

KERNVOLUMINA DER SCHILDDRÜSE ALS MASSSTAB FÜR DIE THYREOTROPHE AKTIVITÄT DES HYPOPHYSENVORDERLAPPENS

B. Mess

(Eingegangen am 19. Januar 1954)

I. Einleitung

Im Jahre 1950 habe ich [4] über Veränderungen der Kernvolumina der Schilddrüse nach Verabreichung von Methylthiouracil berichtet. Schon 24 Stunden nach Verabreichung war eine deutliche Schwellung der Zellkerne zu beobachten, die erst nach langdauernder Thiouracilbehandlung (5–7 Monate) wahrscheinlich als Zeichen einer Erschöpfung der Zellen einer Kernpyknose Raum gibt. Ludwig [3] gelangte unabhängig (im Jahre 1951) zu demselben Ergebnis. Da in den letzten Jahren kernvariationsstatistische Untersuchungen an innersekretorischen Organen vielfach mit Erfolg zur Beurteilung des Funktionszustandes der Epithelien angewandt werden, scheint es uns angebracht, unser über die Kernverhältnisse der Schilddrüsen seit Jahren gesammeltes Material zusammenfassend kurz darzustellen.

II. Untersuchungsmaterial und Technik

Die Untersuchungen wurden an erwachsenen Albinoratten beiden Geschlechts ausgeführt. Das Versuchsmaterial kann in zwei grössere Gruppen gesondert werden.

1. *Einwirkungen oder Zustände, die erwartungsgemäss eine erhöhte thyreotrophe Aktivität des Vorderlappens verursachen bzw. den Gehalt des Blutes an thyreotropen Substanzen erhöhen.*

- a) Von aussen zugeführtes thyreotropes Hormon,
- b) Frühling,
- c) Kälte,
- d) Verabreichung von Methylthiouracil,
- e) Spontane strumigene Faktoren.

2. *Einwirkungen, die erwartungsgemäss einen verminderten Blutspiegel an thyreotropen Substanzen verursachen.*

- a) Hypophysektomie,
- b) Verabreichung von Thyroxin,
- c) Hypophysenstiel-Unterbrechung (Horsley–Clarke-Methodik).

Zeitdauer der Behandlung und Mengen der verabreichten Stoffe bzw. die näheren Versuchsbedingungen, werden bei der Beschreibung der einzelnen Versuchsgruppen angegeben. Die Tiere wurden mit Leuchtgas und Ausblutung getötet, die Schilddrüsen in Heidenhain's »Susac« fixiert und nach Apáthy in Zelloidin-Paraffin eingebettet, welche Methode die kleinstmögliche Schrumpfung der Gewebe sichert. Schnitte von 5 μ Dicke wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt und nach der Methode von Jacoby [2] kernvariationsstatistisch ausgewertet. Es wurden von jedem Tier 200 Kerne gemessen.

Die Konstanz der Kerngrösse und damit auch die Zuverlässigkeit der Methode wird durch die weitgehende Übereinstimmung der von Kontrolltieren verschiedenen Geschlechts gewonnenen Variationskurven illustriert. Es war unmöglich, mehr Fälle auf einer Abbildung darzustellen, da die sich weitgehend deckenden Kurven die Abbildung unübersichtlich machen würden (Abb. 1). Die auf den Abbildungen 2—5 dick ausgezogenen Kurven entsprechen einer aus sämtlichen Kontrollfällen ermittelten Durchschnittskurve.

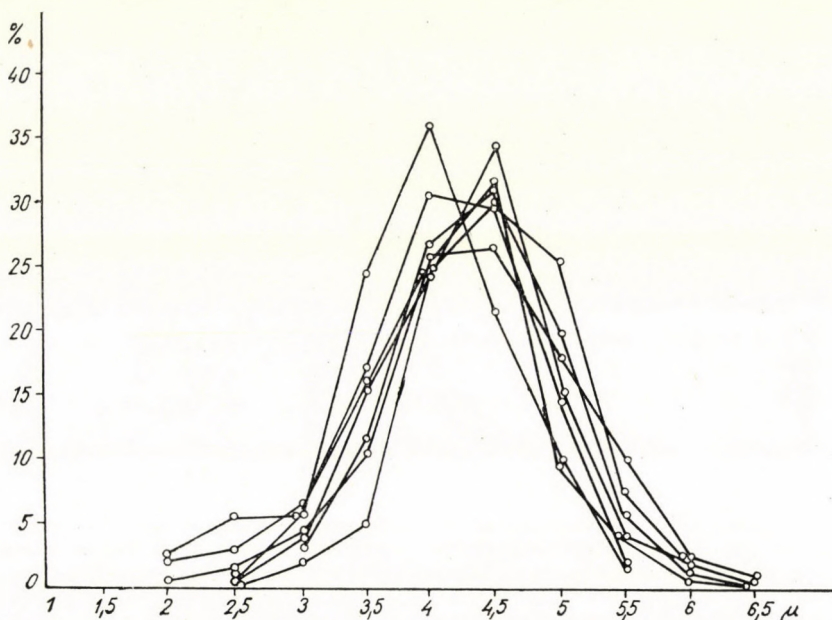


Abb. 1. Empirische Variationskurven der Kernvolumina in der Schilddrüse normaler Albino-Ratten. An der Abszisse sind die Kerndurchmesser in μ in linearen Abständen aufgetragen.

III. Beschreibung der Befunde

1. Erwartungsgemäss erhöhte thyreotrope Aktivität des Vorderlappens

a) *Zufuhr thyreotropen Hormons.* Einer Gruppe von 5 Ratten wurden auf 15 Tage verteilt die Rohextrakte von 3 Rattenhypophysen verabreicht. Die Kerne zeigten eine deutliche Schwellung (Abb. 2). Dasselbe konnten wir bei Verabreichung von im Handel befindlichen gereinigten Präparaten an frisch geschlüpften Hühnchen beobachten.

b) *Frühlingsveränderungen der Kerngrösse in der Schilddrüse.* Während die Kernverhältnisse im Laufe des ganzen Jahres ziemlich konstant bleiben, ist während der Monate März und April unabhängig von Alter und Geschlecht eine cca. $0,5 \mu$ betragende Vergrößerung des Zellkerndurchmessers zu verzeichnen. Dies hängt offenbar mit der im Frühling allgemein beobachteten »hormonalen Krise« zusammen und deutet auf eine erhöhte Sekretion des thyreotropen Hormons.

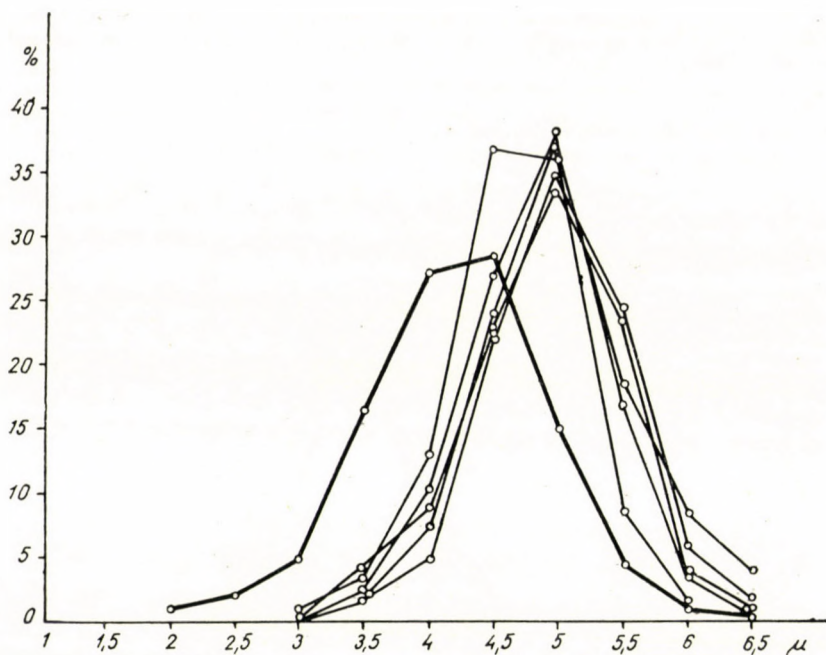


Abb. 2. Empirische Variationskurven der Schilddrüsenkernvolumina von Albinoratten, denen die Rohextrakte von je 3 Rattenhypophysen verabreicht worden sind. Die dick ausgezogene Kurve entspricht der Durchschnittskurve der Normalkontrollen

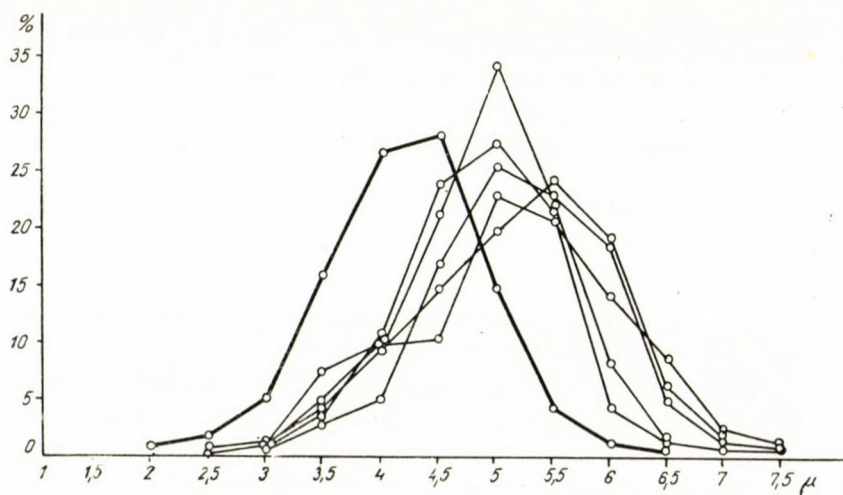


Abb. 3. Empirische Variationskurven der Schilddrüsenkernvolumina von Albinoratten, die 6 Tage im Kühlschrank (+4°C) gehalten wurden. Die dick ausgezogene Kurve entspricht dem Durchschnitt der Kontrollen

c) *Kälteeinwirkung*. Eine Gruppe von Albinoratten wurde für 6 Tage von der durchschnittlich $+18^{\circ}\text{C}$ betragenden Stalltemperatur in einen Kühlschrank von $+4^{\circ}\text{C}$ überführt und nachher getötet. Es war eine Schwellung der Zellkerne von ähnlichem Ausmass wie bei Zufuhr von Vorderlappenextrakt zu verzeichnen (Abb. 3). Bekanntlich mobilisiert niedrige Umgebungstemperatur die Hypophyse zu erhöhter Abgabe des thyreotropen Hormons.

d) *Verabreichung von Thiouracil*. Einer Gruppe von 5 Tieren wurden täglich 100 mg/kg Körpergewicht Methylthiouracil während 1–15 Tagen verabreicht. Die Schwellung der Kerne ist akzentuierter, als bei den vorhergehenden Versuchs-

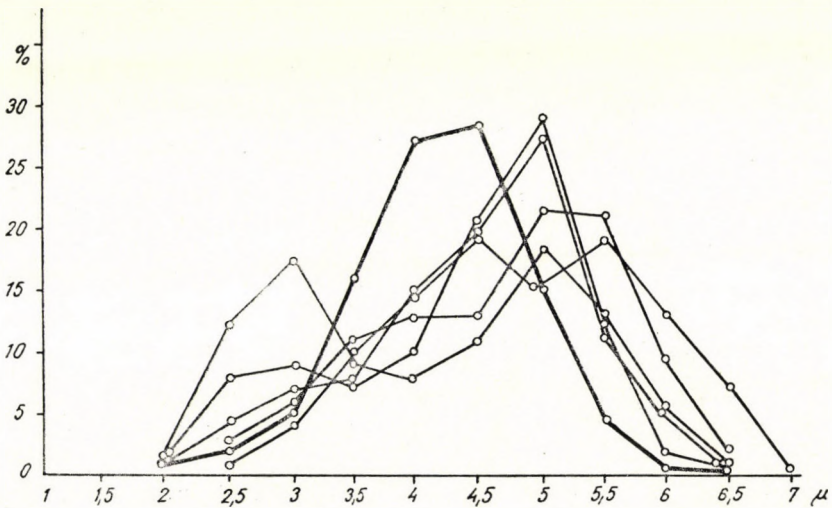


Abb. 4. Empirische Variationskurven der Schilddrüsenkernvolumina von Albinoratten mit spontanen Strumen. Erscheinen pyknotischer Kerne, wie es für chronische Thiouracilbehandlung charakteristisch ist. Die dick ausgezogene Kurve entspricht dem Kontrolldurchschnitt

gruppen, insbesondere sind etliche Riesenkern zu beobachten. Die Masse der Kerne befindet sich jedoch in denselben Volumenklassen wie bei den vorhergehenden Serien. — Die Kernschwellung ist für die akute Thiouracilwirkung charakteristisch, bei mehr chronischer Verabreichung beginnen die Volumina zurückzufallen, und es zeigten sich an der linken Seite der Kurve kleinere Gipfel, die das gehäufte Vorkommen kleiner pyknotischer Kerne andeuten.

e) *Spontane hyperthyreotrophe Strumenbildung*. Wie auch im Schrifttum erwähnt (Halmi [1]), kommt es bei Albinoratten zuweilen zu Strumabildungen, die allem Anschein nach mit einer erhöhten Sekretion des thyreotropen Hormons zusammenhängen und den nach Thiouracilverabreichung entstehenden Veränderungen sehr ähnlich sind. Die Ursache dieser Veränderungen ist meist ungeklärt und vielleicht auch nicht einheitlich (Nahrungsverhältnisse, absoluter oder relativer Jodmangel usw.). In einem seit vielen Jahren unter unserer Beob-

achtung stehenden Stamm kam es zu solchen Veränderungen, die histologisch und auch bezüglich der Kernverhältnisse weitgehend mit dem Bilde der subakuten Thiouracilwirkung übereinstimmen (Abb. 4). Die histologischen Veränderungen lassen sich durch kleine Thyroxingaben (täglich 10 γ) sehr rasch normalisieren, was klar auf ihren hypophysären Auslösungsmechanismus deutet. (Vgl. ähnlichen Befund von Ludwig [3] über Verhinderung der Thiouracilstruma

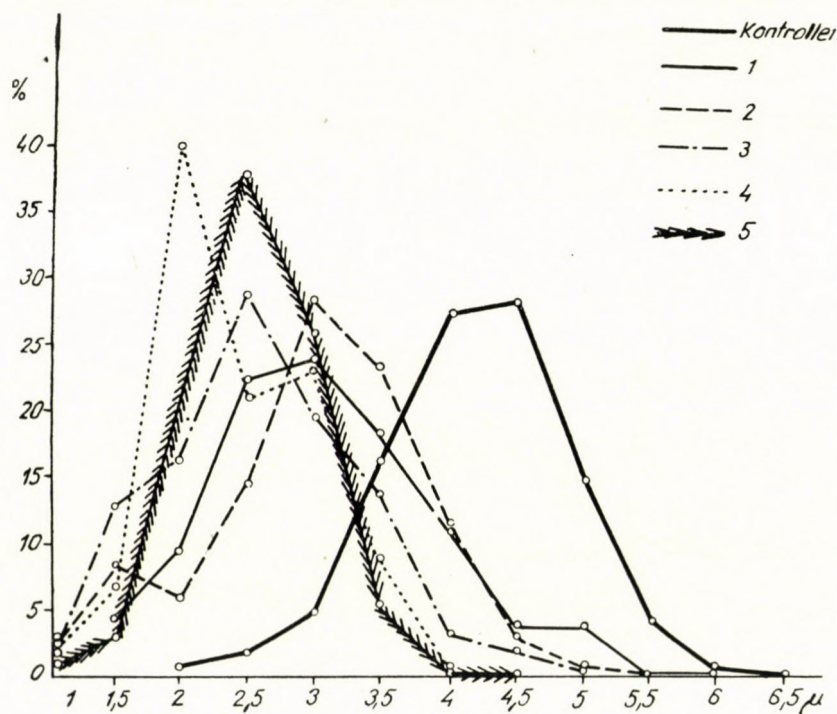


Abb. 5. Empirische Variationskurven der Schilddrüsenkernvolumina nach Hypophysektomie. 1 = 6 Tage; 2 = 10 Tage; 3 = 42 Tage; 4 = 100 Tage; 5 = 120 Tage nach der Hypophysektomie

durch gleichzeitige Verabreichung von Thyroxin.) — In Versuchen, die wir später zu veröffentlichen gedenken, haben wir uns mittels biologischer Titration davon überzeugt, dass die Hypophysen dieser Tiere einen weit übernormalen Gehalt an thyreotropem Hormon enthalten. Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass für alle Einwirkungen und Zustände, bei denen mit einem erhöhten Gehalt des Blutes an thyreotropem Vorderlappenhormon gerechnet werden muss, ein wenigstens anfänglich erhöhtes Kernvolumen in der Schilddrüse charakteristisch ist.

2. Verringerte thyreotrophe Aktivität des Vorderlappens

a) Nach *Hypophysektomie* ist neben dem bekannten inaktiven, kolloidreichem Bild der Schilddrüse eine Verringerung des Kernvolumens zu beobachten. Das Kernvolumen zeigt eine mit der Zeitdauer nach der Hypophysektomie parallel laufende Verringerung und erreicht ihren Mindestwert bei 2μ Kerndurchmesser (Abb. 5).

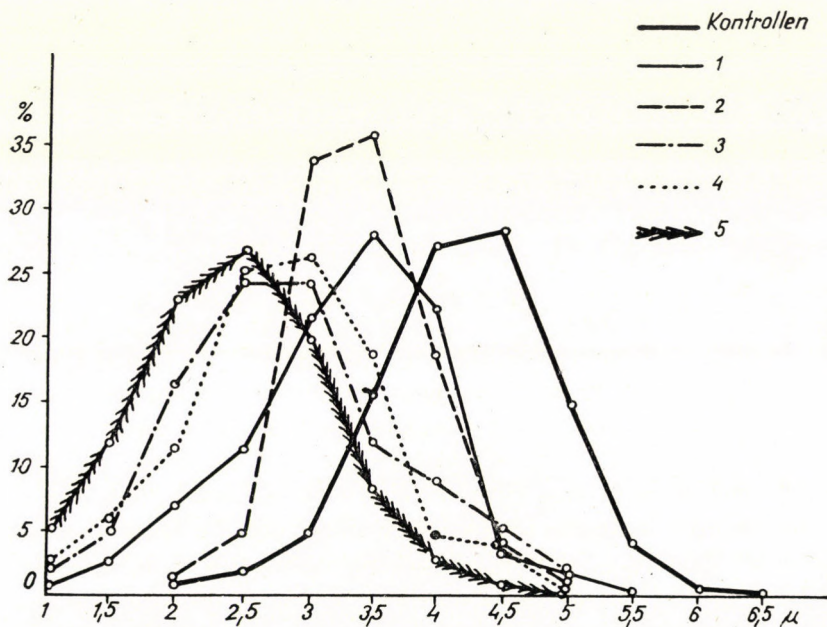


Abb. 6. Empirische Variationskurven der Schilddrüsenkernvolumina nach Thyroxinbehandlung (täglich 10γ). Behandlungsdauer: 1 = 6 Tage; 2 = 10 Tage; 3 = 16 Tage; 4 = 25 Tage; 5 = 40 Tage

b) Nach *Thyroxinverabreichung* ist eine der verabreichten Menge und Zeitdauer der Behandlung proportionelle Verringerung des Kernvolumens zu beobachten (Abb. 6). Die Linksverschiebung der Variationskurven erreicht jedoch in unserer Serie nicht jenen Grad, wie nach Hypophysektomie, hierzu müsste man wahrscheinlich grössere Mengen von Thyroxin und während längerer Zeit verabreichen.

c) *Hypophysenstiellläsionen* und Zerstörungsherde in dem Gebiet der Eminentia medialis tuberi haben oft ein inaktives, jenem nach Hypophysektomie entstehenden ähnliches histologisches Bild der Schilddrüse zur Folge. In solchen Fällen zeigen die Kerne eine ganz ähnliche, wenn auch quantitativ geringere Schrumpfung wie nach Hypophysektomie und Thyroxinverabreichung.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass Einwirkungen, die eine Verringerung des thyreotropen Hormonsekretion nach sich ziehen, eine starke Verringerung des Kernvolumens in der Schilddrüse zur Folge haben.

IV. Besprechung der Befunde

Das histologische Bild der Rattenschilddrüse reagiert bekanntlich sehr empfindlich auf die verschiedensten Umwelteinflüsse und experimentellen Eingriffe. Diese Veränderungen sind jedoch letzten Endes immer nur der Ausdruck einer erhöhten oder verminderten thyreotropen Sekretion des Hypophysenvorderlappens. Mit einer erhöhten Abgabe des thyreotropen Hormons durch den Vorderlappen geht bekanntlich ein Übergang des normalerweise kuboiden Follikelepithels in Zylinderepithel — dessen Höhe auch zur biologischen Titration von thyreotropen Hormonpräparaten verwendet wird [6, 7] —, eine Verringerung und schliesslich Verschwinden des Kolloids, Kleinerwerden der Follikel und manchmal mehrreihiger Epithelbelag einher. Umgekehrt wird eine Verringerung der thyreotropen Hormonsekretion durch eine Vergrösserung der Follikel, Kolloidreichtum und Abflachung des Epithels angezeigt. Diese charakteristischen histologischen Erscheinungen sind in ausgeprägten Fällen auffällig und leicht zu erkennen. Bei wenig ausgeprägten Fällen und wenn aus dem histologischen Bilde auf den Grad der Veränderung geschlossen werden sollte, ist es unmöglich, sich ein objektives Urteil zu bilden. Grosse Schwierigkeiten entstehen vor allem dadurch, dass die Grösse der Follikel und die Höhe des Epithels in verschiedenen Teilen der Schilddrüse auch normalerweise recht verschieden sind; in den Randpartien sind die Follikel meist grösser, als im Zentrum der Drüse. Die Bestimmung der Kerngrösse hat den Vorteil, dass sie eine exakte quantitative Auswertung des histologischen Bildes gestattet, deren Ergebnisse einfach und objektiv miteinander verglichen werden können.

Früher haben wir [4] schon darüber berichtet, dass nach langdauernder Verabreichung von Thiouracil die anfangs vergrösserten Kerne nach 4—5 Monaten zu schrumpfen beginnen und nach 5—7 Monaten sich ein eigentümliches Zellbild mit hyperchromen, pyknotischen Kernen ausbildet, wobei zugleich viele Epithelien gegen das Innere der Follikel abgestossen werden. Ob man diese späten Folgeerscheinungen der Thiouracilbehandlung als Erschöpfungserscheinungen des überstimulierten Schilddrüsenepithels betrachten kann, muss vorderhand dahingestellt bleiben. Es ist jedoch hervorzuheben, dass pyknotische Kerne auch bei den spontanen Strumen (Jodmangel) besonders nach längerem Bestehen vorkommen (Abb. 4). — Anderwärts haben wir auch darüber berichtet [5], dass bei kachektischen Zuständen nach Hypothalamusläsion (vorwiegend Läsion der ventrolateralen Tuberkerne) pyknotische Kernbildungen in der Schilddrüse auftreten. Diese Tiere zeigten im Leben einen vollkommenen Zusammenbruch der Wärmeregulation (Poikilothermie). Bei Kältetod wurden ähnliche histologische Bilder (Kernpyknose und Epitheldesquamation) schon öfters beschrieben. Es ist also vielleicht möglich, dass dieser Erschöpfungszustand des Schilddrüsenepithels auch akut hervorgerufen werden kann. — Diese Frage muss jedoch noch eingehend experimentell bearbeitet werden.

Kernvariationsstatistische Erhebungen an der Rattenschilddrüse sind also dazu geeignet, ein ungefähres qualitatives Bild von der thyreotropen Aktivität

des Vorderlappens zu geben. Ob die Kerngrösse genügend parallel mit der thyreotropen Aktivität des Vorderlappens einhergeht, um unmittelbar quantitative Schlüsse auf die Abgabe thyreotropen Hormons zuzulassen, muss späteren Untersuchungen überlassen werden. Die Ergebnisse der Versuchsserie 2 mit Einwirkungen, die die thyreotrophe Aktivität des Vorderlappens vermindern, sprechen für die Proportionalität der Kerngrösse und thyreotropen Hormonsekretion, ist sie doch am geringsten bei den hypophysektomierten und am grössten bei den stielverletzten Tieren. Vorversuche, die wir mittels Extrakten der Hypophyse von Ratten an frisch geschlüpften Hühnchen ausführten, zeigen, dass zwischen Kerngrösse der Schilddrüse dieser Tiere und dem Ergebnis der biologischen Titration eine weitgehende Proportionalität besteht. Besonders am frisch geschlüpften Hühnchen ist die Proportionalität zwischen Schilddrüsenkerngrösse und verabreichten Mengen thyreotropen Hormons so gesetzmässig, dass sie zur exakteren biologischen Titration von thyreotropen Hormonen verwendet werden kann, wie wir es demnächst in einer weiteren Arbeit zu berichten beabsichtigen.

Zusammenfassung

Die Kerngrösse in der Schilddrüse von Albinoratten wurde variationsstatistisch untersucht und festgestellt, dass

1. von aussen eingeführtes thyreotropes Hormon oder Einwirkungen, die die thyreotrophe Sekretion des Vorderlappens der Hypophyse erhöhen (Kälteeinwirkung, Frühling, Thiouracilverabreichung, Jodmangel), eine Erhöhung des Kernvolumens hervorrufen;

2. eine Verminderung der thyreotropen Hormonsekretion hervorrufende Einwirkungen (Hypophysektomie, Thyroxinverabreichung, Hypophysenstielläsion) eine Verminderung des Kernvolumens zur Folge haben.

3. Die Kernvariationsstatistische Methode scheint dazu geeignet zu sein, gewisse funktionelle Zustände des Vorderlappen - Schilddrüsen - Systems quantitativ histologisch zu beurteilen.

LITERATUR

1. Halmi, N. S.: (1952) The effect of graded doses of thyroxin on the anterior pituitary of hypothyroid male albino rats. *Endocrin.* 112. 18—33.
2. Jacoby, W.: (1935) Die Zellkerngrösse beim Menschen. Ein Beitrag zur quantitativen Cytologie. *Ztschr. mikr. anat. Forsch.* 38. 161—196.
3. Ludwig, K. S.: (1951) Das Zellkernvolumen in der Schilddrüse normaler sowie mit Thiouracil und Thyroxin behandelter Ratten. — *Acta Anat.* 11. 146—161.
4. Mess, B.: (1950): A pajzsmirigy és mellékvese velőállomány összefüggése kísérletes és quantitativ szövegtani vizsgálatok alapján. — *Kisérl. Orvostud.* 2. 218—223. (Ung.)
5. Mess, B.: (1951) Einfluss hypothalamischer Laesionsherde auf die Kerngrösse in der Schilddrüse. — *Acta Morph.* 1. 475—485.
6. Savino, a d'Angelo: (1951) Disappearance rate of exogenous thyreotropin from the blood of normal and hypophysectomized rats. — *Endocrinology* 48. 249—255.
7. Turner C.W., Cupps, P. T.: (1933): The thyreotropic hormone in the pituitary of the albino rat during growth, pregnancy and lactation. — *Endocrinology* 24. 650—655.

ОБЪЕМ ЯДЕР ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ТИРЕОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГОВОГО ПРИДАТКА

В. Мешш

Резюме

Мы исследовали методом вариационной статистики объем ядер щитовидной железы белых крыс при различных функциональных условиях. Все действия или экспериментальные условия, ведущие к повышению тиреотропной активности передней доли гипофиза (весна, холод, введение тироурацила, недостаток иода), также как и введение тиреотропного гормона повели и к увеличению объема ядер щитовидной железы. С другой стороны все факторы ведущие к уменьшению выделения тиреотропного гормона (удаление гипофиза, введение тироксина, повреждение ствола гипофиза) ведут к уменьшению и объема ядер щитовидной железы.

Таким образом из объема ядер щитовидной железы можно сделать известные выводы относительно функционального состояния системы гипофиза и щитовидной железы.