

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.

III. Mitteilung.

Die thyreotrope Belastungsreaktion.

Von

JOACHIM KRACHT und MECHTHILD SPAETHE.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. Dezember 1952.)

Einleitung.

Die Sekretionsbiologie des Hypophysenvorderlappens unterliegt einer Leistungsteilung glandotroper Hormone. Je nach Anforderung erfolgt eine Sekretionsumstellung zugunsten der einen oder anderen Partialfunktion. Die Stimulierung eines Tropins schränkt die Ausschüttung anderer Wirkstoffe ein, woraus geschlossen wurde, daß der Hypophysenvorderlappen nicht in der Lage sei, sämtliche Tropine gleichzeitig in optimaler Menge auszuschütten (TONUTTI). Dieses Phänomen läßt sich morphologisch durch verschiedene Beobachtungen aus der menschlichen und experimentellen Pathologie belegen. Wir stellten fest, daß die thyreotrope Stimulierung der Schilddrüse durch Methylthiouracil (MTU) eine verminderte ACTH-Eliminierung zur Folge hat, welche in einer regressiven Transformation der Nebennierenrinde zum Ausdruck kommt. Die Hemmung des thyreotropen Hormons (TSH) durch Jod oder Thyroxin führt zur Ruhigstellung der Schilddrüse, bedingt aber gleichzeitig eine ACTH-Stimulierung mit Zeichen progressiver Rindenveränderungen. Ein TSH-Reiz geht danach mit einer Funktionsminderung des corticotropen Hormons einher, während umgekehrt die Einschränkung thyreotroper Leistungen an eine ACTH-Stimulierung gebunden ist.

Es ist verständlich, daß die physiologische ACTH-Hypersekretion im Rahmen der Abwehrleistungen des Organismus bei unspezifischen Belastungen (stress) die Ausschüttung anderer glandotroper Hormone zurückdrängt; ihr vermindertes Leistungsniveau wird am Verhalten der peripheren Inkretorgane deutlich. SELYE erwähnt allerdings, daß der Involution der Schilddrüse während der Alarmreaktion gelegentlich ein Aktivierungsstadium in der Resistenzphase folgen kann und nimmt TSH-fördernde Eigenschaften für bestimmte unspezifische Substanzen an. Die Entstehung einer Thyreotoxikose auf emotioneller

Grundlage (Situationsthyreotoxikose) erklärt er als Folge abnormer Anpassungsreaktionen. Durch EICKHOFFs und eigene Untersuchungen (KRACHT und KRACHT) ist die Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens phänomenologisch, histopathologisch, durch antithyreoide Therapeutica sowie durch Anwendung des Radiojodtestes gesichert (MEISSNER, KRACHT und DILLER). An diesem Modell der menschlichen Situationsthyreotoxikose wurde untersucht, ob und inwieweit das mit dem Fang einsetzende emotionelle Trauma auch zur Mehrausschüttung von corticotropem Hormon und damit zur Aktivierung der Nebennierenrinde führt oder ob diese unbeeinflußt bleibt. Wir setzen dabei voraus, daß der pathogene Initialschreck (Frettchen, Mensch) als Belastungsreiz gewertet werden muß. Hierbei wird an die experimentellen Untersuchungen von FORTIER und SELYE über neuropsychogene und psychologische Reize erinnert (Erschütterung, Licht, Sirenentöne), die zur Mehrausschüttung von corticotropem Hormon und damit zur Funktionssteigerung der Nebennierenrinde führten.

Material und Methodik.

Berichtet wird über das Verhalten der Nebennierenrinde von 200 Wildkaninchen der Jagdsaison 1950/51, 1951/52 und Herbst 1952. Sie gliedern sich in:

1. Geschossene Jahreszeitkontrollen der Herbst-, Winter- und ersten Frühjahrsmonate.
2. Frettierte Tiere, die in variiertem Abstand bis zu 3 Tagen nach dem Fang bei protrahiertem Nachschreck durch Luftembolie getötet wurden (akuter Schreck).
3. Unbehandelte basedowizierte Wildkaninchen des 4.—18. Tages der Gefangenschaft mit täglich intensivem Nachschreck (chronischer Schreck).
4. Tiere, die während des Fanges eine Querschnittslähmung, Hirnblutung oder einen Psoasriß erlitten hatten bzw. angefahren auf der Straße vorgefunden wurden. Sie waren einem zusätzlichen physischen Trauma ausgesetzt und wurden einige Stunden nach dem Fang getötet. Hierin fallen auch diejenigen Wildkaninchen, die infolge erheblicher Kratzeffekte während der Gefangenschaft getötet werden mußten.
5. Wildkaninchen, die mit *Mycobacterium tuberculosis*, Typus bovinus, infiziert worden waren sowie ein Tier mit unspezifischer Allgemeininfektion.
6. Ein gravides Tier.
7. Wildkaninchen, die unter den Bedingungen des Therapietestes (KRACHT und KRACHT) täglich mit MTU (0,05 bzw. 0,1 g), LUGOLscher Lösung (mit 100 γ bzw. 500 γ freien Jods), der Kombination von MTU (0,05 g) und LUGOLscher Lösung (500 γ Jod) oral, ACTH (12 mg

in 2 Portionen täglich intramuskulär) und ACTH + MTU (0,05 g) behandelt wurden. Die Therapiedauer der zur Auswertung kommenden Tiere lag über 30 Tagen, bei einzelnen Tieren verschiedener Versuchsgruppen zwischen 40 und 65 Tagen.

8. Zu Vergleichszwecken dienten unbehandelte, etwa gleichgewichtige Hauskaninchen derselben Jahreszeit.

Von allen Tieren wurden Nebennieren, Schilddrüse und Hypophyse in frischem Zustand gewogen. Die rechte Nebenniere wurde in neutralem Formol zur Fettfärbung mit Seharlachrot und zur Darstellung der Gitterfasern nach BIELSCHOWSKY, die linke in BOUINSche Flüssigkeit eingelegt, in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin und Azan gefärbt. Es wurde auf gleiche Fixierungs- und Einbettungszeiten geachtet. Die Färbung der in Bouin fixierten Schilddrüsen erfolgte nach GOLDNER, die der in Sublimat-Formol oder Bouin fixierten Hypophysen mit Chromhämatoxylin-Phloxin nach GOMORI. Das qualitative histologische Bild objektivierten wir histometrisch mit dem Schraubenokularmikrometer. Zur Beurteilung der thyreotropen Aktivität bestimmten wir die Follikelepithelhöhle der Schilddrüse. Als indirekten Maßstab der corticotropen Aktivität galten die Kerndurchmesser und -volumina äußerer Fasciculatazellen, worüber in den vorherigen Mitteilungen bereits berichtet wurde (KRACHT und SPAETHE).

Diese Methode ergibt sowohl im akuten Experiment am Meerschweinchen (BOGUTH, LANGENDORFF und TONUTTI), wie bei länger währende Applikation bestimmter Substanzen an Ratte und Wildkaninchen überzeugende Parallelen zum qualitativen histologischen Bild und gestattet selbst bei noch fehlendem Rindenumbau zuverlässige, wenn auch indirekte Aussagen über corticotrope Funktionsänderungen. Das morphologische Substrat darf jedoch nur mit Einschränkung mit der Funktion der Nebennierenrinde identifiziert werden, wie am Beispiel der morphologisch paradoxen Wirkung der Thioharnstoffderivate für die Schilddrüse deutlich wird.

Zusammenfassende Darstellung der Befunde.

1. Anmerkung zur Anatomie der Wildkaninchennebenniere.

Die statistische Auswertung von Nebennierengewichten geschossener Wildkaninchen scheitert in noch stärkerem Maße als bei den üblichen Laboratoriumstieren (Ratte, Meerschweinchen, Hauskaninchen) an den erheblichen individuellen Schwankungen. Wir stellten fest, daß sie weniger geschlechts- als saisongebunden sind. Von September bis einschließlich Dezember finden sich bei beiden Geschlechtern kleine Nebennieren, gleichgültig, ob es sich um leichtere junge oder schwerere ältere Tiere handelt. Ab Mitte Januar werden dagegen zunehmend bis April eindeutig größere Nebennieren bei beiden Geschlechtern angetroffen. Da die Beschaffung des Tiermaterials an die Jagdsaison gebunden war, ist uns eine gewichtsmäßige Beurteilung der Nebennieren von Mai bis einschließlich August nicht möglich. In Tabelle 1 sind die entsprechenden Gewichtsverhältnisse der Monate September bis Dezember

Tabelle 1. Variabilität des Nebennierengewichtes geschossener, etwa gleichgewichtiger Wildkaninchen im Herbst und Winter/Frühjahr.

Nr.	Ge- schlecht	Gewicht g	Schilddrüsengewicht in mg		Nebennierengewicht in mg	
			gesamt	je 1000 g	gesamt	je 1000 g
September—Dezember						
1	♂	1270	54	42,5	125	98,5
3	♂	1040	29	27,9	148	142,2
4	♂	1470	89	60,5	272	185,1
6	♂	1440	55	38,2	175	121,4
7	♂	1300	62	47,7	145	111,4
8	♂	1070	76	71,0	110	102,0
10	♂	1390	60	43,1	204	146,9
11	♂	1190	61	51,3	156	131,1
16	♂	1480	90	60,8	203	137,1
18	♂	1280	83	64,8	154	120,3
Mittelwert		1283	65,9	50,78	169,2	129,6
Januar—April						
301	♂	1330	56	42,4	217	163,5
303	♂	1450	38	25,2	640	441,9
304	♂	1460	66	45,3	327	224,1
361	♂	1170	54	46,2	349	299,0
363	♂	1470	80	54,5	425	289,0
367	♂	1090	78	71,5	346	318,7
368	♂	1360	68	50,2	386	283,7
5950	♂	1470	87	59,2	506	345,0
5962	♂	1490	77	51,6	445	299,2
9910	♂	1250	53	42,4	270	216,0
Mittelwert		1354	65,7	48,85	391,1	287,92

und Januar bis April aufgeführt. Die reellen Gewichtszunahmen der Nebennieren in der kalten Jahreszeit erklären sich nicht durch vermehrtes Wachstum und Alter. Gleichgewichtige Tiere beider Gruppen verhalten sich grundsätzlich verschieden zueinander; die Nebennieren der Wildkaninchen in den Winter- und ersten Frühjahrsmonaten sind bei Einbeziehung aller physiologischen Varianten um den Faktor 2 größer und schwerer als diejenigen der Herbstmonate. Für Hypophyse und Schilddrüse fehlen derartige Gegensätze. Das Gewicht der Nebennieren des Hauskaninchens schwankt in den betreffenden Jahreszeiten wesentlich weniger; ähnliche Differenzen wie beim Wildkaninchen sind aber angedeutet (s. auch MAQSOOD). Karyometrisch fanden sich im Gegensatz zum Wildkaninchen bei geringfügigen individuellen Schwankungen weitgehend konstante Werte in den Monaten September bis Mai. Sie wurden aus diesem Grunde in einer Kurve zusammengefaßt (Abb. 1). Die Größen- und Gewichtszunahmen der Nebennieren des Wildkaninchens während der Wintermonate erfolgt zugunsten der Rinde, in der lipoidreiche Fasciculatastrukturen mit großen chromatinarmen Kernen vorherrschen. In Abb. 1 sind Fasciculatakerndurchmesser geschossener Herbst- und Winterwildkaninchen einander gegen-

übergestellt. Es zeichnen sich 2 Gruppen ab, die der niedrigen Werte im Herbst (mittlerer Kerndurchmesser = mD. $5,95\mu$) und diejenigen mit größeren Kernen im Winter und Frühjahr (mD. $6,44\mu$). Beachtliche individuelle Schwankungen kommen trotz großer Tierzahl im relativ hohen mittleren Fehler der Kernvolumina zum Ausdruck (Tabelle 2);

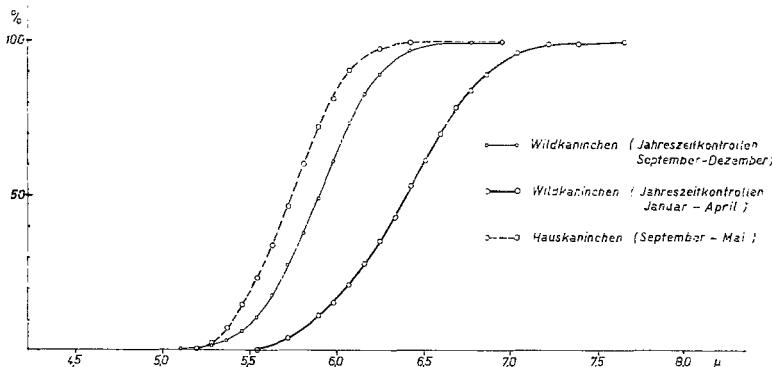


Abb. 1. Jahreszeitliche Variabilität von Kerndurchmessern der *Z. fasciculata* der Nebennierenrinde von Haus- und Wildkaninchen.

Tabelle 2. *Kerngrößenvariation in der *Z. fasciculata* der Wildkaninchennebenrinde bei antithyreoidaler Therapie und zusätzlicher infektiöser und traumatischer Belastung (gemittelt über alle Tiere der einzelnen Versuchsgruppen).*

Art der Behandlung	Anzahl der Tiere	Gesamtvolume eines Kollektivs von 200 Kernen	Kerndurch-	Kerndurch-
			$\mu^3 \cdot 10^{-2}$	μ
Akuter Schreck	5	$244 \pm 8,83$	6,15	$6,09 \pm 0,06$
Chronischer Schreck	5	$207 \pm 9,83$	5,82	$5,71 \pm 0,1$
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	$5,33 \pm 0,14$
Lugol (100 γ Jod)	4	$240 \pm 5,36$	6,12	$6,06 \pm 0,05$
Lugol (500 γ Jod)	4	$308 \pm 8,4$	6,65	$6,58 \pm 0,05$
MTU + Lugol (500 γ Jod) . .	5	$271 \pm 3,63$	6,38	$6,33 \pm 0,02$
ACTH	5	$305 \pm 6,69$	6,64	$6,55 \pm 0,05$
ACTH + MTU	5	$252 \pm 7,57$	6,22	$6,21 \pm 0,03$
Tuberkuloseinfektion	7	$308 \pm 3,47$	6,65	$6,57 \pm 0,01$
Gravidität, unspezifische Allgemeininfektion	2	$340 \pm 5,0$	6,87	$6,81 \pm 0,04$
Querschnittslähmung, Hirnblutung (nach dem Fang) . .	2	$171 \pm 11,5$	5,46	$5,41 \pm 0,14$
Querschnittslähmung, Rückenwunde, Psoasriß (nach dem Fang)	3	$253 \pm 4,81$	6,23	$6,16 \pm 0,07$
Jahreszeitkontrollen (Januar—April)	8	$281 \pm 11,0$	6,44	$6,39 \pm 0,08$
Jahreszeitkontrollen (September—Dezember) . .	10	$221 \pm 5,17$	5,95	$5,88 \pm 0,04$
Hauskaninchen (September—Mai)	6	$207 \pm 3,65$	5,83	$5,8 \pm 0,04$

Tabelle 3. Nachweis der Signifikanz von Kernvolumendifferenzen in der *Z. fasciulata* der Wildkaninchennebenniere bei variierter corticotroper Stimulierung.

Vergleich von	<i>t</i> _{Diff}	<i>t</i>
Jahreszeitkontrollen (Januar—April) und Hauskaninchen .	6,4	3,8
Jahreszeitkontrollen (September—Dezember) und Haus-kaninchen	2,2	3,6
Jahreszeitkontrollen (Januar—April) und Jahreszeit-kontrollen (September—Dezember)	4,9	3,5
Jahreszeitkontrollen (September—Dezember) und akuter Schreck	2,2	3,7
Jahreszeitkontrollen (September—Dezember) und chroni-scher Schreck	1,2	3,7
Jahreszeitkontrollen (Januar—April) und akuter Schreck	2,6	3,9
Jahreszeitkontrollen (Januar—April) und chronischer Schreck	5,0	3,9
Akuter und chronischer Schreck	2,7	4,3
Chronischer Schreck und MTU 0,1	2,5	5,5
Chronischer Schreck und Lugol (100 γ Jod)	2,9	4,5
Chronischer Schreck und Lugol (500 γ Jod)	8,6	4,5
Chronischer Schreck und MTU + Lugol (500 γ Jod)	6,1	4,3
Chronischer Schreck und ACTH	8,2	4,3
Chronischer Schreck und ACTH + MTU	3,7	4,3
Chronischer Schreck und Tuberkuloseinfektion	9,7	4,0
MTU 0,05 und MTU + Lugol (500 γ Jod)	4,8	4,3
MTU 0,05 und Lugol (500 γ Jod)	6,7	4,5
MTU + Lugol (500 γ Jod) und Lugol (500 γ Jod)	4,0	4,5
Lugol (100 γ Jod) und Lugol (500 γ Jod)	6,6	4,9
ACTH und ACTH + MTU	5,2	4,3

dennoch unterscheiden sich beide Gruppen nach der *t*-Verteilung (HOSSE-MANN) statistisch signifikant voneinander (Tabelle 3). Aus dem Vergleich von Nebennierengewichten und karyometrischen Werten ergibt sich eine gewisse Parallelität zwischen Organgewichten und Kerndurchmessern. (Bei Wildratten werden übrigens stets größere und aktiviertere Nebennieren als bei Laboratoriumsratten gefunden; eigene Beobachtungen, LIEBEGOTT, ROGERS und RICHTER.)

Aus den Untersuchungen EICKHOFFS ist bekannt, daß die Aktivierungsrate der Wildkaninchenschilddrüse mit zunehmendem Winter abnimmt. Wir sahen gleichfalls in den kältesten Monaten weit häufiger kolloidreiche Schilddrüsen mit endothelartigem Epithel als in den Herbstmonaten. In umgekehrt proportionalem Verhältnis hierzu steht das Verhalten der Nebennierenrinde. Aus diesen Befunden kann abgeleitet werden, daß generell — wenn auch nicht im Einzelfall verifizierbar — der aktivierte Schilddrüse eine inaktive Nebennierenrinde in der warmen Jahreszeit entspricht. Umgekehrt kann in der kalten Jahreszeit einer mehr ruhiggestellten Schilddrüse eine aktivierte Nebennierenrinde zugeordnet werden. EICKHOFF deutet die zunehmende Ruhigstellung der Schilddrüse als Anpassungsvorgang an ein verminderteres Nahrungsangebot während des Winters (herabgesetzte Oxydation). Er

betrachtet die Konstanz der Körperwärme im wesentlichen als Isolationsfolge des Winterpelzes und der neuangelegten Fettpolster, lehnt aber inkretorische, besonders thyreoidale oder intermediäre Stoffwechselvorgänge ursächlich ab, obwohl die Möglichkeit einer Schilddrüsenbeteiligung bei Stoffwechselvorgängen zugegeben wird. Nach unserer Auffassung ist eine wesentliche Beteiligung des inkretorischen Apparates im intermediären Stoffwechsel gesichert. In Übereinstimmung mit EICKHOFF beobachteten wir, daß Wildkaninchen in den Wintermonaten durchschnittlich schwerer sind und in dieser Zeit neben dem Winterpelz ein charakteristisches subcutanes Fettgewebspolster am Rücken und vor allem im Nierenlager und Psoasverlauf aufweisen. Es muß daran gedacht werden, daß die Ausbildung solcher Isolationseinrichtungen eher Folge als Ursache von Stoffwechselumstellungen ist. So ist auch EGGERT der Ansicht, daß die Differenzierung der Haut und ihrer Anhangsgebilde im wesentlichen über den Stoffwechsel durch Hypophyse und Schilddrüse reguliert wird. ZECKWER zeigte an Ratten, daß das Haarwachstum durch Thyreoidektomie verzögert, durch Adrenalektomie dagegen stimuliert wird und hält einen fördernden Einfluß des nach Nebennierenexstirpation angeblich vermehrt gebildeten Wachstums-
hormons auf die Hautanhangsgebilde für naheliegend. Mit EICKHOFF fassen wir die zunehmende Inaktivierung der Schilddrüse in den Wintermonaten infolge Senkung der thyreotropen Leistung als zweckmäßige Anpassung nach Art einer Senkung von Oxydationsvorgängen auf. Der Funktionsminderung der Schilddrüse kann die Leistungssteigerung der Nebennierenrinde in den Wintermonaten gegenüber gestellt werden. Die erstere bewirkt eine Senkung oxydativer Verbrennungsvorgänge, ein Effekt, der durch die gesteigerte Funktion der Nebennierenrinde möglicherweise noch unterstützt wird. Es bleibt dabei offen, ob es sich um Gegenregulationen oder direkte metabolische Eigenschaften der Corticoide handelt. Es wäre denkbar, daß bereits die niedrigere Umwelttemperatur als Kälteadaptation zur Nebennierenrindenaktivierung führt. Bei Hauskaninchen wurden Aktivitätssteigerungen der Nebennierenrinde in der kalten Jahreszeit nicht beobachtet, obwohl sie ebenfalls im Freien untergebracht waren, also unter gleichen Temperaturen wie Wildkaninchen, wenn auch geschützter und bewegungsgehemmter lebten. Es ist deshalb unwahrscheinlich, daß die Einschränkung thyreotroper Leistungen mit thyreoidaler Ruhigstellung während der Wintermonate beim Wildkaninchen die Folge einer gesteigerten ACTH-Sekretion infolge Kälteanpassung ist. Es bleibt offen, ob die Inaktivierung der Schilddrüse das Primäre und die Funktionssteigerung der Nebennierenrinde gegenregulatorischer Art ist, oder ob ein umgekehrtes Verhalten vorliegt. Der Fettansatz könnte mit der Funktionsminderung der Schilddrüse erklärt werden (VON NOORDEN). Er wird aber auch durch die Mehr-

sekretion von Glucocorticoiden begünstigt, da nach REICHSTEIN, KENDALL u. a. Glucocorticoide im Intermediärstoffwechsel trotz ihrer katabolischen Eigenschaften die Fettsynthese aus Eiweiß über glucoplastische Aminosäuren fördern. Auch sei auf die Beteiligung der Nebennierenrinde im Kohlenhydratstoffwechsel hinsichtlich Glykoneogenie aus Eiweiß und Milchsäure hingewiesen. Für das Wildkaninchen werden genauere Aussagen über die Beziehung von Schilddrüse und Nebennierenrinde zum Stoffwechsel erst nach Aufstellung eines Stoffwechselprofils in Herbst- und Wintermonaten möglich sein. Zusammenfassend betrachten wir die Sparregulation des Wildkaninchenorganismus bei Adaptation an die kalte Jahreszeit als einen vorwiegend inkretorischen, thyreoidaladrenocorticalen Vorgang, die Isolationseinrichtungen als dessen Folge. Eine zusätzliche Bedeutung für die Aktivierung der Nebennierenrinde im Spätwinter und Frühjahr muß der Brunst als weiterem Faktor zugeschrieben werden.

2. Akuter und chronischer Schreck.

Die histologischen und karyometrischen Befunde der einzelnen Veruchsgruppen stammen aus den Monaten September bis Dezember und waren für die Auswertung insofern besser geeignet als saisonbedingte physiologische Aktivierungsstadien fortfielen.

Der initiale Schreck während des Fangs findet seinen pathogenen Niederschlag bekanntlich in der Schilddrüse.

Charakteristisch ist die Ausschüttung intrafollikular gespeicherten Kolloids mit nachfolgender Epithelreaktion in Form von Kernstreckungen, Proliferationsknospen, Protoplasmavacuolisierung und vermehrter Mitosenzahl, also ähnlichen Bildern wie nach exogener Zufuhr von TSH. Hieraus ist auf eine gesteigerte endogene TSH-Ausschüttung zu schließen mit dem morphologischen Substrat einer Vermehrung und Vacuolisierung polygonaler β -Zellen im Hypophysenvorderlappen, der sog. Thyrotropinbildner (Abb. 2). Als weiteres Kriterium der Schilddrüsenaktivierung gilt die gesteigerte Radiojodaufnahme bei entsprechend verminderter Ausscheidung durch die Nieren. Im Laufe einer 2–3wöchigen Gefangenschaft sterben die Tiere unter erheblicher Abmagerung an den Folgen der progredienten Basedowizierung. Zur Ausschaltung von Gewöhnungsfaktoren erweisen sich temporär begrenzte neue Schreckeinwirkungen als wirkungsvoll.

Die Nebennierenrinde wird von dem emotionellen Belastungsreiz nicht beeinflußt. Weder histologisch noch karyometrisch ergeben sich irgendwelche Unterschiede zu Jahreszeitkontrollen in Form einer corticotropen Aktivierung. Auch fehlt die Involution von Thymus und Lymphknoten; eher wird eine Hyperplasie des lymphatischen Apparates ähnlich wie bei menschlichen Thyreotoxikosen und bestimmten Formen von Nebenniereninsuffizienz beobachtet. In Abb. 3 sind die karyometrischen Werte eines Kollektivs von je 5 Tieren nach akuter Schreckeinwirkung bis zur Dauer von 3 Tagen nach dem Fang (akuter Schreck) und längerem Schreckeinfluß jenseits dieses Zeitpunktes (chronischer Schreck) in Form

von Summationskurven eingetragen. Der mittlere Kerndurchmesser (mD.) beträgt für die erste Gruppe $6,15 \mu$, für die zweite $5,82 \mu$ (Tabelle 2); das Verhalten der Gesamtkernvolumina eines Kollektivs von 200 Kernen beträgt $244 \pm 8,63 \mu^3 \cdot 10^{+2}$: $207 \pm 9,83 \mu^3 \cdot 10^{+2}$ (Tabelle 2). Die hieraus berechnete Unterschiedlichkeit nach der *t*-Verteilung ergibt keine statistisch gesicherte Signifikanz (Tabelle 3). Das errechnete t_{Diff} ist in diesem Fall kleiner als ein tabellarisch angegebenes t , welches überschritten werden müßte, um den Unterschied mit der Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27% zu sichern. In Tabelle 2 sind außerdem die Gesamt-

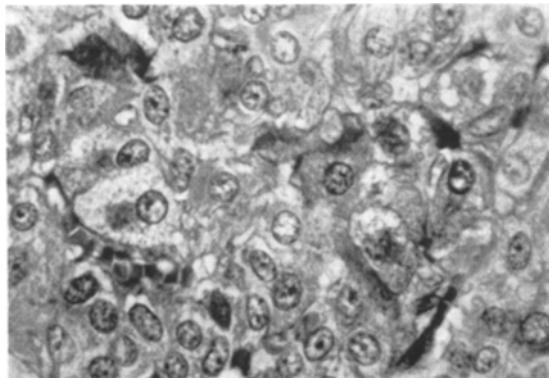


Abb. 2. Wildkaninchenhypophyse. Chromhämatoxylin-Phloxin. Substrat der Basedowierung: Hyperplasie und Vacuolisierung polygonaler β -Zellen.

kernvolumina, arithmetischen Mittel der Kerndurchmesser und die den Einzelkurven entnommenen Medianwerte aller Versuchsreihen eingetragen; in Tabelle 3 ist die statistische Signifikanz für einige eindeutige und fragwürdige karyometrische Unterschiede berechnet. Die etwas niedrigeren Kernvolumina nach chronischem Schreck könnten Ausdruck einer permanenten hypophysären TSH-Hypersekretion sein, welche die corticotrope Funktion nach Art einer Funktionsumstellung der Vorderlappenzellen einschränkt. Auch geht daraus hervor, daß eine verminderte Nahrungsaufnahme für die Abmagerung thyreotoxischer Wildkaninchen ursächlich auszuschließen ist; Hunger würde die Aktivierung der Nebennierenrinde zur Folge haben.

Bei geschreckten Wildkaninchen bleiben somit corticotrope Reaktionen völlig aus, gleichgültig in welchem Zeitraum nach dem Fang die Nebennieren untersucht werden. Bei chronischem Schreck findet sich auf Kosten der gesteigerten TSH-Sekretion eher eine Verminderung der corticotropen Partialfunktion. Es erscheint demnach berechtigt, diese thyreotrope Belastungsreaktion ohne Beteiligung der Nebennierenrinde den rein corticotropen Anpassungen oder biglandulären Reaktionsformen gegenüberzustellen.

3. Zusätzliches körperliches Trauma, spezifische und unspezifische Allgemeininfektionen. Gravidität.

Die Auswirkung körperlicher Traumen, spezifischer und unspezifischer Infektionen sowie der Gravidität auf die Nebennierenrinde frafürtierter Wildkaninchen gibt Abb. 3 wieder. Uns standen mehrere Tiere zur Verfügung, die während des Fangs eine traumatische Querschnittslähmung, einen Psoasriß oder eine Hirnblutung erlitten hatten bzw. in den ersten Tagen der Gefangenschaft von ihren Partnern derart zerkratzt waren, daß sie getötet werden mußten. Mit Ausnahme eines

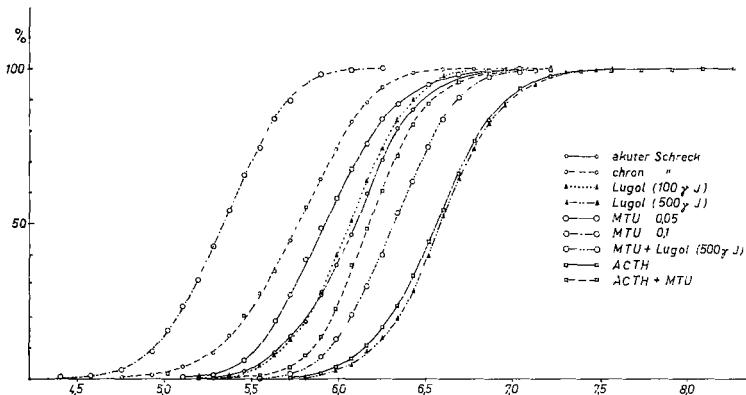


Abb. 3. Einfluß von zusätzlicher akuter und chronischer Belastung auf den Kerndurchmesser der Z. fasciculata der Nebennierenrinde des Wildkaninchens.

Tieres mit Psoasriß stammt dieses Material ebenfalls aus den Herbstmonaten. Eine Beurteilung wird durch die unbekannte Ausgangslage und die erwähnten individuellen Schwankungen bei den Jahreszeitkontrollen erschwert.

Es zeichnen sich 2 Kurventypen ab: die eine betrifft je ein Tier mit Hirnblutung bzw. Querschnittslähmung, die andere 3 Tiere mit Querschnittslähmung, Psoasriß und Rückenwunde. Die Kerndurchmesser der 1. Gruppe (mD. $5,46\text{ }\mu$) liegen unter denen des akuten oder chronischen Schrecks und stellen neben den Befunden nach hoher MTU-Dosierung die niedrigsten Werte aller Beobachtungsserien dar. Sie bilden gleichzeitig die untere Grenze karyometrischer Werte von Herbstkontrollen. Die Kerndurchmesser der 2. Gruppe sind erheblich größer (mD. $6,23\text{ }\mu$) und liegen noch etwas über den Werten des akuten Schrecks. Aus der Divergenz dieser Einzelbeispiele, die ganz denen geschossener Tiere entspricht, darf geschlossen werden, daß auch ein zusätzliches physisches Trauma noch keinesfalls zur ACTH-Stimulierung führt. Die emotionell gesteigerte thyreotrope Sekretion ist offenbar fixiert, so daß selbst intensive körperliche Belastungen den ACTH-Stop nicht zu durchbrechen vermögen. Eine deutliche Aktivierung der Rinde wird erst

durch eine spezifische oder unspezifische Infektion oder durch ACTH-Zufuhr erreicht. Bei einer Mundbodenphlegmone nach Hundebiß war es zu einer Allgemeininfektion mit Milz- und Lymphknotenschwellung gekommen, der das Tier 6 Tage nach dem Fang erlag. Die Nebennierenrinde zeigt einen weitgehenden Lipoidschwund und progressive Transformation zugunsten von Fasciculatastrukturen mit chromatinarmen großen Kernen. Karyometrisch findet sich gegenüber allen bisherigen Befunden eine eindeutige Kernvergrößerung (mD. 6,87 μ) (Rechtsverschiebung, Abb. 3). Ganz ähnlich verhalten sich die mit einer Aufschwemmung von *Mycobacterium tuberculosis*, Typus *bovinus* (0,01 mg/ml, 0,8 ml/kg Körpergewicht) intravenös infizierten Wildkaninchen.

Die Tiere waren völlig resistentlos und gingen wesentlich schneller als gleichzeitig infizierte und gleichgewichtige Hauskaninchen zugrunde. Makroskopisch fanden sich schwerste exsudativ-verkäste Tuberkulosen in sämtlichen parenchymatösen Organen, Lymphknoten sowie im inkretorischen Apparat mit Ausnahme von Schilddrüse und Hypophyse. Tuberkulöse Wildkaninchen starben spontan durchschnittlich 25,4 Tage nach der Infektion. Ein Teil der Hauskaninchen wurde jeweils in zeitlicher Parallel zu gestorbenen Wildkaninchen getötet, ihre Überlebenszeit war bei den restlichen Tieren um das 2–3fache verlängert. Der foudroyante Verlauf einer Tuberkuloseinfektion bei Wildkaninchen bietet gewisse Parallelen zum Ablauf der Eingeborenentuberkulose in warmen Ländern (BÜNGELER).

Bei infizierten Haus- und Wildkaninchen fand sich die auch beim Meerschweinchen bekannte Vergrößerung und Aktivierung der Nebennieren. Als Ausdruck einer vermehrten Sekretion von corticotropem Hormon gilt die Zunahme der Kerndurchmesser und -volumina (mD. 6,65 μ) für Wildkaninchen, völlig gleiche Werte ergaben sich beim nicht infizierten nach exogener Zufuhr von ACTH (mD. 6,64 μ). Diese Befunde legen die grundsätzliche Möglichkeit corticotroper Sekretionssteigerungen beim Wildkaninchen dar, Voraussetzung hierzu ist die Durchbrechung des ACTH-Stops, welcher mit dem Fang einsetzt und kausal auf eine Steigerung thyreotroper Funktionen zurückzuführen ist. Die thyreocorticotropen Wechselbeziehungen nach Art der Funktionsminderung des einen bei Stimulierung des anderen Prinzips werden durch eine interessante Beobachtung erweitert. Tuberkulöse Wildkaninchen hatten, verglichen mit basedowizierten Tieren der gleichen Beobachtungszeit, häufig Ruheschilddrüsen. Während beim thyreotoxischen Wildkaninchen die corticotrope Leistung eher eingeschränkt wird, findet sich beim tuberkulösen Tier mit aktivierter Nebennierenrinde eine kompensatorische Thyreotropinhemmung mit inaktiver Schilddrüse, ein Verhalten, welches aus der menschlichen Pathologie hinreichend bekannt ist.

Unter physiologischen Verhältnissen wird die Nebennierenrinde während der Gravidität aktiviert. ACTH fördert indirekt die Luteinisierung über die Nebennierenrinde, da die luteinisierende Wirkung von Choriongonadotropin durch Adrenalektomie herabgesetzt wird (WINTER und Mitarbeiter). Einen vermehrten ACTH-Gehalt des Schwangerenurins beobachteten REISS und Mitarbeiter. Daneben wird

aber auch eine direkte corticotrope Wirkung des Choriongonadotropins erörtert (PLATE). Die Nebenniere eines graviden Wildkaninchens zeigte histologisch eine verbreiterte progressiv-transformierte Rinde, karyometrisch eine Zunahme der Kerndurchmesser (mD. 6,87 μ) und -volumina (Tabelle 2).

4. MTU, Jod, MTU + Jod, ACTH, ACTH + MTU.*

Über den Einfluß von MTU, Jod und der Kombination beider Substanzen auf den Verlauf der Schreckthyreotoxikose wurde in anderem Zusammenhang berichtet (KRACHT und KRACHT). Unter den Bedingungen des Therapietestes ergänzten wir diese Untersuchungen für ACTH und seiner Kombination mit MTU.

Die therapeutische Indikation für eine ACTH-Behandlung thyreotrop regulierter Thyreotoxikosen ergab sich aus den klinischen und experimentellen Beobachtungen der verminderten thyreoidalen Radiojodspeicherung unter ACTH und Cortison (HILL und Mitarbeiter, FREDERICKSON). Sie beruht wohl auf einer Thyreotropinhemmung, zumal nachgewiesen wurde, daß die erhöhte Jodaffinität der Thyreoidea nach TSH durch gleichzeitige Verabfolgung von ACTH oder Cortison erheblich gesenkt wird (FREDERICKSON). Die klinischen Behandlungsergebnisse werden unterschiedlich beurteilt; absoluten Versagern (ATERMAN) stehen günstige Beobachtungen hinsichtlich einer Besserung von Exophthalmus und Grundumsatzsenkung gegenüber (HILL und Mitarbeiter, FREDERICKSON, CHANDLER und HARTFALL).

Eine Beruhigung der mit ACTH bis zur Dauer von 45 Tagen behandelten Wildkaninchen gelang nicht überzeugend. Ein Vergleich der Körpergewichte zu Beginn und Ende der Therapie ergab durchweg Abnahmen von mehr als 250 g, was jedoch für eine therapeutische Beurteilung wegen der bekannten dissimilatorischen Wirkungen des ACTH nicht verwertet werden kann und vor allem nicht gegen eine Thyreotropinhemmung spricht. Die Behandlungsdauer von 31—45 Tagen unter protrahiertem Nachschreck ist indessen positiv zu bewerten, da unbehandelte schreckthyreotoxische Tiere nicht so lange leben. Makroskopisch fanden sich unauffällige, normal große Schilddrüsen und nur mäßig vergrößerte, lipoidentspeicherte oder mäßig lipoidhaltige Nebennieren. Kombiniert mit MTU behandelte Tiere zeigten neben einer deutlichen Beruhigung auch eine bessere Gewichtsbilanz mit entweder geringer Abnahme, Konstanz bzw. Zunahme in einem Fall. Im Gegensatz zu den hyperämischen Strumen nach alleiniger MTU-Therapie waren diese Schilddrüsen nur geringfügig vergrößert und hyperämisch. Das Durchschnittsgewicht der mit ACTH, ACTH + MTU und MTU behandelten Schilddrüsen verhielt sich im Mittel wie 67,3:86,3:137,8mg/1000 g Körpergewicht. Hieraus kann eine partielle Hemmung des Thiouracil-kropfes durch ACTH abgeleitet werden, die ursächlich auf eine Min-

* Der Chemischen Fabrik Promonta, Hamburg, danken wir für die großzügige Überlassung von ACTH (Cortiphysin), den Nordmark-Werken, Uetersen, für Versuchsmengen von Methylthiouracil.

derung der thyreotropen Gegenregulation zurückzuführen ist. Die anti-thyreoidale Wirkung des MTU bleibt dagegen unbeeinflußt. Ganz ähnliche Befunde ergab die kombinierte MTU + Lugol (500 γ Jod)-Behandlung. Die antistrumigenen und TSH-blockierenden Eigenschaften des freien Jods gegenüber MTU wurden in gleicher Weise wie bei kombinierter Behandlung mit ACTH + MTU deutlich. Die makroskopischen Befunde werden durch die Bestimmung der Folliklelepithelhöhe als Indikator der thyreotropen Aktivität ergänzt und objektiviert (Abb. 4). Als Ausgangslage diente die basedowizierte Schilddrüse der Schreckkontrollen (Median $M = 8,45 \mu$). Die einzelnen Therapiegruppen divergieren von hier

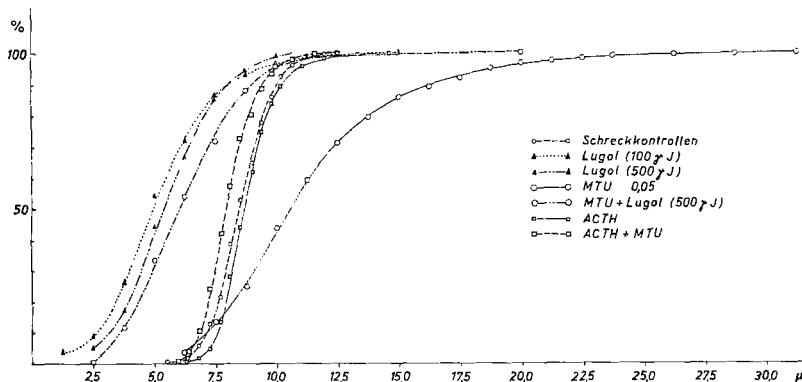


Abb. 4. Das Verhalten der Folliklelepithelhöhe der Wildkaninchenschilddrüse unter anti-thyreoidaler, insbesondere ACTH-Behandlung.

aus nach 2 morphologisch verschiedenen Prinzipien, die als epithelerhöhende Rechts- und epithelabflachende Linksverschiebung bzw. pro- oder regressive Transformation gekennzeichnet sind. Die epithelproliferierende Wirkung des MTU wird in der kurvenmäßigen Rechts-asymmetrie ($M = 10,5 \mu$) deutlich; LUGOLSche Lösung mit 100 γ bzw. 500 γ freien Jods/ml bedingt dagegen infolge TSH-Hemmung eine Epithelabflachung zugunsten endothelartiger Follikelauskleidungen nach Art der Linksverschiebung zur Ausgangslage ($M = 4,96 \mu$ bzw. $5,38 \mu$). Hierin fallen auch die Werte der mit MTU + Lugol (500 γ Jod) behandelten Tiere ($M = 6,0 \mu$). Unter ACTH lassen sich histometrisch keine TSH-hemmenden Eigenschaften nachweisen, die Epithelhöhe dieser Versuchsserie ($M = 8,68 \mu$) entspricht der unbehandelter Schreckkontrollen. Die thyreotropin-antagonistische Wirkung des ACTH wird erst bei noch gesteigerter TSH-Sekretion durch MTU deutlich. Histologisch wird unter ACTH + MTU gegenüber der alleinigen MTU-Behandlung eine erhebliche Abflachung des Folliklepitheles beobachtet; Kolloid ist reichlich vorhanden und teils von ponceauroter Färbbarkeit (Abb. 5). Die histometrischen Werte ($M = 7,9 \mu$) liegen dicht unterhalb der Ausgangslage ($M = 8,45 \mu$).

Die Annahme eines Phasenwechsels zwischen TSH und ACTH erfordert eine korrelative Betrachtung der Erfolgsorgane. Den Summationskurven der Follikelepithelhöhen stellen wir deshalb diejenigen der Kerndurchmesser der Nebennierenrinde gleicher Versuchsgruppen gegenüber. Ihr Verhalten bei akutem und chronischem Schreck wurde bereits

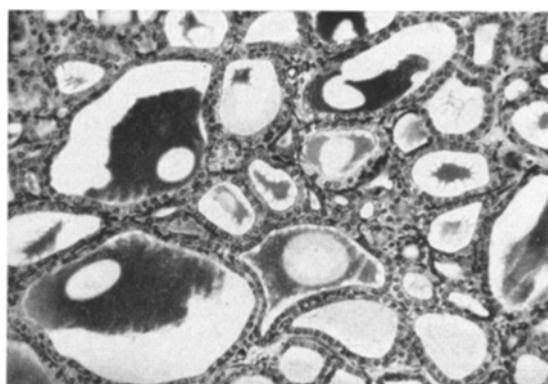


Abb. 5. WK 8837, 18 Tage ACTH + MTU. Weitgehende Hemmung der thyreotropen Gegenregulation durch ACTH: Unterschiedlicher Kolloidreichtum, gemischtförmiges Kolloid, regelmäßiges kubisches Epithel.

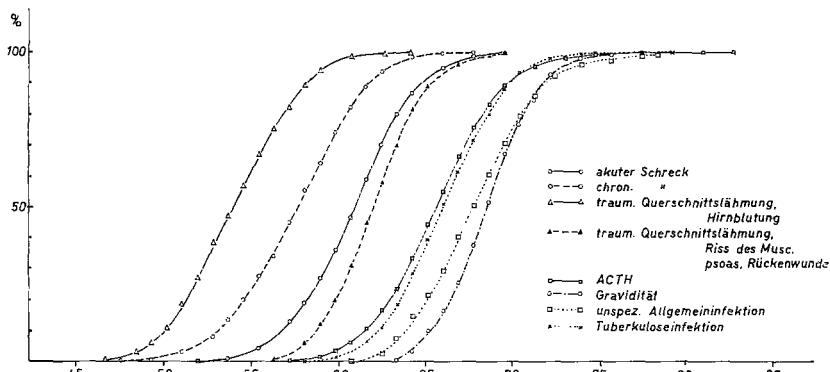


Abb. 6. Einfluß von Schreck und antithyroidaler Behandlung auf den Kerndurchmesser der Z. fasciculata des Wildkaninchens.

besprochen; die Gruppe der über längere Zeit geschreckten Tiere (mD. $5,82\text{ }\mu$) gilt hierbei in Analogie zur Schilddrüse als Ausgangslage. Im Gegensatz zur epithelproliferierenden Wirkung des MTU in der Schilddrüse mit kurvenmäßiger Rechtsverschiebung zeigt die Nebennierenrinde eine Verkleinerung ihrer Kerndurchmesser und -volumina in Form einer Linksverschiebung zur Ausgangslage. Dieser Effekt wird allerdings erst bei höherer Dosierung (0,1 g) deutlich (mD. $5,39\text{ }\mu$, Abb. 6). Histologisch werden deutlich regressive Veränderungen in Form einer Ver-

schmälerung der Rinde und dichten Ansammlungen chromatinreicher Fasciculatakerne im äußeren Transformationsfeld beobachtet (Abb. 7).

Die niedrig dosierte Gruppe (0,05 g) lässt derartige regressive Veränderungen nicht erkennen. Die durch MTU gesteigerte thyreotrope Funktion geht danach mit einer Senkung der corticotropen Leistung einher, wie bereits an der Ratte gezeigt werden konnte. LUGOLSche Lösung führt umgekehrt unter TSH-Bremsung zur ACTH-Hypersekretion;

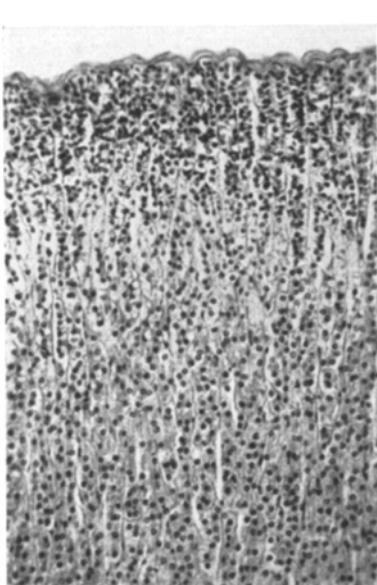


Abb. 7.

Abb. 7. Wildkaninchennebenniere. 51 Tage MTU 0,1 g täglich. Regressive Veränderungen im äußeren Transformationsfeld. Kleine chromatinreiche Fasciculatakerne.

Abb. 8. Wildkaninchennebenniere. 31 Tage ACTH 12 mg täglich. Progressive Veränderungen im äußeren Transformationsfeld. Große, chromatarme Fasciculatakerne.

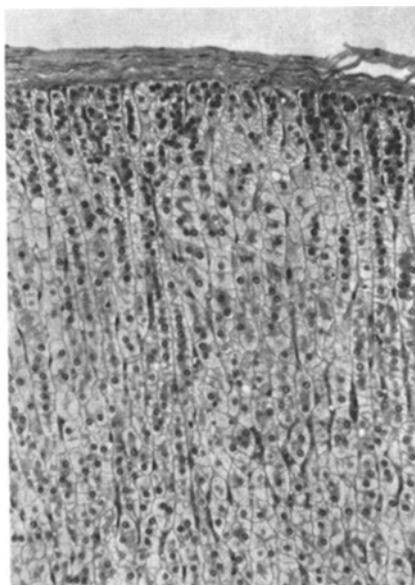


Abb. 8.

tion; für die mit 100γ freien Jods behandelten Tiere ist eine Zunahme der Kerndurchmesser angedeutet ($mD. 6,12 \mu$), ein statistisch gesicherter Unterschied zur Ausgangslage besteht nicht. 500γ freien Jods führen, wie aus Abb. 6 ersichtlich ist, zu einer einwandfreien und statistisch gesicherten Kernhypertrophie ($mD. 6,65 \mu$), die der progressiv-transformierten Rinde entspricht und mit den karyometrischen Werten von ACTH-Nebennieren ($mD. 6,64 \mu$) identisch ist. Das histologische Bild entspricht dem der progressiven Rindentransformation in Form einer Vereinheitlichung der Rindenstruktur zugunsten spongicytärer Zellen vom Fasciculatatyp mit großen chromatinreichen Kernen (Abb. 8). Unter ACTH + MTU wurde in der Schilddrüse eine weitgehende Hemmung der thyreotropen Gegenregulation beobachtet; in der Nebennierenrinde

findet sich eine Minderung der durch ACTH allein ausgelösten progressiven Veränderungen; die karyometrischen Werte (mD. 6,22 μ) fallen noch in den Schwankungsbereich unbehandelter basedowizierter Tiere (mD. 5,82 μ). Hieraus geht hervor, daß ACTH und MTU sich wechselseitig beeinflussen und die corticotrope Wirkung durch TSH — ähnlich wie die thyreotrope Aktivität durch ACTH — gehemmt wird.

Glandotrope Konkurrenzphänomene treten sowohl bei endogener Stimulierung als auch nach exogener Zufuhr von Tropinen auf. Sie fehlen nach Hypophysektomie, können hier aber nach Verabfolgung zweier Wirkstoffe ebenfalls beobachtet werden. Wenn bei endogener Stimulierung eines Vorderlappenhormons eine Sekretionsumstellung zugunsten des einen oder anderen Prinzips festgestellt wurde und diese Phänomene auf eine Hyperaktivität und Hyperplasie bestimmter Vorderlappenzellen zurückgeführt werden, so liegen für ähnliche Austauschfunktionen nach Zufuhr glandotroper Hormone und besonders auch für das hypophysektomierte Tier andere Verhältnisse vor. Man muß annehmen, daß die Hormone der peripheren Inkretdrüsen entweder direkt auf andere endokrine Drüsen oder auf deren Tropine wirken. Dies wird am Beispiel des Cortison deutlich, welches an der hypophysektomierten Ratte die durch TSH gesteigerte thyreoidale Radiojodaufnahme um fast 50% senkt (WOODBURY, GHOSH und SAYERS), aber auch im intakten Organismus ähnliche Wirkungen zeigt, obwohl die damit verbundene Bremsung des körpereigenen ACTH eher eine Thyreotropinstimulierung erwarten ließe. Letztere ist nur selten beschrieben worden; auch liegen vereinzelte Beobachtungen über die Entstehung einer Thyreotoxikose durch Cortison vor (HILL und Mitarbeiter). Eine Deutung der antithyreoidalen Cortisonwirkung ist an Hand des vorliegenden Tatsachenmaterials nicht möglich. Herangezogen werden können unter anderem die katabolischen Eigenschaften der Rindensterioide, die zur Leistungsminderung der Schilddrüse führen; es müssen aber auch chemische Inaktivierungsvorgänge bedacht werden, die zwischen TSH einerseits und Ascorbinsäure, Jod und Brom auf der anderen Seite nachgewiesen wurden (KRACHT).

Die Befunde an der Nebennierenrinde antithyreoidal behandelter Wildkaninchen decken sich mit Paralleluntersuchungen an Ratten (KRACHT und SPAETHE) und unterstreichen den Wert histometrischer Verfahren zur Erfassung variiertener glandotroper Funktionszustände. Ihnen kommt eine gewisse Beweiskraft zu, weil sie mathematisch-statistisch auswertbar sind und vor allem auch diejenigen Abweichungen von der Norm erfassen, welche noch nicht zum morphologischen Umbau geführt haben. Die Bestimmung der Kerndurchmesser und -volumina in der äußeren Fasciculata ist deshalb ein sehr empfindlicher wenn auch indirekter morphologischer Test zur Bestimmung der corticotropen Aktivität. Ein besonderer Vorteil liegt in der Beurteilungsmöglichkeit des chronischen Experiments, speziell auch unter therapeutischen Bedingungen.

Besprechung.

Die vegetative Labilität des Wildkaninchens wird mit dem Fang durch Schreck und Angst akut intensiviert. Das emotionelle Trauma findet seinen Niederschlag in der Schilddrüse und stellt diese in den Mittelpunkt des als Schreckthyreotoxikose gekennzeichneten Krankheits-

bildes. Da eine Aktivierung des corticotropen Hormons wie bei anderen Belastungen ausbleibt und ursächlich eine initial gesteigerte und später manifestierte TSH-Hypersekretion angenommen werden kann, sprechen wir von der thyreotropen Belastungsreaktion und stellen diese dem adrenocorticotropen Adaptationssyndrom gegenüber. Der Einteilung SELYES folgend sind hierbei 3 Phasen zu unterscheiden: die Alarmreaktion, die Phase der Anpassung und die der Erschöpfung. In dieses Schema lassen sich zwanglos Symptomatik und histopathologische Befunde der Schreckthyreotoxikose eingruppieren. Zu der mit dem Fang einsetzenden *Alarmreaktion* rechnen wir als Schockphase die initiale Adynamie und Tachykardie neben Tremor und Exophthalmus; als Gegenschock die darauf einsetzende Unruhe mit Ausbrechversuchen. Das erste morphologische Kriterium der gesteigerten TSH-Sekretion besteht in einer Verflüssigung gespeicherten Kolloids mit nachfolgender Kolloidausschüttung bei nackten, leeren Follikeln. Sekundär setzt eine Streckung und Proliferation des Follikelepithels ein. Als Charakteristikum der sog. Schilddrüsendiarrhoe gilt die schnelle Jodpassage. Wir beobachteten 4 Std nach dem Fang und Applikation von J^{131} noch keine Erhöhung der thyreoidalen Speicherung wie in späteren Stadien; die Werte lagen sogar unter dem Speicherungsgrad der euthyreotischen Schilddrüsen von Hauskaninchen. Eine vermehrte Ausscheidung im Harn wurde nicht nachgewiesen. Es ist daher eine sehr schnelle Schilddrüsenpassage anzunehmen, die ihre Parallele im initialen Verhalten der Radiojodspeicherung nach TSH-Zufuhr hat (KEATING und ALBERT). Danach beginnt das Stadium der *Anpassung*, in welchem eine Gewöhnung an die Gefangenschaft möglich ist, aber durch protrahierte neue Schreckeinwirkungen verhindert wird. Histologisch findet sich eine zunehmende Basedowizierung mit papillär proliferiertem, hochzyplndrischem Epithel und einer Wiederanreicherung dünnflüssigen, intrafollikulären Kolloids. Typisch ist jetzt die vermehrte Radiojodspeicherung der Thyreoidea bei gleichzeitig verminderter Ausscheidung im Harn. Es konnten beim Wildkaninchen bis zu 55% der applizierten Jodaktivität in der Schilddrüse nachgewiesen werden, die Ausscheidung durch die Nieren blieb im Zeitraum von 3 Tagen unter 30%. Demgegenüber speicherte die Schilddrüse des euthyreotischen Hauskaninchens maximal 25%, ausgeschieden wurden im Mittel 45% (MEISSNER, KRACHT und DILLER). Diese Unterschiede entsprechen klinischen Befunden des Radiojodtestes an Hyper- und Euthyreosen. Gewisse Parallelen zum Initialschreck zeigen intensive neue Schreckeinwirkungen, da es hierbei gleichfalls zur Ausschüttung neu angereicherten Kolloids und zur Senkung der Radiojodspeicherwerte kommt. Während der Gefangenschaft tritt eine zunehmende *Erschöpfung* ein, der die Tiere erliegen. Zeitlich ist dies auch vor Ablauf des normalen patho-physiologischen

Geschehens durch protrahierte intensive Schreckeinwirkungen möglich; auch wurde spontaner Tod nach einmaligem erheblichen Nachschreck gelegentlich beobachtet. Ein akutes Versagen kann während der Alarmreaktion oder im Stadium der beginnenden Resistenz eintreten, da z. B. die Narkosebreite in diesen Phasen erheblich herabgesetzt ist und Tiere während einer Thyreoidektomie, die sie mehrere Tage nach dem Fang leicht überstehen, ohne ersichtlichen Grund sterben können. Neben allen anderen Kriterien ist die erhöhte Radiojodspeicherung der Schilddrüse für die schreckreaktive TSH-Hypersekretion deshalb von besonderer Beweiskraft, weil bei der adrenocorticotropen Anpassung der Ratte (Formalininjektion, Sauerstoffmangel, Hunger, Vitamindefizit, Adrenalin, Typhusvaccine, Trauma) einheitlich ein subnormaler Speicherungsquotient beobachtet wurde (BOGOROCH und TIMIRAS, WILLIAMS und Mitarbeiter, PASCHKIS und Mitarbeiter, SOFFER und Mitarbeiter, PERRY, VAN MIDDLEWORTH und BERRY). BOGOROCH und TIMIRAS wiesen nach Formalininjektion bzw. cervicaler Chordotomie 2 Std nach Applikation von I^{131} eine 6—8mal geringere thyreoidale Speicherung als bei Kontrolltieren nach. Die I^{131} -Ausscheidung war entsprechend erhöht. Diese Beobachtungen ließen auf eine verminderte TSH-Sekretion zugunsten einer vermehrten ACTH-Ausschüttung schließen. Gleichartige Verhältnisse finden sich nach ACTH.

Zur kausalen Genese des Morbus Basedow wird seit längerem auf Grund pathologisch-anatomischer, experimenteller und klinischer Befunde eine Nebennierenrindeninsuffizienz angenommen (MARINE und BAUMANN, MARINE). Hierfür spricht die Involution der Nebennierenrinde bei schweren Thyreotoxikosen (FR. v. MÜLLER, HOFF) bei gleichzeitiger Hyperplasie von Thymus und lymphatischem Apparat (MARINE). Die Beobachtungen RÖSSLES vom gleichzeitigen Auftreten eines Morbus Addison und BASEDOWScher Erkrankung war insofern bedeutungsvoll, da sich in der Folge derartige Befunde mehrten und neuerdings von FREDERICKSON auf einen Syntropismus zwischen beiden Krankheiten hingewiesen wird (4,4% Addisonfälle unter 180 Thyreotoxikosen). Als klinische Stütze des von MARINE und BAUMANN beschriebenen exophthalmischen Symptomenkomplexes beim nebenniereninsuffizienten Kaninchen gilt die von OPPENHEIMER in 2 Fällen beim Menschen beobachtete Entstehung eines Morbus Basedow nach Röntgenbestrahlung der Nebennieren. Zur Kritik dieser Befunde muß hervorgehoben werden, daß eine Nebenniereninsuffizienz sicherlich die Entstehung einer Thyreotoxikose fördern, umgekehrt aber auch eine Rindenunterfunktion erst als Folge thyreotroper Sekretionssteigerungen auftreten kann. Die Erklärung hierfür ergibt sich aus dem thyreo-corticotropen Phasenwechsel. Bei Nebenniereninsuffizienz wird infolge Ein-

schränkung corticotroper Leistungen die thyreotrope Partialfunktion gefördert. Die hiermit verbundene Hyperplasie des lymphatischen Apparates darf als zweckmäßiger Anpassungsvorgang gelten, da sowohl Thymus und Lymphknoten gewisse TSH-inaktivierende Eigenschaften besitzen (RAWSON und MONEY), und die TSH-inaktivierende Potenz der Schilddrüse unterstützen. Eine TSH-Hypersekretion bewirkt die Herabsetzung der Corticotropinausschüttung, wie aus der Involution der Nebennierenrinde bei schweren Thyreotoxikosen und experimentell nach Applikation von Thioharnstoffderivaten, Thyreotropin bzw. nach Thyreoidektomie deutlich wird. Die Bremsung thyreotroper Funktionen

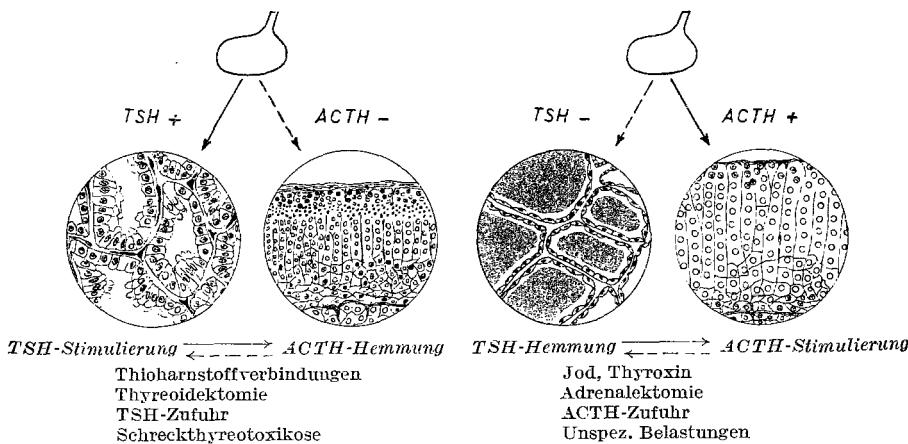


Abb. 9. Austauschfunktionen zwischen thyreotropem und corticotropem Hormon.

durch Jod, Thyroxin, halbseitige Adrenalektomie oder unspezifische Impulse bedingt andererseits die Förderung corticotroper Leistungen. Eine schematische Wiedergabe dieses Funktionskreises findet sich in Abb. 9. SELYE spricht der Beteiligung der Schilddrüse im Rahmen des Adaptationssyndroms eine untergeordnete Bedeutung zu, schließt sich aber den Auffassungen über die Bedeutung der Nebennierenrindeninsuffizienz (corticoprälobäre Insuffizienz nach JAHN) für die Entstehung thyreoidaler Überfunktionszustände bei akuten Belastungen an. Er deutet sie als anormale Reaktion auf der Basis einer bereits bestehenden, möglicherweise latenten Nebennierenrindeninsuffizienz. Es ist zu erwägen, ob die permanente vegetative Labilität des Wildkaninchens möglicherweise zur Erschöpfung seiner corticotropen Funktionen geführt hat, also eine Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt und damit reaktive thyreotrope Leistungen sozusagen als Fehlanpassung in den Vordergrund treten. Wir möchten dies verneinen, weil eine Durchbrechung des ACTH-Stops kurz nach dem Fang z. B. durch Histamin, Formalin und Adrenalin möglich ist. In gleiche Richtung deutet die

jahreszeitlich divergierende corticotrope Aktivität und ihr Verhalten während der Gravidität. Das emotionelle Trauma führt beim Wildkaninchen unter den entsprechenden Voraussetzungen in jedem Falle zur Thyreotoxikose, gleichgültig ob eine hyper-, eu- oder hypocorticotrope Ausgangslage vorliegt. Es muß deshalb an die besondere Form der Belastung gedacht werden, die bekanntlich auch beim Menschen gelegentlich zum Bild der Situationsthyreotoxikose führt (SAUERBRUCH, SUNDER-PLASSMANN, BANSI, BAUMANN u. a.). Bedeutungsvoll ist die Tierspecies. Beim Hauskaninchen führt ein emotionelles Trauma (Bewegungseinschränkung, elektrischer Schock u. a.) im allgemeinen zur Aktivierung des corticotropen Hormons (COLFER und Mitarbeiter, PEKKARINNEN und Mitarbeiter). Die Reaktionen können aber auch gelegentlich anders verlaufen. KRJLOW und STERNBERG stellten am domestizierten Weibchen unmittelbar nach der Kohabitation eine rasche und vollständige Kolloidausschüttung mit nachfolgender Aufquellung des Follikelepithels fest. Im Laufe der Schwangerschaft kam es zur Restitution; zu erneutem, wenn auch schwächerem Kolloidverlust unter der Geburt. Über Parallelbefunde der Nebennieren liegen keine Angaben vor. Diese Beobachtungen sprechen gleichfalls gegen eine Nebennierenrindeninsuffizienz und legen dar, daß eine TSH-Hypersekretion durch emotionelle Erregung grundsätzlich auch beim Hauskaninchen möglich ist. Paralleluntersuchungen zum Radiojodstoffwechsel des Wildkaninchens ergaben für das Hauskaninchen bei Notfallsituationen (Verbellen durch einen Hund) ebenfalls eine Ausschüttung thyreoidal gespeicherten Radiojods, welche auf eine TSH-Stimulierung zurückzuführen ist und mit der histologischen Kolloidverflüssigung und -ausschüttung in Einklang steht.

Weitere Beispiele erläutern die Möglichkeit einer reaktiven Schilddrüsenbeteiligung. BOTKIN und Mitarbeiter beobachteten nach Röntgentotalbestrahlung (1000 r) von Ratten einen initialen Anstieg des eiweißgebundenen Jods im Serum, welcher der gleichzeitig gesteigerten Aktivität der Nebennierenrinde parallel lief, im Gegensatz zu dieser aber nach gut 1 Tag den Ausgangswert wieder erreicht hatte. In der Folge sank der Serum-Jodspiegel zu subnormalen Werten in dem Maße ab, wie die Aktivität der Nebennierenrinde progredient bis zum 4. Tag anstieg. Das eiweißgebundene Jod im Serum nach Röntgentotalbestrahlung entsprach denjenigen Werten nach einmaliger TSH-Zufuhr. KIRSCHNER und Mitarbeiter berichten über den Anstieg des Sauerstoffverbrauches der Ratte (+ 35%) 24 Std nach Röntgentotalbestrahlung, was mit den Befunden von EVANS und Mitarbeitern übereinstimmt, die eine gesteigerte Radiojodspeicherung der Rattenschilddrüse nach Röntgenbestrahlung feststellten. Es geht daraus die Möglichkeit einer initial kombinierten thyreo-corticotropen Sekretionssteigerung

hervor (biglanduläre Alarmreaktion), wobei thyreotrope Leistungen später zurücktreten und die ACTH-Hypersekretion offenbar infolge Mehrbedarfs an Corticoiden in den Vordergrund rückt. Biglanduläre Reaktionen können auf die Alarmreaktion beschränkt bleiben und sich wie in den meisten Fällen zur adrenocorticotropen Adaptation, aber auch zur rein thyreotropen Anpassung wie z. B. bei Fällen von Schreckbasedow des Menschen ausdifferenzieren. Es besteht aber auch die Möglichkeit einer kombinierten Manifestation, wie aus dem Verhalten von Schilddrüse und Nebennierenrinde der Ratte nach Kälteeinwirkung bzw. Erfrierung ersichtlich ist (ALTMANN, BROLIN, PICHTKA, UOTILA, SELLERS und YOUNG). Beim Menschen sahen dagegen MÜLLER, ROTTER, CAROW und KLOOS keine Schilddrüsenbeteiligung bei Kälteeinfluß. WILLIAMS, JAFFÉ und KEMP wiesen unter Anwendung von Radiojod experimentell nach, daß verschiedenartige Reize zur Aktivitätssteigerung der Schilddrüse führen, aber auch die peripheren Utilisationsrate vermehrt gebildeten Schilddrüsenhormons gesteigert ist. Es ist ganz offensichtlich, daß eine Schematisierung reaktiver corticotroper oder thyreotroper Regulationen nicht möglich ist. Belastungsreaktive Schilddrüsenaktivierungen sind neuerdings auch für den Menschen bekannt geworden; das geht aus Radiojodversuchen nach chirurgischen Eingriffen (GEMMELL und PERRY) und anderen Reizimpulsen hervor (HETZEL und Mitarbeiter). UOTILA und PEKKARINNEN kommen an Hand ihres Sektionsmaterials geeigneter Fälle (Trauma, Intoxikation, subakuter Herzinfarkt u. a.) bei grundsätzlicher Bestätigung der SELYESchen Befunde zu dem Schluß, daß die Schilddrüsenbeteiligung bisher unterschätzt wurde. Sie beobachteten vielfach histologische Aktivierungskriterien wie Kolloidverflüssigung, Epithelaktivierung und Hyperämie im Initialstadium und leichte regressive Veränderungen während der Erschöpfungsphase, d. h. jenseits einer Zeitspanne von 48 Std.

Wir untersuchten daher seit längerem geeignete Fälle, um eventuell akute Aktivierungsstadien der Schilddrüse nach Belastungen zu erfassen, wozu die Voraussetzungen insofern besonders günstig waren, als in unserer Gegend Ruheschilddrüsen normalerweise weitaus überwiegen. Nur in etwa $\frac{1}{5}$ einschlägiger Fälle (akute Infektion, Intoxikation oder Trauma) wurden histologisch eindeutige Aktivierungskriterien nachgewiesen. Hierfür 2 kurz skizzierte Beispiele:

1. Ein 52jähriger Mann verstarb innerhalb von 36 Std an einer akuten Intoxikation, die er sich in seinem Beruf als Anstreicher zugezogen hatte. Differentialdiagnostisch kam eine Vergiftung durch Nitro- oder Amidoverbindungen der aromatischen Reihe, vor allem Anilin in Frage. Pathologisch-anatomisch (S.Nr. 706/52) fand sich als Hauptbefund Methämoglobinbildung mit intensiver Braunkärbung von Herzmuskel, Lunge, Leber und Nieren, akute Stauung der großen parenchymatösen Organe, Stauungshyperämie der Darmschleimhaut, geringe

Hirnschwellung und Hyperämie der weichen Hirnhäute. Kennzeichnend für die akute hämolytische Anämie ist die erhebliche Vermehrung der Erythroblasten in Sternal- und Oberschenkelmark (ROHR). Die Nebennierenrinde zeigt bei gleichmäßigem Lipoidgehalt eine progressive Transformation zugunsten von Fasciculatastrukturen, die vielfach bis an die Kapsel heranreichen. In der Schilddrüse finden sich alle Übergänge von basophilem Ruhe- zu dünnflüssigem schaumigem Kolloid und leeren Follikeln. Das Epithel ist teils desquamiert, vielfach gestreckt, ungleichmäßig hoch und meist hochkubisch, zeigt helles Protoplasma und relativ chromatinarme Kerne. Geringe peristatische Hyperämie.

2. Ein 38jähriger Mann erkrankte nach einem 4tägigen Prodromalstadium an einem schweren Ikterus mit hämorrhagischer Diathese, dem er 3 Tage später

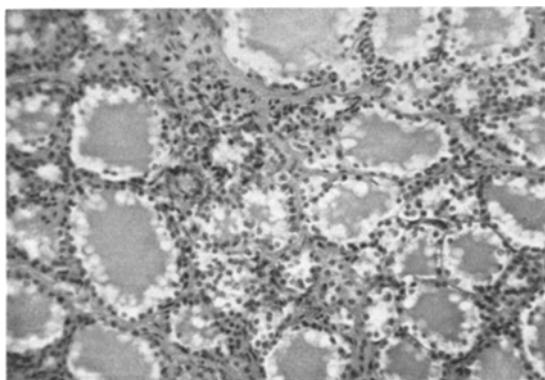


Abb. 10. S.-Nr. 799/52. Akute Infektion (WEILScher Ikterus). Alarmreaktion: Beginnende Aktivierung der Schilddrüse mit Kolloidverflüssigung, Randvacuolen und Transformation von Thyreocyten zu hellen Follikelepithelien. Epitheldesquamation.

erlag. Pathologisch-anatomisch (S.Nr. 799/52): WEILScher Ikterus, hämorrhagische Diathese. In der Leber wurde nach LEVADITI Leptospira icterogenes nachgewiesen. Die Nebennierenrinde zeigt histologisch eine fleckförmige Entfettung und deutliche progressive Veränderungen der Z. fasciculata. In der Schilddrüse (Abb. 10) sind kleine Follikel in der Überzahl. Sie werden teils leer, teils mit dünnflüssigem randvacuoligem Kolloid angetroffen. Das Epithel ist kubisch, teils desquamiert, unregelmäßig und von vacuoligem hellem Protoplasma. Geringe Hyperämie.

Die Übereinstimmung experimenteller Befunde mit Parallelfällen der menschlichen Pathologie wird hiermit deutlich. Eine Schilddrüsenbeteiligung war jeweils bis zur Dauer von 3 Tagen nach Beginn der intensiven und mit dem Leben schließlich nicht mehr zu vereinbarenden Belastung festzustellen. Jenseits dieses Zeitraumes fanden sich nach schweren Traumen (Unfall, Operation) aber auch Infektionen in keinem Fall Aktivierungszeichen der beschriebenen Art.

Als Ausdruck einer thyreotropen Belastungsreaktion können auch die in der älteren Literatur angegebenen Schilddrüsenveränderungen bei akuten Infektionen und Intoxikationen gelten. Die Trias: Hyperämie, Epitheldesquamation und Kolloidschwund (SOKOLOV, ROGER und GARNIER, KASHIWAMURA, DE QUERVAIN, SARBACH, CRISAFI, SIMMONDS) lässt kaum daran zweifeln, daß echte thyreotrope Überfunktionszustände vorgelegen haben. Sie kommen nach SIMMONDS nicht

regelmäßig vor, sollen aber bei Scharlach, Pocken und Diphtherie besonders ausgeprägt und auch bei Masern, Typhus, Pneumonie, epidemischer und tuberkulöser Meningitis, Tetanus, akuter Peritonitis und akut verlaufenden Wundinfektionen zu beobachten sein. WEGELIN hält es allerdings für fraglich, ob die morphologischen Veränderungen Aussagen über eine Funktionsänderung der Thyreoidea in Richtung der Hyper- oder Hypothyreose ermöglichen. Nach AESCHBACHER spräche der verminderte Jodgehalt in derartigen Fällen eher für eine Unterfunktion. Es ist heute aber bekannt, daß die Jodausschüttung das erste Stadium der Thyreotropinwirkung darstellt.

Gleichartige thyreotrope Aktivierungszustände sind bei bestimmten Intoxikationen anzunehmen. Bei akuter Pilocarpinvergiftung fand sich eine hyperämische Schilddrüse, während die chronische Vergiftung zur Epitheldesquamation und reichlicher Anhäufung von Kolloid in den Lymphbahnen führte (ROGER und GARNIER). Unter weiteren geprüften Alkaloiden erwiesen sich nach MILLS und CRISPINO Cocain und Nicotin als schilddrüsenunwirksam, Morphin und Chinin verminderten, Strychnin förderte dagegen ihre Aktivität (Kolloidvacuolisierung und -abnahme, Epithelerhöhung). Ähnliche Reaktionen beobachteten DE QUERVAIN und SARBBACH bei chronischem Alkoholismus, WEGELIN bei Oxalsäurevergiftung. Bei akuter Arsen- und Phosphorintoxikation stellte MACAGGI eine Involution, im subakuten und chronischen Stadium leichte Aktivierungskriterien fest. Blei scheint unwirksam zu sein (CRISPINO), die Verabreichung von Thallium hatte eine Follikelatrophie mit Kolloidschwund und Epithelabflachung zur Folge (BUSCHKE und PEISER), wobei auch die Hoden atrophierten und das allgemeine Wachstum gehemmt war. Hiernach ist offensichtlich, daß auch ein Teil toxinsichernder Faktoren mit Sicherheit thyreotrope Leistungen fördert.

Wir legten dar, daß Belastungen nicht grundsätzlich zur alleinigen Aktivierung des corticotropen Hormons und damit der Nebennierenrinde führen müssen, sondern auch die Schilddrüse beteiligt sein kann. Wir bezeichneten diese Form als thyreo-corticotropen (biglandulären) Typ und belegten sie durch Beispiele aus der experimentellen und menschlichen Pathologie. Danach liegt eine kombinierte glandotrope Funktionssteigerung meist nur in der Alarmreaktion vor und manifestiert sich unter Zurückdrängung der einen zugunsten der anderen Partialfunktion. Am Beispiel der Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens wird der Nachweis der thyreotropen Alarmreaktion und Anpassung ohne Beteiligung corticotroper Leistungssteigerungen geführt. Die vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten haben wir in einem Schema mit dem jeweiligen histologischen Substrat des Erfolgsorgans festgehalten und sie den Befunden nach Hypophysektomie gegenübergestellt, wo reaktive Anpassungen naturgemäß fortfallen (Abb. 11). Die überragende Bedeutung der Nebennierenrinde beim allgemeinen Adaptationssyndrom (SELYE) wird durch diese Befunde nicht geschmälert. Die Definition des „stress“ von SELYE als Summe aller unspezifischen stimulierenden Reize mit Reaktionsablauf in der Nebennierenrinde gekennzeichnet, sollte aber auch die primäre Beteiligung anderer glandotroper Hormone berücksichtigen. Bei dieser Betrachtungsweise wird man der Vielfältigkeit endokriner Anpassungen gerechter. Es wird sowohl von der Art der

Belastung (traumatisch, infektiös, toxisch, chemisch, physikalisch, psychisch u. a.) wie der glandotropen Ausgangslage des Empfängers und seinem vegetativen Nervensystem — ganz abgesehen von individuellen, konstitutionellen und artmäßigen Unterschieden — abhängen, wie der Organismus letzten Endes reagiert.

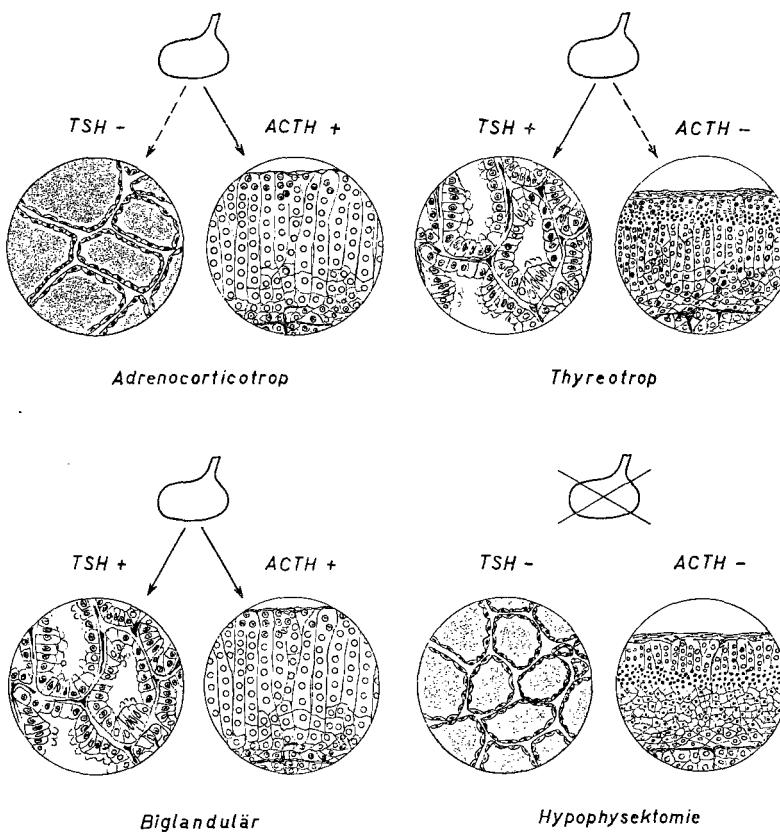


Abb. 11. Möglichkeiten corticotroper und thyreotroper Belastungsreaktionen.

Zusammenfassung.

Untersuchungen über das Verhalten der Nebennierenrinde frettierter Wildkaninchen ergeben, verglichen mit geschossenen Tieren, weder histologisch noch karyometrisch irgendwelche Kriterien einer reaktiven Steigerung corticotroper Leistungen. Das emotionelle Trauma findet seinen Niederschlag in der Schilddrüse. Die Schreckthyreotoxikose des Wildkaninchens ist ein Modell thyreotroper Belastungsadaptationen und wird den adrenocorticotropen Reaktionen gegenübergestellt. Die Symptomatik und der Verlauf der Schreckthyreotoxikose lassen sich in die Phasen der Alarmreaktion, der Anpassung und der Erschöpfung

(SELYE) einordnen. Die thyreotrope Funktionssteigerung bewirkt einen ACTH-Stop, den selbst sekundäre körperliche Traumen nicht durchbrechen können; dies gelingt vielmehr erst durch ACTH-Zufuhr bzw. durch eine spezifische oder unspezifische Allgemeininfektion.

Es wird gezeigt, daß die Möglichkeit einer Schilddrüsenbeteiligung bei Belastungen bisher unterschätzt wurde. Die Alarmreaktion verläuft bei Tier und Mensch gelegentlich biglandulär, indem sowohl corticotropes als auch thyreotropes Hormon gleichzeitig vermehrt ausgeschüttet werden können. Meistens treten die thyreotropen Leistungen nach Art eines Phasenwechsels zugunsten der corticotropen Partialfunktion zurück. In späteren Stadien werden Anzeichen einer gesteigerten thyreotropen Sekretion meist nicht mehr nachgewiesen. Eine biglanduläre Manifestation ist aber, wie das Kälteexperiment zeigt, ebenfalls möglich. Die überragende Bedeutung der Nebennierenrinde im Rahmen reaktiver Abwehrleistungen des Organismus wird durch diese Befunde nicht eingeschränkt, aber die Vielfältigkeit inkretorischer Reaktionsmöglichkeiten dargelegt. Sie sind wesentlich von der hormonalen Ausgangslage des Empfängers, konstitutionellen, individuellen und artmäßigen Unterschieden abhängig.

Der Funktionswechsel zwischen ACTH und TSH und seine Erfassung durch histometrische Verfahren wird in Erweiterung früherer Arbeiten für das Wildkaninchen belegt. Methylthiouracil führt bei kompensatorischer Stimulierung des thyreotropen Hormons zur Hemmung corticotroper Leistungen, Jod unter Thyreotropinhemmung zur ACTH-Stimulierung. Ähnlich wie freies Jod vermag ACTH im chronischen Experiment infolge Thyreotropinhemmung den Thiouracilkropf partiell zu inhibieren.

Die corticotrope Aktivität der Wildkaninchenhypophyse unterliegt neben individuellen auch deutlichen jahreszeitlichen Schwankungen. Sie ist in den Wintermonaten höher als im Herbst. Die Schilddrüse zeigt insofern ein umgekehrtes Verhalten, als Aktivierungsstadien in den Herbstmonaten dominieren und im Winter zurücktreten. Die Bedeutung dieser Befunde wird im Hinblick auf physiologische Wechselwirkungen zwischen Schilddrüse und Nebennierenrinde und ihre Beziehungen zum Stoffwechsel erörtert.

Literatur.

- AESCHBACHER: Zit. nach C. WEGELIN. — ALTMANN, H. W.: Zit. nach G. VEITH. — ATERMAN, K.: Brit. Med. J. **1951**, 609. — Lancet **1952**, 1143. — BANSI, H. W.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **57**, 94 (1951). — BAUMANN, E.: Schweiz. med. Wschr. **1952**, 154. — BERSON, S. A., and R. S. YALOW: J. Clin. Endocrin. **12**, 407 (1952). — BOGOROCHE, R., and P. TIMIRAS: Endocrinology **49**, 548 (1951). — BOGUTH, W., H. LANGENDORFF u. E. TONUTTI: Med. Welt **20**, 408 (1951). — BOTKIN, A. L., E. H. PRAYTOR, M. E. AUSTING and H. JENSEN: Endocrinology **50**, 550 (1952). — BÜNGELER, W.: Dtsch. med. Wschr. **1942** I,

89. — BUSCHKE u. PEISER: Klin. Wschr. **1922**, Nr. 23. — CHANDLER, G. N., and S. J. HARTFALL: Lancet **1952**, 847. — COLFER, C. P., G. SAYERS, L. S. GOODMAN and C. A. SWINYARD: Amer. J. Physiol. **159**, 426 (1949). — CRISAFI: Zit. nach C. WEGELIN. — CRISPINO: Zit. nach C. WEGELIN. — EGGERT, BR.: W. BERBLINGERS Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der inneren Sekretion, Bd. 3. Leipzig 1938. — EICKHOFF, W.: Schilddrüse und Basedow. Stuttgart: Georg Thieme 1949. — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **57**, 74 (1951). — Virchows Arch. **322**, 84 (1952). — EVANS, T. C., G. CLARKE and E. SOBEL: Anat. Rec. **99**, 577 (1949). — FORSHAM, P. H., G. W. THORN, F. T. G. PRUNTY and A. G. HILLS: J. Clin. Endocrin. **8**, 15 (1948). — FORTIER, C.: Endocrinology **49**, 782 (1951). — Rev. Canad. Biol. **10**, 67 (1951). — Ann. Acfas. **17**, 110 (1951). — FORTIER, C., and H. SELYE: Amer. J. Physiol. **159**, 433 (1949). — FREDERICKSON, D. S.: J. Clin. Endocrin. **11**, 746 (1951). — FREDERICKSON, D. S., P. H. FORSHAM and G. W. THORN: J. Clin. Endocrin. **12**, 541 (1952). — GEMMELL, J. P., and W. F. PERRY: Canad. J. Res. **28**, 147 (1950). — HARDY, J. D., C. RIEGEL and E. P. ERISMAN: Amer. J. Med. Sci. **219**, 582 (1950). — HEILMEYER, L.: Klin. Wschr. **1952**, 865. — HETZEL, B. S., D. S. DE LA HABA and L. E. HINKLE: J. Clin. Endocrin. **12**, 941 (1952). — HILL, S. R., R. S. REISS, P. H. FORSHAM and G. W. THORN: J. Clin. Endocrin. **10**, 1375 (1950). — HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. S. 586 u. 631. Stuttgart: Georg Thieme 1952, HOSEmann, H.: Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen. Stuttgart: Georg Thieme 1949. — JAHN, D.: Med. Klin. **1952**, 512. — KASHIWAMURA: Virchows Arch. **166**, 373 (1901). — KENDALL: J. Amer. Med. Assoc. **105**, 1486 (1935). — KIRSCHNER, L. B., C. L. PROSSER and H. QUASTLER: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **71**, 463 (1949). — KRACHT, J.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **214**, 433 (1952); **216**, 294 (1952). — Verh. dtsch. Ges. Path. **36**, 202 (1952). — KRACHT, J., u. U. KRACHT: Virchows Arch. **321**, 238 (1952). — KRACHT, J., u. M. SPAETHE: Virchows Arch. **323**, 174 (1953). — KREJLOW, L. N., u. A. J. STERNBERG: Endokrinologie **10**, 37 (1952). — KUHL, W. J., and M. ZIFF: J. Clin. Endocrin. **12**, 554 (1952). — LIEBEGOTT, G.: Verh. dtsch. path. Ges. **36**, 21 (1952). — LUDWIG, A. W., N. F. BOAS and L. J. SOFFER: J. Clin. Endocrin. **12**, 931 (1952). — MACAGGI: Ref. Zbl. Path. **16**, 686 (1905). — MAQSOOD, H.: Nature (Lond.) **167**, 323 (1951). — MARINE, D.: Amer. J. Med. Sci. N.S. **180**, 767 (1930). — MARINE, D., and E. J. BAUMANN: Amer. J. Physiol. **57**, 135 (1921). — J. Metabol. Res. **2**, 1 (1922). — MEISSNER, J., J. KRACHT u. W. DILLER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **216**, 424 (1952). — MEYTHALER, F., u. E. KÜHNLEIN: Ärztl. Forsch. **1951**, I, 273. — MIDDLESWORTH, L. VAN, and M. M. BERRY: Zit. nach R. BOGOROD u. P. TIMIRAS. — MILLS: Amer. J. Physiol. **50** (1919). — MONEY, W. L., L. KIRSCHNER, L. KRAINTZ, P. MERRILL and R. W. RAWSON: J. Clin. Endocrin. **10**, 1281 (1950). — MÜLLER, E., W. ROTTER, G. CAROW u. K. F. KLOOS: Beitr. path. Anat. **108**, 551 (1943). — MÜLLER, Fr. v.: Zit. nach F. HOFF. — NOORDEN, v. u. ISAAC: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Berlin: Springer 1924. — OPPENHEIMER, B. S.: J. Mt. Sinai Hosp. **4**, 214 (1937). — PASCHKIS, K. E., A. CANTAROW, T. EBERHARD and D. BOYLE: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **73**, 116 (1950). — PEKKARINNE, A., H. HARALA u. K. HYPPÖNEN: Acta endocrinol. (Copenh.) **10**, 167 (1952). — PERRY, W. F.: Endocrinology **49**, 284 (1951). — PERRY, W. F., and J. P. GEMMELL: Canad. J. Res. **27**, 320 (1949). — PICHOTKA, J.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **215**, 299, 317 (1952); **216**, 268 (1952). — PLATE, W. P.: Acta endocrinol. (Copenh.) **11**, 119 (1952). — DE QUERVAIN: Zit. nach C. WEGELIN. — RAWSON, R. W., and M. L. MONEY: Recent. Progr. in Hormone Res. **4**, 397 (1949). — REICHSTEIN: Helvet. chim. Acta **19**, 29, 223 u. a. (1936). — Erg. Vit. u. Hormonforsch. **1**, 334 (1938). — REISS, M., H. PEGLAR and G. M. L. GOLLA: Nature (Lond.)

157, 413 (1946). — REISS, R. S., P. H. FORSHAM and G. W. THORN: J. Clin. Endocrin. 9, 659 (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 Son & Co. 1950. — ROGER u. GARNIER: Presse méd. 1899. — Virchows Arch. 174, 14 (1903). — ROGERS, P. V., and C. P. RICHTER: Endocrinology 42, 46 (1948). — RÖSSLER, R.: Verh. dtsch. path. Ges. 17, 220 (1914). — ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark, S. 213. Stuttgart: Georg Thieme 1949. — SARBACH: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 15 (1905). — SAUERBRUCH, F.: Arch. klin. Med. 167, 332 (1931). — SELLERS, E., and S. S. YOUNG: Amer. J. Physiol. 163, 81 (1950). — SELYE, H.: Stress. Montréal, Canada: Acta Inc. 1950. — Ann. Rev. Med. 2, 327 (1951). — SELYE, H., and C. FORTIER: Psychosomatic Med. 12, 149 (1950). — SIMMONDS: Beitr. path. Anat. 68, 127 (1916). — SOFFER, L. J., J. L. GABRILOVE and J. W. JAILER: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 71, 117 (1949). — SOKOLOW: Zit. nach C. WEGELIN. — SUNDER-PLASSMANN, P.: Basedow-Studien. Berlin: Springer 1941. — Zbl. Chir. 1950, 4. — TONUTTI, E.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 52, 32 (1942). — Vitamine u. Hormone 5, 108 (1944). — UOTILA, U.: Endocrinology 25, 605 (1939). — UOTILA, U., u. A. PEKKARINNE: Acta endocrinol (Copenh.) 6, 23 (1951). — VEITH, G.: Fiat. Rev. of German Science, General Pathology II. — WATZKA, M.: Forschg. u. Fortschr. 14 (1938). — Z. mikrosk.-anat. Forsch. 36, 67 (1934); 51, 73 (1942). — WEGELIN, C.: Henke-Lubarsch, Handb. spez. path. Anat. 8 (1926). — WILLIAMS, R. H., H. JAFFE and C. KEMP: Amer. J. Physiol. 159, 291 (1949). — WINTER, REISS u. BALINT: Klin. Wschr. 1934, 146. — WOLFSON, W. G., W. H. BEIERWALTES, W. D. ROBINSON, J. F. DUFF, J. R. JONES, C. T. KNORPP and E. MIOKO: J. Labor. a. Clin. Med. 36, 1005 (1950). — WOODBURY, D. M., B. N. GHOSH and G. SAYERS: J. Clin. Endocrin. 11 (1951). — ZECKWER, J. T.: Endocrinology 52, 39 (1953). ZENOW, Z. L.: Virchows Arch. 312, 486 (1944).

Dr. med. JOACHIM KRACHT und Dr. med. MECHTHILD SPAETHE,
Borstel über Bad Oldesloe, Tuberkulose Forschungsinstitut,
Institut für experimentelle Biologie und Medizin.
