

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Jena. — Direktor: Professor  
Dr. W. Berblinger.)

## Über das Strukturbild der Hypophyse kastrierter und nicht kastrierter Ratten unter dem Einfluß parenteral und enteral zugeführter Placentarsubstanzen.

Von

Dr. med. Joachim Lehmann,  
Assistenten am Institut.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Dezember 1927.)

Zur Beantwortung der Frage nach der „Geschlechtsspezifität der Keimdrüseninkrete“ diente mir in meiner gleichnamigen Arbeit (*Lehmann*<sup>1</sup>) die Kastratenhypophyse der Ratte. An Hand von 25 Versuchstieren glaube ich gezeigt zu haben, daß die Kastratenhypophyse in ihrem Bau nur durch das dem ursprünglichen Geschlecht der kastrierten Tiere gleichgeschlechtliche Hormon beeinflußbar ist. Es gelang, nur durch Hodenhormon bei kastrierten männlichen Tieren das Strukturbild der Kastrationshypophyse dem der physiologischen Adenohypophyse wieder näherzuführen, — durch Eierstockshormon dasselbe Ergebnis bei weiblichen, der Keimdrüsen beraubten Tiere zu erzielen.

Zur Klärung des Zustandekommens der Schwangerschaftsreaktion am Hirnanhang führte *Berblinger*<sup>2</sup> 1914 Versuche in der Weise aus, daß er normalen jungen Kaninchen Bestandteile von Placenta wie von Feten parenteral zuführte: Er entnahm durch Laparotomie den trächtigen Kaninchen Feten in der zweiten Hälfte der Fetalzeit und stellte aus ihnen wäßrige und alkoholische Auszüge her, um sie anderen Kaninchen in die Bauchhöhle einzupfen. Er konnte an 5 Tieren eine Volumen- und Gewichtszunahme der Hypophyse um das  $1/2$  bis  $2\frac{1}{2}$ fache verzeichnen, mit der Einschränkung, daß die Größenunterschiede bei weiblichen Tieren ausgesprochener als bei männlichen Tieren sind. Das histologische Bild der Hypophyse ließ eindeutig eine Umwandlung der chromophoben Hauptzellen in Schwangerschaftszellen erkennen. Die Eosinophilen waren an Zahl nicht sicher vermindert und die basophilen Epithelien blieben auf gleicher Höhe.

<sup>1</sup> *Lehmann*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **216**. 1927.

<sup>2</sup> *Berblinger*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1914. München.

1921 teilte *Berblinger* die Erweiterung seiner 1914 begonnenen Versuche an 50 Kaninchen, die sämtlich verschiedenen Würfen *dasselben Muttertieres* entstammten, mit. Er konnte wiederum mit *Extrakten aus Placenten und Feten der gleichen Tierart* im Hirnanhang den Schwangerschaftszellen gleiche Gebilde beobachten. Gegenüber einer physiologischen Schwangerschaft bestand nur dem Grade nach ein Unterschied — das Hirnanhangsgewicht blieb etwas unter dem Durchschnittswert der Hypophysen trächtiger Tiere. Nach Einspritzungen von Peptonen konnte ebenfalls eine Zunahme der Hauptzellen beobachtet werden, und ein der Schwangerschaft ähnliches Bild zeigten die Hypophysen von thyreopriven Kaninchen. Allerdings bestanden dabei gewisse histologische Unterschiede — nämlich wirkliche Degenerationsvorgänge an den Hauptzellen mit Untergang derselben. *Berblinger*<sup>1</sup> denkt bei all diesen fast gleichartig aussehenden Strukturveränderungen am Hirnanhang an einen Übertritt plasmafremder Eiweißspaltprodukte in das Blut.

1922 berichtete ein Japaner *Koyano*, anscheinend ohne die Arbeit von *Berblinger* zu kennen, über die Wirkung von Fetalextrakten auf die Kaninchenhypophyse.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist folgendes: An einem ausreichen- den Material einer anderen Tierart, nämlich der Ratte, soll eine sichere Grundlage dafür gewonnen werden, ob die Hypophyse kastrierter und nicht kastrierter Tiere beiderlei Geschlechts auf parenterale und enterale Zufuhr von Placentarhormon verschieden in ihrem zelligen Aufbau anspricht, ob weiterhin dem Placentarhormon eine besondere Wirkung zukommt, und ob die in der Kastrationshypophyse nachweisbaren Degenerationsformen der Basophilen (Siegelringzellen nach *Schleidt*<sup>2</sup>) durch Placentarhormon beeinflußbar sind.

Wie weiter unten näher ausgeführt werden soll, gelingt es, durch genannte Versuchsanordnung den zelligen Bau der Hypophyse sowohl bei kastrierten (s. Versuchsreihe I u. II) wie nicht kastrierten Ratten (s. Versuchsreihe III) dem Bilde der Schwangerschaftshypophyse zuzuführen. Ehe ich die eigenen Untersuchungsergebnisse darlege, sei einleitend über den Einfluß der Schwangerschaft auf die Hypophyse bei Mensch und Tier folgendes vermerkt:

Als erster war es wohl *Comte*<sup>3</sup>, der 1898 in seinen Untersuchungen über den Hirnanhang normaler und strumöser Frauen bei 6 schwangeren Frauen eine Gewichts- und Größenzunahme des Vorderlappens der Hypophyse erkannte. Diese Hypertrophie und Hyperplasie des Vorderlappens bezog *Comte* nur auf das Schwangerschaftsende und ging kaum auf histologische Untersuchungen ein.

<sup>1</sup> *Berblinger*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **33**. 1921.

<sup>2</sup> *Schleidt*, Zentralbl. f. Physiol. **27**. 1914.

<sup>3</sup> *Comte*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **23**. 1898.

*Launois* und *Moulon*<sup>1</sup> konnten 1908 bei 2 schwangeren Frauen über eine erhöhte sekretorische Tätigkeit der Vorderlappeneipithelien berichten. Aber erst die Untersuchungen von *Erdheim* und *Stumme*<sup>2</sup> haben die Hypertrophie der Hypophyse während der Schwangerschaft mit aller Bestimmtheit bewiesen und die Veränderungen an den Hauptzellen sichergestellt. Die Schwangerschaftszellen sind auf dem Höhestadium der Funktion befindliche Abkömmlinge der Hauptzellen. Die nachstehend genannten Forscher: *Kraus*, *Creutzfeld*, *Mayer*, *Naegeli* und *Kolde* konnten *Erdheims* und *Stummes* Ergebnisse bestätigen.

Auch bei verschiedenen Säugetieren konnten fast die gleichen Veränderungen am Hirnanhang angetroffen werden: So fand *Naegeli*<sup>3</sup> bei trächtigen Ratten und Meerschweinchen eine Gewichtszunahme der Hypophyse und eine starke Vermehrung der Hauptzellen. *Pende*<sup>4</sup> stellte bei der Katze eine Gewichtszunahme der Hypophyse in der Schwangerschaft fest. *Guerrini*<sup>5</sup> konnte bei allen Hypophysen trächtiger Hündinnen und Kaninchen stets eine Zunahme der sekretorischen Erscheinungen an den Hauptzellen nachweisen. Die Erscheinung trat immer auf bei Beginn der Trächtigkeit, dauerte fort bis zur Geburt und noch einige Tage darüber hinaus. Bei säugenden Hündinnen und Kaninchen traten keine weiteren Veränderungen bezüglich der Absonderungsvorgänge auf. *Morandi*<sup>6</sup> sah bei trächtigen Meerschweinchen eine Steigerung der Chromophilie und schließt daraus auf eine gesteigerte Leistung der Drüsenzellen. *Wittek*<sup>7</sup> konnte bei trächtigen Rindern keine deutliche Gewichtszunahme feststellen, wohl aber eine Hypertrophie der Hauptzellen, die er aber beim Rinde nicht für eigentliche Schwangerschaftszellen hält. *Schenk*<sup>8</sup> gibt bei der trächtigen Ratte neben einer Vergrößerung der Hypophyse als typischen Befund eine Verminderung der Färbbarkeit der oxyphilen Zellen an und kommt zu dem Schluß, daß der Hirnanhang durch die Trächtigkeit in funktioneller Hinsicht eine deutliche Beeinflussung erfährt. *Kolde*<sup>9</sup> trennte beim trächtigen Meerschweinchen eine von den normalerweise vorhandenen Epithelien wohl zu unterscheidende neue Zellform ab und untersuchte ihre genaue Verteilung im Vorderlappen. Das von *Berblinger*<sup>10</sup> angegebene histologische Bild der Kaninchenhypophyse bei Schwangerschaft entspricht in den Hauptzügen dem des Menschen.

Als Versuchstiere dienten mir wiederum Ratten. Von Wägungen der Hypophyse wurde wegen des an und für sich sehr kleinen und sehr empfindlichen Organs Abstand genommen und der Nachdruck auf streng durchgeführte Reihenuntersuchungen sämtlicher Hypophysen gelegt (durchschnittlich 80 Schnitte für jede Hypophyse). Wie aus der verschiedenen Versuchsanordnung hervorgehen wird, wurden zu den einzelnen Reihen stets Tiere gleichen Alters und nach Möglichkeit auch des selben Wurfes gewählt.

<sup>1</sup> *Launois* und *Moulon*, zit. nach *Erdheim*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **46**. 1909.

<sup>2</sup> *Erdheim* und *Stumme*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **46**. 1909.

<sup>3</sup> *Naegeli*, Inaug.-Diss. Freiburg 1911.

<sup>4</sup> *Pende*, zit. nach *Biedl*, Innere Sekretion. **2**. 1913.

<sup>5</sup> *Guerrini*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **16**. 1905.

<sup>6</sup> *Morandi*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **16**. 1905.

<sup>7</sup> *Wittek*, Arch. f. mikroskop. Anat. Suppl.-Bd. **127**. 1913.

<sup>8</sup> *Schenk*, Arch. f. Gynäkol. **125**. 1925.

<sup>9</sup> *Kolde*, Arch. f. Gynäkol. **58**. 1912.

<sup>10</sup> *Berblinger*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1914. München.

In dieser Mitteilung sei nur kurz auf das histologische Bild der normalen Rattenhypophyse hingewiesen: Das Zahlenverhältnis von Hauptzellen zu Eosinophilen ist etwa 2 : 1. Im Gegensatz zum menschlichen Hirnanhang sind nur sehr wenige basophile Zellen vorhanden, dagegen besteht eine breite Zwischenschicht, die an Größe wechselt und gegenüber den anderen Hypophysenabschnitten verhältnismäßig umfangreich und sehr kompakt gebaut ist.

Um die nachweisbaren Veränderungen der normalen und der Kastratenhypophyse nach parenteraler und enteraler Zufuhr von Placentarstoffen mit Sicherheit bemessen zu können, müssen erst die histologischen Bilder der Rattenhypophyse bei einer physiologischen, durchschnittlich 28 Tage dauernden Schwangerschaft wiedergegeben werden.

Die nachfolgende Tabelle sei wegen der besseren Übersicht hier eingefügt.

*Tabelle 1.*

Lfd. Nr.	Alter Monate	Trächtigkeitsdauer Tage	Zahl der Feten
26.	10	14	9
27.	10	23	8
28.	7	27	6
29.	13	28 (intra partum)	9
30.	7	4 (post partum)	6
31.	13	40 <sup>1</sup>	3

Wegen der verschiedenen Trächtigkeitsdauer dieser 6 Ratten halte ich es doch für erachtenswert, die histologischen Befunde der Hypophysen in Kürze einzeln festzulegen:

Nr. 26: 14tägige Trächtigkeit. Mäßige Hyperämie, hypertrophische Hauptzellen mit großen blasigen Kernen von mittlerem Chromatingehalt — aber nur in der Mitte der Adenohypophyse. Der Plasmaleib dieser Hauptzellen ist klein, scharf begrenzt, mit Eosin schwach färbar. Eosinophile und Basophile sind der Norm entsprechend. Diese hypertrophischen Hauptzellen lassen sich aber scharf von den in der Peripherie gelegenen normalen Hauptzellen abtrennen wegen ihrer bedeutend kleineren und chromatinreichereren Kerne.

Nr. 27: 23tägige Trächtigkeit. Entspricht fast dem Bilde von Nr. 26; nur finden sich hier auch in der Peripherie große gequollene Hauptzellen. Das Plasma der übrigen, scheinbar noch unveränderten Hauptzellen erscheint jedoch schon etwas schärfer abgrenzbar. Unter den hypertrophen Hauptzellen fallen in dieser Hypophyse ganz vereinzelt einige Zellen mit auffallend wabigem, gequollenem, hellem Plasma auf (vgl. Abb. 9).

Nr. 28: 27tägige Trächtigkeit. Neben mäßiger Hyperämie sind besonders in den mittleren Teilen der Adenohypophyse große hypertrophische Hauptzellen sichtbar. Die Eosinophilen sind klein, an Zahl etwas vermindert. Die Basophilen

<sup>1</sup> Sektion: Der linke Tragsack war geplatzt. Ein ausgetragener Fet befand sich noch zur Hälfte im linken Uterushorn, die beiden anderen ausgetragenen Feten lagen frei in der Bauchhöhle. Die schon stark fortgeschrittene Maceration der Embryonen ließ auf einen mehrtägigen Verbleib derselben in der Bauchhöhle schließen.

entsprechen nach Zahl und Größe denen einer normalen Rattenhypophyse (siehe Abb. 1).

Nr. 29: 28tägige Trächtigkeit (*intra partum*). Auffallend starke Hyperämie, Gefäße sind sämtlich prall gefüllt. Zahlreiche hypertrophische Hauptzellen, deren Plasma etwas stärker mit Eosin färbbar ist als in den vorher beschriebenen 3 Fällen. Die Eosinophilen sind an Zahl vermindert; ihr Plasmaleib erscheint sehr klein, ist aber stark mit Eosin rot gefärbt. Basophile sind in normaler Zahl vorhanden. In der Peripherie des Adenoanteiles findet sich neben geringen Mengen freien Kolloids eine kleine *Cyste*, die ausgekleidet ist mit einer einfachen Lage flacher Endothelzellen. Im Lumen sind geringe Mengen schwach basisch färbbaren Kolloids nachweisbar.

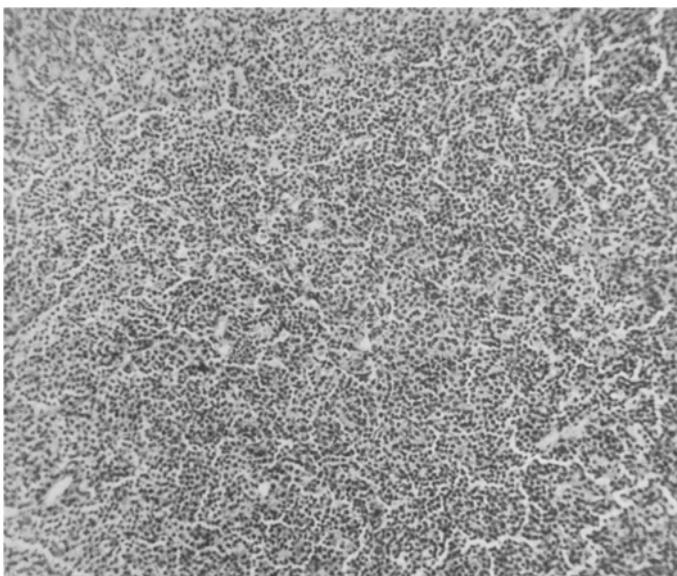


Abb. 1. Normale Trächtigkeit (Ratte 28). Hypertrophische Hauptzellen und Vermehrung derselben. Das Bild entspricht fast der Größe einer Seite der Adeno-Hypophysen. Mikrophotogramm. 110fache Vergrößerung.

Dieser Nebenbefund verdient besonders hervorgehoben zu werden, da ich ihn unter annähernd 100 untersuchten Rattenhypophysen nur 2 mal vorgefunden habe — im Gegensatz zu Hund und Katze, Tiere, bei denen Cysten im Adenoanteil der Hypophyse des öfteren beobachtet wurden.

Nr. 30: 4 Tage (*post partum*). Sämtliche Hauptzellen sind noch sehr groß, ihr Plasma dagegen verliert — die Zellgrenzen betreffend — die scharfen Umrisse und färbt sich nicht mehr so ausgesprochen mit sauren Farbstoffen, wie dies in den vorhergehenden Ausführungen betont wurde. Im Zentrum der Adeno-hypophyse jedoch sind noch typische Schwangerschaftszellen in großer Zahl nachweisbar, welche die Diagnose auf eine vor kurzer Zeit stattgehabte Geburt ermöglichen.

Nr. 31: 40tägige Trächtigkeit (etwa 12 Tage übertragen). Fast sämtliche Hauptzellen sind hypertrophisch, nur in der Peripherie der Adenohypophyse sind noch wenige normale Hauptzellen nachweisbar. Im Zentrum der einen Vorder-

lappenseite sieht man eine Adenombildung, aus Schwangerschaftszellen bestehend, auf der anderen Seite findet sich feinfaseriges, schwach basisch-färbbares, freies Kolloid. Das Plasma der Schwangerschaftszellen wird ziemlich stark mit Eosin gefärbt. Die Zellen selbst sind aber gut von den verkleinerten und an Zahl vermindernden Eosinophilen abtrennbar. Die Basophilen sind in normaler Zahl vorhanden. Einzelne Hauptzellen haben wieder ein sehr helles, wabiges Plasma. An Zahl sind diese — wahrscheinlich überfunktionierende — Schwangerschaftszellen aber bedeutend stärker vermehrt, als bei Fall 27 beobachtet werden konnte.

#### *Zusammenfassung.*

Die Hypophyse der trächtigen Ratte ist gekennzeichnet durch Zunahme der Hauptzellen; die chromophoben Zellen selbst aber erfahren eine Umwandlung in der Weise, daß ihre Kerne größer, gequollener und heller werden, der Chromatingehalt abnimmt und ein deutliches Kengerüst sichtbar wird. Das Plasma der Zellen wird fälig, nimmt deutliche Zellkonturen an und färbt sich schwach mit Eosin. Es dürfte somit eine *Umänderung der chromophoben Epithelien* in den Typus der *Schwangerschaftszellen* eindeutig nachgewiesen sein.

Die Eosinophilen werden kleiner und nehmen am Ende der Schwangerschaft an Zahl ab. Die Basophilen bleiben an Zahl auf gleicher Höhe wie in der normalen Hypophyse. An Pars nervosa und Pars intermedia konnten keine Veränderungen nachgewiesen werden. Daß sich die Entwicklung der Hauptzellen zu Schwangerschaftszellen und die Rückbildung der Schwangerschaftszellen zu Hauptzellen bei der kurzen Trächtigkeitsdauer der Ratte viel rascher vollzieht, als dies beim menschlichen Hirnanhang der Fall ist, geht aus dem erwähnten Fall 30 hervor.

An dieser Stelle seien noch in Kürze die mikroskopischen Befunde der Scheide trächtiger Ratten festgelegt:

Die Schleimhaut ist stark gefältelt und aufgelockert und setzt sich zusammen aus:

1. Einer Reihe Basalzellen.

2. 5—7 Reihen hellen gequollenen Zellen mit vakuoligem Plasma, welche von den ehemaligen vieleckigen Zellen (geschichtete Plattenepithelien) abgeleitet werden müssen.

3. Einer Reihe teils flacher, teils höherer Zylinderepithelien, welche aber nirgends Verhornung aufweisen oder auf Schleimabsonderung schließen lassen.

Zwischen den einzelnen Zellen und Zellschichten sind keine Leukozyten nachweisbar. Das Bild entspricht weder dem bei der kastrierten Ratte noch den Zustandsbildern in den einzelnen Phasen des Dioestrus, Prooestrus, Oestrus und Metoestrus. *Dieser Scheidenaufbau* erklärt die *stets negativen Scheidenausstriche* (nämlich nur sehr geringe Schleim Mengen) bei *physiologischer Schwangerschaft*.

Die Schwangerschaftsveränderungen der Rattenhypophysen entsprechen somit im allgemeinen auch denen anderer Säugetiere und denen

des Menschen, wohingegen die Hypophyse der Ratte in ihrem zelligen Bau fast allen anderen Tierarten gegenüber den Eingriff der Keimdrüsenerbäraubung mit Vermehrung der basophilen und eosinophilen Epithelien beantwortet (s. Abb. 2), (vgl. *Lehmann*<sup>1</sup>, *Nukariya*<sup>2</sup> und *Schenk*<sup>3</sup>).

In einer kürzlich erschienenen Arbeit macht *Poos*<sup>4</sup> den Versuch, die *mannigfachen Reaktionen der Hypophyse bei den verschiedensten Eingriffen in das endokrine System einheitlich zu deuten*. Gegenüber *Poos* halte ich doch bei meinen Versuchstieren — den Ratten —, was Trächtigkeit und Kastration anbetrifft, fest an einer *unterschiedlichen* zelligen Reaktion der Hypophyse: Bei der Kastration Vermehrung der

Basophilen und Eosinophilen, bei der Trächtigkeit Vermehrung der Hauptzellen und Umwandlung in Schwangerschaftszellen bei gleichzeitiger Verminderung der Eosinophilen. —

An Hand eines umfangreichen Materials — allerdings der verschiedensten Tierarten — stellt *Poos* die Hypothese von 4 Stadien einer stets gesetzmäßig ablaufenden hypophysären Reaktion auf:

1. Eine gesteigerte physiologische Reaktion.
2. Die Stauungshyperämie und der hypophysäre Hydrops.
3. Das Stadium der Degeneration, dem

#### 4. die Pigmentbildung folgt.

Das *erste Stadium*, das der physiologischen gesteigerten Reaktion lässt sich nach meinen Untersuchungen bei der Schwangerschaft deuten mit einer zunächst umschriebenen Umänderung der Hauptzellen in Schwangerschaftszellen, bei der Kastration mit dem Auftreten von Jugendformen der basophilen Epithelien.

Das *zweite Reaktionsstadium*, nämlich „die durch Störung im Flüssig-

<sup>1</sup> *Lehmann*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **216**. 1927.

<sup>2</sup> *Nukariya*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **214**. 1926.

<sup>3</sup> *Schenk*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **90**, H. 3. 1927.

<sup>4</sup> *Poos*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **56**. 1927.

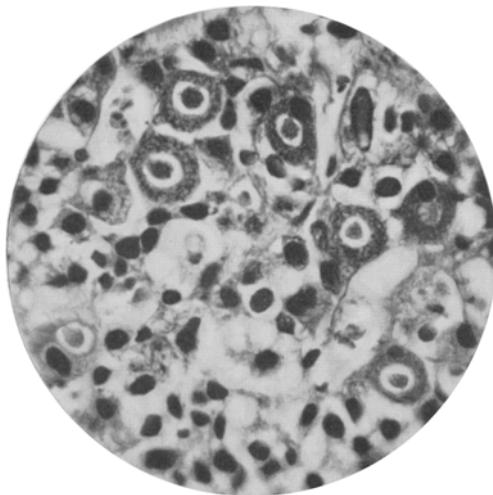


Abb. 2. Adeno-Hypophyse einer männlichen Ratte nach 63-tägiger Kastrationsdauer: Zunahme der basophilen Epithelien (sog. Jugendformen) an Größe und Zahl. (Entnommen aus Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. (*Lehmann*) **216**, 737. 1927.) Mikrophotogramm, 750fache Vergrößerung. (Ratte 3.)

keitsstoffwechsel entstandene Stauungshyperämie, die gekennzeichnet ist durch außerordentliche Flüssigkeitsstauung in der sonst immer leer anzutreffenden Hypophysenhöhle“, von Poos als „ein hypophysärer Hydrops“ gedeutet, kann ich an Hand meiner gewonnenen Erfahrungen an der Rattenhypophyse, gestützt auf eigene 100 Untersuchungen und 90 weitere von anderen in Arbeit befindlichen Versuchen des Pathologischen Instituts zu Jena, gegenüber den 16 untersuchten Rattenhypophysen von Poos ablehnen. Bei 16 Ratten, bei denen offenbar ein Eingriff in das endokrine System vorgenommen war, findet Poos die Hypophysenhöhle stets mit Flüssigkeit angefüllt. Poos verwertet diese Flüssigkeitsansammlung (den hypophysären Hydrops) als Folgezustand des stattgehabten Eingriffes, und zwar als zweites Stadium der hypophysären Reaktion. Demgegenüber muß ich hervorheben, daß ich bei 110 Ratten, bei denen kein Eingriff in das endokrine System vorgenommen wurde, regelmäßig die Hypophysenhöhle mit einer kolloiden Flüssigkeit angefüllt fand, wohingegen nach Kastration und bei trächtigen Tieren keine nennenswerte Zunahme des Füllungsgrades der Hypophysenhöhle festgestellt werden konnte. Was den Vergleich mit anderen Tierarten anbelangt, so verweise ich, da mir Erfahrungen hierüber fehlen, auf die Befunde Trautmanns<sup>1</sup>, der die Hypophysenhöhle bei Rind, Kalb, Schaf, Ziege, Schwein, Hund und Katze „regelmäßig mit einer homogenen, sich durch Eosin entweder rot oder durch Hämatoxylin blau tingierenden Masse, dem Kolloid, ausgefüllt fand, das entweder die Höhle prall anfüllt oder nur in einer bestimmten Gegend gelegen ist“. Eine Stauungshyperämie<sup>2</sup> (Poos) der Hypophyse auf einengende Prozesse durch den Türkensattel und darüber prall gespannte Dura zurückzuführen, kann ich nicht gelten lassen, was ja auch Poos für die Ratte bis zu einem gewissen Grade ablehnt, da deren Türkensattel vollkommen glatt und flach ist, so daß der Hypophyse bei ihrer Vergrößerung nach allen Seiten Raum genug gegeben ist, um auszuweichen. Weiterhin glaube ich Stendells<sup>2</sup> auffälligen Befund „in der normalen Hypophyse älterer Ratten nie Sekret oder Kolloidstauung — was bei allen anderen Säugetieren im Alter einen physiologischen Befund darstellt — gesehen zu haben“, mit der außerordentlich günstigen Abflußbedingung wegen des flachen Türkensattels deuten zu können.

Daß in der Kastratenhypophyse der Ratte degenerative Veränderungen der basophilen Epithelien vorkommen, habe ich in meinen früheren Untersuchungen dargetan, und so dürfte das 3. Stadium von Poos, das der Degeneration, für berechtigt erscheinen. Trotzdem scheint mir eine Einteilung der Reaktion an der Hypophyse in gesetzmäßig ablaufenden Stadien aber doch nicht statthaft. Was nun endlich die *Pigment-*

<sup>1</sup> Trautmann, Arch. f. mikroskop. Anat. 74. 1909.

<sup>2</sup> Stendell, Arch. f. mikroskop. Anat. 82. 1913.

*anhäufung* in der Hypophyse anbetrifft, die nach *Poos* das 4. *Stadium* des gesetzmäßig fortschreitenden Ablaufes der hypophysären Reaktion bedeuten soll, so muß ich dies ablehnen. Ich fand dasselbe Pigment, welches *Poos* beschreibt und im Mittellappen der Rattenhypophyse mehrmals als Zeichen der stärksten Degeneration abbildet, auch in der Zwischenschicht von Hypophysen gesunder junger Ratten in gleicher Ausdehnung und in gleicher Stärke, also in Hypophysen, an deren Epithelien auch nicht die Spur eines degenerativen Prozesses nachweisbar war. Auf nähere Erörterungen, welche die Pigmentfrage bzw. die Pigmentbildung betreffen, einzugehen, dürfte hier zu weit führen. Ich behalte mir vor, hierüber an anderer Stelle zu berichten (Abb. 3 und 4).



Abb. 3. Pigmentablagerung zwischen den Zellen der Pars intermedia einer 5 Monate alten gesunden männlichen Ratte. Mikrophotogramm. 31fache Vergrößerung.

An einer unterschiedlichen zelligen Reaktion des Hirnanhangs der Ratten — die physiologische Schwangerschaft und die Kastration betreffend — muß wegen der grundlegenden verschiedenen morphologischen Bilder der Adenohypophyse festgehalten werden. An der Zwischenschicht konnte hierbei kein grundlegender Unterschied nachgewiesen werden. Das zweite Stadium der hypophysären Reaktion, das des „hypophysären Hydrops“, und das 4. Stadium „die Pigmentbildung“ als Ausdruck eines degenerativen Prozesses nach *Poos* kann ich nach vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigen.

#### Versuchsreihe 1.

##### *Einspritzung von Placentarhormon nach vorausgegangener Kastration.*

In der nachfolgenden Versuchsreihe wurde männlichen wie weiblichen Ratten nach längerer oder kürzerer Kastrationsdauer Extrakt aus

*nicht artgleichen Placenten* in die Bauchhöhle eingespritzt. Das Placentarhormon wurde nach *Zondeks*<sup>1</sup> Verfahren hergestellt. Ich wählte absichtlich diese Gewinnungsmethode, mittels welcher *Zondek* sein Eierstockshormon (Follikulin) aus Eierstöcken auszog, und nicht das von *Zondek* und *Brahn*<sup>2</sup> vorher angegebene Verfahren zur Gewinnung des Ovarialhormons aus der Placenta. Ich ließ mich von dem Gesichtspunkt leiten, daß es gelingen müßte, wenn in der Placenta *nur* Ovarialhormon vorhanden oder gespeichert wäre, mit diesem aus der Placenta gewonnenen Hormon an der Hypophyse weiblicher, der Keimdrüsen beraubter Ratten eine Beeinflussung zu erzielen, nämlich eine Umänderung der Kastrationshypophyse in ein Bild, welches der normalen Hypophyse bis zu einem gewissen Grade gleicht.

Zum Nachweis der Auswirkung des Hormons, welches ich aus den nicht artgleichen Placenten durch das genannte Verfahren isolierte, wurden wiederum als *Testobjekte neben-einander die Scheide und die Hypophyse* kastrierter Ratten verwandt.

Zahlreiche Forscher haben sich im letzten Jahrzehnt mit dem vielumstrittenen Gebiet der Darstellung von Sexualhormonen beschäftigt, wobei fast immer die mikroskopischen Veränderungen der Scheide kastrierter Ratten und Mäuse als Testobjekte für die Wirksamkeit der dargestellten Hormone benutzt wurden. Die ersten waren vor allem die Amerikaner *Stockard, Long* und *Evans*<sup>3</sup>, *Allen* und *Doisy*<sup>4</sup>. *Zondek*<sup>5</sup> mußte anfänglich selbst die Spezifität seines hergestellten Ovarialhormons ablehnen, da es auch gelang, durch unspezifische Stoffe (Milch,

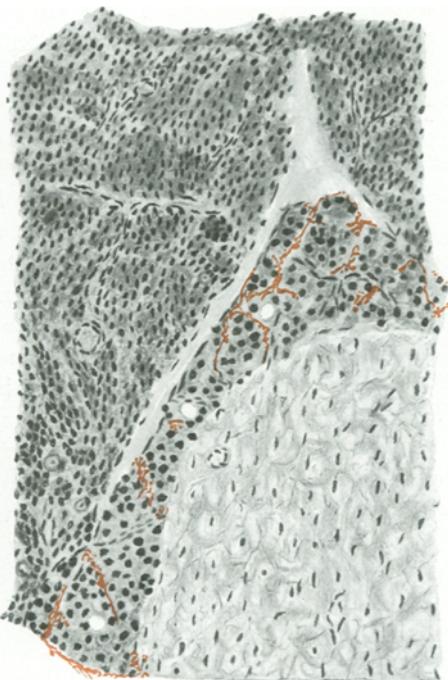


Abb. 4. Zeichnung eines Abschnittes aus der Abb. 3. Pigment rot. Eigenfarbe: braun-schwarz. 62fache Vergrößerung des epidiaskopischen Bildes.

<sup>1</sup> *Zondek und Aschheim*, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 27.

<sup>2</sup> *Zondek und Brahn*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 51.

<sup>3</sup> *Stockard, Long* und *Evans*, zit. nach *Laqueur*, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 9.

<sup>4</sup> *Allen* und *Doisy* zit. nach *Zondek*, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 10.

<sup>5</sup> *Zondek*, Arch. f. Gynäkol. 120. 1923.

Histamin, Adrenalin) das Uteruswachstum anzuregen. Nachdem es aber *Zondek* und *Aschheim*<sup>1</sup> gelungen war, das Hormon chemisch rein und in Wasser löslich herzustellen, konnte es als organspezifisch betrachtet werden. Neben Verfütterungen und Hormoneinspritzungen wurden auch Einpflanzungen ausgeführt, um durch dieses letzte Verfahren jede chemische Veränderung des Gewebes zu vermeiden und um dadurch den Versuch fehlerfrei zu gestalten, wogegen allerdings *Laqueur*<sup>2</sup> Bedenken äußert. *Zondek* verlangt von einem Stoff, der als Eierstockshormon anerkannt werden soll, daß die kastrierte Maus 72 bis 96 Stunden nach der Einspritzung das reine Schollenstadium — den Oestrus — aufweist. Extrakte aus Leber, Milz, Hypophyse, Thymus und Nebennieren hatten stets negativen Erfolg, wohingegen *Loewe*<sup>3</sup> auch im kreisenden Blute dasselbe Hormon durch Blutfraktion nachzuweisen vermochte und es auch im Urin des Weibes fand, mit dem er bei der kastrierten Maus das reine Schollenstadium erzeugen konnte. Als Ausgangsmaterial zur Hormongewinnung verwandte *Zondek* Eierstöcke, an deren epithelialen Bestandteilen das Hormon, die Lipoide nur als Lösungsmittel benutzend, gebunden ist, und Placenten. *Zondek*<sup>4</sup> kam zu dem Schluß, daß es nur eine wirksame Ovarialsubstanz gibt, und nur ein Ovarialhormon. Im Eierstock enthält der Follikelsaft selbst das Hormon am reinsten in Lösung. Neben den Thekazellen kommt aber auch den interstitiellen Zellen nicht nur als Nährspeicher eine gewisse Bedeutung zu sondern auch als Bildungsstätte des Hormones. Wird das Ei befruchtet, so ruht die Eierstocksfunction nicht, denn nach *Zondek*<sup>5</sup> ist sein Hormon weiter nachweisbar:

1. Im Corpus luteum graviditatis; ein Befund, der nicht so regelmäßig zu erheben ist, wie im Corpus luteum der Blüte,
2. in den thekazellreichen, atretisierenden Follikeln der Eierstocks-rinde und

3. in der Placenta selbst. An welche Bestandteile in dieser das Hormon gebunden ist, ob die Placenta Resorptions- oder Bildungsstätte des Hormons ist, vermag nicht gesagt zu werden. *Fels*<sup>6</sup> gibt als Speicherungs-ort des Sexualhormons in der Placenta das spezifische Parenchym der Zotten selbst an und betont in einer kurzen Erwiderung (*Fels*<sup>7</sup>) auf *Frank* (New York), daß die Placenta als Hormon-Bildungsstätte nicht in Frage käme. Bei nicht schwangeren Frauen (entgegen der Ansicht von *Loewe*) und bei schwangeren Frauen bis zum 3. Schwangerschaftsmonat waren

<sup>1</sup> *Zondek* und *Aschheim*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 29.

<sup>2</sup> *Laqueur*, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 9.

<sup>3</sup> *Loewe*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 29.

<sup>4</sup> *Zondek* und *Brahn*, Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 51.

<sup>5</sup> *Zondek* und *Aschheim*, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 10.

<sup>6</sup> *Fels*, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 50.

<sup>7</sup> *Fels*, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 38.

Einspritzungen von 1—2 ccm Blutserum stets negativ, d. h. ließen die kastrierte Maus nicht in das Schollenstadium eintreten. Vom 3.—6. Schwangerschaftsmonat an konnten schwach positive Ergebnisse verzeichnet werden, in den letzten Schwangerschaftsmonaten dagegen zeitigten Einspritzungen mit Blutserum, mit Nabelschnur- und Placentalblut stets das reine Schollenstadium bei der kastrierten Maus. *Fels* kommt daher zu dem Schluß, daß in den späteren Schwangerschaftsmonaten eine Vermehrung der hormonalen Stoffe im Blute eintritt. Dagegen konnte *Fels* das Hormon nicht nachweisen in der Milch frisch Entbundener — ein Befund, der sich mit den *Aschheimschen* Versuchsergebnissen nicht deckt. *Frank*<sup>1</sup> stellt, was den Hormongehalt anbetrifft, 5 ccm Menstrualblut in Parallele zu 35 ccm Venenblut gravidier Frauen. Der Theorie von *Halban*<sup>2</sup>, daß die Placenta keine weibliche, sondern eine gemischtgeschlechtliche Drüse „einen Ovotestis im Großen“ darstelle, daß also Hoden, Ovarium und Placenta entsprechenden Stoffe bilden, widersprechen die *Steinachschen*<sup>3</sup> Versuche betr. die antagonistischen Wirkungen der Keimdrüsenhormone, worauf *Berblinger*<sup>4</sup> 1926 in einer Erwiderung zu *Halbans*<sup>5</sup> Arbeit schon hinweisen konnte. *Steinach* pflanzte männlichen Ratten Placenta ein und stellte eine Hemmung der sekundären männlichen Geschlechtsorgane fest. Es ist daher der Extrakt aus der Placenta „nach Eigenschaften und Wirkungen als weiblichen Sexualhormon“ zu charakterisieren. Ebenso konnte *Laqueur*<sup>6</sup> mit seinem Extrakt aus der Placenta einen typischen antimasculinen Einfluß feststellen. *Laqueur* ist der Erste, der das aus Eierstöcken und Placenta gewonnene Hormon „das Sexualhormon“ nennt, da ja beide am Erfolgsorgan, nämlich der Scheide kastrierter Ratten die gleichen Ergebnisse (Oestrus) zeitigen. Applikationen des „Menformons“ per os verließen ergebnislos. „Ob in der Placenta noch etwas Artspezifisches nebenherläuft“ konnte mit Sicherheit nicht ausgeschlossen werden, erschien jedoch *Laqueur* unwahrscheinlich. Am reinsten ließ sich das Menformon — das Sexualhormon — aus dem Follikelsaft von Rindern herstellen, wohingegen eine Bereitung reinen Menformons aus der Placenta scheinbar auf Hindernisse stieß. Dasselbe weibliche Sexualhormon konnte aber weiterhin auch in follicelfreien Eierstöcken und im Hoden nachgewiesen werden mit der Einschränkung einer geringeren Reinheit des Menformons.

<sup>1</sup> *Frank*, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 27.

<sup>2</sup> *Halban*, Arch. f. Gynäkol. 1914, 1921.

<sup>3</sup> *Steinach* und *Kuhn*, Dtsch. med. Wochenschr. 1927, Nr. 26.

<sup>4</sup> *Berblinger*, Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre 12. 1926.

<sup>5</sup> *Halban*, Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre 11. 1925.

<sup>6</sup> *Laqueur*, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 9.

*Laqueur*<sup>1</sup> und seine Mitarbeiter konnten letzthin dasselbe weibliche Sexualhormon auch aus dem Urin von Männern gewinnen.

*Papanicolaou*<sup>2</sup> hingegen sieht nur im Corpus luteum das spezifische Hormon, welches den Scheidenzyklus auslöst, wohingegen Extrakte aus Placenta, Thyreoidea, Thymus und unreifen Eierstöcken stets negativen Erfolg hatten. *Blotevogel*<sup>3</sup> lehnt die Veränderungen der Scheidenschleimhaut der Maus als Testobjekt für die Prüfung der Wirksamkeit von Sexualhormonen bis zu einem gewissen Grade ganz ab, da einerseits die Vaginalepithelien physiologisch oft Wochen hindurch keine Wucherungen zeigen, da andererseits die fortgesetzten künstlichen Eingriffe zur Entnahme des Sekretes entzündliche Veränderungen des Epithels hervorrufen müssen. Das *Hamburger Anatomische Institut* (*Blotevogel*<sup>4</sup>) wählte daher das *Ganglion cervicale uteri* der Maus als sicheres Test zum Nachweis der Wirkung von Sexualhormonen. Nach Kastration entarteten die *Nissl*-Schollen der Ganglienzellen, die in diesem Ganglion in bestimmter Menge stets vorhandenen chromaffinen Zellen zeigten eine deutliche Verminderung an Zahl. Durch Darreichung von Sexualhormonpräparaten (Placentarhormon und -Menformon nach *Laqueur*) wurde eine Restitutio ad integrum des *Ganglion cervicale uteri* erzielt. Daneben wurde auch auf das Verhalten der Geschlechtsorgane kastrierter Mäuse geachtet. Stoffe aus Pflanzenzellen (Zuckerrübensamen, Kartoffelknollen u. a. m.): *Tokokonine*, (*Dohrn*<sup>5</sup>) zeigten eine Vergrößerung der atrophischen Uteri. Eine Restitutio ad integrum der *Nissl*-Schollen des *Ganglion cervicale uteri* nach Einspritzung dieser Tokokonine wurde bisher noch nicht untersucht.

Die Gültigkeit des einen Testobjektes zur Prüfung für die Wirkung der eingespritzten Sexualhormone, der Scheide und des Uterus kastrierter weiblicher Ratten, kann ich mit wenigen Worten abtun. Es trat nach der Hormoneinspritzung *kein typischer Scheidenzyklus* auf, der ja der sichere Beweis für die Wirksamkeit des Eierstockshormons sein soll, wohl aber ließ sich die *Kastrationsatrophie des Uterus mit seinen Hörnern beeinflussen*. Der Scheidenausstrich war aber, wie besonders hervorgehoben sei, nicht stets konstant wie bei einer kastrierten Ratte, doch fehlten stets cyclische Bewegungen und das reine Schollenstadium. Am atrophenischen Geschlechtsorgan der männlichen kastrierten Ratten konnte hingegen kein wachstumsfördernder Einfluß durch die stattgehabten Placentarhormoneinspritzungen nachgewiesen werden. Die Tatsache, nach Einspritzung mit meinem Placentarhormon bei der ka-

<sup>1</sup> *Laqueur, Dingemanse, Hart, de Jongh*, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 39.

<sup>2</sup> *Papanicolaou*, Endocrinology (Internal secretions) **10**, Nr. 3.

<sup>3</sup> *W. Blotevogel*, Dermatol. Wochenschr. **85**, Nr. 38. 1927.

<sup>4</sup> *W. Blotevogel, M. Dohrn und H. Poll*, Med. Klinik 1926, Nr. 35.

<sup>5</sup> *M. Dohrn und W. Faure, H. Poll und W. Blotevogel*, Med. Klinik 1926, Nr. 37.

strierten weiblichen Ratte keinen Scheidenzyklus auslösen zu können, steht somit in einem auffälligen Widerspruch, wie aus dem soeben angegebenen Schrifttum ersichtlich ist, zu fast allen anderen Untersuchern. Der mögliche Einwand, daß in der Darstellung meines Hormons irgend ein Fehler läge, ist jedoch im Hinblick auf die positiven Versuchsausfälle meiner vorigen Arbeit, wobei die auf gleiche Weise hergestellten Auszüge aus Eierstöcken einen Scheidenzyklus und sogar einen Dauer-oestrus bei der kastrierten weiblichen Ratte auslösten, wenig begründet. Für die tatsächliche Wirksamkeit meines Placentarhormons sprechen aber sowohl die schwindende Kastrationsatrophie des Uterus und seiner Hörner als auch die mikroskopischen Befunde meines 2. Testobjektes, der Hypophysen kastrierter Ratten, die, nur das Wesentliche betonend, wiedergegeben werden sollen. 18 Ratten (10 Tiere Tab. 2; 8 Tiere Tab. 4) wurde der Extrakt von 2300 g Placenta während einer Versuchsdauer von 15—38 Tagen in die Bandhöhle eingespritzt, in der Absicht, möglichst hohe Gaben des gewonnenen Placentarhormons zur Wirkung zu bringen.

Tabelle 2.

Lfd. Nr.	Geschlecht	Alter	Kastrationsdauer	Einspritzungsdauer
32	männlich	5 Monate	70 Tage	15 Tage
33	weiblich	5 „	50 „	23 „
34	„	4 „	47 „	33 „
35	männlich	6 „	68 „	38 „
36	weiblich	5 „	68 „	38 „
37	„	5 „	68 „	37 „
38	männlich	15 „	214 „	24 „
39	weiblich	15 „	224 „	34 „
40	männlich	15 „	224 „	38 „
41	weiblich	15 „	224 „	38 „

Die Hypophysen zeigten nachstehende Befunde:

Nr. 32, männlich: Starke Hyperämie, Vermehrung von hypertrophischen Hauptzellen. Die Basophilen sind im Verhältnis zu denen einer normalen Hypophyse etwa um das 6fache vermehrt. Ihr Plasma zeigt des öfteren vakuolige Degeneration. Das Bild wird aber größtenteils beherrscht von Jugendformen der Basophilen. Verhältnis der Hauptzellen zu Eosinophilen wie 2 : 1. (Vgl. Abb. 5.)

Nr. 33, weiblich: Hauptzellen sehr stark vermehrt, die Basophilen für eine 50tägige Kastrationsdauer in zu geringer Zahl vorhanden, ihre Jugendformen zeigen meist regressive Veränderungen des Plasmas.

Nr. 34, weiblich: Sehr starke Hyperämie, die Basophilen entsprechen in ihrer Zahl etwa einer normalen Rattenhypophyse. Die Hauptzellen sind stark vermehrt und hypertrophisch, die Eosinophilen in den Hintergrund gedrängt.

Nr. 35, männlich: Starke Hyperämie, das Bild wird vorwiegend beherrscht von hypertrophischen Hauptzellen. Die Vermehrung der Basophilen entspricht einer 68tägigen Kastrationsdauer. Die Eosinophilen scheinen vermindert zu sein.

Nr. 36, weiblich: Die Hauptzellen sind sehr groß, ihr Kern ist aufgeheilt mit deutlichem Chromatingerüst, die Eosinophilen sind entsprechend der Hauptzellen-

vermehrung vermindert, die basophilen Epithelien stark vermehrt, wie es etwa einer 35 tägigen Kastrationsdauer entspräche.

Nr. 37, weiblich: Entspricht im wesentlichen dem bei 33 und 34 angegebenen Befunden.

Kurz erwähnt sei hier folgender Nebenbefund:

Zwischen nervösen Teil und Zwischenschicht liegen in der Nähe des Hypophysenstieles zwischen den auseinander gedrängten Mittellappenepithelien neben zwei teils mit flachen, teils mit kubischen Epithelien ausgekleideten kleinen Cysten weitere 6 drüsige Bildungen. Diese 6 Alveolen haben ein sehr enges Lumen und sind begrenzt von einer

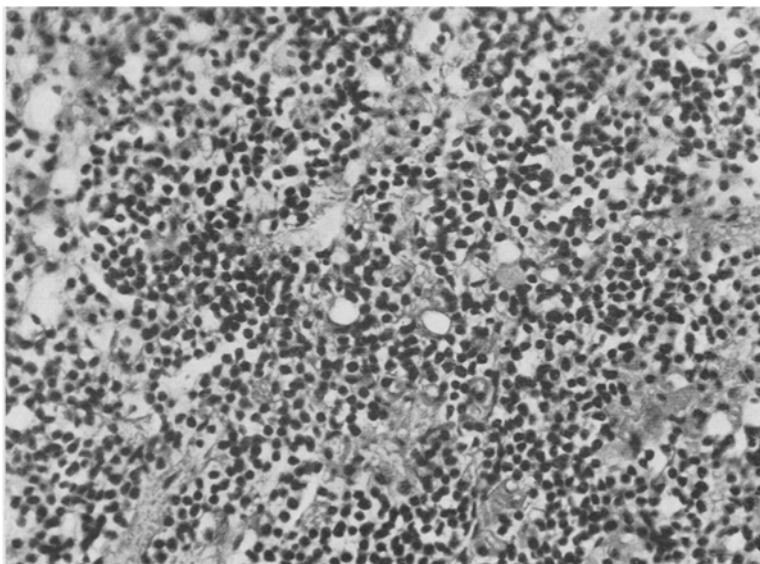


Abb. 5. Adeno-Hypophyse einer männlichen Ratte nach 70tägiger Kastration- und 15tägiger Placentarhormoninjektion. (Ratte 32.) Erklärung siehe Text. Mikrophotogramm. 286fache Vergrößerung.

einschichtigen Lage ziemlich hoher kubischer Epithelien. Ich bin geneigt, diesen Befund nach *Berblingers*<sup>1</sup> Angaben für Schleimdrüsenreste in der Nähe der Rathkeschen Cyste zu halten. *Erdheim*<sup>2</sup> spricht bei ähnlichen Bildungen von Speicheldrüsen, welche an die ursprüngliche äußere Absonderung des Hirnanhangs in die Mundhöhle erinnern. *Guizetti*<sup>3</sup> hingegen lehnt einen Speicheldrüsencharakter ab.

Nr. 38, männlich: Die Basophilen scheinen vielleicht etwas vermindert zu sein, die Eosinophilen jedoch haben entsprechend einer 200tägigen Kastrationsdauer abgenommen. Die stark vermehrten Hauptzellen besitzen einen großen

<sup>1</sup> *Berblinger*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **35**, 1927.

<sup>2</sup> *Erdheim*, Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien 1904.

<sup>3</sup> *Guizetti*, Sperimentale **79**, 1925; **80**, 1927.

gequollenen durchsichtigen Kern, ihr Plasma färbt sich im Zentrum der Adenohypophyse schwach eosinophil. Verhältnis der Hauptzellen zu Eosinophilen etwa wie 3 : 1.

Nr. 39, weiblich: Starke Hyperämie und Ödem. Die Basophilen sind für eine 224 tägige Kastrationsdauer an Zahl vermindert, sie zeigen fast sämtlich vakuolige Degeneration, Jugendformen sind überhaupt nicht mehr nachweisbar. Hauptzellen sind sämtlich hypertrophisch. Eosinophile an Zahl vermindert, ihr Plasmaleib ist sehr klein, an umschriebener Stelle findet sich zwischen den Vorderlappenepithelien freies Kolloid.

Nr. 40, männlich: Hauptzellen sehr groß und stark vermehrt, Basophile nicht vermindert, zahlreiche Jugendformen beherrschen das Bild. Die Eosinophilen aber haben scheinbar abgenommen und erscheinen sehr klein.

Nr. 41, weiblich: Entspricht vollkommen dem unter 39 angegebenen Bilde.

An nervösen Teil und Zwischenteil konnten wiederum keine von der Norm besonders abweichende Befunde erhoben werden.

### *Zusammenfassung der Versuchsreihe I.*

Bei sämtlichen Ratten war an den Hypophysen vor Beginn der Einspritzungen mit Placentarhormon eine Reaktion am Hirnanhang im Sinne der Kastration (Basophilenvermehrung) zu erwarten, — in fast allen Fällen überzeugte ich mich durch vorgenommene Probelaparotomie von der Kastrationsatrophie der Geschlechtsorgane. Für eine Korrelation zwischen Keimdrüse und Hypophyse scheinen mir die Ergebnisse meiner vorigen Arbeit zu sprechen.

An sämtlichen Hypophysen konnte neben einer auffallend *starken Hyperämie*, — ein Befund, der mir bei reinen Kastrationshypophysen nie in dem Maße aufgefallen war — *stets eine Vermehrung der Hauptzellen* festgestellt werden und eine *Umänderung derselben* in ähnliche Zellen, wie sie vorher bei der normalen Schwangerschaft beschrieben werden konnten. Die Hauptzellen haben einen großen aufgehellten Kern mit deutlichem Chromatingerüst und ein schärfer abgrenzbares, schwach Eosin gefärbtes Plasma. Die Zahl der Eosinophilen ist in sämtlichen Hypophysen in Hinblick auf die längere oder kürzere Kastrationsdauer vermindert, das Verhältnis der Hauptzellen zu Eosinophilen durchschnittlich 3 : 1. Die in allen Hypophysen stark *vermehrten Basophilen* lassen aber noch eindeutig die Diagnose einer noch *bestehenden Kastration* als berechtigt erscheinen. Jedoch sind auch diese, wie aus den einzeln angeführten Befunden ersichtlich ist, im Hinblick auf die Kastrationsdauer stark *im Rückgang begriffen* und *dies besonders stark bei weiblichen, der Keimdrüse beraubten Ratten*. Diese erwähnten 10 Befunde erlauben aber noch, keinen sicheren Schluß auf eine etwaige verschieden starke Beeinflussung der Hypophyse kastrierter Tiere beiderlei Geschlechts. In einigen Versuchen glich sogar schon die Zahl der Basophilen fast der in der normalen Rattenhypophyse.

Um aber durch zu lang durchgeführte Einspritzung eine giftige Wirkung des parenteral zugeführten Placentarhormons zu vermeiden,

nahm ich Abstand von dieser Versuchsanordnung und ging über zu Parallelversuchen, in denen ich durch Verfütterung von roher, nicht artgleicher Placenta die Zufuhr auf oralem Wege über eine möglichst lange Zeit durchführte, um erstens durch diese Behandlungsmethode jeden möglichen Fehler in der Darstellung des Placentarhormons auszuschalten und zweitens, durch *eine sehr lange Versuchsdauer vielleicht die Kastrationszeichen an den Hypophysen noch weitgehender zu beeinflussen.*

### Versuchsreihe 2.

#### *Fütterung von roher Placenta an kastrierte Ratten.*

Die nicht artgleichen Placenten wurden mit Wasser abgespült, zusammen mit Eihäuten und Nabelschnur maschinell zerkleinert und täglich in frischem Zustande dem Futter beigegeben, etwa im Verhältnis 5 : 1. Die Versuche wurden bis zu 116 Tagen durchgeführt. Die Ratten gediehen gut, die parenchymatösen Organe zeigten keine degenerativen Veränderungen. Die Placenten wurden teils an Ratten vor der Kastration, teils an bereits schon 140 Tage kastrierte Tiere mit der Nahrung zugeführt. Auf diese Weise erhielten meine 13 Versuchstiere (8 Ratten, Tab. 3, 5 Ratten Tab. 5) täglich etwa 540 g roher Placenta, d. h. eine sehr reichliche Menge.

*Tabelle 3.*

Lfd. Nr.	Geschlecht	Alter	Kastrationsdauer	Fütterungszeit
42	männlich	6 Monate	109 Tage	116 Tage
43	"	6 "	109 "	116 "
44	"	6 "	109 "	116 "
45	weiblich	6 "	109 "	116 "
46	"	6 "	109 "	116 "
47	männlich	11 "	252 "	111 "
48	weiblich	11 "	252 "	111 "
49	männlich	11 "	252 "	111 "

Das Verhalten der Scheide bei weiblichen und der atrophischen Geschlechtsteile bei kastrierten Ratten beiderlei Geschlechts sei mit einigen Worten gestreift: Die Kastrationsatrophie des Penis, der Samenblasen und der Vasa deferentia blieb nicht nur bestehen, sondern schritt gegen Ende der Versuchszeit — je länger also die männlichen Ratten kastriert waren — fort, *ein sicherer Beweis dafür, daß in der Placenta kein männliches Sexualhormon vorhanden oder gespeichert ist.*

Der bei weiblichen kastrierten Ratten ständig untersuchte Scheidenabstrich blieb allerdings nie beständig wie bei einer kastrierten weiblichen Ratte ohne Placentarfütterung, nie waren aber cyclische Bewegungen oder ein reines Schollenstadium nachweisbar. Von Probeausschnitten aus der Scheide während des Versuches selbst wurde Abstand genommen, und so können hier nur die Zustandsbilder der Scheide am Versuchsende festgelegt werden:

1. Eine Reihe Basalzellen,
2. 3—5 Reihen aufgelockerte vieleckige Zellen, die am ehesten an diejenigen Zellen erinnern, die vorher bei physiologischer Schwangerschaft (Versuche 26—31) beschrieben werden konnten,
3. 1—2 Reihen flache, von einigen Leukocyten durchsetzte, kubische Epithelien.

Diese Zustandsbilder lassen sich wiederum weder in die einzelnen Phasen des Oestrus einreihen, noch können sie mit dem Scheidenaufbau einer rein kastrierten weiblichen Ratte verglichen werden. Es läßt sich jedenfalls so viel sagen, daß Wucherungserscheinungen, welche die anatomische Grundlage eines Oestrus darstellen, stets fehlen.

Die Kastrationsatrophie des Uterus mit seinen Hörnern wurde aber durch die Placentarfütterung, wie wir es auch bei der Einspritzung von Placentarhormon gesehen haben, zum Schwinden gebracht:

Die Muskelfasern sind hypertrophisch, die zahlreichen submukösen Drüsen stark erweitert, die Schleimhaut selbst gequollen; dies darf wohl als ein Zeichen dafür verwertet werden, daß ein Hormon gewirkt hat, welches die Kastrationsatrophie des Uterus zum Schwinden brachte, das aber scheinbar nicht imstande war, einen regelrechten Scheidenzyklus bei den kastrierten weiblichen Ratten auszulösen, wie er durch das reine Ovarialhormon meiner ersten Versuche stets ausgelöst werden konnte. Der Ratte Nr. 43 wurde z. B. nach 42tägiger Darreichung der Drüsensubstanz (und gleichzeitig bestehender 35tägiger Kastration) ein Uterushorn entfernt, welches mikroskopisch keine Kastrationsatrophie erkennen ließ. Am Versuchsende jedoch, also nach 116tägiger Placentarfütterung und 109tägiger gleichzeitig bestehender Kastration, zeigte das Uterushorn der anderen Seite noch stärkere Regenerationsvorgänge.

Diese Befunde und die gezeigte Reaktion an den Kastratenhypophysen (lfd. Nr. 32—41) im Sinne einer Umänderung in ein der normalen Schwangerschaft ähnliches Bild nach Placentarhormoneinspritzung neben den schon vorher angegebenen Einwänden dürften doch für die Wirksamkeit meines aus der Placenta gewonnenen Extraktes sprechen.

In Kürze seien wiederum die mikroskopischen Befunde der einzelnen Hypophysen angeführt, um die äußerst verschiedene Reaktion der Organe bei kastrierten Ratten beiderlei Geschlechts, wie dies schon aus den mikroskopischen Bildern der ersten Versuchsreihe hervorgeht, einzeln festzulegen. Den Einwand, daß möglicherweise das eine oder das andere Versuchstier das dargereichte Futter nicht in demselben Maße aufgenommen hat, glaube ich wegen der genauen Beobachtung und Isolierung der einzelnen Ratten, ablehnen zu dürfen, und sehe *einzig und allein die Ursache der verschiedenen Reaktion der Kastratenhypophyse in dem Geschlecht weiblicher und männlicher Ratten selbst.*

Nr. 42, männlich: Vermehrung der Hauptzellen und Reaktion derselben im Sinne einer Schwangerschaft. Die Eosinophilen und Basophilen sind jedoch nicht wesentlich vermindert. Zwischen den Vorderlappenepithelien freies Kolloid.

Nr. 43, männlich: Entspricht, die Hauptzellen betreffend, dem eben angeführten Befund. Eosinophile sind jedoch an Zahl vermindert, einzelne Basophile zeigen vakuolige Degeneration.

Nr. 44, männlich: Hauptzellen stark vermehrt und hypertrophisch, die Eosinophilen sind sehr klein und haben an Zahl abgenommen, die Basophilen scheinen für eine 116tägige Kastrationsdauer vermindert.

Nr. 45, weiblich: sehr starke Hyperämie. Das Bild wird beherrscht von hypertrofischen Hauptzellen. Basophile sind kaum noch aus-

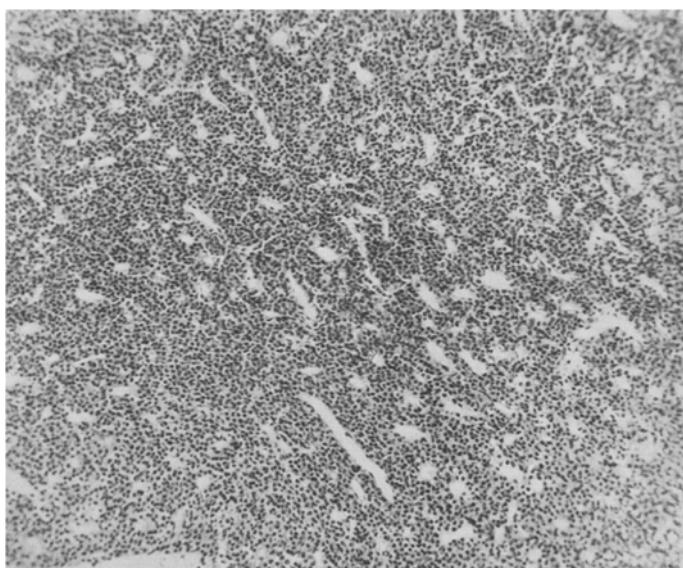


Abb. 6. Adeno-Hypophyse einer weiblichen Ratte nach 252tägiger Kastrationsdauer. In den letzten 110 Tagen Darreichung von roher Placenta. (Ratte 48.) Das Bild entspricht fast der Größe einer Seite der Adeno-Hypophyse. Erklärung siehe Text. Mikrophotogramm. 110fache Vergrößerung.

differenzierbar. *Das Bild dieser Hypophyse ist nicht von dem einer normalen Schwangerschaftshypophyse zu unterscheiden.*

Nr. 46, weiblich: entspricht vollkommen dem Befund von Nr. 45, dem geweblichen Bau nach ist nur die *Diagnose auf bestehende Schwangerschaft* zulässig. Basophile sind kaum nachweisbar.

Nr. 47, männlich: Vermehrung der Hauptzellen mit Umwandlung derselben in Schwangerschaftszellen unter gleichzeitiger Abnahme der Eosinophilen, Verhältnis der Hauptzellen zu Eosinophilen wie 4 : 1. Basophile stark vermehrt, zur Hälfte sind es Jugendformen und funktionstüchtige Gebilde, die anderen zeigen vakuolige Degeneration.

Nr. 48, weiblich: Sehr starke Hyperämie, wie sie nur bei einer physiologischen Schwangerschaft bisher beobachtet werden konnte. Das

Mengenverhältnis der einzelnen Vorderlappenepithelien und die Umänderung der Hauptzellen zu Schwangerschaftszellen entsprechen vollkommen dem *Bilde einer normalen, 28 Tage dauernden Schwangerschaft* (vgl. auch hierzu Abb. 1). *Die Diagnose einer bestehenden oder vorausgegangenen Kastration ist wegen der fehlenden Basophilen — 252 Tage kastriert — nicht mehr haltbar* (vgl. Abb. 6).

Nr. 49, männlich: Neben sehr starker Hyperämie und ausgesprochenem Ödem liegt an umschriebenen Stellen frei zwischen den Vorderlappenepithelien schwach eosingefärbtes Kolloid. Die Hauptzellen sind vermehrt und hypertrophisch, Eosinophilie und Basophile wie in Nr. 42.

#### Zusammenfassung der Versuchsreihe II.

An den Hypophysen sämtlicher Ratten der 2. Versuchsreihe ist wieder eine *Umänderung der Hauptzellen* in solche Zellen nachweisbar, welche für die *Schwangerschaft als spezifisch* angesprochen werden müssen: Der Kern der Hauptzellen wird größer, gequollener und läßt ein deutliches Chromatingerüst erkennen. Das Plasma wird ebenfalls voluminöser, erscheint scharf begrenzt und färbt sich schwach mit sauren Farbstoffen. Die Eosinophilen nehmen an Zahl ab und werden kleiner. Die Kastratenhypophysen sämtlicher Ratten sind also wiederum im Sinne einer Schwangerschaft beeinflußt worden durch orale, allerdings *sehr reichliche und sehr lang durchgeführte Darreichung von Placenta*. Der Organismus der Versuchstiere hat also scheinbar dasselbe Hormon, welches ihm in der Versuchsreihe I parenteral zugeführt wurde, auf oralem Wege selbst aus dem dargereichten Stoff aufgesaugt, da sowohl am *atrophischen Uterus Reparationsvorgänge* nachweisbar waren wie an *der Kastrationshypophyse eine Reaktion im Sinne der Schwangerschaft*.

In dieser 2. Versuchsreihe befanden sich 3 weibliche kastrierte Ratten, deren Hypophysen wegen der fehlenden basophilen Epithelien ihres Adenoanteils auch nicht die Spur einer Kastrationsfolge mehr erkennen ließen. Diese 3 Befunde sind gegenüber den Veränderungen der Hypophysen männlicher kastrierter Tiere dafür beweisend, daß mit Sicherheit neben dem Placentarhormon, welches die Umwandlung der Hauptzellen in die sog. Schwangerschaftszellen bewirkt, noch ein anderes Organinkret in der Placenta vorhanden sein muß, welches *bei weiblichen kastrierten Ratten die Kastrationsfolgen vollkommen auszuschalten vermag* — nämlich das in der Placenta gespeicherte *spezifische Eierstockhormon*.

Im Anschluß an diese beiden Versuchsreihen seien in Kürze 2 Versuche erwähnt, in denen Ratten bei der Keimdrüsentrüpfelung je 8 g Placenta in die Bauchhöhle eingepflanzt wurde.

Tabelle 4.

Lfd. Nr.	Geschlecht	Alter	Kastrationsdauer	Einpflanzungsdauer
50	weiblich	4 Monate	50 Tage	50 Tage
51	männlich	4 „	50 „	50 „

Von weiteren Einpflanzungsversuchen nahm ich Abstand, da diese 2 Tiere von einer umfangreichen Versuchsreihe als einzige den Eingriff überlebten, die übrigen Ratten teils an Bauchfellentzündungen, teils unter Vergiftungerscheinungen infolge Aufsaugung der eingepflanzten ziemlich großen Teile von Placenta zugrunde gingen. Das Implantat wurde sehr schnell nekrotisch; die beiden Hypophysen entsprechen in ihrem mikroskopischen Aufbau vollkommen einer Kastrationsdauer von 50 Tagen, ohne auch nur die Spur einer Reaktion im Sinne der Schwangerschaftsveränderung aufzuweisen. Doch hätte diese Versuchsreihe mit größter Wahrscheinlichkeit dieselben Erfolge wie die Versuchsreihen I und II gezeitigt, wenn mehrmals wöchentlich eine längere Zeit hindurch Placenta eingepflanzt worden wäre.

*Epikrise zu Versuchsserie I und II.*

Die Ansicht von *Poos*, daß sich Veränderungen der Hypophyse auch die „Quantität“ betreffend nach den verschiedensten Eingriffen in das endokrine System „durch Verfütterung von Drüsensubstanz der exstirpierten Organe weder beeinflussen noch unterdrücken“ lassen, glaube ich, an Hand der angeführten Befunde ablehnen zu dürfen.

Die Angaben von *Poos*, daß nach kombinierten Eingriffen, z. B. Schwangerschaft und Thyreoidektomie oder Kastration und Parathyreoidektomie nichts „Neues“ auftritt, kann ich, was Kastration und Schwangerschaft anbetrifft, nicht gelten lassen. Daß die Hypophysen kastrierter, mit Placenta gefütterter Ratten eine andere zellige Zusammensetzung zeigen als die Hypophysen nur kastrierter Ratten, spricht doch dafür, daß etwas „Neues“ auftritt, da schon einige Tage nach oraler oder parenteraler Zufuhr von Placentarstoffen neben den noch eindeutigen Kastrationsveränderungen (Basophilenvermehrung!) schon eindeutige Schwangerschaftszellen (große Hauptzellen!) erkannt werden können, wie sie bei reiner Placentardarreichung *Berblinger* 1914 und 1921 und *Koyano* 1922 experimentell an Hypophysen nicht kastrierter Tiere erzeugen konnten.

Den „Prozeß“, nämlich die zellige Reaktion der Hypophyse bei einer bestehenden Schwangerschaft, hält *Poos* „bis zu einem gewissen Grade für reversibel“, wohingegen z. B. nach Kastration der Prozeß immer „verhängnisvoller“ fortschreitet und in „diesem Stadium“ experimentell, da er ja durch Darreichung von Drüsensubstanz nicht aufzuhalten ist, keine Rückbildung mehr erzeugt werden kann, sondern erst „mit dem Tode endigt“. Ohne mich mit dieser Auffassung näher auseinanderzusetzen zu wollen, verweise ich auf die Versuche 45, 46 und 48 und (Abb. 6), welche Ratten betreffen, die sicherlich *ohne* Placentarfütterung, wie die Vergleichskastraten (vgl. Abb. 7), eine Basophilenvermehrung, nämlich Jugendformen und Siegelringformen nach *Schleidt*, aufweisen mußten.

Die Hypophysen lassen hingegen auch nicht die Spur einer Kastrationsfolge erkennen, sondern haben in ihrem Bau auch „vor dem Tode“ auf die gefütterte Drüsensubstanz hin im Sinne einer Schwangerschaft reagiert.

Rückblickend auf diese beiden Versuchsreihen drängt sich die Frage auf, warum weder durch Einspritzung meines Placentarhormons noch durch sehr reichliche Darreichung von frischer Drüsensubstanz bei den kastrierten weiblichen Ratten cyclische Bewegungen des Scheidenepithels oder das reine Schollenstadium auszulösen waren. Zur Beant-

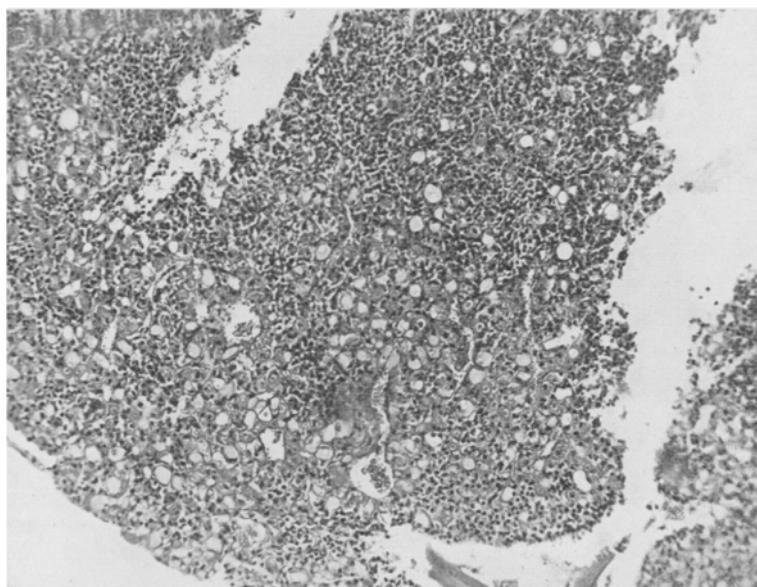


Abb. 7. Abschnitt aus der Adeno-Hypophyse einer weiblichen Ratte nach 225 tägiger Kastrationsdauer. (Ratte 5.) Zahlreiche Jugendformen der Basophilen und viele Siegelringformen (nach Schleidt). Mikrophotogramm. 110fache Vergrößerung.

wortung dieser Frage greife ich auf physiologische Verhältnisse zurück und erinnere an die Tatsache, daß in der Schwangerschaft beim Weibe keine Menstruation — und als Parallele beim Tiere keine Brunst — auftritt. Von der Richtigkeit des eben Gesagten überzeugten mich sowohl die stets negativen Scheidenausstriche wie die ruhende Scheidenschleimhaut der trächtigen Ratten (Tab. 1 Nr. 26—31). Daß während der Schwangerschaft die Eireifung aufhört, ist bekannt — denn es gibt keine Menstruation ohne Ovulation. Daß während der Schwangerschaft aber Ovarialhormon gebildet wird, dürfte aus der vorher angegebenen Literatur klar hervorgehen. Auch ich glaube dies nachgewiesen zu haben, da einmal die Kastrationsatrophie des Uterus zum Schwinden gebracht

wurde, da weiterhin nur bei weiblichen kastrierten Ratten die Kastrationsfolgen an der Hypophyse vollends ausgeschaltet werden konnten.

Die Hypophysen der kastrierten Ratten beiderlei Geschlechts (Nr. 32 bis 49) zeigen jedoch bei der genannten Versuchsanordnung Veränderungen der Hauptzellen — nämlich eine Umwandlung derselben in sog. Schwangerschaftszellen. — Diese Reaktion deutet somit mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Wirksamkeit eines Hormons, welches bei der normalen Schwangerschaft die Umwandlung der Hauptzellen zu Schwangerschaftszellen bewirkt. Dieses Inkret dürfte wohl als das für die Placenta spezifische Hormon betrachtet werden.

Aus diesen Tatsachen ergibt sich weiterhin die Frage, warum in den späteren Schwangerschaftsmonaten das Corpus luteum graviditatis, trotzdem es ja noch reichlich Theka- und Granulosazellen enthält, nicht mehr fähig ist, durch Einpflanzung im Versuch den Oestrus bei kastrierten Ratten auszulösen, warum ferner das in der Placenta gespeicherte Eierstockshormon physiologischerweise nicht ausreicht, eine Menstruation während der Schwangerschaft zu zeitigen. *Vielleicht kann man hier die Vorstellung vertreten, daß das Hormon, welches die Umwandlung der Hauptzellen zu Schwangerschaftszellen bewirkt, vom 3. Schwangerschaftsmonat an die Auswirkung des Ovarialhormons, trotz seiner außer Zweifel stehenden Vermehrung im Organismus, zu hemmen scheint.*

### *Versuchsreihe III.*

#### *Einspritzungen von Placentarhormon und Verfütterung von roher Placenta an nicht kastrierte Ratten.*

In den beiden vorausgegangenen Versuchsreihen glaube ich gezeigt zu haben, daß die Kastratenhypophyse männlicher und weiblicher Ratten im Sinne einer Schwangerschaftshypophyse zu beeinflussen ist, daß sogar der Ausfall der Keimdrüsen durch Placentarfütterung vollkommen ausgeschaltet werden kann (Versuche 45, 46, 48). Die histologischen Hypophysenbilder zeigen aber bei Ratten beiderlei Geschlechts einen Unterschied dahingehend, daß die Kastrationshypophyse weiblicher Ratten nach Zufuhr von Placentarinkret bei ausreichender Versuchsdauer völlig rückgebildet werden kann, wohingegen die Hypophysen männlicher kastrierter Ratten nur eine Umwandlung der Hauptzellen in Schwangerschaftszellen erkennen lassen, die zahlreichen Basophilen hingegen noch deutlich für den Einfluß der Kastration sprechen. Dieser Umstand ist ein weiterer Beweis für das Vorhandensein des Eierstockshormons in der Placenta und für die Geschlechtsspezifität der Keimdrüseninkrete.

Um aber zu einer noch sicheren Grundlage dafür zu gelangen, daß das Placentarhormon, abgesehen von dem darin gespeicherten Ovarialhormon, bei nicht kastrierten Ratten beiderlei Geschlechts eine voll-

kommen gleiche Veränderung der Hauptzellen zu den sog. Schwangerschaftszellen bewirkt, wurden folgende Versuchsreihen angesetzt:

Tabelle 5.

*Einspritzung von Placentarhormon an nicht kastrierte Tiere.*

Lfd. Nr.	Geschlecht	Alter	Einspritzungsdauer
52	männlich	4 Monate	37 Tage
53	"	4 "	37 "
54	"	5 "	35 "
55	weiblich	5 "	24 "
56	"	5 "	35 "
57	"	5 "	35 "
58	"	5 "	35 "

Tabelle 6.

*Verfütterung von Placenta.*

Lfd. Nr.	Geschlecht	Alter	Fütterungsdauer
59	männlich	16 Monate	113 Tage
60	weiblich	6 "	60 "
61	"	7 "	113 "
62	"	7 "	113 "

Die mikroskopischen Hypophysenbefunde dieser 4 männlichen und 7 weiblichen, nicht kastrierten Ratten brauchen nicht einzeln aufgeführt zu werden, da sie sich im Wesentlichen gleichen. Sie entsprechen fast vollkommen dem Bild der Hypophyse einer physiologischen, 28 Tage dauernden Schwangerschaft (vgl. Nr. 26—31). Bei den Ratten Nr. 54 (männlich) und Nr. 56 (weiblich) sei hervorgehoben, daß einzelne Hauptzellen eine isolierte, ganz besondere Plasmazunahme zeigen, was vielleicht im Sinne einer Mehrleistung zu deuten ist, wie sie uns bei der normalen Schwangerschaft (Tiere Nr. 26—31) schon früher entgegengetreten ist (vgl. Abb. 8).

Der Scheidenausstrich wurde leider nur bei den Ratten 55—58 überprüft und zeigte einen Zyklus, welcher dem einer nicht kastrierten weiblichen geschlechtsreifen Ratte entspricht — allerdings mit den großen Schwankungen, wie sie physiologischerweise beobachtet werden können. Dementsprechend sind auch die Zustandsbilder der Eierstöcke am Ende der Versuche zu bewerten: Die Keimdrüsen zeigen teils kleine bis mittelgroße Eier, teils Follikel mit großen Follikelhöhlen, die ausgekleidet sind von 5—10 Reihen Theka- und Granulosazellen. Die fixierten Zustandsbilder der Scheide am Versuchsende ergeben keinen wesentlichen Befund. Die Uterushörner entsprechen mikroskopisch dem Bilde, wie es für die kastrierten mit Placenta gefütterten Ratten (Versuche Nr. 45, 46 und 48) der zweiten Versuchsreihe festgelegt wurde, teilweise ließ sich sogar eine allerdings nicht bedeutende Dickenzunahme des Uterus mit seinen Hörnern gegenüber der Größe der Geschlechtsorgane einer normalen geschlechtsreifen weiblichen Ratte festzustellen.

Von einer Hemmung des Ovarialhormons in seiner Auswirkung auf den Scheidenzyklus durch das eingespritzte Placentalhormon kann in dieser Versuchsreihe nicht gesprochen werden. Dagegen sprechen die positiven Scheidenabstriche und die mikroskopischen Befunde der Ovarien am Versuchsende. Eine Erklärung für diese Versuchsergebnisse ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit in dem Ovarialhormon der belassenen Keimdrüsen zu suchen, welches den hemmenden Einfluß der zugeführten Placentalstoffe nicht zur Wirkung kommen ließ, sondern hingegen scheinbar zusammen mit dem in der Placenta gespeicherten Eierstockshormon eine, wenn auch nur geringgradige

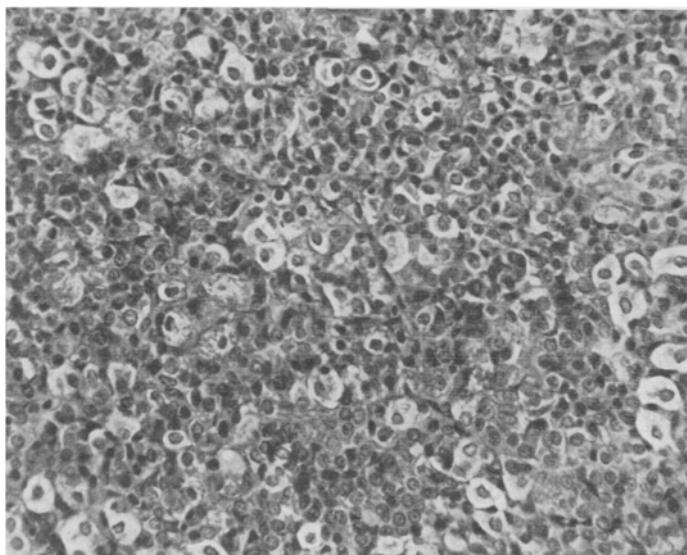


Abb. 8. Adeno-Hypophyse einer männlichen Ratte nach 35tägiger Placentalhormoninjektion. (Ratte 54.) Schwangerschaftsreaktion der Hauptzellen. Isolierte Plasmazunahme einiger Schwangerschaftszellen. Mikrophotogramm. 350fache Vergrößerung.

Hypertrophie des normalen Uterus mit seinen Hörnern zeigte. Weiterhin berechtigen diese Versuche einen antimaskulinen Einfluß des Placentalinkretes abzulehnen, da weder die Hoden mikroskopisch eine Atrophie erkennen lassen, noch die sekundären Geschlechtsmerkmale der männlichen Ratten eine Hemmung zeigen.

#### *Zusammenfassung für Versuchsreihe III.*

Das Placentalhormon, welches bei der physiologischen Schwangerschaft scheinbar die Umwandlung der Hauptzellen zu den Schwangerschaftszellen bewirkt, ist nicht geschlechtsspezifisch, abgesehen von dem in der Placenta gespeicherten Eierstockshormon. Daher sind auch die Schwangerschaftszellen als Degenerationserscheinungen bei der hypo-

physären Reaktion vollkommen abzulehnen, zumal die Placentarstoffe eine Zeitspanne hindurch im Körper der Versuchstiere zur Auswirkung kamen, die etwa der vierfachen Dauer einer normalen Schwangerschaft entspricht. Es konnten an den Epithelien der Adenohypophyse keine Zeichen einer Degeneration wahrgenommen werden.

#### Versuchsreihe 4.

##### *Einspritzung von Novoprotein<sup>1</sup> an kastrierte und nicht kastrierte Ratten.*

In Anlehnung an die Versuche 24 und 25 meiner vorigen Arbeit seien zur Ergänzung folgende Versuche hier eingereiht, die der Frage nachgehen, ob dem Placentarhormon eine spezifische Wirkung zuerkannt werden muß.

*Tabelle 7.*

Lfd. Nr.	Geschlecht	Alter	Kastrationsdauer	Einspritzungsdauer
63	weiblich	8 Monate	93 Tage	63 Tage
64	"	8 "	93 "	63 "
65	"	8 "	93 "	63 "
66	"	8 "	—	63 "

Die Hypophysen der weiblichen kastrierten Ratten lassen eine eindeutige Basophilenvermehrung erkennen. Die basophilen Epithelien zeigen jedoch, wie aus den Parallelversuchen (Ratten 34—37) mit etwa gleichlanger Kastrationsdauer und gleichzeitiger Placentarhormoneinspritzung zu ersehen ist, keine rückschrittlichen Veränderungen. Die eosinophilen Epithelien nehmen an Zahl nicht ab, und die Hauptzellen zeigen nicht die Veränderungen, wie wir sie für die Schwangerschaftszellen als spezifisch ansprechen konnten (vgl. Abb. 9). Auch die Hypophyse der nicht kastrierten weiblichen Ratte (66) ist in ihrem Bau nicht mit den Befunden der mit Placentarinkreten behandelten, nicht kastrierten Ratten zu vergleichen (vgl. Tiere 52—62). Die Hauptzellen selbst sind wohl etwas gequollen, aber nicht für Schwangerschaftszellen anzusprechen. In den Versuchen 63—65 waren die Scheidenabstriche stets beständig und gleichzusetzen denen rein kastrierter Ratten. Der Uterus und seine Hörner blieben atrophisch. Die soeben dargelegten Hypophysenveränderungen sind am ehesten zu vergleichen mit den Befunden von *Guerrini*<sup>2</sup>, der bei durch Vergiftung mit endogenen oder exogenen Giften bedingten Stoffwechselstörungen eine funktionelle Erregung in der Hypophyse verzeichnen konnte, und mit den Angaben von *Abromow*<sup>3</sup>, der im subakuten Diphtherietod neben einer Hyperämie große blasse Zellen bei gleichzeitigem Rückgang der Eosinophilen fand.

<sup>1</sup> Novoprotein: Kryst. Pflanzeneiweiß, Chem. Werke Grenzach A.-G., Grenzach in Baden.

<sup>2</sup> *Guerrini*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **16**. 1905.

<sup>3</sup> *Abromow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **214**. 1913.

*Ergebnis.*

1. Die Hypophyse der trächtigen Ratte ist gekennzeichnet durch starke Hyperämie, durch Vermehrung der Hauptzellen und Umwandlung derselben in Schwangerschaftszellen unter gleichzeitiger Verminderung der eosinophilen Epithelien. Die basophilen bleiben unverändert, wogegen

2. die Hypophyse der Ratte nach Kastration eine Vermehrung der Basophilen zeigt (Nukariya, Schenk, Lehmann). Die verschiedenen Strukturbilder der Hypophysen bei Schwangerschaft oder nach Kastration sind zweifellos als *spezifische Reaktion* des Organs zu deuten.

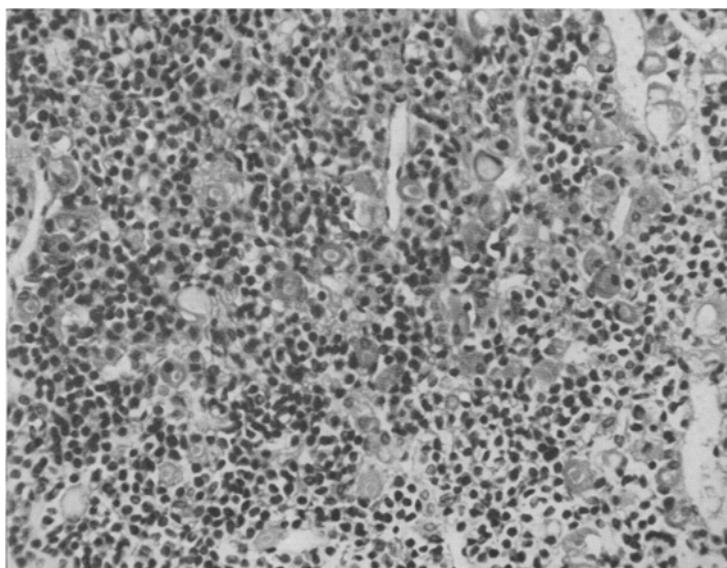


Abb. 9. Adeno-Hypophyse einer weiblichen Ratte nach 93-tägiger Kastrationsdauer. In den letzten 63 Tagen Einspritzung von „Novoprotin“. (Ratte 63.) Zahlreiche Jugendformen der Basophilen. Einzelne Siegelringformen (nach Schleidt). Mikrophotogramm. 286fache Vergrößerung.

3. Von den vier Stadien der hypophysären Reaktion nach Poos konnten nach meinen Untersuchungen der „hypophysäre Hydrops“ (2. Stadium) und die „Pigmentbildung“ (4. Stadium) als Folgen der Schwangerschaft oder der Kastration bei der Ratte nicht bestätigt werden.

4. Die Schwangerschaftszellen sind nicht als Degenerationszellen aufzufassen, sondern sind in Funktion befindliche Hauptzellen, da an ihnen weder bei übertragener normaler Schwangerschaft noch durch parenterale Zuführung von Placentarauszügen (wie es Berblinger 1914 und 1921 schon an der Kaninchenhypophyse nachweisen konnte), noch

durch orale Darreichung von übergroßen Mengen roher Placenta degenerative Veränderungen auftreten.

5. Das Placentarhormon hat scheinbar eine spezifische Wirkung, insofern, als sowohl die Hypophysen von männlichen und weiblichen nicht kastrierten Ratten vollkommen gleichwertig im Sinne einer Schwangerschaftsveränderung beeinflußt werden,

6. und es nicht gelingt, durch Einspritzung von unspezifischen Eiweißstoffen (Novoprotin) die Hauptzellen in sog. Schwangerschaftszellen umzuwandeln.

7. *Die Placenta hat eine innersekretorische Funktion, die derjenigen des Eierstocks in manchem ähnlich sein muß, da die orale und parenterale Zufuhr von Placenta die Kastrationsatrophie der Hörner des Uterus zum Rückgang — die basophilen und eosinophilen Epithelien der Kastratenhypophyse weiblicher Ratten vollkommen zum Schwinden bringt —, während die atrophenischen Geschlechtsteile kastrierter männlicher Ratten und deren Kastratenhypophyse unbeeinflußt bleiben.*

8. Die Versuchsergebnisse berechtigen mit Wahrscheinlichkeit zur Annahme, daß das in der Placenta sicher nachgewiesene Ovarialhormon nicht fähig ist, den Scheidenzyklus bei der kastrierten weiblichen Ratte auszulösen, da es anscheinend in dieser Auswirkung durch die in übergroßen Mengen zugeführten Placentarstoffe gehemmt wird.

9. Die Untersuchungen haben entgegen der Ansicht von Poos ergeben, daß die durch Kastration bedingte Änderung im zelligen Bau der Rattenhypophyse umstimmbar ist, ja sogar in einen anderen physiologischen Funktionszustand übergeführt werden kann — nämlich durch orale Zufuhr von roher Placenta in ein Hypophysenbild, welches dem der normalen Schwangerschaft gleicht.