

Aus dem Tuberkulose-Forschungsinstitut Borstel, Institut für experimentelle
Biologie und Medizin (Direktor: Prof. Dr. Dr. E. FREERKSEN)
und dem Pathologischen Institut der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. W. BÜNGELER).

Über Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennierenrinde.

I. Mitteilung.

Der thyreo-corticotrope Phasenwechsel in der Sekretionsbiologie des Hypophysenvorderlappens.

Von

JOACHIM KRACHT und MECHTHILD SPAETHE.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. Juli 1952.)

Die Reaktionen und Anpassungen inkretorischer Drüsen auf akute oder chronische Belastungen erfordern eine funktionell-korrelative Betrachtungsweise ihrer Regulationen hinsichtlich der glandotropen Funktionen des Hypophysenvorderlappens (HVL) und direkter Beziehungen der Erfolgsorgane untereinander. Die Abgabe eines glandotropen Hormons wird unter patho-physiologischen Verhältnissen durch den Blutspiegel des spezifischen Hormons der Peripherie nach Art eines homeostatischen humoralen Mechanismus gesteuert. Für die Schilddrüse gilt als gesichert, daß die Hemmung der Thyroxinsynthese durch antithyreoidale Substanzen kompensatorisch die Abgabe von thyreotropem Hormon (TSH) stimuliert, während ein erhöhter Blutthyroxinspiegel das TSH bremst. Entsprechende Regulationen werden auch für die Keimdrüse und die Nebennierenrinde (NNR) angenommen; im letzten Fall wird neben der Gleichgewichtsregulation des Corticoidspiegels eine zusätzliche Beteiligung des Adrenalins und zentralnervöser Faktoren diskutiert. Diese Mechanismen sind die Voraussetzung für die Analyse der Wechselbeziehungen innerhalb des inkretorischen Apparates und das Verständnis der Sekretionsbiologie des HVL. Sie besitzen eine praktische Bedeutung im Hinblick auf Rückwirkungen therapeutischer Hormongaben auf andere Inkretedrüsen, welche mit dem applizierten Hormon nicht in direkter Beziehung stehen. Als Teilgebiet aus dem Komplex inkretorischer Regulationen berichten wir in den vorliegenden Untersuchungen über Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und NNR bei verschiedenen therapeutisch ausgelösten thyreoidalen Funktionszuständen.

Nach Thyroxingaben und Verabreichung von TSH wurde experimentell eine Hypertrophie der NNR beobachtet, die am hypophysenlosen Tier ausbleibt und im Falle des TSH noch zusätzlich an die Anwesenheit der Schilddrüse gebunden

ist (BOMSKOV, ANSELMINO und HOFFMANN; LOESER). TONUTTI zeigte an Maus und Meerschweinchen, daß Thyroxin zur progressiven Transformation der NNR in Richtung eines erhöhten Funktionszustandes führt und der aktivierten NNR das histologische Bild der Ruheschilddrüse entspricht. Nach Thyreoidektomie, Teilerstörung der Schilddrüse oder Zufuhr von TSH kommt es zur regressiven Transformation der NNR im Sinne der Leistungsminderung; gleichzeitig findet sich die Schilddrüse aktiviert. Nach TONUTTI setzt eine thyreotrope Aktivierung die corticotrope Partialfunktion des HVL herab; umgekehrt ist die Bremsung von TSH wie z. B. durch Thyroxin mit einer gesteigerten corticotropen Tätigkeit kombiniert. Danach ständen beide Funktionen in einem gegensätzlichen Wechselspiel nach Art einer Sekretionsumstellung der Vorderlappenzellen. Als Arbeitshypothese entwickelt TONUTTI die Vorstellung, daß die glandotropen Hormone als „Wachstumsfaktoren“ hinsichtlich ihrer Wirkungsspezifität biologisch und chemisch übereinstimmen und lediglich durch ihre Substratspezifität unterschieden seien. Das Aufbauprinzip der Proteohormone aus Wirkungs- und Trägergruppe erlaube mit JORES die Vorstellung, daß die Zellen des HVL nur die prosthetische Gruppe des Wirkstoffes bilden und nach Bedarf ändern. Die Produktion glandotroper Hormone der „Wachstumsgruppe“ würde hiernach durch ein und denselben Zelltyp erfolgen, womit erklärt wäre, warum es bisher nicht gelang, jedem tropen Hormon ein spezifisches cytologisches Substrat als Ursprungsort zuzuordnen.

Neue Befunde und Erkenntnisse zur Frage thyreo-corticotroper Beziehungen ermöglichten die thyroxinhemmenden und sekundär TSH-stimulierenden Thioharnstoffverbindungen in der Therapie der Thyreotoxikose, im Experiment als Modell einer Hypothyreose. Während Schilddrüse und HVL bereits eingehend untersucht worden sind, finden sich nur wenige und zudem widersprechende Angaben über das Verhalten der NNR unter Einwirkung schwefelhaltiger kropferzeugender Substanzen. KENNEDY und PURVES beobachteten an der Ratte nach Fütterung von Brassicasamen eine Rindenhypertrophie, RICHTER und CLISBY sahen keinerlei Abweichungen von der Norm. BAUMANN und MARINE berichten über eine Rindeninvolution unter Thiouracil, Befunde, welche von DEANE und GREEP, ZARROW und MONEY, ZARROW und ZARROW u. a. bestätigt, aber unterschiedlich gedeutet wurden.

Folgende Versuchsreihen wurden an Ratten beiderlei Geschlechts im Gewicht von 100—170 g Gewicht durchgeführt:

1. Gruppen von je 10 Tieren erhielten für die Dauer von 4—9 Wochen Methylthiouracil¹ (MTU, 0,05 g täglich je Tier) LUGOLsche Lösung (500 γ freies Jod, 1 ml täglich je Tier) oder MTU + LUGOLsche Lösung in der gleichen Dosierung je Tag und Tier in Milch.

2. 18 Ratten wurden zur Festlegung der morphologischen Ausgangslage der NNR linksseitig adrenalectomiert. Die erste Serie diente als Kontrolle zur Beurteilung kompensatorisch hypertropher Vorgänge in der belassenen Nebenniere, 2 weitere Gruppen erhielten bis zum Ende des Versuches zusätzlich MTU (je 0,05 g und 0,1 g täglich je Tier).

3. Schilddrüsen- und NNR-Aktivität unbehandelter hypophysektomierter Ratten wurden variationsstatistisch an Hand von Meßergebnissen ausgewertet.

¹ Den Nordmark-Werken danken wir für die Überlassung von Methylthiouracil-tabletten.

Hypophysen, Schilddrüsen und Nebennieren wurden jeweils in frischem Zustand gewogen. Auf die Angabe der Organgewichte wird verzichtet, weil bereits die physiologischen Größenschwankungen beträchtlich sind. Ein gewichtsmäßiger Vergleich der genannten endokrinen Organe ist deshalb von nur relativem Wert.

Die Hypophysen wurden in Bouin bzw. in Sublimat-Formol fixiert und nach GOMORI mit Chromhämatoxylinphloxin und mit Perjodsäure-Leukofuchsin (MAC MANUS, HOTCHKISS) gefärbt; die Färbung der nach BOVIN fixierten Schilddrüse erfolgte nach GOLDNER. Die rechte Nebenniere wurde zur Fettfärbung in Formalin fixiert, die linke in BOVINScher Flüssigkeit gehärtet und mit H.-E. und Azan gefärbt; die Darstellung der Gitterfasern erfolgte nach BIELSCHOWSKY. Beide Nebennieren der 2. Gruppe wurden zur Vermeidung fixationsbedingter Schrumpfungen nach BOVIN fixiert.

Hypophyse, Schilddrüse und NNR der Gruppe 1 wurden vergleichend qualitativ und quantitativ ausgewertet. Jeweils 2000 Zellen des HVL wurden nach der Methode von RASMUSSEN hinsichtlich der prozentualen Beteiligung von α -, β - und γ -Zellen ausgezählt, und nach den Angaben von PURVES und GRIESBACH in runde bzw. ovale und polygonale β -Anteile differenziert. Die Follikelepithelhöhe der Schilddrüse bestimmten wir nach der früher angegebenen Methodik mit Hilfe des Schraubenokularmikrometers. Für die Beurteilung der NNR-Aktivität bedienten wir uns neben dem qualitativen histologischen Bild der von BOGUTH, LANGENDORFF und TONUTTI angegebenen Methode zur Bestimmung der Kerndurchmesser und Volumina im Bereich der äußeren Fasciculata in der 4.—8. Zellreihe unterhalb der Glomerulosa bei 525facher Vergrößerung. Die Durchmesser von 200 Kernen jeder Nebenniere wurden nach Behandlungsart gruppenmäßig zusammengefaßt, graphisch zu Summationskurven integriert und mit den entsprechenden Werten der Follikelepithelhöhe verglichen. Da es sich in unserem Material überwiegend um runde Kerne handelte, vernachlässigten wir alle anderen Formen. Die Volumina wurden durch Berechnung von $\frac{4}{3} \pi r^3$ bestimmt, miteinander verglichen und hinsichtlich ihrer Unterschiedlichkeit statistisch ausgewertet.

Da der Schwerpunkt unserer Untersuchungen auf histometrischen Befunden liegt, beschränken wir uns auf eine kurze zusammenfassende Darstellung des qualitativen histologischen Bildes.

Methylthiouracil (MTU) hemmt die thyreoidale Thyroxinsynthese auf Grund seiner reduktiven Eigenschaften, indem die Oxydation des Jodids zum elementaren Jod als Ausgangspunkt für dessen organischen Einbau unterbleibt. Es bewirkt indirekt eine kompensatorisch vermehrte Ausschüttung von TSH, welches die Schilddrüse morphologisch aktiviert. Man kann daher allgemein auf Grund des histologischen Bildes nur von der glandotropen Aktivierung einer inkretorischen Drüse sprechen; der eigentliche Funktionszustand braucht damit nicht identisch zu sein. Für die Schilddrüse werden diese Verhältnisse am Beispiel der kropferzeugenden Substanzen deutlich. Unter MTU vermehren sich in der meist vergrößerten Hypophyse die basophilen Elemente des Vorderlappens, besonders polygonale mehr zentral gelegene mit Perjodsäure-Leukofuchsin rot anfärbte Zellen. Sie sind leicht von den gleichfalls glykoproteidhaltigen runden oder ovalen, mehr in der Peripherie gelegenen Basophilen zu unterscheiden, die unter antithyreoidaler Einwirkung von der Norm nicht abweichen. Mit PURVES und GRIESBACH unterteilen

wir deshalb die Basophilen in thyreotrope polygonale und gonadotrope mehr peripher gelegene und an den Verlauf von Gefäßen gebundene runde bis ovale Zellen. Die Thyreotropinzellen vermehren sich nicht nur unter Einwirkung schwefelhaltiger antithyreoidaler Substanzen oder nach Thyreoidektomie, sondern unterliegen auch eindeutigen qualitativen Veränderungen. Ihre Größe nimmt allgemein zu, woran Kern, Cytoplasma und auch der Golgi-Apparat in gleicher Weise beteiligt sind. Im Protoplasma finden sich Sekretionsvacuolen mit einem perinucleären granulafreien Hof. In weiteren Stadien verringert sich das Cytoplasma, verliert seine Glykoproteidfärbbarkeit, die Kerne lassen degenerative

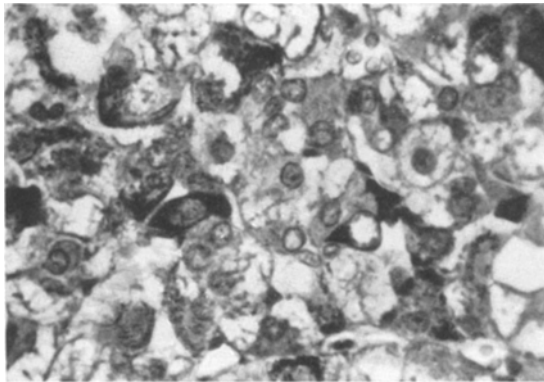


Abb. 1. Rattenhypophyse, 5 Wochen Methyithiouracil 0,05 g täglich. Vermehrung, Degranulierung und Vacuolisierung polygonaler β -Zellen teils mit Verlust der Basophilie. Verminderung und Degranulierung von α -Zellen.

Veränderungen erkennen. Das Endsubstrat ist die vacuolisierte sog. Thyreoidektomiezele als Erschöpfungsstadium einer frustranen hypersekretorischen Tätigkeit (Abb. 1). Als Folge des Thyroxindefizits verfallen die α -Chromophilen der Degranulation und nehmen an Zahl ab. Zwar findet sich vielfach ein peripherer Saum eosinophiler Granula, die noch eine Zuordnung zur α -Reihe ermöglichen, in anderen Fällen fehlt er, so daß eine sichere Abgrenzung gegen chromophobe Zellen nicht mehr möglich ist. Die Degranulierung und Abnahme der α -Chromophilen ist nach totaler Thyreoidektomie meist vollständig. Kleinste Follikelreste im Isthmusbereich verhindern jedoch nennenswerte Veränderungen in dieser Richtung. Unter MTU beobachteten wir etwa gleiche Bilder wie nach unvollständiger Thyreoidektomie. Daraus ist zu folgern, daß Thioharnstoffverbindungen die Thyroxinbildung nicht vollkommen ausschalten; andererseits ist die extrathyreoidale Thyroxinsynthese nach totaler Thyreoidektomie zu gering, um die Veränderungen der α -Chromophilen zu verhindern. Ihre Bedeutung für den Thyroxinhaushalt gilt als bewiesen, da die Degranulierung nach Thyreoidektomie

durch Thyroxingaben steigender Dosis unterbunden wird (PURVES und GRIESBACH). Eine partielle Regranulierung durch Thyroxin ist in gewissem Abstand nach Thyreoidektomie möglich. Auch große Jod- oder Jodidgaben inhibieren die Zellveränderungen am schilddrüsenlosen Tier. Daraus geht hervor, daß auch außerhalb der Schilddrüse Thyroxin gebildet wird und seine extrathyreoidale Synthese zu gewissen Kompensationsleistungen fähig ist.

Während Schilddrüse und Hypophyse unter MTU allgemein an Gewicht zunehmen, ergeben sich an der Nebenniere keine einheitlichen und statistisch gesicherten Abweichungen von der Norm. Größenzunahmen wurden nie beobachtet. Verkleinerungen kommen dagegen vor; die Nebennierengewichte wachsender behandelter Tiere erreichen nicht die Werte der Kontrollen. Histologisch finden sich bereits im Übersichtsschnitt verglichen mit dem eines Kontrolltieres eindeutige Veränderungen. Die Rinde ist allgemein verschmälert und atrophisch, das Mark dagegen hyperplastisch. Eine eindeutige Gewichtsabnahme des Organs wird durch die Zunahme der Marksubstanz maskiert. Die Rindenveränderungen entsprechen dem Bild einer leichten regressiven Transformation, erreichen aber nie das Ausmaß wie etwa nach Hypophysektomie oder Thyreoidektomie. Die zonale Gliederung der Rinde ist noch deutlich erkennbar. Betroffen ist vornehmlich das äußere Transformationsfeld. Die Kapsel kann normal oder leicht verdickt sein und läßt 2 Schichten erkennen: eine Außenzone mit kernarmem eigentlichen Kapselgewebe und eine kernreichere Innenzone mit einzelnen lipoidbeladenen Zellen und größeren chromatinarmen Kernen. Die Glomerulosa zeigt Übergänge von normalem Aussehen zu großen reichlich mit feintropfigem Lipoid beladenen Zellen vom Spongiocytentyp, welche in die Kapselinnenzone eingehen oder scharf gegen sie abgesetzt sind. Die Glomerulosa ist im allgemeinen breiter als die eines Normaltieres. Nach innen besteht eine scharfe Trennung gegen eine breite überwiegend sudanophobe Zone. Die schmale Schicht spindeliger Zellen, die beim Normaltier die Glomerulosa-Fasciculatagrenze festlegt, fehlt in den meisten Fällen, vor allem nach längerer Therapie. Die Fasciculata ist schmal, ihre verkleinerten Zellen liegen in der Außenzone dicht gedrängt, wie ineinandergeschoben, zeigen aber in der Innenzone noch deutlich die typische radiäre Struktur. Ihre Lipide sind vermindert und nur in Form feiner Granula vornehmlich in den reticularisnahen Anteilen nachweisbar. Das Zellprotoplasma ist stark eosinophil und fein gekörnt. Auffallend sind einzeln gelegene oder in Zügen zusammenhängende Zellen vielgestaltiger Art mit homogenem fuchsophilem Protoplasma. Besonders die Kerne der Außenzone sind klein, chromatinreich und stellenweise auch pyknotisch. Die Dichte der Zellkerne je Flächeneinheit des Netzkulars ist gegenüber der Norm erhöht.

Die Reticulariszellen sind durchweg unauffällig. Hervorzuheben ist die peristatische Hyperämie der Capillaren sowie der vermehrte Eisen- und Lipofuscingehalt dieser Zone. Eine stärkere bindegewebige Durchsetzung fehlt ebenso wie die sog. Markkapsel, die nur bei fortgeschrittener Regression beobachtet werden.

Die regressiven Veränderungen unter MTU betreffen danach vor allem das äußere Transformationsfeld. Der Hauptbefund ist die Involution der äußeren Fasciculata mit Verkleinerung ihrer Zellen und Kerne. Das innere Transformationsfeld ist meist nicht beteiligt. Diese Befunde beziehen sich auf eine 3—5wöchige Behandlungsdauer. Nach Applikation größerer Dosen (0,1 g) während eines Zeitraumes von 2—3 Monaten sind die regressiven Veränderungen ausgeprägter. Trotzdem findet sich häufig eine lipoidreiche Fasciculata mit großen geschwollenen Zellen, die nach H.-E. vacuolisiert und protoplasmaarm sind und kleine chromatinreiche, vielfach pyknotische Kerne aufweisen. Die Variation des histologischen Bildes wird demnach von zeitlichen, dosisabhängigen und auch individuellen Faktoren bestimmt. Dies geht auch aus den Beobachtungen von DEANE und GREEP hervor, die den „Ketosteroidgehalt“ der NNR (Sudanophilie, Schiffreaktion, Autofluoreszenz, Doppelbrechung und Acetonlöslichkeit) thiouracilbehandelter Ratten untersuchten.

Bei Applikation von 25 mg täglich fand sich nach 7 Tagen eine quantitativ etwas verminderte, sonst normale Lipoidverteilung in Glomerulosa und Fasciculata, die Schiffreaktion und Autofluoreszenz ergaben subnormale Werte, die Doppelbrechung war besonders in der Glomerulosa herabgesetzt. Nach 14 Tagen: weitgehender Schwund sudanophilen Materials in der Glomerulosa, die Reaktionen in der Fasciculata waren etwas geringer, auffallend war ein Umschlag der gewöhnlichen Orangefarbe von Sudan IV in ein tiefes Rot. In der Reticularis traten fettgewebsähnliche Zellen auf. Nach 28 Tagen: kräftige Sudanophilie der Glomerulosa, dagegen nur wenige Lipoidtropfen in der äußeren Fasciculata. Nach 56 Tagen: Glomerulosa etwas verbreitert und intensiv lipoidreich, normale Ketosteroidreaktionen. Die geschrumpfte Fasciculata war relativ lipoidreich, die übrigen Reaktionen subnormal. Nach 15 Wochen: gleicher Befund in der Glomerulosa, Lipoidgehalt der Fasciculata gegenüber der Norm etwas verringert. 75 mg Thiouracil täglich führten bereits nach 7 Tagen zu einer erheblichen Verminderung ketosteroidhaltigen Materials in Glomerulosa und Fasciculata bei Verbreiterung der dazwischen gelegenen sudanophoben Zone. Nach 14 Tagen: Restauration des Lipoidgehaltes der Glomerulosa, in der Fasciculata wenige leicht autofluoreszierende doppelbrechende Lipoidtropfen mit negativer Schiffreaktion. Nach 28 und 56 Tagen das gleiche Bild in der Glomerulosa, in der äußeren Fasciculata reichlich dunkelrotes sudanophiles Material mit intensiver Schiffreaktion, Autofluoreszenz und Doppelbrechung. BAUMANN und MARINE beschreiben als Substrat der Rindeninvolution durch Thiouracil kleine vermindert lipoidhaltige Glomerulosazellen, eine verschmälerte Fasciculata mit geschwollenen granulierten und vacuolisierten Zellen und übernormalem Lipoidgehalt. Die Reticularis wies Hämorrhagien und Cysten auf. Lipide waren vermindert; besonders erwähnt wird die Zunahme eines gelbbraunen Zellpigmentes.

Aus den verschiedenen meist uneinheitlichen Befunden geht hervor, daß das qualitative Bild der Involution je nach Behandlungsdauer und -dosis variieren kann; es bleibt aber das Prinzip, die Fasciculata und besonders ihre Außenzone einzuengen, gewahrt. Zusammenfassend ergibt sich für MTU das Bild der thyreotrop aktivierten Schilddrüse mit dem Äquivalent vermehrter und vacuolisierter polygonaler β -Zellen im HVL (Thyreoidektomiezellen) und einer regressiven Umwandlung des äußeren Transformationsfeldes der NNR. Danach ist eine thyreotrope Stimulierung des HVL mit einer Verminderung seiner corticotropen Leistung verbunden.

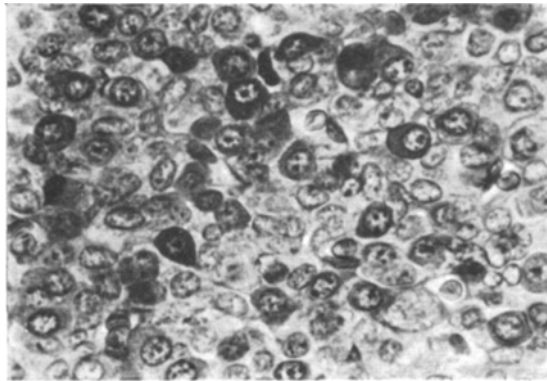


Abb. 2. Rattenhypophyse, 5 Wochen LUGOLSche Lösung (500 γ -freies Jod), 1 ml täglich. Normale quantitative und qualitative Verteilung chromophober und chromophiler Zellanteile.

Jod. LUGOLSche Lösung führt wie Thyroxin infolge TSH-Hemmung zur Ruheschilddrüse mit großen Follikeln, ponceaurotem Kolloid und flachem endothelartigen Epithel. Die Inaktivierung von TSH durch Jod erfolgt auf oxydativem Wege und ist durch Reduktionsmittel partiell reversibel (ALBERT und Mitarbeiter, KRACHT). Dieser Vorgang ist nach Untersuchungen an der hypophysektomierten Ratte in der Schilddrüse lokalisiert (KRACHT). Untersuchungen mit Radiojod weisen andererseits auch auf einen hypophysären Angriffspunkt des Jods hin, wobei zur Zeit noch offen ist, inwieweit anorganisches Jod beteiligt ist bzw. welche Bedeutung dem Hypophysenvorderlappen- und -hinterlappen im Jodstoffwechsel zukommt (JENSEN und CLARK). Cytologische Abweichungen vom Normalbild des HVL konnten wir unter Jod in Übereinstimmung mit den Befunden von LIEBEGOTT am Hund in quantitativer Hinsicht an der Ratte nicht feststellen (Abb. 2 und Tabelle 1). Die Nebennieren sind vergrößert und schwerer. Die Rinde ist unter besonderer Beteiligung der Fasciculata verbreitert mit Anzeichen progressiver Veränderungen in beiden Transformationsfeldern. Die zonale

Dreiteilung der Rinde ist meist noch erhalten, doch sind alle Übergänge zu einem einheitlichen Bild unter Verwischung der Zonenunterschiede deutlich. Glomerulosa und Reticularis werden vielfach in Fasciculatazellen mit einbezogen, welche in geeigneten Fällen die gesamte Rinde von der Kapsel bis zum Mark einnehmen. Die Fasciculatazellen sind groß, teilweise gebläht und enthalten reichlich gleichmäßig verteilte Lipoid. Die Kerne sind groß und chromatinarm. Der Lipoidreichtum von Außen- und Innenzone entspricht dem der Fasciculata. Damit ergeben sich für Jod umgekehrte Verhältnisse wie nach MTU. Dem Bild der Ruheschilddrüse entspricht eine aktivierte progressiv transformierte NNR. Aus diesem Verhalten der Testorgane ergibt sich, daß eine verminderte thyreotrope Leistung mit einer gesteigerten corticotropen Funktion des HVL gekoppelt ist.

MTU + Jod. Die Kombination der morphologisch entgegengesetzten Prinzipien ergab in früheren Versuchen (KRACHT und KRACHT) eine Hemmung der schilddrüsenproliferierenden Wirkung des MTU durch elementares Jod. Kleine Jodmengen (100 γ J) hatten nur eine geringe Wirkung, größere (500 γ J) führten histologisch zur Ruheschilddrüse, in welcher mit Ausnahme der Hyperämie keine weiteren Kriterien einer thyreotropen Stimulierung nachweisbar waren. Die morphokinetischen Effekte sind daher ausschließlich von der Dosierung beider Substanzen abhängig. In den vorliegenden Untersuchungen hatte die Thiouracilwirkung das Übergewicht, was unter anderem auch mit der bekannten hohen thyreotropen Eigenaktivität der Rattenhypophyse zusammenhängt. Die strumöse Schilddrüse zeigte ein hochkubisches proliferiertes Epithel (mZ. 7,07 μ gegenüber mZ. 9,9 μ nach MTU allein) sowie dünnflüssiges oder Mischkolloid. Im HVL sind die thyreotropen Zellen entsprechend vermehrt, ohne zahlenmäßig die Werte nach MTU zu erreichen, was in Einklang mit dem etwas niedrigeren Epithelniveau der Schilddrüse steht. Prozentual zeigen die Eosinophilen gegenüber MTU eine leichte Zunahme. Die Nebennieren entsprechen größen- und gewichtsmäßig der Norm und zeigen histologisch entweder das Normalbild oder leichte regressive Veränderungen, auf deren obige Beschreibung verwiesen wird. Dieser Befund entspricht insofern den Erwartungen, als auch hier ein Thyreotropinreiz vorhanden ist, der damit eine verminderte corticotrope Tätigkeit zur Folge hat.

Die Follikel epithelhöhe der Schilddrüse gilt als zuverlässiger morphologischer Test der hypophysären Thyreotropinfunktion. Es war nahelegend, für die NNR in gleicher Weise eine histometrische Methode zu entwickeln, mit deren Hilfe eine Objektivierung des qualitativen histologischen Bildes möglich ist.

Am Meerschweinchen zeigten BOGUTH, LANGENDORFF und TONUTTI eine verhältnismäßige Konstanz der Spongiozytenkerndurchmesser der äußeren Fasciculata

und der daraus berechneten Kernvolumina für je 200 Kerne beim Normaltier. Die physiologischen Streuungen waren gering und im Hinblick auf die eindeutigen experimentell induzierten Abweichungen zu vernachlässigen. Nach Hypophys-ektomie wurde entsprechend der regressiven Transformation der NNR eine Abnahme der Kernvolumina beobachtet, die in einer kurvenmäßigen Linksverschiebung zum Ausdruck kommt. Alarmreize verschiedener Art (Di-Toxin, ACTH) bedingen eine Zunahme der Zellkernvolumina nach Art einer Rechtsverschiebung zur Ausgangslage. Die morphokinetische Anpassung der NNR an gesteigerte oder verminderte corticotrope Reize wird mit dieser quantitativen histometrischen Methode deutlich.

In den vorliegenden Untersuchungen galt es festzustellen, inwieweit sich die Karyometrie der Fasciculatakerne auf andere Tierarten übertragen läßt und ob über den akuten Versuch mit extremen Funktionszuständen hinaus auch im länger währenden Experiment mit therapeutischen Substanzen Aussagen über die corticotrope Stimulierung der NNR zu machen sind. Außerdem galt es zu klären, inwieweit die Ergebnisse des histometrischen Verfahrens dem qualitativen Bild entsprechen und es hinsichtlich der Erfassung beginnender Transformationsvorgänge womöglich übertreffen. Ließe sich das bestätigen, so wäre die Bestimmung der Kerndurchmesser und -volumina am Erfolgsorgan der NNR eine morphologische Routinemethode auf corticotrope Aktivität und damit ein Analogon zur Follikelepithelhöhe der Schilddrüse als dem Substrat der thyreotropen Vorderlappenfunktion.

In Abb. 3 sind die gemessenen Werte für Schilddrüse und NNR in Form von Summationskurven einander gegenüber gestellt¹. Wir verzichten auf die Darstellung der entsprechenden Binominalverteilungen, da Summationskurven etwaige Unterschiede deutlicher in Erscheinung treten lassen. Auch sachlich geben die Summationskurven eine für die Diskussion der Versuchsergebnisse sehr brauchbare Darstellung, da aus ihnen jeweils der Prozentsatz aller Zellen des Kollektivs, der eine bestimmte Größe überschreitet, unmittelbar auf der Ordinate abgelesen werden kann. Der zum Ordinatenwert 50% gehörende Kerndurchmesser ist als Medianwert bekannt. Auf die Wichtigkeit der Angabe des Medians zur Charakterisierung eines ganzen Kollektivs, besonders bei unsymmetrischen Verteilungen wird später eingegangen. Entsprechend dem histologischen Eindruck finden sich in der Schilddrüse nach MTU die absolut höchsten Epithelien mit einer kurvenmäßigen Rechtsverschiebung. Die Dosis von 0,1 g ergibt eine maximale thyreotrope Stimulierung (mZ. 12,7 μ), bei 0,05 g ist sie geringer (mZ. 9,95 μ). LUGOLSche Lösung führt zur Epithelniedrigung nach Art einer Linksverschiebung (mZ. 4,73 μ) zur Ausgangslage (mZ. 6,16 μ) und nähert sich der völlig abgeflachten Follikelauskleidung hypophysektomierter Tiere (mZ. 2,78 μ). Die Kombination von MTU + Lugol nimmt eine Mittelstellung ein und

¹ Herrn Dr. J. MEISSNER, Borstel, danken wir für Ratschläge bei der statistischen Auswertung.

entspricht nahezu den Kontrollen. Umgekehrtes Verhalten zeigt die NNR. Übereinstimmend mit dem histologischen Bild leichter regressiver Veränderungen zeigt MTU (0,1 g) die niedrigsten Kerndurchmesser (mittlerer Durchmesser = mD., $5,26 \mu$) nach Art einer Linksverschiebung zur Ausgangslage (mD. $5,6 \mu$) ohne die Werte hypophysektomierter Tiere zu erreichen (mD. $5,14 \mu$). Nach 0,05 g MTU sind diese Abweichungen

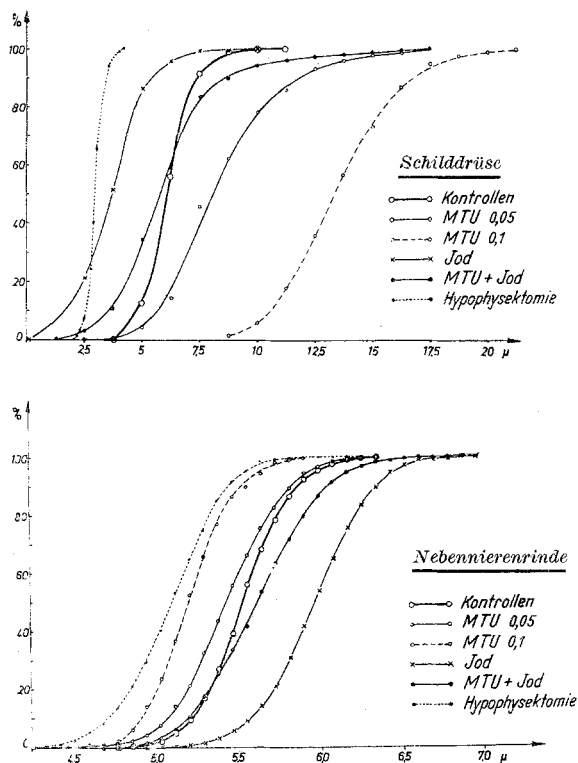


Abb. 3. Einfluß antithyreoidaler Behandlung auf Follikel-epithelhöhe der Schilddrüse und Kerndurchmesser der Nebennierenrinde in Summationskurven dargestellt.

entsprechend der geringen schilddrüsenproliferierenden Wirkung nicht so ausgeprägt (mD. $5,46 \mu$), liegen aber noch links von den Kontrollen (mD. $5,6 \mu$). Unter Jod sind die Werte gemäß der progressiven Transformation der Rinde erhöht (mD. $6,02 \mu$). Die Kombination beider Prinzipien zeigt wiederum eine Mittelstellung (mD. $5,68 \mu$), und zwar liegen die Werte MTU näher als Jod, was insofern dem qualitativen Bild in Schilddrüse und NNR entspricht, als der Thiouracileffekt in der angewandten Dosierung (0,05 g MTU) das Übergewicht hatte.

Die entsprechenden Werte von Schilddrüse, Hypophyse und NNR sind aus Tabelle 1 zu ersehen. Für die Schilddrüse ist die mittlere Zellhöhe

Tabelle 1. *Gemessene Relationen zwischen Schilddrüse, NNR und Hypophyse der Ratte nach antithyreoidaler Behandlung.*

Behandlung	Schilddrüse mZ. in μ	NNR Gesamtvolumen von je 200 Kernen in $\mu^3 \cdot 10^{-2}$	Hypophyse %			
			α	β	γ	
				Thyreotrope Zellen	Gonadotrope Zellen	
Kontrolle	6,16	183	43,8	2,5	2,4	51,3
MTU 0,05	9,95	171	26,8	19,7	3,1	50,4
MTU + Jod	7,07	192	29,7	18,4	2,7	49,2
Jod	4,73	228	42,2	2,7	2,3	52,8

(mZ.) eingetragen. Die Werte der NNR entsprechen den Kernvolumina von 200 Zellen eines Kollektivs. α -, β - und γ -Zellen der Hypophyse sind prozentual aufgeführt. Unter Jod sehen wir die höchsten Kernvolumina bei niedrigster Epithelhöhe. Die Verteilung der verschiedenen Zelltypen des HVL entspricht der Ausgangslage. Unter MTU-Behandlung zeigt die Schilddrüse die höchsten Epithelwerte, während die NNR-Kernvolumina am kleinsten sind; die α -Chromophilen sind vermindert, die thyreotropen β -Zellen stark vermehrt. MTU + Lugol

Tabelle 2. *Einfluß der Behandlungsart auf die Kerngröße der NNR (gemittelt über alle Tiere der verschiedenen Behandlungsgruppen).*

Art der Behandlung	Gesamtvolumen eines Kollektivs von 200 Kernen (in $\mu^3 \cdot 10^{-2}$)	Kerndurchmesser (arithmetisches Mittel aus dem Kollektiv (in μ))	Kerndurchmesser (Medianwert des Kollektivs) (in μ)
Jod	228 \pm 4	6,02	5,97 \pm 0,03
MTU 0,05	171 \pm 5	5,46	5,42 \pm 0,05
MTU + Jod	192 \pm 7	5,68	5,62 \pm 0,08
Hypophysektomie . .	142 \pm 3	5,14	5,14 \pm 0,04
Li. NN Kontrolle (Ausgangslage) . . .	183 \pm 2	5,6	5,52 \pm 0,02
Re. NN (nach Adrenal- ektomie li.)	250 \pm 2	6,22	6,15 \pm 0,02
MTU 0,05 (re. NN nach Adrenalektomie li.)	193 \pm 6	5,7	5,64 \pm 0,02
MTU 0,1 (re. NN nach Adrenalektomie li.)	152 \pm 7	5,26	5,2 \pm 0,08

nimmt eine Mittellage ein, doch überwiegt der Thiouracileffekt. Tabelle 2 zeigt den Einfluß der Behandlungsart auf die Kerngrößen der NNR. Sie gibt zunächst das Gesamtvolumen des ausgezählten Kernkollektivs von je 200 Kernen mit dem mittleren Fehler (σ_M). Daraus errechnet sich ein mittlerer Kerndurchmesser, der in Spalte 2 eingetragen ist. Jedoch kann das arithmetische Mittel nur dann eine zuverlässige Vergleichsgröße darstellen, wenn die statistische Verteilung der Kerngrößen symmetrisch ist. Bei unsymmetrischen Verteilungen benutzt man für

den Vergleich der verschiedenen Gruppen zweckmäßiger den Medianwert, der so definiert ist, daß genau soviel Kerne größer und kleiner als dieser Wert sind. Der Medianwert ist aus der Summationskurve jedes Kollektivs von 200 Zellen unmittelbar als der Durchmesser des Ordinatenwertes 50% abzulesen. Er kann deshalb auch aus Abb. 3 entnommen werden. Für die Bestimmung des mittleren Fehlers des Medians aus allen Tieren jeder Behandlungsgruppe mußte der Medianwert aus den Einzelkurven bestimmt und dann über alle Tiere jeder Gruppe gemittelt werden. Diese Mittelwerte sind mit dem mittleren Fehler in Spalte 3 eingetragen, auch die beiden anderen Spalten stellen Mittelwerte aus den verschiedenen Gruppen dar (Tabelle 2).

Man erkennt deutlich, daß die Medianwerte in der Regel etwas kleiner als die arithmetischen Mittelwerte sind. Dies entspricht einer Rechtsasymmetrie der statistischen Verteilungskurven, die in unserem Falle sehr gering ist. Von besonderer Bedeutung und Beweiskraft ist der Nachweis der Signifikanz der in diesem Zusammenhang als charakteristisch diskutierten Kernvolumendifferenzen. Normalerweise ist ein Einzelwert dann signifikant von einer Verteilung, d. h. mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27% unterschieden, wenn er außerhalb des dreifachen mittleren Fehlers (3σ -Bereich) des Mittelwertes liegt. Die 3σ -Regel gilt indessen nur bei einer ausreichend großen Beobachtungszahl n , da der Fehlerbereich mit kleiner werdendem n zunimmt. Es muß deshalb zur Sicherung der Signifikanz ein größerer Unterschied als der dreifache mittlere Fehler eingesetzt werden. Die für die Überschreitungswahrscheinlichkeit bei kleiner Zahl n maßgeblichen Faktoren des mittleren Fehlers sind als 3σ -Äquivalente tabellarisch bekannt. Zum Nachweis der Unterschiedlichkeit zweier Verteilungen bei kleinem n ergibt sich das 3σ -Äquivalent für den mittleren Fehler des Mittelwertes nach der t -Verteilung (HOSEMAN).

Es ist

$$t_{\text{Diff}} = \frac{M_1 - M_2}{\sigma_{\text{Diff}}} \quad \text{mit} \quad \sigma_{\text{Diff}} = \sqrt{\sigma^2_{M_1} + \sigma^2_{M_2}}$$

(M = Mittelwert, n = Beobachtungszahl, σ = mittlerer Fehler.)

Ist t_{Diff} größer als ein tabellarisch für n angegebenes t , so ist der Unterschied mit der Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27% statistisch gesichert. Zur Beurteilung der teils offensichtlichen, teils weniger eindeutigen Kurvenunterschiede prüften wir die einzelnen Behandlungsarten untereinander (Tabelle 3). Die Kernvolumina der MTU 0,05 g und der Jodserie sind eindeutig voneinander unterschieden, während MTU 0,05 g weder von MTU + Jod noch von der Ausgangslage eine statistische Abweichung zeigen. Analog dem morphologischen Eindruck zeigt MTU + Jod und Jod bei unserer Dosierung eine statistische Signifikanz.

Tabelle 3. *Nachweis der Signifikanz von Kernvolumendifferenzen bei variiertem corticotroper Stimulierung.*

Vergleich von	t_{diff}	t
1. MTU 0,05 und Kontrolle	2,24	3,4
2. Jod und Kontrolle	10,8	3,3
3. MTU + Jod und Kontrolle	1,0	3,3
4. MTU 0,05 und Jod	9,5	3,5
5. MTU 0,05 und MTU + Jod	2,4	3,5
6. MTU + Jod und Jod	4,4	3,5
7. Hypophysektomie und MTU 0,05	5,3	3,9
8. Li. NN (Ausgangslage) und re. NN (nach Adrenalectomie li.)	21,2	3,3
9. Hypophysektomie und MTU 0,1 (re. NN nach Adrenalectomie li.)	1,4	6,6
10. Hypophysektomie und MTU 0,05 (re. NN nach Adrenalectomie li.)	7,4	4,5
11. Li. NN (Ausgangslage) MTU 0,1 (re. NN nach Adrenalectomie li.)	4,5	3,4
12. Jod und re. NN nach Adrenalectomie li.	4,9	3,5
13. Hypophysektomie und Kontrolle	12,6	3,5

Das Ergebnis der qualitativen und quantitativen Auswertung ist folgendes: Eine thyreotrope Stimulierung der Schilddrüse wie z. B. durch MTU ist mit einer verminderten corticotropen Partialfunktion des HVL verbunden. Der Hemmung des thyreotropen Prinzips durch Jod entspricht eine gesteigerte corticotrope Aktivität. Die Ergebnisse der kombinierten Applikation von MTU + Jod bestätigen diese Annahme. Die Befunde beweisen außerdem, daß direkte Einwirkungen von MTU, Jod und damit auch Thyroxin auf die NNR nicht vorliegen oder von völlig untergeordneter Bedeutung sind. Die NNR-Wirkung dieser Substanzen ist sekundärer Art und erklärt sich durch die Beeinflussung der ACTH-Ausschüttung. Der regressiven Anpassung der NNR auf eine vermehrte TSH-Ausschüttung steht ihre kompensatorische Hyperplasie unter Jod als Ausdruck einer ACTH-Stimulierung bei blockierter thyreotroper Funktion gegenüber.

In einer weiteren Versuchsanordnung gelang uns, die gesteigerte corticotrope Aktivität nach halbseitiger Adrenalectomie und damit die kompensatorische Hypertrophie der belassenen Nebenniere durch einen verstärkten Thyreotropinreiz zu inhibieren. Die exstirpierte linke Nebenniere diente zur Festlegung der Ausgangslage. Die kompensatorische Hypertrophie der rechten ist makroskopisch durch eine Größen- und Gewichtszunahme, mikroskopisch durch eine progressive Transformation der äußeren Rinde gekennzeichnet. Ihre Kerndurchmesser und -volumina sind verglichen mit der Ausgangslage erhöht, also nach rechts verschoben (Abb. 4) und unterscheiden sich von dieser signifikant (Tabelle 3). Die Applikation von 0,05 g MTU täglich nach halbseitiger Adrenalectomie verhindert diesen Kompensationsvorgang, was sowohl im

Gewicht der Nebenniere als auch in qualitativ-quantitativer Hinsicht zum Ausdruck kommt. Die Kerndurchmesser sind gegenüber der kompensatorischen Hypertrophie verkleinert und nach links verschoben, liegen aber noch rechts der Ausgangslage ohne die Werte nichtadrenalektomierter, mit der gleichen Dosis MTU (0,05 g) behandelter Tiere zu erreichen. Dieses Ergebnis entspricht insofern den Erwartungen, als die hypercorticotrope Aktivität des HVL halbseitig adrenaletomierter Tiere durch einen gleich stark dosierten TSH-Reiz (MTU 0,05 g) nicht in dem Maße gesenkt werden kann wie die eucorticotrope Partialfunktion des HVL. Eine höhere MTU-Dosis (0,1 g) führt dagegen auch nach halb-

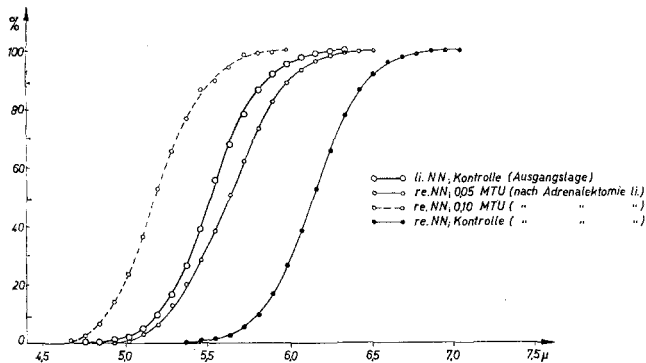


Abb. 4. Verhinderung der kompensatorischen Nebennierenrindenhypertrophie durch Methylthiouracil nach halbseitiger Adrenaletomie. Summationskurven der Kerndurchmesser der äußeren Fasciculata.

seitiger Adrenaletomie zu einer gegenüber der Ausgangslage signifikant unterschiedenen Linksverschiebung.

Die Beobachtungen von BOGUTH, LANGENDORFF und TONUTTI haben dargelegt, daß die Bestimmung der Kerndurchmesser und -volumina im äußeren Fasciculatabereich Aussagen über die morphokinetischen Anpassungsvorgänge der NNR bei extremen Funktionszuständen (Hypophysektomie — ACTH — Di-Toxin) gestattet. Unsere Befunde erbringen den Beweis, daß die Methode empfindlich genug ist, um auch im länger währenden Experiment — z. B. unter schilddrüsentherapeutischen Bedingungen — die Anpassungen der NNR zu erfassen. Untersuchungen über das Verhalten der NNR bei der Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens, die in einer weiteren I. Mitteilung folgen werden, bestätigen obige Befunde an einem anderen Tiermaterial. Die Methode erscheint nach Sicherung ihrer prinzipiellen Gültigkeit geeignet, um auf weitere experimentelle Fragestellungen ausgedehnt zu werden, die physiologischen oder patho-physiologischen Zuständen nahekommen. Ein größeres Erfahrungsgut wird darüber entscheiden, ob sie als morphologischer Routinetest geeignet, zuverlässig genug und in ihrer Einfachheit

womöglich neueren histochemischen Verfahren zur Bestimmung der NNR-Aktivität überlegen ist. Wir haben den Eindruck, daß die Empfindlichkeit ausreicht, Frühformen oder leichte Stadien corticotroper Dysregulationen zu erfassen, die im qualitativen Bild noch keineswegs deutlich sind.

Für die Biologie der Sekretionsleistungen des HVL ist der beobachtete Phasenwechsel (shift) zwischen ACTH und TSH von besonderer Bedeutung. Schematisch hat die vermehrte Abgabe des einen Prinzips eine verminderte Ausschüttung des anderen zur Folge. TONUTTI beobachtete experimentell regressive NNR-Veränderungen nach Thyreoid-ektomie, Teilerstörung der Schilddrüse oder Zufuhr von TSH, also jeweils bei gesteigerter thyreotroper Stimulierung. Thyroxin bewirkt das Gegenteil und führt unter Bremsung des TSH bei Ruhigstellung der Schilddrüse zur Aktivierung der NNR. Das gleiche Prinzip gilt für MTU auf der einen und Jod auf der anderen Seite. MTU wirkt thyreotropinstimulierend und ACTH-hemmend, während Jod wie Thyroxin thyreotropinhemmende und ACTH-stimulierende Eigenschaften hat. Es lassen sich zahlreiche Versuchsanordnungen anführen, aus denen die Gültigkeit dieser Wechselbeziehungen hervorgeht. Eine ACTH-Stimulierung wie z. B. durch halb- oder beidseitige Adrenalectomie führt unter TSH-Hemmung zur Ruhigstellung der Schilddrüse; in ähnlicher Weise wird die thyreoidale Radiojodspeicherung unter eu- oder hyperthyreotischen Zuständen durch ACTH gesenkt. Auf diesem Prinzip beruht auch die ACTH-Behandlung der hypophysären Thyreotoxikose und des thyreotropen Exophthalmus (HILL und Mitarbeiter). Nach eigenen Befunden vermag ACTH den Thiouracilkropf weitgehend herabzusetzen. Die Hyperplasie von Thymus und lymphatischem Apparat bei Thyreotoxikosen findet sich auch bei chronischer Nebenniereninsuffizienz als Ausdruck eines ACTH-Defizits. Die Involution dieser Gewebe durch ACTH oder Nebennierensteroid veranschaulichten weiterhin diese engen physiologischen Wechselbeziehungen. Hierzu gehört auch die TSH-inaktivierende Potenz von Thymus und Lymphknoten (RAWSON und MONEY). MARINE und BAUMANN beschreiben eine gesteigerte Schilddrüsenaktivität bei NNR-Insuffizienz. RÖSSLE berichtete erstmalig über das gleichzeitige Auftreten von Morbus Addison und Basedowscher Erkrankung; auf ihren Syntropismus (4,4% unter 180 Fällen) wies FREDERICKSON kürzlich erneut hin. Andererseits ist bei schweren hypophysären Thyreotoxikosen eine Involution der Nebenniere beobachtet worden, die mit Addisonismen einhergehen kann (FR. v. MÜLLER).

HILL und Mitarbeiter beobachteten bei Addisonkranken eine Herabsetzung der Schilddrüsenaktivität unter Cortison; ihr geht vielfach eine initiale Stimulierung voraus und kann in Einzelfällen sogar zur echten

Thyreotoxikose führen. In ähnlicher Weise sind anfängliche Verschlechterungen menschlicher Thyreotoxikosen unter ACTH bzw. Cortison bekannt. Beim stress ist die thyreoidale Radiojodspeicherung gemäß der gesteigerten ACTH-Ausschüttung herabgesetzt (BOGOROCH und TIMIRAS, PASCHKIS und Mitarbeiter). Nach SAYERS und CHI PING CHENG ist der ACTH-Gehalt der Rattenhypophyse — gemessen am Ascorbinsäuretitel der Nebenniere — nach Verbrennung oder Scheinoperation um 35 bzw. 27% gegenüber der Norm herabgesetzt, nach halbseitiger Adrenalectomie sogar bis zu 80%. Dieser Befund hat seine Parallele in der Verminderung des TSH-Gehaltes der Hypophyse nach Thyreoid-ektomie oder endogener TSH-Stimulierung wie durch schwefelhaltige antithyreoidale Substanzen. Schwieriger zu deuten sind die Beobachtungen eines erniedrigten TSH-Gehalts der Hypophyse adrenalectomierter Ratten (JORES, SCHULZE und MELLINGHOFF), da in derartigen Fällen unter der Voraussetzung einer kropfnoxfreien Diät Ruheschilddrüsen gefunden werden. Der Hunger als Beispiel eines akuten oder chronischen stress aktiviert die NNR und hemmt die Schilddrüsentätigkeit. Das wesentliche korrelative Prinzip dieser Beispiele liegt darin begründet, jeweils die Partialfunktion des nicht stimulierten Wirkstoffes kompensatorisch zu subnormalen Werten herabzusetzen. Daraus wurde gefolgert, daß der HVL offenbar nicht in der Lage ist, beide Hormone in optimaler Menge zu bilden bzw. auszuschütten. So beobachtete TONUTTI nach Teilausschaltung von Nebenniere und Schilddrüse an der Maus lediglich eine Steigerung der corticotropen Leistung, die Schilddrüse blieb inaktiv. Es ist naheliegend, hieraus auf die Unmöglichkeit einer gleichzeitig vermehrten thyreo- und corticotropen Vorderlappenfunktion zu schließen. Doch lassen sich Befunde anführen, welche die diskutierten Korrelationen nicht bestätigen und auf die Beteiligung weiterer Faktoren mit noch unbekannten Wirkungsmechanismen hinweisen. Eine Schematisierung oder Verallgemeinerung des Austauschphänomens zwischen ACTH und TSH erscheint unzweckmäßig und einseitig, zumal das Modell des Experimentes nur einen beschränkten Gültigkeitsbereich besitzt. Da Cortison das corticotrope Hormon hemmt, wäre eine TSH-Stimulierung und damit eine gesteigerte thyreoidale Radiojodspeicherung zu erwarten. Diese wird nur in Ausnahmefällen, und zwar initial beobachtet, in der Folge ist die J^{131} -Speicherung der Schilddrüse wie auch das eiweißgebundene Jod im Serum (PBI) herabgesetzt. Dagegen kann der Grundumsatz durch die stoffwechselstimulierenden energetischen Eigenschaften der Nebennierensteroidsteigen. Dieser periphere Angriffspunkt könnte zum Verständnis der Schilddrüsenhemmung des Cortison beitragen, doch ist ein hypophysärer Angriffspunkt mit gleichzeitiger Hemmung von ACTH und TSH nicht ausgeschlossen. Aus den Untersuchungen von UOTILA und

PEKKARINNEN ist die Möglichkeit pluriglandulärer Alarmreaktionen, insbesondere auch die Beteiligung der Schilddrüse bei Belastungsreizen des Menschen bekannt. Daß eine corticotrope Aktivierung eine gleichzeitige thyreotrope Funktionssteigerung und Aktivierung der Schilddrüse nicht ausschließt, zeigen Unterkühlungsversuche von ALTMANN, PICHOTKA, BROLIN und ZENOW, die für den Menschen von WATZKA bestätigt worden sind, aber in Diskrepanz zu den Befunden von MÜLLER, ROTTER, CAROW und KLOOS stehen. Man sollte deshalb die prinzipielle Gültigkeit des Phasenwechsels zwischen ACTH und TSH nicht zu starr schematisieren, sondern sich der Vielfalt synergistischer und antagonistischer Anpassungen im inkretorischen System bewußt bleiben.

Die Korrelationen zwischen NNR und Schilddrüse werden in erster Linie vom Sekretionsgrad ihrer glandotropen Hormone bestimmt; am Beispiel des Cortisons wird die zusätzliche Beteiligung peripherer Stoffwechselregulationen deutlich. Der Funktionszustand der Erfolgsorgane scheint für den Phasenwechsel von untergeordneter Bedeutung zu sein, da sowohl exogen zugeführtes TSH als auch seine endogene hypophysäre Stimulierung durch MTU eine prinzipiell gleiche Wirkung zeigen. Im ersteren Fall kommt es zur Steigerung der Schilddrüsenfunktion, im zweiten zur Hemmung der Thyroxinsynthese, jedoch in beiden zur ACTH-Bremmung mit Involution der NNR. Es ist also gleichgültig, ob der Überschuß eines Prinzips aus der körpereigenen Hypophyse stammt oder exogen zugeführt wird; in beiden Fällen wird die Zurückdrängung des anderen Wirkstoffes beobachtet. Hierfür muß ein außerhalb der Hypophyse gelegener im einzelnen noch unbekannter peripherer Steuerungsmechanismus angenommen werden, der die Hypophyse in gleicher Weise wie bei endogener Stimulierung reagieren läßt. Er ist selbst in Abwesenheit der Hypophyse nachzuweisen. WOODBURY, GHOSH und SAYERS fanden die thyreoidale Radiojodspeicherung der hypophysektomierten Ratte unter ACTH und Cortison im Vergleich zu den Kontrollen unverändert. Die Kombination von TSH mit Cortison oder ACTH zeigt dagegen ein Absinken der Werte um fast 50 % gegenüber der vermehrten Speicherung bei TSH allein. Zur Erklärung dieses Phänomens könnte sowohl die calorische Wirkung vermehrt gebildeter Rindensteroiden, TSH-inaktivierende Eigenschaften verstärkt eliminierter Ascorbinsäure als auch chemische Beziehungen zwischen ACTH und TSH angenommen werden. Letzteres ist jedoch am unwahrscheinlichsten. Einzelheiten über die humoralen, nervalen und chemischen Vorgänge der Austauschfunktionen sind uns weitgehend unbekannt. TONUTTI entwickelt die Vorstellung, ACTH und TSH würden durch ein und denselben Zelltyp gebildet und eine Sekretionsumstellung erfolge durch Änderung der prosthetischen Gruppe des Hormonmoleküls. Die Entstehung beider Hormone im gleichen Zelltyp ist nach dem

heutigen Stand der Erkenntnisse unwahrscheinlich. TSH wird offenbar von den polygonalen Basophilen gebildet; für die ACTH-Synthese werden sowohl die α -, β - als auch γ -Zellen herangezogen, ohne daß eine Entscheidung darüber gesichert wäre. Die Frage ist zur Zeit noch absolut offen und wird besonders dadurch erschwert, daß Adrenalektomiezellen nicht beobachtet werden. Chemisch ist TSH ein Glykoproteid und als solches färbereich darzustellen, ACTH dagegen ist ein Proteohormon. Dies sind Unterschiede, die zwar erwähnenswert sind, aber nicht unbedingt gegen die Einzelltheorie zu sprechen brauchen. Nach HALMI und BOGDANOVE ist der ACTH-Gehalt der Rattenhypophyse nach Thyreoidektomie gemessen am Ascorbinsäuretitel der Nebenniere gegenüber der Norm unverändert. Nach der Einzellsynthese beider Hormone wäre bei gesteigerter Thyreotropinabgabe eine Verminderung des ACTH-Gehaltes zu erwarten, so wie auch der TSH-Gehalt der Hypophyse bei vermehrter TSH-Ausschüttung unter der Norm liegt. Das entsprechende morphologische Substrat besteht in der exzessiven Vacuolisierung des Protoplasmas mit Verlust der Glykoproteidfärbbarkeit (Thyreoidektomiezeile). Dieser Befund läßt indirekt darauf schließen, daß ACTH nicht in der TSH-Zelle entsteht und seine Produktion unter TSH-Stimulierung unverändert bleibt, die Abgabe aber gehemmt ist. Der unveränderte hypophysäre ACTH-Gehalt unter TSH-Aktivierung läßt eine erneute Sekretionsumstellung zugunsten des corticotropen Hormons unter einem stress erwarten. GABRILOVE und SOFFER wiesen ein deutliches Absinken des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren thiouracilbehandelter Ratten auf Adrenalingaben hin nach; auch Hunger vermag die Nebennieren thyreoidektomierter Ratten zu vergrößern. BAUMANN und MARINE berichten über Rindenaktivierungen thiouracilbehandelter Ratten, die vor Ablauf des Versuches an einer Pneumonie starben. ZARROW und MONEY beobachteten eine erhöhte Empfindlichkeit thiouracilbehandelter Ratten auf einen Kältereiz. Die Tiere starben im Vergleich zu den Kontrollen schneller; in diesen Fällen fehlte die Anpassungshypertrophie der NNR. Die letzten Resultate beruhen zweifellos auf einer ungenügenden oder verzögerten ACTH-Eliminierung bei Sekundärbelastungen, auf Grund der gesteigerten thyreotropen Aktivität des HVL. Die Möglichkeit einer verminderten Empfindlichkeit der Thiouracil-NNR auf ACTH konnten ZARROW und ZARROW ausschließen, sie beobachteten nach Applikation von 12 bzw. 24 mg ACTH eine nahezu gleiche prozentuale Gewichtszunahme der Nebenniere von Kontrolltieren und mit Thiouracil behandelter Ratten. Prinzipiell ist also eine Sekretionsumstellung von einer erhöhten TSH-Funktion auf eine gesteigerte ACTH-Eliminierung als Anpassung an eine Alarmreaktion möglich. Es wird vom Ausmaß der Belastung einerseits und dem Grad der thyreotropen Stimulierung andererseits abhängen,

ob die ACTH-Ausschüttung und damit die Anpassung der NNR rechtzeitig erfolgt.

Auf Grund eigener und experimenteller Ergebnisse anderer Autoren sowie klinischer Beobachtungen ist die grundsätzliche Gültigkeit der Austauschfunktionen zwischen ACTH und TSH und dem damit gekoppelten Phasenwechsel zwischen Rindensteroiden und Thyroxin gesichert. Derartige Konkurrenzphänomene sind sowohl bei endogener Stimulierung als auch exogener Zufuhr eines glandotropen Prinzips zu beobachten. Am hypophysektomierten Tier fehlen derartige Vorgänge, es sei denn, beide Prinzipien werden gleichzeitig verabfolgt. Wir betrachten den Phasenwechsel als ökonomischen Vorgang kompensatorischer Art, indem die Stimulierung eines Prinzips die Aktivität des anderen senkt und damit dessen Erfolgsorgan in seiner Funktion einschränkt. Daneben gibt es Zustände, die zur gleichzeitigen ACTH- und TSH-Bremmung oder -Hyperfunktion führen, so daß eine Verallgemeinerung und Schematisierung sog. shift-Regulationen auch im Hinblick auf andere glandotrope Hormone nicht möglich ist.

Zusammenfassung.

Methylthiouracil führt zur Atrophie der Zona fasciculata und zu regressiven Veränderungen des äußeren Transformationsfeldes der Nebennierenrinde. Es verhindert ihre kompensatorische Hypertrophie nach halbseitiger Adrenalectomie. Jod verändert die Nebennierenrinde ähnlich dem Thyroxin in Richtung der progressiven Transformation. Eine thyreotrope Funktionssteigerung des Hypophysenvorderlappens hat eine verminderte Abgabe corticotropen Hormons zur Folge. Die Bremsung der TSH-Ausschüttung bedingt eine gesteigerte corticotrope Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens. Diese Korrelationen lassen auf einen Phasenwechsel beider Hormone nach Art einer Sekretionsumstellung und Austauschfunktion schließen, der periodisch an die Stimulierung eines Prinzips gebunden und reversibel ist.

Meßergebnisse der Schilddrüsenfollikelepithelhöhe und Nebennierenrindenkerndurchmesser und -volumina werden der prozentualen Beteiligung chromophiler und chromophober Elemente des Hypophysenvorderlappens gegenübergestellt, quantitativ ausgewertet und korreliert. Die karyometrische Bestimmung der corticotropen Aktivität am Substrat der äußeren Fasciculata erweist sich als zuverlässiger morphologischer Indikator zur Beurteilung morphokinetischer Anpassungen. Zunehmende Erfahrungen werden über den Geltungsbereich der Methode und ihre Eignung als morphologischer Routinetest entscheiden. Die statistisch gesicherte Unterschiedlichkeit verschiedener therapeutisch induzierter pathophysiologischer Funktionszustände legt die Empfindlichkeit der Methode dar. Sie objektiviert das qualitative histologische

Bild und ergänzt es hinsichtlich der Erfassung auch leichter corticotroper Funktionsschwankungen, die noch keinen Umbau der Nebennierenrinde zur Folge haben.

Literatur.

- ALBERT, H., R. W. RAWSON, P. MERRILL, B. LENNON and CH. RIDDELL: *J. of Biol. Chem.* **166**, 637 (1946). — *Endocrinology* **40**, 299, 303, 361 (1947). — ALTMANN, H. W.: *Zit. nach G. VEITH*. — ANSELMINO, K. I., u. FR. HOFFMANN: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-W.*, Bd. 9. Berlin: Springer 1941. — BASCHIERI, L., u. F. FERRI: *Fol. endocrin.* **4**, 375 (1951). — BAUMANN, E. J., and D. MARINE: *Endocrinology* **36**, 400 (1945). — BOGOROCH, R., and P. TIMIRAS: *Endocrinology* **49**, 548 (1951). — BOGUTH, W., H. LANGENDORFF u. E. TONUTTI: *Med. Welt* **20**, 408 (1951). — BOMSKOV, CH.: *Methodik der Hormonforschung*, Bd. II. Leipzig: Georg Thieme 1939. — BROLIN, S. E.: *Acta anat. (Basel) Suppl.* **3** (1945). — D'ANGELO, S. A., S. GORDON and H. A. CHARIPPER: *Endocrinology* **42**, 399 (1948). — DEANE, H. W., and R. O. GREEP: *Endocrinology* **41**, 234 (1947). — FREDERICKSON, D. S.: *J. Clin. Endocrin.* **11** (1951). — GABRILOVE, J. L., and L. J. SOFFER: *Endocrinology* **47**, 461 (1950). — GRIESBACH, W. E., and H. D. PURVES: *Brit. J. Exper. Path.* **22**, 245 (1941); **26**, 13 (1945). — HALMI, N. S., and E. M. BOGDANOVE: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **76**, 518 (1951). — HILL, S. R., R. S. REISS, P. H. FORSHAM and G. W. THORN: *J. Clin. Endocrin.* **10**, 1375 (1950). — HOFF, F.: In L. HEILMEYERS *Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie*, S. 477. Jena: Gustav Fischer 1945. — HOSEMAN, H.: *Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen*. Stuttgart: Georg Thieme 1949. — HOTCHKISS, R. D.: *Arch. of Biochem.* **16**, 131 (1948). — JAHN, D.: *Med. Klin.* **1952**, 512. — JENSEN, J. M., and J. E. CLARK: *J. Labor. a. Clin. Med.* **38**, 662 (1951). — JORES, A.: *Z. exper. Med.* **102**, 285 (1938). — KRACHT, J.: *Verh. dtsch. Ges. Path.* **1952**. — *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **214**, 433 (1952); **216**, 294 (1952). — KRACHT, J., u. U. KRACHT: *Virchows Arch.* **321**, 238 (1952). — LIEBEGOTT, G.: *Endocrinologie* **21**, 81 (1938). — McMANUS, J. F. A.: *Nature (Lond.)* **158**, 202 (1946). — MÜLLER, E., W. ROTTER, G. CAROW u. K. F. KLOOS: *Beitr. path. Anat.* **108**, 551 (1943). — MÜLLER, FR. v.: *Zit. nach F. HOFF*. — MARINE, D., and E. J. BAUMANN: *Amer. J. Physiol.* **57**, 135 (1921). — PALUMBO, V.: *Fol. endocrin.* **2**, 222 (1949). — PASCHKIS, K. E., A. CANTAROW, T. EBERHARD and D. BOYLE: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **73**, 116 (1949). — PURVES, H. D., and W. E. GRIESBACH: *Brit. J. Exper. Path.* **27**, 170 (1946). — *Endocrinology* **49**, 244 (1951). — PICHOTKA, J.: *Zit. nach G. VEITH*. — RAWSON, R. W., and W. L. MONEY: *Recent Progr. in Hormone Res.* **4**, 397 (1949). — REISS, R. S., D. S. RIGGS, G. W. THORN and P. H. FORSHAM: *Proc. first Clin. ACTH Conference*, S. 21 u. 193. Philadelphia: P. Blakiston 1950. — RICHTER, C. P., and K. H. CLISBY: *Arch. of Path.* **33**, 46 (1942). — RÖSSLE, R.: *Verh. dtsch. path. Ges.* **17**, 220 (1914). — SAYERS, G., and CHI PING CHENG: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **70**, 61 (1949). — SCHULZE, E. K., u. MELLINGHOFF: *Z. exper. Med.* **105**, 532 (1932). — SELYE, H.: *Acta Inc. Montreal, Canada* **1950**. — TONUTTI, E.: *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **52**, 32 (1942). — *Vitamine u. Hormone* **5**, 108 (1944). — UOTILA, U., u. A. PEKKARINEN: *Acta endocrinol.* **6**, 23 (1951). — VEITH, G.: *Fiat. Rev. II* **2** (1948). — WALLACH, O. P., and E. P. REINEKE: *Endocrinology* **45**, 75 (1949). — WATZKA, M.: *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **51**, 73 (1942). — WOODBURY, D. M., B. N. GHOSH and G. SAYERS: *J. Clin. Endocrin.* **11** (1951). — ZARROW, M. X., and W. L. MONEY: *Endocrinology* **44**, 345 (1949). — ZARROW, M. X., and J. X. ZARROW: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **76**, 620 (1951). — ZENOW, Z. I.: *Virchows Arch.* **312**, 486 (1944).

Dr. J. KRACHT, und Dr. M. SPAETHE,
 Borstel über Bad Oldesloe, Tuberkulose-Forschungsinstitut.