

Aus dem Institut de Médecine et de Chirurgie expérimentales, Université de Montréal,
Montréal, Kanada (Vorstand: Prof. Dr. HANS SELYE).

Morphologische Studien über den Synergismus zwischen dem somatotrophen Hormon und den Mineralocorticoiden.

Von

HANS SELYE und PIERRE BOIS.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. Februar 1955.)

Eine ganze Serie früherer Untersuchungen hat gezeigt, daß die sog. „*Adaptationshormone*“ die Ausbildung der verschiedensten Gewebe und besonders die Entzündungsbereitschaft des Bindegewebes weitgehend beeinflussen können. Die sehr umfangreiche einschlägige Weltliteratur wurde während der letzten Jahre bereits in Form einer Monographie¹ und in den „Jahresberichten über Stress“^{2, 9, 10, 11} ausführlich berücksichtigt, so daß es hier genügen wird, diejenigen Grundbeobachtungen kurz zu rekapitulieren, die mit dem Hauptgegenstand dieser Veröffentlichung in direktem Zusammenhang stehen.

Die sog. Glucocorticoide (Cortison, Cortisol*) und das corticotrophe Hormon (ACTH) wirken im allgemeinen *entzündungshemmend*. Sie werden daher auch als „antiphlogistische Hormone“ bezeichnet. Die entzündungswidrige Wirkung von Glucocorticoiden ist anscheinend eine unmittelbare, da sie auch bei direkter Injektion in den entzündlichen Herd in Erscheinung tritt. Hingegen wirkt ACTH nur in Anwesenheit der Nebenniere; es hemmt anscheinend Entzündungsphänomene nur deshalb, weil es die Nebennierenrindenzellen zu erhöhter Glucocorticoidproduktion anregt.

Die Mineralocorticoide (Desoxycorticosteron, REICHSTEINS Substanz „S“, Acetoxypregnenolon) ebenso wie das sog. „Wachstumshormon“ oder somatotrophe Hormon (STH) wirken demgegenüber *entzündungsfördernd*. Sie wurden daher auch als „prophlogistische Hormone“ bezeichnet. Merkwürdigerweise ist diese entzündungsfördernde Wirkung der Mineralocorticoide wahrscheinlich nicht eine direkte, weil sie bei unmittelbarer Injektion dieser Stoffe in den Entzündungsherd nicht klar nachweisbar ist. — Jedenfalls üben aber weder die Mineralocorticoide

* In Übereinstimmung mit dem Vorschlag SHOPPEES¹² haben wir hier den Ausdruck „Cortisol“ gebraucht und damit diesem gegenüber „Hydrocortison“ den Vorzug gegeben. Dadurch wird einer Verwechslung mit 4,5-Dihydrocortison vorgebeugt und auch der Eindruck vermieden, daß Hydrocortison in der Hauptsache nur ein Abkömmling von Cortison ist.

noch das STH ihre entzündungsfördernden Wirkungen über die Nebenniere aus, da diese auch bei adrenaletomierten Tieren nachweisbar sind.

Bei gleichzeitiger Anwendung von antiphlogistischen und prophlogistischen Hormonen wird die Wirkung der ersteren durch die letzteren gehemmt. Wir können also schließen, daß die prophlogistischen und antiphlogistischen Hormone sich — bezüglich ihrer Wirkung auf die Entzündung — gegenseitig antagonistisch beeinflussen, und daß daher das Gleichgewicht zwischen diesen zwei Gruppen von Substanzen beim Entstehen der verschiedensten entzündlichen Krankheitserscheinungen eine ausschlaggebende Rolle spielt.

Es ist daher auch von besonderer Wichtigkeit, daß alle bisher bekannt gewordenen antiphlogistischen Hormone, in genügend hoher Dosis angewendet, das allgemeine *Körperwachstum* hemmen oder sogar einen Gewichtsverlust hervorrufen. Gleichzeitig erzeugen sie eine ziemlich selektive Atrophie der lymphatischen Organe (Thymus, Lymphknoten, Milz). Auch in dieser Beziehung werden sie durch die prophlogistischen Hormone gehemmt.

Der Antagonismus zwischen antiphlogistischen und prophlogistischen Corticoiden ist jedoch in Anwesenheit der Nebenniere oft nicht klar nachweisbar, da die *Nebennierenrinde* eine „Pufferwirkung“ ausübt, indem sie das exogen zugeführte Hormon jeweils durch endogene, entgegengesetzt wirkende Corticoide weitgehend inaktiviert. Am nebennierenlosen Tier konnte jedoch dieser Antagonismus mit allen bisher untersuchten Corticoiden klar nachgewiesen werden^{6, 7, 9}.

Da Entzündungsphänomene in der Pathogenese der verschiedensten Krankheiten (Infektionen, Wundheilung, chemische Reizwirkungen) von grundlegender Bedeutung sind, ist eine Analyse derartiger Hormonantagonismen für das Verstehen des Krankheitsgeschehens im allgemeinen von größter Wichtigkeit. Man fragte sich also, *ob eine endogene Produktion derartiger Hormone bei entzündlichen Krankheiten tatsächlich vorkommt.*

Daß die Nebenniere während allerlei Stress-Situationen (also auch bei Infektionen, Intoxikationen, traumatischen Eingriffen) Cortisol im Überschuß sezerniert, konnte durch direkten Nachweis dieses Hormons im Blut und Harn mit Bestimmtheit bewiesen werden. Folglich übt die Sekretion eines natürlichen antiphlogistischen Corticoids bei der Genese der Entzündungskrankheiten zweifellos eine wichtige Rolle aus.

Andernteils wurde aber die Sekretion eines entgegengesetzt wirkenden Mineralocorticoides von verschiedener Seite bezweifelt. Es konnte wohl nachgewiesen werden, daß die sog. „amorphe Fraktion“ von Nebennierenextrakten eine sehr hohe mineralocorticoide Wirkung hat, aber nichtsdestoweniger vertraten noch vor kurzem eine Reihe von Autoren die Ansicht, daß die Nebenniere nur cortisolartige Substanzen in das Blut sezernieren kann. Es wurde angenommen, daß die mineralocorti-

coide Aktivität der „amorphen Fraktion“ vielleicht nur durch Stapelungsprodukte bewirkt wird, die etwa Vorläufer von Glucocorticoiden darstellen könnten.

Es muß zugegeben werden, daß wir bisher bloß indirekte Beweise für unsere Annahme einer Mineralocorticoidsekretion hatten, nämlich die während bestimmter Stress-Situationen entstehenden Organveränderungen (Nephrosklerose, Periarteriitis, Myokarditis), die den mit einem Desoxycorticosteron Acetat (DCA)-Überschuß hervorgerufenen auffällig ähnlich waren und durch Nebennierenentfernung vollkommen verhindert werden konnten. Direkt konnte jedoch im Blute Desoxycorticosteron, Desoxycortison (REICHSTEIN'S Substanz „S“) oder Acetoxypregnenolon niemals mit Sicherheit nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu unserer „Theorie des Corticoid-Antagonismus“ wurde also die sog. „Unitarian Theory“ aufgestellt, die behauptete, daß die Nebenniere bloß eine Art von Hormonen (Glucocorticoide) sezerniert.

Diese Auffassung wurde endgültig widerlegt, als es gelang, das dem Desoxycorticosteron chemisch und pharmakologisch sehr ähnliche Aldosteron im Blute des Menschen und verschiedener Laboratoriumstiere direkt nachzuweisen (für Literaturübersicht s. ¹³). Kurz danach konnte gezeigt werden, daß Aldosteron nicht nur auf den Mineralstoffwechsel einwirkt, also mineralocorticoid ist, sondern auch die antiphlogistischen, katabolischen und lympholytischen Wirkungen des Cortisols tatsächlich, ebenso wie das Desoxycorticosteron, hemmt^{4, 6}. Auf diese Weise wurde also die Theorie des gegenseitigen Antagonismus zwischen zwei Typen von Nebennierenrindenhormonen durch direkte experimentelle Beobachtung bestätigt.

Die Beziehungen zwischen STH und den Corticoiden sind jedoch noch immer nicht klar. Es konnte gezeigt werden, daß verschiedene Läsionen, die nach Überdosierung mit DCA bei der Ratte entstehen (z. B. Nephrosklerose, Periarteriitis nodosa), durch gleichzeitige Verabreichung von STH verstärkt werden¹. Weiterhin stellte sich heraus, daß nebennierenlose Ratten, die mit einer minimalen Dosis von Cortisol am Leben erhalten werden, nicht wie Normaltiere auf STH-Behandlung mit einem beschleunigten Körperwachstum reagieren. Demgegenüber ruft STH bei mit DCA behandelten nebennierenlosen Tieren ein stark beschleunigtes Wachstum hervor. Diese Wirkung des mineralocorticoiden Hormons steht höchstwahrscheinlich mit seiner Einwirkung auf den Elektrolytstoffwechsel in direktem Zusammenhang, da sogar die orale Zufuhr einer 1%igen NaCl-Lösung ein gewisses, wenn auch nicht optimales, Wachstum der nebennierenlosen, mit STH behandelten Tiere ermöglicht⁸.

Wir haben uns jetzt die Aufgabe gestellt, diese Beziehungen zwischen den zwei Typen von Corticoiden und den Wirkungen des STH, besonders in bezug auf die Struktur verschiedener Organe und die Entzündungsbereitschaft, einer experimentellen Analyse zu unterziehen.

Methodik.

Versuchstiere. Für beide hier zu beschreibenden Versuche benutzten wir weibliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Anfangsgewicht von 150—170 g (Durchschnittsgewicht 160 g in jeder Einzelgruppe). Als Nahrung bekamen sie ausschließlich

die synthetische Diät „Purina-Fox Chow“ und Wasser.

Hormonbehandlung. Cortisol wurde in der Form einer Mikrokristallsuspension („Cortril acetate“ Pfizer) seines Acetates subcutan in wäßriger Suspension verabreicht. Die Tagesdosis wurde jeweils in 0,2 cm³ Wasser subcutan verabreicht.

Desoxycorticosteron wurde, im ersten Versuch, ebenfalls in Form seines Acetates (DCA) als Mikrokristallsuspension subcutan in derselben Weise injiziert. In der Versuchsserie jedoch, wo dieses Hormon direkt mit Aldosteron zu vergleichen war, gaben wir es in Form einer echten Lösung von 100 µg/cm³ in Olivenöl, da das Aldosteron (Ciba-Aktiengesellschaft, Basel) uns schon in dieser Form zugesandt wurde. Da die Aktivität des Aldosterons durch Verteilung der Tagesdosis angeblich erhöht wird, wurde in diesem zweiten Versuch sowohl dieses als auch das DCA täglich in zwei subcutanen Dosen von je 0,4 cm³ verabreicht.

Die Tagesdosis des somatotrophen Hormons *STH* („Somatotrophin Armour“ Nr. R 285-183) injizierten wir durchwegs in 0,2 cm³ Wasser subcutan.

Die in den verschiedenen Gruppen gegebene Hormon-

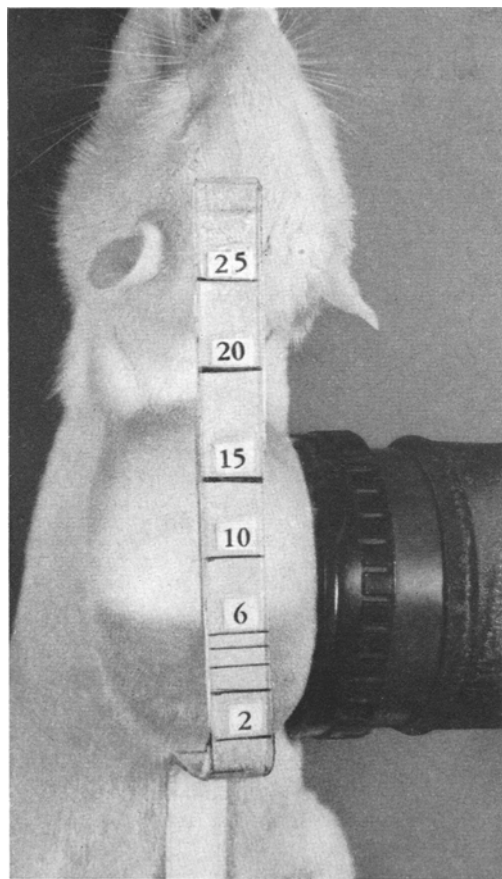


Abb. 1. Technik der semiquantitativen Bestimmung von Exsudat in dem „Granulombeutel“. Mit einer Hand wird die Ratte vertikal gehalten, so daß das Flüssigkeitsniveau (durch Transillumination sichtbar gemacht) vollkommen horizontal ist. Mit der anderen Hand wird jetzt ein vorher empirisch genau kalibriertes „Exudometer“ dem Granulombeutel angelegt und die Anzahl von Kubikzentimetern direkt abgelesen.

kombination, ebenso wie die Tagesdosis der Hormone, ist in den Tabellen angegeben.

Operationstechnik. Die *Nebennierenexstirpationen* und *Ovariectomien* wurden durchwegs gleichzeitig in Äthernarkose durch beiderseitige subcostale Incisionen ausgeführt, um mit dem kleinstmöglichen Trauma beide steroidproduzierenden Drüsen zu entfernen.

Zum quantitativen Studium der Entzündung benutzten wir die „Granulombeutel-Technik“, die bereits in früheren Veröffentlichungen ausführlich beschrieben wurde^{3, 5, 11}. Im Prinzip handelt es sich darum, unter der Rückenhaut eine kleine Luftblase zu erzeugen, in die man den entzündungserregenden Stoff einführt.

Für den Zweck der hier zu beschreibenden Versuche wurde die Granulombeutel-Technik folgendermaßen ausgeführt: Es wird das Fell über dem ganzen Rücken mit einer elektrischen Haarschneidemaschine abgeschoren. Dann wird in leichter Äthernarkose die Rückenhaut des Tieres mit einer Mischung von Alkohol und Metaphen desinfiziert und durch eine sehr dünne Subcutaninjektionsnadel 25 cm³ Luft in das lockere Bindegewebe eingeblasen. Hiermit ist ein vollkommen symmetrischer ellipsoider Bindegewebsraum abgegrenzt. Ohne die Injektionsnadel herauszuziehen, wird jetzt die große Spritze, mit der die Luft eingeblasen wurde, durch eine kleinere ersetzt, in der sich 1%iges Krotonöl (in Maisöl) befindet. Von dieser entzündungserregenden Lösung wird 0,5 cm³ in den Luftraum injiziert und die Nadel zurückgezogen.

Unter diesen Umständen wandelt sich die gesamte bindegewebige Wand der Luftblase in eine entzündliche Granulomschale um, während die Luft langsam durch hämorrhagisch-entzündliches Exsudat verdrängt wird. Diesen Vorgang kann man übrigens auch täglich durch Transillumination mit einer elektrischen Taschenlampe semiquantitativ verfolgen (Abb. 1). Bei Versuchsabschluß kann die Menge des Exsudates nach Aspiration in eine kalibrierte Injektionsspritze vollkommen erfaßt und genau gemessen werden.

Beschreibung der Versuchsergebnisse.

1. Versuch. Abhängigkeit des STH-bedingten Körperwachstums von Corticoiden.

Neun Gruppen von je zehn nebennierenlosen Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 160 g wurden, wie in Tabelle 1 angegeben, behandelt. Bei allen Tieren schufen wir in der soeben angegebenen Weise am ersten Versuchstage einen Granulombeutel. Die Behandlung mit allen Hormonen begann 48 Std später, gleichzeitig mit der beiderseitigen Exstirpation der Nebennieren und Ovarien. Wir entfernten beide steroidproduzierenden Drüsen, weil Vorversuche gezeigt hatten, daß in diesem Falle viel einheitlichere Resultate erhalten werden können, als nach einfacher Adrenalectomie.

Schon während der ersten 4 Tage zeigte die Transillumination, daß bei allen Tieren, die Cortisol bekamen, und besonders in den Gruppen IV und V (die die höchsten Dosen erhielten), die Exsudatansammlung im Granulombeutel stark gehemmt ist. Demgegenüber war bei allen vier mit DCA behandelten Gruppen die Exsudatmenge den unbehandelten Kontrollen gegenüber erhöht.

Das Körpergewicht wurde bei Versuchsschluß am 7. Tage bestimmt; es ist zusammen mit dem mittleren Fehler und der prozentualen Abweichung vom Anfangsgewicht in Tabelle 1 angegeben.

Dieser erste Versuch zeigte, daß STH, selbst in der relativ hohen Dosierung von 600 µg per Tag, bei unbehandelten oder nur mit Cortisol behandelten Ratten das *Wachstum* nicht fördert. Die unbehandelten

(Gruppe I) und mit nur 50 μg Cortisol behandelten Tiere waren offensichtlich schwach und kränklich, so daß man hier annehmen könnte, daß die Substitutionstherapie einfach quantitativ nicht genügte. Dieser Einwand gilt jedoch sicherlich nicht für die Tiere (Gruppe IV), die täglich 400 μg Cortisol bekamen, da diese sich in ausgezeichnetem Zustand befanden, und noch weniger für die Ratten (Gruppe V), die mit 2000 μg Cortisol überdosiert wurden.

Tabelle 1. *Abhängigkeit des STH-bedingten Körperwachstums von Corticoiden.*

Gruppe	Tagesdosis			Körpergewicht g	Körpergewichts- zunahme %
	STH (μg)	Cortisol (μg)	DCA (μg)		
I	—	—	—	$137 \pm 3,9$	— 11,6
II	600	50	—	$140 \pm 5,8$	— 11,9
III	600	100	—	$143 \pm 2,1$	— 10,1
IV	600	400	—	$147 \pm 2,9$	— 7,5
V	600	2000	—	$150 \pm 2,4$	— 5,1
VI	600	—	50	$166 \pm 3,9$	+ 3,7
VII	600	—	100	$181 \pm 2,9$	+ 14,6
VIII	600	—	400	$190 \pm 2,2$	+ 18,7
IX	600	—	2000	$182 \pm 6,5$	+ 14,5

Demgegenüber nahmen alle mit DCA behandelten Tiere unter dem Einfluß der STH-Behandlung, trotz der Abwesenheit der Nebennieren, an Gewicht zu. Die Ratten, die nur 50 μg DCA pro Tag bekamen (Gruppe VI), wuchsen etwa normal. Ein Gewichtszuwachs von etwa 3,7% bei derartigen Ratten entspricht in unserer Kolonie dem normalen Wachstum von nichtoperierten und nicht mit Hormonen behandelten Tieren. Diese Dosis ist also anscheinend noch zu gering, um die STH-Wirkung vollkommen in Erscheinung treten zu lassen. Der Unterschied zwischen dem Endgewicht dieser Gruppe und dem der drei anderen, die höhere Dosen von DCA erhielten (Gruppen VII, VIII und IX), ist statistisch signifikant. Bei den letzteren hat also STH eine tatsächlich übernormale Wachstumssteigerung hervorbringen können. Es scheint, daß 400 μg DCA pro Tag eine optimale Dosis darstellt, aber die Gewichtsunterschiede zwischen den drei letzten Gruppen sind nicht statistisch signifikant. Wir können also auf Grund dieses Versuches noch nicht mit Sicherheit behaupten, daß ein Überschuß von DCA die Wachstumssteigerung durch STH unter diesen Bedingungen hemmen würde.

Bisher wurde immer angenommen, daß STH nicht der Nebennieren bedarf, um das Wachstum zu beschleunigen, da auch nebennierenlose, mit NaCl am Leben erhaltene Tiere während STH-Behandlung wachsen. Da wir aber jetzt wissen, daß ein NaCl-Überschuß die Mineralocorticoide weitgehend ersetzt, müssen wir diese Auffassung revidieren. Es ist wohl

richtig, daß STH nicht durch Vermittlung der Nebenniere etwa wie das ACTH wirkt. Nichtsdestoweniger braucht es aber den bedingenden oder „konditionierenden“ Einfluß der Nebennierenrinde, um seine Wachstumswirkung ausüben zu können. Aus unseren Versuchen geht weiterhin hervor, daß in dieser Beziehung das wichtigste natürlich vorkommende glucocorticoides Hormon, nämlich Cortisol, unwirksam ist, während ein Mineralocorticoid, das DCA, sich als hochwirksam erweist.

Wie wir einleitend bemerkten, sind jedoch mehrere Untersucher der Ansicht, daß Desoxycorticosteron normalerweise von der Nebenniere nicht produziert wird, also nicht ein natürliches Mineralocorticoid ist. Es stellte sich daher die Frage, ob das zweifellos natürliche Aldosteron ebenso STH-konditionierend wirken kann.

Da dieses letztere Hormon derzeit noch sehr schwer erhältlich ist, unternahmen wir erst eine Serie von Vorversuchen mit dem leichter zugänglichen DCA, um festzustellen, unter welchen Bedingungen ein Mineralocorticoid in der kleinstmöglichen Dosis die Wachstumsförderung des STH bei nebennierenlosen Tieren ermöglichen kann. Es stellte sich heraus, daß dies am besten gelingt, wenn man mit Cortisol am Leben erhaltene adrenaletomierte und ovariectomierte Ratten erst etwa eine Woche mit ziemlich starken STH-Dosen behandelt (was an sich kein Wachstum hervorruft) und dann erst mit der Mineralocorticoidbehandlung beginnt. Unter diesen Umständen wachsen die nebennierenlosen Tiere (bei Fortsetzung der STH- und Cortisolbehandlung) besonders rasch, selbst wenn nur wenig DCA (etwa 50—80 μg per Tag) gegeben wird.

Ein zweiter Versuch wurde daher unter diesen Bedingungen mit Aldosteron ausgeführt.

2. Versuch. Abhängigkeit verschiedener STH-Wirkungen vom Aldosteron.

Bei 10 Ratten mit einem Körpergewicht von 154—170 g (Durchschnittsgewicht 160 g) wurde am 1. Versuchstag ein Granulombeutel mit der einleitend beschriebenen Methode geschaffen. 48 Std später wurden alle Tiere adrenaletomiert und ovariectomiert; von nun an bekamen sie täglich 400 μg Cortisol und 1000 μg STH. Gleichzeitig teilten wir die Tiere in drei Gruppen ein, 6 Ratten galten als Kontrollen und wurden nicht anderweitig behandelt (Gruppe I), 2 sollten später mit DCA (Gruppe II) und 2 mit Aldosteron (Gruppe III) behandelt werden. Am 8. Tage wurden die Tiere wieder gewogen, und wie aus Abb. 2 ersichtlich ist, hat während dieser Zeit keine signifikante Gewichtsveränderung stattgefunden. Die Kontrolltiere der Gruppe I bekamen auch während der folgenden 4 Versuchstage nur STH und Cortisol. Die der Gruppe II bekamen jedoch von nun an DCA und die der Gruppe III Aldosteron, und zwar beide Steroide in der Dosis von

je $40 \mu\text{g}$ in $0,4 \text{ cm}^3$ Olivenöl zweimal täglich (Gesamtdosis $80 \mu\text{g}$). Es wurden also alle Tiere durchwegs mit derselben Dosis von STH und Cortisol behandelt, aber in den Gruppen II und III bekamen sie außerdem während der letzten 4 Tage noch DCA bzw. Aldosteron.

Wie es Abb. 2 zeigt, änderte sich das *Körpergewicht* der Kontrollen bis zum Versuchsende nicht signifikant. Demgegenüber erzeugte sowohl DCA als auch Aldosteron sofort einen Gewichtsanstieg, der schon in 24 Std deutlich war und nach 4 Tagen (d. h. am 12. Versuchstage) ganz erstaunliche Proportionen erreichte.

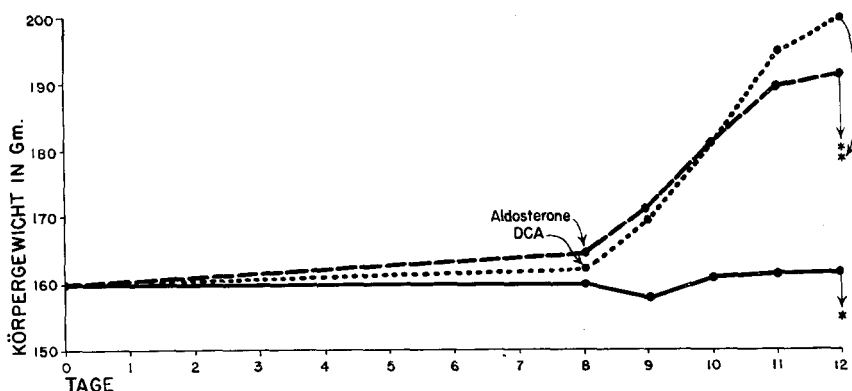


Abb. 2. Gewichtskurven dreier Gruppen von nebennierenlosen Ratten, die während 12 Tagen immer mit derselben Tagesdosis von STH und Cortisol behandelt wurden (Versuch Nr. 2). In den ersten 8 Tagen, während alle drei Gruppen nur diese Behandlung bekamen, ist das Körpergewicht praktisch unverändert geblieben. Am 8. Tage begann in zwei Gruppen die Aldosteron- bzw. DCA-Behandlung, was eine sofortige Gewichtserhöhung hervorrief. Am 12. Versuchstage wurde das Körpergewicht auch nach der Entnahme des Exsudates bestimmt (Sternchen). Es ist klar, daß sowohl das Körperwachstum, als auch die Exsudatbildung durch die zwei Mineralocorticoide schon in 4 Tagen stark stimuliert wurde.

Die *Exsudatbildung* im Granulombeutel wurde täglich durch Transillumination verfolgt und erwies sich am 8. Tage bei allen Tieren als sehr gering. Bei den Kontrollen stieg sie auch während der folgenden 4 Tage nicht an, während sie bei den beiden mit Mineralocorticoiden behandelten Gruppen offensichtlich tagtäglich anstieg. Am 12. Tag wurden die Tiere getötet und das Exsudat nach Aspiration in eine kalibrierte Injektionsspritze genau gemessen. Der Mittelwert des Exsudates (Tabelle 2) war zu dieser Zeit bei den Kontrollen viel niedriger als bei den mit DCA oder mit Aldosteron injizierten Tieren. Da das Gewicht dieses Exsudates natürlich bei den täglichen Messungen im Körpergewicht mit einbegriffen war, haben wir am letzten Versuchstage die Tiere auch nach Entfernung der entzündlichen Flüssigkeit gewogen. Das wirkliche Körpergewicht am Ende des Versuches, wie es in Tabelle 2 angegeben ist, entspricht dieser zweiten Wägung. In Abb. 2 sind diese Werte durch Sternchen angedeutet, die mit den entsprechenden Gesamtgewichtskurven durch Pfeile verbunden sind.

Es ist also klar, daß sowohl das Gesamtgewicht als auch die Menge des entzündlichen Exsudates im Granulombeutel durch beide Mineralocorticoide, und zwar in beiläufig gleichem Maße, erhöht werden.

Die wenigen klinischen Untersuchungen, die mit Aldosteron bereits ausgeführt werden konnten, zeigten, daß dieses Hormon beim Menschen eine starke Wasserretention mit allgemeiner Ödembildung hervorruft¹⁴.

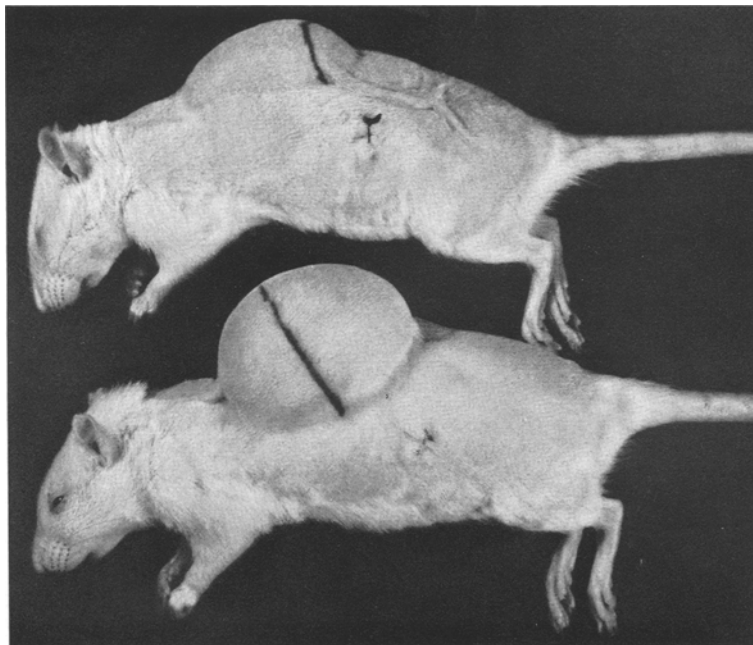


Abb. 3. Ein Kontrolltier (oben) und ein mit Aldosteron behandeltes Tier von Versuch Nr. 2 am 12. Versuchstage, d. h. am 4. Tage der Aldosteronbehandlung. Das Exsudatsniveau im Granulombeutel wurde erst durch Transillumination bestimmt und ist hier mit einem Bleistiftstrich angegeben. Beim Kontrolltier ist der Granulombeutel klein und nur wenig Exsudat vorhanden, das Tier ist stark im Wachstum zurückgeblieben. Besonders bemerkenswert ist der Verlust der Hautelastizität. Bei beiden Tieren wurde unmittelbar vor der Aufnahme eine Hautfalte in die Höhe gehoben; während diese beim Aldosterontier sofort verschwunden war, blieb sie bei der Kontrollratte noch lange Zeit bestehen. (oberhalb der Adrenalektomiewunde zu sehen).

Wir fragten uns daher, ob die von uns beobachtete Gewichtszunahme nicht etwa ausschließlich durch intercelluläre Wasserretention bewirkt wurde. Eine Ödembildung konnten wir jedoch in diesen kurzfristigen Versuchen weder makroskopisch noch histologisch nachweisen. Nichtsdestoweniger wurden die Tiere sofort nach der Autopsie evisceriert, um das Frischgewicht (nach Entfernung des Magen-Darmtraktes) mit dem Trockengewicht vergleichen zu können. Diese Bestimmungen (Tabelle 2) zeigten ebenfalls, daß der prozentuale *Wassergehalt* in den drei Gruppen nicht wesentlich verschieden war. Es ist wohl möglich, daß kleine

Unterschiede in der Hydratation der Gewebe durch unsere Methode nicht erfaßt wurden; hier ging es uns jedoch nur darum, festzustellen, daß die große Gewichtszunahme der DCA- und Aldosterontiere sicher nicht vorwiegend durch Ödembildung bedingt war.

Um die morphologischen Wirkungen der Mineralocorticoide besser erfassen zu können, wurden auch sofort nach Tötung der Tiere ver-

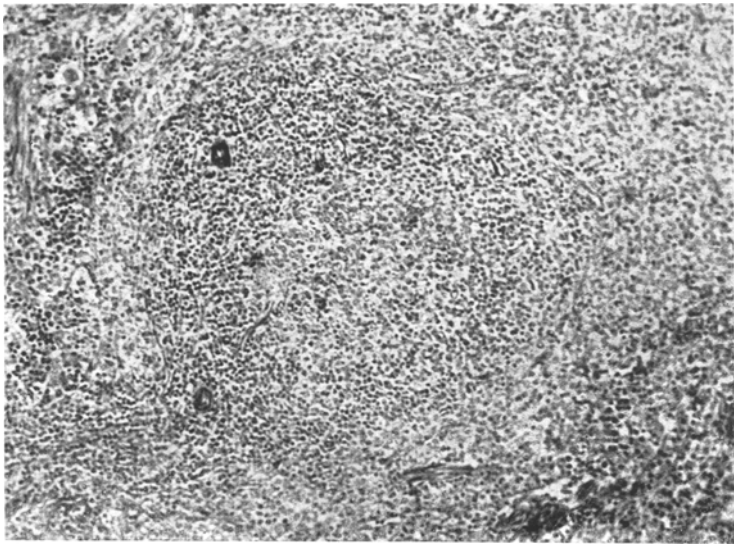


Abb. 4. Ein MALPIGHISCHES Körperchen in der Milz einer nur mit STH und Cortisol behandelten adrenaletomierten Ratte (Versuch Nr. 2). Das Keimzentrum ist sehr atrophisch, und man sieht keine Megakaryocyten.

Tabelle 2. Abhängigkeit verschiedener STH-Wirkungen von DCA und Aldosteron.

Gruppe	Mineralo- corticoid- behandlung	Körpergewicht am Ende des Versuches g	Körpergewichts- zunahme %	Körpergewicht nach Evisceration g	Trockengewicht nach Evisceration g	Wassergehalt %	Exsudat cm ³	Thymus mg	Milz mg	Lymphknoten mg	Fettgewebe mg	Präputialdrüsen mg
I	keine	153	— 6,3	99	27	72,7	6,5	171	721	21,3	70	70
II	DCA	179	+11,9	125	36	71,2	16	284	1059	42,4	131	70
III	Aldosteron	180	+12,5	128	35,5	72,3	11	222	808	41	149	88

schiedene Organe in Susaflüssigkeit fixiert, gewogen und dann histo-
logisch untersucht.

Der *Thymus* war bei allen mit Mineralocorticoiden behandelten Tieren viel größer als selbst der größte Thymus bei den Kontrolltieren. Histologisch sahen wir eine sehr starke Ausbildung der lymphoiden

Zellen bei den mit DCA oder Aldosteron behandelten Ratten, während diese bei den Kontrollen spärlich waren.

In der *Milz* der Kontrolltiere war eine starke Atrophie aller Elemente zu sehen. Die Keimzentren und die großen Megakaryocyten, die bei Ratten normalerweise in der Milz vorkommen, waren ganz besonders spärlich und atrophisch. Demgegenüber sahen wir bei beiden mit

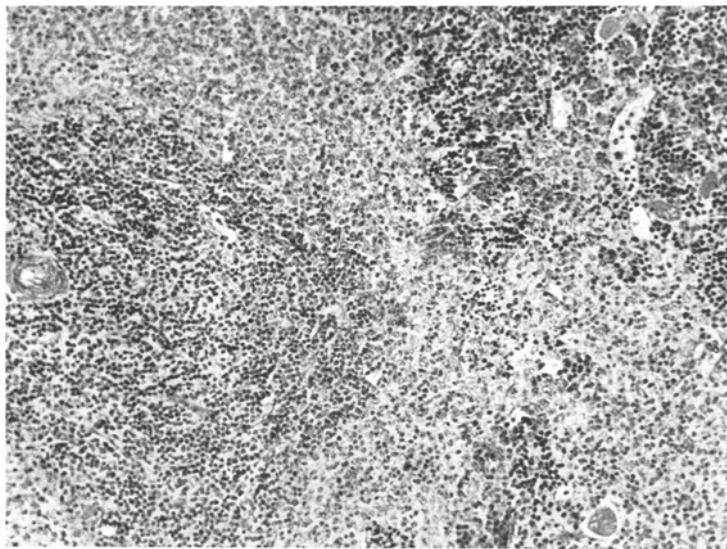


Abb. 5. MALPIGHISCHES Körperchen aus der Milz eines mit STH, Cortisol und Aldosteron behandelten Tieres (Versuch Nr. 2). Das Keimzentrum ist gut ausgebildet, und wir sehen mehrere große Megakaryocyten und kleine, stark basophile lymphoide Elemente (besonders entlang des linken Gesichtsfeldrandes).

Mineralocorticoiden behandelten Gruppen eine starke Hyperplasie aller Elemente der Milz, und besonders eine starke Entwicklung der Megakaryocyten. Außerdem war hier auch eine intensive Infiltration des Milzparenchyms rund um die MALPIGHISCHEN Körperchen und im roten Mark, mit ganz kleinen lymphoiden Elementen, zu sehen (Abb. 4—7).

Als Beispiele für das Verhalten der *Lymphknoten* haben wir die Gruppe von drei Knötchen ausgewählt, die in der unmittelbaren Umgebung der Aufspaltung der Aorta in die zwei Arteriae iliacae internae zu finden sind. (Je eines dieser Knötchen liegt an der rechten und linken Seite der Bifurkation am inneren Rande des Psoasmuskels, während das dritte Knötchen im Mesenterium des Rectums ist.) Die Ausbildung der einzelnen Mitglieder dieser Gruppe kann stark schwanken, aber das Gesamtgewicht der Gruppe ist ziemlich konstant.

Wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist, war das Lymphknotengewebe der mit den Mineralocorticoiden behandelten Tiere viel stärker ausgebildet

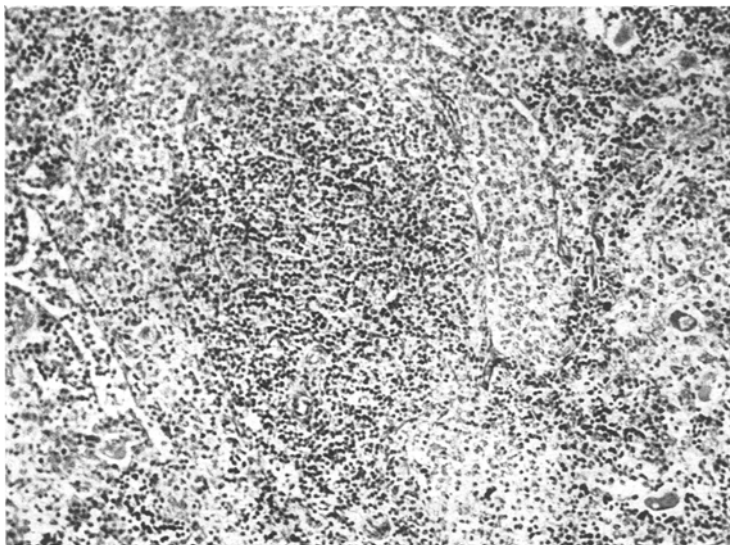


Abb. 6. MALPIGHISCHES Körperchen einer mit STH, Cortisol und DCA behandelten Ratte (Versuch Nr. 2). Die Struktur ist dem in Abb. 5 dargestellten Körperchen außerordentlich ähnlich.

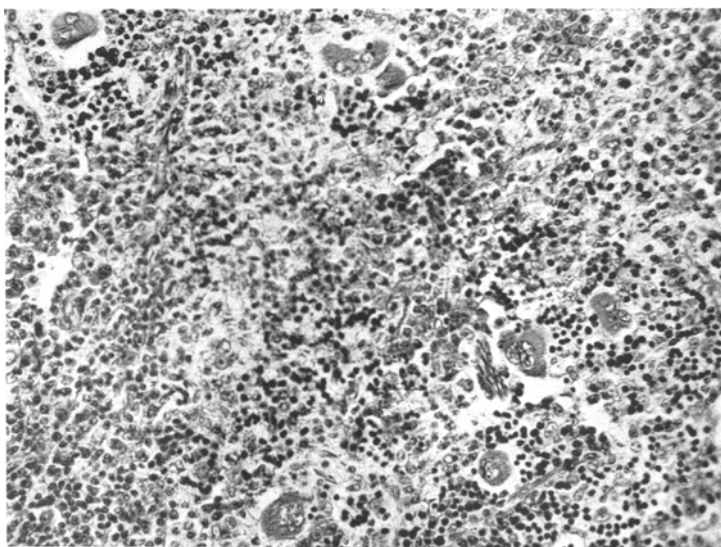


Abb. 7. Stärkere Vergrößerung einer Region aus dem roten Mark des in Abb. 5 dargestellten Tieres. Hier sind die zahlreichen Megakaryocyten und kleinen lymphoiden Zellen leicht erkennbar.

als das der Kontrollen. Auch histologisch sahen wir wiederum die enorme Proliferation lymphatischer Zellen im Vergleich zu den Kon-

trollen. Bei den letzteren waren Keimzentren fast überhaupt nicht nachweisbar, während sie bei den mit DCA oder Aldosteron behandelten Tieren sich schon in 4 Tagen sehr stark ausgebildet hatten (Abb. 8). Hier waren auch die Lumina der efferenten Lymphgefäße mit Lympho-

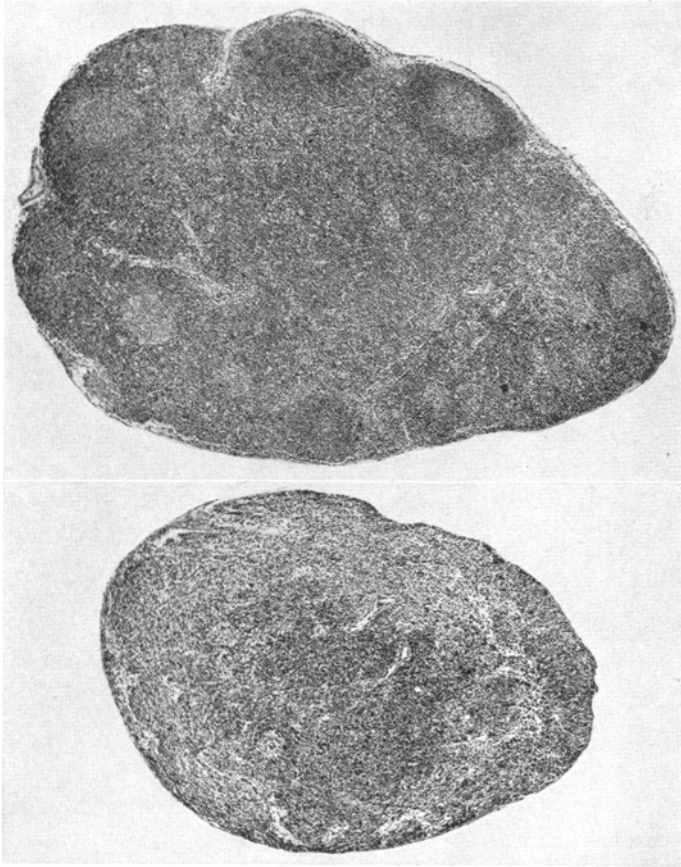


Abb. 8. Zwei entsprechende Lymphknötchen (Versuch Nr. 2); unten von einer nur mit STH und Cortisol behandelten nebennierenlosen Ratte, oben von einem Tier, das außerdem während der vier letzten Tage auch Aldosteron bekam. Starke Atrophie und die Abwesenheit von Keimzentren beim Kontrolltier (unten), deutliche Vergrößerung und Wiederausbildung der Keimzentren bei der mit Aldosteron behandelten Ratte.

cyten strotzend gefüllt (Abb. 9), während sie bei den Kontrollen sich als fast leer erwiesen. Es ist also klar, daß die Lymphbildung in den Lymphknoten durch beide Mineralocorticoide stark gefördert wurde.

Als Beispiel des *Fettgewebes* wählten wir die spindelförmige Fettansammlung, die man gewöhnlich auf der lateralen Seite des Psoas in

einer Furche der Muskulatur findet, da sie sich ziemlich regelmäßig herauspräparieren läßt und relativ wenig individuelle Variabilität aufweist. Das Durchschnittsgewicht dieses „Psoasfettgewebes“ (Tabelle 2) war ebenfalls durch beide Mineralocorticoide erhöht.

Die *Präputialdrüsen* wogen wir, weil manche Steroide mit geringer Corticoidwirkung (z. B. Progesteron, Δ^5 -Pregnenolon) diese akzessorischen Geschlechtsdrüsen stark stimulieren. Anscheinend hat jedoch,

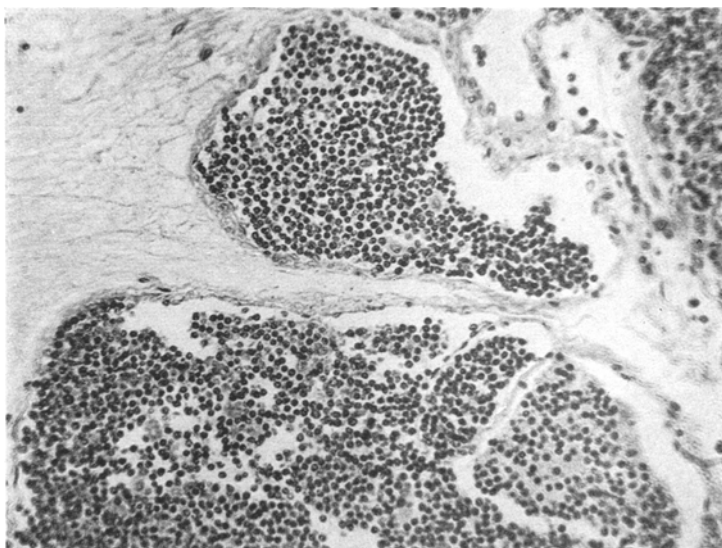


Abb. 9. Zwei efferente Lymphgefäße aus der Hilusregion des in Abb. 8 abgebildeten Lymphknötchens der mit Aldosteron behandelten Ratte.

wenigstens unter unseren Versuchsbedingungen, weder DCA noch Aldosteron das Wachstum dieser Drüsen gefördert.

Schließlich untersuchten wir den *Epiphysenknorpel* am distalen Femurende histologisch. Bei den Kontrolltieren (die bloß mit STH und Cortisol behandelt wurden) ist der Epiphysenknorpel schmal, seine Zellen atrophisch, und im Zwischenzellgewebe sieht man oft degenerative Veränderungen mit teilweiser Verflüssigung der Grundsubstanz. Während der 4 Tage der Mineralocorticoidbehandlung nahm die Gesamtbreite des Epiphysenknorpels nur unwesentlich zu, aber die einzelnen Zellen, besonders am proximalen Rande der Knorpelzellsäulen, waren sowohl bei den mit DCA als auch bei den mit Aldosteron behandelten Ratten im Vergleich zu den Kontrollen ausgesprochen vergrößert. Gleichzeitig verschwanden auch die degenerativen Veränderungen in der Inter-cellularsubstanz (Abb. 10).

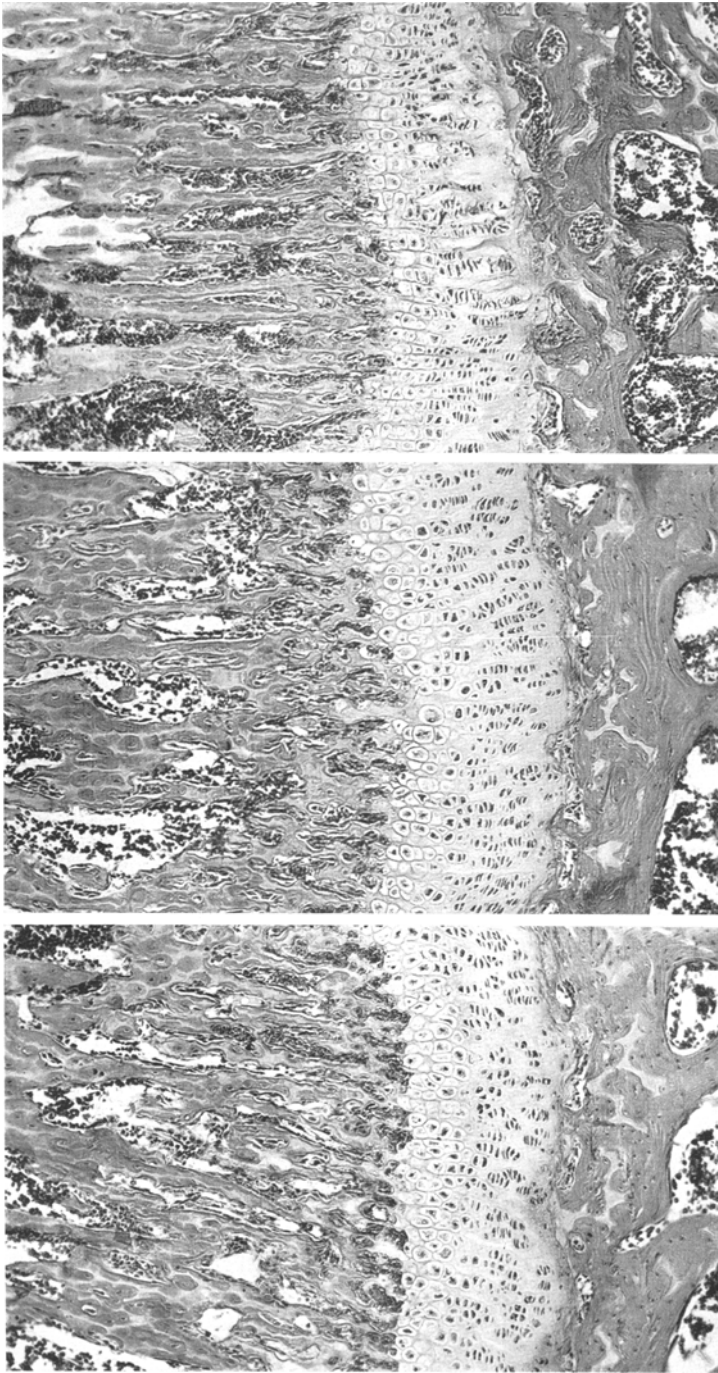


Abb. 10. Epiphysenknorpel eines nur mit STH und Cortisol behandelten nebenmierenlosen Kontrolltieres (rechts). Die Knorpelplutze ist besonders schmal, sie enthält atrophische Zellen und fast strukturelose Degenerationsherde. Beim Aldosterontier (Mitte) und bei der mit DCA behandelten Ratte (links) ist der Epiphysenknorpel während der viertägigen Mineralocorticoidbehandlung nur wenig breiter geworden, aber die einzelnen Knorpelzellen sind offensichtlich vergrößert und die Degenerationsherde in der Grundsubstanz sind praktisch verschwunden.

Zusammenfassung.

In einem ersten Versuch wird gezeigt, daß bei weiblichen Ratten, denen beide steroidhormonproduzierenden Drüsen (Nebenniere und Ovar) entfernt wurden, das sog. Wachstumshormon (STH) das allgemeine Körperwachstum nicht fördert; es übt auch auf die Entzündungsbereitschaft keine nennenswerte Wirkung aus.

Substitutionstherapie mit einem Glucocorticoid, Cortisol (in einem weiten Dosenbereich testiert) ersetzt die Nebenniere in dieser Beziehung nicht. Weder das allgemeine Körperwachstum, noch die Fähigkeit entzündliches Exsudat zu bilden (mit der „Granulombeutel-Technik“ gemessen), kann unter diesen Umständen durch STH gesteigert werden.

Relativ kleine Dosen eines Mineralocorticoids, Desoxycorticosteronacetat (DCA), genügen dagegen bei solchen nebennierenlosen Tieren, um die normale Reaktivität auf STH wieder herzustellen, sowohl in bezug auf die wachstumsfördernde Wirkung dieses Hormons als auch was seine Fähigkeit zu entzündlicher Exsudatbildung betrifft.

In einem zweiten Versuch wurden gleichzeitig adrenaletomierte und ovariectomierte Ratten mit einer mittleren Dosis von Cortisol am Leben erhalten und bekamen während einer Woche große Mengen einer hochaktiven STH-Präparation. Auch hier war kein Wachstum zu verzeichnen und die Entzündungsbereitschaft war gering. Nachdem dies festgestellt wurde, bekam eine Gruppe dieser Ratten DCA, eine andere Aldosteron, während die übrigen als Kontrollen dienten. Bei allen drei Gruppen wurde aber die anfängliche STH- und Cortisolbehandlung bis zum Versuchsschluß fortgesetzt. Es stellte sich heraus, daß unter diesen Umständen sowohl DCA als auch Aldosteron eine sofortige, sehr intensive Körpergewichtszunahme hervorrufen. Gleichzeitig stimulierte diese Mineralocorticoidbehandlung auch das Wachstum des Epiphysenknorpels, die Entzündungsbereitschaft und die Entwicklung der lymphatischen Organe (Thymus, Milz, Lymphknoten).

In all diesen Beziehungen erwiesen sich DCA und Aldosteron als ungefähr gleich wirksam.

Diese Studien wurden durch den „Defence Research Board of Canada, Grant 318“ in großzügigster Weise unterstützt. Für die Überlassung von DCA danken wir der Schering Corporation, Bloomfield, N. J., USA, von Cortisol („Cortril acetate“) den Pfizer Laboratories, Brooklyn, N. Y., USA, und von Aldosteron der Ciba-Aktiengesellschaft, Basel, Schweiz. Die Verfasser sind Herrn KAI NIELSEN für die Anfertigung der Photographien besonders verbunden.

Literatur.

¹SELYE, H.: The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. Montreal: ACTA Inc., Med. Publ. 1950. — ²SELYE, H.: First Annual Report on Stress — 1951. Montreal: ACTA Inc., Med. Publ. 1951. — ³SELYE, H.: In: The Mechanism of

Inflammation, an International Symposium, S. 53. Edit. by G. Jasmin a. A. Robert. Montreal: ACTA Inc., Med. Publ. 1953. — ⁴SELYE, H.: In: Fourth Annual Report on Stress — 1954, S. 552. Montreal: ACTA Inc., Med. Publ. 1954. — ⁵SELYE, H.: Z. Krebsforsch. **60** 316 (1955). — ⁶SELYE, H.: Science **121**: 368 (Lancaster, Pa.) 1955. — ⁷SELYE, H.: Experientia **II**: 35 (Basel) 1955. — ⁸SELYE, H.: Amer. J. Physiol. 1955. — ⁹SELYE, H., and G. HEUSER: Fourth Annual Report on Stress — 1954. Montreal: ACTA Inc., Med. Publ. 1954. — ¹⁰SELYE, H., and A. HORAVA: Second Annual Report on Stress — 1952. Montreal: ACTA Inc., Med. Publ. 1952. — ¹¹SELYE, H., and A. HORAVA: Third Annual Report on Stress — 1953. Montreal: ACTA Inc., Med. Publ. 1953. — ¹²SHOPPEE, C. W.: Annual Rev. Biochem. **22**, 261 (1953). — ¹³SIMPSON, S. A., and J. F. TAIT: In: Fourth Annual Report on Stress — 1954, S. 206. Montreal: ACTA Inc., Med. Publ. 1954. — ¹⁴WARD, L. E., H. F. POLLEY, C. H. SLOCUMB, P. S. HENCH, H. L. MASON, V. R. MATTOX and M. H. POWER: Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **29**, 649 (1954).

Professor Dr. HANS SELYE, Institut de Médecine et de Chirurgie expérimentales,
Université de Montréal, Montréal, Kanada.