

VERÄNDERUNGEN DER KERNGRÖSSE IN DER NEBENNIERENRINDE NACH HYPOTHALAMUS-LAESIONEN

Tibor Fülöp

(Eingegangen: am 9. Jan. 1952.)

I. Einleitung

Im Laufe unserer kernvariationsstatistischen Untersuchungen an Albinoratten machten wir die eigentümliche Beobachtung, dass das Kernvolumen in der Zona fasciculata nach Hypophysectomie, trotz der allgemein bekannten hochgradigen Veränderungen des Zellplasmas und besonders seiner Lipoiden, nur recht unwesentliche Veränderungen erleidet. Die Zona glomerulosa und reticularis der Ratte ist für kernvariationsstatistische Untersuchungen wegen der geringen Einheitlichkeit der Kerngrösse wenig geeignet. Diesem negativen Befund massen wir zunächst keine besondere Bedeutung bei. Es traf sich jedoch, dass wir bei einem Tiere mit totaler Unterbrechung des Hypophysenstiemes (hervorgerufen mit Hilfe des *Horsley—Clarke*'schen Apparates) eine hochgradige Verschiebung der Variationskurve der Kerngrössen in der Zona fasciculata nach rechts, d. h. nach der Seite der grösseren Kerne vorfanden. Dieser eigentümliche Gegensatz zwischen dem Einfluss der Hypophysectomie und der Hypophysenstiemenunterbrechung auf die Kerngrösse der Zona fasciculata, der noch durch den Umstand unterstrichen ist, dass nach Hypophysenstiellaesion die Lipoiden und das Zellplasma an der gleichen Stelle keine auffälligeren Veränderungen erleiden, gab uns den Anlass dazu, dieser Frage eingehender nachzugehen.

Zu diesem Zwecke verglichen wir das variationsstatistische Verhalten der Kerngrösse der Zona fasciculata in der Nebennierenrinde von ausgewachsenen, männlichen Albinoratten nach 1. Hypophysectomie, 2. Hypophysenstiemenunterbrechung, 3. verschiedenen hypothalamischen Laesionsherden und 4. Laesionsherden im Mittelhirn.

II. Untersuchungsmaterial und Technik

Zur Untersuchung dienten ausgewachsene, männliche Albinoratten eines seit vielen Jahren im unseren Laboratorium gezüchteten Stammes. Hypophysectomie wurde nach der allgemein geübten retropharyngealen Methode, Hypophysenstiemen - Hypothalamus - und Mittelhirnlaesionen wurden mit Hilfe eines für kleine Nagetiere konstruierten *Horsley—Clarke*'schen Apparates vorgenommen. Mittels dieses Apparates wurden einpolige Elektroden von 0,2 mm Dicke an die gewünschte Stelle eingeführt und kleine Laesionsherde mit Elektrolyse (Anode:

2 MA ; 5—15" Einwirkungsdauer) hervorgerufen. Die nicht isolierte Spitze der Elektrode hatte eine Länge von 0,2—0,5 mm. Meist wurden bilateral symmetrisch zwei gleich grosse und gleich lokalisierte Herde hervorgerufen. Die Versuchstiere wurden nach verschiedener postoperativer Lebensdauer (bei den Variationskurven stets angegeben) getötet und ihr Gehirn in Formol, eine Nebenniere in Wiesels Kaliumbichromatgemisch, die andere in Formol, die übrigen innersecretorischen Organe in Heidenhains »Susa« fixiert. Die in Wiesels Gemisch fixierten Nebennieren wurden in Celloidin Paraffin eingebettet, in 6μ dicke Schnitte zerlegt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Diese Schnitte wurden nach der Methode von Jakobj (4 variationsstatistisch ausgewertet. Die übrigen innersecretorischen Organe wurden zur Kontrolle und für anderweitige Beobachtungen aufgearbeitet. Das Gehirn (Hypothalamus) wurde in eine Schnittserie, zwecks genauer Lokalisation der Laesionsherde zerlegt. Die in Formol fixierte Nebenniere diente nach Sudanfärbung an Gefrierschnitten zur Kontrolle des Verhaltens der Lipide.

Die Kerngrösse wurde durch Nachzeichnen von 200 Kernen je Fall unter cca 1000 facher Vergrößerung und Bestimmung des kleinsten und grössten Durchmessers ausgewertet. Das Kernvolumen wurde nach der Kugelformel aus dem Mittelwert der beiden Durchmesser ermittelt. Die Kerndurchmesser wurden auf der Ordinate in linearer Reihenfolge aufgetragen. Gleichzeitig wurde an der Ordinate auch das zugehörige Volumen angegeben. Die empirisch gewonnenen Variationskurven wurden mittels statistischer Methoden kontrolliert und die verwerteten Abweichungen statistisch gesichert.

III. Beschreibung der Befunde

Die Kerngrösse der Zona fasciculata normaler, männlicher Albinoratten zeigt eine Regelklasse bei $75\mu^3$ Volumen und einer normalen Verteilung. Bemerkenswert ist die Konstanz der empirisch ermittelten Variationskurven (Abb. 1.),

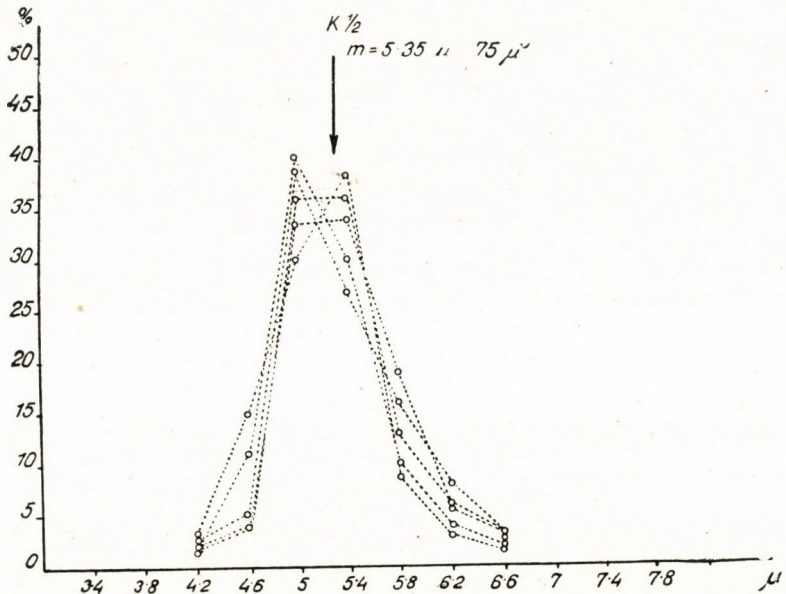


Abb. 1.

Empirische Variationskurve der Kerndurchmesser in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde männlicher Albinoratten. 5. Fälle. Regelklassen $K \frac{1}{2}$ mit $75\mu^3$ Volum

obwohl Kurven zu allen vier Jahreszeiten getöteter Tiere in dieser Abbildung aufgenommen wurden. Die Regelklasse entspricht der von Jakobj mit $K \frac{1}{2}$ bezeichnet. Die Kontrollen rekrutieren sich aus normalen Männchen, die mit jeder Versuchsserie gemeinsam histologisch verarbeitet wurden, um etwaige Fehler in der histologischen Behandlung anzuzeigen.

Abb. 2 zeigt das Verhalten der Kerngrösse der Zona fasciculata 7, 10, 45 und 90 Tage nach totaler, nachträglich genau kontrollierter Hypophysectomie.

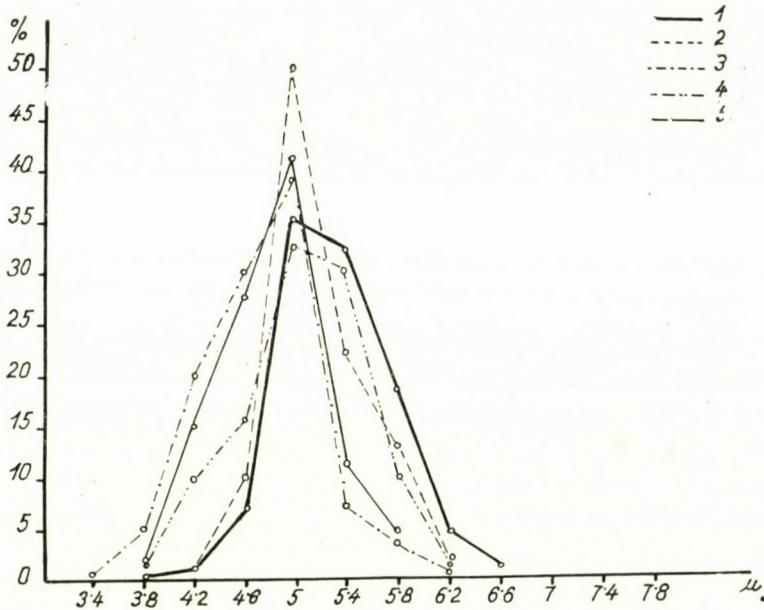


Abb. 2.

Variationsstatistisches Verhalten der Kerndurchmesser der Zona fasciculata nach Hypophysectomie.

Die dick ausgezogene Kurve entspricht der Durchschnittskurve aus Abb. 1.; 2. 7 Tage, 3. 10 Tage, 4. 45 Tage, 5. 90 Tage nach Hypophysectomie.

Die dick ausgezogene Kurve zeigt das Gesamtergebnis sämtlicher auf Abb. 1. zusammengestellter Einzelbestimmungen. Man sieht eine nicht sehr hochgradige Schrumpfung der Kerne, die in auffälligem Gegensatz zur hochgradigen Verkleinerung des Kernvolumens in anderen endokrinen Organen, bis zu $\frac{1}{2}$ bzw. $\frac{1}{4}$ des Originalvolumens, steht.

Abb. 3 zeigt das Verhalten der Kerngrösse der Zona fasciculata nach beiderseitigen Laesionen der ventromedialen Tuberalgegend des Hypothalamus. Es entwickelt sich innerhalb von 10—15 Tagen eine Rechtsverschiebung der Variationskurve mit einem Gipfel bis zu $117 \mu^3$. Diese Rechtsverschiebung d. h. Vergrößerung des Kernvolumens fällt jedoch bald zurück, sodass nach 90 Tagen wieder annähernd das normale Bild hergestellt ist.

Nach Laesionen der beiderseitigen Nuclei prae- und supraoptici, der Corpora mamillaria, sowie der beiderseitigen ventrolateralen Tuberregion ist ein ähnlicher Effekt nicht zu beobachten. Dies zeigt, dass die Vergrößerung des Kernvolumens keine allgemeine Folge hypothalamischer Laesionen ist, sondern nur auf die Zerstörung bestimmter Zentren eintritt.

Nach Laesionen im Gebiete des Infundibulums, insbesondere des N. arcuatus (Krieg) (5), nach denen sehr häufig ein charakteristisches Krankheitsbild

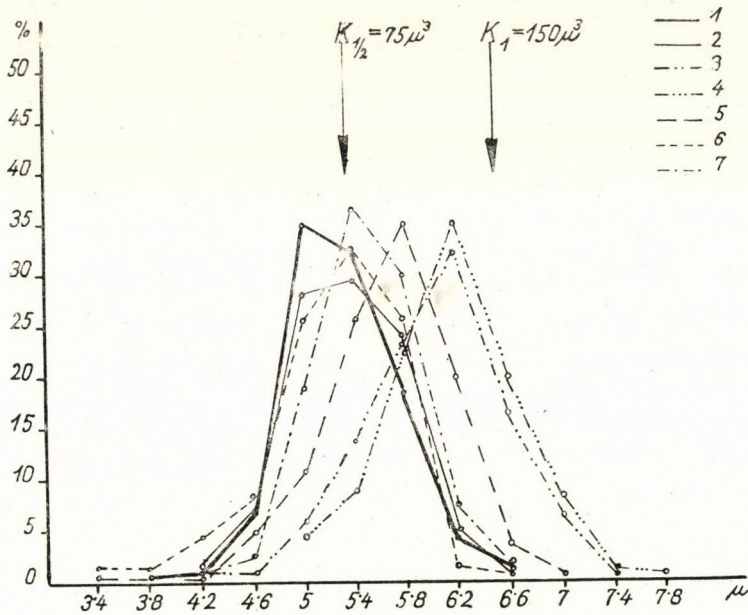


Abb. 3.

Variationsstatistisches Verhalten der Kerndurchmesser der Zona fasciculata nach beiderseitigen Laesionen der ventromedialen Tuber cinereum Gegend.

1. Durchschnittskurve der Normalfälle von Abb. 1.; 2. 7 Tage nach Tuberlaesion; 3. 10 Tage nach Tuberlaesion; 4. 14 Tage nach Tuberlaesion. 5. 36 Tage nach Tuberlaesion; 6. 54 Tage nach Tuberlaesion; 7. 90 Tage nach Tuberlaesion.

Signifikante Differenz aller Fälle gegenüber den Kontrollen 6,9.

Mittelwert der beiden am stärksten verschobenen Fälle $6,08 \mu = 117 \mu^3$.

der Verfettung eintritt (Vgl. Mess in Bd. 1. No. 4. dieser Zeitschr.) ist keine Vergrößerung der Kerne der Zona fasciculata zu beobachten. Dagegen zeigt sich die Kernvergrößerung in allen Fällen, wo nach Tuberlaesionen eine Genitalatrophie eintrat.

Abb. 4. zeigt, dass bei den Fällen von Unterbrechung des Hypophysenstiels ebenfalls eine Verschiebung der Kernvolumina nach der Seite der grösseren Kerne eintritt. Die bei dem einen der Fälle beobachtete Plateau-bildung deutet an, dass zwei Kernsorten, eine stärker vergrösserte und eine weniger vergrösserte, vorkommen. Aus normalen und vergrösserten Kernen konnte diese Kurve sich

nicht ergeben. Das zeitliche Verhalten der Veränderung konnte hier nicht beurteilt werden, da sämtliche Fälle gleiche postoperative Zeitdauer hatten. Immerhin deutet der Umstand, dass noch nach 42 Tagen bei zwei Fällen eine etwas grösser Verschiebung nach rechts bestand als bei der optimalen Zeitdauer der Tuberlaesionen von 10—15 Tagen, dahin, dass der Effekt der Hypophysenstiieldurchtrennung nachhaltiger und stärker auf das Kernvolumen der Zona fasciculata ist, als jener der Tuberlaesion.

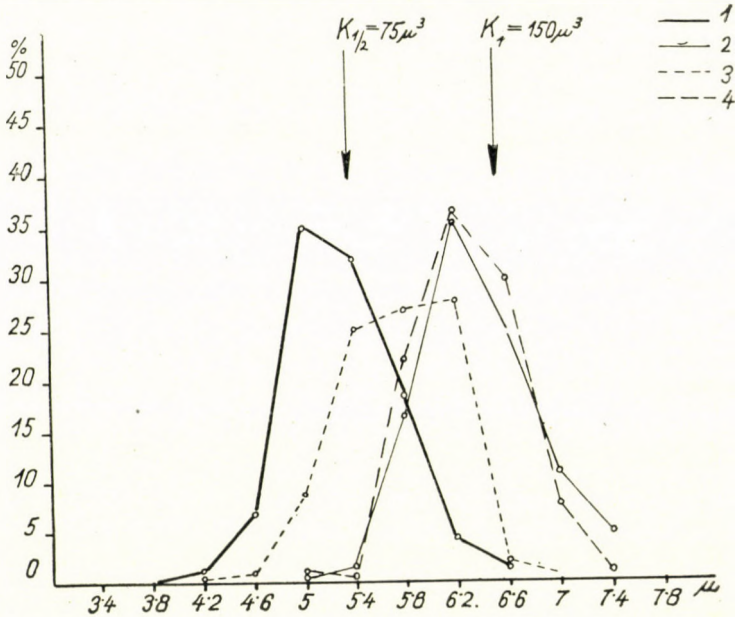


Abb. 4.

Variationsstatistisches Verhalten der Kerndurchmesser in der Zona fasciculata nach Hypophysenstiellaesionen. 1. Durchschnittskurve der Normalfälle von Abb. 1.; 2. 42 Tage nach totaler Hypophysenstiellaesionen; 3. 44 Tage nach unvollständiger Hypophysenstiellaesionen; 4. 44 Tage nach unvollständiger Hypophysenstiellaesionen. Signifikante Differenz 20,8.

Mittelwert der Kurven 2 und 4 bei $6,33 \mu = 133 \mu^3$.

Es ergab sich, dass doppelseitige Laesionsherde im Gebiete des *Nucleus interpeduncularis* und dorsal von der *Substantia nigra* denselben Effekt hervorrufen, als Hypophysenstiell- und Tuberlaesionen (Abb. 5.). Auch in diesen Fällen zeigen die am weitesten nach rechts verschobenen Variationskurven ihren Maximalwert bei der $6,33 \mu$ Durchmesserstufe, also einem Volumen von $131 \mu^3$ d. h. an der gleichen Stelle, wie die am stärksten verschobenen Variationskurven nach Tuber und Hypophysenstiellaesionen.

Eine Veränderung im Lipoidgehalt der Nebennierenrinde konnte nach Hypothalamuslaesionen mit der von uns angewandten qualitativ histologischen Beobachtungsmethode nicht verzeichnet werden, was es freilich nicht ausschliesst dass mittels histochemischer Methoden feinere Unterschiede vorzufinden seien.

Die beschriebene Vergrößerung der Kerne in der Zona fasciculata tritt an thyreoidectomierten Tieren nicht, oder in ganz geringem Masse ein. Ein ähnlicher Befund wurde von *Bakay jr.* (1) erhoben.

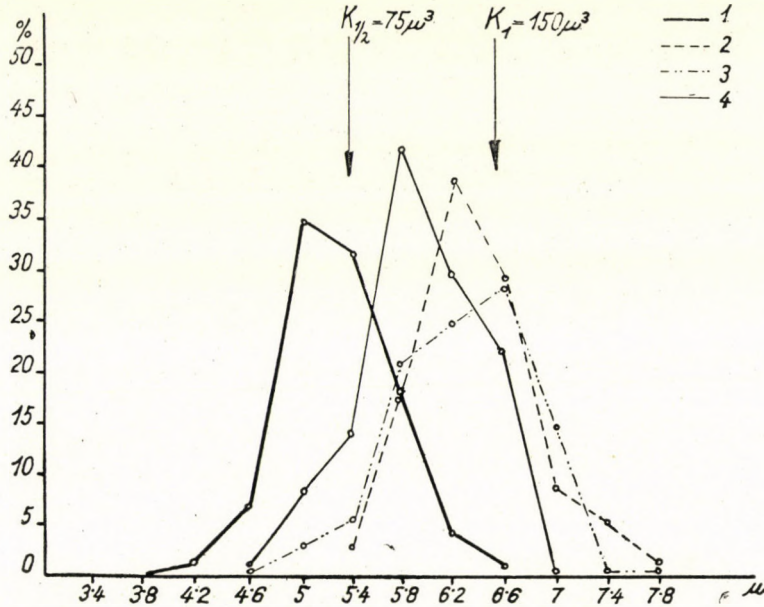


Abb. 5.

Variationsstatistisches Verhalten der Kerndurchmesser der Zona fasciculata nach Laesionsherden im vorderen Teil des Mittelhirns.

1. Durchschnittskurve der Normalfälle von Abb. 1.; 2. 43 Tage nach bilateraler Laesion im nucl. interpeduncularis; 3. 93 Tage nach bilateraler Laesion in der substantia nigra; 4. 95 Tage nach bilateraler Laesion im nucl. interpeduncularis.

Mittelwert der verschobenen Variationskurven bei $6,33 \mu = 133 \mu^3$ Volumen. Signifikante Differenz = 14,5.

$$K \frac{1}{2} = 75 \mu^3; K_1 \text{ wäre } 150 \mu^3.$$

IV. Besprechung der Befunde

Die Verschiebung der Kerngrösse in der Zona fasciculata nach Hypothalamus- und Hypophysenstiellaesionen ist ein, an einem normalerweise durch bemerkenswerte Konstanz ausgezeichneten Objekt auslösbarer charakteristischer, quantitativ leicht zu handhabender Effekt. Wir möchten nicht auf Vermutungen über die tieferen Ursachen seines Zustandekommens eingehen, sondern ihn vorerst lediglich als einen Indikator für vorläufig ungeklärte Zusammenhänge der neuro-hormonalen Steuerung betrachten. Über die Brauchbarkeit dieses Indikators entscheidet vor allem seine Spezifität.

Eine Spezifität dürfen wir freilich nicht in dem Sinne erwarten, dass derselbe Effekt ausschliesslich durch Hypothalamuslaesionen hervorzurufen sei. Jedes Gewebe hat bekanntlich wenige Reaktionsformen, von denen ein und

dieselbe durch ganz verschiedene Ursachen hervorgerufen werden kann. Eine Verschiebung der Kerngrösse in der Zona fasciculata wird sicher durch die verschiedensten Momente auslösbar sein. z. B. im Rahmen des allgemeinen Adaptationssyndroms im Sinne von *Selye*. Insbesondere bei jungen und weiblichen Tieren scheinen kleinere Verschiebungen auch ohne klar erkennbare Ursachen, vielleicht auch auf jahreszeitliche Einflüsse, aufzutreten. Spezifität dürfen wir nur in dem Sinne erwarten, dass der Effekt nicht eine allgemeine Folge von Hirnverletzungen und damit zusammenhängender allgemeiner pathologischer Veränderungen (z. B. Kachexie) sei. Diesen Postulaten entspricht der Effekt in jeder Beziehung. Er ist nur durch Laesionen eines verhältnis-mässig kleinen Gebietes (ventromediales Tuberalgebiet) und des Hypophysenstieles, sowie durch solche des ventralen Gebietes in vorderen Mittelhirn auslösbar. Meist mit schwerer Kachexie einhergehende bilaterale ventrolaterale Tuberherde verursachen überhaupt keinen Vergrößerungseffekt, wogegen die medioventralen Herde mit nachfolgender Genitalatrophien den Effekt meist hervorrufen.

Ein Zusammenhang des Effektes mit hypothalamischer Gonadatrophie ist mit Sicherheit anzunehmen, wogegen die den Nebenniereneffekt nicht zeigenden hypothalamisch fettsüchtigen Tiere stets Hoden mit normaler Spermiogenese zeigten, obwohl beide Krankheitsbilder — Hodenatrophie und Verfettung —, von ganz ähnlich lokalisierten Laesionsherden ausgelöst werden. Eigentümlicherweise pflegen sich diese Krankheitsbilder meist nicht zu kombinieren. Ein Zusammentreffen von Gonadenatrophie und Kerneffekt (z. B. bei Hypophysenstiellaesionen) ist also wahrscheinlich kein Zufall.

Als zweites erhebt sich die Frage nach dem Wege auf dem sich die Laesionen auf die Nebennierenrinde auswirken. Der gleichartige Effekt der Tuber- und Hypophysenstiellaesionen würde zunächst auf eine über die Hypophyse geleitete Wirkung hindeuten. Wie aber erklärt sich dann das Ausbleiben des Effekts nach Hypophysektomie und sein Auftreten nach Laesionen in der Gegend und dorsal vom Nucleus interpeduncularis, also in einem Gebiet, wo viele vom Hypothalamus absteigende Fasersysteme durchtreten. Ersterer Umstand wäre noch einfach dadurch zu erklären, dass die Hypophysenstieldurchtrennung nur eine Teilfunction der Hypophyse stört, z. B. Erhöhung der ACTH Produktion und Verminderung der gonadotropen und thyreotropen Funktion, womit die Entfernung des ganzen Organs, nicht verglichen werden kann. Die Auslösung des Effekts durch ventrale Mittelhirnherde spricht für die Rolle eines absteigenden oder aufsteigenden nervösen Mechanismus. Wird also der Effekt auf zwei getrennten Wegen — über die Hypophyse und den nervösen Weg — ausgelöst? Oder kann ein einheitlicher Weg der Richtung Hypophyse — Hypophysenstiel — Tuber — absteigende Systeme oder umgekehrt angenommen werden? Erstere Möglichkeit ist nicht glatt von der Hand zu weisen. Insbesondere neuere Beobachtungen (*Bodian* und *Maren*) (2) deuten auf einen von dem Vorderlappen der Hypophyse auf bestimmte Hypothalamuskern aus-

geübten trophischen Einfluss. Neuere Untersuchungen von *Nowakowsky* (6) über Verhinderung der provozierten Ovulation an Kaninchen nach Rückenmarksdurchtrennung scheinen ebenfalls die Möglichkeit anzudeuten, dass der Mechanismus ein teilweise nervöser ist, zu seinem Zustandekommen jedoch ein von dem Hypophysenvorderlappen auf den Hypothalamus ausgeübter Einfluss nötig sei. Befunde von *Weidenmann* (7) über die Verwirrung der Stratifikation der Nebennierenrinde nach Sympathectomie weisen ebenfalls auf die Wichtigkeit der nervösen Zuleitung für den normalen Trophismus der Nebennierenrinde hin. Diese Fragen müssen durch geeignete Versuchsanordnungen schrittweise gelöst werden. Über die ersten Schritte in dieser Richtung werden aus unserem Institute *Szóllósy* und *Halász* demnächst berichten. Immerhin zeigt schon allein die Andeutung der sich aus unseren Befunden erhebenden Probleme, wie wertvoll die Vergrößerung der Kerne der Nebennierenrinde als Indikator für die hypothalamo-hypophysären Mechanismen werden dürfte.

Zum Schlusse möchten wir es jedoch nicht unterlassen kurz den peripherischen Effekt selbst zu analysieren. Aus den empirischen Variationskurven geht klar hervor, dass sich die Vergrößerung der normalerweise zur Regelklasse $K \frac{1}{2}$ von *Jakobj* gehörenden Kerne den Wert des doppelten Volumens annähert, jedoch keinesfalls erreicht ($75 \mu^3 - 128 \mu^3$). Es ist aus dem gesamten Versuchsmaterial auch ersichtlich, dass die Verschiebung meist ohne wesentliche Deformation der Kurve vor sich geht und ihren höchsten Wert schon nach etwa 2 Wochen erreicht. Dieser Höchstwert ist bei den drei Versuchsgruppen (Stiellaesionen—Tuberlaesionen—Mesencephalonlaesionen) von bemerkenswerter Konstanz. Später verschiebt sich die Kurve wieder ohne wesentliche Deformation (bei Tuberlaesionen) auf die ursprüngliche Stelle zurück.

Es kann also weder von einer Verdoppelung des Volumens noch von dem *Hertwigschen* (3) Oberflächenfaktor $\sqrt{2}$ gesprochen werden. Es wäre freilich nicht schwer Zeitpunkte zu finden (8—10 ; 30—40 Tag) bei denen die Kerngrösse sich zur ursprünglichen wie $1 : \sqrt{2}$ verhielte, was natürlich ein offener Trugschluss wäre. Diese Beobachtungen zeigen, dass bei Veränderungen der Kerngrösse den Zeitverhältnissen eine grössere Beachtung als bisher geschenkt werden muss.

Als wahrscheinlichste Erklärung des Kerneffektes muss man natürlich an das allgemeine Adaptationssyndrom denken. Wir konnten allerdings denselben Effekt mit starker Kälteeinwirkung und anhaltender Atemnot nicht auslösen. Auch ist ein so nachhaltiger Effekt an Tieren, die abgesehen von gonadatrophischen und teils thyreoatrophischen Erscheinungen keine Krankheitszeichen aufwiesen, schwer zu erklären. Insbesondere da die Tiere zum Teil Laesionen hatten (Hypophysenstiellaesionen), die nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen gerade die Überleitung »stressorischer« Effekte vom Nervensystem auf die Hypophyse unmöglich machen sollten.

Zusammenfassung

In der Zona fasciculata der Nebennierenrinde von männlichen Albinoratten bilden die Zellkerne bezüglich ihres Volumens eine einzige Regelklasse ($K \frac{1}{2}$) mit normaler Verteilung.

Nach Unterbrechung des Hypophysenstieles, Laesion der medioventralen Tuber cinereum Kerne, sowie Laesionsherden im ventralen-vorderen Teil des Mittelhirns tritt eine Vergrößerung der Zellkerne ein, die nach 2 Wochen ihren Höhepunkt erreicht und bei Tuberlaesionen in etwa 3 Monaten wieder zurückfällt. Die Vergrößerung nähert den Wert der Verdoppelungsklasse ($K 1$) an, erreicht ihn jedoch nicht.

Nach Hypophysectomie tritt eine geringe Schrumpfung der Kerne ein.

Nach Laesionen der Lateralen Tuberkerne, der supra- und praeoptischen Kerne, sowie der Corpora mamillaria ist keine Vergrößerung der Zellkerne der Zona fasciculata zu beobachten.

Der beobachtete Effekt kann vorerst noch nicht erklärt werden, wird aber als wertvoller quantitativ zu handhabender histologischer Indikator für hypothalamo-hypophysäre Steuerungsmechanismen gewertet. Ein Zusammenhang des Effektes mit hypothalamischer Hodenatrophie ist als wahrscheinlich anzunehmen.

LITERATUR

1. *Bakay L.* : (1942.) Über den Zusammenhang zwischen der Hypophyse und den Nebennieren. Pflügers Archiv. 245. 734—744.
2. *Bodian, D.—Maren, T. H.* : (1951.) The effect of neuro- and adenohypophysectomy on retrograde degeneration in hypothalamic nuclei of the rat. Journ. of comp. Neurol. 94. 485—504.
3. *Hertwig, G.* : (1938.) Abweichungen von dem Verdoppelungswachstum der Zellkerne und ihre Deutung. Anat. Anzeiger. 87. Ergänzungsheft 65—73.
4. *Jacobj, W.* : (1935.) Die Zellkerngrösse beim Menschen. Ein Beitrag zur quantitativen Cytologie. Zeitschrift f. mikr. anat. Forsch. 38. 161—218.
5. *Krieg, W.* : (1932.) The hypothalamus of the albino rat. Journ. of Comp. Neurol. 55. 19.
6. *Nowakowsky* : (1950.) Zur Auslösung der Ovulation durch elektrische Reizung des Hypothalamus beim Kaninchen und ihre Beeinflussung durch Rückenmarksdurchschneidung. Acta Neurovegetativa. Band I. Heft 1—2. 13—39.
7. *Weidenmann, W.* : (1951.) Beziehung zwischen Nebennieren und Keimdrüsen. Anat. Anzeiger. 98. 200—207.

ВЛИЯНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГИПОТАЛАМУСА НА ИЗМЕНЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ЯДЕР КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Т. Фюлеп

Резюме

Ядра клеток коры надпочечников самцов крыс альбиносов имеют в отношении своей кубатуры определенный класс ($K \frac{1}{2}$) и показывают нормальное распределение.

При гипофизе проявляется увеличение ядер средневентрального серого бугра а также после повреждений вентрального переднего среднего мозга, увеличение ядер клеток, которое через две недели достигает максимума, а при повреждении бугра происходит инволюция приблизительно через три месяца. Величина этих разрастаний приближается к двойному классу ($K 1$), однако, она его не достигает.

После удаления гипофиза происходит в весьма незначительной степени сморщивание ядер.

После повреждений ядер бокового бугра, supra и praeopticus ядер, а также и сопрога mamillaria увеличение ядер зоны fasciculata не наблюдалось.

Наблюденный эффект нельзя еще объяснить, но его весьма хорошо можно использовать в качестве ценного явного гистологического индикатора гипоталамическо — гипофизарных расстройств. По всей вероятности можно предполагать связь между этим эффектом с гипоталамической атрофией яичка.