

(Aus der Anatomischen Abteilung [Prof. *Spatz*] und der Physiologischen Abteilung [Prof. *Kornmüller*] des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Hirnforschung, Berlin-Buch.)

Experimentelle Untersuchungen über die Leistungen des Hypothalamus, besonders bezüglich der Geschlechtsreifung.

Von

M. Bustamante, Madrid¹.

Mit 26 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. August 1942.)

Einleitung.

In einer gemeinschaftlichen Veröffentlichung des Verfassers zusammen mit *Spatz* und *Weisschedel*² wurde über das Ausbleiben der Geschlechtsreifung nach *Ausschaltung* des Tuber cinereum bei 7 jugendlichen Kaninchen kurz berichtet; die Untersuchung war von einer Veröffentlichung von *Driggs* und *Spatz* über einen 3½-jährigen Knaben mit hochgradiger vorzeitiger Geschlechtsreifung bei *Hyperplasie* des Tuber cinereum ausgegangen. Es ist dann eine Arbeitsteilung verabredet worden. Während *Weisschedel* über die histologischen Befunde bei den Tieren mit Ausschaltung im Hypothalamus berichten wird, will ich im folgenden nach einer Übersicht über das Schrifttum und einer eingehenden Schilderung unserer Methodik die beobachteten Ausfallserscheinungen sowohl hinsichtlich der Keimdrüsenfunktion als auch bezüglich anderer vegetativer Leistungen darstellen. Das Versuchsmaterial hat sich seit der ersten Mitteilung vergrößert. Der vorliegenden Mitteilung liegen über mehrere Monate ausgedehnte Beobachtungen und die Sektionsbefunde von 16 jugendlichen und 3 erwachsenen Kaninchen zugrunde. Am Schluß werden Fragen der Pathogenese und der Lokalisation behandelt werden.

Anatomische Vorbemerkung.

Es ist mehr oder weniger allgemein üblich geworden, unter der Bezeichnung „Hypothalamus“ nur denjenigen Abschnitt dieses Hirnteiles zu verstehen, der vegetativen Funktionen dient. Es darf aber nicht übersehen werden, daß der Hypothalamus in Wirklichkeit auch extrapyramidal-motorische Apparate enthält. So hat man bei Reiz- und Ausschaltungsversuchen im Gebiet des Hypothalamus auch Bewegungs- und Tonuseffekte beobachtet. Diese Erscheinungen sind von *Ranson* und ganz besonders in jüngster Zeit von *Heß* in sehr eingehender Analyse studiert worden (zusammenfassende Darstellung durch *Bertorelli*,

¹ Stipendiat der A. v. Humboldt-Stiftung.

² *Bustamante, Spatz u. Weisschedel*: Dtsch. med. Wschr. 1942 I, 289.

einen Mitarbeiter von *Heß*). Der uns hier allein interessierende Anteil des Hypothalamus ist aber der vegetative, welcher sich nach den Untersuchungen von *Spatz* und seinen Mitarbeitern *Pache* und *Scheiße* u. a. durch seine *Markarmut* schon makroskopisch von dem extrapyramidal-motorischen Anteil (*Corpus subthalamicum* von *Luys* und *Globus pallidus*) sowie von dem olfaktorischen Anteil (*Corpus mammillare*) unterscheidet.

Die Bezeichnung „*Tuber cinereum*“ (grauer Höcker), die auf die genannte Markarmut hinweist, wird jetzt oft leider für das gesamte markarme, dem 3. Ventrikel benachbarte Gebiet des Hypothalamus gebraucht. Bei unserem Ausgangsfall von *Pubertas praecox* waren aber nur die basalen Abschnitte hyperplastisch und eben *gegen diese, höckerartig an der Hirnunterfläche zwischen dem Hypophysenstiel und dem Corpus mammillare sich vorwölbenden Teile waren unsere Ausschaltungsversuche gerichtet*. Beim Kaninchen ist der vegetative Anteil des Hypothalamus ausgedehnter als beim Menschen und erstreckt sich auch auf ein vorderes Feld zwischen dem Hypophysenstiel und dem hinteren Sehnervenkopf, so daß ein rautenförmiger Bezirk entsteht, in dessen Mitte der Hypophysenstiel abgeht (Abb. 3). So wird beim Kaninchen manchmal zwischen einem „*Tuber posterius*“ hinter und einem „*Tuber anterius*“ vor dem Infundibulum unterschieden (während beim Menschen, bei welchem der Hypophysenstiel unmittelbar dem hinteren Sehnervenkopf anliegt, von einem *Tuber anterius* nicht recht gesprochen werden kann). Unsere Eingriffe richteten sich also gegen dieses *Tuber posterius* des Kaninchens, und zwar seine basalen Anteile, für welche allein die Bezeichnung *Tuber* zutrifft. Wir werden im folgenden statt von *Tuber posterius* meist kurz von *Tuber cinereum* sprechen, weil ersteres im wesentlichen dem *Tuber cinereum* des Menschen zu entsprechen scheint. Beim Menschen gehören zum *Tuber cinereum*, wenn man mit uns darunter nur die genannte basale Vorwölbung versteht, mikroskopisch nur die *Nuclei tuberis*, der *Nucleus infundibulo-mammillaris* und basale Anteile des Höhlengraus am Boden des 3. Ventrikels, dagegen nicht der höher liegende *Nucleus paraventricularis* und nicht der weiter vorn liegende *Nucleus supraopticus*. Das *Tuber cinereum* in diesem Sinne war bei dem *Pubertas praecox*-Fall von *Driggs* und *Spatz* hyperplastisch gewesen und ein entsprechendes Gebiet sollte bei unseren Versuchen ausgeschaltet werden.

Dieses sei zum Verständnis des Sitzes unserer Ausschaltungen vorausgeschickt. Die genaue Lokalisation kann nur durch histologische Untersuchungen dargestellt werden, welche der Arbeit von *Weisschedel* vorbehalten sind.

Schrifttum.

Cushing sieht im Hypothalamus den Sitz der Haupttriebfeder des primitiven Lebens; Hypothalamus und Hypophyse sind nach ihm ein zusammengehöriges System. Übrigens hatte schon vor *Cushing* *Cajal*

auf den engen Zusammenhang zwischen Hypothalamus und Hypophyse im Sinne des „*Hypophysen-Zwischenhirnsystems*“ (Berblinger) hingewiesen. Den Versuch, einen anschaulichen Überblick über die Leistungen dieses Systems nach dem augenblicklichen Stand unserer Kenntnisse zu geben, haben kürzlich *Gagel* und *Foerster* unternommen. Wie verweisen auf diese ausgezeichnete Arbeit.

Klinisch begegnet uns bei Schädigung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems ein Symptomenkomplex, der im wesentlichen durch Wachstums-, Stoffwechsel-, Wasserhaushalts-, Wärmeregulations- und Sexualstörungen gekennzeichnet ist. Es ist auch heute noch im einzelnen Fall oft schwierig, allein nach den klinischen Erscheinungen zu sagen, welcher Anteil des Hypophysen-Zwischenhirnsystems betroffen ist.

Es scheint, daß die einzigen Krankheitsbilder, welche von Seiten der *Hypophyse* in lokalisatorischer Hinsicht einen spezifischen Charakter haben, die Akromegalie und der Morbus Cushing sind. Der ersteren liegt immer eine Hyperfunktion der eosinophilen Zellen des Vorderlappens zugrunde, meist ist ein eosinophiles Adenom nachweisbar. Die zweite Krankheit wird am häufigsten durch ein Adenom der basophilen Zellen hervorgerufen. Ob der Hypothalamus funktionell diese Krankheitsbilder auch bewirken kann, muß man späteren klinischen Beobachtungen überlassen; es erscheint wenig wahrscheinlich.

Von Seiten des *Zwischenhirns* scheint eine Form der *Pubertas praecox* — soweit dieses Krankheitsbild mit einer Störung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems zusammenhängt — nur vom Hypothalamus und nicht von der Hypophyse auszugehen. *Spatz*¹ kommt zu dem Schluß, daß bei seinem Fall eine Hyperfunktion des hyperplastischen Tuberculum cinereum vorgelegen hat. Andere Fälle der hypothalamischen Form der *Pubertas praecox* machen eine andere Deutung notwendig, weil dabei der Hypothalamus durch meist größere Geschwülste zerstört oder komprimiert wird. Jedenfalls aber ist bisher kein Fall von verfrühter Geschlechtsreife hypophysären Ursprungs bekannt. Insbesondere sind die Hypophysenvorderlappenadenome bemerkenswerterweise nicht mit Zeichen des Hypergenitalismus verbunden(!).

Die meisten übrigen Krankheitsbilder des Hypophysen-Zwischenhirnsystems können sowohl bei isolierten Prozessen der Hypophyse als auch bei solchen des Hypothalamus vorkommen; häufig sind beide Systemanteile gleichzeitig in Mitleidenschaft gezogen. Die Möglichkeiten der pathologisch-anatomischen Forschung zur weiteren Klärung der

¹ Dem Fall von *Driggs* und *Spatz* entspricht allerdings nur ein weiterer Fall aus dem Schrifttum der *Pubertas praecox*, nämlich der von *Le Marquand* und *Russell* publizierte; auch hier hing ein als Mißbildung gedeuteter kleiner Anhang am Tuberculum cinereum, in dem sich zahlreiche Nervenzellen voranden. Bei diesen beiden Fällen war der Hypothalamus nach der Lage des Anhangs nicht geschädigt.

Physiologie einzelner Teile des Hypophysen-Zwischenhirnsystems scheinen daher begrenzt zu sein.

Daß die *psychischen Störungen*, welche bei Hypothalamusläsion beobachtet worden sind, nichts mit der Hypophyse zu tun haben, dürfte feststehen. Bekanntlich hat *O. Foerster* bei operativen Eingriffen nach mechanischer Reizung der oralen Hypothalamusabschnitte ein maniakalisches Zustandsbild beobachtet. Dagegen sollen bei Schädigung der caudalen Gegend Müdigkeit, verlangsamte Denkfähigkeit und depressive Gemütslage auftreten. Auch der *Korsakowsche* Symptomenkomplex und Delirien wurden von verschiedenen Verfassern (*Gamper, Stertz, Foerster, Gagel*) mit hypothalamischen Schädigungen in Verbindung gebracht. So wie diese psychischen Störungen, so sind auch die bekannten Störungen der *Steuerung von Schlaf und Wachsein* im Sinne von Schlafsucht und Schlaflosigkeit (*v. Economo* u. a.), wie sie besonders bei der Encephalitis lethargica beobachtet worden sind, nur auf den Hypothalamus und nicht auf die Hypophyse zu beziehen.

Für unsere Fragestellungen von besonderer Wichtigkeit sind Krankheitsbilder mit Zeichen von *Hypogenitalismus*, verzögerter oder mangelnder Pubertät oder *Herabsetzung der Sexualleistungen* bei Erwachsenen. Hier hat als erster *Erdheim* (1904) Genitalatrophie (zusammen mit Fettsucht) bei den nach ihm benannten Hypophysengangtumoren (Kraniopharyngiomen) gefunden. Diese Beobachtung ist durch *Aschner* und zahlreiche spätere Untersucher bestätigt worden. Es ist hier aber zunächst der Einwand zu berücksichtigen, daß gleichzeitig mit der Schädigung des Hypothalamus auch die Hypophyse mitbetroffen sein kann. Leider ist hierauf vielfach, so z. B. bei den großen Untersuchungsreihen von *Beckmann* und *Kubie* sowie von *Frazier* und *Alpers*, nicht genügend geachtet worden. Doch hat *Gagel* einen Fall von Genitalatrophie und Ausbleiben der Pubertät bei einem Jungen beobachtet (gleichzeitig mit Zwergwuchs und Abmagerung), bei welchem sich die Hypophyse bei der histologischen Untersuchung als frei von krankhaften Veränderungen erwies. *Berblinger* und *Goldstein* haben analoge Fälle angegeben und auch der von *Apitz*¹ soeben mitgeteilte gehört wohl hierher. *E. Wittermann* fand unter der Leitung von *Spatz* bei 2 erwachsenen Männern (Fall 2 und 3) mit Hypophysenganggeschwulst und schwerer Hypothalamusschädigung Aufhören von Libido und Potenz und in dem einen Fall (3) auch mangelhafte Schambehaarung und Hodenatrophie². Die Hypophyse erwies sich bei beiden Fällen als makroskopisch und mikroskopisch intakt (kontrolliert von *Romeis*). — Auf das Schrifttum über Störungen der Sexualfunktionen bei beiden Geschlechtern nach

¹ *Apitz, K.*: Virchows Arch. 302, 555 (1938).

² Allerdings ist auf der anderen Seite auch das Gegenteil, nämlich Pubertas praecox, bei Geschwülsten im Hypothalamus gefunden worden (z. B. *Gagel*); auf die Deutung dieser Fälle werden wir später zurückkommen.

andersartigen Krankheitsprozessen im Gebiet des Hypothalamus kann hier nicht eingegangen werden. Besonders wichtig erscheint mir die Feststellung in einer kürzlich erschienenen Arbeit von *Stier* über irreparable Libido- und Potenzstörungen nach Kopfverletzung, weil eine Schädigung der in der Sella ziemlich gut geschützten Hypophyse dabei nicht so oft in Frage kommt, während eine Schädigung des Hypothalamus auch durch andere Symptome höchstwahrscheinlich gemacht wird.

Wir wollen jetzt über die wichtigsten im Tierexperiment festgestellten Tatsachen kurz berichten. Aus den zahlreichen vorliegenden Versuchen geht übereinstimmend hervor, daß bei jugendlichen Säugetieren nach *Hypophyseenentfernung* ein Stillstand des Wachstums, mangelhafte Sexualentwicklung, Erniedrigung des Grundumsatzes mit Fettsucht — letztere jedoch nicht immer — auftritt. So hat z. B. *Smith* bei seinen operierten Ratten zum Teil Kachexie nach dem Typus der *Simonschen* Krankheit gefunden, zum Teil Adipositas nach dem Typ des *Fröhlichschen* Syndroms und zum Teil Zwergwuchs im Sinne des *Paltaufschen* Typus. Es scheint, daß, je erwachsener die Tiere sind, desto leichter Kachexie eintritt. Dieselbe Operation bei *erwachsenen* Tieren bewirkt Gewichtsverlust, Atrophie der Genitalien, der Schilddrüse, der Nebenschilddrüsen und der Nebennierenrinde sowie Grundumsatzsenkung. Merkwürdig ist es, daß nach *Smith* die Libido nach Hypophysektomie schneller verloren geht als nach Kastration. Außerdem ist bei diesen Hypophyseenentfernungen — durch Substitution der Funktionen mittels Organverpflanzung und Injektion von Extrakten — sichergestellt worden, daß nur der Vorderlappen mit diesen Erscheinungen zu tun hat, wobei die eosinophilen Zellen das Wachstum, die basophilen die Sexualfunktion steuern. Werden bei diesen Versuchen gleichzeitig Hypophyse und Hypothalamus verletzt, so gehen die Tiere gleich nach der Operation oder bald darauf an schwerster Kachexie zugrunde. Die gleiche Erfahrung hat *Janssen* gemacht (persönliche Mitteilung).

Der *Hypothalamus* stellt nach den Ergebnissen der Tierversuche eine übergeordnete Station für das gesamte vegetative Nervensystem dar. Sämtliche Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems werden auch bei experimentellen Verletzungen des Hypothalamus wiedergefunden, nämlich Stoffwechsel-, Wasserhaushalts-, Pupillen-, Atmungs-, Kreislauf-, visceral-dynamische und sekretorische, Wärmeregulations- und Schlafregulationsstörungen.

Bei Reizung einer umschriebenen Stelle haben *Karplus* und *Kreidl* (teilweise schon 1909) festgestellt, daß die glatte Muskulatur des Auges, der Blase, des Mastdarmes und der Gebärmutter sowie die Kreislauforgane und die Sekretion der Schweiß- und Speicheldrüsen unter der regulatorischen Beeinflussung des Hypothalamus stehen¹. Offenbar

¹ Die Beeinflussung des Kreislaufs und der Atmung, der Bewegungen innerer Organe und der Sekretion durch den Hypothalamus sollen hier nicht weiter berührt werden. Es wird auf die Darstellung von *Heß* verwiesen.

spielt dabei aber das markreiche Corpus subthalamicum von *Luis* keine Rolle, wie *Karplus* und *Kreidl* zuerst gemeint hatten. *Ranson*, *Ingram* und *Hannatt* konnten mit verbesserter Methodik durch Reizung von verschiedenen Stellen des Hypothalamus Pupillenerweiterung erzielen. *Leschke* und *Schneider* haben einen Einfluß des Hypothalamus auf den Eiweißstoffwechsel festgestellt, *Grünthal* und *Grafe* einen Einfluß auf den Gesamtstoffwechsel: so sinkt nach experimentellen Zerstörungen im Zwischenhirn der Grundumsatz um 36%.

Die Bedeutung des Hypothalamus für die *Schlafsteuerung* geht besonders einwandfrei aus den schönen Experimenten von *Heß* (1929) hervor, der bei Anwendung schwacher Ströme bei Katzen einen durchaus physiologisch aussehenden Schlaf hervorrief. Nach *Ranson* kann Schlafsucht bei Katzen und Affen durch Läsionen im Gebiet der Corpora mammillaria hervorgerufen werden, wobei sich auch kataleptische Erscheinungen zeigen, d. h. eine Zunahme des plastischen Muskeltonus mit wächserner Biegsamkeit. *Ranson* nimmt im Hirnstamm ferner ein eigenes Wachzentrum an, durch dessen Zerstörung Schlafsucht hervorgerufen wird.

Was die *Wärmeregulation* anbelangt, so basieren alle neueren Arbeiten auf den Untersuchungen von *Isenschmid* und *Krehl* (1912), nachdem ältere Untersuchungen von *Ott* (1887 und 1891) wenig Beachtung gefunden hatten. Nach *Ranson* kommt den präoptischen und supraoptischen Kernen in vordersten Abschnitten des Hypothalamus bei der Katze eine wichtige Bedeutung als Schutz gegen Hyperthermie zu. Bei Tieren, bei welchen Läsionen in dieser Gegend in künstlich auf 40° erhitzten Räumen vorgenommen wurden, stieg die Temperatur sofort auf 41,3°. Im Gegensatz dazu halten die Katzen bei erniedrigter Außentemperatur ihre normale Körpertemperatur (durchschnittlich 38,6°). Die Regulation gegenüber Abkühlung soll nach *Ranson* bei der Katze von lateralen Abschnitten des Tubers ausgehen. Caudal läuft die hauptabsteigende Bahn zum Mittelhirn über ein Gebiet dicht seitlich von den Corpora mammillaria, deren Unterbrechung schwere Störungen in der Wärmeregulation zeitigt. Schüttelfrost — obgleich durch quergestreifte Muskulatur bedingt — wird nach *Ranson* ebenfalls durch den Hypothalamus kontrolliert, denn nach hypothalamischen Ausschaltungen bleibt derselbe aus. Bei größeren ausgebreiteten Läsionen in dieser Gegend geht bei den Katzen die Möglichkeit der Temperaturregulation nach *Ranson* verloren. Im übrigen verweise ich bezüglich der Wärmeregulation auf die zusammenfassende Arbeit von *Thauer*.

Daß der Hypothalamus für die Regulation des *Wasserhaushalts* eine große Bedeutung hat, wurde zuerst durch Einstiche am Tuber cinereum durch *Bailey* und *Bremer*, sowie durch *Camus* und *Roussy* nachgewiesen. *Ranson* vertritt auf Grund zahlreicher Experimente die Anschauung, daß der Hypothalamus die sekretorische Tätigkeit der

Pars nervosa der Hypophyse durch den Tractus supraoptico-hypophyseus (*Greving*) reguliert. Herde im vorderen basalen Hypothalamus der Tiere (zwischen Hypophysenstiel und Tractus opticus), wodurch besonders der Nucleus supraopticus geschädigt wurde, riefen stets Diabetes insipidus¹ hervor. Allerdings haben *Gagel* und *Mahoney* die Existenz des genannten Bündels bestritten, und *Balado* meint, daß das Faserbündel, das vom Tuber cinereum zum Hypophysenhinterlappen ziehe, hier eine Rolle spiele. Jedenfalls darf man sich nicht vorstellen, daß das „Wasserzentrum“ im Hypothalamus für die antidiuretische Tätigkeit des Hypophysenhinterlappens unentbehrlich sei. Daß dem nicht so ist, zeigen bereits ältere Versuche von *Janssen*, welcher nachwies, daß die antidiuretische Wirkung der Hypophyse bei Kaninchen auch dann noch vorhanden ist, wenn Infundibulum und Tuber cinereum, ja der gesamte Hirnstamm bis zum Mittelhirn, entfernt worden waren. Das öfter beobachtete Ausbleiben eines Diabetes insipidus nach Hypophysektomie ist damit zu erklären versucht worden, daß der Hypophysenvorderlappen ein diuretisch wirkendes Hormon enthält; jedenfalls wirkt Ausschaltung des Hypophysenhinterlappens nur dann Diurese steigend, wenn gleichzeitig wesentliche Teile von Vorderlappengewebe erhalten bleiben (*Cushing* u. a.).

Für eine Beteiligung des Hypothalamus am *Fettstoffwechsel* hatten schon die Versuche von *Bailey* und *Bremer*, von *Camus* und *Roussy* sowie von *Grafe* und *Grünthal* gesprochen. Zuletzt hat *Smith* bei Ratten nachgewiesen, daß bei Verletzung des Tuber cinereum ohne Mitverletzung der Hypophyse hochgradige Fettsucht erzeugt werden kann.

Bezüglich des *Kohlehydratstoffwechsels* haben *Bailey* und *Bremer* 1921 nachgewiesen, daß durch Schädigung des Hypothalamus bei intakter Hypophyse vorübergehende Glykosurie erzeugt werden kann. Diese Befunde werden auch von anderer Seite bestätigt. Vor kurzem hat sich *Gagel* zugunsten der Annahme eines Zuckerzentrums im Hypothalamus geäußert. Er hält den Hypothalamus für die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels für ebenso wichtig wie die Hypophyse.

Eine Hemmung des *Wachstums* hat *Mahoney* kürzlich bei jungen Hunden beobachtet, bei welchen er den Hypophysenstiel abklemmte, was bei diesen Tieren nicht ohne Schädigung des Tuber cinereum möglich ist. *Ranson* meint, daß von den caudalen Teilen des Hypothalamus ein wachstumsfördernder Einfluß ausgeht. Klinisch hat *Gagel* einen Fall von Zwergwuchs bei einem Hypophysengangtumor bei nachweislich intakter Hypophyse beobachtet und auch die Fälle 1, 2, 4 und 6 von *Beckmann* und *Kubie* sowie eine Beobachtung von *Borggi* scheinen hierher zu gehören.

¹ *Gaupp* hat vor kurzem einen erblichen Fall von Diabetes insipidus beschrieben, dessen morphologisches Substrat in einer Hypoplasie des gesamten Zwischenhirn-Hypophysensystems bestand, mit besonderem Befallensein des Nucleus supraopticus und der Neurohypophyse.

Auffallenderweise widmen Ranson¹ und Magoun in ihrer letzten Übersicht über den Hypothalamus (1939) der Sexualreife bzw. der Genitalatrophie kein Wort. In anderen Zusammenstellungen, z. B. bei Karplus, wird diese Frage nur mit einem kurzen Hinweis abgetan². Dies ist zweifellos darauf zurückzuführen, daß die Steuerung der Sexualfunktionen durch den Hypothalamus von den Experimentatoren nicht so eingehend wie die anderen Funktionen geprüft wurde. Die Versuchstiere blieben auch nicht so lange am Leben, wie dies für die Untersuchung des Trieblebens notwendig ist.

Die erste positive Mitteilung über Störungen der Sexualfunktionen nach Schädigung des Hypothalamus betrifft keine experimentelle, sondern die genannte *klinische* Beobachtung von Erdheim (1904). Experimentelle Befunde stammen von Aschner, Bailey und Bremer, Camus und Roussy sowie Smith, welche Genitalatrophie neben anderen Störungen bei Läsion des Hypothalamus beobachteten. Wie umstritten diese Frage aber noch immer ist, zeigt die zuletzt erschienene amerikanische Zusammenfassung über den Hypothalamus, in welcher Brooks, Bard und Uotila zu keinem bestimmten Ergebnis kommen. Ja, der Einfluß des Hypothalamus auf die Sexualfunktionen ist nach der Ansicht von Bard sogar fast belanglos. Dieselbe ablehnende Meinung vertritt Frank im neuen Handbuch der Neurologie. Es ist bei der Mehrzahl der Autoren eine Neigung unverkennbar, Störungen der Sexualfunktionen immer nur mit der Hypophyse und nicht mit dem Hypothalamus in Zusammenhang zu bringen. Nach R. Gaupp jun. haben Fischer, Magoun und Ranson bei schwangeren Katzen durch Unterbrechung des vorderen Hypothalamus-Hypophysennervenzusammenhangs neben Diabetes insipidus Störungen des Geburtsablaufs hervorgerufen. Diese Störungen wurden als Folgen einer Hinterlappenatrophie (!) aufgefaßt. Nach Gaupp hat ferner Dey¹ bei Hypothalamusläsionen schwangerer Meerschweinchen neben Diabetes insipidus Abort beobachtet. Bei einer anderen Versuchsreihe wird nach Gaupp auch von einer ab und zu vorkommenden Genitalatrophie berichtet. Sitz der Läsion war, im Gegensatz zu diesen Versuchen, das Gebiet des Tuber anterius. Gaupp selbst nimmt das Bestehen eines hypothalamischen Sexualzentrums an, welches antagonistisch zur hemmenden Steuerung durch die Epiphyse auf die Sexualentwicklung wirken soll.

Demsey und Rioch, Marshall und Verney, Harris, Haterius und Derbyshire haben durch Reizungen und Läsionen im Gebiet des Hypo-

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Die Arbeit von Brockhart J. M., S. L. Dey und S. W. Ranson *Endocrinology* 28, 561 (1941) konnte nicht mehr berücksichtigt werden. Sie zeigt, daß nun auch die Ransonsche Schule auf die Bedeutung des Hypothalamus für sexuelle Funktionen aufmerksam geworden ist.

² Positiv äußern sich nur Gagel und Foerster (1939), und zwar auf Grund klinischer Erfahrungen.

thalamus Beschleunigung bzw. Ausbleiben des Oestrozyklus und der Ovulation erzielt. *Benoit* und *Kehl* haben beschleunigtes Wachstum der Hoden beim Enterich beobachtet, wenn Licht unmittelbar auf den Hypothalamus einwirkte. Die letztgenannten Beobachtungen ebenso wie die Feststellungen, daß durch elektrische Reizung des Hypothalamus Ovulation hervorgerufen werden kann, scheinen für die Deutung von *Spatz* zu sprechen, der dem Tuber cinereum einen fördernden Einfluß auf die Sexualfunktionen zuschreibt. Daß umgekehrt Geschwülste, welche den Hypothalamus beim Menschen schädigen, wie z. B. Cranio-pharyngiome, bei intakter Hypophyse Herabsetzung der Sexualeistungen, also Erscheinungen des Hypogenitalismus, hervorrufen können, geht unter anderem aus den erwähnten Beobachtungen von *Gagel*, *Wittermann* u. a. hervor.

Sehr gründliche, allerdings histologisch nicht durchgearbeitete Studien über die Beziehungen des Hypothalamus zu den Sexualfunktionen verdanken wir *Westman* und *Jacobsohn* (bei Ratten und Kaninchen angestellt). Sie durchtrennten den Hypophysenstiel, also die Verbindung zwischen Hypothalamus und Hypophyse. Es folgt danach bei Weibchen keine Ovulation mehr und die Ovarien werden atrophisch. Beim Männchen hört die Spermiogenese auf, und es kommt zu einer beträchtlichen Hodenatrophie. Die Hypophyse wird kleiner und zeigt sich 2 Monate nach der Hypophysenstieldurchtrennung histologisch verändert. Es wird hieraus geschlossen, daß Zentren des Hypothalamus bei der Steuerung der Produktion gonadotroper Hormone der Hypophyse ausschlaggebend sind.

Für eine *Neurosekretion* des Tuber cinereum und dadurch bedingte hormonale Beeinflussung der Reifung der Keimdrüsen hat sich *Spatz* ausgesprochen, wobei er sich auf den Mangel an nervösen Verbindungen zwischen Tuber cinereum und Hypophysenvorderlappen berief (die nachgewiesenen spärlichen Nervenfasern des Stieles enden spätestens im Hinterlappen). *Scharrer* und *Gaupp*, sowie *Roussy* und *Mosinger* sprechen dem Hypothalamus, d. h. speziell dem Nucleus supraopticus und paraventricularis, wegen gewisser histologischer Befunde (Einlagerung von Körnchen und Kolloidtropfen im Zelleib) eine sekretorische Tätigkeit zu. Auch der Nachweis von vermehrten Mengen des harnhemmenden Hormons im Tuber cinereum nach Hypophysektomie durch *P. Trendelenburg* und *Sato* kann im Sinne einer Neurosekretion des Tuber cinereum gedeutet werden. Das Mark der Nebenniere, das sich aus Zellen des Sympathicus entwickelt, produziert ebenso wie das übrige chromaffine Gewebe Adrenalin. Bei uns in Spanien war besonders unser leider zu früh verstorbener *Achucarro* ein Vorkämpfer für die Lehre der neuralen Hormonsekretion. Zweifellos würden unsere gesamten Ansichten über das Hypophysen-Zwischenghirnsystem neu orientiert werden müssen, wenn es gelänge, für die

Hypothese der innersekretorischen Wirksamkeit des Tuber cinereum eine unwiderlegliche positive Stütze zu finden¹.

Im Zusammenhang mit dem Instinktleben im allgemeinen scheinen uns die Enthirnungsversuche von *Bard* (1928) und die Reizversuche von *Heß* von größter Wichtigkeit. *Bard* hat bei Katzen durch Enthirnung auf Höhe des Hypothalamus in der Weise, daß das Zwischenhirn bis auf den Hypothalamus abgetragen wurde, ein an Wut erinnerndes Zustandsbild — shame rage — hervorrufen können. Die Tiere sprechen auf beliebige äußere Reize mit Fauchen, Sträuben der Haare, Zurückziehen der Nickhaut, Erweiterung der Pupillen und Beschleunigung der Herztätigkeit an. *Heß* hat durch seine Reizversuche (auch bei Katzen) etwas ähnliches bewirkt, d. h. Angriffshaltung, Bewegungsdrang und ein triebhaftes Beißen und Kauen, was unseres Erachtens auf einen oralen Instinktsmechanismus hindeutet.

Methodik.

Für die Methodik bei experimentellen Eingriffen in der Hypophysen-Zwischenhirngegend stehen im allgemeinen 2 Möglichkeiten zur Wahl: 1. die Vorgehen *von unten her, durch die Schädelbasis* hindurch (*Aschner, White, P. E. Smith* u. a.; weiteres siehe bei *Bomskov*) und 2. die Ausschaltung durch Elektrokoagulation bzw. elektrische Reizung durch Einführung von Elektroden *von oben her, vom Schädeldach aus, (Heß, Ranson)*.

Der beim Kaninchen von *White* benützte buccale Weg (vom Rachen aus) dient allein dem Zweck, die Hypophyse freizulegen; diese Methode hat Nachteile wegen der Infektionsgefahr und der Störung der Nahrungsaufnahme.

Die *parapharyngeale Methode von Smith* wurde zuerst von diesem Forscher für die Exstirpation der Hypophyse bei Ratten ausgearbeitet. Zu diesem Zweck ist die Methode bei diesen und bei anderen Arten von Tieren, wo das Verfahren verwendbar ist, bisher noch nicht getroffen worden. Später hat *Smith* auch bei Ratten parapharyngeal im Tuber cinereum operative Eingriffe mit Erfolg vorgenommen, obwohl bei seinen Arbeiten eine dazu gehörige anatomische Untersuchung vermißt wird.

¹ Bemerkenswert ist eine soeben von *Gagel* mitgeteilte Beobachtung [*Z. Neur.* 172, 722 (1941)]. Bei einer 39jährigen Patientin, bei welcher später die Sektion eine Granulationsgeschwulst aufdeckte, die *ohne Mischädigung der Hypophyse* eine umschriebene Zerstörung des Hypothalamus hervorgerufen hatte, waren die von je an unregelmäßigen Menses seit 4 Jahren vollkommen ausgeblieben. Spärlische Scham- und Achselhaare (gleichzeitig bestand eine Störung des Wasserhaushaltes und später trat Fettsucht hinzu). Auf Implantation von Kalbszwischenhirn und Kalbshypophyse traten außer einer Besserung der Wasserhaushaltsstörung die Menses *bereits 5 Tage nach der Implantation nach 4jähriger Pause wieder auf*. Während der Drucklegung dieser Arbeit erschien eine experimentelle Untersuchung von *Weisschedel und Spatz* [*Dtsch. klin. Wschr.* 1942, welche zugunsten eines gonadotropen Tuberhormons spricht.

Bei der *Katze* kann die parapharyngeale Methode nur zur Ausschaltung der Hypophyse benützt werden, dagegen halte ich sie für ungeeignet zur Ausschaltung des Tuber cinereum, wenn es darauf ankommt, die Hypophyse *nicht* zu schädigen. Abb. 1 und 2 sollen dazu dienen, die Anwendung der *Smithschen* Methode bei Katzen zu veranschaulichen. Abb. 1 zeigt die Basis eines Katzenschädels von unten gesehen, wobei die Trepanationsstelle für die Ausschaltung der Hypophyse mit *X* und die für Ausschaltung des Tuber cinereum mit *O* gekennzeichnet ist. So treten diese Stellen nach Freipräparierung zwischen Luftröhre und Gefäßen zutage. Die Stelle zur Ausschaltung des Tuber cinereum liegt unmittelbar vor der hinteren Querfissur, welche die vorderen Ränder der Ohrkapsel verbindet. Abb. 2 zeigt einen medianen Längsschnitt durch einen Katzenkopf. Die in Abb. 1 mit *X* bezeichnete Stelle liegt hier unmittelbar unter der Hypophyse, die dort mit *O* markierte Stelle entspricht dem Ansatz der hinteren Sattellehne. Unmittelbar über dem Kamm der hinteren Sattellehne liegen die Corpora mammillaria. Daraus geht hervor, daß die Ausschaltung der Corpora mammillaria durch Trepanation der hinteren Sattellehne möglich ist; dagegen ist die Ausschaltung des Tuber cinereum unmöglich ohne Mitverletzung der Hypophyse. Die *Smithsche* Methode ist also zwar ideal für die Exstirpation der Hypophyse, sie ist aber nicht geeignet, wenn der Eingriff gegen das Tuber cinereum gerichtet sein soll und die Hypophyse dabei intakt bleiben muß.

Über die *Ransonsche* Technik mit Hilfe des *Horsley-Clarkeschen* Apparates habe ich keine Erfahrungen. *Dey* und *Gaupp* haben mit ihr gearbeitet.

Die *Heßsche Methode*¹ erwies sich für unsere Zwecke als hervorragend geeignet; sie hat übrigens auch den Vorzug, bei allen Tierarten durchführbar zu sein. Vorläufig haben wir dieses Verfahren zum Zweck der experimentellen Erforschung der Leistungen des Hypothalamus bei Kaninchen angewendet. Bei der Durchführung dieser Methode ist es zunächst einmal nötig, die Lage der in der Tiefe liegenden Gegend, die man ausschalten oder reizen will, auf das Schädeldach zu projizieren. Dann muß die Tiefe, bis zu welcher die Elektroden eingeführt werden sollen, und ihre Richtung genau bestimmt werden.

Die Unterfläche des Hypothalamus mißt in ihrer rhomboidähnlichen Gestalt bei mittelgroßen Kaninchen 6—8 mm in der Länge und 4—6 mm an der breitesten Stelle; diese liegt dort, wo Tractus opticus und Hirnschenkel zusammenstoßen. In der Abb. 3 wird die Unterfläche des Hypothalamus schematisch dargestellt. Die Einteilung ist eine grob

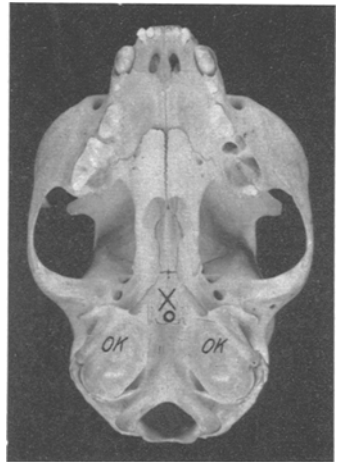


Abb. 1. Basis eines Katzenschädels.
3/4 der natürlichen Größe.
OK Ohrkapsel.

¹ Bezüglich der Einzelheiten der Methode sei auf die 1932 erschienene ausführliche Monographie von *Heß*, seinen Beitrag zur Technik (1940) sowie auf die Arbeit von *Weisschedel* und *Jung* verwiesen.

anatomische, ohne Rücksicht auf die feinere Cytoarchitektonik. Man kann 3 Formationen unterscheiden: 1. den Hypophysenstiel, 2. das

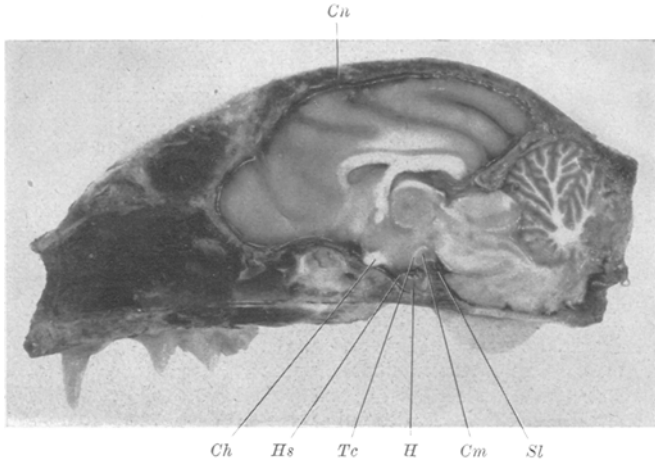


Abb. 2. Längsschnitt eines Katzenkopfes. $\frac{2}{3}$ der natürlichen Größe. *Ch* Chiasma opt., *Hs* Hypophysenstiel, *Tc* Tuber cinereum, *H* Hypophyse, *Cm* Corpora mammillaria, *Sl* hintere Sellalehne, *Cn* Coronarnaht.

Tubergebiet und 3. die Corpora mammillaria, welche letztere aber nach Spatz und seiner Schule nicht mehr zum vegetativen Anteil des Hypo-

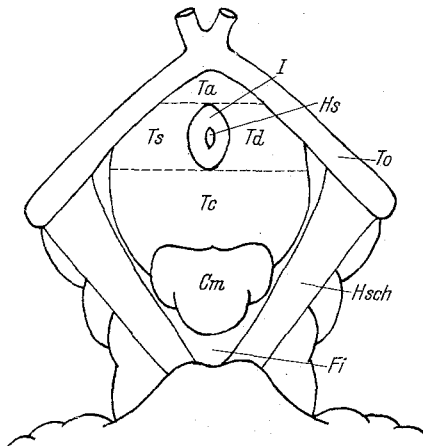


Abb. 3. Schematische Darstellung des Gebietes des Hypothalamus. *Ta* Tuber anterius, *I* Infundibulum, *Hs* Hypophysenstiel, *Tc* Tuber cinereum, *Ts* Tuber sinister, *Td* Tuber dexter, *Cm* Corpora mammillaria, *Fi* Fossa interpeduncularis, *To* Tractus opticus, *Hsch* Hirnschenkel.

thalamus gehören. Um den Hypophysenstiel herum, der im Querschnitt ein längliches Lumen von durchschnittlich 0,5 mm hat, bildet sich eine gut abgegrenzte Ausbuchtung von etwa 1,5 mm im Durchmesser. Wird am vorderen und am hinteren Rand dieser Ausbuchtung je eine horizontale Linie gezogen (im Bilde gestrichelt), so wird das Tuber dadurch in 4 Felder eingeteilt: 1. Tuber anterius der amerikanischen Autoren, 2. Tuber dexter, 3. Tuber sinister und 4. Tuber posterius = Tuber cinereum im engeren Sinne. Wie eingangs gesagt, war das letztere das Ziel unserer Ausschaltungsversuche.

Im Laufe der Phylogenese rückt der Ansatz des Hypophysenstiels immer mehr nach vorn, schließlich bis an den hinteren Winkel der Sehnervenkreuzung heran. Von einem

Tuber anterius kann beim Menschen makroskopisch jedenfalls nicht mehr die Rede sein¹.

Uns kam es hauptsächlich darauf an, das Tuber posterius auszuschalten, während *Dey* und *Gaupp* ihre Eingriffe gegen das Tuber anterius richteten. Das gegebene Schema soll nur einer groben Orientierung zum Zweck der Verständigung dienen; das letzte Endziel muß sein, einzelne Funktionen des Hypothalamus mit cytoarchitektonischen Einheiten in Zusammenhang zu bringen, doch ist man von diesem Endziel noch weit entfernt.

Abb. 4 zeigt die Projektion des Hypothalamus (dick gezeichnete Linie) auf das Schädeldach eines 4 Monate alten Kaninchens, wie sie

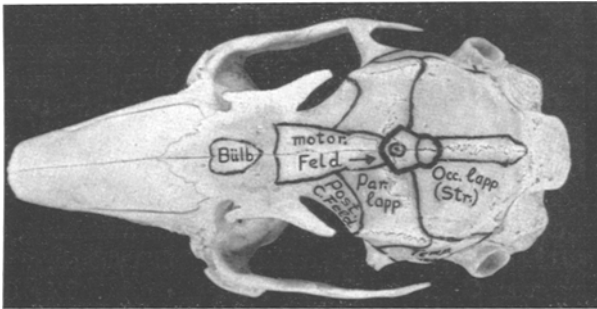


Abb. 4. Schädel eines 4 Monate alten Kaninchens (1:1). Siehe Text.

aus unseren Versuchen hervorging; dazu ist mit feiner gezeichneten Linien die Projektion einiger Rindengebiete des Kaninchens (nach *M. Rose*) angedeutet. Die Coronarnaht, welche auf der Abb. 4 deutlich zu erkennen ist, erwies sich erfahrungsgemäß als ein sicherer Anhaltspunkt für die Bestimmung der Lage des Hypothalamus. Die gesamte Länge desselben beträgt in der Zeichnung 7 mm, das sind 2 mm vor und 5 mm hinter der Coronarnaht. Der Hypophysenstiel entspricht der Kreuzung von Coronarnaht und Sagittalnaht und ist durch einen Punkt kenntlich gemacht. In sagittaler Richtung haben die Corpora mammillaria eine Ausdehnung von 2,5 mm, das Tuber cinereum (posterius) eine solche von 2 mm und die Ausbuchtung um den Hypophysenstiel herum (Infundibulum) eine von 1,5 mm. Das Tuber anterius nimmt eine 1 mm lange Strecke ein. Aus diesen Zahlen geht hervor, daß man zur Ausschaltung der Corpora mammillaria 3,5—4 mm hinter der Coronarnaht, zur Ausschaltung des Tuber cinereum 2 mm hinter derselben und des Tuber anterius 1,5 mm vor derselben den Knochen durchbohren muß.

¹ Nach *Grünthal* sind die vegetativen Zentren des Hypothalamus differenzierter bei niederen Säugern als bei höheren (s. dagegen *Koigegami*).

Der Schnittpunkt zwischen Coronar- und Sagittalnaht erweist sich auch bei anderen Tierarten als der sicherste Bezugspunkt zur Bestimmung der Lage der Unterfläche des Hypothalamus.

Was die Tiefe des Einstechens der Elektroden anbelangt, so sind wir, abweichend von dem gewöhnlichen Vorgehen, stets so weit vorgedrungen, bis wir an der Schädelbasis einen Widerstand fühlten; dies geschah je nach dem Alter der Tiere durchschnittlich in einer Tiefe von 12—17 mm. Dieses Vorgehen kommt natürlich nur dann in Frage, wenn, wie in unserem Fall, bestimmte Gebilde an der Unterfläche des Hypothalamus ausgeschaltet werden sollen. Das Selladach ist in seinem hinteren Abschnitt knöchern, es wird hier von einem horizontalen Blatt (nach *U. Gerhardt*) der beim Kaninchen sehr niedrigen Sattellehne gebildet. Nach vorn zu folgt ein Duraüberzug (Diaphragma der Hypophyse). Mit zunehmendem Alter kann auch das Diaphragma teilweise verknöchern. Bei Ausschaltung des hinteren Teils des Tuber cinereum und der Corpora mammillaria fühlt man den knöchernen Widerstand des genannten Blattes des Selladaches. Weiter vorn, d. h. von 1,5 mm hinter der Coronarnaht an, stoßen die Elektroden auf den geringeren Widerstand des Diaphragmas.

Was nun endlich die Richtung der Elektroden anbelangt, so ist diese senkrecht zu einer Tangentialebene auf das Schädeldach, welche durch die Kreuzung von Coronar- und Sagittalnaht geht. Die Genauigkeit dieser Angabe wurde durch zahlreiche Modellversuche mit der Eisenreaktion (s. *Heß*), durch Sektionsbefunde nach der Ausschaltung und — wie später erörtert wird — durch die Kontrolle im Röntgenbild bestätigt.

Allerdings stößt man in der Praxis öfters auf Schwierigkeiten, die manche Korrektur verlangen; mit einem gewissen Prozentsatz von Versagern muß man immer rechnen. Abweichungen von der Norm werden bedingt durch Alter und Rasse der Versuchstiere, sowie durch individuelle Besonderheiten im Verlauf der Coronarnaht. Mit zunehmendem Alter erfährt die Projektion des Hypothalamusgebietes auf das Schädeldach eine gewisse Verschiebung nach vorn, so daß die Coronarnaht etwas hinter die Projektion des Hypophysenstiels zu liegen kommt. Es empfiehlt sich daher, vor jeder Ausschaltung bei einem Tier des zu operierenden Wurfs einen Vorversuch zu machen, um danach eventuell notwendig werdende Korrekturen vornehmen zu können. Es gibt Abweichungen des Verlaufes der Coronarnaht von der Norm derart, daß die Naht keine fortlaufende Linie bildet, sondern daß 2 Nähte die Sagittalnaht an verschiedenen Stellen berühren; man kann sich dabei im allgemeinen nach der hinteren Linie richten, welche die konstantere ist. Wenn eine Unsicherheit besteht, so nehme man die Mitte zwischen den beiden Nähten. Solche Unregelmäßigkeiten kommen kaum vor, wenn man bestimmte „homogene“ Rassen benützt, bei welchen die Oberfläche der Kalotte frei von Unebenheiten ist und die Coronarnaht regelmäßig verläuft; dadurch ergibt sich eine sichere Projektion und damit eine gute Treffsicherheit.

Wie erwähnt, ist es möglich, die richtige Lage der Elektroden *durch Röntgenaufnahmen zu kontrollieren*. Die längliche Hypophyse füllt den niedrigen Raum zwischen Sellaboden und Selladach aus. Das Selladach

gibt im Röntgenbild eine feine, scharf konturierte Linie, welche zum Schatten des Planum sphenoidale führt. Die Linie ist hinten, wo das Selladach knöchern ist, stärker und vorn, wo das Diaphragma der Hypophyse zu suchen ist, undeutlicher; sie wird hier nur durch die seitlichen Sellaränder bestimmt. Der Hypothalamus liegt gerade auf dieser Linie. Abb. 5 zeigt das Röntgenbild eines 3 Monate alten Kaninchens, bei dem die Sektion ergab, daß die Corpora mammillaria genau getroffen waren. Die Einführung der Elektroden erfolgte 3,5 mm hinter der Coronarnaht. Man sieht, daß die Elektroden unmittelbar vor dem Winkel des knöchernen Selladaches mit der Sattellehne liegen. Abb. 6 illustriert die Lage der Elektroden bei Ausschaltung des Tuber cinereum. Die Elektroden liegen etwas weiter vorn als bei der Abb. 5, d. h. etwa da, wo die horizontale Knochenlamelle aufhört und die Kontur des Selladaches etwas undeutlicher wird. In diesem Falle wurde 2 mm hinter der Coronarnaht eingegangen; die Sektion ergab, daß das Tuber cinereum getroffen war. Bei Ausschaltungen des Tuber anterius sollen die Elektroden eine Spur hinter dem Winkel liegen, welchen das Selladach und Planum sphenoidale miteinander bilden.

Durch die Röntgenbilder wurde uns klar, daß die Heßsche Methode auch zur Ausschaltung der Hypophyse geeignet sein könnte. Zum Zwecke der Hypophysenausschaltung werden die Elektroden beim Kaninchen am besten von der Coronarnaht aus eingeführt. Der Sockel soll dabei leicht nach vorn geneigt aufgeschraubt werden; die Elektroden müssen nämlich mit leichter Neigung nach hinten eingeführt werden, weil die Hypophyse bei diesen Tieren länglich ist. Aus Abb. 7 ist die Lage der Elektroden

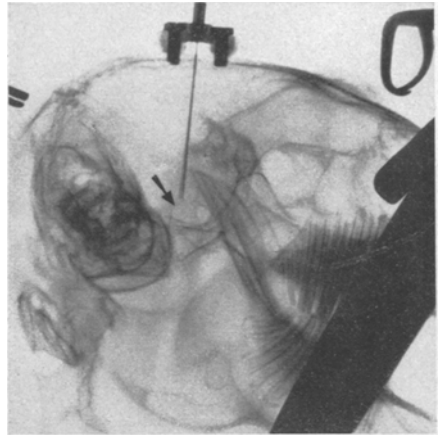


Abb. 5. Lage der Elektroden zur Ausschaltung der Corpora mammillaria. Hinterer Winkel des Selladaches durch Pfeil markiert.

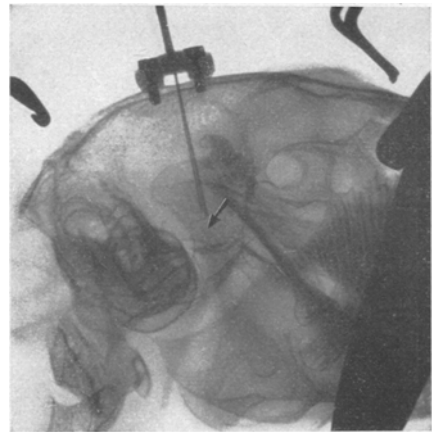


Abb. 6. Lage der Elektroden zur Ausschaltung des Tuber cinereum. Pfeil zur Markierung des vorderen Winkels des Selladaches liegt zu tief.

für die Ausschaltung der Hypophyse ersichtlich. Die Elektroden ragen in das Innere der Sella hinein. Da beim Kaninchen das parapharyngeale Vorgehen nach *Smith* nicht möglich und da das meist benützte transpharyngeale bzw. buccale Vorgehen nach *White* nicht ohne Nachteile ist (Abreißen des Stieles), möchte ich empfehlen, die Elektrokoagulation nach Einführung der Elektroden vom Schädeldach aus zu versuchen.

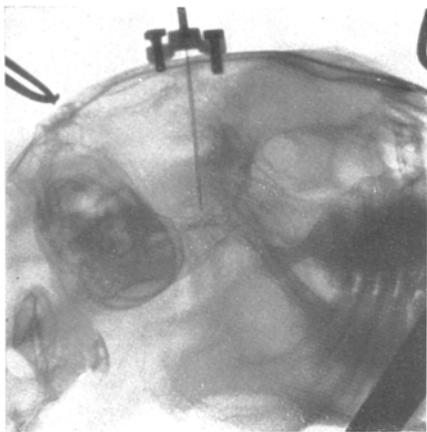


Abb. 7. Lage der Elektroden zur Ausschaltung der Hypophyse.

Was die Ausdehnung der Ausschaltungen anbelangt, so hängt diese von der Art der Elektroden und ihrem Abstand sowie von der Stärke des Stromes und seiner Durchlaufszeit ab. Vor jedem Versuch wird die Größe der Ausschaltung durch einen Modellversuch in Eiereiweiß geprüft (s. *Heß*).

Die folgenden Bilder sollen als Beispiel für mittelgroße Ausschaltungen dienen. Abb. 8a gibt die Ansicht des Hypothalamus eines normalen Kaninchengehirns, von der Basis gesehen, in 4facher Vergrößerung

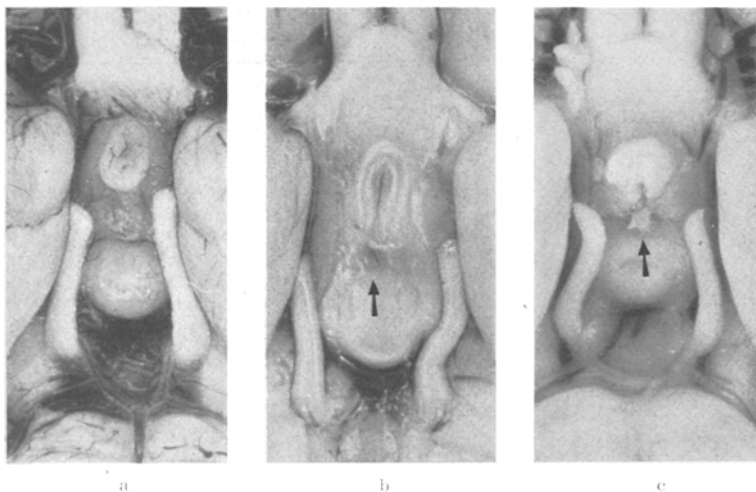


Abb. 8a—c. Basalansicht des Hypothalamus. a normal, b und c mit Ausschaltungen (durch Pfeile markiert) im Tuber cinereum (4fache Vergrößerung).

wieder. Bei den nebenstehenden Abb. 8b und 8c war das Tuber cinereum getroffen worden. Wie aus diesen Bildern zu ersehen ist, sind bei der Läsion 2 Möglichkeiten vorhanden: einmal kommen glattwandige Höhlen

vor (Abb. 8b), das andere Mal solide Narben (Abb. 8c). Das Zustandekommen dieser beiden Typen ist zunächst wohl davon abhängig, ob das koagulierte Stück nervösen Gewebes bei dem Zurückziehen der Elektroden an der blanken Stelle festhaftet oder ob sich die Elektroden leicht lösen. In der Regel wird bis 10 Min. nach der Ausschaltung des Stromes gewartet, um das Anhaften nach Möglichkeit zu vermeiden. Bei der Höhlenbildung könnte aber noch ein anderer Umstand eine Rolle spielen, nämlich die besondere Reaktionsweise des jugendlichen zentralnervösen Gewebes nach *Spatz* (1921). Bei erwachsenen Tieren wurden bisher nur Narben beobachtet.

Das *Heßsche* Verfahren hat gegenüber der *Smithschen* Methode den großen Vorzug, daß die durch das knöcherne Schädeldach und Diaphragma gut geschützte Hypophyse nicht leicht mitbeschädigt werden kann. Bei allen unseren Ausschaltungen im Gebiet des Hypothalamus erwies sich die Hypophyse bei der Sektion als nicht primär geschädigt. Durch die histologischen Untersuchungen wurde dies bestätigt. Es könnte eingewandt werden, daß durch die Ausschaltungen des Tubercinereum und die meist damit verbundene Schädigung des Hypophysenstiels die Blutversorgung der Hypophyse (näheres s. bei *Romeis*) in Mitleidenschaft gezogen wird. Bei den mikroskopischen Untersuchungen wurde daher bei frisch operierten Tieren besonders auf die Blutversorgung der Hypophyse geachtet. Es wurden keinerlei Anzeichen einer Ernährungsstörung festgestellt. Offenbar genügt also die kollaterale Blutversorgung, um den Kreislauf in der Hypophyse aufrechtzuerhalten.

Versuchsmaterial.

Von der Gesamtzahl der Versuchstiere werden im folgenden nur diejenigen berücksichtigt, die sich nach der Operation völlig erholt hatten und die nach verschieden langer Lebensdauer programmgemäß getötet und sezziert werden konnten (Tabelle 1). Eine einzige Ausnahme bildet das Tier 921, Wurf D, welches 3 Monate nach der Operation an einer Pneumonie zugrunde ging. Das Versuchsmaterial besteht aus 26 jugendlichen Kaninchen, die sich auf 10 Würfe verteilen. In einem Fall starb das zugehörige Kontrolltier; hier wurde das entsprechende operierte Tier (Nr. 864) zu dem Wurf D hinzugerechnet, dessen Tiere im Alter und in der Rasse dem operierten Tier entsprachen. *Sonst handelte es sich immer um Kaninchen desselben Wurfs und bis auf Wurf F auch derselben Rasse*¹. Der letztere Umstand ist für die Beurteilung von feineren Unterschieden zwischen operierten und nichtoperierten Tieren des gleichen Wurfs von Wichtigkeit.

Die Bezeichnung der Würfe richtet sich nach der Operationszeit. So wurde der Wurf A im November 1940, der Wurf J als letzter im Juli 1941 operiert.

¹ Diese „homogenen“ Würfe verdanken wir Herrn Prof. *Nachtsheim*, Kaiser Wilhelm-Institut für Anthropologie in Dahlem, dem wir an dieser Stelle unseren aufrichtigen Dank aussprechen.

Tabelle 1.

| Zahl und Ge- schlecht | Würfe | | Opera- tions- alter | Sektions- alter | Be- obach- tungszeit | Ausschaltungsziel | | | | |
|-----------------------------|---------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------------------------|---|---|---|---|-----------------------------|
| | | | in Monaten | | | | | | | |
| 2 ♂ | Wurf A | 908 Kontr. | 2 | 8 | 6 | Tuber cinereum ¹ | | | | |
| | Weißer Wiener | 909 Op. | | | | | | | | |
| 4 ♂ | Wu. B | 913 Kontr. | 3 | 10 | 7 | Tuber cinereum ² | | | | |
| | Weißer Wiener | 914 } 915 } Op. 916 } | | | | | | | | |
| 2 ♀ | Wu. C | 41 Kontr. | | | | | 2 | 9 | 7 | Tuber cinereum ³ |
| | Weißer Wiener | 42 Op. | | | | | | | | |
| 3 ♀ | Wu. D | 919 Kontr. | 3 | Kontr. und 921: 6 864: 12 | 921: 3 864: 9 | Tuber cinereum ⁴ | | | | |
| | Weißer Wiener | 921 } Op. 864 } | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 2 ♂ | Wu. E | 2 Kontr. | 3 | 7 | 4 | Corpora mammillaria ⁵ | | | | |
| | Riesenbelgier | 4 Op. | | | | | | | | |
| 3 ♀ | Wu. F | 22 Kontr. | 2 | 12 | 8 | Tuber cinereum ⁶ | | | | |
| | Schwarze | 24 Op. | | | | | | | | |
| 3 ♂ | Wu. G | 38 Kontr. | 4 | 12 | 8 | 39: Tuber cinereum ⁷ 40: Tuber anterius | | | | |
| | Weißer Wiener | 39 } Op. 40 } | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 3 ♂ | Wu. H | 54 Kontr. | 2 | 9 | 7 | 55: Tuber cinereum ⁸ 58: Corp. mamm. | | | | |
| | Sandfarbige | 55 } Op. 58 } | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 3 ♀ | Wu. I | 81 Kontr. | 2 | 9 | 7 | 85: Tuber anterius ⁹ 86: Tuber cinereum | | | | |
| | Sandfarbige | 85 } Op. 86 } | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 3 ♀ | Wu. J | 90 Kontr. | 3 | 9 | 6 | Tuber cinereum ¹⁰ | | | | |
| | Wildfarbige | 91 Op. | | | | | | | | |

I

*Erzielte Ausschaltung:*¹ Tub. cin. + die ganze vordere Hälfte der Corp. mamm. + Hypophysenstiel. Cystische Ausschaltung.² 914: Vorwiegend rechte Hälfte des Tub. cin. (Hypophysenstiel erhalten, aber verdickt). Narbige Ausschaltung. 915: Tub. cin. (Hypophysenstiel stark beschädigt). Cystische Ausschaltung. 916: Tub. cin. (Hypophysenstiel erhalten, aber verdickt). Narbige Ausschaltung.³ Vorwiegend linke Hälfte des Tub. cin. + Hypophysenstiel. Cystische Ausschaltung.⁴ 921: Tub. cin. + Hypophysenstiel. Cystische Ausschaltung. 864: Tub. cin. (Hypophysenstiel erhalten, aber verdickt). Narbige Ausschaltung.⁵ Corp. mamm. Narbige Ausschaltung.⁶ 24: Corp. mamm. Narbige Ausschaltung.⁷ 39: Tub. cin. + Corp. mamm. vorwiegend rechts (Hypophysenstiel unverändert). Narbige Ausschaltung. 40: Tub. ant. + Hypophysenstiel + oraler Teil des Tub. cin. Cystische Ausschaltung.⁸ 55: Vorwiegend rechte Hälfte des Tub. cin. (Hypophysenstiel unverändert). Narbige Ausschaltung. 58: Corp. mamm. + caudaler Teil des Tub. cin. (Hypophysenstiel erhalten und kaum beschädigt). Cystische Ausschaltung.⁹ 85: Tub. ant. (Hypophysenstiel erhalten, aber verdickt). Narbige Ausschaltung. 86: Tub. cin. (Hypophysenstiel erhalten, aber verdickt). Narbige Ausschaltung.¹⁰ 91: Tub. cin. (Hypophysenstiel erhalten und unverändert). Narbige Ausschaltung.

In der Tabelle I stehen neben den Zielen der Ausschaltung die tatsächlich erreichten Herde. Man sieht, daß das Ziel der Ausschaltung mit Ausnahme von Tier 24, Wurf F, immer getroffen wurde. Die Koagulationen wurden am Anfang absichtlich größer gewählt, so daß auch Nachbargebiete etwas in Mitleidenschaft gerieten. Später wurde versucht, immer feinere Ausschaltungen zu setzen. Bei den cystischen Ausschaltungen des Tuber cinereum erwies sich mit Ausnahme von Tier 58, bei welchem die Koagulation stark caudal lag, der Hypophysenstiel stets zerstört. Bei den narbigen Ausschaltungen war zwar der Hypophysenstiel erhalten geblieben, er erwies sich aber meist bereits makroskopisch als stark verändert. Die Herde betrafen immer die basalen und basomedialen Kernkomplexe. Auf die ausführliche Arbeit von *Weisschedel* wird verwiesen.

Was die Mortalität anbelangt, so betrug diese bei ausgedehnten Ausschaltungen im Tubergebiet 33%, bei kleineren Ausschaltungen ist diese gleich Null. Die größte Gefahr, welcher die Tiere in den ersten Tagen nach der Operation ausgesetzt sind, ist der regelmäßige Temperaturanstieg und die ab und zu auftretenden Durchfälle.

Ob eine stärkere Anfälligkeit gegenüber Infektion und Intoxikation durch experimentelle Ausschaltungen im Tubergebiet bewirkt wird, muß dahingestellt bleiben.

Die Ausfallerscheinungen.

a) Wachstumsstörungen.

Um Wachstumsstörungen nach Ausschaltungen im Gebiet des Hypothalamus bei jugendlichen Tieren zu erfassen, wurden Gewichtsbestimmungen, Körpermessungen und Röntgenaufnahmen des Knochensystems jeweils bei den operierten Tieren und bei den entsprechenden Kontrollen durchgeführt.

Die Gewichtskurven hängen vom Wachstum, aber auch von anderen Faktoren, wie z. B. vom Wasserhaushalt und vom Fettstoffwechsel, ab. Gewichtsveränderungen in Abhängigkeit vom Wachstum wurden nur bei 2 Tieren (909, Wurf A, und 55, Wurf B), beide mit Ausschaltung des Tuber cinereum, gefunden. In diesen 2 Fällen hatten die Gewichte am Tag der Operation und 4 bzw. 8 Monate danach nebenstehende Werte.

Zu bemerken ist, daß diese Werte nicht zufällig durch Gewichtsschwankungen bedingt sind, da die Gewichte in den ersten 3 Monaten nach den Ausschaltungen täglich, später wöchentlich

| | Gewicht bei der Operation | mit 4 Monaten | mit 8 Monaten kurz vor der Sektion |
|------------|---------------------------------|------------------|---|
| | g | g | g |
| Wurf A: | | | |
| Kontr. 908 | 660 | 1250 | 1700 |
| op. 909 | 660 | 700 | 850 |
| Wurf B: | | | |
| Kontr. 54 | 690 | 1300 | 1750 |
| op. 55 | 680 | 1000 | 1300 |

und erst nach 6 Monaten monatlich bestimmt wurden. Bis auf ein regelmäßiges Absinken um 50—100 g anschließend an die Operationen im Laufe der ersten 48 Stunden zeigten sich dabei keine Besonderheiten, so daß wir auf eine graphische Darstellung verzichten können.

Gewichtsänderungen unabhängig vom Wachstum fanden sich bei einem Tier mit Polyurie (Tier 915, Wurf B), bei dem das Gewicht gegenüber dem Kontrolltier durchschnittlich um 100—300 g zurückblieb.

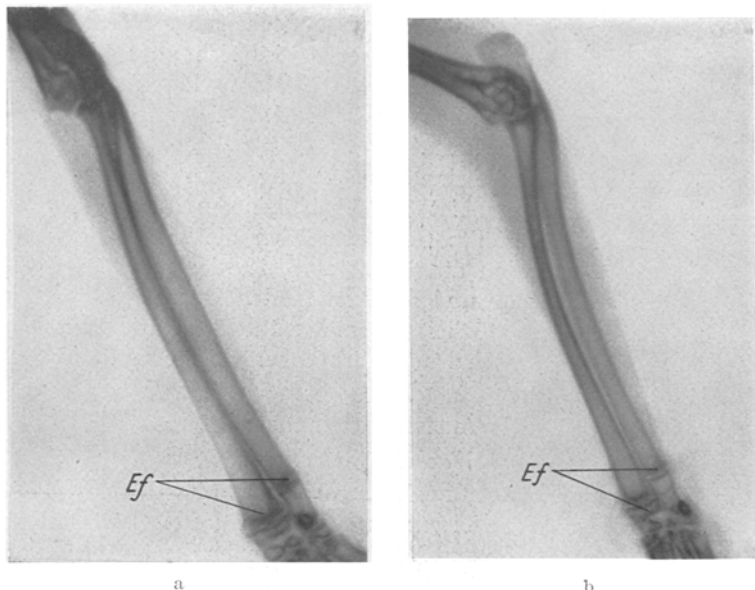


Abb. 9 a und b. Röntgenbild des Unterarmes a des Kontrolltieres und b des Tieres mit Ausschaltung im Tubergebiet. Ef Epiphysenfuge.

Bei Tieren mit Verfettung (916, 864, 921 und 42) lagen die Gewichte im Mittel um 300 g höher als bei den Kontrollen.

Bei den *Körperlängemessungen* ergaben sich im Vergleich mit den Kontrollen in der Regel keine Unterschiede. Ausgenommen sind davon die beiden erstgenannten Tiere (909 und 55). Diese ließen schon mit bloßem Auge eine Wachstumshemmung erkennen. Die Messungen der Körperlänge von der Schnauze bis zum Steiß und der Gliedmaßen ergaben hier bei der Sektion mit 8 bzw. 9 Monaten folgende Werte:

| Tier | Länge cm | hintere Gliedmaßen cm | vordere Gliedmaßen cm | Index |
|------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| 908 | 42 | 25 | 17 | $42:42 = 1$ |
| 909 | 39 | 24 | 17 | $39:41 = 0,98$ |
| 54 | 44 | 26 | 18 | $44:44 = 1$ |
| 55 | 37 | 21 | 16 | $37:37 = 1$ |

Bei beiden Tieren handelt es sich demnach um eine proportionale Hemmung des Wachstums mit Erhaltung des Indexwertes. Der Unterschied zwischen den beiden operierten Tieren 909 und 55 besteht darin, daß bei 55 die Wachstumshemmung stärker ist als bei 909, und das Gewicht trotzdem höher liegt (das Tier 909 ist um 5 cm größer als das Tier 55; das Gewicht von Tier 55 übertrifft dagegen um 450 g das von Tier 909). Dieser Unterschied ist dadurch zu erklären, daß bei Tier 55 keinerlei sonstige Störungen im Stoffwechsel vorlagen, während Tier 909 Polyurie und starke Abmagerung aufwies. Tier 55 war außerdem muskelstärker als 909.

Bei den *Röntgenaufnahmen vom Knochensystem* zeigten sich gegenüber den Kontrollen nur bei den schon angeführten Zwergtieren (909 und 55) Abweichungen von der Norm. Diese bestanden, wie Abb. 9 von Tier 909 und Kontrolle zeigt, in einer Hemmung der Knochenbildung sowohl von Seiten des Periost als auch der Epiphysen. Die Knochen sind bei den Zwergtieren, wie die Aufnahmen zeigen, im ganzen dünner und die Epiphysenfugen stehen weiter offen als bei den Kontrollen.

b) Wärmeregulation.

Die normale Körpertemperatur des Kaninchens beträgt bei einer Außentemperatur von 18° C auf Grund von Messungen im After 39,6 bis 39,8° C. Es muß aber bemerkt werden, daß die Körpertemperatur des Kaninchens leicht durch bestimmte Bedingungen beeinflussbar ist; so konnte bei „Aufregungen“ ein Anstieg bis 40° C beobachtet werden. Außerdem führen Erhöhungen der Außentemperatur leicht zu Störungen der Körpertemperatur, während Kälte bei gesunden Tieren nur einen geringen Einfluß hat. Wie bekannt, führt das Aufspannen solcher Versuchstiere zu Senkungen der Körpertemperatur bis etwa 38° C.

Im Augenblick der Ausschaltungen im Bereiche des Hypothalamus konnten keine Änderungen der Temperaturen erfaßt werden, wohl aber in einem gewissen Abstand von den operativen Eingriffen, worauf nun näher eingegangen wird.

Bei allen Ausschaltungen im Bereiche des Hypothalamus, also nicht nur im Gebiet des Tuber cinereum, trat regelmäßig 1—2 Stunden nach der Operation ein Temperaturanstieg auf 40,5—41,2° C auf; dieser dauerte 6—48 Stunden lang an, um dann von einem meist plötzlichen Abstieg auf 38,5—39° C abgelöst zu werden. Anschließend wurde in der Regel während einiger Tage eine Temperatur von 39—39,5° C gemessen; diese Werte liegen etwas unter der Norm. Erst später, im Laufe eines Monats, stellten sich wieder die normalen Temperaturen ein. Eine Ausnahme bildete das Tier 909, Wurf A, welches *fortdauernd* eine Neigung zu *Untertemperaturen* (39,2—39,4° C) aufwies (das Tier wurde nach der Operation 6 Monate lang beobachtet).

Diese Versuchsreihe wurde selbstverständlich an Tieren durchgeführt, die bei einer konstanten Außentemperatur — und zwar von 18°C — gehalten wurden. Das oben geschilderte allgemeine Verhalten wird schematisch durch die Kurve der Abb. 10 dargestellt. Ergänzend zu der vorangehenden Schilderung sei noch bemerkt, daß der erste Abstieg der Kurve derjenigen Zeit entspricht, während welcher das Tier zum Zwecke der Ausschaltung aufgespannt war.

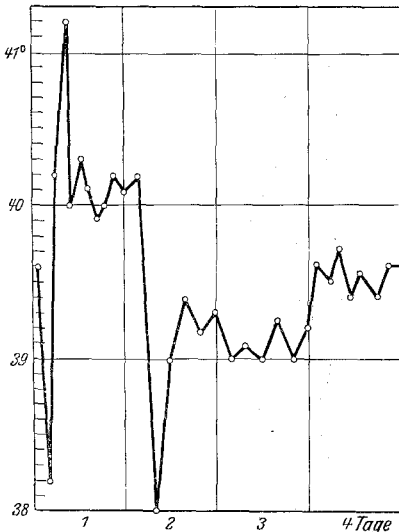


Abb. 10. Verlauf der Körpertemperatur im Zusammenhang mit einer Ausschaltung im Hypothalamus.

Außer diesen Untersuchungen bei konstanter Außentemperatur wurde das Verhalten bei *plötzlichen Änderungen der Außentemperatur* während eines Zeitraums von 3—6 Monaten nach der Operation geprüft. Bei einer Außentemperatur von minus 10°C zeigten Kontrolltiere während 2 Stunden keine Veränderungen der Körpertemperatur. Die operierten Tiere wiesen unter diesen Bedingungen im wesentlichen ein gleiches Verhalten auf; nur ein Tier, 909, Wurf A, welches auch spontan eine Neigung zu niedrigen Temperaturen zeigte, machte eine Ausnahme. Bei diesem Tier wurden 2 Stunden nach Beginn der Einwirkung einer Außentemperatur von minus 10°C eine Körpertemperatur von $37,5^{\circ}\text{C}$ gemessen. Außerdem wurde die Körpertemperatur bei wieder normalen

Verhältnissen, d. h. unter 18°C Außentemperatur, erst nach 6 Stunden wieder normal.

Bei der Einwirkung einer erhöhten Außentemperatur von 39°C über eine Stunde zeigten die Kontrolltiere eine Übertemperatur von etwa 41°C ; die Erholungszeit dauerte etwa 30 Min. Die meisten der operierten Tiere wiesen ein ähnliches Verhalten auf, bis auf 2 Tiere — 909, Wurf A, und 915, Wurf B. Bei diesen 2 Tieren wurden unter den gleichen Bedingungen sowohl ein höherer Temperaturanstieg als auch eine Verlängerung der Erholungszeit beobachtet. Auf Abb. 11 ist das Verhalten der Körpertemperaturreaktionen bei Temperaturstößen graphisch wiedergegeben. In den ersten 12 Stunden werden die Reaktionen auf Untertemperaturstoß, in den zweiten 12 Stunden die Reaktionen auf Übertemperaturstoß dargestellt. Der Einfachheit halber werden die normalen Schwankungen durch eine gerade Linie dargestellt. Die ausgezogene Linie entspricht dem Verhalten der Kontrollen. Die gestrichelte Kurve gibt das Verhalten des Tieres 909 wieder, das Störungen der

Temperaturregulation sowohl bei niedriger als bei hoher Außentemperatur aufwies. Die punktierte Linie bezieht sich auf Tier 915, das nur bei erhöhter Temperatur eine Störung zeigte.

Bemerkt sei noch, daß bei den Tieren mit normaler Wärmeregulation bei Erhöhung der Außentemperatur eine deutlichere Beschleunigung und Vertiefung der Atmung auftrat als bei den beiden Tieren mit gestörter Wärmeregulation.

c) Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel.

Der Kohlehydratstoffwechsel wurde nur an den Tieren von den Würfen F, G, H, I, J geprüft, bei denen allerdings die anderen Ausfallserscheinungen entweder fehlten oder nicht stark ausgeprägt waren. Außerdem wurden diese Untersuchungen erst 3—4 Monate nach den Ausschaltungen durchgeführt.

Der Blutzucker wurde mit Hilfe des Blutzuckerkolorimeters nach *Crecelius-Seifert* bestimmt. Bei Kaninchen beträgt der Blutzuckerwert in nüchternem Zustand 120 bis 170 mg %. Nach intravenöser Verabreichung von 2 ccm 50%iger Traubenzuckerlösung ergibt sich ein Verlauf der Blutzuckerwerte, wie ihn die Kurve a auf Abb. 12 zeigt. Bei den besagten Würfen operierter Tiere fand sich keine Abweichung von diesem Verhalten. Ab und zu war nur nach der Belastung ein Absinken nach einer Stunde unter die Norm zu beobachten (Abb. 12b). Ob unmittelbar nach den Operationen Störungen in der Regulation des Kohlehydratstoffwechsels hätten beobachtet werden können, bleibt unentschieden. Im übrigen hängt der Verlauf der Belastungskurve nach Verabreichung derselben Menge Zucker vom Gewicht des Tieres ab.

Bezüglich des *Fettstoffwechsels* konnten wir bis jetzt folgende Beobachtung machen.

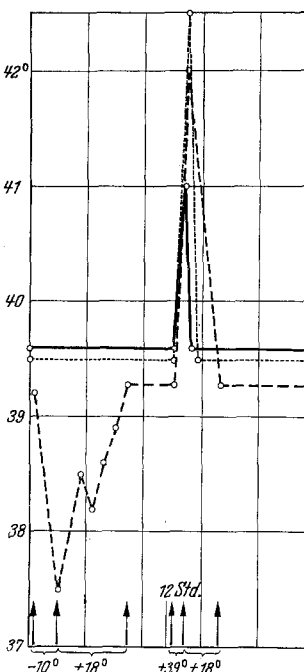


Abb. 11.
Verhalten der Körpertemperatur bei Temperaturstößen.
Erklärung siehe Text.

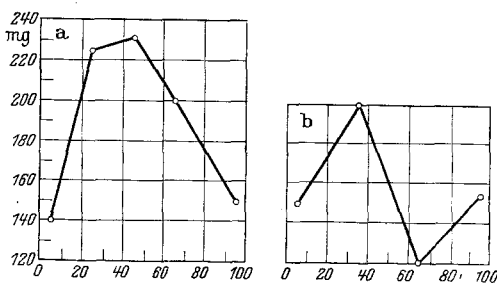


Abb. 12. Zum Verhalten des Blutzuckerspiegels bei Belastung. Näheres im Text.

Eine starke Zunahme des Fettes, besonders in der Schenkelbeuge und intraperitoneal, welche sogar über die Kastrationsverfettung hinausging, wurde bei den Kaninchen 916 (Wurf B), 921 und 864 (Wurf D) und 42 (Wurf C) gefunden. Eine Abmagerung fand sich bei 909 (Wurf A) und 915 (Wurf B). Bei letzteren handelt es sich um Tiere, die, wie später gezeigt wird, den höchsten Grad von Polyurie aufwiesen. Man soll in diesen 2 Fällen jedoch zweckmäßig nicht von Magersucht sprechen, da die betreffenden Tiere keine Muskelschwäche hatten und keine Zeichen von Kachexie darboten.

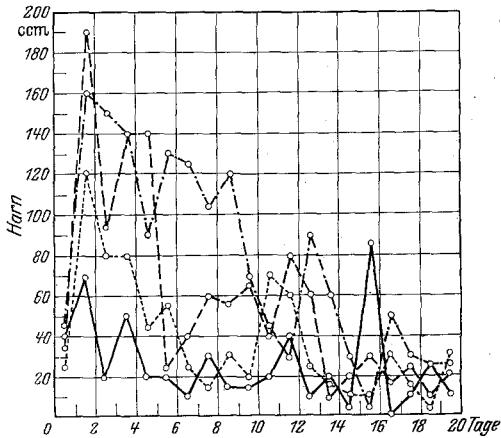


Abb. 13. Zum Verhalten des Wasserhaushaltes.
Näheres im Text.

d) Wasserhaushalt.

In der Regel tritt anschließend an Ausschaltungen im Gebiet des Hypothalamus eine *vorübergehende Polyurie* auf. Abb. 13 zeigt dieses Verhalten von 4 gleichaltrigen Tieren (3 Monate) verschiedener Würfe, die der gleichen Rasse angehörten und die annähernd dasselbe Körpergewicht hatten. Diese Tiere wurden über längere Zeit unter den gleichen Bedingungen

(Ernährung, Raumtemperatur) gehalten. Auf der Abszisse sind die zeitlichen Abstände von der Operation in Tagen und auf der Ordinate die Harnmengen in Kubikzentimeter eingetragen.

Die ausgezogene Kurve zeigt das Verhalten einer Kontrolle. Die anderen Kurven stammen von operierten Tieren, und zwar die gestrichelte Kurve nach einer Ausschaltung des Tuber cinereum, die punktierte nach Koagulation der Corpora mamillaria und die strich-punktierte nach einer solchen des Tuber anterius. Eine ausgesprochene Abhängigkeit von der Lokalisation der Ausschaltungen wurde bis jetzt nicht festgestellt.

Diese Polyurie, welche unmittelbar nach der Ausschaltung auftritt, klingt meist nach 15–30 Tagen vollkommen ab. Das war nach Ausschaltungen im Bereich der Corpora mamillaria immer der Fall, bei Ausschaltung im Tuber cinereum fanden sich 2 Ausnahmen.

Eine *andauernde* Polyurie wurde nur bei 2 Tieren beobachtet (Tier 909, Wurf A, und Tier 915, Wurf B). Bei beiden Tieren handelte es sich, wie gesagt, um Ausschaltungen des Tuber cinereum, welche auch den Hypophysenstiel umfassen. Auf Abb. 14 und 15 ist diese Polyurie graphisch wiedergegeben. Die beiden ausgezogenen Kurven entsprechen dem Verhalten der Kontrollen 913 und 908, die gestrichelten Kurven jeweils

den operierten Tieren 909 und 915. Die Unterschiede in dem Verhalten der beiden Kontrolltiere erklären sich wohl damit, daß das Tier 913 etwas älter und schwerer an Gewicht war als das Tier 908. Die beiden

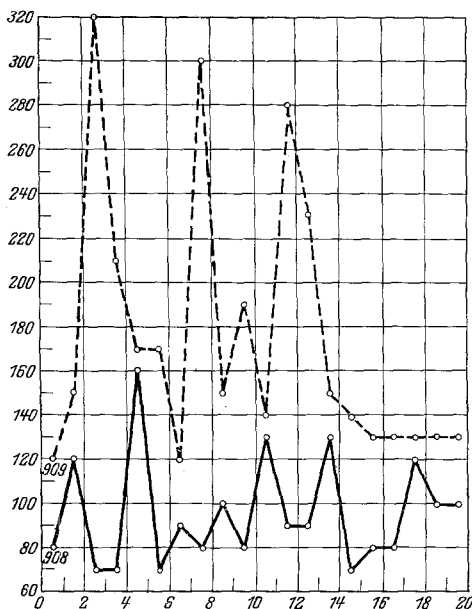


Abb. 14. Näheres siehe Text.

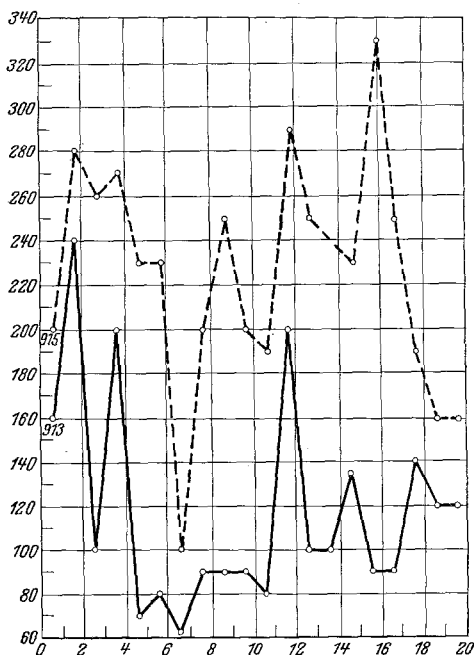


Abb. 15. Näheres siehe Text.

Kurven der operierten Tiere zeigen durchschnittlich größere Harnmengen an. Die Gewichte der Tiere schwankten während der Dauer dieser Untersuchungsreihe folgendermaßen:

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| Wurf A: Kontrolle 908 . . . | 1000 bis 1250 g |
| operiert 909 . . . | 700 bis 850 g |
| Wurf B: Kontrolle 913 . . . | 2000 bis 2200 g |
| operiert 915 . . . | 1600 bis 1800 g |

Die Abb. 14 und 15 zeigen nun einen Ausschnitt aus dieser Versuchsreihe: Im ganzen wurde der Wasserhaushalt über 6 Monate in Abständen von 3 Wochen geprüft. Dabei hat sich im wesentlichen das gleiche ergeben.

Eine deutliche Poikilourie wurde bei dem Tier 42 beobachtet; in diesem Fall bestand bei Bestimmung der Harnmengen über längere Zeitabschnitte auch eine mäßige Polyurie.

e) Entwicklung der Sexualorgane.

Vorweggenommen sei, daß bei Ausschaltung der Corpora mammillaria keinerlei sexuelle Störungen beobachtet wurden. Sowohl die morphologische als die funktionelle Entwicklung wichen bei solchen Ausschaltungen nicht von denjenigen der Kontrollen ab (Tier 4 und 24).

Bei den Tieren mit Ausschaltung im Tubergebiet konnten wir morphologisch 2 verschiedene Gradstufen feststellen: Die Ausschaltung bewirkt einmal eine *völlige Keimdrüsenatrophie*, das andere Mal ruft sie nur eine *Hemmung der Entwicklung der Sexualorgane* hervor. Es ist zweckmäßig, beide Geschlechter getrennt zu betrachten.

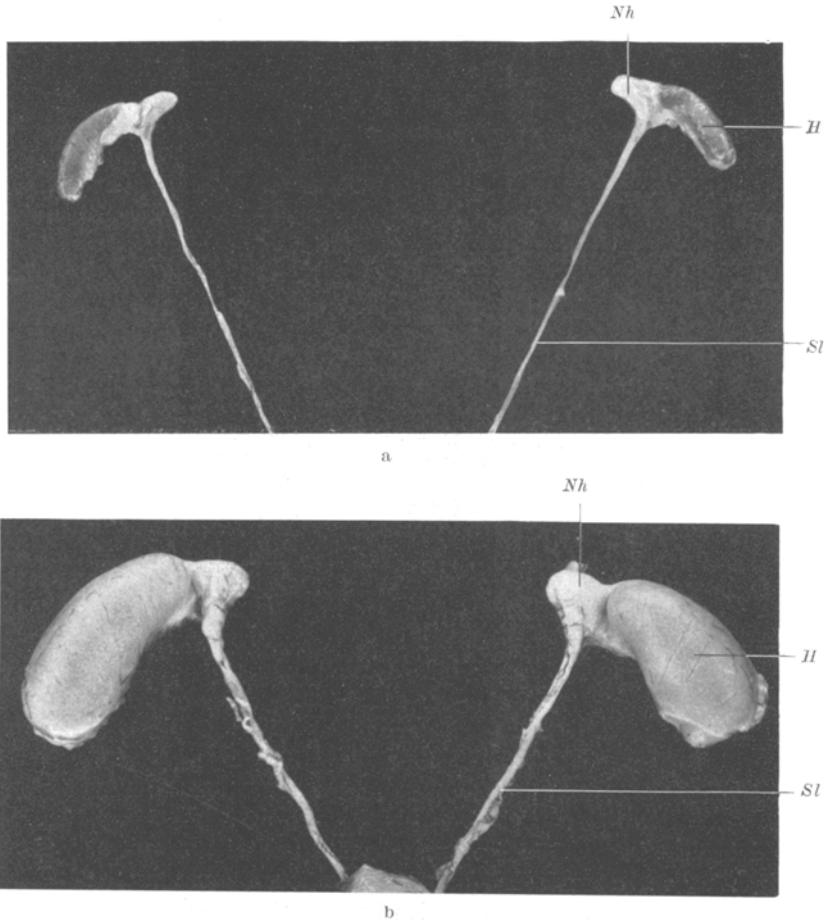


Abb. 16a und b. Geschlechtsorgane a nach Ausschaltung im Tuber cinereum, b normales Kontrolltier. H Hoden, Nh Nebenhoden, Sl Samenleiter. Natürliche Größe.

1. *Männchen*. Bei den Tieren 909 (Wurf A), 915 und 916 (Wurf B) und 40 (Wurf G) lag eine *ausgesprochene Keimdrüsenatrophie* vor, d. h. die Entwicklung der Hoden stockte nicht nur mit der Ausschaltung, sondern es entstand eine *Zurückbildung mit Schwund des Hodengewebes* und mit einer starken Wucherung des Bindegewebes sowie *Zusammenschrumpfung der Samenkanälchen*. Die Spermiogenese ist völlig auf-

gehoben. Die übrigen Geschlechtsorgane, nämlich Samenleiter, Prostata und Penis, waren sehr klein geblieben und entsprachen etwa dem infantilen Zustand aus der Zeit vor der Operation. Zur Veranschaulichung der Atrophie siehe als Beispiel Abb. 16. Es handelt sich dabei um die Geschlechtsorgane von den Tieren 38 (Kontrolle) und 40 (operiert) des Wurfs G. Abb. 16a zeigt Hoden, Nebenhoden und Samenleiter von Tier 40, bei welchem im Alter von 4 Monaten das Tuber anterius mit Hypophysenstiel und mit dem oralen Teil des Tuber cinereum aus-

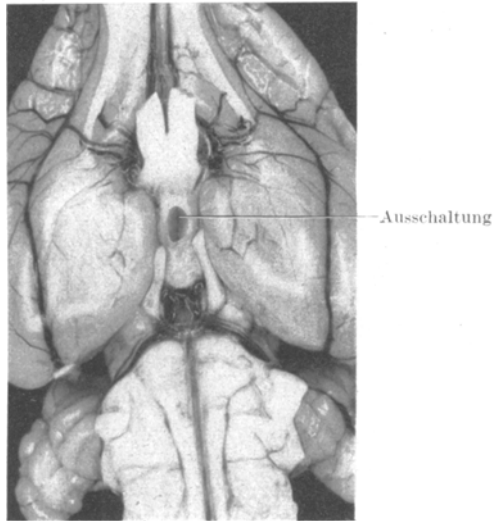


Abb. 17. Ausschaltung des Tieres 40, Abb. 16a. 2fache Vergrößerung.

geschaltet worden war (s. Abb. 17). Der Vergleich mit den Organen des Kontrolltieres desselben Wurfs (Abb. 16b) läßt die Hochgradigkeit der Kleinheit der Geschlechtsorgane beim erstgenannten Tier deutlich erkennen. Das Gewicht der Hoden betrug bei Tier 38 3010 mg, bei Tier 40 320 mg bei der Sektion, d. h. *das Hodengewicht des operierten Tieres betrug nur 10% des normalen Hodengewichtes*. Eine ausgesprochene Hodenatrophie, wie in diesem Falle, lag ferner bei den Tieren 915, 916 und 909 vor (die anatomischen Befunde der Geschlechtsorgane vom Tier 909 und seiner Kontrolle wurden bereits in der Arbeit gemeinsam mit Spatz und Weisschedel abgebildet).

Bei den Tieren 914 (Wurf B) und 39 (Wurf G) und 55 und 58 (Wurf H) wurde nur eine *Hemmung in der Entwicklung der Hoden* festgestellt, d. h. die Entwicklung ging weiter, blieb aber hinter der Entwicklung der entsprechenden Kontrollen zurück. Außerdem war eine erhebliche Störung in der Spermiogenese vorhanden. Die Tiere 55 und 58 zeigten den geringsten Grad der Hemmung, wobei die Spermiogenese mit Bildung

von Spermatozoen nur vermindert war. Die Tiere 914 und 39 zeigten Übergangsformen zur Atrophie, wobei die Spermiogenese eine deutliche Störung der Teilungs- und eine Aufhebung der Umwandlungsphase

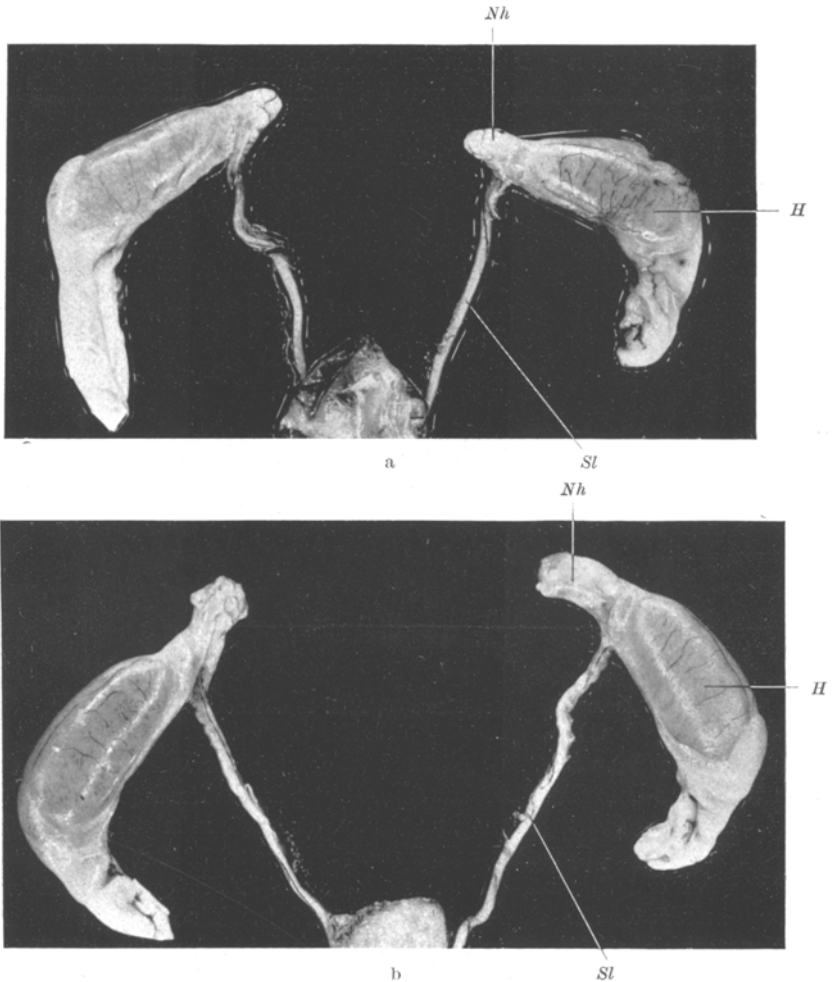


Abb. 18a und b. Geschlechtsorgane a vom operierten Tier 55 und b von dessen Kontrolle. H Hoden, Nh Nebenhoden, Sl Samenleiter. Näheres siehe Text.

aufwies. Auf Abb. 18 sind als Beispiel die Hoden, Nebenhoden und Samenleiter von Tier 55 (a) und dessen Kontrolle 54 (b) wiedergegeben. Das Hodengewicht betrug hier 2685 mg von der Kontrolle, 1896 mg von dem operierten Tier, das ist ein Verhältnis 1,41 : 1 oder, anders ausgedrückt, etwa 70% des normalen Hodengewichtes. Die Abb. 19 zeigt die Ausschaltung von Tier 55. Sie liegt caudal und vorwiegend rechts-

seltig. Der Hypophysenstiel ist erhalten und deutlich zu erkennen. Der rechte Oculomotorius wurde mitbeschädigt.

Bei den Tieren mit Hodenatrophie war, wie gesagt, auch der Penis klein geblieben. Es war nicht zum Descensus der Hoden gekommen; es entwickelte sich kein Skrotum und die betreffende Stelle blieb weiterhin, wie im infantilen Zustand, fast völlig behaart. Die Samenleiter sind deutlich dünner (s. Abb. 16). Bei Tieren mit Hemmung der Keimdrüsenentwicklung war der Penis auch kleiner als bei den Kontrollen,

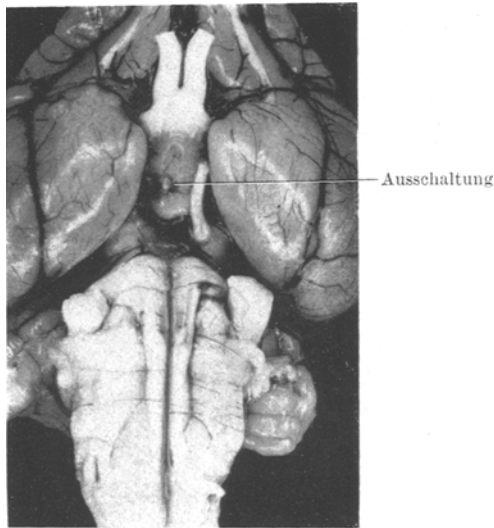
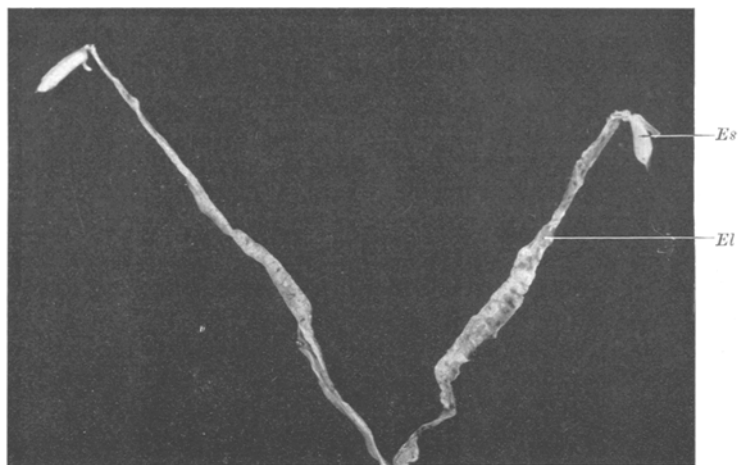


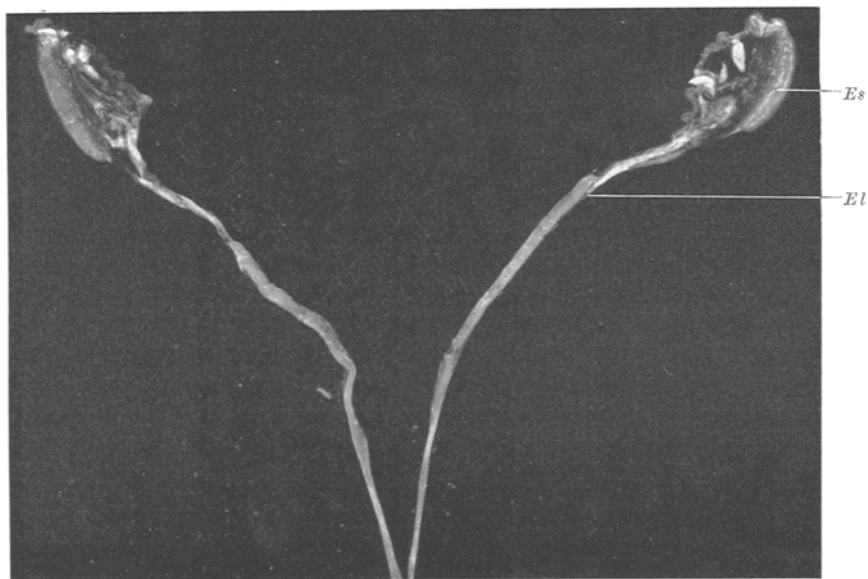
Abb. 19. Ausschaltung von Tier 55. Abb. 18a. 2fache Vergrößerung.

aber er war doch nicht völlig im infantilen Zustand stehen geblieben. Sowohl bei der Atrophie als auch bei der Hemmung der Entwicklung waren die Tiere nicht fortpflanzungsfähig.

2. *Weibchen.* Bei den jugendlichen, im Tubergebiet operierten Weibchen wurde eine Atrophie der Eierstöcke und ein Kleinbleiben von Eileiter und Gebärmutter bei folgenden Tieren festgestellt: Tier 42 (Wurf C), sowie 921 und 864 (Wurf D). Die Abb. 20a zeigt die Organe von Tier 921, das mit 6 Monaten getötet wurde. Auf Abb. 20b sind die Ovarien eines Tieres gegenübergestellt, das mit 3 Monaten, d. h. zur Zeit der Operation des erstgenannten Tieres, getötet worden war. Die Rückbildung tritt bereits in einer Zeitspanne von 3 Monaten deutlich hervor. Siehe in Abb. 21 die Ausschaltung von Tier 921. Bei den operierten Tieren mit Atrophie der Ovarien tritt natürlich keine Schwangerschaft auf. Die Brustwarzen zeigten eine deutliche Verkümmernug (die anatomischen Befunde der Geschlechtsorgane vom Tier 42 und seiner



a



b

Abb. 20a und b. Geschlechtsorgane a vom operierten Tier 921, das im Alter von 3 Monaten operiert und mit 6 Monaten getötet wurde, und b eines 3 Monate alten Tieres. *Es* Eierstock, *El* Eileiter.

Kontrolle wurden bereits in der Arbeit gemeinsam mit *Spatz* und *Weisschedel* abgebildet).

Eine Hemmung in der Entwicklung der Sexualorgane, aber auch funktionell eine Unfähigkeit zur Schwangerschaft zeigten die Tiere 85 und

86 (Wurf E) und 91 (Wurf J). In der Abb. 22a werden die Geschlechtsorgane von dem operierten Tier 86 und dessen Kontrolle (Abb. 22b) wiedergegeben. In Abb. 23 siehe die Ausschaltung von Tier 86: Der Hypophysenstiel ist erhalten, aber verdickt.

Bei der Untersuchung des Geschlechtszyklus aller dieser Tiere mit Atrophie bzw. Hemmung der sexuellen Entwicklung wurden einige Besonderheiten fest-

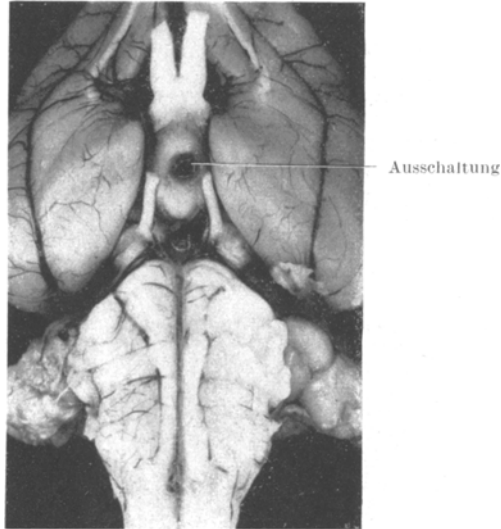


Abb. 21. Ausschaltung von Tier 921. Abb. 20a. 2fache Vergrößerung.

gestellt. *Die Brunstveränderungen bei normalen weiblichen Kaninchen sind hinsichtlich des Oestrozyklus anders als bei Mäusen und Ratten* (Lit. bei Bomskov). Im Ovar kommt es beim Kaninchen nicht spontan zum Follikelsprung, sondern erst 8 bis 24 Stunden nach der Begattung im Brunststadium. Im Uterus erfolgen keine ausgesprochenen endometralen Veränderungen und im Einklang damit sind auch die vaginalen Veränderungen gering, das Schollenstadium fehlt und *die aufeinanderfolgenden Phasen des Oestrozyklus sind lange nicht so deutlich voneinander abgehoben wie bei den Mäusen*. An den Scheidenabstrichen bei den normalen weiblichen Kaninchen lassen sich immerhin folgende Bilder unterscheiden:

1. Ruhestadium = große, oft zusammenhängende Epithelzellen, 2. Prooestrus = kleine, meist getrennte Epithelzellen, 3. Brunststadium = kleine, oft zusammengeballte Epithelzellen, Erythrocyten, 4. Metoestrus = verschiedenartige Epithelzellen mit zahlreichen Leukocyten.

Die Aufeinanderfolge dieser 4 Phasen zeigt keine ausgesprochene Regelmäßigkeit. Zu bemerken ist noch, daß bei noch nicht geschlechtsreifen Weibchen nur die beiden ersten Phasen vorkommen; Brunstphase und Metoestrus bleiben aus.

Bei den operierten Tieren mit Ausschaltung im Tubergebiet, und zwar sowohl bei Genitalatrophie als bei Hemmung der Genitalentwicklung, überwog das Bild des Ruhestadiums; das Bild des Brunststadiums wurde nicht deutlich erreicht. Der Zyklus zeigt also große Ähnlichkeit mit dem Oestrozyklus bei jugendlichen Kaninchen. Außerdem wiesen die Epithelzellen der operierten Tiere fast immer Schrumpfung auf.

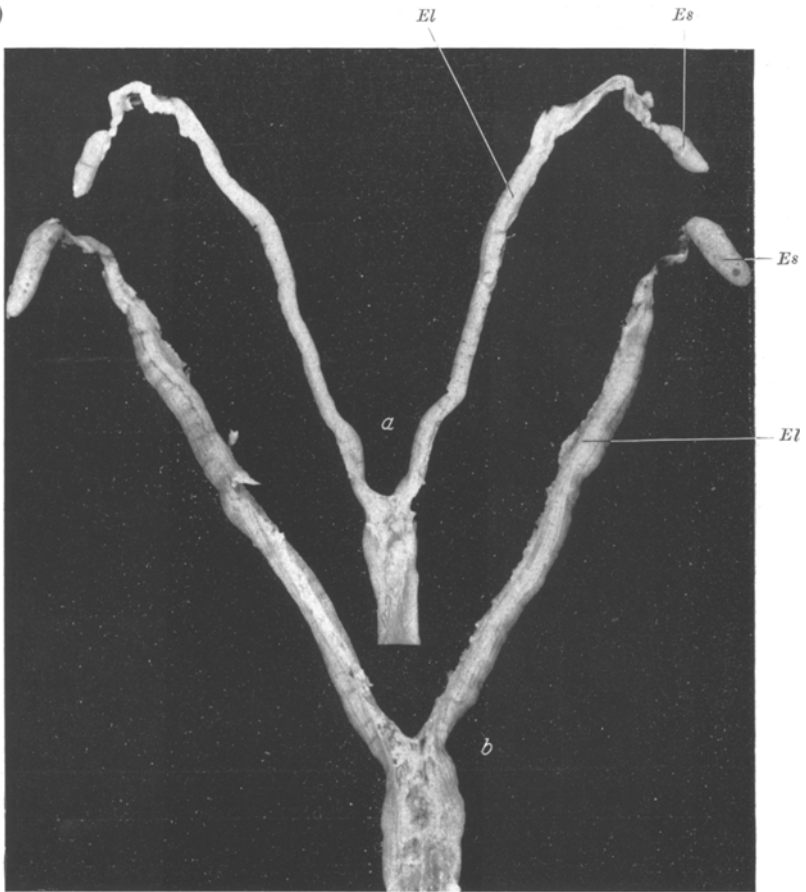


Abb. 22a und b. Geschlechtsorgane a vom operierten Tier 86 und b von dessen Kontrolle.
 $\frac{3}{4}$ der natürlichen Größe. *Es* Eierstock, *El* Eileiter. Näheres siehe Text.

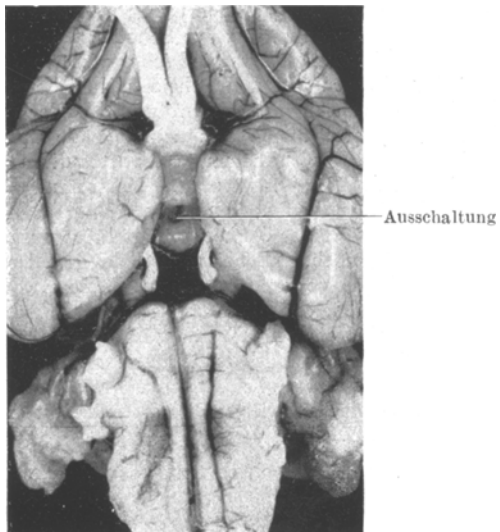


Abb. 23. Ausschaltung
 von Tier 86. Abb. 22a.

Es sieht also so aus, als würde der Follikelsprung schon bei den verhältnismäßig geringgradigen Störungen ausbleiben.

Bevor ich diesen Abschnitt schließe, möchte ich auf 2 ziemlich regelmäßige Sektionsbefunde hinweisen, die im Bereich des endokrinen Systems bei Tieren mit Störungen der Sexualentwicklung vorkamen. Diese beziehen sich auf die Hypophyse und auf die Nebennieren. Erstere erscheint mir manchmal etwas kleiner, die Nebennieren öfter etwas größer und stärker pigmentiert als in der Norm. Hierbei handelt es sich vielleicht um eine vikariierende Hypertrophie. Dies ist bemerkenswert, weil nach Hypophysektomie Nebennierenatrophie festgestellt wird. Alles Nähere wird in der Arbeit *Weisschedels* folgen.

Das Verhalten der operierten Tiere.

Im folgenden wird das Verhalten der operierten Tiere im Vergleich zu ihren Kontrollen geschildert¹.

Das Verhalten im allgemeinen.

Die operierten Tiere, Weibchen und Männchen, mit ausgesprochener Genitalatrophie waren bedeutend weniger lebhaft und beweglich, hingegen zahmer als die normalen Tiere. Sie machten trotz ihrer geschlechtlichen Unreife fast einen gealterten Eindruck. Die Augen zeigten nicht den üblichen Glanz. Es fehlte bei ihnen, ohne daß irgend welche Lähmungen vorhanden gewesen wären, das Wühlen. Diese Instinkthandlung wird bei den normalen geschlechtsreifen Tieren, vor allem bei den Männchen, stets beobachtet und ist offenbar ein Überbleibsel aus dem Wildzustand. Das Strampeln mit den hinteren Gliedmaßen, welches bei Annäherung von Gefahr und bei Aufregung beobachtet wird und das vielleicht ein Warnungszeichen bei drohender Gefahr ist, fand sich bei den operierten Tieren in vermindertem Maße. Bekanntlich ist es nicht schwer, die Kaninchen durch Rückenlage in einen unbeweglichen Zustand zu versetzen; bei den operierten Tieren mit Keimdrüsenatrophie war dieses meist viel leichter zu erzielen. Während dieser Zustand bei den Kontrollen durch Reize gleich unterbrochen wird, verharren die operierten Tiere meist länger in diesem Zustand. (Eine deutliche wächserne Biegsamkeit war aber nur selten angedeutet.) Kurzum, die Tiere mit Ausschaltung im Tubergebiet und darauffolgender Keimdrüsenatrophie machten den Eindruck, als ob bei ihnen die „Vitalität“ herabgesetzt wäre. Allerdings war die Muskelkraft bei den operierten Tieren meist nicht vermindert, vielleicht manchmal sogar eher erhöht — was möglicherweise mit der gelegentlich beobachteten Hypertrophie der Nebennieren im Zusammenhang stehen könnte. Dagegen sind die Bewegungen nicht nur verlangsamt, sondern sie wirken oft ausgesprochen

¹ Das Verhalten der operierten und nichtoperierten Tiere wurde in einem Film (Aufnahmen *D. Heyden*) festgehalten.

plump. Nur die 2 Zwergtiere (Nr. 909 und 55) zeigten sich merkwürdigerweise in ihren Bewegungen, z. B. wenn sie zum Springen gezwungen wurden, auffällig geschickt. Doch fehlte das Wühlen auch bei diesen Tieren.

Die Tiere, welche lediglich eine Hemmung der Keimdrüsenentwicklung aufwiesen, unterschieden sich in ihrem Aussehen kaum von ihren normalen Kontrollen. Nur in einem Punkt bestand auch hier ein deutlicher Unterschied, nämlich das Wühlen unterblieb auch bei diesen Tieren.

Die Reaktionen normalen Tieren gegenüber.

Die operierten Tiere mit Keimdrüsenatrophie konnten in einem Käfig zusammen gehalten werden, ohne daß es zu irgendwelcher Erregung, z. B. beim Füttern, kam oder zu Kämpfen, insbesondere zwischen den Männchen. Bei Zusammensein mit normalen Tieren zeigten sie Angriffen gegenüber allein Immobilisation- und Fluchtreaktionen; eine Abwehr- oder Kampfreaktion brachten sie nicht zuwege. Es ist dies ein Verhalten, welches bei jugendlichen, noch nicht geschlechtsreifen Tieren die Norm ist. Irgendwelche Zeichen von Libido konnten bei ihnen nicht beobachtet werden. Wenn man Weibchen und Männchen zusammenbrachte, so rührten sie sich nicht und machten keine Begattungsversuche: sie blieben total indifferent und passiv. (Die Beobachtungen wurden im Frühjahr angestellt.)

Passivität im obengenannten Sinne hat nichts mit der normalen weiblichen Instinkthaltung zu tun. Mit Passivität ist hier der Mangel an Instinktkraft bei den operierten Tieren gemeint. Ob es sich dabei allein um das Ausbleiben der Libido in deren letzter, mit der Sexualreife verbundenen Entwicklungsstufe handelt oder ob dabei auch jegliche Äußerung von Libido erloschen ist, muß dahingestellt bleiben. Um diese Frage zu erörtern und darüber hinaus in die Frage des gegenseitigen Verhaltens zwischen Selbsterhaltungstrieb und Sexualtrieb bei den operierten Tieren Einblick zu gewinnen, mußte man bestimmte Voraussetzungen erfüllen, darunter als grundlegende die bedingten Reflexe *Pawlows* bei den operierten Tieren untersuchen.

Die Tiere, die nur eine Hemmung in der genitalen Entwicklung aufwiesen, zeigten in ihren Reaktionen normalen Tieren gegenüber, mit Ausnahme von 2 Tieren (Nr. 14 und 55), dieselben infantilen Reaktionen und denselben Mangel an Libido wie die Kaninchen mit Keimdrüsenatrophie. Die Tiere 14 und 55 wichen auf der einen Seite in ihrer Haltung gegenüber Angriffen erwachsener Männchen nicht von der Regel ab, d. h. sie zeigten lediglich Flucht- und Immobilisationsreaktionen; auf der anderen Seite zeigten sie sich kleineren Tieren und Weibchen gegenüber aggressiv. Dieses Verhalten schien nicht durch äußere, unmittelbar erfassbare Verhältnisse bedingt zu sein; es schien weder mit der Ernährung noch mit dem Zweck, den Geschlechtspartner zur Begattung zu bringen, in Zusammenhang zu stehen.

Die Tiere wiesen dabei also keine Begattungstendenzen auf, sondern allein eine in sich selbst geschlossene Aggressivität, bei welcher das Bestreben sich in

sich selbst zu erschöpfen schien. Somit erinnerten diese Reaktionen bei den genannten zwei Tieren an sadistische Triebhandlungen.

Im Rahmen dieser kurzen Hinweise sei eine Bemerkung gestattet: Bei Ausschaltung im Tubergebiet erwiesen sich die Kaninchen als Zucht-tiere selbsterhaltungsfähig; da bei ihnen aber gewisse Triebbewegungen, wie das Wühlen, und Triebreaktionen, wie das Kämpfen, verloren gehen und da bei großen Ausschaltungen auch der „Biotonus“ stark leidet, kann man wohl vermuten, daß solche Tiere im freien Dasein kaum selbsterhaltungsfähig wären.

Anhang: Ausschaltungen bei erwachsenen Tieren.

Bisher ist nur von jugendlichen Kaninchen die Rede gewesen (Tabelle 1). Wir haben auch Ausschaltungen bei *erwachsenen* Kaninchen mittels der *Heßschen* Methode in Angriff genommen. Zur Zeit liegen nur die Ergebnisse von zwei Ausschaltungen des Tuber cinereum und von einer Ausschaltung des Corpus mammillare vor. Die Ausschaltungen des Tuber cinereum waren klein; der Hypophysenstiel war dabei intakt geblieben.

1—2 Jahre alte Tiere.

108 ♂: Ausschaltung der Corpora mammillaria.

102 ♀: Kleinere Ausschaltung im caudalen Tuber cinereum.

110 ♂: Kleinere Ausschaltung im caudalen Tuber cinereum.

Die Tiere wurden 5 Monate lang beobachtet. Sie zeigten keine andauernden Ausfallserscheinungen hinsichtlich des Wasserhaushalts, der Wärmeregulation und des Stoffwechsels. Weder Fettsucht noch Abmagerung kamen vor. Das Tier 108 (Corpora mammillaria) verhielt sich in bezug auf die Sexualfunktionen und das allgemeine Verhalten weiterhin genau wie vor der Operation. Bei dem Weibchen 102 trat nach der Ausschaltung keine Schwangerschaft mehr auf. Das Männchen 110 zeigte sich unmittelbar nach der Ausschaltung verändert. Das Tier wurde, im Vergleich zu dem Verhalten vor der Operation, passiv. Obwohl das Männchen nach der Operation in gewissem Umfange noch begattungsfähig blieb, fiel die Fortpflanzungsfähigkeit bei ihm anschließend an die Ausschaltung aus.

Nach 5 Monaten wurden die Tiere seziiert. Bei dem Tier 108 mit Ausschaltung des Corpus mammillare waren die Keimdrüsen, wie nach den bisherigen Befunden zu erwarten war, normal. Eine Atrophie der Keimdrüsen fehlte aber auch bei den Tieren mit Ausschaltung des Tuber cinereum, was wohl mit der Unvollständigkeit der Ausschaltung des Tuber cinereum zu erklären ist. Histologisch schien zwar zunächst die Spermiogenese bei dem Tier 110 etwas vermindert, doch finden sich solche Verminderungen — gelegentlich sogar in noch höherem Grade — auch bei gesunden fortpflanzungsfähigen Tieren. Jedenfalls erklärt der

histologische Befund der Hoden nicht die Fortpflanzungsunfähigkeit und das veränderte Verhalten des Tieres. Hier ist also keine organische Schädigung der Keimdrüsen nachweisbar, aber die Funktion war zweifellos gestört, also offenbar ähnlich wie bei den Experimenten von *Dey* und *R. Gaupp jun.* *Dey* hat bei Meerschweinchen mit dem *Horsley-Clarkeschen* Apparat, also mit einer ähnlichen Methodik wie wir, zur Erzielung eines Diabetes insipidus Ausschaltungen am Hypothalamus vorgenommen. Wie *R. Gaupp jun.* bei der histologischen Untersuchung feststellte, waren *vordere* Teile des Hypothalamus getroffen worden, das ist also das Gebiet des sog. Tuber anterius zwischen Hypophysenstiel und Sehnervenkreuzung. Bei diesen Tieren fand sich eine Störung der Sexualfunktion insofern, als von 40 graviden Weibchen nur 12 die Schwangerschaft austrugen; davon war bei 5 die Fruchtausstoßung verzögert, die Jungen kamen zum Teil tot auf die Welt und die Muttertiere starben nach der Geburt; 28 abortierten bzw. resorbierten ihre Feten. Ging die Hypothalamusläsion zeitlich den Schwangerschaftsversuchen voraus, so erwiesen sich von 34 Tieren 28 als unfähig zur Konzeption, während diejenigen Tiere, welche schwanger wurden, im letzten Drittel der Gravidität unter Krämpfen starben. Während hier also auch sexuelle Störungen mit großer Regelmäßigkeit auftraten, war es doch nur verhältnismäßig selten zu einer „Atrophie des Genitale“ gekommen.

Vergleichende Übersicht über die verschiedenen Ausfallserscheinungen.

Die Ergebnisse der Ausschaltungen sind auf der Tabelle 2 kurz zusammengefaßt. Man sieht hieraus deutlich: *Bei Schädigung des Tubergebietes bei jugendlichen Kaninchen treten die Störungen der Sexualentwicklung gegenüber den anderen vegetativen Störungen ganz in den Vordergrund und zeichnen sich im Gegensatz zu diesen durch ihre Konstanz aus. Abgesehen von der vorübergehenden Temperaturregulationsstörung und Polyurie ganz im Anfang nach der Operation sind alle vegetativen Störungen außer der Störung der Sexualentwicklung inkonstant. Dieser Befund weicht von den Ergebnissen aller anderen Autoren durchaus ab.* Außerdem kommen die Störungen der Keimdrüsenentwicklung in manchen Fällen isoliert, d. h. als einzige Ausfallserscheinung, vor (bei den Tieren 40, 914, 38, 58, 85, 86 und 91). Auch diese Tatsache ist bisher nicht beobachtet worden. Wärmeregulationsstörungen, Polyurie und Fettsucht wurden von uns nie isoliert festgestellt. Mit einer *hochgradigen* Atrophie der Keimdrüsen scheint allerdings fast immer noch eine weitere Störung gepaart zu sein, nämlich Fettsucht oder Polyurie.

Zwergwuchs, welcher bei Tier 909 zunächst als Zeichen einer besonders ausgedehnten Störung in den Leistungen des Hypothalamus aufgefaßt werden konnte, fand sich bei Tier 55 wieder, bei welchem lediglich eine Hemmung der Sexualentwicklung vorlag. Alle übrigen

Tabelle 2.

| Operierte Tiere | Wachstum | Wärmerregulation ¹ | Kohlenhydratstoffwechsel | Fetstoffwechsel | Wasserhaushalt ¹ | Keimdrüsen | Ausschaltung |
|-----------------|------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------|-----------------------------|------------|--|
| 909 | Zwergwuchs | gestört | nicht geprüft | Abmagerung | Polyurie | Atrophie | Ganzes Tub. cin. und Infundibulum (große Ausschaltung) |
| 915 | o. B. | gestört | nicht geprüft | Abmagerung | Polyurie | Atrophie | Ganzes Tub. cin. und Infundibulum (große Ausschaltung) |
| 42 | o. B. | o. B. | nicht geprüft | Fettsucht | Poikilurie | Atrophie | Fast das ganze Tub. cin. und Infundibulum (mittlere Ausschaltung) |
| 921 | o. B. | o. B. | nicht geprüft | Fettsucht | nicht geprüft | Atrophie | Fast das ganze Tub. cin. (mittlere Ausschaltung) |
| 864 | o. B. | o. B. | nicht geprüft | Fettsucht | o. B. | Atrophie | Tub. cin. in der Mitte (mittlere Ausschaltung) |
| 916 | o. B. | o. B. | nicht geprüft | Fettsucht | o. B. | Atrophie | Ganzes Tub. cin. (mittlere Ausschaltung) |
| 40 | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | Atrophie | Tub. ant., Infundibulum und Tub. cin. oral (mittlere Ausschaltung) |
| 914 | o. B. | o. B. | nicht geprüft | o. B. | o. B. | Hemmung | Tub. cin. rechts (kleine Ausschaltung) |
| 39 | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | Hemmung | Tub. cin. rechts (kleine Ausschaltung) |
| 55 | Zwergwuchs | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | Hemmung | Tub. cin. rechts (kleine Ausschaltung) |
| 85 | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | Hemmung | Tub. ant. in der Mitte (kleine Ausschaltung) |
| 86 | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | Hemmung | Tub. cin. vorwiegend caudal (kleine Ausschaltung) |
| 91 | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | Hemmung | Tub. cin. vorwiegend caudal (kleine Ausschaltung) |
| 58 | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | Hemmung | Corp. mamm. oral und Tub. cin. caudal (große Ausschaltung) |
| 4 | o. B. | o. B. | nicht geprüft | o. B. | o. B. | o. B. | Corp. mamm. |
| 24 | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | o. B. | Corp. mamm. |

¹ Abgesehen von den ersten Tagen nach der Operation.

Tiere zeigten keine Wachstumsstörungen, selbst bei stärkster Genitalatrophie.

Die schwersten Grade von Keimdrüsenatrophie fanden sich nach ausgedehnten Ausschaltungen im Tubergebiet. Lediglich Hemmung der Sexualentwicklung folgte auf einseitige Ausschaltung wie auf isolierte Zerstörung der caudalen Abschnitte des Tuber cinereum. Zerstörung der Corpora mammillaria ergab keine Veränderung in der Sexualentwicklung.

Eine ursächliche Beziehung könnte man zunächst zwischen Polyurie und Abmagerung vermuten, da bei den 2 Fällen mit stärkster Polyurie auch Abmagerung vorhanden war (Tier 909 und 915). Doch wurde Poikilourie mit mittelstarker Polyurie bei einem Tier mit Fettsucht (Tier 42) festgestellt. Daraus muß geschlossen werden, daß beide Erscheinungen, Polyurie und Abmagerung, auf verschiedener Grundlage beruhen, wenn auch eine starke Polyurie die Entstehung einer Abmagerung fördern mag. Es scheint außerdem, daß stärkere Störungen im Wasserhaushalt und in der Wärmeregulation sowie Abmagerung nur bei ausgedehnteren Ausschaltungen auftreten, während der Fettsucht kleinere Läsionen zugrunde liegen können.

Wenden wir das funktionelle Prinzip der Dissolution *H. Jacksons* für den Vorgang des Abbaus der hypothalamischen Verrichtungen an, so sehen wir, daß die für die *Selbsterhaltung* erforderlichen Funktionen offenbar infolge mehrfacher Sicherung besser geschützt sind, während die mit der *Erhaltung der Art* verknüpften Funktionen völlig ausfallen können, wenn ein bestimmter umschriebener Anteil des Hypothalamus ausgeschaltet wird. Bei größeren Läsionen kommt es zu einer ausgesprochenen Genitalatrophie, bei kleineren Herden zur Hemmung der Keimdrüsenentwicklung mit verändertem Triebleben.

Zur Pathogenese der Keimdrüsenatrophie.

Zur Klärung der Wege des Zustandekommens der Keimdrüsenstörungen nach Ausschaltung im Gebiet des Hypothalamus kommen theoretisch drei Hauptmöglichkeiten in Frage.

1. *Der Hypothalamus steuert auf nervösem Wege über den Hypophysenstiel die hormonale, gonadotrope Tätigkeit der Hypophyse (nervös-hormonale Hypothese).* Diese Möglichkeit wird von *Hohlweg* angenommen und von den meisten Autoren, welche experimentelle Reizversuche am Hypophysen-Zwischenhirn-System angestellt haben, wie *Dempsey, Rioch, Marshall, Verney, Harris, Haterius, Derbyshire* sowie von *Westman* und *Jacobsohn*, welche den Hypophysenstiel durchtrennten. Den Ansichten aller dieser Autoren steht aber ein Versuchsergebnis von *May* gegenüber. Diesem Forscher ist es gelungen, bei einer hypophysektomierten Ratte durch Verpflanzung der Hypophyse einer neugeborenen Maus ins Auge eine einwandfrei gonadotrope Wirkung auf die Keimdrüsen hervorzurufen. Nach Enucleation des Auges mit der verpflanzten

Hypophyse fand *May* diese in normalem Zustand. Die nervös-hormonale Theorie hat ohnedies einen schwachen Punkt: nämlich der histologische Nachweis einer nervösen Verbindung zwischen Hypothalamus und *Vorderlappen* der Hypophyse durch den Hypophysenstiel steht aus.

2. Es besteht ein *direkter nervöser Einfluß des Hypothalamus auf die Keimdrüsen*, d. h. es gehen Nervenbahnen vom Hypothalamus über das Rückenmark oder auf anderen Wegen bis zu den Keimdrüsen, welche durch die Ausschaltung des Zentrums außer Funktion gesetzt werden (*neurale Hypothese*).

3. *Der Hypothalamus besitzt eine sekretorische Funktion*; er produziert ein Hormon, das für die Entwicklung und die Leistungen der Keimdrüsen unentbehrlich ist (*hormonale Hypothese*). Für diese Möglichkeit ist *Spatz* auf Grund seiner Beobachtungen an dem erwähnten Fall von Pubertas praecox, der zusammen mit *Driggs* veröffentlicht wurde, eingetreten. *Spatz* beruft sich dabei auf den Mangel an Nervenfasern vom Tuber cinereum zum Hypophysenvorderlappen sowohl normalerweise als auch bei dem genannten Krankheitsfall, bei welchem eine sekretorische Mehrleistung des Tuber cinereum erschlossen wurde. Dabei wurde Bezug genommen auf die Neurosekretionshypothese von *Scharrer* und *Gaupp*, die ohne Bezug auf die geschlechtlichen Funktionen eine sekretorische Wirksamkeit von Nervenzellen des Hypothalamus angenommen haben. Eine hormonale Wirkung des Hypothalamus auf die Keimdrüsen könnte einmal auf dem Blutwege geschehen, wobei man umgekehrt auch eine hormonale Wirkung der Hypophyse auf den Hypothalamus in Rechnung setzen muß. Andererseits wäre es denkbar, daß die hormonale Wirkung des Hypothalamus auf die Keimdrüsen auf dem Wege des Hypophysenstiels über die Hypophyse vor sich geht. Dies käme also auf eine hormonale Beeinflussung der gonadotropen Tätigkeit der Hypophyse hinaus. In beiden Fällen wäre das Zustandekommen der Geschlechtsreifung bei Zugrundelegung der Vorstellung von *Spatz* also von zwei verschiedenen Hormonen abhängig, von einem hypophysären und von einem hypothalamischen.

Tatsächlich ließen sich durch die Annahme einer hormonalen Funktion des Hypothalamus alle bisher bekannten Tatsachen glatt erklären. Der schwache Punkt dieser Hypothese liegt aber meines Erachtens darin, daß bisher ein positiver Beweis für eine sekretorische Tätigkeit des Hypothalamus noch nicht erbracht worden ist. Deshalb war ich zunächst bemüht, die Klärung der Pathogenese der Keimdrüsenatrophie auf anderen Wegen zu versuchen.

Es sind Versuche im Gange, teils von *Weisschedel*, teils von mir, um eine Klärung der Pathogenese der Keimdrüsenatrophie herbeizuführen. Die Versuche umfassen folgende Punkte: a) hormonale Bewertungen, b) systematische Untersuchungen der inkretorischen Drüsen unmittelbar nach den Ausschaltungen und in verschiedenen Abständen davon,

c) kleinere, nur den Hypophysenstiel beschädigende bzw. auf sehr umschriebenen Teilen des Tubergebietes basal und in verschiedenen Höhen desselben gesetzte Ausschaltungen, d) Hypophysenverpflanzungen bzw. Verabreichung gonadotroper Hormone und e) Denervieren der Keimdrüsen.

Im folgenden wird ein Ergebnis mitgeteilt, welches ich zugunsten der neuralen Theorie auslegen möchte.

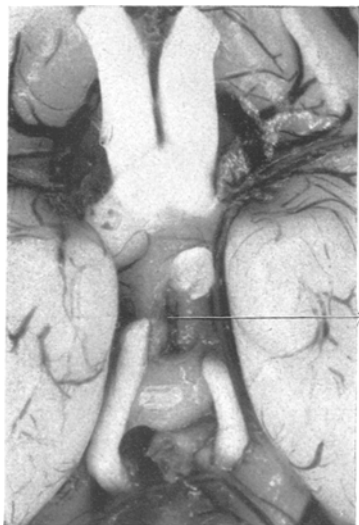


Abb. 24. Ausschaltung von Tuber cinereum und Hypophysenstiel, 4fache Vergrößerung.

Bei einem 3 Monate alten Männchen wurde, wie die Abb. 24 zeigt, eine große Ausschaltung gesetzt, die das Tuber cinereum und den Hypophysenstiel umfaßte. 2 Monate danach wurde der rechte Hoden extirpiert und histologisch untersucht. Der Hoden war stark atrophisch und wog nur 150 mg. Die Präparate zeigten das charakteristische Bild der Hodenatrophie. Nun wurde das Tier mit Preloban behandelt. Es bekam im Laufe von 5 Monaten 105 intramuskuläre Spritzen mit einer Gesamtdosis von 2625 Reif-Einheiten. Das Tier wurde mit 10 Monaten getötet und sezziert. Der linke Hoden wog 200 mg, das sind 50 mg mehr als der rechte vor der Behandlung. Das histologische Bild erwies sich von der hormonalen

Zufuhr gar nicht beeinflußt. Es zeigte nicht nur einen infantilen Zustand, sondern die unverkennbaren Merkmale der Hodenatrophie. Lediglich die *Sertolischen* Zellen waren im Vergleich zu den Bildern vor der Behandlung zahlreicher geworden. Es fand sich keine Spur von Spermiogenese.

Aus diesem Versuch, der allerdings nur ein Tier betrifft, geht zunächst hervor, daß eine zusätzliche Verabreichung von gonadotropem Hypophysenhormon nicht in der Lage war, die Folgen der Ausschaltung des Tuber cinereum auszugleichen. Dieses Ergebnis wird meines Erachtens am leichtesten verständlich, wenn man annimmt, daß eine direkte nervöse Wirkung vom Hypothalamus auf die Keimdrüsen erfolgt. Wenn diese Verbindung durch Ausschaltung des Zentrums gestört ist, so kann das gonadotrope Hormon der Hypophyse seine Wirkung nicht entfalten.

Inwieweit der rein nervöse Weg (Abb. 25, ausgezogene Linie) vom Tuber cinereum zur Keimdrüse für die Entwicklung bzw. für die

Funktion der Keimdrüse maßgebend ist, muß Aufgabe späterer Untersuchungen bleiben. Meines Erachtens kommt diesem direkten nervösen Einfluß mindestens eine fördernde Wirkung auf die Entwicklung bzw. Funktion der Keimdrüsen zu.

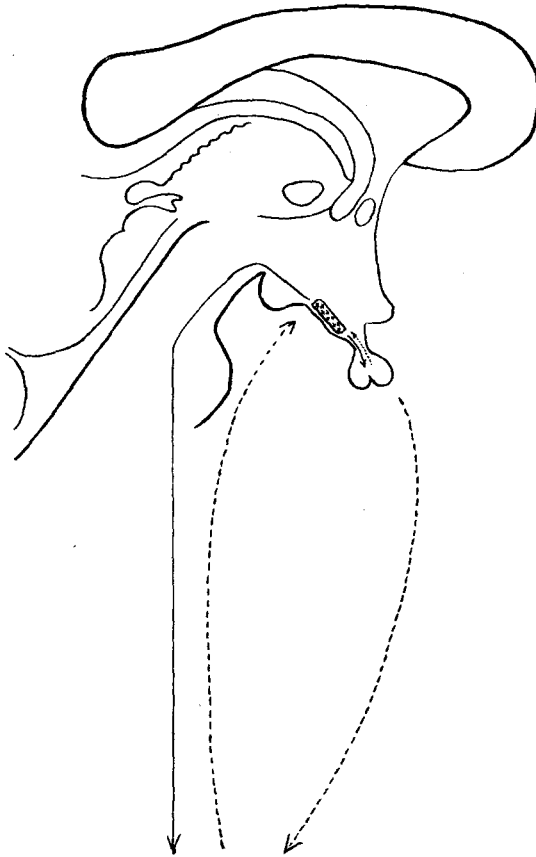


Abb. 25. Siehe Text.

Wir müssen aus unseren Befunden folgern, daß die Hypophyse, wenn das Tuber cinereum fehlt, weder den Vorgang der Keimdrüsenentwicklung bei jugendlichen Individuen noch die normale Funktion der Keimdrüse bei erwachsenen Tieren zu gewährleisten vermag. Die Steuerung der gonadotropen Funktion der Hypophyse durch den Hypothalamus (ausgezogene Linie vom Tuber cinereum zur Hypophyse) ist nicht unbedingt auf den Hypophysenstiel angewiesen. Eine vikariierende nervös-perivasculäre Steuerung ist dabei meines Erachtens denkbar. Dann wäre zu erwarten, daß punktförmige Ausschaltungen, welche einwandfrei nur den Hypophysenstiel beschädigen, die ihm

anliegenden Zellkomplexe aber respektieren, keine schwerwiegenden Ausfallserscheinungen im Gefolge haben würden.

Nach den Feststellungen von *Hohlweg* und *Junkmann* (Ausbleiben der Kastrationshypophyse bei Hypophysenverpflanzung in kastrierte Tiere) kommt die verstärkte gonadotrope Vorderlappensekretion der Hypophyse bei Mangel an Sexualhormon nicht direkt hormonal, sondern auf nervösem Wege zustande (punktierte Linie von den Keimdrüsen zum Hypothalamus auf Abb. 25). Eine hormonale Tonisierung des Hypothalamus von der Hypophyse aus über den Hypophysenstiel oder auf dem Blutwege ist außerdem anzunehmen (*Edinger, J. Kraus* u. a.) (punktierte Linie durch den Hypophysenstiel). Daß die vegetativen Zentren des Hypothalamus auf Hypophysenhormone sehr stark reagieren, lehrt besonders eindrucksvoll ein Versuch von *Cushing*, der Pituitrin in den 3. Ventrikel einführte.

Die experimentelle Klärung der Pathogenese bestimmter, noch unklarer Störungen des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems wird vielleicht einmal dazu beitragen, einer Behandlung dieser Krankheiten die Wege zu ebnen.

Diskussion über Fragen der Lokalisation.

Es ist kein Zweifel, daß dem Versuch der Lokalisation von einzelnen Funktionen im engen Raum des Hypothalamus noch große Schwierigkeiten entgegenstehen. Manche Autoren, wie z. B. *Bailey*, halten es sogar für unwahrscheinlich, daß ein Versuch, den verschiedenen Kernen dieses Gebietes jeweils eine besondere Funktion zuzuordnen, erfolgreich sein kann, und sie empfehlen, den Hypothalamus (offenbar ist der vegetative Anteil gemeint; s. oben!) funktionell als Ganzes zu betrachten. Im Prinzip dürfte eine solche Auffassung ebensowenig befriedigen, wie es augenblicklich vielleicht noch verfrüht ist, eine allzu enge Lokalisation einzelner Leistungen anzustreben.

Für die Regulation des Wasserhaushalts sind nach *Greving* und *Ranson* folgende Abschnitte des Zwischenhirn-Hypophysen-Systems verantwortlich; der Nucleus supraopticus, der Tractus supraoptico-hypophyseus und der Hinterlappen der Hypophyse. Die Pituitrinbildung in der Neuro-Hypophyse stünde unter der Regulation des Nucleus supraopticus. Da bei der Exstirpation der Hypophyse und bei hypophysären Erkrankungen nicht immer Polyurie auftritt, nimmt *Greving* an, daß der Hypophysenstiel und das Infundibulum auch Pituitrin bilden (s. dagegen *Balado*!). Durch diese Auffassung glaubt *Greving* allen experimentellen und klinischen Tatsachen hinsichtlich des Wasserhaushaltes gerecht zu werden. Die Gegend des Nucleus supraopticus, welcher von *Greving* als „Durstzentrum“ bezeichnet wird, stellt nach *Ranson* auch ein wichtiges Zentrum für die Wärmeregulation dar. Die zentrale Wärmeregulation wird hingegen von *Greving* den Nuclei tuberculi zugesprochen, und zwar aus der Überlegung heraus, daß die Wärmeregulation eine phylogenetisch junge Errungenschaft ist und die Nuclei tuberculi — im Gegensatz zu dem Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis, welche phylogenetisch älter sind — erst von den niederen Säugern an eine Fortentwicklung aufweisen (*Spiegel, Zweig*). Andererseits wird der Wasserhaushalt

von *Camus* und *Roussy* in die Tuberkerne lokalisiert. Hinsichtlich des Kohlehydratstoffwechsels scheint mehr Übereinstimmung zu herrschen: hier nimmt *Greving* mit *Camus* und *Roussy* den Nucleus paraventricularis als Glykosuriezentrum an. Er wird von *Greving* als „Hungerzentrum“ bezeichnet. Die Sexualfunktion lokalisiert *Greving*, ähnlich wie *L. R. Müller*, mit Zurückhaltung in die Corpora mammillaria, deren Läsion nach *Gamper* zum *Korsakowschen* Syndrom führt.

1. Die Auffassung *Grevings*, daß die übergeordnete *Wärmeregulation* den Tuberkerne obliegt, erscheint mir angreifbar. Die Tuberkerne sind beim Kaninchen kaum entwickelt, trotzdem ist die *Wärmeregulation* bei ihnen gut und gegenüber Kälte sogar sehr gut. Wir müssen unseren Experimenten in bezug auf die *Wärmeregulation* dieselbe Bedeutung beimessen, die den Ergebnissen *Brücks* und *Günthers* bei Stich in der Gegend des hinteren Randes der Brücke, denjenigen von *Richert* durch Stich in das Corpus striatum und denen von *Tanagl* im Thalamus opticus zukommt. Unsere Versuche lassen sich mit der Auffassung *Thauers* erklären, daß sich im *Hypothalamus* zwar *Wärmeregulationszentren* befinden, die aber nicht unersetzbar sind. Dies stimmt auch mit den klinischen Beobachtungen von *Foerster*, *Gagel* und *Wittermann* überein, daß bei langsam fortschreitenden destruktiven Prozessen im *Hypothalamus* *Wärmeregulationsstörungen* in der Regel ausbleiben, während sie bei akuten Eingriffen bedrohlich sein können.

2. Hinsichtlich des *Kohlehydratstoffwechsels* erlauben unsere Versuche nicht, irgendwelche Schlußfolgerungen zu ziehen. Die zuletzt von *Gagel* zu dieser Frage geäußerte Hypothese scheint den Tatsachen durchaus gerecht zu werden. Wir werden spätere Versuche auf Grundlage dieser Hypothese ansetzen. Nach *Gagel* obliegt dem hypothalamischen Kohlehydratstoffwechselzentrum die Aufgabe, bei Absinken des Blutzuckerspiegels schnell Zucker zu mobilisieren: Wird dieses Zentrum überreizt (experimentelle Reizversuche, operative Eingriffe, frische Blutungen und Verletzungen in diesem Gebiet), so kommt es zu Glykosurie und Hyperglykämie. Wird dieses Zentrum völlig ausgeschaltet (Zwischenhirntumoren, experimentelle Ausschaltungsversuche), so bleiben Glykosurie und Hyperglykämie aus und es besteht die Unfähigkeit, eine akute Hypoglykämie schnell auszugleichen. *Gagel* empfiehlt, um diesen Ausfall festzustellen, die Insulinempfindlichkeit zu prüfen.

3. Was den *Wasserhaushalt* anbelangt, so lassen sich unsere Ergebnisse nicht durch die Hypothese *Grevings* erklären, der eine Pituitrinsekretion des Hypophysenstiels und des Infundibulum annimmt: bei Kaninchen mit völliger Zerstörung dieser beiden Teile konnten wir keineswegs immer andauernde Polyurie feststellen. Diese Beobachtung soll keinesfalls an der Theorie einer nervös-endokrinen Wasserhaushaltsregulation rütteln. Auch wenn man mit *Greving*, *Ranson* und *Gaupp* annehmen will, daß das System Nucleus supraopticus-Hypophysenhinterlappen — die Rolle des Tractus supraoptico-hypophyseus

ist sehr umstritten — die physiologische Grundlage für die Wasserhaushaltsregulation darstellt, so würde dies noch nicht besagen, daß die Produktion von Adiuretin unbedingt von diesem Einfluß abhängig sein muß. Der Hypophysenhinterlappen vermag vielmehr, auch von jeglicher Verbindung mit dem Hypothalamus losgelöst, seine Funktion in gewissem Umfange aufrecht zu erhalten; dies geht sowohl aus den Versuchen von *S. Janssen* als aus unseren eigenen hervor. Daß es noch eine weitere nervöse Regulation des Wasserhaushalts gibt, stellt der Einstich von *Claude-Bernard* in den Boden des IV. Ventrikels unter Beweis. *Die Wasserhaushaltssteuerung hat offenbar im Hirnstamm — ähnlich wie die Wärmeregulation — mehrfache Vertretungen, darunter auch eine im Hypothalamus.*

4. Die Frage, ob es im Hypothalamus auch ein das Wachstum beeinflussendes Zentrum gibt — neben der bekannten wachstumsfördernden Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens — muß offen bleiben, wenn auch viel zugunsten dieser Möglichkeit spricht. Wie gesagt, beobachteten wir bei unseren Versuchen nach der Ausschaltung des Tuber cinereum im Gegensatz zu den bekannten Ergebnissen nach Entfernung der Hypophyse nur ausnahmsweise eine Wachstumshemmung, die sich von dem Grade der Keimdrüsenatrophie als unabhängig erwies. Bevor an andere Erklärungsmöglichkeiten gedacht wird, muß die histologische Untersuchung des ziemlich großen Ausschaltungsbereiches bei den in Frage kommenden Tieren durch *Weisschedel* abgewartet werden. Wahrscheinlich müssen noch weitere, umschriebene Ausschaltungen an verschiedenen Stellen in der Umgebung des Tubers vorgenommen werden, bis die Frage eines das Wachstum beeinflussenden Zentrums positiv beantwortet werden kann. Im Tuber cinereum selber ist dieses Zentrum offenbar nicht zu suchen.

5. Eine Beeinflussung der *Funktion der Keimdrüsen* soll nach *L. R. Müller* von den Corpora mammillaria ausgehen. Unsere Untersuchungen führen eindeutig zu einem anderen Ergebnis. *Corpora mammillaria-Ausschaltungen bewirken beim Kaninchen keinerlei Störungen in der Genitalentwicklung und den Sexualfunktionen. Dagegen tritt bei Ausschaltungen des Tuber cinereum, d. h. der basalen Anteile des sog. Tuber posterius, bei diesen Tieren immer eine Störung der Keimdrüsenentwicklung und der Sexualfunktionen auf. Wir glauben deswegen, daß das Tuber cinereum ein wesentliches Substrat für das Zustandekommen der Sexualentwicklung und des Sexualinstinktes darstellt.*

Bei dem Fall von Pubertas praecox von *Driggs* und *Spatz*, dem Ausgangspunkt unserer Untersuchungen — klinisch geschildert von *E. Bormann* — nimmt *Spatz* an, daß eine Vervielfältigung der Elemente des Gebietes des Tuber cinereum der Störung zugrunde liegt. In dem „Anhang“, der als hyperplastische Fehlbildung gedeutet wird, fanden sich in lockerer Anordnung massenhaft Nervenzellen, die durchaus denjenigen

des benachbarten normalen Nucleus infundibulo-mammillaris entsprachen, sowie dazwischen Haufen von dichtstehenden, kleinen, zum Teil wenig differenzierten Nervenzellen, welche am meisten an die Elemente der benachbarten normalen Substantia grisea erinnern¹. *Spatz* nimmt an, daß die Vermehrung dieser Nervenzellen — der Anhang hing frei in die Basalzisterne hinein und verursachte keine Druckerscheinungen am Boden des Hypothalamus — den *Hypergenitalismus* des Falles hervorgerufen habe. Er schließt daraus, daß dem Gebiet des Tuber cinereum normalerweise auf die Reifung der Keimdrüsen und auf die sexuellen Funktionen überhaupt ein *positiver fördernder Einfluß* zukommen müsse, der bei dem Fall von Pubertas praecox im Sinne einer Hyperfunktion gesteigert gewesen sei. Das Tuber cinereum ist beim Kaninchen architektonisch erheblich anders beschaffen als beim Menschen: sowohl der Nucleus infundibulo-mammillaris als die Tuberkerne sind beim Kaninchen im Gebiet des Tuber cinereum im Sinne von *Spatz* nicht vorhanden. Sicher ist aber, daß bei unseren Versuchen eine dem „Gebiet des Tuber cinereum“ topographisch (nicht architektonisch) entsprechende Gegend², nämlich die basalen Anteile des Tuber cinereum posterius, ausgeschaltet worden sind und daß dadurch — über die Erwartung noch hinausgehend — das extreme Gegenteil des Hypergenitalismus, eine ganz schwere Atrophie der Keimdrüsen mit ihren Folgerscheinungen, hervorgerufen wurde.

Dies ist nur eine vorläufige Feststellung bezüglich der Lokalisation auf Grund der makroskopisch-anatomischen Befunde bei unseren Tieren; alles Nähere wird die histologische Untersuchung des Ausschaltungs-bereichs durch *Weisschedel* erbringen, auf die verwiesen werden muß.

Auffällig ist, daß im basalen Tuber cinereum zwei Kerne liegen, welche bei den niederen Säugern kaum vorhanden sind, während sie beim Menschen ihre größte Entwicklung erfahren, nämlich der Nucleus infundibulo-mammillaris und besonders die Nuclei tuberis. Ich möchte mit Vorbehalt vermuten, daß diese Kerne für die Sexualfunktion beim Menschen und bei den höheren Säugetieren eine besondere Rolle spielen, indem sie die Funktionen anderer Kerne, die sich hier bei niederen Säugern finden, übernehmen.

Unsere Ergebnisse sprechen also zugunsten der Vorstellung von *Spatz*, daß dem Tuber cinereum eine positive *fördernde* Wirkung auf die Reifung der Keimdrüsen und die Sexualfunktionen zukommt. Das Tuber cinereum kann nicht hemmend wirken, wie *Weinberger* und *Grant* vermutet haben, sonst könnte seine Ausschaltung nicht Genitalatrophie

¹ Nach einer persönlichen Mitteilung von Prof. *Spatz* ist es nicht sicher nachweisbar, daß in dem „Anhang“ des Falles von Pubertas praecox ausdifferenzierte Nervenzellen von der Art derjenigen der Nuclei tuberis vorkommen, wohl aber solche des Nucleus infundibulo-mammillaris und des Höhlengraus.

² In dieser Gegend liegt beim Kaninchen u. a. ein Kerngebiet, welches dem Nucleus arcuatus entspricht, den *Diepen* beim Schaf beschrieben hat und der im Tractus arcuato-hypophyseus *Diepens* eine Verbindung mit der Hypophyse haben soll.

hervorrufen. Die Frage, ob es ein weiteres, zum Tuber cinereum *antagonistisch* wirkendes Sexualzentrum im Hirnstamm gibt, muß offen bleiben. Jene Fälle von Pubertas praecox, bei welchen durch Geschwülste größere Abschnitte des Hypothalamus zerstört oder durch Druck geschädigt worden sind, lassen sehr daran denken, daß auch ein die Keimdrüsenreifung und die Geschlechtsfunktionen *hemmendes* Zentrum vorhanden ist. Ob nach der Vermutung von Gaupp, der sich auf die Experimente von Davis und Martin bezieht, die Epiphyse hier eine Rolle spielt, muß durch weitere Versuche nachgeprüft werden. Allerdings lassen sich auch die zwar nicht widerspruchsfrei gebliebenen Beobachtungen von Foa, Sarteschi, Izawa und Clemente über Keimdrüsenhypertrophie nach Epiphysenentfernung bei verschiedenen Tieren als Stütze dieser Vorstellung ansehen. P. Engel glaubt ein antigonadotropes Hormon in der Epiphyse nachgewiesen zu haben und auch Berblinger tritt bei aller Vorsicht dafür ein, daß genitale Frühreife von verminderter Zirbeltätigkeit abhängt. Ausschaltungen dieses Gebietes bei jugendlichen Kaninchen müßten also im Gegensatz zu dem Ergebnis unserer Ausschaltungen verfrühte Geschlechtsreife ergeben, welche wir bisher niemals beobachtet haben.

Als Tatsache von entscheidender Bedeutung haben wir hervorgehoben, daß die Schädigungen des Tubergebietes bei jugendlichen Kaninchen, also Keimdrüsenatrophie bei ausgedehnten Läsionen und Störung der Keimdrüsenentwicklung bei kleineren Läsionen, durch ihre *Konstanz* ausgezeichnet sind. Störungen der Keimdrüsenentwicklung können auch als einzigstes Symptom isoliert auftreten. Dagegen sind alle übrigen vegetativen Störungen — abgesehen von der vorübergehenden Temperaturregulationsstörung und Polyurie ganz am Anfang nach der Operation — *inkonstant*, so auffällig sie auch im einzelnen Fall sein mögen. Die Rückbildungsfähigkeit und Inkonstanz der vegetativen Störungen nach Läsionen im Zwischenhirn entspricht auch früheren experimentellen Erfahrungen und ebenso den Erfahrungen der Klinik. Auf die Rückbildungsfähigkeit und Inkonstanz der vegetativen Störungen nach Schädigung oder Erkrankung des Hypothalamus haben insbesondere Wittermann, Foerster, Gagel und Mahoney sowie zuletzt Boon aufmerksam gemacht. Diese Autoren kommen zu dem Schluß, daß die Zentren des Hypothalamus zwar eine große Bedeutung für den normalen Ablauf der verschiedensten vegetativen Leistungen besitzen, daß sie aber *nicht unentbehrlich*¹ sind, weil unter günstigen Bedingungen tiefergelegene vegetative Zentren des Mittel- und Rautenhirns vikariierend für sie eintreten können. Von dieser Regel gibt es eine Ausnahme und die betrifft, wie wir sehen, die *Leistungen des hypothalamischen Sexual-*

¹ In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß der Gampersche Anencephalus ohne Zwischenhirn eine leidliche Temperaturregulationsfähigkeit und einen Wechsel von Schlaf-Wachzustand besaß.

zentrams im Tuber cinereum. Für dieses Sexualzentrum vermag kein anderes Zentrum einzutreten; die Störungen, die nach seiner Läsion auftreten, sind nicht rückbildungsfähig. Dieses Ergebnis scheint uns von größter Wichtigkeit zu sein; es muß auch bei allen Versuchen zur Klärung der Pathogenese der hypothalamischen Keimdrüsenatrophie im Auge behalten werden.

6. *Psychische Störungen*¹ wurden mit dem Hypothalamus in unmittelbaren Zusammenhang gebracht. Wir halten das für nicht genügend begründet.

Wenn dem Hypothalamus, wie aus unseren Versuchen hervorzugehen scheint, ein unmittelbarer Einfluß auf die *Instinkte* zukommt, so werden Störungen der Instinkte wieder psychische Störungen nach sich ziehen können. *Nur auf diesem Umwege kann unseres Erachtens dem Hypothalamus bzw. Schädigungen desselben eine Bedeutung für die Psychopathologie zukommen.*

Der vegetative Anteil des Hypothalamus stellt nicht nur ein übergeordnetes Zentrum für das vegetative Nervensystem, sondern darüber hinaus durch seine Verbindungen mit den Stammganglien und mit der Rinde (s. hier besonders *Roussy* und *Mosinger*) den wichtigsten psychophysischen Integrationsort des Organismus dar. *Heß* spricht von einer „physiologischen Verkoppelung des Gefühlslebens mit dem vegetativen Funktionssystem“. Man könnte diesen Integrationsort als „Umformungsstelle“ bezeichnen, wo Psychisches und Physisches sozusagen in einander übergehen.

Wir sind uns durchaus bewußt, daß wir hiermit weitgehend den Boden der Tatsachen verlassen haben. Vor uns liegt ein weites Feld für neue experimentelle Untersuchungen. Um die noch schwebenden Fragen lösen zu können, scheinen uns u. a. Ausschaltungen am Hypothalamus bei Affen besonders dringend.

Zusammenfassung.

1. Die *Heßsche* Methode ist sehr geeignet, um verschiedene Anteile des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems isoliert auszuschalten.

2. *Ausgedehnte* Ausschaltungen des „Tuber cinereum“ (d. i. basaler Anteile des Tuber posterius) bei jugendlichen männlichen und weiblichen Kaninchen bei intakter Hypophyse bewirken stets nicht nur Stillstand der Reifung, sondern schwere irreparable Atrophie der Keimdrüsen.

3. Nach *umschriebenen* Ausschaltungen im genannten Gebiet des Hypothalamus trat immer isolierte Hemmung der Keimdrüsenreifung und der davon abhängigen sexuellen Funktionen auf. Störungen der Sexualfunktionen sind ein feines Reagenz für eine Schädigung des Hypothalamus.

4. Bei den großen Ausschaltungen war der Hypophysenstiel immer mitverletzt, bei kleineren war er öfters intakt. Zur Klärung der Rolle

¹ Zuletzt hat *Kornmüller* auf Grund hirnelektrischer Untersuchungen Störungen im Bereich des Hypothalamus als pathogenetisch wesentlich für die genuine Epilepsie angenommen.

des Hypophysenstiels sind weitere Versuche notwendig, doch ist bemerkenswert, daß Störungen der Keimdrüsenreifung auch bei Tuberschädigung ohne Hypophysenstielläsion gefunden wurden.

5. Ausschaltung der Corpora mammillaria des Hypothalamus verursachte keinerlei Störung in der Keimdrüsenentwicklung und keine Störung der Sexualfunktionen.

6. Bei einem Versuch, die durch Ausschaltung des Tuber cinereum erzielte Keimdrüsenatrophie durch Zufuhr von Hypophysenvorderlappenhormon zu beeinflussen, erwies sich das gonadotrope Hormon als wirkungslos.

7. *Das Tuber cinereum des Kaninchens gewährleistet von seiten des Nervensystems die normale Entwicklung der Keimdrüsen und der abhängigen Sexualfunktionen. Diese Leistung des Tuber cinereum ist durch kein Zentrum und durch keine endokrine Leistung ersetzbar.* — Der Hypothalamus hat ferner die Bedeutung einer psycho-physischen Umformungsstelle, der ein unmittelbarer Einfluß auf das Triebleben im Zusammenhang mit der Steuerung der Sexualfunktionen zukommt.

8. *Die bekannten anderen Störungen vegetativer Leistungen des Hypothalamus erwiesen sich bei unseren Versuchen im Gegensatz zur Störung der Sexualfunktionen als inkonstant und meist als rückbildungsfähig.* Nur bei groben Läsionen wurden anhaltende Polyurie und längerdauernde geringgradige Wärmeregulationsstörungen festgestellt.

9. Mit der Keimdrüsenatrophie vergesellschaftet sich häufig eine ausgesprochene Fettsucht; bei ausgedehnten Läsionen tritt aber gleichzeitig mit Polyurie Abmagerung auf. Bei kleinen Ausschaltungen fehlten auch alle Störungen im Fettstoffwechsel.

10. Im Gegensatz zu den Erfahrungen bei der Hypophysektomie wurden nach Ausschaltung des Tuber cinereum bei jungen Tieren Wachstumsstörungen nur ausnahmsweise beobachtet; diese waren vom Grade der Keimdrüsenatrophie unabhängig. Die Frage eines Wachstumszentrums im Hypothalamus muß offen bleiben.

11. Es werden die verschiedenen Wege erörtert, welche bei der Pathogenese der hypothalamischen Keimdrüsenatrophie in Frage kommen. Weitere Versuche sind im Gange.

12. Unsere Ergebnisse bringen eine experimentelle Stütze für die klinischen Beobachtungen über unbeeinflussbare Potenz- oder Menstruationsstörungen bei Tumoren, Encephalitiden und Kopfverletzungen mit Sitz der Störungen im Hirnstamm.

Schrifttum.

Achucarro: Labor. invest. biol. Madrid **11** (1913). — *Aschner, B.*: Wien. klin. Wschr. **1912** II, 1042. — *Pflügers Arch.* **146**, 1 (1912). — *Berl. klin. Wschr.* **1916** I, 772. — *Handbuch der inneren Sekretion*, II/1, S. 277. 1929. — *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Abt. V, Teil 3 B, 2. Hälfte. 1939. — *Bailey, P.*: Die Hirngeschwülste. Dtsch. Übersetzung. Chicago 1936. — *Bailey, P. u. F. Bremer*: Arch. int. Med. **28**, 773 (1921). — *Balado, M.*: Zbl. Neurochir. **5**, 257 (1938). —

- Bard, Ph.*: Amer. J. Physiol. **84**, 490 (1928); **116**, 4 (1936). — *Bartorelli, C.*: Schweiz. Arch. Neur. **48**, 370 (1941). — *Beckmann, I. W.* and *L. S. Kubie*: Brain **52**, 127 (1929). — *Benoit, J.* et *R. Kehl*: C. r. Soc. Biol. Paris **131**, 89 (1939). — *Berblinger, W.*: Verh. dtsh. path. Ges. Göttingen **1923**, 259 — Handbuch der pathologischen Anatomie Bd. 8, S. 681. 1926. — *Bomskow, Ch.*: Methodik der Hormonforschung, Bd. 2. Leipzig 1939. — *Boon, A. A.*: Comparative anatomy and physio-pathology of the autonomic hypothalamic centres. Haarlem: De Groen, F. Bohn N. V. 1938. — *Bormann, E.*: Arch. f. Psychiatr. **111**, 666 (1940). — *Brück, L.* u. *A. Günther*: Pflügers Arch. **3**, 578 (1870). — *Cajal, S. R.* y: Soc. espan. Hist. Nat. **3** (1894). — *Camus*: Paris méd. **45** (1922). — *Camus et Roussy*: C. r. Soc. Biol. Paris **75**, 483, 628 (1913); **76**, 299 (1914). — *Clauberg, C.*: Die weiblichen Sexualhormone. Berlin: Springer 1933. — *Cushing, H.*: Papers relating to the Pituitary Body, Hypothalamus and parasympathetic nervous system. London: Bailliere, Tindael-Co. 1932. — *Dandy, E.*: Hirnchirurgie. Dtsch. Übersetzung. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — *Davis, L.* and *J. Marin*: Zit. nach *Gaupp*. — *Dempsey, E. W.* and *D. M. Rioch*: J. Neurophysiol. **2**, 9 (1939). — *Dey, S. W.*: Diss. Northwestern University Chicago 1939. — *Diepen, R. B.*: Diss. Amsterdam 1941. — *Driggs, M.* u. *H. Spatz*: Virchows Arch. **305**, 567 (1939). — *Economo, v.*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17, S. 591. 1926. — *Engel, P.*: Erg. inn. Med. **50**, 116 (1936). — *Erdheim*: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **113** (1904). — *Eulenburg, A.* u. *L. Landois*: Virchows Arch. **68**, 245 (1876). — *Fodé, C.*: Wien. med. Wschr. **1934 II**, 1149. — *Foerster, O.* u. *O. Gagel*: Z. Neur. **149**, 312 (1934). — *Foerster, O.*, *O. Gagel* u. *W. Mahoney*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **49**, 165 (1937). — *Frank, E.*: Handbuch der Neurologie, Bd. 6, S. 1059. 1936. — *Fullton, J. F.*, *Rioch, Ingram, Brooks, Uotila* u. a.: Hypothalamus and central levels of autonomic function. Proceedings of the association. Baltimore: Williams and Wilkins Co. 1940. — *Gagel, O.*: Handbuch der Neurologie, Bd. 5, S. 482. 1936. — Arch. inn. Med. **35** (1941). — Z. Neur. **172**, 723 (1941). — *Gagel, O.* u. *O. Foerster*: 3. Internat. Neurologenkongreß, S. 73. Kopenhagen 1939. — *Gagel, O.* u. *W. Mahoney*: Z. Neur. **156**, 594 (1936). — *Gamper, Ed.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **102**, 122 (1928). — Med. Klin. **1931 I**. — *Gask, G. E.* u. *J. P. Ross*: Die Chirurgie des sympathischen Nervensystems. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936. — *Gaupp, R.* jun.: Z. Neur. **154**, 314 (1935); **171**, 514 (1941). — Fortschr. Neur. **13**, 257 (1941). — *Gaupp, R.* jun. u. *E. Scharrer*: Z. Neur. **153**, 326 (1935). — *Gerhardt, U.*: Das Kaninchen. Leipzig: W. Klinkhardt 1909. — *Greving, R.*: Die vegetativen Zentren im Zwischenhirn. In: *L. R. Müller*: Lebensnerven und Lebenstriebe, 3. Aufl. Berlin: Springer 1931, S. 115. — Physiologie und Pathologie der vegetativen Zentren im Zwischenhirn. In: *L. R. Müller*: Lebensnerven und Lebenstriebe, 3. Aufl., S. 176. Berlin: Springer 1931. — *Le Gros Clark, W. F.*, *J. Beattie, C. Riddoch* and *N. M. Dott*: The Hypothalamus. London: Oliver and Boyd 1938. — *Grünthal, E.*: Fortschr. Neur. **2**, 507 (1930). — Arch. f. Psychiatr. **90**, 216 (1930). — *Haberland, F. O.*: Die operative Technik des Tierexperimentes, 2. Aufl. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1934. — *Harris, J. W.*: Proc. roy. Soc. Med. Lond. **122**, 374 (1937). — *Haterius, H. O.* and *A. J. Derbyshire*: Amer. J. Physiol. **119**, 329 (1937). — *Hess, W. R.*: Arch. f. Psychiatr. **86**, 287 (1929); **88**, 813 (1929); **104**, 548 (1936). — Beiträge zur Physiologie des Hirnstamms. Die Methodik der lokalisierten Reizung und Ausschaltung subkortikaler Hirnabschnitte. Leipzig: Georg Thieme 1932. — Das Zwischenhirn und die Regulierung von Kreislauf und Atmung. Leipzig: Georg Thieme 1938. — Klin. Mbl. Augenheilk. **103**, 407 (1939). — Pflügers Arch. **243**, 409, 431, 678 (1940); **244**, 767 (1941). — Z. Neur. **172**, 639 (1941). — *Hinsey, Ranson* and *McNattin*: Inst. of Neur., Northwestern University **2** (1930). — *Hohlweg, W.*: Klin. Wschr. **1936 II**, 1832. — *Hohlweg, W.* u. *K. Junkmann*: Klin. Wschr. **1932 I**, 321. — *Isenschmid* u. *Krehl*: Arch. f. exper. Path. **70**, 109 (1912). — *Isenschmid* u. *Schnitzler*: Arch. f. exper. Path. **76**, 202 (1914). — *Jackson, H.*: Die

- Croon-Vorlesungen, Aufbau und Abbau des Nervensystems. Übersetzt und eingeleitet von O. Sittig. Berlin: S. Karger 1927. — *Janssen, S.*: Arch. f. exper. Path. **135**, 1 (1928). — *Jores, A.*: Handbuch der Neurologie, Bd. 15, S. 261, 389. 1937. — *Karplus, J. P.*: Handbuch der Neurologie, Bd. 2, S. 455. 1937. — *Karplus, J. P.* u. *A. Kreidl*: Arch. f. Physiol. **129**, 138 (1909). — *Kemp-Okkels*: Lehrbuch der Endokrinologie. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936. — *Koikegami*: Arch. f. Psychiatr. **107**, 742 (1938). — *Kornmüller, A. E.*: Arch. f. Psychiatr. **114**, 25 (1941). — Münch. med. Wschr. **1942 I**, 30. — *Kraus, E. J.*: Virchows Arch. **286**, 656 (1932). — Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 8, S. 818. 1926. — *Langley*: Das autonome Nervensystem. München: J. F. Bergmann 1922. — *Laruelle, L.*: Revue neur. **61**, 809 (1934). — *Mahoney, W.*: Zit. nach *Gagel*. — *Malone, E.*: Abh. preuß. Akad. Wiss., Physik-math. Kl. 1910. — *Maranon, G.*: Nuevas orientaciones sobre la patogenia y el tratamiento de la diabetes insipida. Madrid: Editorial Calleja 1920. — *Le Marquand, H.* and *D. Russell*: The Royal Berkshire Hospital Reports, p. 31. 1934—1935. — *Marshall, F. H. A.* and *E. B. Verney*: J. Physiol. **86**, 327 (1936). — *May, R. M.*: C. r. Soc. Biol. Paris **120**, III (1935). — *Müller, L. R.*: Lebensnerven und Lebenstrieb, 3. Aufl., S. 680. 1931. — *Ott, J.*: J. nerv. Dis. **16** (1891). — *Pache, H. D.*: Arch. f. Psychiatr. **104**, 137 (1936). — *Peters, G.*: Z. Neur. **154**, 331 (1936). — *Pinkston, J. O.* and *D. M. Rioch*: Amer. J. Physiol. **121**, 49 (1938). — *Pinkston, J. O.*, *P. Bard* and *D. M. Rioch*: Amer. J. Physiol. **109**, 515 (1934). — *Rademaker, J.*: Handbuch der Neurologie, Bd. 2, S. 187. 1937. — *Ranson, S. W.*: Northwestern University Publications, Vol. 6. 1934. — *Ranson, S. W.* and *H. W. Magoun*: Erg. Physiol. **41**, 56 (1939). — *Ranson, S. W.*, *Hinsey* and *McNattin*: Inst. of Neur., Northwestern Univ., Vol. 2. 1930. — *Rein, H.*: Einführung in die Physiologie des Menschen, 4. Aufl. Berlin: Springer 1941. — *Reiß, M.*: Die Hormonforschung und ihre Methoden. Berlin und Wien: Urban & Schwarzenberg 1934. — *Richet, Ch.*: C. r. Soc. Biol. Paris **8** (1884). — *Romeis, B.*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, VI/3. Berlin: Springer 1940. — *Rose, M.*: Das Zwischenhirn des Kaninchens. Imprimerie de l'Université de Cracovie, 1935. — *Roussy, G.* et *M. Mosinger*: C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 1134 (1934). — L'Encéphale **30**, 1, 613 (1935). — *Sato, G.*: Arch. f. exper. Path. **131**, 45 (1928). — *Scharrer, E.*: Z. Zool. **144** (1933). — Zool. Anz. **113**, 299 (1936). — *Scheibe, H.*: Arch. f. Psychiatr. **108**, 399 (1938). — *Schiff, N.*: Wien. klin. Wschr. **1** (1925). — *Sherrington and Woodworth*: J. Physiol. **31**, 234 (1904). — *Smith, P. E.*: Amer. J. Anat. **45**, 273 (1930). — *Spatz, H.*: Nissl-Alzheimer: Histologische und Histopathologische Arbeiten über die Großhirnrinde, Erg.-Bd. 1921, S. 49. — Z. Neur. **77**, 261 (1922). — Dtsch. Z. Nervenheilk. **81**, 185 (1924). — Anat. Anz., **60**, Erg.-H., 54 (1925). — Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10, S. 318. 1927. — Handbuch der Neurologie, Bd. 1, S. 474. 1935 (s. Abb. 9). — *Spatz, H.* u. *H. D. Pache*: Zbl. Neur. **74**, 421 (1935). — *Spatz, H.* u. *E. Wittermann*: Zbl. Neur. **74**, 419 (1935). — *Spiegel, E. A.*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10, S. 200. 1927. — *Stertz, G.*: Arch. f. Psychiatr. **88**, 794 (1929). — *Stier, E.*: Arch. f. Psychiatr. **106**, 351 (1937). — *Tangl, F.*: Pflügers Arch. **61**, 559 (1895). — *Tello, F.*: Trab. Labor. Invest. biol. Univ. Madrid **10**, 1 (1912). — *Thauer, R.*: Erg. Physiol. **41**, 607 (1939). — Klin. Wschr. **1941 I**, 969. — *Trendelenburg, P.*: Klin. Wschr. **1928 II**, 1679. — *Trendelenburg, W.*: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 5B, Lief. 104. — *Weisschedel, E.*: Arch. f. Psychiatr. **107**, 443 (1937). — *Weisschedel, E.* u. *R. Jung*: Pflügers Arch. **241**, 169 (1938). — *Westman, A.*: Das Hypophysen-Zwischenhirn-System und die Genitalfunktion. Int. Congr. Verlisk. Gyn. Amsterdam 1938. — *Westman, A.* und *D. Jacobsohn*: Acta obstetr. scand. (Stockh.) **17**, 235 (1937); **18**, 109 (1938). — Acta path. scand. (Kobenh.) **15**, 301 (1938); **20** (1940). — *White*: Zit. nach *Bomskow*, II, S. 567. — *Wittermann, E.*: Nervenarzt **9**, 441 (1936).