

Zur Ultrastruktur der C-Zellen in der Rattenschilddrüse bei gestörtem Calciumstoffwechsel*

H. LIETZ

Pathologisches Institut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. med. G. Seifert)

Eingegangen am 31. März 1970

Ultrastructure of Thyroid C Cells in the Rat after Experimentally Changed Calcium Metabolism

Summary. The ultrastructure of thyroid C cells in the rat was investigated after application of AT 10, PTH, TCT, Fe_{III} -glycerophosphate, after feeding of calcium-low diet, after feeding of calcium- and phosphate-low diet, and after parathyroidectomy. The number of secretory granules was dependent from the serum calcium level but there was some evidence that the endocrine activity of C cells was influenced by additional factors. After feeding of calcium-low diet an increased activity of C-cells was observed. The mechanism of this regulatory effect remains unknown. In the experiments there was no clear evidence for a direct stimulation of C cells by endogenous PTH. Active C cells show clear and rounded nuclei, a large light cytoplasma with abundant ribosomes and large Golgi fields. C cells with restricted activity possess dense and often irregularly shaped nuclei and show a cytoplasma of dark appearance. In inactive C cells there are often abundant secretory granules with less concentrated content.

Zusammenfassung. Die ultrastrukturellen Veränderungen in C-Zellen der Rattenschilddrüse wurden nach Applikation von AT 10, Parathormon, Calcitonin, Fe_{III} -Glycerophosphat, nach calciumarmer Diät, nach calcium- und phosphatärmer Diät sowie nach Parathyreidektomie verglichen. Während der Granulagehalt der C-Zellen in erster Linie durch den Serum-Calciumspiegel bestimmt ist, ergeben sich Hinweise dafür, daß die endokrine Aktivität durch andere Faktoren mitbestimmt wird. Calciumarme Diät führt zur funktionellen Stimulierung von C-Zellen, wobei der Regulationsmechanismus unklar ist. Eine direkte Stimulierung von C-Zellen durch Parathormon war unter den gewählten Versuchsbedingungen nicht nachweisbar. Morphologisch sind endokrin aktive C-Zellen durch einen rundlichen, lockeren Zellkern, durch einen hellen großen Cytoplasmaleib, große Golgi-Komplexe und zahlreiche Ribosomen gekennzeichnet. Funktionell ruhende C-Zellen haben entrundete, chromatindichte Zellkerne und ein dunkles Cytoplasma mit oft zahlreichen, aber weniger dichten sekretorischen Granula.

Die Ultrastruktur der C-Zellen (parafollikuläre Zellen) in der Rattenschilddrüse ist hinreichend bekannt (Wissig, 1962; Luziano und Reale, 1964; Ekholm und Ericson, 1968). Funktionsbedingte cytologische Veränderungen sind bisher weniger untersucht worden. Aus histochemischen Untersuchungen (Bussolati und Pearse, 1967; Solcia und Sampietro, 1967; Pearse, 1968; Lietz und Zippel, 1969) weiß man, daß Calcitonin als spezifisches Sekret in C-Zellen vorhanden ist. Calcitonin wird bei induzierter Hypercalcämie vermehrt sezerniert (Copp und Henze, 1964). Als morphologisches Äquivalentbild der Sekretion wird eine zunehmende Entgranulierung der C-Zellen beobachtet (Matsuzawa und Kurosumi, 1967; Ericson, 1969).

Die Deutung der übrigen Veränderungen an C-Zellen ist dadurch erschwert, daß die physiologische Bedeutung des Calcitonin bisher nicht hinreichend ge-

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

klärt werden konnte. Neue Ergebnisse (Gray und Munson, 1969; Cooper, Hirsch und Munson, 1970) lenken das Interesse auf die Calciumresorption im Darm und auf Wechselbeziehungen zum Parathormon. Im Anschluß an frühere Befunde an C-Zellen bei Hyper- und Hypocalciämie (Lietz, Schmähling und Zippel, 1969) soll in dieser Arbeit auf die Veränderungen der Ultrastruktur besonders eingegangen werden. Die Versuche wurden im Hinblick auf eine mögliche Wechselbeziehung zwischen Epithelkörperchen und C-Zellen durchgeführt. Autoradiographische Befunde zur Teilungsaktivität von Epithelkörperchenzellen und den C-Zellen der Schilddrüse dieser Versuchsserie sind bereits an anderer Stelle mitgeteilt worden (Lietz und Altenähr, 1970). Sie werden zur Deutung der morphologischen Veränderungen mit herangezogen.

Untersuchungsgut und Methodik

Untersucht wurden weibliche Wistar-Ratten mit einem Gewicht von 80—120 g zu Versuchsbeginn. Ein Schilddrüsenlappen wurde nach Tötung der Tiere in Äthernarkose in Glutaraldehyd-Phosphatpuffer fixiert. Die Nachfixierung erfolgte in Daltonsscher Flüssigkeit, die Einbettung in Epon. Die Ultradünnschnitte wurden mit dem Zeiss EM 9a untersucht.

Bei allen Tieren wurde in der Regel einmal pro Woche und vor dem Tode der Serum-Calciumspiegel flammenphotometrisch und die Konzentration des anorganischen Phosphors im Serum photometrisch mit Ammoniummolybdat bestimmt. Für beide Bestimmungen wurden 0,5 ml Serum benötigt und aus dem Orbitaplexus in Äthernarkose entnommen. Die Tabelle gibt eine Übersicht der Versuchsgruppen.

Tabelle

Gruppe	Versuchsbedingungen	Versuchs- dauer	Tier- zahl	Serum-Ca (mg-%)	Serum-P (mg-%)
1	Normaltiere Alter: 4 Wochen bis 4 Monate		10	10,5—11,5	5,0—10,0
2a	AT 10 0,1 mg p.o. tägl.	14 Tage	3	14,0—18,0	7,0—15,0
2b	AT 10 1,0 mg p.o. einmalig	2 Tage	5	14,0—18,0	7,0—15,0
3a	Parathormon 2mal 20 USP E tägl. s.c.	8 Tage	5	12,0—15,0	
3b	Parathormon 50 USP E s.c. einmalig	6 Std	5		6,5—7,5
4	Parathyreoidektomie	8 Wochen	5	6,0—8,0	
5	Calcitonin 6mal 300 mMRC E tägl. s.c.	14 Tage	5	7,4—9,5	
6a	Ca-arme Diät „Altromin“ C1710	3 Wochen	3	10,0—11,5	5,0—5,9
6b		6 Wochen	3	10,0—10,5	
7a	Ca- und P-arme Diät	2 Wochen	5	9,4—10,0	4,5—6,5
7b		4 Wochen	3	7,4—10,5	2,3—4,5
7c	+ zusätzlich Parathyreoidektomie	2 Wochen	5	4,7—6,8	5,8—7,0
8a	Fe _{III} -Glycerophosphat 2mal 30 mg tägl. s.c.	4 Wochen	5	9,6—10,4	3,6—7,4
8b	+ zusätzlich Parathyreoidektomie	4 Wochen	5	3,8—7,8	8,2—12,4

Extraktives Schweinecalcitonin¹ wurde in 5 % iger Gelatinelösung von Acetatpuffer mit Zusatz von Ameisensäure in einer Konzentration von 1000 mMRC/ml subcutan injiziert. Die Diät Altromin C1710 enthielt 0,08 % Calcium und 0,6 % anorganisches Phosphor. Calcium-

¹ Calcitonin wurde uns freundlicherweise von der Ciba AG, Basel, zur Verfügung gestellt.

und phosphorarme Diät wurde aus 71,5 % Maismehl, 22,5 % Casein, 4 % Hefe und 2 % NaCl gemischt und hatte nach Analyse einen Calciumgehalt von 0,07 % und einen Gehalt an organischen Phosphor von 0,1 %. Alle Tiere mit Sonderdiät erhielten demineralisiertes Wasser und Futter ad libitum, die übrigen Tiere Standard-Futter Altromin-R mit einem Calciumgehalt von 1,37 % und Gehalt an organischem Phosphor von 0,95 % sowie Leitungswasser ohne Beschränkung.

Fe_{III} -Glycerophosphat wurde als 10 % ige Lösung injiziert. Dihydrotachysterin wurde als AT 10² in öliger Lösung (1 mg/ml) mit der Schlucksonde verabfolgt. Bei der Parathyreodektomie wurden die Epithelkörperchen in Äthernarkose unter Sicht einer Stereo-Lupe mit einer Mikroschere und Pinzette excidiert.

Befunde

1. Gruppe (Kontrolltiere)

Die normale Ratte hat C-Zellen mit offensichtlich unterschiedlichen Funktionszuständen. Die morphologischen Unterschiede betreffen die Zellgröße, die Chromatinstruktur des Zellkerns, Zahl und Elektronendichte der Granula und des Cytoplasma. Es überwiegt ein großer heller Zelltyp mit zuweilen schmalen Cytoplasmafortsätzen entlang der Basalmembran des Schilddrüsenfollikels. Alle C-Zellen liegen innerhalb der Basalmembran des Follikels. Sie haben keinen Kontakt zum Colloid. Der Zellkern ist rundlich bis oval und hat nur wenige randliche Chromatinverdichtungen. Der Nucleolus ist deutlich sichtbar. Das spezifische Sekret der Zelle liegt in konzentrierter Form in zahlreichen elektronendichten Granula überwiegend in dem Cytoplasmaareal, welches der Basalmembran und der Capillare benachbart ist. Die Granula sind membranbegrenzte Vesikel von durchschnittlich 0,2 μ Durchmesser. Der Golgi-Apparat ist groß und häufig in verschiedenen Cytoplasmaarealen angeschnitten (Abb. 1). In Golgi-Cysternen sind rundliche dichte Körper sichtbar, die noch keine Membran besitzen und die vermutlich Prosekret darstellen (Abb. 2). Das Cytoplasma erscheint gewöhnlich heller als das Follikelepithel und ist reich an Organellen. Die Mitochondrien sind lang, verzeigt und fixierungslabil. Durch sehr rasch einsetzende Autolyse sind sie häufig bei Zerstörung der Innenmembran vacuolig aufgetrieben. Intramitochondriale Granula sind selten. Osmophile, aufgeknäulte Lamellen in Mitochondrien mit Übergängen zu 0,5—0,8 μ im Durchmesser großen Körpern kommen gelegentlich auch bei Normaltieren vor. Autophage Vacuolen, dichte Körper verschiedener Größe mit Einschlüssen sind gleichfalls in geringer Zahl anzutreffen. Regelmäßig ist rauhes endoplasmatisches Reticulum vorhanden, das häufig in 8—10 parallelen Cysternen ausschließlich in einem Cytoplasmaareal angeschnitten ist. Freie Ribosomen mit rosettenartiger Anordnung sind zahlreich. Schwer darstellbar sind die zahlreichen, regellos verlaufenden gestreckten Mikrotubuli und gebündelte Filamente, welche in die spärlichen Desmosomen einstrahlen (Abb. 3). Paarige Centriolen und Cilien des peripheren Cytoplasmas sind gelegentlich angeschnitten. Selten kann man an der basalen Cytomembran Sekretionsphänomene sehen. Der Inhalt des Granulum wird offenbar als Ganzes ausgeschleust, wobei die Membran in der Cytomembran aufgeht. Kleine Invaginationen der Cytomembran von der Größe eines Granulums sind vielleicht das letzte Stadium dieses Vorgangs.

2 AT 10 wurde uns freundlicherweise von der Fa. Bayer AG, Leverkusen, zur Verfügung gestellt.

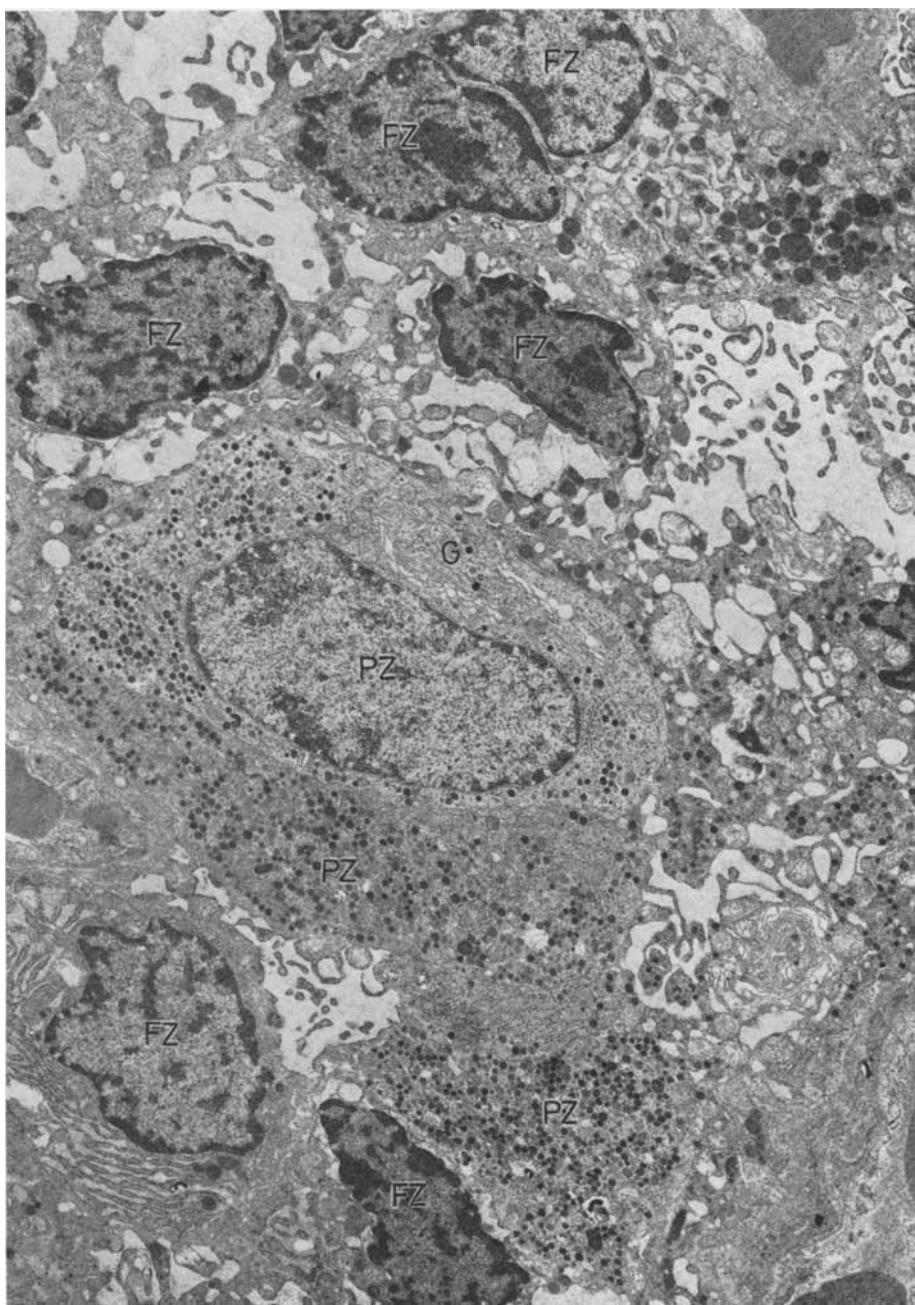


Abb. 1. Kontrolltier (Gruppe 1): Anschnitte von 3 C-Zellen (parafollikuläre Zellen PZ), welche von Follikelepithelzellen (FZ) umgeben sind. Die PZ mit Kern erscheint etwas heller als benachbarte Anschnitte von C-Zellen. Golgi-Apparat (G) und sekretorische Granula sind erkennbar. Vergr. 6200fach

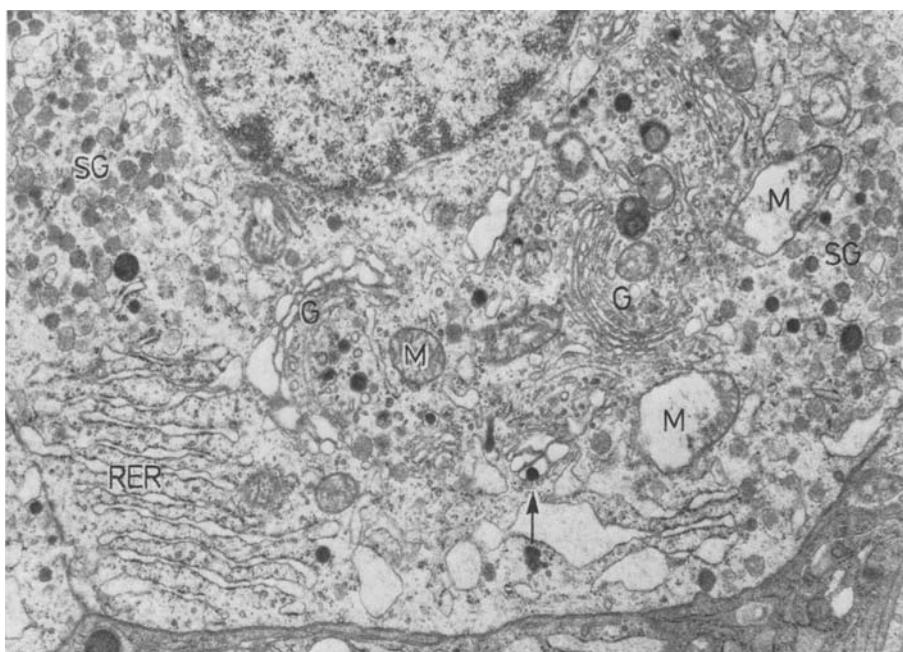


Abb. 2. Kontrolltier (Gruppe 1): C-Zelle mit Anschnitten des Golgi-Apparates (G), des Ergastoplasmas (RER), von Mitochondrien (M) und sekretorischen Granula (SG). Der Pfeil kennzeichnet Prosekret in Golgi-Cisternen. Vergr.: 13000fach

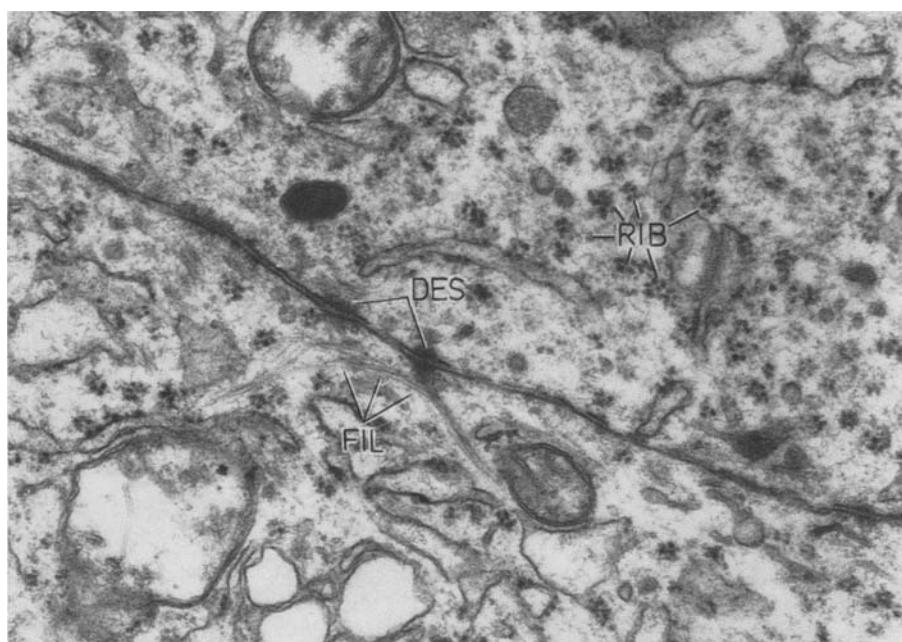


Abb. 3. Kontrolltier (Gruppe 1): Peripheres Cytoplasma zweier C-Zellen mit freien Ribosomen (RIB) und Filamenten (FIL), welche zu Desmosomen (DES) der Cytomembran laufen. Vergr.: 34500fach

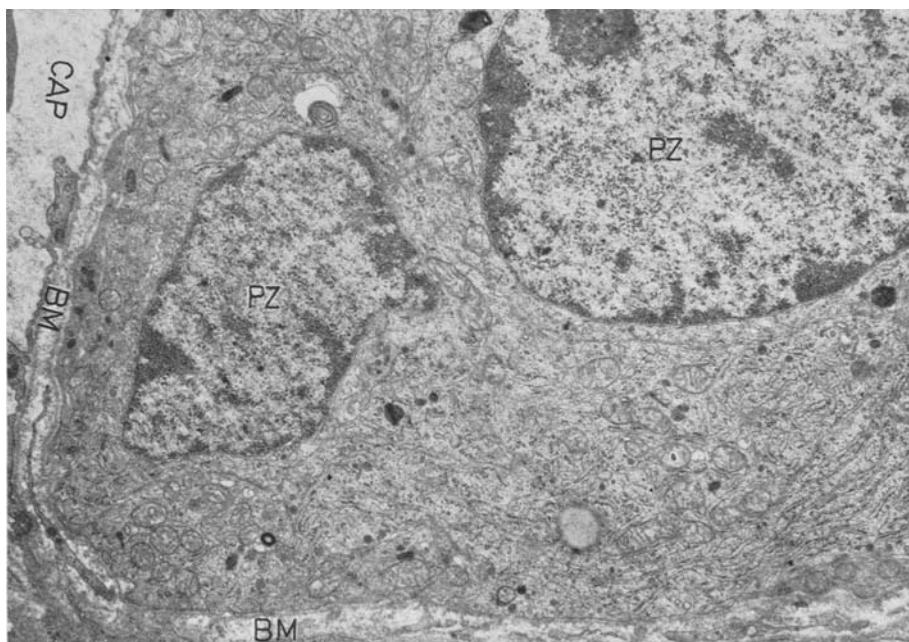


Abb. 4. AT 10 1 mg p.o. 48 h.a.e. (Gruppe 2b): 2 C-Zellen (PZ) mit dunklem, völlig entgranuliertem Cytoplasma und chromatindichten Zellkernen. Links im Bild eine Capillare (CAP) und die Basalmembran (BM) des Follikels. Vergr.: 9000fach

Neben diesem Prototyp einer C-Zelle der normalen Ratte finden sich in geringer Zahl auch sehr helle, weitgehend degranulierte Zellen und als Gegenstück eine dunkle Variante mit entrundetem, chromatindichtem Zellkern und zahlreichen sekretorischen Granula

2. Gruppe (AT 10-Gabe)

Die extreme Hypercalcämie führt bereits nach 48 Std zu Verkalkungen der Nieren, des Herzmuskel und der Gefäße. Bei den C-Zellen steht der Verlust fast aller sekretorischen Granula als auffälligster Befund im Vordergrund. Die Mehrzahl der C-Zellen ist hell, im Cytoplasma treten Vacuolen auf. Eine Vermehrung der freien Ribosomen oder eine Vergrößerung des Golgi-Apparates, die als Zeichen einer gesteigerten Zelfunktion angesehen werden, wurde nicht beobachtet. Vielmehr sind degenerative Veränderungen häufig nachweisbar. Diese bestehen in Chromatinverdichtungen und Entrundung des Zellkerns, in einer osmophilen Verklumpung der Mitochondrien und im Auftreten von Vacuolen mit opalescentem Inhalt. Die Veränderungen sind nach 48 Std gleichartig wie nach 14 Tagen. Dunkle C-Zellen mit wahrscheinlich geschrumpftem, organellenreichem Cytoplasma ohne Granula (Abb. 4) werden ebenfalls als Zellen mit verminderter Aktivität angesehen.

3. Gruppe (Parathormon-Injektion)

Nach 8 Tagen sind Verkalkungen des Herzmuskel und der Nieren wie in Gruppe 2 regelmäßig vorhanden. Der Knochen zeigt das Bild einer Fibro-Osteo-

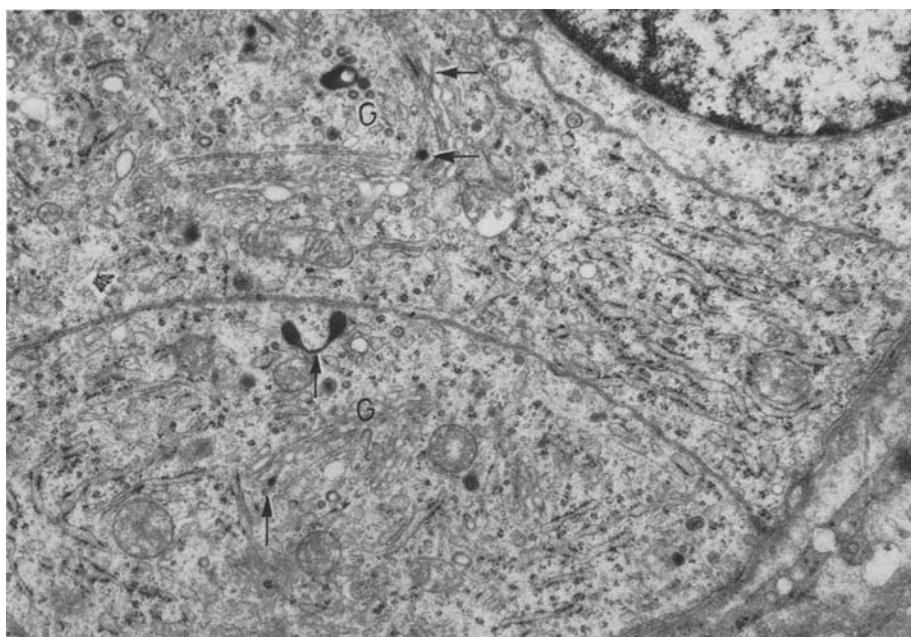


Abb. 5. Parathormon 2×20 USP E 8 Tage lang (Gruppe 3a): Anschnitte von 3 völlig entgranulierten C-Zellen. Das helle Cytoplasma, die großen Golgi-Komplexe (G) mit Prosekret (Pfeile) und die zahlreichen Ribosomen sprechen im Vergleich zu Abb. 4 für eine funktionelle Zellaktivität. Vergr.: 14000fach

clasie und Osteosklerose. 6 Std nach einmaliger PTH-Injektion ist an den C-Zellen lediglich eine Verminderung der sekretorischen Granula festzustellen. Nach 8 Tagen ist die Mehrzahl der C-Zellen entgranuliert. Im Vergleich zu Gruppe 2 sind die cytotoxischen Veränderungen weit weniger ausgeprägt. Das überwiegend helle Cytoplasma lässt zahlreiche Ribosomen und große Golgi-Komplexe mit Prosekret (Abb. 5) erkennen. Der Zellkern ist im Vergleich zu Kontrolltieren unauffällig.

4. Gruppe (Parathyreidektomie)

Trotz der resultierenden chronischen Hypocalciämie sind an C-Zellen keine regressiven Veränderungen oder sonstige Zeichen einer eingeschränkten Zellaktivität vorhanden. Der Zellkern ist unauffällig. Der Golgi-Apparat ist gut ausgebildet. Auffälligster Befund ist eine erhebliche Vermehrung der sekretorischen Granula. Außerdem treten zahlreiche, $0,6$ — $0,8 \mu$ im Durchmesser große, phagozytierende Körper mit Einschluß von Zellorganellen und Granula auf (Abb. 6).

5. Gruppe (Calcitonin-Injektion)

Die fortlaufende, exogene Zufuhr des Sekretionsproduktes führt erwartungsgemäß zu Veränderungen an C-Zellen, die als Ausdruck einer eingeschränkten Zellaktivität angesehen werden. Der Zellkern ist häufig entrundet und chromatin-

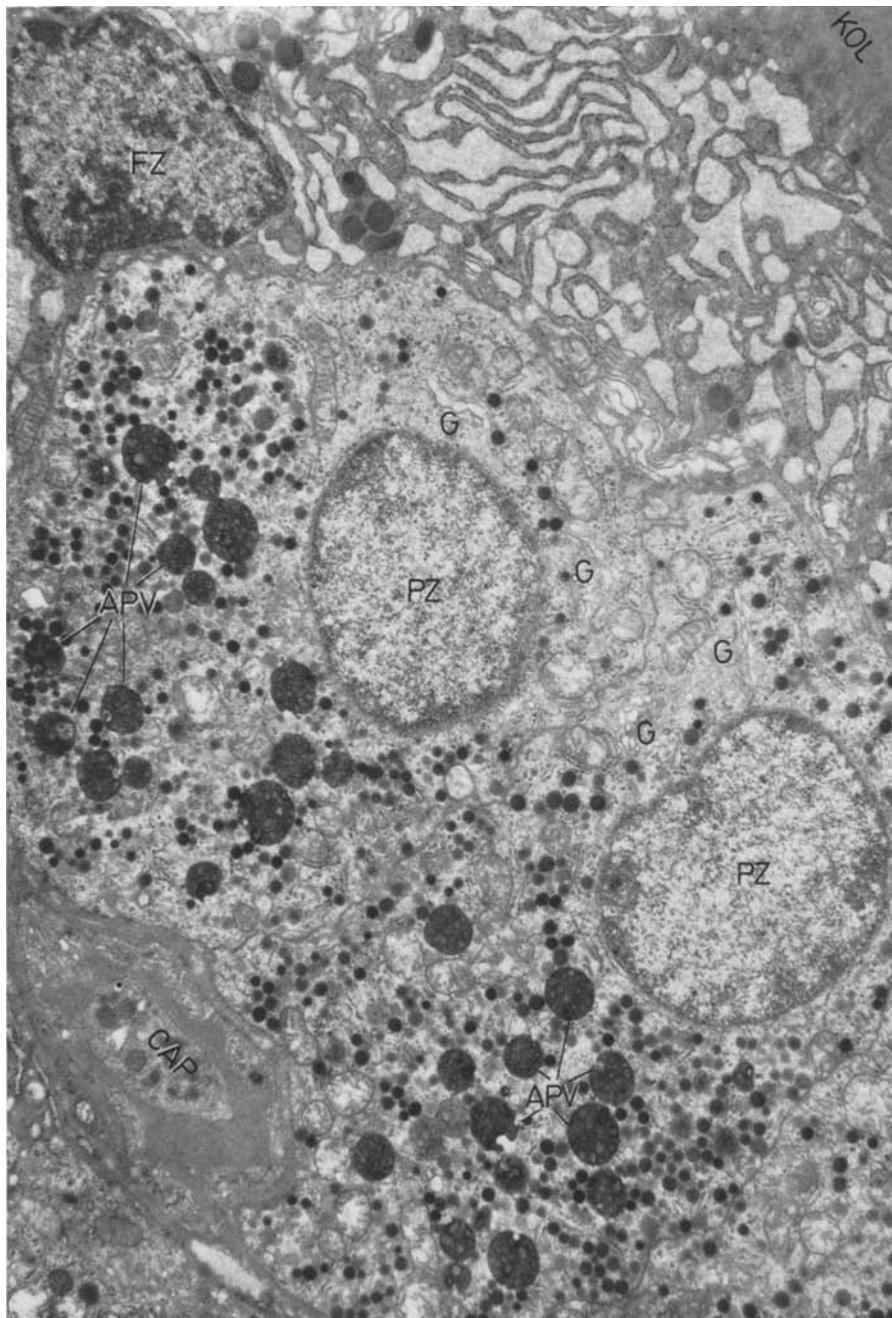


Abb. 6. Parathyreidektomie 8 Wochen a.e. (Gruppe 4): 2 C-Zellen (PZ) in typischer topographischer Anordnung innerhalb des Follikels. Rechts oben liegt die Follikellichtung mit dem Kolloid (KOL). Die Follikelepithelzelle (FZ) trennt durch einen Cytoplasmasaum mit zahlreichen Cisternen die C-Zellen vom Kolloid. In der linken unteren Bildecke sind eine Capillare (CAP) und die Basalmembran sichtbar. Die C-Zellen haben unauffällige Zellkerne und Golgi-Felder (G), außerdem reichlich Granula. Charakteristisch für diese Versuchsgruppe sind die zahlreichen autophagen Vacuolen (APV). Vergr. 9400fach

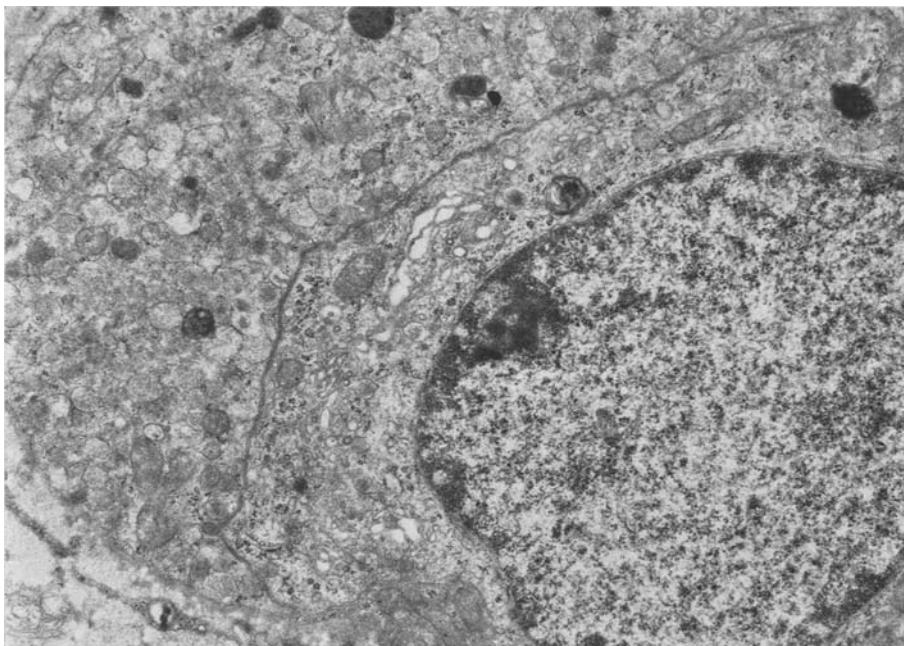


Abb. 7. Calcitonin 6mal 300 mMRC E 14 Tage lang (Gruppe 5): 2 dunkle (inaktive) C-Zellen. Die linke hat ein von wenig elektronendichten Granula überladenes Cytoplasma. Vergr.: 12600fach

dicht. Das dunkle Cytoplasma enthält vermehrt sekretorische Granula, die jedoch überwiegend weniger dicht als bei normalen C-Zellen sind. Sie füllen in einzelnen Zellen das Cytoplasma aus, so daß kaum andere Organellen sichtbar sind (Abb. 7). Weniger häufig als bei Gruppe 4 werden autophag Vacuolen beobachtet.

6. Gruppe (Calcium-Mangeldiät)

Die Veränderungen sind nach 3 und 6 Wochen Versuchsdauer gleichartig. Die Mehrzahl der C-Zellen fällt durch einen großen, hellen Cytoplasmaleib und auf-fallend locker strukturierte Zellkerne mit großen Nucleolen auf. Endoplasmatisches Reticulum, Polyribosomen und Golgi-Apparat sind gut ausgebildet. Dieser Zelltyp wird von uns als funktionell aktiv bewertet. Die Mitochondrien sind besonders fixierungslabil. Die Zahl der sekretorischen Granula ist meist gering. Neben diesen hellen Zellen finden sich häufiger als bei Kontrolltieren dunkle Zellen mit sehr zahlreichen Granula (Abb. 8).

7. Gruppe (Calcium- und Phosphat-Mangeldiät)

Der Vergleich intakter und parathyreoidektomierter Tiere dieser Gruppe ergibt hinsichtlich der C-Zellen keine wesentlichen Unterschiede. Im Vergleich zu Normaltieren ist die Anzahl der Granula vermehrt. Die Mehrzahl der C-Zellen weist jedoch keine Veränderungen an Zellkern, Golgi-Apparat und Ribosomen auf. Häu-

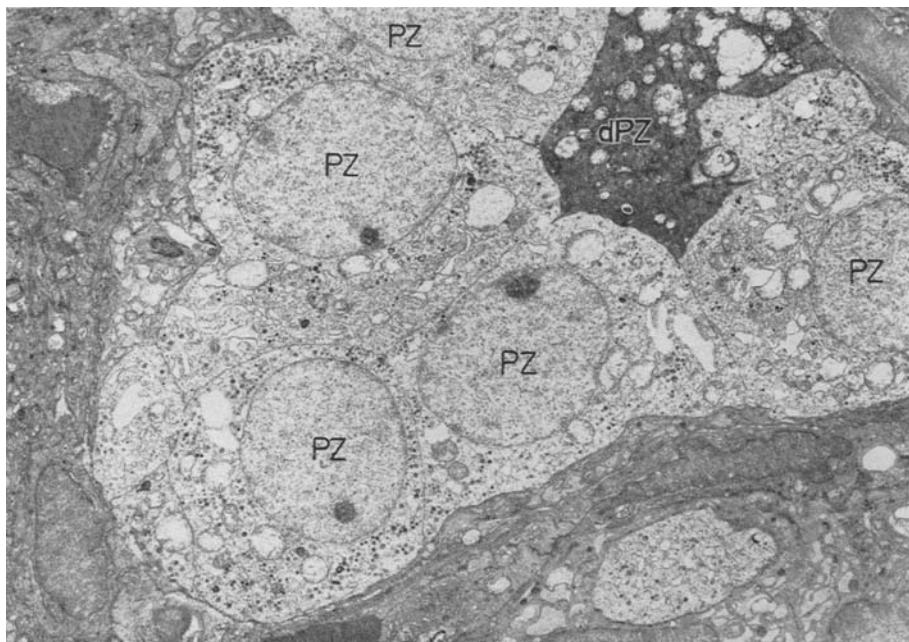


Abb. 8. Calcium-Mangeldiät 3 Wochen (Gruppe 6a): Eine Gruppe sehr heller (aktivierter) C-Zellen (PZ) schließt eine regressiv veränderte dunkle C-Zelle ein (dPZ). Vergr.: 3600fach

figer als bei Normaltieren sind in dieser Versuchsgruppe dunkle Zellen, in denen auch autophage Vacuolen sichtbar sind. In einigen C-Zellen kann eine ungewöhnliche Ausschleusung des sekretorischen Materials beobachtet werden (Abb. 9). An der Zelloberfläche können dicht gelagerte sekretorische Granula zu Blasen mit Membranbegrenzung konfluieren, deren Inhalt bei starker Vergrößerung ähnlich feingranulär ist wie in den sekretorischen Granula. Diese Veränderung deuten wir als Ausdruck einer Sekretretention.

8. Gruppe (Fe_{III} -Glycerophosphat-Injektion)

Nach den Angaben von Eder (1961) soll unter diesen Bedingungen ein Hyperparathyreoidismus bestehen. Die Tiere hatten alle Ascites, eine Siderose von Leber, Milz, Pankreas und Nieren. Knochenveränderungen sind an entkalkten Präparaten histologisch nicht sichtbar. Eine Siderose der C-Zellen entsteht unter diesen Bedingungen nicht. Sowohl an intakten als an parathyreoidektomierten Tieren dieser Gruppe entstehen ausgeprägte und konstante Veränderungen der C-Zellen (Abb. 10). Die Zellen sind klein, der Zellkern ist häufig entrundet, chromatin-dicht, zuweilen pyknotisch. Das dunkle Cytoplasma enthält zahlreiche Granula von nur geringer Elektronendichte. Der Golgi-Apparat ist gering entfaltet und hat zumeist flache Cysternen. Häufig sind unterschiedlich große dichte Körper, Myelinkörper und selten autophage Vacuolen. C-Zellen dieser Versuchsserie werden von uns als funktionell inaktiv angesehen.

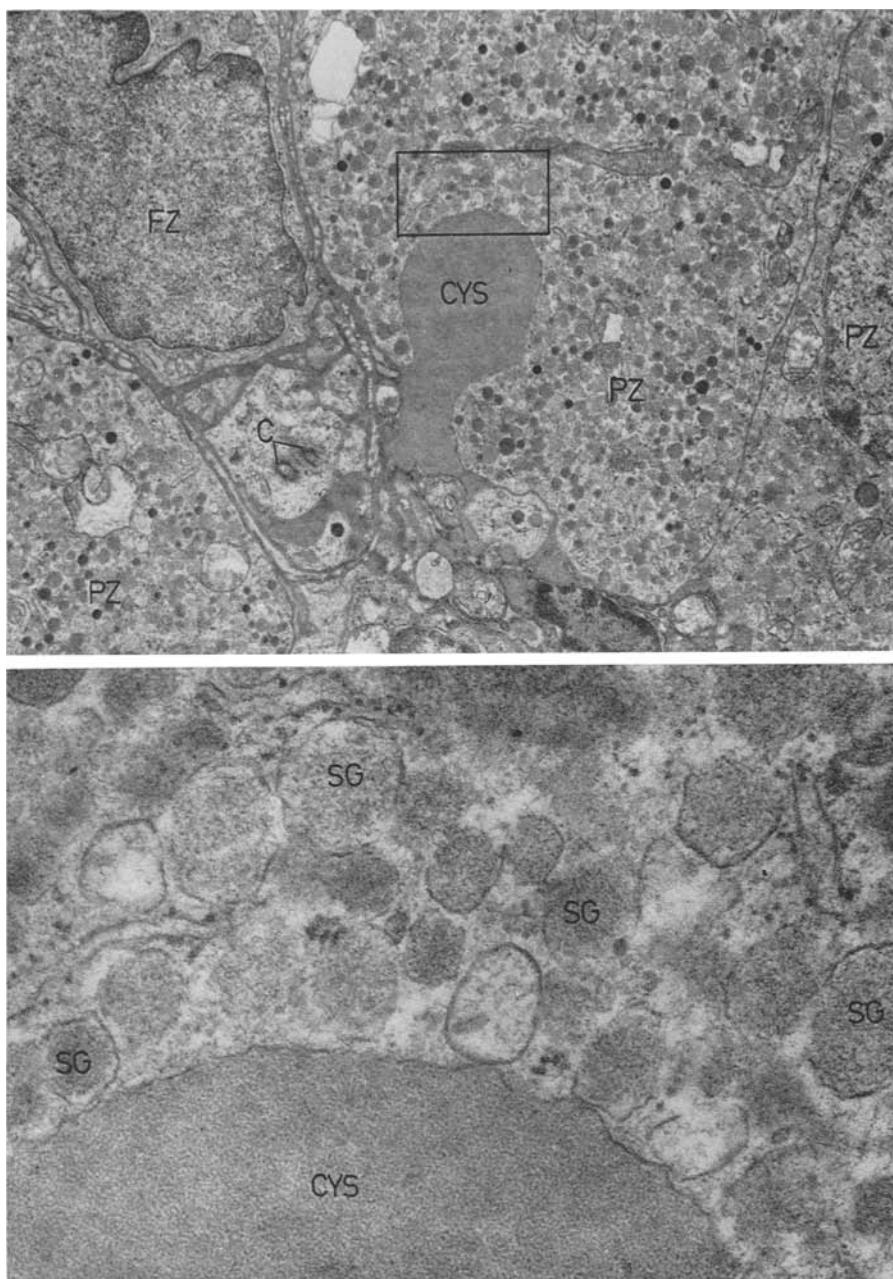


Abb. 9. Calcium- und Phosphat-Mangeldiät 4 Wochen (Gruppe 7b): Die obere Bildhälfte zeigt Cytoplasmaanschnitte von C-Zellen (PZ) mit granularem Cytoplasma und einem Paar Centriolen (C), außerdem den Kern einer Follikleipithelzelle (FZ). An der Cytomembran hat sich eine Cisterne (CYS) gebildet. Der Cisterneninhalt und die Membran gleichen bei starker Vergrößerung (Ausschnitt) den entsprechenden Strukturen der sekretorischen Granula. Vergr. 9000 bzw. 53000fach

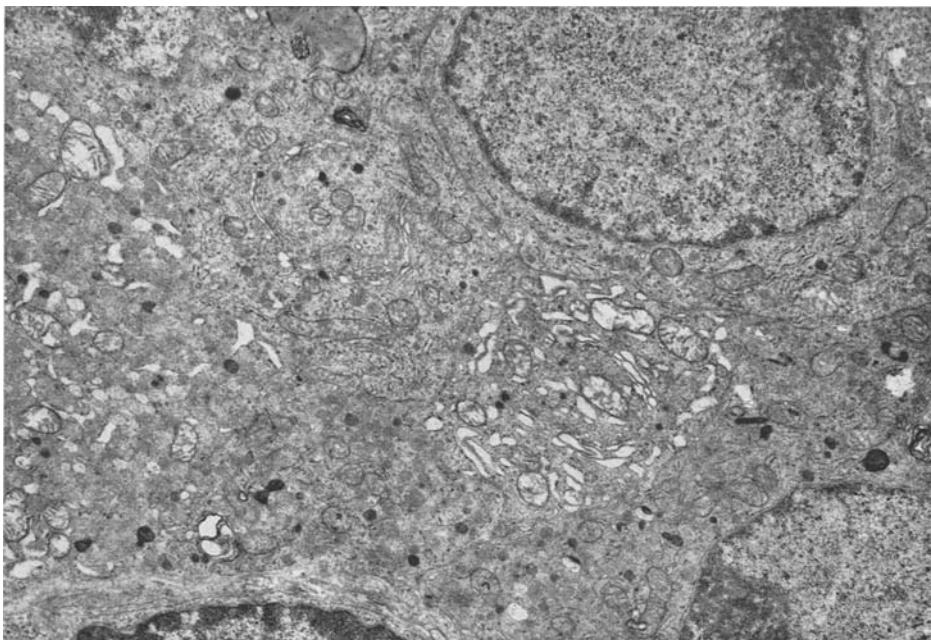


Abb. 10. Fe_{III} -Glycerophosphat 2mal 30 mg tägl. 4 Wochen lang (Gruppe 8a): funktionell inaktive (dunkle) C-Zellen. Gleicher morphologischer Befund wie bei Gruppe 7. Vergr.: 9000fach

Diskussion

Die Einordnung der auf den ersten Blick verwirrenden Befunde wird erleichtert, wenn man berücksichtigt, daß nach allen bisherigen Untersuchungen (Übersicht bei Hirsch und Munson, 1969) der Serum-Calciumspiegel der physiologische und spezifische Sekretionsreiz für die C-Zelle ist. Dementsprechend findet sich bei hypercalcämischen Tieren morphologisch eine Entgranulierung der C-Zellen (Gruppen 2 und 3). Umgekehrt findet sich bei anhaltender Hypocalciämie eine Anhäufung sekretorischer Granula (Gruppen 4, 5, 7 und 8). Sekretionsreiz ist nicht nur der Anstieg des Serum-Calciumspiegels über normale Werte, sondern in einem gewissen Bereich ist die Sekretionsrate eine Funktion des Serum-Calciumspiegels bis herab zu Werten von etwa 9 mg-% (Klein und Talmage, 1968). Demnach hat die C-Zelle auch der normalen Ratte eine sekretorische Leistung.

Wenn somit sicher erscheint, daß die Ausschleusung des Sekretionsproduktes durch den Serum-Calciumspiegel reguliert wird, bleibt zu untersuchen, ob auch andere Faktoren die Sekretneubildung und den Gesamtstoffwechsel der C-Zellen regulieren und welche morphologischen Veränderungen dabei auftreten. Dabei wird in Frage gestellt, daß eine entgranulierte C-Zelle zwangsläufig funktionell stimuliert ist und daß jeder hypercalcämische Zustand zu einer anhaltend vermehrten Calcitoninsekretion führt.

Die quantitative Calcitoninbestimmung im Serum würde hier zu wichtigen Erkenntnissen führen, ist aber bisher ein methodisch noch ungelöstes Problem. Als indirektes Parameter der endokrinen Leistung und möglicher Ausdruck einer

übergeordneten Regulation kann die Größe des numerischen Zellwachstums gelten. Deshalb ist auch mehrfach versucht worden, eine Hyperplasie des C-Zell-systems bei hypercalcämischen Zuständen nachzuweisen. Hyperplasien kommen vor bei alten Ratten, wo auch Adenome aus C-Zellen beobachtet werden (Williams, 1966). Dies ist bemerkenswert, weil alte Ratten auch eine verminderte Reaktion auf exogenes Calcitonin zeigen. Experimentell erzeugte C-Zellhyperplasien wurden bei Mäusen nach Parathormon-Injektion (Marks jr., 1969) und bei Kühen nach Vitamin D-Gabe (Capen und Young, 1969) beschrieben. Elektronenmikroskopisch kann eine numerische Zunahme der C-Zellen nicht überzeugend nachgewiesen werden. Bei der Ratte ist dies auch lichtmikroskopisch nicht möglich, sofern nicht ganz grobe Veränderungen vorliegen.

Wir haben zu dieser Frage die Markierungsrate der C-Zellkerne nach einmaliger Tritium-Thymidinjektion bestimmt. Die Ergebnisse wurden bereits mitgeteilt (Lietz, Schmähling und Zippel, 1969; Lietz und Altenähr, 1970). Mit Ausnahme von Gruppe 5 liegen Auszählungen von mindestens 5 Tieren je Gruppe vor. Wesentliches Resultat ist, daß der Markierungsindex weder dem Serum-Calcium- noch Serum-Phosphatspiegel korreliert war. Er war bei den Gruppen 2, 3 und 8 (AT 10, Parathormon und Fe_{III} -Glycerophosphat) erniedrigt, nach Parathyreidektomie unverändert und stark erhöht bei Tieren, die mehr als vier Wochen Calcium-Mangeldiät erhalten hatten.

Die elektronenoptisch und auch autoradiographisch nachweisbare Aktivierung von C-Zellen bei calciumarm ernährten Tieren wäre als Folge eines unter diesen Bedingungen vorhandenen regulativen Hyperparathyreoidismus erklärbar. In unseren bisherigen Versuchen kann eine solche funktionelle Koppelung von Epithelkörperchen und C-Zellen nicht nachgewiesen werden. Deshalb muß offenbleiben, ob C-Zellen bei alimentärem Calcium-Mangel über einen noch unbekannten Mechanismus aktiviert werden und ob Calcitonin unter diesen Bedingungen für die Mineralisierung des Skeletes vermehrt gebraucht wird.

Die morphologischen Veränderungen des Zellkernes lassen sich den autoradiographischen Befunden insofern zuordnen, als C-Zellen mit hoher Teilungsrate runde, locker strukturierte Kerne mit spärlichen Chromatinverdichtungen und großem Nucleolus haben. Diesem Zelltyp würden wir auch eine aktive endokrine Funktion zuordnen.

Auf Grund der Befunde läßt sich folgende Arbeitshypothese aufstellen: Beim Normaltier überwiegen sekretorisch aktive C-Zellen. Unter Steuerung des Zellkerns wird das spezifische Sekretionsprodukt im granulären endoplasmatischen Reticulum gebildet. Dabei scheint den Polyribosomen eine wesentliche Aufgabe zuzukommen. Das Sekret gelangt in den Golgi-Apparat, wo es verdichtet wird. Das Synthese- und Kondensationsprodukt erhält eine Membran und bildet als sekretorisches Granulum die Hormonreserve der Zelle. Granula mit weniger dichtem Inhalt, wie sie in inaktiven Zellen vorkommen, könnten weniger kondensiertes Hormon enthalten. Gesteuert durch den Serum-Calciumspiegel wird der Granuluminhalt aus der Zelle geschleust, wobei die Membran als Zellbestandteil erhalten bleibt. Bei alimentärem Calciummangel ist die Hormonbildung gesteigert. Liegt ein hypocalciämischer Zustand vor, so ist die Freisetzung des Hormons behindert, und die Granula häufen sich intracellulär an. Konfluenz von Granula und Ausbildung von Cisternen mit sekretorischem Inhalt könnten Folge der

behinderten Sekretion sein. Eine weitere Folge der behinderten Sekretion ist das Auftreten autophager Vacuolen. In ihnen hat die Zelle offenbar die Möglichkeit, das Sekretionsprodukt intracellulär abzubauen und zu inaktivieren.

Literatur

- Bussolati, G., Pearse, A. G. E.: Immunofluorescent localization of calcitonin in the "C"-cells of pig and dog thyroid. *J. Endocr.* **37**, 205—209 (1967).
- Capen, Ch. C., Young, D. M.: Fine structural alterations in thyroid parafollicular cells of cows in response to experimental hypercalcemia induced by vitamin D. *Amer. J. Path.* **57**, 365—382 (1969).
- Cooper, C. W., Hirsch, P. F., Munson, P. L.: Importance of endogenous thyrocalcitonin for protection against hypercalcemia in the rat. *Endocrinology* **86**, 406—415 (1970).
- Copp, D. H., Henze, K. G.: Parathyroid origin of calcitonin. Evidence from perfusion of sheep glands. *Endocrinology* **75**, 49—55 (1964).
- Eder, M.: Experimentelle und histochemische Untersuchungen über herdförmige Hyperplasien im Epithelkörperchen. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 324—336 (1961).
- Ekholm, R., Ericson, L. E.: The ultrastructure of the parafollicular cells of the thyroid gland in the rat. *J. Ultrastruct. Res.* **23**, 378—402 (1968).
- Ericson, L. E.: Degranulation of the parafollicular cells of the rat thyroid by vitamin D₂-induced hypercalcemia. *J. Ultrastruct. Res.* **24**, 145—149 (1968).
- Gray, T. K., Munson, P. L.: Thyrocalcitonin: Evidence for physiological function. *Science* **166**, 512—513 (1969).
- Hirsch, P. F., Munson, P. L.: Thyrocalcitonin. *Physiol. Rev.* **49**, 548—622 (1969).
- Klein, D. C., Talmage, R. V.: Evidence for the secretion of thyrocalcitonin at normal and subnormal plasma calcium levels. *Endocrinology* **82**, 132—136 (1968).
- Lietz, H., Altenähr, E.: Experimentelle Befunde zur Funktion der C-Zellen bei gestörtem Calciumstoffwechsel. *Symp. dtsch. Ges. Endocrin.* **16**, (1970) (im Druck).
- Schmähling, H.-U., Zippel, H.: Veränderungen an den C-Zellen der Rattenschilddrüse bei Hyper- und Hypocalciämie. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **348**, 290—305 (1969).
- Zippel, H.: Cytochemische Untersuchungen zur vergleichenden Morphologie der C-Zellen in der Schilddrüse. *Z. Zellforsch.* **102**, 85—98 (1969).
- Luciano, L., Reale, E.: Elektronenmikroskopische Beobachtungen der parafollikulären Zellen der Rattenschilddrüse. *Z. Zellforsch.* **64**, 751—766 (1964).
- Marks, S. C. Jr.: The parafollicular cell of the thyroid gland as the source of an osteoblast-stimulating factor. *J. Bone Jt. Surg. A* **51**, 875—890 (1969).
- Matsuizawa, T., Kurosumi, K.: Morphological changes in the parafollicular cells of the rat thyroid glands after administration of calcium shown by electron microscopy. *Nature (Lond.)* **213**, 927—928 (1967).
- Pearse, A. G. E.: Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc. roy. Soc. B* **170**, 71—80 (1968).
- Solcia, E., Sampietro, R.: New methods for staining secretory granules and 5-Hydroxy-tryptamine in the thyroid C cells. In: *Calcitonin. Proc. Symp. Thyrocalcitonin and the C cells* (ed. S. Taylor), p. 127—132. London: Heinemann 1968.
- Williams, E. D.: Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J. clin. Path.* **19**, 114—118 (1966).
- Wissig, S. L.: The fine structure of parafollicular (light) cells of the rat thyroid. In: *Proc. Vth int. Congr. Electron Microsc., vol. 2* (ed. S. S. Breese, Jr.), p. WW.1. New York: Academic Press 1962.

Dr. H. Lietz
Pathologisches Institut der Universität
D-2000 Hamburg 20
Martinistr. 52