Schleusenmechanismus vornehmlich nur bei Großkernen zu finden ist, eine Tatsache, die ich gleichfalls mit der Verschlechterung des Verhältnisses von Kernvolumen und Kernoberfläche erklären möchte. Es muß offen bleiben, ob es sich bei dem Auftreten von Großkernen um die Vermehrung einer Größenklasse höherer Ordnung handelt. Möglicherweise spielt auch die nach dem Nebennierenverlust einsetzende Fraßunlust der Tiere mit zwangsläufiger Eiweißverarmung eine auslösende Rolle. So beschreibt STOWELL³⁰ bei ernährungsbedingter Eiweißverarmung eine Zunahme der Kerngröße um 50%. Die Glykogenverarmung resultiert bekanntlich aus dem Ausfall der Glucosteroide der Nebennierenrinde^{14, 25, 27, 33}. Der spärliche Gehalt an ribonucleinsäurehaltigem Eiweiß im Cytoplasma ist wohl neben der verminderten Nahrungsaufnahme mit der Rolle der Rindenhormone im Proteinmetabolismus in Zusammenhang zu bringen²⁵. LAGERSTEDT¹⁸ erhielt einen gleichen Befund bei seinen Hungerexperimenten. Die auffallende Zunahme an kleinen Kernen (vgl. Abb. 7) erklärt sich aus dem häufigen Auftreten von Amitosen. Diese Erscheinung wird bei funktioneller Belastung der Leber verschiedenster Art gefunden, wie schon PFUHL mit anderen Untersuchern²² angibt. In letzter Zeit fand ALLAN² bei Kaninchen nach Oestradiol- und Progesterongabe bis zu 58% zweikernige Leberzellen; STERNHEIMER²⁹ sah 96 Std nach einer einzigen Thyroxininjektion eine Zunahme der zweikernigen Zellen.

Die eben besprochenen Befunde beziehen sich vornehmlich auf Tiere, die an dem Verluste der Nebennieren zugrunde gegangen waren. Die Befunde bei den überlebenden Tieren, die aus voller Vitalität heraus getötet wurden, zwingen zu der Annahme, daß hier die ausgefallenen Hormone irgendwie ersetzt wurden. Auffallend ist das Auftreten des doppeltbrechenden Lipoids. Die Befunde der Lipoidentstehung im Kernraum und im Cytoplasma möchte ich ohne speziellere cytologische Untersuchung mit keinem Zellorganell in Verbindung bringen. Die Glykogen- und Ribonucleotidzunahme spricht für eine Normalisierung des Zellstoffwechsels. In gleicher Weise läßt sich die Angleichung des Kerngrößendiagramms an die Norm deuten. Das Auftreten der Mitosen weist auf Regenerationsprozesse²². Die Zellen in den Infiltrationsherden mit sehr wenig Ribonucleotid sind sicher erschöpfte Zellen.

Die längere Überlebenszeit eines Teiles der adrenalektomierten Tiere scheint von verschiedenen Bedingungen abhängig zu sein. *In jedem*

Falle wurde nach ektopischen Nebennieren oder Nebennierenresten sorgfältig gesucht. Ich konnte derartiges nicht finden. Es ist auch bekannt, daß Mäuse nach zweizeitiger Adrenalektomie, gleichgültig wieviel Zeit zwischen den Operationen liegt, den Eingriff ohne auffällige Veränderung überstehen³². Allerdings möchte ich mit anderen^{20, 22} annehmen, daß die Länge des Intervalls auch bei Mäusen eine gewisse Rolle spielt. Bei meinen Versuchen bei einzeitiger Exstirpation überlebte nur 1 Tier. Wir müssen wohl annehmen, daß hier kompensatorisch ein anderes Organ die Rolle der ausgefallenen Drüsen übernimmt, da nach unvollständiger Exstirpation kleinste Restbestände von Nebennierenrinde genügen, um Ausfallserscheinungen hintanzuhalten. *Die histologischen Befunde in den Leberzellen vor allem das Auftreten doppeltbrechender, sudanophiler Substanz deutet auf ein Lipoid von Cholesterincharakter.* Es ist wohl naheliegend, damit die Füllungszustände der Gallenblasen in Zusammenhang zu bringen. Denkt man weiter an die strotzend vollen Lebersinusoiden, ein Befund, der schon von älteren Beobachtern erhoben worden ist^{4, 15}, und den Gehalt der Erythrocyten an Cholesterin, so erscheint es verlockend anzunehmen, daß an Stelle der Bildung von Galle alles verfügbare Cholesterin zur Synthese von Steroidhormonen herangezogen wird, vorausgesetzt, daß man auf die Theorie der Steroidhormonsynthese von REICHSTEIN Bezug nimmt. Bekannt ist²⁵, daß in der Leber ein Abbau der Steroidhormone erfolgt. Möglicherweise ist dieses vielseitige Organ auch zur Synthese befähigt. Auffällig ist in diesem Zusammenhang noch der hohe Vitamin-C-Spiegel der Leber. Sicher spielt dieses Vitamin, sei es zur Synthese oder zur Stabilisierung von Hormonen, eine bedeutende Rolle. Man denke nur an die Kopplung von Hormongehalt und Vitamin-C-Spiegel in der Nebennierenrinde^{12, 28}. Vielleicht spielt gerade die bekannte Tatsache, daß Mäuse in der Lage sind, sehr gut Vitamin C synthetisieren zu können, eine entscheidende Rolle für die Unwirksamkeit der Nebennierenentfernung. Bereits von DEANE und KIBBIN⁹ wurden Lipide in der Leber beobachtet, die bei den üblichen histochemischen Prüfungen³⁷ auf Ketosteroide ein positives Ergebnis zeigten. Diese Tiere hatten für längere Zeit als Kontrollen in einem Diätversuch einen Zusatz an Pantothenensäure erhalten. Der Befund wird von ihnen notiert, ohne auf die Genese einzugehen. Bei den Tieren mit pantothenensäurefreier Diät wurde ein negativer Ausfall des Ketosteroidnachweises an der Nebenniere beobachtet. Daß die Leber zur Steroidhormonsynthese befähigt sein dürfte, zeigt auch die Untersuchung von HELLER¹⁶. Er machte es sehr wahrscheinlich, daß die Inaktivierung von wenig aktivem Oestron in der Leber erst über die Reduktion zu aktivem Oestradiol abläuft. Die Möglichkeit einer kompensatorischen Leistung der Leber scheint also nicht undiskutabel. Möglicherweise erklären sich die Chromosomenabsprengungen bei den

Mitosen auch in diesem Sinne. Schon v. MÖLLENDORF²¹ stellt bei seinen Mitosestudien an Fibrocytenkulturen fest, daß Desoxy- und Corticosteron in einer bestimmten Konzentration in erhöhtem Maße zu Chromosomenabsprengungen führen. Doch kann man wohl hier von einer Vermutung sprechen, da alle Nachweisreaktionen für C₁₇-Ketosteroide nicht eindeutig und unspezifisch zu sein scheinen, wie in den Arbeiten von CLAESSION und HILLARP, und ALBERT und LEBLOND^{1, 7} gezeigt wird. Die vorliegende Untersuchung soll durch chemisch-physiologische und biologische Befunde vervollständigt werden.

Zusammenfassung.

1. Nach Entfernung der Nebennieren bei weißen Mäusen treten in den KUPFFERSchen Sternzellen Pigmentgranula auf, deren histochemisches Verhalten sie mit großer Wahrscheinlichkeit in die Reihe der Melanine verweist. Das parallelverlaufende Absinken des Vitamin-C-Spiegels in der Leber zeigt, daß die positive Reaktion auf Vitamin C nach GIROUD-LEBLOND hier unspezifisch ist.

2. In den Drüsenzellen der Leber machen sich charakteristische Veränderungen an den Zellkernen und im Cytoplasma bemerkbar, die nach längerer Überlebenszeit wieder abklingen. Auffällig dabei ist das Auftreten sudanschwarzpositiver, doppeltbrechender Lipide in einem Teil der Zellen und der Anstieg des Vitamin-C-Spiegels der Leber weit über die Norm.

3. Es wird die Frage einer kompensatorischen Leistung der Leber bei Ausfall der Nebennierenrindenhormone besprochen.

Literatur.

- ¹ ALBERT, S., and C. P. LEBLOND: *Endocrinology* **39**, 386 (1946). — ² ALLAN, J. C.: *Endocrinology* **34**, 50 (1944). — ³ ALTMANN, H. W.: *Z. Naturforschg* **4b**, 138 (1949). — ⁴ BANTING, F. G., and S. GAIRNS: *J. of Physiol.* **77**, 100 (1926). — ⁵ BEGG, R. W., and E. F. REYNOLDS: *Science (Lancaster, Pa.)* **111**, 721 (1950). — ⁶ BRACHET, J.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 88 (1940). — ⁷ CLAESSION, L., and A. HILLARP: *Acta Anat.* **3**, 109 (1947). — ⁸ COHEN, G. H., et B. NISMAN: *Bull. Soc. Chim. biol.* **29**, 265 (1947). — ⁹ DEANE, HELEN W., and J. M. MCKIBBIN: *Endocrinology* **38**, 385 (1946). — ¹⁰ DEMPSEY, E. W., and M. SINGER: *Endocrinology* **38**, 270 (1946). — ¹¹ GIROUD, A.: *L'acide ascorbique dans la cellule et les tissus. Protopl. Monogr.*, Bd. 16. 1938. — ¹² GIROUD, A., N. SANTA u. a.: *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 100 (1940). — ¹³ GOMORI, G.: *Amer. J. Path.* **17**, 395 (1941). — ¹⁴ GRATAN, J. F., and H. JENSEN: *J. of biol. Chem.* **135**, 511 (1940). — ¹⁵ HARTMANN, F. A., C. G. MCARTHUR, W. E. HARTMANN and J. J. McDONALD: *J. of Phys.* **81**, 244 (1927). — ¹⁶ HELLER, CARL G.: *Endocrinology* **26**, 619 (1926). — ¹⁷ KÜHL, G.: *Pflügers Arch.* **215**, 277 (1927). — ¹⁸ LAGERSTEDT, ST.: *Acta Anat. Suppl.* **9** (1949). — ¹⁹ LAQUER, FRITZ: *Die Vitamine B₁ und C in Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von E. ABDERHALDEN*, Bd. V, 3, B, 2. 1930. — ²⁰ MARINE, D., and E. J. BAUMANN: *J. of Physiol.* **81**, 86 (1927). — ²¹ MÖLLENDORF, W. v.: *Z. Zellforschg* **32**, 35 (1943). — ²² PFUHL, W.: *Die Leber in Handbuch der mikro-*

skopischen Anatomie des Menschen, Bd. 5/2. 1932. — ²³ PUTSCHKOW, N. W., u. W. W. KRANNOV: Pflügers Arch. **220**, 44 (1928). — ²⁴ ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik, 15. Aufl. München 1948. — ²⁵ SELYE, H.: Textbook of Endocrinology. Montréal 1948. — ²⁶ SCHWENK, A.: Ärztl. Forschg **4**, 485 (1950). — ²⁷ STEPP, W.: Endokrinol. **26**, 249 (1949). — ²⁸ STEPP, W.: Endokrinol. **26**, 139 (1949). — ²⁹ STERNHEIMER, R.: Endocrinology **25**, 601 (1939). — ³⁰ STOWELL, E.: Cancer (N. Y.) **2**, 121 (1949). — ³¹ TIPTON, S. R.: Endocrinology **34**, 181 (1944). — ³² TRENDLENBURG, P.: Die Hormone, Bd. I. Berlin: Springer 1929. — ³³ VENNING, ELEANOR, H., V. E. KAZMIN and J. C. BELL: Endocrinology **38**, 79 (1946). — ³⁴ WALLRAFF, J., u. M. BEDNARA-SCHÖBER: Z. mikrosk.-anat. Forschg **51**, 581 (1942). — ³⁵ WOLF-HEIDEGGER, G., u. H. WALDMANN: Z. Vitaminforschg **12**, 1 (1942). — ³⁶ WOLF-HEIDEGGER, G., u. H. WALDMANN: Z. Vitaminforschg **12**, 24 (1942). — ³⁷ YOFFEY, J. M., and J. S. BAXTER: J. of Anat. **81**, 335 (1947).

Dr. med. Dr. phil. nat. WILLI MÜLLER, Hamburg 20, Schottmüllerstr. 1.