

GEWEBSREAKTIONEN UND FUNKTIONSÄNDERUNGEN DES HYPOPHYSENMITTELLAPPENS DER ALBINORATTE NACH HYPOTHALAMUS- UND HYPOPHYSENSTIELLÄSION

J. HÁMORI

(Eingegangen am 15. Januar, 1959)

Einleitung

Über die nervöse Steuerung der Funktion des Hypophysenmittellappens ist wenig bekannt. Man nimmt jedoch allgemein an, daß der Hypothalamus einen hemmenden Einfluß auf die Sekretion des Melanophorenhormons ausübt. Hierfür spricht einesteils die Beobachtung an Amphibien (ETKIN [2]), daß Unterbrechung des Hypophysenstiels, oder auch Transplantation der Hypophyse eine Ausbreitung der Melanophoren des Tieres hervorruft. Gleichzeitig wurde auch eine Hypertrophie des Mittellappens beobachtet. — Auch an Säugern, vornehmlich der Albinoratte wird vielfach von einer erhöhten mitotischen Aktivität und Hypertrophie des Mittellappens nach Hypothalamus- und Hypophysenstielläsionen berichtet (BOGDANOVE, SPIRTOS, HALMI [1]), dasselbe wurde auch in unserem Institute beobachtet. Die vorliegende Versuchsserie setzt sich zum Ziel, festzustellen, welcher Art die Hypertrophie des Mittellappens der Albinoratte ist und gleichzeitig wie sich dessen Gehalt an Melanophorenhormon nach Hypophysenstielläsionen gestaltet.

Untersuchungsmaterial und Methoden

An 38 Albinoratten männlichen Geschlechts und von 200—220 gr. Körpergewicht eines in unserem Institut gezüchteten Stammes (Wistar), dessen innersekretorische Organe seit Jahren unter ständiger Kontrolle mittels der verschiedensten quantitativ-histologischer und biologischer Untersuchungsmethoden stehen, wurde mittels der Horsley-Clarkeschen Zieltechnik elektrolitische Zerstörung des Hypophysenstiels vorgenommen. Tiere (Nr. 9 und 35) gingen bald nach dem Eingriff ein, die übrigen wurden wegen der Störung der Temperaturregulation in einem Therm. sthaten von $26^{\circ} \pm 1\text{C}$ während 17 Tagen am Leben erhalten, besonders in der ersten Zeit wurde für genügende Flüssigkeitszufuhr gesorgt. 9 unbehandelte Kontrollen wurden unter gleichen Umweltsbedingungen gehalten.

Die Tiere wurden mittels Dekapitation getötet, die Hypophysen sogleich entnommen und wie folgt weiterbehandelt. Beim ersten Teil der Versuchsserie (Nr. 1—30) wurde die Hypophyse in Vorder- und Mittel-Hinterlappen zerteilt und der Hinterlappen aller Versuchsserien gesondert in absolutem Aceton aufbewahrt. — Die Hypophysen der Tiere beim zweiten Teil der Versuchsserie (Nr. 31—38) wurden im ganzen im Gemisch »Susa« fixiert und histologisch aufgearbeitet. —

Das Zwischenhirn aller Versuchstiere wurde nach Formol Fixierung zwecks genauer histologischer Feststellung der Lokalisation und Ausbreitung des Läsionsherdes in Schnittserien zerlegt und nach Hämatoxylin-Eosinfärbung untersucht. Auf Grund der Läsionsherde wurde die Serie in zwei Kategorien geteilt: In eine kamen alle Fälle mit geringfügiger Läsion

des Hypophysenstiels aber meist vorhandener Hypothalamusläsion, in die zweite alle Tiere mit vollständiger Unterbrechung des Hypophysenstiels. Alle Versuchstiere, bei denen die Hypophyse bei Herausnahme unter dem Präpariermikroskop durch die Elektrolyse beschädigt erschien, wurden aus der weiteren Untersuchung ausgeschieden (Nr. 2, 5, 7, 10, 20, 30).

Der Melanophorenhormongehalt der Hypophysen wurde beim ersten Teil der Versuchsserie (Nr. 1—30) und 6 Kontrollen nach dem von ZONDEK und KROHN [5] ausgearbeiteten Verfahren mittels biologischer Titration an den Erythrophen der Elritze (*Phoxinus laevis*) bestimmt. Die Extraktion erfolgte ebenfalls nach ZONDEK und KROHN [6] mittels Kochen mit 0,25%-iger Essigsäure. Der Hormongehalt eines Mittellappen-Hinterlappenkomplexus wurde in 1 ml. Essigsäure aufgenommen. Von dieser Stammlösung wurden drei Verdünnungen hergestellt ($5\times$, $10\times$, $50\times$) und von allen vier Lösungen 0,05 ml. je 4 Exemplaren (also von einem Hinterlappen je 16 Exemplaren) *Phoxinus laevis* injiziert. — Zur Auswertung der Reaktion wurde jedoch nicht die von ZONDEK angegebene Phoxinus-Einheit angenommen, sondern die Formel von KÄRBER [4] angewandt.

Der zweite Teil der Versuchsserie (Nr. 31—38) und 3 Kontrollen wurden zur histologischen Untersuchung der Veränderungen des Mittellappens verwendet. Lückenlose Serien der ganzen Hypophyse wurden nach MANN gefärbt und das Volumen des Mittellappens mittels der Papiergewichtsmethode, sowie die Kerngröße im Mittellappen mittels der variationsstatistischen Methode von JACOBJ [3] bestimmt. Je Mittellappen wurde die Kerngröße von 200 Zellkernen bestimmt.

Untersuchungsergebnisse

Tabelle I zeigt die Ergebnisse der Titration des Gehaltes der Mittellappen-Hinterlappenkomplexe an Melanophorenhormon. Der »K«-Wert gibt die 50%-ige Schwellenwirksamkeit auf ml. der Ausgangs- (Stamm-) Lösung bezogen an, je kleiner also der »K«-Wert, umso größer die Wirksamkeit der Lösung. Die Wirksamkeit der Extrakte von Kontrolltieren erwies sich als ziemlich gleichmäßig. In der Kategorie der hypothalamuslädierten Tiere (in dieser Serie meist in der hinteren Tuberalregion) mit unversehrtem oder geringfügig lädiertem Hypophysenstiel war die Aktivität des Extraktes etwa um die Hälfte herabgesetzt. — In der Kategorie der Tiere mit vollständiger Unterbrechung des Hypophysenstiels war abgesehen von 3 Fällen auch in der Stammlösung kein Melanophoren-(Erythrophen-)aktiver Stoff nachweisbar. (Der »K«-Wert lag also über 0,0500). Ein Mittelwert konnte deshalb nicht berechnet werden.

Tabelle II zeigt das Ergebnis der histologischen Auswertung. Es geht klar hervor, daß der Mittelwert des Kernvolumens bei den drei Kontrollfällen $189 \mu^3$, $171 \mu^3$, $201 \mu^3$, also im Durchschnitt $187 \mu^3$ beträgt, bei einem Falle mit Hypothalamusläsion doch unbeschädigtem Stiel (Nr. 31) $153 \mu^3$, bei 6 Fällen mit totaler Unterbrechung des Hypophysenstiels sank das mittlere Kernvolumen im Durchschnitt auf $96 \mu^3$, also ziemlich genau auf die Hälfte des Kontrollwertes herab. Genauer zeigt dies Abb. 1, wo die empirischen Variationskurven der verschiedenen Versuchstiere dargestellt sind und die Herabsetzung des Kernvolumens auf die nächst untere Regelklasse deutlich zu erkennen ist.

Ebenso deutlich ist bei denselben Fällen die Vergrößerung des Mittellappens ausgeprägt. Die gesamte Schnittoberfläche des Mittellappens hat sich im Durchschnitt etwa auf das doppelte des normalen erhöht.

Tabelle I

Erythrophenaktivität »Phoxinus laevis« der Mittelappenextrakte von Kontrolltieren nach Hypothalamusläsion und nach Unterbrechung des Hypophysenstiels
Hochgradige Verringerung des erythrophenaktiven Stoffes (MSH) nach Hypophysenstielerunterbrechung

Kontrollen		Läsion der tuberalen Gegend, geringfügige Läsion des Hypophysenstiels		Vollständige Unterbrechung des Hypophysenstiels	
Tier Nr.	»K« ml	Tier Nr.	»K« ml	Tier Nr.	»K« ml
1	0,0050	3	0,0040	1	—
2	0,0037	15	0,0119	4	—
3	0,0040	18	0,0069	6	—
4	0,0036	19	0,0069	8	—
5	0,0050	24	0,0098	11	—
6	0,0056	26	0,0094	12	—
		27	0,0053	13	—
		28	0,0113	14	0,0250
		29	0,0072	16	0,0119
				17	—
				21	—
				22	—
				23	—
				25	0,0250
Mittel	0,0044		0,0080		

Besprechung der Befunde

Aus den dargelegten Befunden geht eindeutig hervor, daß die Zerstörung des Hypophysenstiels zu einer ausgesprochenen Vergrößerung des Hypophysenmittellappens führt. Auf Grund des Gesetzes der rhythmischen Verdoppelung des Kernvolumens muß man aus dem Erscheinen einer neuen Kernklasse von halben Volumen der normalen Kerngröße auf das gehäufte Auftreten von Kernteilungen schliessen. Obwohl wie es aus Tabelle II erhellt (z. B. beim Vergleich der Versuchstiere Nr. 32—33) Kernverkleinerung und Volumvergrößerung des Mittellappens keineswegs streng parallel einhergehen, ist die Vergrößerung immerhin als echte Hyperplasie zu betrachten.

Eigentümlicherweise ist demgegenüber der Melanophorhormongehalt des hyperplastischen Mittellappens keineswegs erhöht, sondern hochgradig vermindert. Bei den meisten Versuchstieren mit vollkommen unterbrochenem

Tabelle II

Kerngröße und Volumen des Mittelappens bei Kontrollen, nach Hypothalamusläsion und Unterbrechung des Hypophysenstiels

Tier Nr.	Lokalisation der Läsion	Kerngröße im Hypophysenmittellappen			Volumen des Mittelappens Planimetrisch	
		Mittelw. d. Kerndurchmesser in μ	Kernvolumen in μ^3	Gruppen Durchschnitt	Bestimmte Gesamt-schnitt-fläche in arbitr. Fl. Einheiten	Gruppen Durchschnitt
1	Kontrollen	7,140	189	187	486	477
2		6,817	171		500	
3		7,250	201		445	
31	Verletzung der Tuberregion, Hypophysenstiel intakt	6,652	153		473	
32	Vollkommene Unterbrechung des Hypophysenstiels	5,260	77	96	629	930
33		6,210	126		1068	
34		5,262	77		913	
36		5,470	86		808	
37		5,457	84		1032	
38		6,280	129		932	

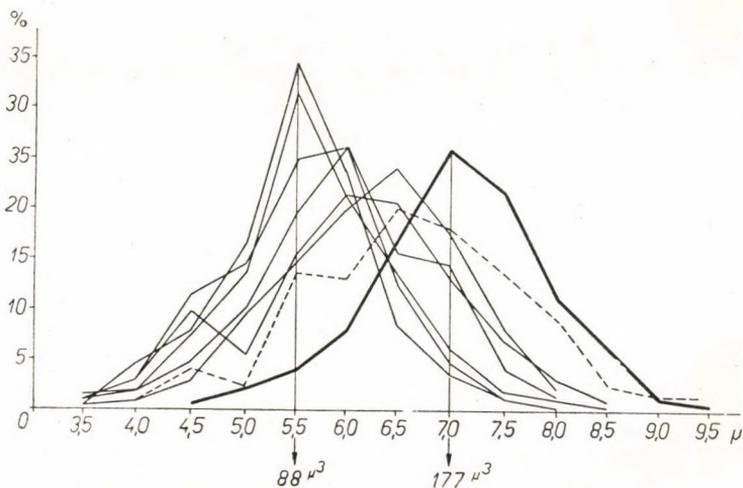


Abb. 1. Empirische Variationskurven der Kerngröße im Hypophysenmittellappen bei Kontrollen (dick ausgezogene Linie; Sammelkurve von 3 Fällen), bei Hypothalamusläsion (unterbrochene Linie; ein Fall) und nach Hypophysenstielperbrechung (dünne Linien; 6 Einzelfälle.) Die Volumina der Klassen mit größter Häufigkeit verhalten sich wie 1 : 2

Hypophysenstiel konnte sogar überhaupt kein Melanophorenhormon nachgewiesen werden.

Dieser Befund könnte allerdings dahin ausgelegt werden, daß obwohl ebensoviel oder gar mehr Melanophorenhormon produziert werden mag, dasselbe bei Zerstörung des Hypophysenstieles nicht im Mittellappen gespeichert werden kann. In diesem Falle müßte das Hormon durch die Niere ausgeschieden werden. Wir untersuchten in einigen Fällen den Gehalt des Harns an erythrophorenaktivierenden Stoffen, konnten aber den Kontrollen gegenüber keine Erhöhung nachweisen, was dieser Hypothese widerspricht. (Der für die Melanophorenhormonaktivität im Harn charakteristische »K«-Wert ergab sich bei zwei Kontrolltieren gleicherweise als 0,025 ml., bei zwei Tieren mit Stielunterbrechung [Nr. 14 und 38] ebenfalls als 0,025 ml., bei zwei anderen der gleichen Gruppe [Nr. 17, 34] war jedoch überhaupt kein Melanophorenhormon im Harn nachzuweisen).

Ob dieser Effekt der Hypophysenstielläsion als Ausschaltungseffekt einer normalerweise vorhandenen nervösen Steuerung gewertet werden kann, muß vorderhand noch dahingestellt werden, da die Hyperplasie und gleichzeitige Funktionsstörung des Mittellappens auch eine Folge der durch die Stielläsion hervorgerufenen anoxyschen Störung der Hypophyse sein kann.

Zusammenfassung

Eine totale Unterbrechung des Hypophysenstiels führt bei der Albinoratte zu deutlicher Hyperplasie des Hypophysenmittellappens, unter gleichzeitiger hochgradiger Herabsetzung ihres Gehaltes an Melanophorenhormon. Läsion des Tuberalgebietes des Hypothalamus ohne Zerstörung des Hypophysenstiels verursacht nur eine geringfügigere Herabsetzung des Melanophorenhormongehalts.

LITERATUR

1. BOGDANOVE, E. M., SPIRTOS, B. N., HALMI, N. S. : (1955) Further observations on pituitary structure and function in rats bearing hypothalamic lesions. *Endocrinology* 57. 302—315. — 2. ETKIN, W. : (1941) On the control of growth and activity of the pars intermedia of the pituitary by the hypothalamus of the tadpole. *J. exp. Zool.* 86. 113—139. — 3. JACOB, W. : (1935) Die Zellkerngröße beim Menschen. Ein Beitrag zur quantitativen Cytologie. *Z. mikr.-anat. Forsch.* 33. 161—218. — 4. KÄRBER, G. : (1931) Beitrag zur kollektiven Behandlung pharmakologischer Reihenversuche. *Arch. exp. Path. Pharmak.* 162. 480—488. — 5. ZONDEK, B., KRÖHN, H. : (1932) Hormon des Zwischenlappens der Hypophyse (Intermedin). I. Die Rotfärbung der Eritze als Testobjekt. *Klin. Wschr.* 11. 405—408. — 6. ZONDEK, B., KRÖHN, H. : (1932) Hormon des Zwischenlappens der Hypophyse (Intermedin). III. Zur Chemie, Darstellung und Biologie des Intermedins. *Klin. Wschr.* 11. 1293—1298.

ТКАНЕВЫЕ РЕАКЦИИ И ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ СРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА
У БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГИПОТАЛАМУСА И НОЖКИ ГИПО-
ФИЗА

Й. ХАМОРИ

Полное прерывание ножки гипофиза у белых крыс имеет следствием выраженную гиперплазию средней доли гипофиза, при одновременном сильном снижении ее содержания меланофорного гормона.

Повреждение трубчатой области гипоталамуса без прерывания ножки гипофиза, обуславливает только незначительное уменьшение содержания меланофорного гормона.

TISSUE REACTION AND FUNCTIONAL CHANGES FOLLOWING HYPOTHALAMIC
AND HYPOPHYSEAL STALK LESION IN THE INTERMEDIATE LOBE OF ALBINO
RAT

J. HÁMORI

Transection of the hypophyseal stalk in albino rats is followed by considerable hyperplasia of the intermediate lobe and a considerable loss of the melanophor hormone content. The lesions of the tuberal region of the hypothalamus — when the hypophyseal stalk is not damaged — cause only a slight hyperplastic reaction and a slight decrease of the melanophor hormone content of the intermediate lobe.

József HÁMORI, Pécs, Dischka Gy. u. 5. Ungarn.