

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.

II. Mitteilung.

Untersuchungen über den „Hypophysenhemmstoff“ p-Oxypropioiphenon.

Von

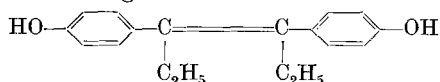
JOACHIM KRACHT und MECHTHILD SPAETHE.

Mit 9 Textabbildungen.

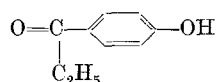
(Eingegangen am 20. Oktober 1952.)

Die Chemotherapie bestimmter endokriner Dysregulationen mit hypophysär angreifenden Hemmstoffen würde einen wesentlichen Fortschritt bedeuten und als ideal zu bezeichnen sein, sofern die gewünschte Wirkung nicht auf Kosten der Stimulierung anderer glandotroper Hormone bzw. ihrer Erfolgsorgane erzielt wird. Diesen Forderungen soll das p-Oxypropioiphenon gerecht werden, welches 1949 von PERRAULT in die Therapie eingeführt wurde und angeblich elektiv das gonadotrope follikelstimulierende Hormon (FSH), aber auch stark das thyreotrope Hormon (TSH) und in geringem Maße das Wachstumshormon (STH) hemmt. Prolaktin werde dagegen stimuliert; ein Einfluß auf das corticotrope Hormon (ACTH) konnte nicht beobachtet werden. Damit ergab sich therapeutisch eine Indikation für alle diejenigen Krankheiten und Syndrome, in deren Genese oder Verlauf gonadotrope bzw. thyreotrope Überfunktionszustände des Hypophysenvorderlappens (HVL) eine sichere oder mögliche Rolle spielen; so vor allem beim klimakterischen Symptomenkomplex und hypophysär unterhaltenen Thyreotoxikosen. PERRAULT bezeichnet p-Oxypropioiphenon unter Hinweis auf die unerwünschten gegenregulatorischen Nebenwirkungen der schwefelhaltigen antithyreoidalen Substanzen als das derzeit beste und sicherste Therapeutikum des Morbus Basedow.

Die Substanz ist chemisch dem Dioxydiäthylstilben — auch unter der Bezeichnung Diäthylstilboestrol geläufig — verwandt. Man kann sich ihre Entstehung durch oxydative Spaltung dieses Stoffes vorstellen, da p-Oxypropioiphenon gewissermaßen das halbe Molekül dieser synthetischen oestrogenen Substanz darstellt.



Dioxydiäthylstilben (Diäthylstilboestrol)



p-Oxypropioiphenon

Während die antithyreotrope Wirkung gewisser Oestrogene bekannt ist und z. B. die reaktive TSH-Sekretion bei Anwendung schwefelhaltiger antithyreoidaler Substanzen durch Hexoestrol gehemmt wird (LINDNER und Mitarbeiter, KOPF), sollen dem p-Oxypropioiphenon als wesentlicher therapeutischer Vorteil nach den Angaben französischer Autoren periphere oestrogene Eigenschaften fehlen. Im Allen-Doisy-Test wurde nur $\frac{1}{10000}$ der oestrogenen Wirkung des Hexoestrols festgestellt.

Uns interessierte zunächst die Wirkung auf die Schilddrüse, da bei vorhandener TSH-Hemmung die gegenregulatorische Basedowisierung der Thyreoidea durch Thiouracil bzw. partielle Thyreoidektomie inhibiert werden müßte und auch eine therapeutischer Einfluß auf den Verlauf der Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens zu erwarten wäre.

Folgende Versuchsreihen wurden an Ratten beiderlei Geschlechts im Gewicht zwischen 80 und 165 g durchgeführt:

1. 25 Tiere erhielten, aufgeteilt in Gruppen, für die Dauer von 9—31 Tagen p-Oxypropioiphenon¹ in der Dosierung von 100, 250 und 500 mg je Tier und Tag in Milch.

2. Sechs Tiere wurden kombiniert mit Methylthiouracil (MTU-Nordmark 0,025 g) und p-Oxypropioiphenon (0,25 g) je Tier und Tag nach der gleichen Applikationsart 5 Wochen lang behandelt.

3. In einer weiteren Serie wurde 5 Tieren nach beidseitiger Thyreoidektomie unter Substitution mit Calcium täglich 0,5 g p-Oxypropioiphenon 31 Tage lang appliziert. Die histologische Untersuchung des Schilddrüsenisthmus in Stufenschnitten zeigte nach Abschluß des Versuchs, daß nur in 2 Fällen eine totale Thyreoidektomie vorlag; die restlichen Tiere ermöglichten deshalb ein Urteil über den Einfluß von p-Oxypropioiphenon auf kompensatorisch hypertrophe Vorgänge in belassenen Schilddrüsenanteilen.

4. Fünf Tiere bekamen nach parapharyngealer Hypophysektomie 28 Tage lang 0,5 g der Substanz je Tag und Tier. Sämtlichen Gruppen dienten unbehandelte Kontrollen zum Vergleich.

Im Therapietest am Wildkaninchen wurde untersucht, ob und inwieweit die Schreckthyreotoxikose auf p-Oxypropioiphenon anspricht.

1. Fünf Wildkaninchen erhielten bis zur Dauer von 7 Wochen unter protrahiertem Nachschreck täglich 0,5 g p-Oxypropioiphenon suspendiert in Wasser pipettiert.

2. Die gleiche Tierzahl wurde bei gleicher Dosis kombiniert mit MTU (0,025 g) während des gleichen Zeitraumes behandelt.

3. Zwei Wildkaninchen wurden linksseitig thyreoidektomiert, um das Verhalten des rechten Schilddrüsenlappens hinsichtlich kompensatorischer Gegenregulationen unter p-Oxypropioiphenon zu prüfen.

Die Auswertung des Therapietestes erfolgte durch Vergleich der Gewichtsbilanz nach dem Fang, zu Beginn und Ende der Therapie sowie nach histologischen Kriterien hinsichtlich des Verhaltens von Follikelepithel und Kolloid.

Von allen Tieren wurden Schilddrüse, Hypophyse, Nebennieren, Uterus und Ovarien oder Hoden frisch gewogen. Die Fixierung von Schilddrüse, einer Nebenniere sowie der Sexualorgane erfolgte im BOUNScher Flüssigkeit, die Hypophyse

¹ Wir danken den Laboratoires Laroche-Navarron, Levallois (Seine) und den Nordmark-Werken, Uetersen i. Holstein, für die Überlassung von Versuchsmengen.

wurde in Sublimat-Formol eingelegt und nach GOMORI mit Chromhämatoxylin-Phloxin gefärbt. Gefrierschnitte je einer formalinfixierten Nebenniere wurden mit Scharlachrot, die restlichen inkretorischen Organe nach HE, GOLDNER und AZAN gefärbt. Zur Objektivierung des qualitativen histologischen Bildes diente uns für die Schilddrüse die Bestimmung der Follikelepithelhöhe mit Hilfe des Schraubenocularmikrometers. Zur Beurteilung der corticotropen Aktivität des HVL wurden die Kerndurchmesser und Volumina im Bereich der äußeren Z. fasciculata der Nebennierenrinde (NNR) bestimmt. Die histometrischen Werte wurden miteinander verglichen, anderen sinnfälligen Versuchsgruppen gegenübergestellt und hinsichtlich ihrer Unterschiedlichkeit statistisch ausgewertet. Einzelheiten über die histometrische Methodik und Auswertung sind ausführlich in früheren Arbeiten niedergelegt (KRACHT und KRACHT, KRACHT und SÆTHER).

Aus Gründen der Übersichtlichkeit geben wir im folgenden eine kurze zusammenfassende Darstellung der histologischen Befunde bei Ratte und Wildkaninchen.

Die normale Rattenschilddrüse ist auch bei Verabfolgung eines völlig kropfnofreien Futters und beständiger Stalltemperatur durchweg mäßig aktiviert, was auf die beträchtliche thyreotrope Eigenaktivität der Rattenhypophyse zurückgeführt wird. Das Epithel der meist kleinen Follikel ist durchweg kubisch bis hochkubisch, von vielfach hellem Protoplasma und vergrößerten Kernen. Das Kolloid zeigt gemischt baso- und acidophile Färbung sowie uneinheitlich auch chromophobe Randvacuolen. Echte Ruheschilddrüsen, wie z. B. bei Zufuhr von anorganischem Jod oder Thyroxin bzw. nach Hypophysektomie werden so gut wie nie beobachtet. p-Oxypropiophenon hatte in verschiedenen Dosierungen keinen Einfluß auf den physiologischen Aktivierungsgrad der Rattenschilddrüse. Das histologische Bild entspricht etwa den Kontrollen, die Follikelepithelhöhe lag sogar etwas über der Norm. Gleichfalls unbeeinflusst blieb der Thiouracilkropf bei kombinierter Applikation mit MTU. Diese Feststellung betrifft sowohl den makroskopischen Befund der hyperämischen Struma wie die histologischen Aktivierungskriterien in Form hochzylindrischen bis papillär proliferierten Epithels, des dünnflüssigen bis fehlenden Kolloids und der charakteristischen peristatischen Capillarhyperämie. Histometrisch fand sich wie nach alleiniger Zufuhr von p-Oxypropiophenon im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen bei kombinierter Therapie mit 0,05 g MTU sogar ein etwas höheres Epithelniveau als nach MTU 0,05 g allein (Abb. 1). Diese Befunde stimmen mit den Beobachtungen von SOULAIRAC und Mitarbeitern sowie KOPF überein, die gleichfalls eher eine geringe, zum Teil vorübergehende Epithelerhöhung unter der Therapie feststellen konnten. DANOWSKI und Mitarbeiter sprechen dem p-Oxypropiophenon sogar kropferzeugende Eigenschaften zu. Der Einwand von BUU-HOI, daß die verschiedentlich nicht festgestellte antithyreotrope Wirkung auf unzulängliche Versuchsanordnungen und besonders auf die Verabreichung zu hoher Thiouracildosen zurückzuführen sei, wird hierdurch

bereits entkräftet. Nach subtotaler Resektion der Schilddrüse zeigten restliche Follikelgruppen das Bild der kompensatorischen Hypertrophie wie bei unbehandelten Tieren (Abb. 2). Diese einheitlichen Beobachtungen bei verschiedenen Versuchsanordnungen rechtfertigen den Schluß, daß p-Oxypropiophenon keine TSH-hemmenden Eigenschaften besitzt und weder die thyreotrope Eigenaktivität des HVL noch leichte oder erhebliche endogene TSH-Stimulierungen direkt beeinflußt. Die Behandlung hypophysektomierter Ratten ergab erwartungsgemäß eine Schilddrüsenatrophie mit endothelartigem Follikelepithel und basophilem Speicher-

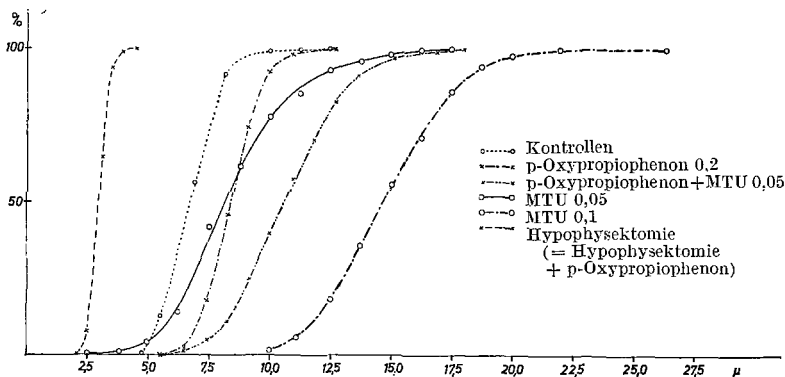


Abb. 1. Einfluß von p-Oxypropiophenon und Methylthiouracil auf die Follikelepithelhöhe der Rattenschilddrüse.

kolloid wie bei Kontrollen (Abb. 1). Die indirekte Bestätigung für die aus den Schilddrüsenbefunden gezogene Folgerung einer fehlenden TSH-Hemmung ergab das Verhalten der polygonalen β -Zellen im HVL, der sog. Thyreotropinbildner, die sich unter p-Oxypropiophenon bei Kombination mit MTU wie auch nach Behandlung total oder subtotal thyreoidektomierter Tiere vermehrt und nach Art sog. Thyreoidektomiezellen vacuolisiert fanden (Abb. 3). Die Substanz vermag demnach nicht, das hypophysäre morphologische Substrat bei endogener TSH-Stimulierung zu beeinflussen. Eine Wirkung auf die nach MTU oder Thyreoidektomie verminderten Anteile und die Degranulierung von α -Zellen wurde qualitativ nicht festgestellt.

Zusammenfassend ergibt sich an der Ratte im Gegensatz zu der von LACASSAGNE und Mitarbeitern sowie LOEPER und Mitarbeitern beobachteten TSH-Hemmung eine Fülle negativer Kriterien. Es schien uns deshalb wesentlich, diese Feststellung an einem weiteren Tiermaterial entweder zu erhärten oder einer eingehenden Kritik zu unterwerfen.

Der Therapietest am schreckthyreotoxischen Wildkaninchen erlaubt gewisse Parallelen zu klinischen Erfahrungen in der Behandlung des menschlichen Vollbazedow und ist von uns für MTU, MTU + Lugol,

Lugolsche Lösung, Thiothyr, Thiothyr + Lugol und Vitamin A-Emulsionen belegt worden. Danach ist es bei mindest 4wöchiger Therapie an Hand der Gewichtsbilanz, des Allgemeinzustandes und histologischen Kriterien möglich, den antithyreoidalen Wert einer Substanz zu beurteilen

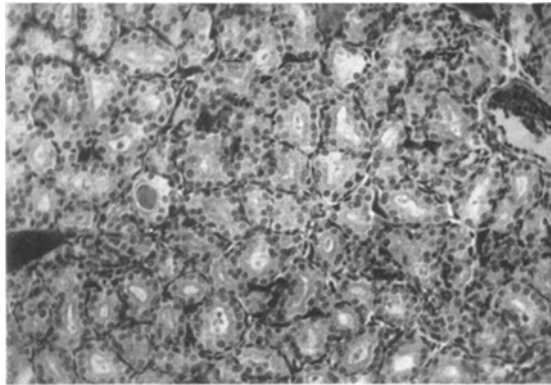


Abb. 2. Ratte. Kompensatorische Hypertrophie des Follikel­epithels nach subtotaler Thyreoid­ektomie und anschließender Behandlung mit p-Oxypropiphenon.

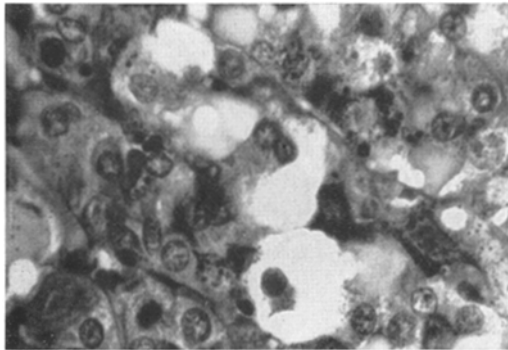


Abb. 3. Rattenhypophyse, Chromhämatoxylin-Phloxin. Vacuolisierte β -Zellen (sog. Thyreoid­ektomie­zellen) nach subtotaler Thyreoid­ektomie und Behandlung mit p-Oxypropiphenon.

unter der Voraussetzung des prothrahierten Nachschrecks zur Ausschaltung von Gewöhnungsfaktoren an die Gefangenschaft. Die Behandlung mit p-Oxypropiphenon wurde bis zur Dauer von 50 Tagen durchgeführt, wonach der Versuch von uns aus abgebrochen wurde. Die Therapiedauer darf als Positivum gewertet werden, da unbehandelte Schreckkontrollen in diesem Zeitraum unter starker Gewichtsabnahme mit Sicherheit gestorben sind. Die behandelten Wildkaninchen nahmen im Durchschnitt um 135 g ihres Ausgangsgewichtes zu Beginn der Therapie ab; dieser Wert liegt innerhalb der kritischen Gewichtsabnahme

von 200 g, eine weitere Abnahme muß als negative Bilanz angesehen werden. Der makroskopische und mikroskopische Schilddrüsenbefund entsprach im wesentlichen dem aktivierten Bild der Schreckkontrollen, Ruheschilddrüsen wurden auch hier nicht beobachtet. Trotzdem steht das Ergebnis des Therapieversuchs im gewissen Gegensatz zu den absolut negativen Befunden an der Ratte. Als weiteres positives Faktum gilt die Hemmung der kompensatorischen Hypertrophie nach Resektion eines Schilddrüsenlappens. Hier hatte sich das Schilddrüsengewicht bei 3wöchiger Therapiedauer nur geringfügig erhöht, das Follikelepithel

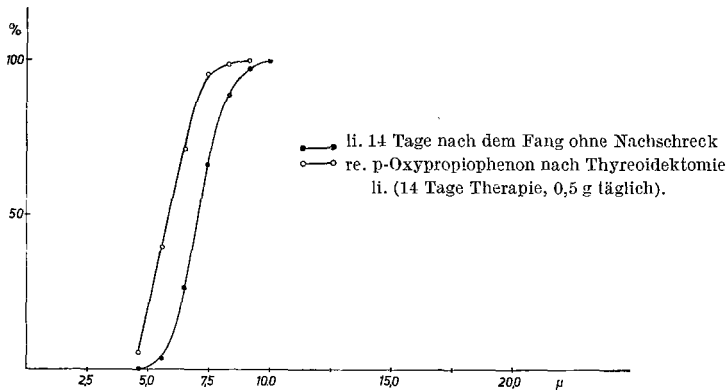


Abb. 4. Wildkaninchen. Hemmung der kompensatorischen Hypertrophie des Follikelepithels nach halbseitiger Thyreoidektomie durch p-Oxypropioiphenon.

gegenüber der Ausgangslage sogar etwas abgeflacht (Abb. 4). Andererseits fand sich keine Hemmung der thyreotropen Gegenregulation bei kombinierter Applikation mit MTU; makroskopisch waren dies die größten Strumen sämtlicher Beobachtungsserien mit einem Durchschnittsgewicht von 287 mg. Das histologische Bild gleicht dem nach alleiniger MTU-Behandlung (Abb. 5). Das etwas niedrigere Epithelniveau unter p-Oxypropioiphenon gegenüber den Werten nach alleiniger MTU-Behandlung einer früheren Beobachtungsreihe darf nicht auf eine Thyreotropinhemmung zurückgeführt werden, sondern entspricht auf Grund der langen Applikationsdauer den Auswirkungen des von EITEL und LOESER beschriebenen antithyreotropen Faktors, welcher jeder intensiven und längeren exogenen oder endogenen TSH-Stimulierung entgegenwirkt und zu histologisch regressiven Veränderungen führt. Unter der Kombinationstherapie zeigte sich ähnlich wie nach alleiniger MTU-Applikation eine Gewichtsstabilität während der Behandlung mit geringfügigen Schwankungen nach oben und unten.

Eine Zusammenfassung dieser Befunde erlaubt die Feststellung, daß die Zahl negativer Kriterien zwar in der Überzahl, aber doch eine Un-

einheitlichkeit zwischen beiden Tierarten erkennbar ist, die auch den divergierenden Angaben der Klinik entspricht.

Völlig ablehnenden Mitteilungen (SCHAFFENBURG und Mitarbeiter, BRADY und HEDGES, DE GENNES, KANZOW) stehen günstige Beobachtungen beim thyreotropen Exophthalmus (PERRAULT, DE GENNES, MAHAUX, MONTES, BANSI, BEERMANN, GREIF) und vorwiegend hypophysär stimulierten Thyreotoxikosen gegenüber (PERRAULT, BEERMANN). Gleichfalls uneinheitlich sind die Angaben über Therapieerfolge beim Chorionepitheliom, welches nach PERRAULT eine Hauptindikation für p-Oxypropiophenon darstellt. Er berichtet über die Dauerheilung eines in die Lunge metastasierten Chorionepithelioms. DEBEYRE und RUDICH sahen dagegen keinen

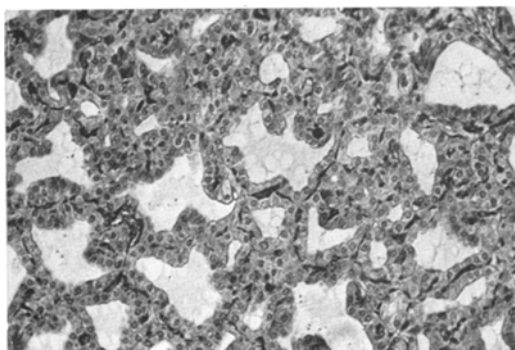


Abb. 5. Wildkaninchenschilddrüse. Aktivierung des Follikelepitheils und Kolloidverflüssigung unter p-Oxypropiophenon + MTU, ähnlich wie nach alleiniger MTU-Behandlung.

Einfluß. Hierzu muß einschränkend betont werden, daß die Heilung eines Einzelfalles von malignem Chorionepitheliom wohl kaum als Erfolg der Behandlung mit p-Oxypropiophenon gewertet werden darf, da spontane Rückbildungen wie auch aus Untersuchungen von SCHOPPER und PLESS sowie HUBER und HÖRMANN hervorgeht, durchaus bekannt sind.

Den ermutigenden klinischen Ergebnissen steht eine Reihe ablehnender tierexperimenteller Arbeiten gegenüber. MONEY und Mitarbeiter, SCHAFFENBURG und Mitarbeiter, HESS und Mitarbeiter und KOPF sahen wie wir keine Hemmung der reaktiven TSH-Stimulierung unter MTU, wie sie von LACASSAGNE und Mitarbeitern sowie LOEFER und Mitarbeitern beschrieben wurde. LEDERER konnte in Transplantationsversuchen keine hemmenden Eigenschaften auf die vermehrte TSH-Sekretion der Hypophyse thyreoidektomierter Ratten feststellen. GUILLEMIN lehnt auf Grund experimenteller Ergebnisse eine hypophysäre Hemmung von FSH, TSH und STH ab; SOULAIRAC und Mitarbeiter sowie DANOWSKI und Mitarbeiter sahen ähnlich wie wir auch eine Erhöhung des Follikelepitheils im Vergleich zu Kontrolltieren und beschreiben sogar vacuolisierte Basophile im HVL wie nach Thiouracilbehandlung oder Kastration. Eine Differenzierung basophiler Zellen in Gonadotropin- bzw. Thyreotropinbildner wurde hierbei nicht vorgenommen. PAULSEN und Mitarbeiter vermißten die angebliche FSH-Hemmung im biologischen Hypophysentransplantationstest kastrierter Ratten. Nach RAUSCHER und LÖTSCH ist der „antigonadotrope“ Effekt an die oestrogene Wirksamkeit von p-Oxypropiophenon gebunden.

Periphere oestrogene Wirkungen sahen wir im allgemeinen nicht; lediglich bei Anwendung hoher Dosen kann es zur Erhöhung des Uterus-

gewichtet unreifer Ratten kommen, wie auch MONEY und Mitarbeiter sowie HERTZ und TULLNER berichten. Wir teilen deshalb mit PERRAULT die Auffassung einer nur geringfügigen oestrogenen Eigenwirkung und Stimulierung der peripheren Erfolgsorgane. HESS und Mitarbeiter untersuchten den Einfluß von p-Oxypropiophenon auf das Ovarium der Ratte: eine FSH-Hemmung wurde nicht festgestellt, vielmehr fand sich bei juvenilen Tieren ein vermehrtes Auftreten von Corpora lutea, was wir für Ratte und Wildkaninchen bestätigen können. Die Geschlechtsreife junger Ratten — getestet am Öffnen der Vagina — trat nach HESS und Mitarbeiter beschleunigt ein, im Vaginalcyclus wurde das Schollenstadium keineswegs aufgehoben, sondern im allgemeinen auf etwa 2 bis 6 Tage verlängert. Am kastrierten Weibchen konnten die Autoren nachweisen, daß p-Oxypropiophenon ebenfalls die Vagina beschleunigt öffnet, woraus gefolgert wurde, daß eine hypophysäre FSH-Hemmung nicht vorliegt, vielmehr ein direkter oestrogenen Effekt der Substanz angenommen werden darf; er sei ihrer oestrogenen Eigenwirkung zuzuschreiben.

In unseren Versuchen fand sich sowohl bei Ratte und Wildkaninchen unter p-Oxypropiophenon eine einheitliche Vergrößerung der Nebennieren, die bereits MONEY und Mitarbeitern aufgefallen war. BUU-HOI sah sie nur bei juvenilen, nicht bei erwachsenen Ratten. DESCLAUX und Mitarbeiter berichten dagegen über eine Volumenabnahme der Nebenniere mit Involution von Fasciculata und Reticularis bei Aktivierung der Glomerulosa mit Auftreten zahlreicher Mitosen, einem Bild, welches mit den nach ACTH auftretenden Veränderungen verglichen wird. Gemeint sind offenbar progressive Veränderungen im äußeren Transformationsfeld; unverständlich ist indessen die Verkleinerung des Organs und die Involution der inneren Rindenschichten. Auch DANOWSKI und Mitarbeiter erwähnen eine Gewichtsabnahme der Nebennieren. In den vorliegenden Versuchen war die Volumenzunahme der Nebenniere bei beiden Species und unabhängig vom Alter der Tiere stets eindeutig, sie blieb nach Hypophysektomie aus und wurde durch gleichzeitige Verabfolgung von MTU gemindert. MTU allein führt, wie wir an anderer Stelle ausführten, zur Atrophie der NNR mit histologisch regressiven Veränderungen im äußeren Transformationsfeld ohne wesentlichen Umbau. Diese Beobachtungen entsprechen den NNR-Veränderungen nach Thyreoidektomie oder Zufuhr von TSH. Sie sind Ausdruck einer verminderten corticotropen Leistung des HVL bei endogener oder exogener TSH-Stimulierung und legen den Phasenwechsel thyreo-corticotroper Korrelationen dar. Auf eine ACTH-Bremmung reagiert die NNR in Form der kompensatorischen Atrophie. Umgekehrt bedingt eine ACTH-Überproduktion die Hemmung der thyreotropen Partialfunktion, was auch in der verminderten Radiojodaufnahme der Thyreoidea beim experimentellen stress oder auch bei der ACTH-Therapie menschlicher Thyreotoxikosen zum Ausdruck kommt (REISS und

Mitarbeiter). Die Gültigkeit dieser glandotropen Wechselbeziehung wird durch weitere Beobachtungen unterstrichen: MTU hemmt die kompensatorische Hypertrophie nach halbseitiger Adrenalectomie. Jod oder Thyroxin stimulieren das corticotrope Hormon, in dem sie das TSH hemmen (KRACHT und SPAETHE).

Der Größen- und Gewichtszunahme der Nebennieren unter p-Oxypropiofenon entspricht histologisch eine verbreiterte Rinde, deren zonale Dreiteilung zwar durchweg noch gut erkennbar ist, aber doch Zeichen einer Vereinheitlichung ihrer Strukturen nach Art der progressiven Transformation und zwar vornehmlich im inneren Transformationsfeld aufweist. Die Glomerulosa ist schmal und meist gut gegen die Fasciculata abgesetzt, an einzelnen Stellen reichen aber auch Fasciculata-säulen bis an die Kapsel heran (Abb. 6). Aus diesen Befunden schließen wir, daß p-Oxypropiofenon ACTH-stimulierende Eigenschaften besitzt. Zur Objektivierung des qualitativen Bildes wurden bei

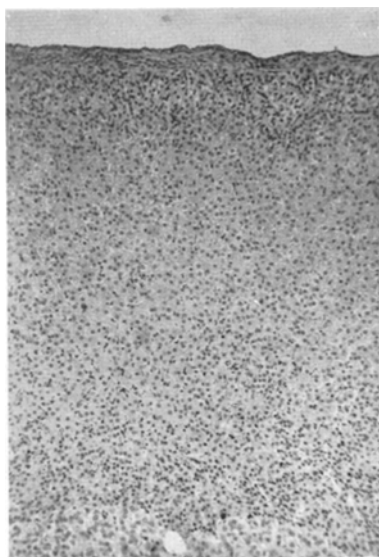


Abb. 6. Ratte. Verbreiterung und progressive Transformation der Nebennierenrinde unter p-Oxypropiofenon.

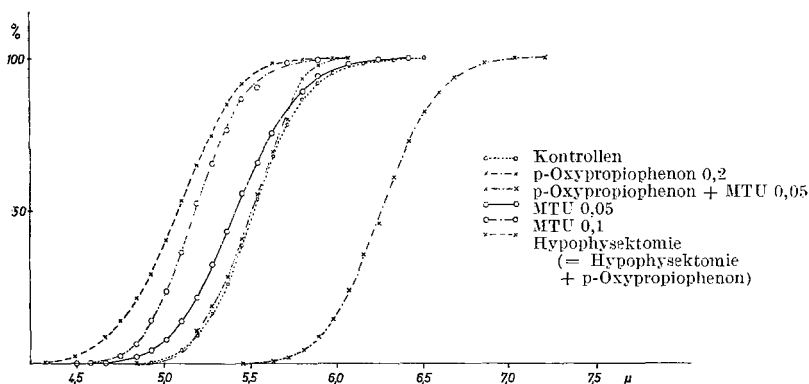


Abb. 7. Einfluß von p-Oxypropiofenon und Methylthiouracil auf die Kerndurchmesser der Z. fasciculata der Rattennebenniere.

beiden Versuchstieren die Kerndurchmesser und Volumina der äußeren Z. fasciculata bestimmt und hinsichtlich der Signifikanz gewisser Unterschiede statistisch ausgewertet. Abb. 7 gibt die Verhältnisse an der

Ratten-NNR wieder. Verglichen mit den Kontrollen (mittlerer Kerndurchmesser = mD. $5,58 \mu$) findet sich unter p-Oxypropiophenon eine Vergrößerung des Kerndurchmessers (mD. $6,31 \mu$) nach Art einer kurvenmäßigen Rechtsverschiebung. Die Kombination mit MTU 0,05 g bedingt eine Kerngrößenabnahme (mD. $5,56 \mu$); diese Kurve entspricht nahezu den Kontrollen, d. h. MTU hemmt gemäß seiner TSH-stimulierenden Eigenschaft die corticotrope Potenz von p-Oxypropiophenon. MTU allein führt in Abhängigkeit von der Dosierung zu einer Kernverkleinerung gegenüber der Ausgangslage, was in der kurvenmäßigen Links-

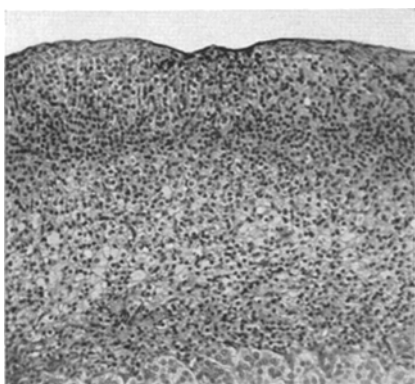


Abb. 8. Ratte. Regressive Transformation der Nebennierenrinde nach Hypophysektomie und anschließender Verabreichung von p-Oxypropiophenon.

verschiebung zum Ausdruck kommt (mD. $5,46 \mu$ für MTU 0,05 g; mD. $5,26 \mu$ für MTU 0,1 g). Die niedrigsten Werte finden sich erwartungsgemäß nach Hypophysektomie (mD. $5,14 \mu$).

Die Kerngröße hypophysektomierter und mit p-Oxypropiophenon behandelter Tiere weicht hiervon nicht ab, beide Kurven sind miteinander identisch, was als Beweis für den corticotropen Ursprung der Kerngrößenverschiebungen unter p-Oxypropiophenon gelten kann und andererseits darlegt, daß eine direkte

NNR-Wirkung der Substanz nicht vorliegt. Auch histologisch sind diese Nebennieren verkleinert und extrem regressiv transformiert (Abb. 8). Die entsprechenden Gesamtvolumina ($\frac{4}{3} \pi r^3$) mit dem mittleren Fehler eines gemessenen Kollektivs von 200 Kernen einer jeden Gruppe gibt die erste Spalte der Tabelle 1 wieder. Die kurvenmäßig erfaßte Bilanz des Kerndurchmessers kommt hier in gleicher Weise zum Ausdruck. In der 2. Spalte der gleichen Tabelle ist das arithmetische Mittel für den Kerndurchmesser aufgeführt, in der 3. Spalte die den Summationskurven entnommenen Median- oder Zentralwerte mit ihren mittleren Fehlern. Aus diesen geht hervor, daß die individuellen Schwankungen innerhalb einer jeden Versuchsgruppe minimal sind. Die statistische Signifikanz der Kernvolumendifferenzen berechneten wir nach der t -Verteilung (HOSEMAN). Ist t_{Diff} größer als ein tabellarisch angegebenes der Beobachtungszahl entsprechendes t , so ist der Unterschied mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27% statistisch gesichert. Liegt t_{Diff} unter dem t -Wert, ist keine Unterschiedlichkeit gegeben. Wir sehen in Tabelle 2 eindeutige Unterschiede zwischen den Kontrollen und den mit p-Oxypropiophenon

Tabelle 1. *Einfluß von p-Oxypropioiophenon und antithyreoidaler Therapie auf die Kerngröße der Z. fasciculata von Ratten- und Wildkaninchennebenniere (gemittelt über alle Tiere verschiedener Versuchsgruppen).*

Art der Behandlung	Anzahl der Tiere	Gesamt- volumen eines Kollektivs von 200 Kernen (in $\mu^3 \cdot 10^{-2}$)	Kerndurch- messer (arithm. Mittel aus dem Kol- lektiv) (in μ)	Kerndurch- messer (Medianwert des Kollektivs) (in μ)
Ratten.				
Kontrollen	18	$183 \pm 1,95$	5,59	$5,52 \pm 0,02$
p-Oxypropioiophenon	10	$263 \pm 3,99$	6,31	$6,3 \pm 0,03$
p-Oxypropioiophenon + MTU 0,05.	3	$180 \pm 3,39$	5,56	$5,5 \pm 0,04$
MTU 0,05.	5	$171 \pm 5,0$	5,46	$5,42 \pm 0,05$
MTU 0,1	2	$152 \pm 6,52$	5,26	$5,2 \pm 0,08$
Hypophysektomie (= Hypo- physektomie + p-Oxypro- piophenon)	4	$142 \pm 2,6$	5,14	$5,14 \pm 0,04$
Wildkaninchen.				
Chronischer Schreck	5	$207 \pm 9,83$	5,82	$5,7 \pm 0,1$
p-Oxypropioiophenon	5	$327 \pm 4,75$	6,78	$6,7 \pm 0,03$
p-Oxypropioiophenon + MTU .	5	$272 \pm 5,21$	6,38	$6,3 \pm 0,03$
ACTH	5	$305 \pm 6,69$	6,64	$6,6 \pm 0,05$
ACTH + MTU.	5	$252 \pm 7,57$	6,22	$6,2 \pm 0,03$
MTU 0,05.	5	$233 \pm 7,06$	6,06	$6,0 \pm 0,05$
MTU 0,1	2	$164 \pm 14,0$	5,39	$5,3 \pm 0,14$

Tabelle 2. *Nachweis der Signifikanz von Kernvolumendifferenzen in der Z. fasciculata der Ratten- und Wildkaninchennebenniere unter Einwirkung von p-Oxypropioiophenon ACTH und Methylthiouracil.*

	Vergleich von	
	t_{diff}	t
Ratten.		
Kontrollen und p-Oxypropioiophenon	18,0	3,3
Kontrollen und MTU 0,05.	2,2	3,4
Kontrollen und p-Oxypropioiophenon + MTU 0,05	0,8	3,4
p-Oxypropioiophenon und p-Oxypropioiophenon + MTU 0,05 .	15,8	3,9
p-Oxypropioiophenon und MTU 0,05.	14,3	3,7
p-Oxypropioiophenon und MTU 0,1	14,5	4,0
p-Oxypropioiophenon und kompensatorische Hypertrophie der NNR (nach halbseitiger Adrenalectomie)	2,7	3,7
Hypophysektomie und Kontrollen	12,6	3,4
Wildkaninchen.		
Chronischer Schreck und p-Oxypropioiophenon	11,0	4,3
Chronischer Schreck und p-Oxypropioiophenon + MTU	5,8	4,3
p-Oxypropioiophenon und p-Oxypropioiophenon + MTU	7,8	4,3
p-Oxypropioiophenon und MTU 0,05.	11,0	4,3
p-Oxypropioiophenon und MTU 0,1	11,5	5,5
p-Oxypropioiophenon + MTU und ACTH + MTU	2,1	4,3
p-Oxypropioiophenon und ACTH	2,6	4,3
p-Oxypropioiophenon und ACTH + MTU	8,4	4,3

behandelten Tieren sowie zwischen letzteren und der kombiniert mit MTU 0,05 g behandelten Gruppe. Nicht eindeutig unterschieden sind die Werte von p-Oxypropioiphenon und denen der kompensatorischen NNR-Hypertrophie nach halbseitiger Adrenalectomie, da in beiden eine gesteigerte ACTH-Sekretion vorliegt. Die Kerndurchmesser und -volumina dieser Beobachtungsreihe sind in der I. Mitteilung angegeben.

Prinzipiell gleiche karyometrische Ergebnisse zeigt die Wildkaninchen-NNR (Abb. 9). Als Ausgangslage wählen wir die Werte chronisch geschreckter, sonst unbehandelter Tiere (mD. 5,82 μ), die unter erheb-

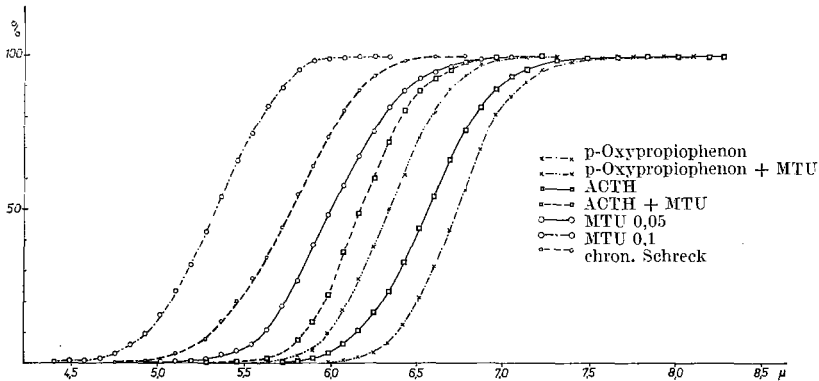


Abb. 9. Die Wirkung von p-Oxypropioiphenon, ACTH und Methylthiouracil auf die Kerndurchmesser der Z. fasciculata der Wildkaninchennebenniere.

licher Gewichtsabnahme ihrer Thyreotoxikose erlegen sind. Das emotionelle Trauma während des Fangs und in Form des protrahierten Nachschrecks findet seinen Niederschlag in der Schilddrüse und stellt diese in den Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens. Die Alarmreaktion erfolgt in Form einer gesteigerten Thyreotropinsekretion, die sowohl in der histologischen Basedowisierung als auch in der gesteigerten Radiojodaufnahme der Thyreoidea zum Ausdruck kommt (MEISSNER, KRACHT und DILLER). Die Nebenniere bleibt dagegen unbeeinflusst, ihr fehlt die übliche Rindenaktivierung in Form der Belastungs-Adaptation. Der Kerndurchmesser im Bereich der äußeren Fasciculata als Indicator der corticotropen Aktivität liegt niedrig und wird nur von hohen MTU-Dosen (mD. 5,39 μ) auf Grund der dabei noch stärkeren TSH-Sekretion unterboten. p-Oxypropioiphenon aktiviert die NNR des Wildkaninchens wie die der Ratte und bedingt gleichfalls eine Vergrößerung der Fasciculatakerne (mD. 6,78 μ). Die entsprechende Summationskurve ist die am weitesten nach rechts verschobene aller Beobachtungsreihen und unterscheidet sich nicht von den Werten der mit ACTH behandelten Tiere. Ergänzend hierzu sei erwähnt, daß karyometrisch zwischen einer kurzen oder längeren Applikation von ACTH keine Unterschiede fest-

gestellt wurden. MTU senkt bei Kombinationsbehandlung die corticotrope Aktivität von ACTH (mD. $6,22\mu$) und auch von p-Oxypropiophenon (mD. $6,38\mu$). Dem Verlauf der Summationskurven entsprechen die Kernvolumina und Medianwerte, deren mittlere Fehler für jede Versuchsgruppe trotz teilweise geringer Tierzahl klein sind und darlegen, daß die größenordnungsmäßig geringfügigen Kerngrößenschwankungen reell sind und praktisch jeder Versuchsgruppe ein bestimmtes Kernäquivalent zugeordnet werden kann (Tabelle 1). Die Gültigkeit der Fasciculatakaryometrie zur Beurteilung corticotroper Funktionszustände wurde im chronischen Experiment in Erweiterung der Arbeiten von TONUTTI von uns für die Ratte dargelegt und zusätzlich für das Wildkaninchen beweisend unterstrichen. Die mathematisch-statistische Auswertung berücksichtigt auch in Anbetracht jeweils nur kleiner Versuchsgruppen alle Kriterien, um etwaigen Einwänden standzuhalten. Versucht man die histometrischen Befunde von Nebenniere und Schilddrüse im Hinblick auf thyreocorticotrope Wechselbeziehungen zu korrelieren, so ergibt sich die Feststellung, daß einer gesteigerten und auf Grund von Dosisunterschieden variierten thyreotropen Sekretion ein niedriges corticotropes Leistungsniveau entspricht.

Die ACTH-stimulierende Wirkung von p-Oxypropiophenon scheint geeignet, zur Aufklärung des noch völlig offenen Wirkungsmechanismus beizutragen. Es mag sich dabei um einen direkten unspezifischen Reiz als Folge eines medikamentösen stress handeln, obwohl die Substanz auch in hoher Dosierung völlig atoxisch ist. Eine weitere indirekte Möglichkeit der corticotropen Sekretionssteigerung liegt in der oestrogenen Eigenwirkung, zumal nach SELYE sowie TEPPERMAN und Mitarbeitern die ACTH-fördernden Eigenschaften von oestrogenen Stoffen bei gleichzeitiger Gonadotropinhemmung bekannt sind. Aus unseren Befunden ist abzuleiten, daß die ACTH-Hypersekretion stärker ist als auf Grund der schwachen oestrogenen Potenz zu erwarten wäre. Deshalb ist uns die Annahme einer ACTH-Stimulierung auf dem Umweg der oestrogenen Wirkung unwahrscheinlich. Die oestrogene Eigenaktivität von p-Oxypropiophenon kann unseres Erachtens nur als zusätzlicher Faktor im Wirkungsmechanismus herangezogen werden. Die FSH-Hemmung kann partiell ebenfalls der ACTH-Stimulierung zugeschrieben werden, weil diese die Follikelreifung im Ovar und damit die Uterusentwicklung hemmend beeinflußt. Umgekehrt wird die Luteinisierung durch ACTH gefördert (WINTER und Mitarbeiter, REISS und Mitarbeiter). Hierfür spricht das vermehrte Auftreten von Corpora lutea im Ovarium der Ratte und des Wildkaninchens unter p-Oxypropiophenon.

Generell hat die Stimulierung eines glandotropen Prinzips die Einschränkung der Sekretionsleistungen anderer glandotroper Partialfunktionen zur Folge. Dieser Phasenwechsel gilt auch für die Wechsel-

beziehungen zwischen ACTH und TSH. Eine TSH-Stimulierung — Beispiele hierzu wurden bereits angeführt — bedingt die gleichzeitige Senkung der corticotropen Leistung. Andererseits fördert eine TSH-Hemmung, wie z. B. durch Jod oder Thyroxin die corticotrope Sekretion. Dieses Phänomen hat seine therapeutische Konsequenz in der ACTH- bzw. Cortisonbehandlung der menschlichen Thyreotoxikose gefunden (REISS und Mitarbeiter, HILL und Mitarbeiter). Als Beweis hierfür gilt die Senkung der Radiojodspeicherung der Schilddrüse unter ACTH oder Cortison (REISS und Mitarbeiter, BERSON und Mitarbeiter).

Wir glauben, daß für p-Oxypropiophenon ein ähnlicher Wirkungsmechanismus angenommen werden kann und die von MONEY und Mitarbeitern an der Ratte beobachtete Senkung der thyreoidalen Radiojodspeicherung auf die ACTH-fördernden Eigenschaften von p-Oxypropiophenon zurückzuführen ist. Da nach den mitgeteilten Ergebnissen eine direkte TSH-Hemmung auszuschließen ist, kann unseres Erachtens eine Schilddrüsenwirkung nur sekundärer Art sein, indem die Verschiebung der hypophysären Sekretion zugunsten von ACTH nachfolgend die Einschränkung der TSH-Ausschüttung ermöglicht. Eine Schilddrüsenwirkung wird deshalb weitgehend vom corticotropen Leistungsniveau des HVL abhängig sein. Hierauf beruhen unseres Erachtens im wesentlichen die divergierenden experimentellen und klinischen Ergebnisse. So wird von denselben Autoren (DE GENNES, BEERMANN, SZOLKOVY und Mitarbeiter) neben guten Erfolgen über absolute Versager berichtet. Experimentell fanden sich an der Ratte nur negative Kriterien, am Wildkaninchen dagegen hinsichtlich des Therapietestes und der Hemmung kompensatorisch hypertropher Vorgänge am Follikelepithel nach halbseitiger Thyreidektomie wesentlich bessere Resultate. Dies beruht offenbar auf der unterschiedlichen corticotropen Reaktion des HVL beider Tierarten, da die Wildkaninchen-NNR auch morphologisch stärkere Aktivierungszeichen als die der Ratte aufweist. Sie zeigt histometrisch ähnliche Werte wie nach exogener ACTH-Applikation. Wir führen deshalb auch unsere uneinheitlichen Resultate auf die wechselnde corticotrope Aktivierung unter p-Oxypropiophenon zurück und erklären die Befunde am Wildkaninchen mit einer gegenüber der Ratte erhöhten corticotropen Leistungsbereitschaft. Hierfür spricht auch die Dosierung, die gemessen am Körpergewicht beim Wildkaninchen um einige 100% niedriger als bei der Ratte lag. Ein weiterer Grund für die Unwirksamkeit an der Ratte mag in ihrer hohen thyreotropen Eigenaktivität liegen. Eine Hemmung des Thiouracilkropfes durch p-Oxypropiophenon ist auf Grund dieser Verhältnisse nicht zu erwarten, da die endogene TSH-Stimulierung die corticotrope Reaktion einschränkt und damit die Möglichkeit glandotroper Antagonismen ausschließt. Dagegen wird der Thiouracilkropf durch exogen appliziertes ACTH, wie in einer weiteren Mitteilung berichtet werden wird, durchaus hemmend beeinflusst

Die schilddrüsentherapeutische Wirksamkeit von p-Oxypropiophenon scheint gering zu sein, da eine wesentliche und vor allem direkte Hemmung des TSH nicht vorliegt bzw. nur in geringem Umfang auf Kosten einer NNR-Stimulierung erzielt wird. Die Therapie von Thyreotoxikosen mit dieser Substanz käme deshalb einer Behandlung mit ACTH oder Cortison gleich. Es ist abwegig und auch aus didaktischen Gründen unzweckmäßig, p-Oxypropiophenon als Hypophysenhemmstoff zu bezeichnen, da der Sinn eines derartigen Prinzips die gezielte Hemmung eines oder mehrerer glandotroper Hormone sein muß, ohne gleichzeitig andere endokrin wirksame Prinzipien zu stimulieren bzw. den gewünschten Effekt durch Gegenregulationen zu erzielen. Ob dieses Ziel überhaupt erreichbar ist, bleibt nach dem heutigen Stand der Erkenntnisse zweifelhaft und wird die Aufgabe weiterer Forschung sein.

Zusammenfassung.

p-Oxypropiophenon wird an Ratte und Wildkaninchen hinsichtlich seiner angeblichen antithyreotropen Wirkung untersucht. Es hemmt weder die thyreotrope Eigenaktivität der Rattenhypophyse, noch übt es irgendeinen Einfluß auf die gegenregulatorische Aktivierung der Schilddrüse nach Thiouracil bzw. subtotaler Thyreoidektomie aus. Das cytologische Äquivalent im Hypophysenvorderlappen in Form vermehrter und vacuolisierter β -Zellen entspricht dem unbehandelten, antithyreoidal behandelten oder thyreoidektomierten Tiere. Im Therapietest am Wildkaninchen findet sich eine wesentlich bessere Wirksamkeit, auch werden kompensatorisch hypertrophe Vorgänge am Follikel epithel nach halbseitiger Resektion der Schilddrüse gehemmt, nicht dagegen der Thiouracilkropf des Wildkaninchens.

Charakteristisch ist die Vergrößerung der Nebennieren bei beiden Tierarten, die histologisch in Form einer leichten progressiven Transformation der Rinde zum Ausdruck kommt und histometrisch durch Bestimmung der Kerndurchmesser und Volumina in der äußeren Fasciculata zu erfassen ist. Dieser Effekt bleibt nach Hypophysektomie aus und wird durch kombinierte Verabfolgung von Methylthiouracil gemindert.

Die ACTH-Stimulierung erscheint für den Wirkungsmechanismus insofern wesentlich, als sie die Möglichkeit einer sekundären Thyreotropinhemmung in sich birgt. Die unterschiedliche Reaktion beider Tierarten beruht offenbar auf dem verschiedenen corticotropen Leistungsniveau des Hypophysenvorderlappens, womit auch die divergierenden klinischen und experimentellen Befunde eine Erklärung fänden.

Die oestrogene Eigenaktivität der Substanz ist zu gering, um die corticotrope Hypersekretion befriedigend zu erklären; sie kann lediglich als zusätzlicher Faktor im Wirkungsmechanismus herangezogen werden.

Die schilddrüsenantagonistischen Eigenschaften von p-Oxypropionphenon sind gering und werden auf Kosten der ACTH-Stimulierung erzielt. Therapeutisch käme dies einer ACTH- oder Cortisonbehandlung der Thyreotoxikose gleich. Damit entfällt die Berechtigung, p-Oxypropionphenon als Hypophysenhemmstoff zu bezeichnen, zumal keine direkte Thyreotropinhemmung vorliegt und diese allein von der corticotropen Reaktionsbereitschaft abhängig ist.

Literatur.

- BANSI, H. W.: *Med. Klin.* **1951**, 944. — BEERMANN, E.: *Med. Klin.* **1952**, 449. — BERSON, S. A., and R. S. YALOW: *J. Clin. Endocrin.* **12**, 407 (1952). — BRADY, R. O., and TH. HEDGES: *J. Clin. Endocrin.* **12**, 604 (1952). — BUU-HOI, N. P.: *Med. Klin.* **1952**, 1447. — DANOWSKI, T. S., P. WIRTH, M. BROWN, G. C. HILL and G. H. FETTERMAN: *J. Clin. Endocrin.* **12**, 1454 (1952). — DEBEYRE, J., et E. RUDICH: *Presse méd.* **1951**, 1086. — DESCLAUX, P., A. SOULAIRAC et J. TEYSSEYRE: *Ann. d'Endocrin.* **13**, 76 (1952). — DESCLAUX, P., A. SOULAIRAC, J. TEYSSEYRE et H. CHANÉAC: *C. R. Assoc. des Anatomistes*, 38. Réunion, März 1951. — EITEL, H., u. A. LOESER: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **179**, 440 (1935). — GENNES, L. DE, D. MAHOUDEAU, H. BRICAIRE et J. VUILLAUMEY: *Presse méd.* **1950**, 848. — GREIF, St.: *Klin. Med. (Wien)* **1951**, 395. — GUILLEMIN, R.: *Presse méd.* **1951**, 799. — HERTZ, R., and W. W. TULLNER: *Endocrinology* **49**, 424 (1951). — HESS, G., R. KOPF, H. LEHR u. A. SCHMITZ: *Klin. Wschr.* **1952**, 747. — HILL jr., S. R., R. S. REISS, P. H. FORSHAM and G. W. THORN: *J. Clin. Endocrin.* **10**, 1375 (1950). — HUBER, H., u. G. HÖRMANN: *Z. Krebsforsch.* **58**, 285 (1952). — KANZOW, U.: *Ärzt. Wschr.* **1952**, Nr 46. — KOPF, R.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **209**, 58 (1950). — *Arzneimittel-Forsch.* **2**, 315 (1952). — KRACHT, J., u. U. KRACHT: *Virchows Arch.* **321**, 238 (1952). — KRACHT, J., u. M. SPAETHE: *Virchows Arch.* **323**, 174 (1953). — LACASSAGNE, A., A. CHAMORRO et N. P. BUU HOI: *C. r. Soc. Biol. Paris* **144**, 95 (1950). — LEDERER, J.: *Ann. d'Endocrin.* **12**, 1094 (1951). — LINDNER, A., I. SATKE u. O. VOELKEL: *Wien. Klin. Wschr.* **1950**, 930. — LOEPER, J., E. HOUSSET et J. LOEPER: *C. r. Soc. Biol. Paris* **145**, 87 (1951). — MAHAUX, J.: *Science méd. prat.* **1950**, 79. — MEISSNER, J., J. KRACHT u. W. DILLER: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **216**, 424 (1952). — MONEY, W. L., V. LUCAS, J. FAGER and R. W. RAWSON: *J. Clin. Endocrin.* **11**, 973 (1951). — MONTES, J. CH.: *J. Clin. Endocrin.* **12**, 978 (1952). — PAULSEN, C. A., G. E. MORTIMORE and C. G. HELLER: *J. Clin. Endocrin.* **11**, 892 (1951). — PERRAULT, M.: *Presse méd.* **1950**, 1010; **1951**, 353. — PERRAULT, M., J. VIGNALOU et M. ETIENNE: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1949**, 1008. — PERRAULT, M., et J. VIGNALOU: *Thérapie* **1949**, 120. — Communication 27. Congr. de Médecine, Genf. Paris: Masson & Co. 1950. — RAUSCHER, H., u. A. LÖTSCH: *Wien. med. Wschr.* **1952**, 882. — REISS, M., H. PEGLAR and G. M. L. GOLLA: *Nature (Lond.)* **157**, 413 (1946). — REISS, R. S., D. S. RIGGS, G. W. THORN and P. H. FORSHAM: *Proc. 1. Clin. ACTH Conference*, S. 21 u. 193. Philadelphia: P. Blakiston 1950. — SCHAFFENBURG, C. A., G. M. MASSON and E. P. McCULLAGH: *J. Clin. Endocrin.* **11**, 1215 (1951). — SZOLKOVY, R., F. TRAUTMANN u. I. LÜBECK: *Z. inn. Med.* **1952**, 709. — SELYE, H.: *Stress*, S. 300 u. 333. Montréal, Kanada: Acta Inc. 1950. — SOULAIRAC, M., P. DESCLAUX, H. CHANÉAC et J. TEYSSEYRE: *Ann. d'Endocrin.* **12**, 93 (1951). — SCHOPPER, W., u. G. PLIESS: *Virchows Arch.* **317**, 347 (1949). — TEPPERMAN, J., F. L. ENGEL and C. N. H. LANG: *Endocrinology* **32**, 377 (1943). — WINTER, REISS u. BALINT: *Klin. Wschr.* **1934**, 146.

Dr. JOACHIM KRACHT und Dr. MECHTHILD SPAETHE,
Tuberkulose-Forschungsinstitut, Borstel über Bad Oldesloe.