

Aus der Medizinischen Fakultät der Universität Homburg/Saar

## Folgen der alimentären Fettsucht auf die Hypophyse, die Schilddrüse und die Nebenniere der Ratte

Von J. Comsa und H. Leonhardt

Mit 2 Abbildungen und 9 Tabellen

(Eingegangen am 12. Oktober 1973)

Über die Möglichkeit hormonaler Ursachen der Fettsucht wurde viel diskutiert, besonders in der klinischen Literatur. Wenn komplexe Syndrome von eindeutig hormonaler Ätiologie (z. B. *Cushing*) abgegrenzt werden, wird die Möglichkeit einer hormonalen Ursache je länger, je mehr zweifelnd beurteilt. *Jean Meyer* (23) hat die Sachlage wahrscheinlich richtig definiert: 1. Entwicklung der Fettsucht ohne Nahrungsaufnahme über den Bedarf hinaus ist unvorstellbar. 2. Somit ist letzten Endes jede Fettsucht alimentär bedingt. 3. Es bleibt zu ergründen, ob nicht zusätzlich andere Faktoren die Entwicklung beeinflussen.

Die Gegenfrage, d. h. die Möglichkeit von Folgen der Verfettung auf die endokrinen Drüsen, wird auffallend wenig gestellt (ausgenommen für die *Langerhansschen* Inseln der Pankreas). Neuerdings wurden die Folgen der Verfettung auf die Nebennierenrinde eingehend untersucht (ausschließlich klinisch). Eine zusammenhängende Theorie konnte formuliert werden, die wir zusammenfassen:

Die Corticoidproduktion ist bei fettsüchtigen Menschen gesteigert, wie demonstriert durch Bestimmung der Corticoidmetaboliten im Urin [*Gray* und Mitarb. (13), *Konishi* (17) u. a.] und durch direkte Bestimmung der Corticoidproduktion mit der Isotopendilutionsmethode [*Cogate* und *Prunty* (4), *Copinschi* u. Mitarb. (11), *Migeon* u. Mitarb. (25), *Mlynaryk* u. Mitarb. (26) u. a.]. Andererseits ist der Corticoidspiegel im Blut von fetten Menschen vermindert [*Szenas* und *Pattee* (32), *Sims* u. Mitarb. (30), *Schteingart* und *Cohn* (29) u. a.] und exogenes, markiertes Cortisol verschwindet schneller aus dem Blut fatter Patienten als normaler Menschen (30, 32). Diese Gegenüberstellung suggeriert, daß die gesteigerte Corticoidproduktion eine Gegenregulation sein könnte, bedingt durch Steigerung des Corticoidverbrauchs, seinerseits bedingt durch gesteigerte renale Ausscheidung (17) und durch Steigerung der Aktivität der  $\Delta$ -3-4-Dehydrogenase in der Leber (29). Sowohl die renale Ausscheidung als auch die Stimulierung der  $\Delta$ -3-4-Dehydrogenase werden ihrerseits durch Übermaß der Proteinration bedingt (das beim Menschen vom Übermaß der globalen Ration untrennbar ist), denn proteinarme Diät behebt beides ebenso gut wie totaler Hunger (29). Allerdings sind die oben angeführten Beobachtungen nicht konstant (30% bis 50% Ausnahmen sind allgemein).

Veterinärpathologische Beobachtungen im selben Kontext wurden ebenfalls mitgeteilt. Fette Mäuse vom „obese-hyperglycaemic“-Stamm haben intensiv angeregte Nebennieren (3, 31). Aber adrenoprive Mäuse von diesem Stamm verfetten ebenfalls, wenn sie durch Steigerung der NaCl-Ration am Leben erhalten werden (23). Zumindest ist also Hypercorticoidie nicht die Ursache der Verfettung dieser Tiere.

Tierexperimentelle Nachprüfungen dieser klinischen Beobachtungen ergaben kein eindeutiges Bild. Die Nebennierenrinde fatter Ratten (während eines Jahres auf einer Ration von 40% Fett) zeigte ein sehr charakteristisches Bild [Combescot u. Mitarb. (5)].

Die Fettschlüsse in den Spongiozyten der Zona fasciculata waren massiv vergrößert, einzelne Zellen erschienen leer, wie aus einem einzigen großen Fetttropfen bestehend (keine Fettfärbung), stellenweise waren nekrotische Herde mikroskopischer Größenordnung zu erkennen. Die Autoren deuten dieses Bild als Äußerung einer intensiven Anregung. In dessen können degenerative Veränderungen nicht ausgeschlossen werden (die Nekrose). Die Bestimmung des Corticoidspiegels im Blut dieser Ratten zeigte keinen signifikanten Unterschied gegenüber normalen Tieren [Lemonnier (19, 20)]. Allerdings waren die individuellen Blutcorticoidwerte sehr gestreut, und Lemonnier hält die Bestimmungsmethode von Guillemin (die er verwendet hat) für unzureichend.

Wir müssen allerdings darauf hinweisen, daß die Interaktion zwischen Corticoiden und Verfettung beim Menschen und bei der Ratte miteinander kaum vergleichbar sind. Das Cushing-ähnliche Krankheitsbild des Menschen unter langzeitigem Einfluß der Cortisoltherapie ist allgemein bekannt. Ratten magern unter gesteigertem Corticoideinfluß ab.

Die Dokumentation über die Folgen der experimentellen Verfettung auf die Hypophyse und auf die Schilddrüse läßt sich kurz zusammenfassen. Sie tendiert gegen Null, obwohl diese Interaktionen in der klinischen Literatur häufig genug vermutet werden.

Versuche über diese Probleme erschienen uns der Mühe wert.

### Methodik

Männliche Ratten von unserem konsanguinen Stamm (ursprünglich Wistar-Commentry, seit 1954 in unserem Laboratorium konsanguin gezüchtet) wurden im Alter von  $32 \pm 2$  Tagen einzeln in Stoffwechselkäfige von  $29 \times 14 \times 18$  cm gesetzt.

Ihr Futter bestand aus:

Kondensmilch	
(17% Trockenrückstand, 7,5% Fett)	50
kommerziellem Rattenfutter	50
Leitungswasser ad lib.	

Das Futter (in der Folge als Mastdiät bezeichnet) ist ein fester Brei, den die Tiere verschlucken konnten, ohne zu nagen. Täglich wurden die Käfige gewaschen und die Tiere auf 1 g genau gewogen. Mit dieser Anordnung wurden drei Versuche angestellt.

**Versuch 1.** Nach 16 Tagen, 24 Tagen, 40 Tagen, 70 Tagen, 100 Tagen und 130 Tagen wurde je 4 Tieren 0,1  $\mu$ Ci trägerfreies  $^{131}\text{JNa}$  intraperitoneal gegeben. Zwei Stunden später wurden die Tiere mit Chloroform getötet.

Ihr Fettgehalt wurde mit der Densitätsmethode nach Rathburn und Pace ermittelt:

$$\frac{\text{Gewicht in Luft}}{\text{Gewicht in Wasser}} = \text{Densität.}$$

Der entsprechende Fettgehalt in % wurde aus den Tabellen von Rathburn und Pace (28) nachgelesen.

Zur histologischen Untersuchung wurden entnommen: die Hypophyse [Bouin, Herlants (15) Tetrachromfärbung], die rechte Schilddrüse, die rechte Nebenniere, ein submaxillärer Lymphknoten, der Thymus, eine Peyersche Plaque und die Hoden (Bouin, Hämatoxylin-Eosin).

In der linken Schilddrüse wurde die Radioaktivität mit einem Bohrloch-kristallzähler gemessen.

In der linken Nebenniere wurde die Ascorbinsäure nach Roe und Kuether bestimmt. Die rechte Nebenniere diente u. a. zur Ermittlung des relativen Gewichtes der Rinde (Papiergewichtsmethode). Der Ascorbinsäuregehalt wurde in Prozent der so ermittelten Rinde ausgedrückt.

Versuch 2. Nach 100 Tagen Mastdiät wurden 16 Ratten wieder auf kommerzielles Rattenfutter gesetzt und Karotten ad lib. zugefüttert (in der Folge bezeichnet als Abmagerungsdiät). 12 Tage, 24 Tage, 40 Tage und 60 Tage später wurden an diesen Tieren die Untersuchungen von Versuch 1 wiederholt.

Versuch 3. Aus 64 Mastdiät-ratten wurden nach 130 Tagen Mastdiät die drei schwersten ausgewählt und mit ihren Zwillings-schwestern gepaart (1 ♂ zu 3 ♀). Dieselbe Auswahl wurde unter ihren Nachkommen gemacht und die Versuche 1 und 2 in F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub> und F<sub>5</sub> wiederholt (in F<sub>4</sub> zusätzlich in einer Gruppe 170 Tage Mastdiät).

Zur Kontrolle wurden in jeder Generation zugleich mit den Versuchstieren dieselben Untersuchungen an jeweils 4 normal gehaltenen Tieren entsprechenden Alters ausgeführt und zusätzlich an 4 normal gehaltenen Tieren im Alter von  $210 \pm 5$  Tagen, deren Gewicht seit einem Monat konstant war.

## Ergebnisse

Das Verhalten der Tiere war in den ersten Tagen Mastdiät unauffällig. In längeren Versuchen wurden sie progressiv teilnahmslos. Sie horchten nicht auf, wenn ein Mensch ins Zimmer trat. Sie spielten beim Wiegen nicht mehr, und sie putzten sich nur noch, als sie in den frischgewaschenen Käfig umgesetzt wurden. Am Ende des Versuches, wenn eine Vierergruppe (individuell bezeichnet) in einen Transportkäfig gesetzt wurde, spielten und balgten sie sehr angeregt miteinander. Die aggressive Haltung, die zwei Männchen für einige Minuten einnehmen, wenn sie zusammengesetzt werden, blieb ganz aus. Diese Beschreibung gilt für die Masttiere und für die Abmagerungstiere.

Beim Füttern (8–9<sup>h</sup>) fraßen die Tiere sofort, ziemlich lange und ziemlich viel (also der Stundenplan der Hauptmahlzeit abends schien z. T. verloren). Vom breiigen Futter fraßen die Tiere bis zu 40–50 g täglich. Von der Abmagerungsdiät wurden zuerst, ausgesprochen gierig, die Karotten gefressen. Von der Abmagerungsdiät wie von der Mastdiät ließen die Tiere Reste übrig (das muß betont werden, die Tiere regelten ihre Tagesration selbst).

Die Tiere, die zur Zucht ausgewählt wurden, zeigten ein etwas vermindertes sexuelles Interesse. Weibchen im Östrus (sehr gut erkennbar am Verhalten, besonders am leisen, typischen Östruslaut, den sie gaben)

mußten sie während längerer Zeit immer wieder aufstören, bis sie reagierten. Aber unter diesen Bedingungen (Weibchen im Östrus, Zeitpunkt der Paarung bekannt) wurden die Jungen normal 23 Tage nach der Paarung geboren.

Die Zucht dieser Tiere war schwierig. Es traten Schwierigkeiten auf, die wir während der 18 Jahre Zucht desselben Stammes nie angetroffen hatten. Würfe von nur 2 bis 3 Jungen waren häufig, ab und zu wurden die Jungen verlassen oder aufgefressen. (Die parallele Zucht des Ausgangsstammes in demselben Zimmer ging vollständig normal weiter.) Drei Jungtiere blieben im Wachstum zurück. Die Augen öffneten sich fristgerecht, ebenso wuchs das Haar, das aber schütter blieb (die Tiere sahen rosig aus). Beim Absetzen am 25. Lebenstag wogen sie 12–14 g. Zwei von diesen Tieren gingen ein. Das dritte, ein Weibchen, wurde mit einem Bruder aus dem folgenden Wurf (derselbe Vater, dieselbe Mutter) im Alter von 140 Tagen gepaart. Ihre Nachkommen waren in  $F_1$  und  $F_2$  normal. (Wir berichten über diese Einzelfälle, da wir sie in unserer Zucht während 18 Jahren sonst nie beobachtet haben.)

Der Allgemeinzustand der Versuchstiere war anfangs unauffällig. Nur während der Abmagerungsdiät wurde das Fell glanzlos struppig (ungefähr wie bei alten Ratten), und die Tiere putzten sich nicht mehr.

In  $F_4$  trat bei Versuchstieren (in  $F_5$  auch bei Kontrollen) Ekzem des Gesichtes und des Halses in leinsaatkorn- bis linsengroßen, scharf umgrenzten braunen Krusten auf. Histologisch war nur Spongiose und Parakeratose zu sehen. Anzeichen bakterieller Infektion, Mykose oder Zoonose waren nicht zu erkennen. Der Stamm wird in Zwillingspaarung weitergezüchtet (jetzt in  $F_{12}$ ). Seit  $F_7$  ist diese Dermatoze nicht mehr aufgetreten.

Die Gewichtszunahme (6) der Tiere ist auf Tab. 1 zusammengefaßt. Wie ersichtlich, nehmen in der Generation P die Tiere bis zum 100. Versuchstag regelmäßig zu. Zwischen dem 100. und dem 130. Tag ist das Gewicht fast konstant. In den Generationen  $F_3$ ,  $F_4$  und  $F_5$  geht die Gewichtszunahme bis zum 130. Tag weiter.

In den Generationen  $F_2$  bis  $F_5$  ist das Gewicht der Tiere im Alter von 30 Tagen (Tab. 1,  $T_0$ ) gegenüber P signifikant größer.

Der Fettgehalt (6) verändert sich parallel. In der Generation P ist er maximal nach 100 Tagen Mastdiät ( $29 \pm 1,2\%$ ). Am 130. Tag beträgt er nur noch  $24,5 \pm 0,8\%$ . In dieser Generation haben wir bei drei Tieren (von 64) nach 130 Tagen (die nach 100 Tagen Mastdiät noch zugenommen hatten) 32,6%, 33,1% und 34,8% Fett ermittelt (sie sind in den Mittelwerten nicht einbezogen). In  $F_2$ ,  $F_3$ ,  $F_4$  und  $F_5$  erreicht der Fettgehalt schon nach 70 Tagen Mastdiät  $30,5 \pm 2,5\%$ ,  $32,0 \pm 4,0\%$ ,  $32,8 \pm 0,9\%$  und  $30,8 \pm 1,2\%$ . Nach 100 Tagen verminderte er sich kaum meßbar und ist nach 130 Tagen praktisch unverändert (in  $F_4$  nach 170 Tagen). In diesen Generationen wird also Regel, was in P Ausnahme war. In diesen Generationen ist ebenfalls der Fettverlust bei Abmagerungsdiät (Tab. 4) deutlich verzögert.

In den Generationen  $F_3$  bis  $F_5$  ist der Fettgehalt gegenüber P und  $F_2$  gesteigert.

Die Hypophyse (7). Während den ersten 100 Tagen sind die Veränderungen nicht auffallend. Die Romeisschen „Kernhaufen“ (in der Mitte

Tab. 1. Gewicht gemästeter Ratten (Mittelwerte von 4 Tieren  $\pm$  mittlere Abweichung) in 5 Generationen

T	P			F <sub>1</sub>			F <sub>2</sub>			F <sub>3</sub>			F <sub>4</sub>			F <sub>5</sub>		
	Ac	Ob		Ac	Ob		Ac	Ob		Ac	Ob		Ac	Ob		Ac	Ob	
O	36 $\pm$ 2			48 $\pm$ 3			43 $\pm$ 2			49 $\pm$ 4			49 $\pm$ 2					
16	100 $\pm$ 8	109 $\pm$ 9		100 $\pm$ 8	105 $\pm$ 1,5		103 $\pm$ 2	124 $\pm$ 6		138 $\pm$ 14	179 $\pm$ 7		109 $\pm$ 2	156 $\pm$ 2		109 $\pm$ 2	156 $\pm$ 2	
24	138 $\pm$ 5	145 $\pm$ 2		143 $\pm$ 8,4	155 $\pm$ 6,4		162 $\pm$ 2	167 $\pm$ 13		175 $\pm$ 13	249 $\pm$ 9		161 $\pm$ 6	171 $\pm$ 6		161 $\pm$ 6	171 $\pm$ 6	
30	150 $\pm$ 12	198 $\pm$ 4		195 $\pm$ 16	202 $\pm$ 9		188 $\pm$ 10	226 $\pm$ 18		-	-		-	-		-	-	
40	195 $\pm$ 6	251 $\pm$ 6		228 $\pm$ 18	256 $\pm$ 13		238 $\pm$ 12	277 $\pm$ 17		256 $\pm$ 15	296 $\pm$ 13		230 $\pm$ 8	268 $\pm$ 8		230 $\pm$ 8	268 $\pm$ 8	
70	240 $\pm$ 13	286 $\pm$ 3		263 $\pm$ 23	329 $\pm$ 14		281 $\pm$ 13	351 $\pm$ 22		299 $\pm$ 23	362 $\pm$ 18		260 $\pm$ 3	349 $\pm$ 3		260 $\pm$ 3	349 $\pm$ 3	
100	289 $\pm$ 13	346 $\pm$ 19		314 $\pm$ 26	376 $\pm$ 12		314 $\pm$ 18	387 $\pm$ 18		312 $\pm$ 13	398 $\pm$ 19		309 $\pm$ 10	402 $\pm$ 3		309 $\pm$ 10	402 $\pm$ 3	
130	295 $\pm$ 12	366 $\pm$ 21		347 $\pm$ 39	406 $\pm$ 7,6		339 $\pm$ 25	400 $\pm$ 15		339 $\pm$ 16	407 $\pm$ 18		342 $\pm$ 10	409 $\pm$ 8		342 $\pm$ 10	409 $\pm$ 8	
170	300 $\pm$ 12	-		351 $\pm$ 43	-		341 $\pm$ 22	-		327 $\pm$ 14	441 $\pm$ 35		363 $\pm$ 10	-		363 $\pm$ 10	-	
210	325 $\pm$ 14	-		382 $\pm$ 48	-		345 $\pm$ 21	-		340 $\pm$ 19	-		377 $\pm$ 29	-		377 $\pm$ 29	-	

T = Tage auf Mastdiät

Ac = Kontrollen

Ob = gemästete Tiere

Tab. 2. Fettgehalt gemästeter Ratten, ermittelt durch Dichtebestimmung (%), Mittelwerte von 4 Tieren  $\pm$  mittlere Abweichung)

P		F <sub>2</sub>			F <sub>3</sub>			F <sub>4</sub>			F <sub>5</sub>		
T	Ac	Ob	Ac	Ob	Ac	Ob	Ac	Ac	Ob	Ac	Ac	Ob	Ob
0		13,2 $\pm$ 0,9		14,0 $\pm$ 2,5		20,0 $\pm$ 5,5		18,2 $\pm$ 0,9		18,3 $\pm$ 1,9			
16	15,6 $\pm$ 1	23 $\pm$ 1	17,4 $\pm$ 2,3	23,5 $\pm$ 2,0	19,5 $\pm$ 2,7	22,6 $\pm$ 1,3	20,2 $\pm$ 1,4	23,8 $\pm$ 1,9	20,8 $\pm$ 0,6	23,0 $\pm$ 1			
24	15,8 $\pm$ 1,6	26,0 $\pm$ 2,6	17,3 $\pm$ 2	23,3 $\pm$ 2	20,0 $\pm$ 3	23,6 $\pm$ 1,7	21,6 $\pm$ 2,1	24,0 $\pm$ 2,4	18,5 $\pm$ 1,9	26,8 $\pm$ 1,7			
40	17,6 $\pm$ 2	28,3 $\pm$ 6,5	17,8 $\pm$ 1,5	26,0 $\pm$ 2,8	22,7 $\pm$ 1,0	28,5 $\pm$ 2,4	19,0 $\pm$ 1,9	29,8 $\pm$ 3,4	20,0 $\pm$ 0,3	29,4 $\pm$ 3,9			
70	19,0 $\pm$ 2	29,5 $\pm$ 0,9	17,0 $\pm$ 1,2	30,5 $\pm$ 2,5	23,0 $\pm$ 2,1	32,0 $\pm$ 4	21,8 $\pm$ 2,0	32,8 $\pm$ 0,7	20,1 $\pm$ 0,8	30,8 $\pm$ 1,2			
100	16,6 $\pm$ 2	29,5 $\pm$ 1,2	17,6 $\pm$ 2	31,6 $\pm$ 5,1	23,2 $\pm$ 2,6	34,0 $\pm$ 2,5	20,9 $\pm$ 1,9	33,8 $\pm$ 1,2	19,2 $\pm$ 3,1	32,0 $\pm$ 1,7			
130	16,0 $\pm$ 0,8	24,5 $\pm$ 0,8	18,1 $\pm$ 1	33,0 $\pm$ 3,8	24,0 $\pm$ 1,8	32,2 $\pm$ 3,3	21,5 $\pm$ 1,7	31,5 $\pm$ 2,4	21,0 $\pm$ 1,7	33,0 $\pm$ 1,7			
170	16,8 $\pm$ 2,8	-	19,1 $\pm$ 1,9	-	22,8 $\pm$ 1,9	-	22,0 $\pm$ 1,8	34,0 $\pm$ 4,7	20,2 $\pm$ 3,0	-			
210	17,5 $\pm$ 1,4	-	22,5 $\pm$ 3,1	-	21,8 $\pm$ 3,2	-	22,8 $\pm$ 2,6	-	21,5 $\pm$ 1,5	-			

T = Tage auf Mastdiät

Ac = Kontrollen

Ob = gemästete Tiere

Tab. 3. Fettgehalt (nach 100 Tagen Mastdiät) „abgemagerter“ Ratten (% des Fettgehaltes nach 100 Tagen Mastdiät, Mittelwerte von 4 Tieren  $\pm$  mittlere Abweichung)

T = Tage auf Abmagerungsdiät

T <sub>1</sub>	P	F <sub>1</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>5</sub>
0	100 $\pm$ 4,3	100 $\pm$ 16	100 $\pm$ 7,6	100 $\pm$ 3	100
12	78,0 $\pm$ 16,1	85,5 $\pm$ 11	101 $\pm$ 13	95 $\pm$ 3	—
24	71,5 $\pm$ 11,5	82,8 $\pm$ 14	98 $\pm$ 1,5	89 $\pm$ 6	92 $\pm$ 10
40	69,3 $\pm$ 8,5	86 $\pm$ 18	80,8 $\pm$ 9	80 $\pm$ 7	86,5 $\pm$ 4,2
60	65,3 $\pm$ 1,8	69 $\pm$ 6	75,6 $\pm$ 7	77 $\pm$ 4	81,5 $\pm$ 5,3
95					76 $\pm$ ns

jeder Hälfte der Adenohypophyse eine Zone von besonders kleinen chromophoben Zellen) sind besonders ausgedehnt. In F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub> und F<sub>5</sub> nehmen sie ungefähr  $\frac{2}{3}$  der Adenohypophyse ein. Die  $\alpha$ -Zellen sind besonders frühzeitig konditioniert,  $\delta$ -Zellen und  $\beta$ -Zellen sind selten.

Signifikant sind die Unterschiede zwischen den Generationen zwischen dem 100. und 130. Tag der Mastdiät. In P sind am 100. Tag die großen Chromophoben [nach *Racadot* (27) sind das die adrenocorticotropen Zellen] besonders zahlreich und groß (Abb. 1 A). Viele dieser Zellen erscheinen leer. Das Zytoplasma besteht nur aus einem Saum unter der Membran, einem Saum, der den Kern umgibt, und feinen Expansionen, die diese beiden Säume verbinden (Radspeichenzellen von *Collin*, Gänseblümchenzellen von *Dhom*). Am 130. Tag sind in P die  $\delta$ -(thyreotropen, *Herlant*, 15) Zellen ebenfalls auffallend zahlreich und groß, einige unter ihnen auch zu Radspeichen- oder Gänseblümchenzellen entwickelt. Diese Veränderungen könnten Anzeichen einer Entladung der Hormonspeicher sein. In F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub> und F<sub>5</sub> fehlen diese Veränderungen. Dagegen sahen wir in vielen  $\delta$ -Zellen und  $\beta$ -Zellen (follikelstimulierend, 15) dicht strukturierte, fadenknäuel-förmige Einschlüsse, die in den  $\delta$ -Zellen die Färbung des Kerns annehmen und in den  $\beta$ -Zellen dunkelblau gefärbt sind. Sie sind in einer Vakuole enthalten. In einzelnen Zellen nehmen sie fast den ganzen Platz des Zytoplasmas ein (Abb. 1 B). Diese Bilder suggerieren degenerative Veränderungen. Bei Kontrolltieren der entsprechenden Generationen wurden sie nie beobachtet.

Infolge der Abmagerungsdiät erscheinen in P dauernd die großen Chromophoben und die  $\delta$ -Zellen zahlreich und groß. In F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub> und F<sub>5</sub> bleibt das ebenfalls aus.

Die Schilddrüse (8). Die Ergebnisse der Messung der <sup>131</sup>J-Aufnahme siehe Tab. 4 (Mastdiät) und 5 (Abmagerungsdiät). In P und F<sub>2</sub> verlaufen die Veränderungen der Schilddrüse infolge der Mastdiät zweizeitig:

Am 16. Tag ist die <sup>131</sup>J-Aufnahme signifikant gesteigert: auf das 2,6-fache (P) und auf das Dreifache (F<sub>2</sub>) der Kontrollen.

Diese Steigerung ist am 24. Tag noch feststellbar. Später ist die <sup>131</sup>J-Aufnahme etwas vermindert. In F<sub>3</sub> ist die kurzfristige Steigerung kaum angedeutet, aber die Senkung in langfristigen Versuchen wird signifikant.

Tab. 4. Radioaktivität der Schilddrüse fettsüchtiger Ratten (Impulse mg/min. Mittelwert von 4 Tieren + mittlere Abweichung)

Tage	P		F <sub>2</sub>		F <sub>3</sub>		F <sub>4</sub>		F <sub>5</sub>	
	Ac	Ob	Ac	Ob	Ac	Ob	Ac	Ob	Ac	Ob
0		385 ± 17		313 ± 90		360 ± 26		394 ± 99		327 ± 39
16	382 ± 42	904 ± 14	519 ± 141	1521 ± 164	325 ± 37	472 ± 35	376 ± 80	262 ± 45	228 ± 22	214 ± 71
24	391 ± 22	643 ± 27	425 ± 114	1015 ± 47	325 ± 28	535 ± 42	354 ± 100	286 ± 17	198 ± 9	206 ± 19
40	545 ± 20	391 ± 21	448 ± 124	530 ± 90	375 ± 30	489 ± 13	287 ± 35	219 ± 12	198 ± 22	188 ± 3
70	539 ± 42	323 ± 13	376 ± 30	385 ± 39	328 ± 40	289 ± 39	275 ± 20	228 ± 6	162 ± 10	173 ± 10
100	525 ± 30	311 ± 67	223 ± 30	256 ± 52	280 ± 50	185 ± 85	279 ± 30	208 ± 42	227 ± 57	168 ± 18
130	493 ± 35	359 ± 26	227 ± 53	215 ± 85	237 ± 28	217 ± 46	249 ± 20	160 ± 33	254 ± 32	144 ± 23
160	487 ± 29	-	282 ± 30	-	229 ± 18	-	195 ± 17	-	248 ± 24	-
210	333 ± 35	-	300 ± 68	-	181 ± 11	-	187 ± 11	-	277 ± 6	-

Ac = Kontrollen

Ob = gemästet



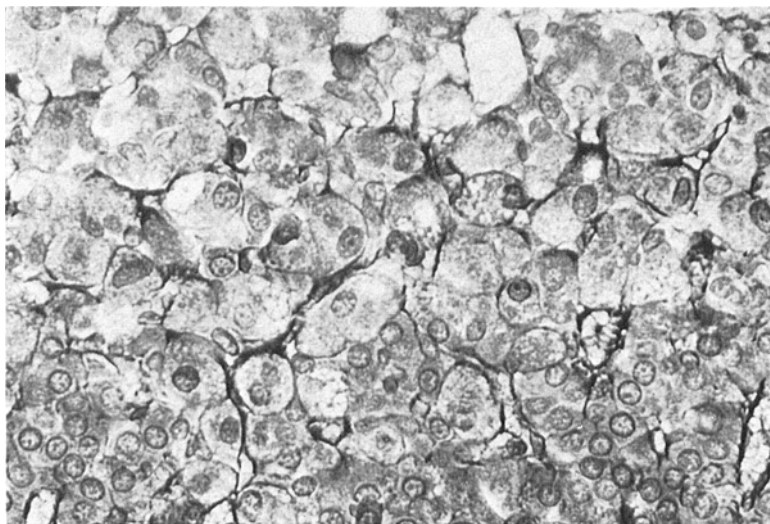


Abb. 1 A. Adenohypophyse einer Ratte der Generation P nach 130 Tagen Mastdiät. Bouin, Herlants Tetrachromfärbung, 234  $\times$ . Zahlreiche große Chromophobe.

In  $F_4$  und  $F_5$  ist von Anfang an die  $^{131}\text{J}$ -Aufnahme gesenkt. Infolge der Abmagerungsdiät ist die  $^{131}\text{J}$ -Aufnahme in P,  $F_2$  und  $F_3$  kurzfristig gesenkt. Später ist sie wieder in normaler Größenordnung. In  $F_4$  und  $F_5$  bleibt sie bis zum Schluß des Versuches gesenkt (im  $F_5$  ganz besonders).

Die  $^{131}\text{J}$ -Aufnahme der Schilddrüse der Kontrolltiere ist in  $F_4$  geringfügig, in  $F_5$  signifikant geringer als in den vorherigen Generationen.

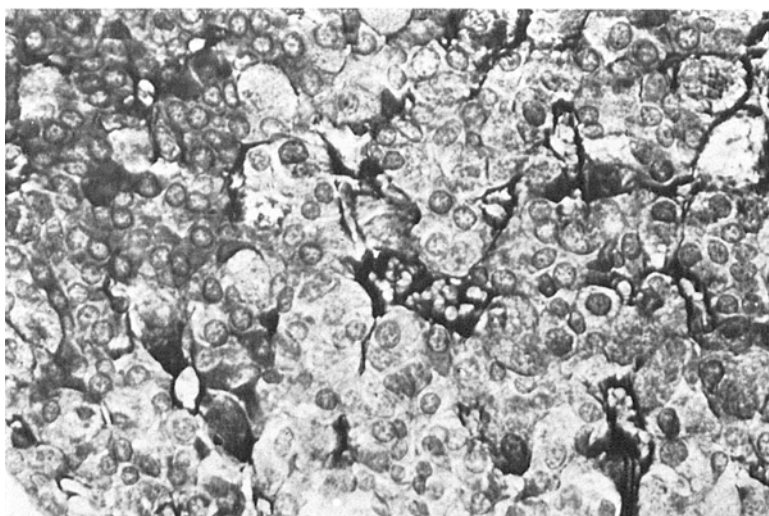


Abb. 1 B. Adenohypophyse einer Ratte der Generation  $F_5$  nach 130 Tagen Mastdiät. Bouin, Herlants Tetrachromfärbung, 234  $\times$ . Degenereszenzbilder in einzelnen  $\beta$  und  $\delta$  Zellen.

Tab. 5. Radioaktivität der Schilddrüse (nach 100 Tagen Mast) abgemagerter Ratten

Tage	P	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>5</sub>
0	311 ± 67	256 ± 52	185 ± 85	279 ± 30	168 ± 18
12	232 ± 16	159 ± 13	189 ± 22	246 ± 27	—
24	245 ± 45	232 ± 19	346 ± 18	267 ± 30	221 ± 26
40	318 ± 52	340 ± 18	353 ± 68	169 ± 67	98 ± 12
60	342 ± 62	320 ± 34	231 ± 23	238 ± 33	75 ± 30
95	—	—	—	—	59 ± 13

Im histologischen Bild der Schilddrüse war nichts Auffälliges zu sehen. Kurzfristig sahen wir in P und in F<sub>2</sub> Anzeichen der Anregung (Mitosen). In den folgenden Generationen blieb das aus.

Die Nebennierenrinde (10) siehe Tab. 6, 7, 8 und 9. a) Das relative Gewicht der Drüse ist progressiv verringert. In P bis zum 100. Tag der Mastdiät, in den folgenden Generationen bis zum Ende des Versuches. Am 130. Tag ist es in P wieder größer, was in den folgenden Generationen ausbleibt. Infolge der Abmagerungsdiät ist das relative Gewicht der Nebennierenrinde in P am 12. und am 24. Tag verhältnismäßig groß, in F<sub>2</sub> erst am 40. und am 60. Tag. In F<sub>3</sub>, F<sub>4</sub> und F<sub>5</sub> bleibt es niedrig.

Der Ascorbinsäuregehalt (ein klassischer Routinetest zur Einschätzung des Funktionszustandes der Nebennierenrinde) ist anfänglich gesenkt: in P vom 16. bis zum 40. Tag, in F<sub>2</sub> nur am 16. Tag. Zwischen dem 70. und dem 100. Tag ist er unauffällig, am 130. Tag wieder gesenkt. Somit erscheint die Nebennierenrinde dieser Tiere angeregt (a) am Anfang der Mastdiät und (b) am Zeitpunkt, an dem der Fettgehalt der Tiere ohne Änderung der Diät gegenüber dem Maximalwert vom 100. Tag vermindert erscheint. In den folgenden Generationen ist der Ascorbinsäuregehalt der Nebenniere während der ganzen Zeit der Mastdiät hoch und bleibt auch während der Abmagerungsdiät hoch. Das deutet einen Ruhezustand der Nebennierenrinde bei diesen Tieren an. In F<sub>5</sub> ist der Ascorbinsäuregehalt der Nebenniere bei fetten Tieren fast in einer Größenordnung, die man nach Hypophysektomie findet.

Im histologischen Bild der Nebenniere war nichts Auffälliges zu sehen. Die Vakuolen der Spongiozyten waren besonders groß, aber die Bilder, die Combescot u. Mitarb. zeigten, entwickelten sich nicht. Allerdings dauerten ihre Versuche fast ein Jahr oder länger als ein Jahr.

Der Thymus, die Lymphknoten und die Peyerschen Plaques waren auffallend groß. Die Peyerschen Plaques (bei normalen Tieren des Ausgangsstammes kaum sichtbar) waren bei fetten Tieren der Generationen F<sub>3</sub> bis F<sub>5</sub> ungefähr leinsamenkorngroß, weiß und deutlich an der Darmoberfläche gewölbt. Histologisch war nur ein besonderer Reichtum an normalen Lymphozyten sichtbar.

Die Hoden waren in kurzfristigen Versuchen nicht signifikant verändert. Andeutungsweise konnte man sagen, daß die Spermiogenese in F<sub>4</sub> und F<sub>5</sub> etwas verzögert war (bei Tieren im Alter von 70 Tagen sahen

Tab. 6. Relatives Gewicht der Nebennierenrinde gemästeter Ratten ( $\frac{g}{100}$  des Gesamtkörpergewichtes. Mittelwerte von 4 Tieren  $\pm$  mittlere Abweichung)

T	P		F <sub>2</sub>		F <sub>3</sub>		F <sub>4</sub>		F <sub>5</sub>	
	Ac	Ob	Ac	Ob	Ac	Ob	Ac	Ob	Ac	Ob
0	0.28 $\pm$	0.03	0.28 $\pm$	0.04	0.27 $\pm$	ns	0.26 $\pm$	0.02	0.28 $\pm$	ns
16	0.20	0.29	0.20	0.20	0.16	0.15	0.16	0.17	0.20	0.20
	$\pm$ ns	$\pm$ 0.05	$\pm$ 0.01	$\pm$ 0.004	$\pm$ 0.01	$\pm$ 0.03	$\pm$ ns	$\pm$ 0.003	$\pm$ 0.015	$\pm$ 0.01
24	0.20	0.28	0.17	0.17	0.17	0.13	0.14	0.13	0.18	0.15
	$\pm$ 0.04	$\pm$ 0.04	$\pm$ 0.01	$\pm$ 0.003	$\pm$ ns	$\pm$ ns	$\pm$ ns	$\pm$ 0.01	$\pm$ ns	$\pm$ 0.01
40	0.15	0.20	0.14	0.12	0.13	0.10	0.14	0.10	0.14	0.12
	$\pm$ ns	$\pm$ 0.06	$\pm$ 0.007	$\pm$ 0.005	$\pm$ ns	$\pm$ ns	$\pm$ ns	$\pm$ ns	$\pm$ 0.01	$\pm$ 0.01
70	0.14	0.11	0.13	0.10	0.12	0.09	0.11	0.103	0.14	0.11
	$\pm$ ns	$\pm$ 0.01	$\pm$ 0.005	$\pm$ 0.004	$\pm$ ns	$\pm$ 0.002	$\pm$ ns	$\pm$ 0.005	$\pm$ 0.01	$\pm$ 0.02
100	0.15	0.09	0.120	0.08	0.10	0.08	0.10	0.10	0.13	0.09
	$\pm$ ns	$\pm$ ns	$\pm$ 0.002	$\pm$ 0.003	$\pm$ ns	$\pm$ ns	$\pm$ ns	$\pm$ 0.02	$\pm$ 0.01	$\pm$ ns
130	0.15	0.12	0.12	0.08	0.10	0.08	0.10	0.08	0.13	0.08
	$\pm$ ns	$\pm$ ns	$\pm$ 0.002	$\pm$ 0.003	$\pm$ ns	$\pm$ ns	$\pm$ ns	$\pm$ 0.002	$\pm$ 0.01	$\pm$ ns
170	0.14	-	0.12	-	0.11	-	0.11	0.08	0.12	-
	$\pm$ ns	-	$\pm$ ns	-	$\pm$ ns	-	$\pm$ ns	$\pm$ 0.017	$\pm$ 0.01	-
210	0.14	-	0.11	-	0.09	-	0.11	-	0.10	-
	$\pm$ ns	-	$\pm$ ns	-	$\pm$ ns	-	$\pm$ ns	-	$\pm$ ns	-

T = Tage auf Mastdiät

Ac = Kontrollen

Ob = gemästete Tiere

Tab. 7. Relatives Gewicht der Nebennierenrinde (nach 100 Tagen Mastdiät) abgemagerter Ratten ( $^{\circ}/_{00}$  des Gesamtkörpergewichtes, Mittelwerte von 4 Tieren  $\pm$  mittlere Abweichung)

T	P	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>5</sub>
0	0,09 $\pm$ ns	0,08 $\pm$ 0,007	0,08 $\pm$ ns	0,10	0,09 $\pm$ ns
12	0,139 $\pm$ 0,09	0,105 $\pm$ 0,013	0,09 $\pm$ 0,01	0,092 $\pm$ 0,01	—
24	0,137 $\pm$ ns	0,10 $\pm$ 0,017	0,103 $\pm$ 0,001	0,100 $\pm$ ns	0,098 $\pm$ 0,004
40	0,12 $\pm$ ns	0,115 $\pm$ 0,005	0,10 $\pm$ 0,12	0,100 $\pm$ ns	0,088 $\pm$ 0,008
60	0,12 $\pm$ ns	0,115 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,02	0,100 $\pm$ ns	0,092 $\pm$ 0,002
95	—	—	—	—	0,09 $\pm$ 0,01

T = Tage auf Abmagerungsdiät

Tab. 8. Ascorbinsäuregehalt der Nebennierenrinde gemästeter Ratten (% Mittelwerte von 4 Tieren  $\pm$  mittlere Abweichung)

T	P		F <sub>2</sub>		F <sub>3</sub>		F <sub>4</sub>		F <sub>5</sub>	
	Ac	Ob	Ac	Ob	Ac	Ob	Ac	Ob	Ac	Ob
0	2,35 $\pm$ 0,12		1,72 $\pm$ 0,17		3,42 $\pm$ 0,15		2,43 $\pm$ 0,2		1,78 $\pm$ 0,14	
16	3,40	2,30	2,86	2,54	2,64	2,70	2,88	1,72	3,42	3,56
	$\pm$ 0,3	$\pm$ 0,1	$\pm$ 0,26	$\pm$ 0,21	$\pm$ 0,1	$\pm$ 0,70	$\pm$ 0,4	$\pm$ 0,3	$\pm$ 0,4	$\pm$ 0,82
24	3,27	2,30	3,10	1,77	3,36	1,98	2,54	2,82	2,25	3,77
	$\pm$ 0,15	$\pm$ 0,2	$\pm$ 0,35	$\pm$ 0,5	$\pm$ 0,3	$\pm$ 0,21	$\pm$ 0,4	$\pm$ 0,11	$\pm$ 0,2	$\pm$ 0,49
40	3,36	2,48	3,38	3,33	4,30	3,57	3,46	4,53	2,48	5,16
	$\pm$ 0,35	$\pm$ 0,25	$\pm$ 0,21	$\pm$ 0,5	$\pm$ 0,4	$\pm$ 0,21	$\pm$ 0,2	$\pm$ 1,36	$\pm$ 0,3	$\pm$ 0,47
70	3,02	3,12	4,12	4,51	3,73	4,89	3,96	3,92	3,04	5,33
	$\pm$ 0,21	$\pm$ 0,2	$\pm$ 0,59	$\pm$ 0,38	$\pm$ 0,34	$\pm$ 0,96	$\pm$ 0,32	$\pm$ 0,4	$\pm$ 0,4	$\pm$ 0,57
100	3,36	3,75	4,00	3,92	4,36	5,12	3,53	3,90	3,26	4,69
	$\pm$ 0,13	$\pm$ 0,2	$\pm$ 0,49	$\pm$ 0,29	$\pm$ 0,7	$\pm$ 0,48	$\pm$ 0,3	$\pm$ 0,5	$\pm$ 0,27	$\pm$
130	3,40	2,56	4,10	3,44	3,82	4,45	4,21	4,92	3,75	4,31
	$\pm$ 0,2	$\pm$ 0,1	$\pm$ 0,25	$\pm$ 0,13	$\pm$ 0,5	$\pm$ 0,4	$\pm$ 0,3	$\pm$ 0,3	$\pm$ 0,21	$\pm$ 0,3
170	3,18	-	4,08	-	3,51	-	4,17	4,90	3,85	-
	$\pm$ 0,12		$\pm$ 0,25		$\pm$ 0,4		$\pm$ 0,2	$\pm$ 0,7	$\pm$ 0,2	
210	3,40	-	4,05	-	3,21	-	4,03	-	4,08	-
	$\pm$ 0,2		$\pm$ 0,25		$\pm$ 0,32		$\pm$ 0,3		$\pm$ 0,25	

T = Tage auf Mastdiät

Ac = Kontrollen

Ob = gemästete Tiere

Tab. 9. Ascorbinsäuregehalt der Nebennierenrinde (nach 100 Tagen Mastdiät) abgemagerter Ratten (%), Mittelwerte von 4 Tieren  $\pm$  mittlere Abweichung).  
T = Tage auf Abmagerungsdiät

T	P	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>	F <sub>5</sub>
0	3,45 $\pm$ 0,2	3,92 $\pm$ 0,29	5,12 $\pm$ 0,48	3,80 $\pm$ 0,5	4,67
12	3,11 $\pm$ 0,3	3,40 $\pm$ 0,6	3,62 $\pm$ 0,28	3,91 $\pm$ 0,36	—
24	2,50 $\pm$ 0,17	4,32 $\pm$ 0,15	4,32 $\pm$ 0,5	4,34 $\pm$ 0,6	4,84 $\pm$ 1,0
40	2,70 $\pm$ 0,2	3,81 $\pm$ 0,75	4,14 $\pm$ 0,4	4,15 $\pm$ 0,25	4,77 $\pm$ 0,25
60	3,20 $\pm$ 0,15	4,08 $\pm$ 0,37	3,68 $\pm$ 0,33	3,93 $\pm$ 0,24	4,44 $\pm$ 0,46
95	—	—	—	—	4,12 $\pm$ 0,26

wir noch normale Präspmatogenesebilder). Bei 3 der 5 Tiere, die (F<sub>4</sub>) 170 Tage lang gemästet wurden, waren die Hoden verkleinert, blaß und schlaff. Die Tubuli waren leer, nur mit *Sertoli*-Zellen ausgekleidet. Das Intestitium war ödematös, die *Leydigschen* Zellen nicht zu erkennen (Abb. 2 a). Die Tubuli der Epididymis waren mit einer nekrotischen Masse ausgefüllt, in der man einzelne Spermatidenkerne zu erkennen glaubte (Abb. 2 b). Wir sahen das nur in diesen drei Fällen.

### Diskussion

Zur Methodik. I. Es ist bekannt, daß Verfettung bei Ratten schwierig zu erreichen ist. Die Ratte regelt ihre Ration spontan nach dem (energetischen?) Bedarf (rats eat for calories, Cowgill, 12). Abgesehen vom Sonderfall der durch spezifisch lokalisierte Läsionen des Hypothalamus bedingten

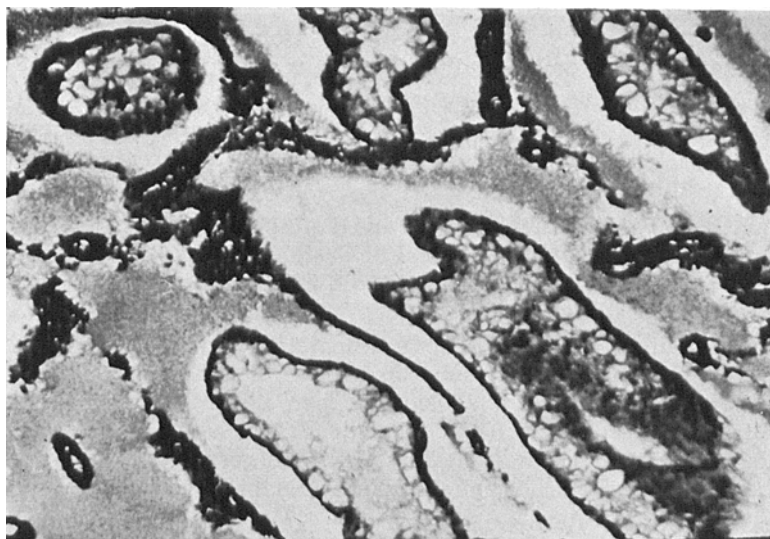


Abb. 2 A. Hoden einer Ratte (F<sub>4</sub>) nach 170 Tagen Mastdiät. Bouin, Hämatoxylin-Eosin, 150  $\times$ .

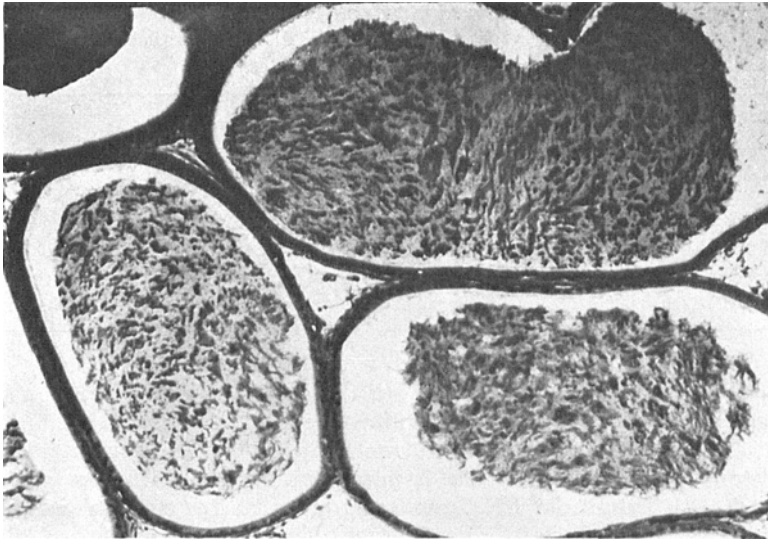


Abb. 2 B. Epididymis derselben Ratte. Bouin, Hämatoxylin-Eosin, 150  $\times$ .

Gefräßigkeit [und Fettsucht, siehe Übersichten von *Anand* (1) und *Brobeck* (2) u. a.], konnten Ratten gemästet werden:

1. Durch Überfütterung mit der Magensonde [*Ingle* (19), *Wissler* u. Mitarb. (35) u. a.]. Diese täglich wiederholte, etwas brutale Manipulation ist ein Streß und somit für endokrinologische Untersuchungen ungeeignet.

2. Mit Hilfe von niedrig dosierten Insulininjektionen, die Gefräßigkeit zur Folge haben [*McKay* und *Cullaway* (22) u. a.]. Das ist ebenfalls ein (geringfügiger?) Eingriff in die hormonale Homöostasis. Für endokrinologische Untersuchungen ist die Eignung dieser Methode fraglich.

3. Durch Begrenzung der Fütterung auf täglich zwei Stunden (Stoff- und starve-Diät, *Hollifield* und *Parson*, 14). Die Autoren haben bemerkt, daß dies nicht bei allen Rattenstämmen gelingt. In unserem Rattenstamm gelang es nicht.

Durch eine Ration, die zu 40% aus Fett bestand: gehärtetes Baumwollsaamenöl [*Mickelson*, *Takahashi* und *Craig* (24)], Butterfett [*Lemonnier* (19, 20), *Combescot* (5)]. Wir konnten die Beobachtungen von *Mickelson* u. Mitarb. nicht bestätigen.

Bei Aufstellung unserer Methode beachteten wir zwei Punkte: a) Das breiige Futter braucht nicht genagt zu werden. Die Ratten fressen schneller und können mehr fressen, als sie brauchen, und b) Ratten haben Milch gern. Die Abmagerungsdiät (a) zwang die Ratten zu nagen, und (b) enthielt sie (energiearme) Karotten, die die Ratten gern fressen (die sie auch bevorzugten). Unseres Erachtens sind diese Annahmen bestätigt.

Die Wahl junger Rattenmännchen zum Versuch wird allgemein empfohlen. Wie *Hollifield* und *Parson* (14) beobachteten wir, daß Weibchen sich nicht mästen lassen.

Es wurde während der ganzen Versuche darauf geachtet, daß die Ratten ihre Ration selbst abgrenzen konnten. Streng genommen kann vermutet werden, daß sie auch während der Abmagerungsdiät nicht ausgehungert waren (sie ließen Reste übrig). Das ist wichtig, denn Hunger ist ein Streß.

Die Fettbestimmung nach *Rathburn* und *Pace* mittels der Densität ist eine Routinemethode. Wir konnten das Fett nicht direkt bestimmen, weil einerseits nach Bestimmung am ganzen Tier die endokrinen Drüsen für die Untersuchung unbrauchbar gewesen wären, und andererseits die Fettbestimmung nach Entnahme der endokrinen Drüsen zu viele Fehlerquellen enthalten hätte (z. B. Verlust einer unbestimmbaren Menge Blut). Wir haben zur Probe bei 8 normalen Ratten das Fett parallel nach *Rathburn* und *Pace* und direkt bestimmt. Die direkt bestimmten Werte verhielten sich wie  $96,4 \pm 1,8\%$  zu den nach *Rathburn* und *Pace* ermittelten. Nach *Hollifield* (mündliche Mitteilung 1968) macht die Methode von *Rathburn* und *Pace* bei fetten Tieren Minusfehler.

Die Methoden zur Untersuchung der Hypophyse und der Schilddrüse sind klassisch.

In der Untersuchung der Nebenniere ist eine Einzelheit der Technik zu besprechen. Wir haben das relative Gewicht der Nebennierenrinde mit der Papiergewichtsmethode ermittelt und den Ascorbinsäuregehalt auf die so ermittelte Rinde bezogen (und nicht auf die ganze Drüse). Änderungen des Gewichtes der Rinde und des Markes können divergent sein. Hypothyreoidie z. B. hat Schrumpfung der Rinde und Hypertrophie des Markes zur Folge (siehe *Comsa*, 9). Da die verminderte  $^{131}\text{J}$ -Aufnahme bei unseren fetten Tieren einen gewissen Ruhezustand der Schilddrüse andeutete, wollten wir diese Fehlerquelle ausschließen.

**Zu den Ergebnissen.** Bei isolierter Betrachtung der Generationen P und F<sub>2</sub> fällt auf, daß infolge der Mastdiät vier Veränderungen sich parallel entwickeln: 1. Die Ruhigstellung der Schilddrüse, ersichtlich aus der Verminderung der  $^{131}\text{J}$ -Aufnahme, 2. die Ruhigstellung der Nebennierenrinde, ersichtlich aus dem gesteigerten Ascorbingehalt, 3. die Ruhigstellung der Hypophyse, ersichtlich aus der Ausdehnung der „Kernhaufenzone“, und 4. die Verfettung.

In den ersten 24 Tagen der Mastdiät ist die Schilddrüse angeregt, die Nebennieren ebenfalls und die Verfettung nicht signifikant. Am 130. Tag der Mastdiät ist der Ascorbinsäuregehalt der Nebenniere vermindert, die Hypophyse zeigt Anzeichen einer corticotropen Anregung, und der Fettgehalt ist unter dem maximalen Grad gesenkt. Dieselbe Entwicklung wird infolge der Abmagerungsdiät beobachtet.

In den folgenden Generationen bleibt die anfängliche Anregung der Schilddrüse und der Nebennierenrinde aus. Die Verfettung ist schneller und stärker. Die Abmagerung ist verzögert. Statt der corticotropen Anregung der Hypophyse am 130. Tag der Mastdiät oder infolge der Abmagerungsdiät sehen wir Degenereszenzbilder.

In diesen Generationen sind auch die Kontrolltiere fetter als in P und F<sub>2</sub>. Ihre Schilddrüse und ihre Nebennierenrinde sind ebenfalls weniger aktiv als bei den Tieren des Ausgangsstamms. Die Degenereszenzbilder der Hypophyse sieht man nur bei gemästeten Tieren dieser Generationen. Aber



die verminderte Aktivität mindestens zweier Effektoren der Hypophyse (der Schilddrüse und der Nebennierenrinde) auch bei normal gehaltenen Tieren dieser Generationen suggeriert irgendwie die Vermutung, daß auch bei diesen Tieren die Hypophyse vermindert funktionieren könnte. Aber bei diesen ist die Ruhigstellung der Schilddrüse und der Nebennierenrinde infolge der Mast ausgeprägter. Diese Veränderungen, die sich parallel zur Steigerung der Verfettungsbereitschaft in der Generationsfolge entwickeln, sind also auch unter normalen Bedingungen erkennbar, aber irgendwie nur im Ansatz. Erst unter den Bedingungen der Mast entwickeln sie sich voll.

Die Degenereszenzbilder in der Hypophyse folgen anscheinend derselben Regel. Sie treten nur unter den Bedingungen der Mast auf, aber nur in den Generationen  $F_3$  bis  $F_5$ , die sich u. a. durch gesteigerte Verfettungsbereitschaft charakterisieren.

Man denkt an die Beobachtungen von Lane und Dickie (18) bei „obese-hyperglycaemic“-Mäusen. Diese Tiere sind steril, aber nur wenn sie fett sind. Wird ihre Ration begrenzt, daß sie 30 g Körpergewicht nicht übersteigen, so sind sie fruchtbar. Ob die Degenereszenz der Hoden bei den  $F_4$ -Ratten nach 170 Tagen Mast in unserem Versuch an diese Beobachtung angenähert werden kann, wissen wir nicht, jedenfalls war sie nicht konstant. Das fetteste Tier in unserem Versuch (530 g nach 210 Tagen Mast) war fruchtbar.

Die Hypertrophie des lymphatischen Gewebes bei fetten Tieren der Generationen  $F_3$  bis  $F_5$  könnte auch als Folge der verminderten Aktivität der Nebennierenrinde gedeutet werden.

Mit einem Wort: bei unseren Tieren vermischen sich (konstitutionelle?) prädisponierende Einflüsse und alimentäre auslösende Einflüsse in der Pathogenese der Veränderungen der endokrinen Drüsen infolge der Mast.

Dieselbe Wechselbeziehung ist auch bei der Abmagerung erkenntlich. Es verlaufen in den Generationen P und  $F_2$  parallel (a) die intensive Anregung der corticotropen und der thyreotropen Zellen der Hypophyse und (b) der Fettverlust. In den folgenden Generationen (a) bleiben die Degenereszenzbilder der Hypophyse auch während der Abmagerungsdiät bestehen (b), die corticotrope Anregung bleibt aus, und (c) die Abmagerung ist verzögert und geringer. Eine Analogie zu klinischen Erfahrungen wird durch diese Beobachtung suggeriert (warum magern unter dem Einfluß derselben Form und desselben Grades der therapeutischen Unterernährung nicht alle Fettsüchtige im gleichen Zeitintervall ab?).

Somit wird es schwieriger zu sagen, als angenommen, in welcher Sequenz hormonale und alimentäre Faktoren in unserem Versuch die Verfettung der Ratten beeinflussen. Es scheint uns aber möglich, anzunehmen, daß sie beide einwirkten. Wir kommen auf Jean Meyers Formulierung (23) zurück: Fettsucht ist „by definition“ alimentär bedingt, aber die prädisponierende Einwirkung anderer (konstitutionell bedingter, hormonaler) Einflüsse bleibt zu ergründen und abzugrenzen.

#### Zusammenfassung

1. Es wurde versucht, die Folgen der alimentär bedingten Verfettung und Abmagerung auf die Hypophyse, die Schilddrüse und die Nebenniere der Ratte zu ergründen.

2. Junge männliche Ratten wurden unter schonenden Bedingungen gemästet und wieder abgemagert.

3. Durch Zuchtwahl konnte in drei Generationen ein Rattenstamm isoliert werden, der schneller verfettet und langsamer abmagert als der ursprüngliche Stamm. In zwei folgenden Generationen wurde diese Eigentümlichkeit durch Zuchtwahl weiter verstärkt.

4. Die Hypophyse zeigt bei Tieren des Ausgangsstammes Ruhebilder während der Verfettung und Anregungsbilder während der Abmagerung. Bei Tieren des ausgewählten Stammes zeigen sich infolge langfristiger Mast Degenereszenzbilder in einzelnen Zellen der Hypophyse.

5. Die Schilddrüse und die Nebenniere scheinen bei Tieren des ausgewählten Stammes weniger aktiv als bei Tieren des Ausgangsstammes. Die Mast hat signifikante zusätzliche Verminderung der Aktivität der Schilddrüse und der Nebennieren zur Folge.

6. Eventuelle prädisponierende Einflüsse der endokrinen Drüsen auf die Verfettung werden erwogen.

### Summary

1. It was attempted to investigate the consequences of obesity and slimming on the adenohypophyse, the thyroid and the adrenal cortex in rats.

2. Young male rats were fattened and slimmed down again under the least traumatizing conditions.

3. By selection a strain of rats could be isolated more easy to be fattened and more difficult to be slimmed down. This was already obtained in three generations and still more enhanced in two further generations.

4. During fattening the adenohypophyse of rats of the original strain showed a histological picture suggestive of a resting condition. During slimming the thyrotropic and the corticotropic cells seemed stimulated. In animals of the selected strain degenerative changes of these cells were observed in consequence of a long-lasting fattening.

5. The thyroid and the adrenal cortex of rats of the selected strain appeared less active than those of animals of the original strain. Fattening is followed by a decreased activity of the thyroid and the adrenal cortex. This was more conspicuous in rats of the selected strain than in those of the original strain.

6. Possible predisposing influence of these changes of the endocrines on obesity are discussed.

### Literatur

1. Anand, B. K., *Physiol. Rev.* **41**, 677 (1961).
2. Brobeck, J. R., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **63**, 44 (1955).
3. Cartensen, N., B. Hellman and S. Larson, *Acta soc. med. Uppsala* **66**, 139 (1961).
4. Cogate, A. N. and F. T. G. Prunty, *J. clin. endocrinol.* **23**, 747 (1963).
5. Combescot, C., D. Lemonnier, J. Demaret, F. Ngore-Kassi and F. Raynaud-Brault, *C. R. Soc. biol. (Paris)* **159**, 1206 (1965).
6. Comsa, J., *Akt. Ber. Geb. Verdau. u. Stoffw. Krankh.*, 1971, 285.
7. Comsa, J., *J. physiol. (Paris)* **63**, 28 (1971).
8. Comsa, J., *J. physiol. (Paris)* (in Druck).
9. Comsa, J., *Les antihyroidiens biologiques* (Paris 1953).
10. Comsa, J. and H. Leonhardt, *Consequences of alimentary obesity on the adrenal cortex of the rat.*
11. Copinschi, G., A. Cornil, R. Leclercq and J. M. F. Francken, *Acta endocrinol. (Kbh)* **51**, 186 (1966).
12. Cowgill, G. R., *Amer. J. physiol.* **85**, 45 (1928).
13. Gray, C. H., I. B. Lunnnon, M. H. Pound and S. L. Simpson, *J. clin. endocrinol.* **16**, 473 (1956).
14. Hollifield, G. and W. Parson, *J. clin. invest.* **41**, 245 (1962).
15. Herlant, M., *Modifications de l'antéhypophyse consécutives à la suppression des glandes soumises à l'action de ses stimulines. Actualités endocrinol. 3 série* (Paris, 1962).
16. Ingle, D. J., *Endocrinology* **39**, 43 (1946).
17. Koniishi, F., *Metabolism* **13**, 847 (1964).
18. Lane, P. W. and M. M. Dickie, *J. hered.*

- 45, 56 (1954). – 19. Lemonnier, D., *Nutrit. dieta* (Basel) **9**, 27 (1967). – 20. Lemonnier, D., Experimental obesity in rats by high-fat diet. In: *J. Vague: Physiopathology of adipose tissue* (Amsterdam 1969). – 21. Lowy, R., S. Griglio, M. Lavau and I. Goranow, Enzymatic activities in the liver and epididymal tissue of Wistar rats fed a high-fat diet and in condition of nutritional obesity. In: *J. Vague, Physiopathology of adipose tissue* (Amsterdam 1969). – 22. McKay, E. M. and I. W. Cullaway, *Proc. soc. exper. biol. med.* **36**, 406 (1937). – 23. Mayer, J., *Physiol. Rev.* **33**, 473 (1953). – 24. Mickelson, O., S. Takahashi and C. Craig, *J. nutrit.* **57**, 541 (1955). – 25. Migeon, C. J., O. C. Green and J. P. Eckert, *Metabolism* **12**, 718 (1963). – 26. Mlynaryk, P., R. R. Gillies, B. Murphy and C. J. Pattee, *J. clin. endocrinol.* **22**, 887 (1962). – 27. Racadot, J., Contribution à l'étude des types cellulaires du lobe antérieur de l'hypophyse chez quelques mammifères. In: *J. Benoit – C. Da Lage, Cytologie de l'adénohypophyse* (Paris 1963). – 28. Rathburn, E. M. and N. Pace, *J. biol. chem.* **158**, 667 (1945). – 29. Schteingart, D. E. and J. W. Conn, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **131**, 388 (1965). – 30. Sims, E., P. E. Kelleher, C. M. Gluck, R. F. Goldman and D. W. Rowe, Experimental obesity in man. In: *J. Vague, Physiology of adipose tissue* (Amsterdam 1969). – 31. Sneyd, J. G. T., *Proc. Univ. Otago Med. Sch.* **41**, 4 (1963). – 32. Szénás, P. and C. J. Pattee, *J. clin. endocrinol.* **19**, 344 (1959). – 33. Wissler, R. W., J. W. Findlay and L. E. Prazier, *Proc. soc. exper. biol. med.* **71**, 308 (1949).

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. J. Comsa, Medizinische Fakultät, D-665 Homburg (Saar)