

EINFLUSS PERIPHERISCHER DENERVATION AUF DEN HYPOTHALAMISCHEN KERNVERGRÖßERUNGSEFFEKT DER ZONA FASCICULATA DER NEBENNIERENRINDE

Béla Halász und László Szöllössi

(Eingegangen am 20. März 1952)

I. Einleitung

Vor kurzem berichtete aus unserem Institut in dieser Zeitschrift *T. Fülöp* [2.] über einen durch experimentelle Zerstörungsherde des Hypothalamus hervorgerufenen eigentümlichen Vergrößerungseffekt der Zellkerne, insbesondere in den äusseren Schichten der Zona fasciculata der Nebenniere von Albinoratten. Die Vergrößerung der Zellkerne folgte weder dem Gesetz des Verdoppelungswachstums, noch jenem des Wachstumsverhältnisses $1 : \sqrt{2}$ der Kernvolumina.

Aus der Tatsache, dass derselbe Effekt nicht nur durch Zerstörungsherde der Tuberalregion, sondern auch durch solche des Mittelhirnes hervorgerufen werden konnte, glaubten wir darauf schliessen zu müssen, dass bei diesem Effekt ein absteigender nervöser Leitungsmechanismus eine Rolle spielen dürfte. Vorliegende Untersuchungen setzen es sich zum Ziele dieser Frage durch Prüfung des Einflusses der peripherischen Denervation der Nebenniere auf die Auslösbarkeit dieses Effektes nachzugehen.

II. Untersuchungsmaterial und Technik

Zu den Untersuchungen dienten ausgewachsene männliche Albinoratten eines seit vielen Jahren in unserem Institute gezüchteten Stammes deren Kernvolumina seit Jahren unter ständiger Kontrolle standen und auf Witterung und jahreszeitliche Einflüsse nur unbedeutend reagierten.

Bei diesen Tieren wurden an einer Seite die Nn. splanchnici und der obere Teil des lumbalen Grenzstranges entfernt. Nach den in unserem Institute durch *T. Kiss* (6) ausgeführten Untersuchungen wird durch diesen Eingriff die praeganglionäre und sehr reiche sensorische Innervation der Nebenniere vollkommen unterbrochen, nicht aber die postganglionär sympathische Innervation, die teils durch das Ggl. coeliacum, teils durch die lokalen und inneren Ganglienzellen der Nebenniere erfolgt. — 7 Tage nach diesem Eingriff wurden mittels der *Horsley—Clarke* Technik kleine Zerstörungsherde in der Tuberalregion angelegt. Die Tiere wurden in verschiedenen Zeitabschnitten nach Anlegen der hypothalamischen Zerstörungsherde getötet und beide Nebennieren zu variationsstatistischen Auswertung der Kerngrösse in der Zona fasciculata aufgearbeitet. (Weitere Einzelheiten der Technik siehe bei *Fülöp* (2).)

Anstatt wie bisher an der Abszisse einfach die Kerndurchmesser in willkürlichen Klassen anzugeben, wie es in unserem Institute bisher üblich war, übernahmen wir die wesentlich verbesserte Methode von *Hintzsche* (4), mit Berechnung des Kernvolumens nach der Formel des Rotationsellipsoids und Aufnahme der Logarithmen der Kernvolumina auf der Abszisse, wodurch der geometrische Anstieg der Klassenabstände in einen linearen mit gleichbleibenden Klassen-

abständen umgewandelt wird. Auch die Kernklassen wurden nicht willkürlich angenommen, sondern nach *Hintzsche* für die Normalkontrollen berechnet. — Es wurden stets 200 Kerne aus verschiedenen Teilen der *Zona fasciculata* aufgenommen.

Die Lage der Laesionsherde wurde an Schnittserien des Hypothalamus festgestellt. Die untersuchten Fälle wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

1. Normalkontrollen: 5 männliche Albinoratten, die unter gleichen Bedingungen wie die Operierten gehalten und gleichzeitig getötet und aufgearbeitet wurden. Dies war insbesondere auch zwecks Kontrolle der histologischen Technik von Wichtigkeit, da auch unbedeutende Fehler des Einbettungsverfahrens (Zelloidin-Paraffin Einbettung) schwere Irrtümer hervorrufen können.

2. Denervationskontrollen: 6 männliche Albinoratten deren eine Nebenniere denerviert wurde, ohne Hypothalamuslaesion. Lebenszeit nach der Denervation, wie bei den Hauptversuchstieren.

3. Hauptversuchstiere: 6 Tiere mit Denervation der einen Nebenniere und beiderseitige Laesionsherde in der Tuberalregion. Lebensdauer 11—21 Tage nach der Hypothalamuslaesion.

4. ACTH Verabreichung: 2 Versuchsserien, denen während 3 Tage bzw. 4 Wochen nach einseitiger Denervation der Nebennieren täglich 2,5 mgr bzw. 0,25 mgr ACTH Richter verabreicht wurden.

III. Versuchsergebnisse

Die Variationskurven der Normalkontrollen zeigen ein überaus einheitliches Verhalten. Die Regelklasse entspricht der von *Jacobj* [5.] angegebenen Klasse $K \frac{1}{2}$ bei $75 \mu^3$ (das empirisch gewonnene Mittelvolumen ist $74,3 \mu^3$). In die beiden angrenzenden Klassen entfällt nur ein ganz geringer Prozentsatz der Kerne. Der Verlauf der Kurve entspricht einer normalen Variationskurve. Dass unsere Variationskurven von jenen *T. Fülöp's* abweichen, ist lediglich eine Folge des veränderten Auswertungsverfahrens (Abb. 1).

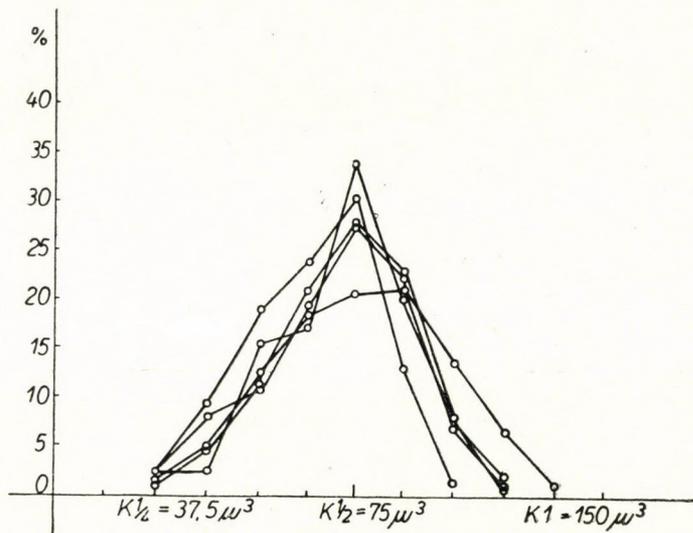


Abb. 1. Logarithmische Darstellung der Kernvolumina der *Zona fasciculata* normaler ausgewachsener männlicher Albinoratten. Kernklassen und Zwischenklassen $K \cdot \frac{1}{4} = 37,5$: 44,5; 53; 63; $K \cdot \frac{1}{2} = 75$: 89; 106; 126; $K \cdot 1 = 150 \mu^3$. Klassengrenzen: 34,2; 41; 48,7; 57,7; 68,7 82; 97,5; 115,5; 137; $164 \mu^3$

Tabelle I.

Kernvolumina der Zona fasciculata der Denervationskontrollen. Die fettgedruckten Zahlen deuten die Häufigkeitsmaxima an. Eine verwertbare Abweichung von der Norm ist nicht nachzuweisen.

Denervationskontrollen

Postop. Lebensdauer	Seite	Kernvolumina in μ^3										
		K. 1/4				K. 1/2				K. 1		
		37,5	44,5	53,0	63,0	75,0	89,0	106	126	150	178	
in Prozent												
8 Tag	Den.	2,0	5,0	14,5	22,0	21,0	22,0	11,5	1,5			
	Norm.	1,5	8,0	14,5	19,0	24,5	22,5	6,5	3,0	0,5		
20 Tag	Den.		8,5	18,5	40,0	22,0	9,5	1,5				
	Norm.	2,5	9,5	19,0	24,0	30,5	13,0	1,5				
21 Tag	Den.	1,5	1,5	4,5	20,0	27,0	28,0	16,0	1,5			
	Norm.	3,0	4,0	6,0	22,0	34,0	16,0	11,0	2,0	1,0	1,0	
28 Tag	Den.		1,0	3,0	12,0	30,0	32,5	17,0	4,5			
	Norm.		1,0	3,5	16,0	26,0	42,0	11,0	0,5			
31 Tag	Den.	2,0	3,5	8,0	23,0	29,5	23,0	7,0	2,5	1,0	0,5	
	Norm.	2,5	3,0	7,0	9,5	28,0	23,0	15,0	9,0	2,5	0,5	
33 Tag	Den.	1,5	4,5	14,5	19,5	31,5	21,5	5,0	2,0			
	Norm.	2,5	6,0	15,0	17,5	28,0	22,0	6,5	1,5	0,5	0,5	

*

* Regelklasse.

Die Denervationskontrollen (Tabelle I.) zeigen allerdings kein so einheitliches Verhalten, wie die Normalfälle, doch findet man ebensoviele Abweichungen in der Richtung der grösseren, wie auch der kleineren Kerne. Dies mag auf einer Störung der Durchblutungsverhältnisse, oder auf unmittelbaren Schädigungen durch die Operation beruhen. Jedenfalls hat die Denervation allein keinen einheitlichen Einfluss auf die Kernvolumina der Zona fasciculata. Die Verhältnisse normalisieren sich weitgehend nach 4 Wochen.

Bei den Tieren des Hauptversuches (Denervation+Tuberculaesion) zeigte sich eine ganz eindeutige Verschiebung der Kernvolumina der nicht denervierten Nebenniere nach den grösseren Kernen (Abb. 2.). Die Verschiebungen sind allerdings nicht so weitgehend wie bei den Untersuchungen von Fülöp, was ebenfalls auf die Änderung der graphischen Darstellung zurückzuführen ist. Die Signifikanz der Veränderung an der nicht denervierten Seite gegenüber den Kernverhältnissen der Normalfälle beträgt 8,2.

Eigentümlicherweise tritt an der denervierten Seite eine ganz entgegengesetzte Verschiebung der Kernvolumina nach links, d. h. nach der Seite der kleineren Kerne, ein (Abb. 3.). Die Signifikanz der Verschiebung der Kernvolu-

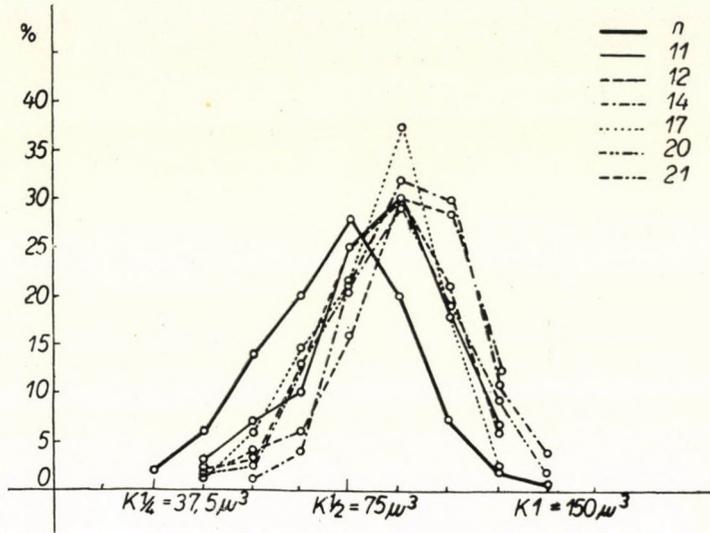


Abb. 2. Logarithmische Darstellung der Kernvolumina der Zona fasciculata von 6 Tieren mit einseitig entnervter Nebenniere und 3—5 Tage nachfolgender beiderseitiger Tuberkulose. Die Zahlangaben der Einzelkurven entsprechen der Lebensdauer der Tiere in Tagen nach der Tuberkulose. Die dick ausgezogene Kurve entspricht der Durchschnittskurve der Normalkontrollen. Seite mit intakter Innervation. Kernvergrößerungseffekt ausgelöst

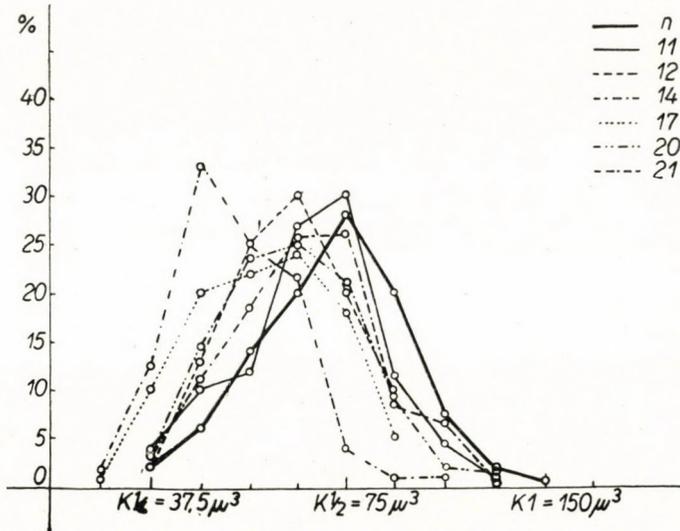


Abb. 3. Wie Abb. 2. Denervierte Seite. Verminderung des Kernvolumens

mina nach links ist gegenüber den Normalfällen 5,6. Die Verschiebung der Kernverhältnisse ist also bei den nicht denervierten Fällen stärker, als bei den Denervierten. Die signifikante Differenz der denervierten und nicht denervierten Seiten gegeneinander beträgt 14,4.

Bei den Versuchsserien mit ACTH Verabreichung konnte, wenn auch nicht das Gleiche, und mit viel geringerer Konstanz, Ähnliches beobachtet werden. Wie es aus Tabelle II. hervorgeht, kann ein Monat nach einseitiger Nebennierendenervation mittels 0,25 mgr ACTH täglich innerhalb 2—5 Tagen an der normalen Seite eine Vergrößerung der Kerne der Zona fasciculata hervorgerufen werden (Abb. 4.), wogegen an der denervierten Seite in 2 von 4 Fällen die Kernvolumina kleiner wurden, sich also ebenso verhielten, wie bei den Tuberlaesionen (Abb. 5.). Bei grösseren ACTH Dosen (2,5 mgr täglich) und nach kürzerer Zeitdauer nach der Denervation sind die Kerne an beiden Seiten stark vergrössert (Tabelle II.); wir gewannen aber aus einer Zahl weiterer hier nicht im einzelnen dargestellter Versuche den Eindruck, dass die Vergrößerung der Zellkerne nach 10 Tagen zurückgeht, und dass die Reaktion der denervierten Seite gegenüber der Normalen zeitlich zurückbleibt.

IV. Besprechung der Befunde

Diese Befunde sprechen entschieden gegen unsere frühere Annahme nämlich dass der Kernvergrößerungseffekt der Zona fasciculata nach Hypothalamuslaesionen durch einen absteigenden nervösen Mechanismus hervorgerufen sein dürfte. In diesem Falle könnte man nämlich erwarten, dass die Entnervung der Nebenniere den Effekt selbst hervorruft, oder sein Zustandekommen verhindert. Wie wir sahen wird der Effekt weder durch die Entnervung hervorgerufen, noch sein Zustandekommen verhindert, sondern der Effekt ist entgegengesetzt. Diese Tatsache liesse sich viel eher mit einer humoralen Wirkung erklären, die sich auf die mit Nerven normal versorgte und auf die entnervte Nebennierenrinde in umgekehrtem Sinne auswirkt.

Dürfte man die auf die verschiedensten Belastungen des Organismus eintretenden Vergrößerungen der Nebenniere ohne weiteres mit dem Kernvergrößerungseffekt der Rinde gleichsetzen, so wäre er sehr einfach als Teilerrscheinung des Adaptationsmechanismus im Sinne von *Selye* zu erklären. Wie es schon von *Fülöp* erwähnt worden ist, ist der Effekt keine allgemeine Folge von diencephalen Laesionen, sondern tritt lediglich nach tuberalen und gewissen mesencephalen Herden auf. Auch mittels langdauernden schweren Belastungen des Organismus, z. B. künstlich durch Verengung der Trachea während mehreren Tagen aufrechterhaltene Atemnot, konnten wir den Kernvergrößerungseffekt der Zona fasciculata nicht hervorrufen.

Unsere Versuche mit Verabreichung von ACTH zeigen einerseits, dass unter bestimmten Verhältnissen die nach Tuberlaesionen hervorgerufenen

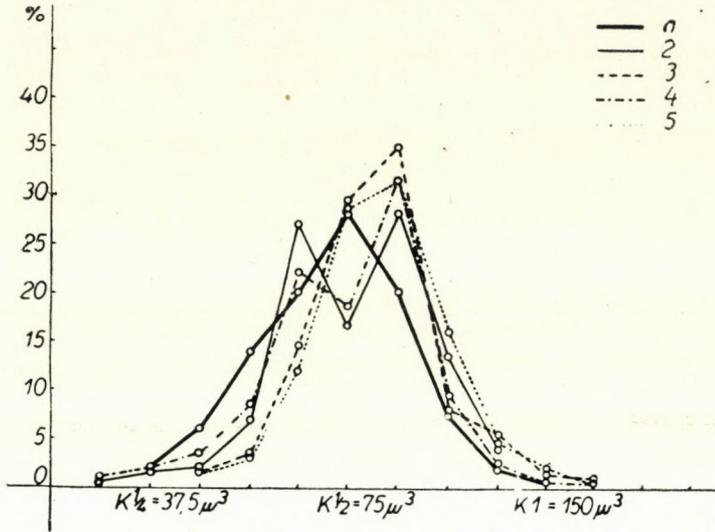


Abb. 4. Logarithmische Darstellung der Kernvolumina in der Zona fasciculata nach täglicher Verabreichung von 0,25 mgr ACTH. Normale Seite. Die für die verschiedenen Kurvenlinien angegebenen Zahlen entsprechen der Dauer der ACTH Behandlung in Tagen

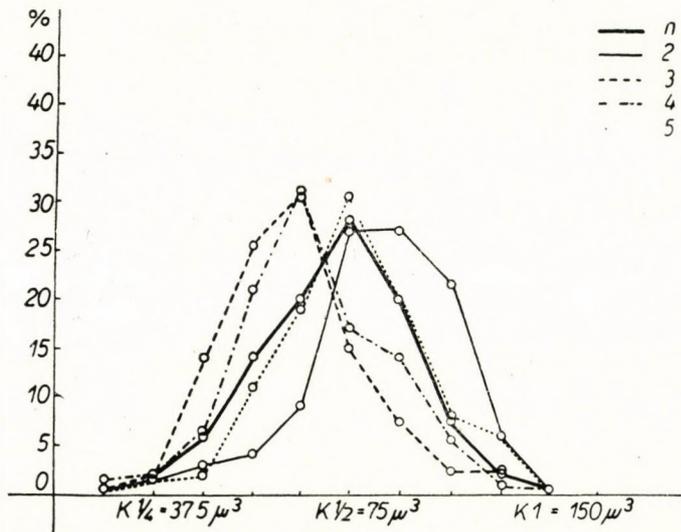


Abb. 5. Wie Abb. 4. Denervierte Seite. Denervation 28 Tage vor Beginn der ACTH Behandlung

Tabelle II.

Kerngrößen in der Zona fasciculata nach Verabreichung von ACTH.

0,25 mgr ACTH täglich

Denervierte Seite

ACTH Verabreichung in Tagen	Kernvolumina in μ^3										
	K. 1/4				K. 1/2				K. 1		
	37,5	44,5	53,0	63,0	75,0	89,0	106	126	150	178	212
	in Prozent										
2	2,0	3,0	4,0	9,0	27,0	27,0	21,5	6,0	0,5	—	—
3	2,5	14,0	25,5	30,5	15,0	7,5	2,5	2,5	—	—	—
4	3,5	6,5	21,0	31,0	17,0	14,0	5,5	1,0	0,5	—	—
5	2,0	2,0	12,0	19,0*	30,5	20,0	8,0	6,0	0,5	—	—

Normale Seite

ACTH Verabreichung in Tagen	Kernvolumina in μ^3										
	K. 1/4				K. 1/2				K. 1		
	37,5	44,5	53,0	63,0	75,0	89,0	106	126	150	178	212
	in Prozent										
2	2,0	2,0	7,0	27,0	16,5	28,0	13,5	4,0	—	—	—
3	—	1,5	3,5	14,5	29,5	35,0	8,0	5,5	1,5	1,0	—
4	3,0	3,5	8,5	22,0	18,5	31,5	9,5	2,5	0,5	0,5	—
5	—	2,0	3,0	12,0*	28,5	31,5	16,0	4,5	2,0	0,5	—

2,5 mgr ACTH täglich

Denervierte Seite

ACTH Verabreichung in Tagen	Kernvolumina in μ^3										
	K. 1/4				K. 1/2				K. 1		
	37,5	44,5	53,0	63,0	75,0	89,0	106	126	150	178	212
	in Prozent										
3	0,5	3,5	16,0	25,0	19,5	17,0	15,5	2,0	1,0	—	—
8	1,0	3,5	8,0	12,0	9,0	13,0	24,5	19,0	5,5	2,5	2,0
10	—	1,5	6,5	15,0	18,5	26,5	16,5	9,5	5,5	0,5	—
10	0,5	2,5	1,0	3,5*	12,5	27,5	35,5	14,0	2,0	0,5	0,5

Normale Seite

ACTH Verabreichung in Tagen	Kernvolumina in μ^3										
	K. 1/4				K. 1/2			K. 1			
	37,5	44,5	53,0	63,0	75,0	89,0	106	126	150	178	212
	in Prozent										
3	1,0	2,5	10,0	15,0	19,5	27,0	20,5	3,0	1,5	—	—
8	1,0	1,5	3,0	6,5	10,5	12,0	15,0	24,5	18,5	6,0	1,5
10	0,5	1,5	3,0	11,0	22,5	32,0	17,0	8,0	3,0	1,0	0,5
10	—	1,5	12,0	10,5*	34,0	27,0	11,0	3,5	0,5	—	—

* Regelklasse.

Veränderungen reproduziert werden können. Bei grösseren ACTH Dosen vergrössern sich die Kernvolumina an beiden Seiten. Der Vergrösserungseffekt geht bei regelmässiger Verabreichung von ACTH nach 10—15 Tagen zurück. Die denervierte Seite bleibt gegenüber der normalen zeitlich sowohl bei der Kernvergrösserung als auch bei seinem Rückgang zurück.

Was erklärt aber das Kleinwerden der Kerne an der denervierten Seite nach Tuberculaesionen? Unser bisheriges Versuchsmaterial gestattet uns keine Schlüsse zu ziehen. Als Arbeitshypothese kann man annehmen, dass es vor der Vergrösserungsphase der Zellkerne eine kurze Phase der Verkleinerung derselben gibt, die an der denervierten Seite länger anhält. Darauf weisen vor allen Dingen auch die ACTH Versuche hin.

Der Kernvergrösserungseffekt der Nebennierenrinde nach Tuberculaesionen muss demnach als Folge einer ziemlich andauernden (vgl. *Fülöp*), vermehrten ACTH Produktion und Ausschüttung sein, der für Tuberculaesionen und gewisse vordere Mittelhirnherde spezifisch ist, da anderwertige Gehirnelaesionen denselben Effekt nicht hervorbringen (*Fülöp*). Diese Möglichkeit ist von grosser Wichtigkeit in Bezug auf die verschiedenen Erscheinungen nach Laesionen des Tuber cinereum. Z. B. kann die Verhinderung des anaphylaktischen Schocks (*Filipp-Szentiványi-Mess* [1.]) durch eine Aktivierung der Nebennierenrinde erklärt werden. (Vgl. auch die Verminderung des anaphylaktischen Schocks durch chronisch verabreichtes ACTH. *Herxheimer und Rosa* [3.]

Die Veränderungen der Kerngrösse der Zona fasciculata nach ACTH Verabreichung müssen auf breiterer Basis weiter erforscht werden.

Zusammenfassung

Experimentell hervorgerufene Laesionsherde im Tuber cinereum rufen einen mit variationsstatistischen Untersuchungsmethoden nachweisbaren Vergrösserungseffekt des Kernvolumens in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde von Albinoratten hervor.

An der Nebenniere mit vorheriger Unterbrechung der praeganglionären und sensiblen Nerven kommt der Effekt nicht zustande, sondern es entwickelt sich im Gegenteil nach Tuberculaesionen an der entnervten Seite eine Verringerung der Kernvolumina, die durch die Denervation allein nicht hervorgerufen wird.

Mittels während 2—5 Tagen täglich verabreichten 0,25 mgr ACTH kann ein ähnlicher Effekt hervorgerufen werden.

Der Kernvergrößerungseffekt der Zona fasciculata nach Laesionen des Tuber cinereum muss demnach auf einer ziemlich langdauernden, vermehrten Ausschüttung von adrenalcorticotropem Hormon durch die Hypophyse beruhen.

LITERATUR

1. *Filipp, G.—Szentiványi, A.—Mess, B.* : (1952) Anaphylaxis and the nervous system. *Acta Medica* **2**, 163—173.
2. *Fülöp, T.* : (1952) Veränderungen der Kerngrösse in der Nebennierenrinde nach Hypothalamus-laesionen. *Acta Morphologica* **1**, 41—49.
3. *Herxheimer, H. and Rosa, L.* : (1952) The action of cortisone in the anaphylactic shock of the guinea-pig. *Journ. of Phys.* **118**, 2. 7 P.
4. *Hintzsche, Zit. nach Arnold, A.* : (1951) Beitrag zur quantitativen Histologie des Alloxandiabetes der Albinoratte : die Kerngrößen der Inselzellen. *Acta Anatomica* **12**, 396—428.
5. *Jacobj, W.* : (1935) Die Zellkerngrösse beim Menschen. Ein Betrag zur quantitativen Cytologie. *Zeitschrift f. mikr. anat. Forsch.* **38**, 161—218.
6. *Kiss, T.* : (1951) Experimentell-morphologische Analyse der Nebenniereninnervation. *Acta Anatomica* **13**, 81—89.

ВЛИЯНИЕ ПРЕАНГЛИОНАРНОЙ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ НА УВЕЛИЧИВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ЯДЕР ВО ФАСЦИКУЛЯРНОЙ ЗОНЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ВЫЗВАННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОДБУГРОВОЙ ОБЛАСТИ

Б. Халас и Л. Селеш

Резюме

Экспериментальное очаговое повреждение серого бугра вызывает во фасцикулярной зоне надпочечников белых крыс увеличение объема клеточных ядер, устанавливаемое методом вариации ядер. Подобное действие не удается вызвать путем большой нагрузки животного (например одышка, в течение 5 дней).

После предварительной перерезки преанглионарных и чувствительных нервных волокон надпочечника упомянутое действие повреждения серого бугра не наблюдается, наоборот на денервированной стороне объем ядер уменьшается; это уменьшение под влиянием одной лишь денервации не наблюдается. Последнее явление говорит за то что увеличение клеточных ядер развивается гуморальным путем.