

## XVI.

**Das Verhalten der menschlichen Hypophyse nach Kastration.**

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Jena.)

Von

Prof. R. Rössle.

(Hierzu 1 Tabelle und Taf. IV.)

Unter den vielen Rätseln, welche die Erforschung der Hormonwirkungen im letzten Jahrzehnt neu aufgegeben hat, erscheinen zwei, die zu unserem Thema gehören, besonders schwierig zu lösen; das eine ist das Rätsel der Gegenseitigkeit der Wirkung zweier Organe mit innerer Sekretion, wofür als Beispiele die Veränderung der Hypophyse nach Strumektomie und umgekehrt die Veränderung der Schilddrüse nach Hypophysotomie und die gegenseitige Beeinflussung von Thymus und Sexualorganen angeführt seien; das andere ist die Erscheinung von Wachstumsvorgängen an Geweben durch Zunahme, Abnahme oder Neuauftreten von Hormonwirkungen. Nur in wenigen Fällen gelingt es uns, zu entscheiden, ob neuauftretene, ausgefallene oder gesteigerte innere Sekretion für die formative Leistung verantwortlich gemacht werden können. Klarer gelegte Fälle wie die Hypertrophie der Milchdrüse in der Schwangerschaft (Starling) sind sehr spärlich, und schon die Hypertrophie der Hypophysis in der Schwangerschaft ist unmöglich zu deuten, solange wir nicht wissen, welche Funktion den einzelnen Zellarten des Hirnanhangs und welche Funktion dem Eierstock während der Schwangerschaft zukommt.

Die Frage nach der Auslösung von Wachstum durch Ausfall oder Abänderung von Hormonwirkungen (gleichgültig ob direkt durch chemische Reizung oder auf dem Umwege über das Nervensystem) ist für den Pathologen von allgemeiner Bedeutung. Nachdem es für die Akromegalie vorläufig nicht mit voller Sicherheit entschieden werden kann, ob die Hypophysenveränderung wirklich (wie es allerdings scheint) die primäre Läsion in der Kette der innersekretorischen Drüsen ist, mithin noch die Möglichkeit besteht, daß die eosinophilen Adenome der Hypophysis dabei das Produkt eines formativen Hormonreizes sind, so dürften Untersuchungen gerade darüber von Interesse sein, ob es Veränderungen des Hirnanhangs durch Störungen der Hormonzusammensetzung des Blutes gibt, die sich gerade in einem Wachstum der eosinophilen Zellen der Hypophysis äußern.

Ein solcher Fall liegt nun, wie gleich vorweggenommen sei, in der Veränderung der Hypophyse nach Kastration vor. Es ergeben sich also hinsichtlich des Zusammentreffens von Veränderungen der Keimdrüsenfunktion und Änderung der zelligen Zusammensetzung des Vorderlappens der Hypophyse heute schon drei

Kombinationen: Auswachsen der Hauptzellen zu Schwangerschaftszellen (Erdheim und Stumme) bei Gravidität, Adenombildung aus eosinophilen Epithelien (nach B. Fischer regelmäßig) bei Akromegalie mit fast regelmäßigem Ausfall der Keimdrüsentätigkeit, Vermehrung und Vergrößerung der eosinophilen Epithelien nach künstlicher Unterbrechung der Keimdrüsentätigkeit (Kastration). Die Hypophyse bietet also durch die elektive Auslösung der Ausbildung bestimmter Zellrassen ein besonders gutes Beispiel für die formative Wirkung von Hormonwirkungen.

Freilich sind wir gar nicht imstande, die Bedeutung dieser Vorgänge einzusehen. Sind sie eine blinde Reaktion ohne physiologische Bedeutung für den Organismus, sind sie Anpassungen von kompensatorischem Charakter, ist das Wachstum bedingt durch einen positiven Reiz oder ist es nur ein Zeichen von Entlastung durch Wegfall hemmender Sekrete? Auch wenn wir bei der Akromegalie eine primäre Schädigung der Hypophyse annehmen, kämen wir bei einem Vergleich derselben mit der Kastrationswirkung zu der Vorstellung, daß die Anwesenheit reichlicher eosinophiler Zellen immer zusammengeht mit Aufhören der Keimdrüsentätigkeit; dabei kann diese letztere Erscheinung die primäre (bei Kastration) wie die sekundäre (bei Akromegalie) sein. Diese Korrelation zwischen beiden Phänomenen erinnert, wie nebenbei bemerkt sei, lebhaft an die Art der Zusammengehörigkeit erblicher Merkmale, sowie auch sonst noch manches aus der Lehre der inneren Sekretion an die heute notwendigen Vorstellungen in der Vererbungslehre erinnert, z. B. die sozusagen positive Fernwirkung des künstlichen Defektes von Organen auf andere wie gerade die Kastrationswirkung auf die zellige Zusammensetzung der Hypophyse. Auch in bezug auf den ersterwähnten Punkt, die Gegenseitigkeit der Beeinflussung zweier Organe mit innerer Sekretion, bietet das Paar Hypophyse-Genitale ein lehrreiches Beispiel. Über die Folgen der Exstirpation der Hypophyse für den Zustand der Genitalorgane liegen jetzt mit den experimentellen Arbeiten Aschners wohl endgültige Ergebnisse vor. Vereinzelte Angaben stammen schon von Cushing (1910), ferner von Biedl, von Leischner und Denk (1910). An den in jugendlichem Alter operierten Hunden ließ sich nach der Ausschneidung der Hypophyse außer den allgemeinen hypophysipriven Wachstumsstörungen im Sinne einer universellen infantilistischen Hemmung im besonderen noch eine makroskopisch wie mikroskopisch eigentümliche Unterentwicklung der Genitalien feststellen, bei erwachsenen Tieren atrophierten diese bis zu einem gewissen Grade, das Auftreten der Brunst wurde gehemmt, Gravidität unterbrochen. Für die normale Entwicklung und Funktion des Genitales ist die Hypophyse unentbehrlich.

Die umgekehrte Wirkung, die der Entfernung der Keimdrüsen auf die Beschaffenheit der Hypophysis, ist für den Menschen noch wenig studiert. Besser bekannt ist sie für verschiedene Tiere durch die systematischen und experimentellen Untersuchungen Ficheras (1905).

Ein Vergleich von Hypophysen kastrierter und nicht kastrierter Haustiere (Ochsen — Stiere, entmannte und nicht entmannte Büffel, Kapaun — Hahn) ergab einen höchst auffälligen Größenunterschied; bei geringen individuellen Schwankungen des Hypophysengewichts unter Tieren gleicher Art übertraf die Kastrationshypophyse die Hypophyse geschlechtsreifer und geschlechtstätiger Tiere um ein beträchtliches, ja meist stellte sich das Gewichtsverhältnis wie 2 : 1. Voraussetzung war, daß die Exstirpation der Keimdrüse in der Jugend und vollständig vorgenommen war; in Experimenten an weiblichen Meerschweinchen stellte sich heraus, daß ein merkbares Anwachsen des Hirnanhangs schon 20 Tage nach der Ovariectomie nachzuweisen war. Mikroskopisch fiel *Fichera* eine Vermehrung der eosinophilen Zellen auf; die Hypophysen von Hähnen, welche 20 bis 25 Tage nach der Kastration getötet wurde, zeigten diese Erscheinung bereits, neben einer Hyperämie der Drüse; die Vermehrung geschieht mitotisch. Injektion von Hodensaft hat bei kastrierten Männchen rasch eine Abnahme der eosinophilen Zellen zur Folge. Die Veränderung der Hypophyse nach Kastration deutet der italienische Autor als einen Zustand vermehrter Funktion. Seine Beobachtungen erschienen so eindeutig, der Ausschlag an der Hypophyse durch Kastration so augenfällig, *Ficheras* Experimente schienen die Beweiskette so rund zu schließen, daß man sich nur wundern kann, daß seine Angaben bisher nur teilweise bestätigt worden sind. Zwar konnte *Cimoroni* (zitiert nach *Biedl*) die Befunde *Ficheras* für kastrierte Hunde und Kaninchen, konnten *Parhon* und *Goldstein* sie für Hunde und Katzen bestätigen; *Zacherl*, ein Schüler *Biedls*, stellte für die Hypophyse von Ratten wenigstens eine Volumenzunahme nach Kastration fest, während die mikroskopischen Befunde eigenartig abwichen (relative Verminderung der Eosinophilen bei Auftreten einer besonderen wabigen Zellform). Ganz entgegengesetzt lauten die Angaben von *Marassini* und *Luciani*: das Hypophysengewicht schwanke an sich bei zahlreichen Tieren und werde durch die Wegnahme der Keimdrüsen bei Hammeln, Kälbern, Stieren nicht, auch nicht wesentlich bei Hunden, Meerschweinchen und Kaninchen beeinflusst. Am ehesten vergrößere sich durch jenen Eingriff noch die Hypophyse von Hähnen; meist, aber nicht immer verändere sich die zellige Zusammensetzung. Auf diese Unregelmäßigkeit im experimentellen Erfolg sei besonders wegen meiner gleichen Beobachtung am Menschen hingewiesen; *Marassini* und *Luciani* haben, zum Teil aus jener Inkonstanz, den Schluß gezogen, der sich auch mir im Verlauf der vorliegenden Studien allmählich aufgedrängt hat und von dem weiter unten noch die Rede sein wird, daß der Kastrationserfolg an der Hypophyse ganz individuell abhängig ist von der Eigenart des Stoffwechsels, mit einem Wort von der Konstitution des Kastrierten, wobei nach meiner Meinung einzelne Bedingungen wenigstens bezeichnet, wenn auch nicht näher gewürdigt werden können, nämlich das Alter und die physiologische wie pathologische Individualgeschichte.

Um auf die bisherigen Feststellungen über die Beschaffenheit der Kastratenhypophyse zurückzukommen, so widersprechen sich auch hinsichtlich des Befundes bei Wallachen die beiden vorliegenden Mitteilungen zum Teil; während nach *Christiani* (zitiert nach *Tandler* und *Groß*) der Vorderlappen des Organs bei Wallachen größer ist als bei Stuten und Hengsten, ist nach recht zahlreichen Messungen *Kühns* (70 Wallache, 40 Stuten, 2 Hengste) die Hypophyse der Wallache durchschnittlich am leichtesten; der Unterschied ist aber nicht groß und insbesondere geht aus seinen Zahlen hervor, daß ungemeine Schwankungen sowohl bei Stuten (1,524 bis 3,985 g) als bei Wallachen (1,115—3,681 g) gang und gäbe sind. Jedenfalls hat die Kastration weder in steigerndem noch in herabminderndem Sinn einen wesentlichen Einfluß; ein Vorwiegen eosinophiler Zellen bei Wallachen vermißt *Kühn*. Wenn nun *Kühn* auch sagt, daß Pferde meist in früher Jugend kastriert werden, dieser eine Punkt der notwendigen Anamnese also etwa einheitlich als gegeben angesehen werden kann, so ist doch bei seinen Zahlen und seinen negativen Ergebnissen insofern eine vorsichtige Beurteilung am Platze, als er über andere wichtige Punkte der Vorgeschichte, z. B. frühe Trächtigkeit der Stuten (welche nach Analogie der Verhältnisse beim Menschen dauernd gewichtserhöhend wirken müßte), nichts aussagen konnte. Als Vergleichs-

material zu den Kastrierten wären aus diesem Grunde männliche Tiere (z. B. Hengste) den weiblichen mit ihrer verschiedenere Individualgeschichte vorzuziehen.

Im ganzen sind also die Befunde an der tierischen Kastratenhypophyse noch wenig einheitlich. Die Richtigkeit der widersprechenden Beobachtungen bei den verschiedenen Tiergattungen angenommen, sehen wir vorläufig keine Möglichkeit der Erklärung, warum bei den einen die Hypophyse auf die Kastration so stark, bei den anderen nicht oder fast nicht anspricht. Herr Kollege *H o b s t e t t e r* vom Tierärztlichen Institut der hiesigen Hochschule, machte mich aber darauf aufmerksam, daß diejenigen Tiere, bei denen die Hypophyse nach der Kastration an Masse zunimmt (Kapaun, Ochse), eine auffälligere Beschleunigung des Wachstums, insbesondere des Längenwachstums der Knochen nach der Kastration zeigen. Beim Pferde hingegen bliebe die Kastration ohne jeden Einfluß auf den Knochenbau, auch auf die Mastfähigkeit. Hier stoßen wir also wiederum auf den Hinweis, daß gewisse Eigentümlichkeiten des Stoffwechsels Hand in Hand mit einer bestimmten Beschaffenheit des Hirnanhangs gehen.

Für den Menschen lagen bisher nur spärliche mikroskopische Untersuchungen von meinem Schüler *J u t a k a K o n* (1908) vor; während des Abschlusses dieser Arbeit erschien dann noch die Mitteilung von *K o l d e*, die allerdings nur einen Fall vom Menschen betrifft. Makroskopisch ist, teils durch Röntgenuntersuchung, teils durch Obduktion, für Kastraten (Skopzen, Eunuchen) durch *T a n d l e r* und *G r o ß* (1909, 1910) die Vergrößerung der Sella turcica bzw. der Hypophyse festgestellt. Es ist möglich, daß in Analogie zu den Befunden *F i c h e r a s* die Hypertrophie der Hypophysis nach Kastration gesunder, sehr jugendlicher Individuen durch eine gelegentliche Gewichtszunahme bis zu 100% wirklich im Röntgenbilde durch Vergrößerung der Grube des Türkensattels wahrnehmbar wäre. Für gewöhnlich wird dies nach meinen Erfahrungen nicht der Fall sein, wobei allerdings gleich hervorgehoben werden muß, daß mein Material ein ganz andersartiges und mit den Fällen von frühzeitig an jugendlichen Personen ausgeführten Entmannungen (Skopzen, Eunuchen) vielleicht nicht ohne weiteres zu vergleichen ist.

Es war nun von Interesse zu erfahren, ob die Beobachtungen *F i c h e r a s* für Tiere sich weiter am Menschen bestätigen ließen. Meine (1908) und *J. K o n s* mitgeteilten ersten Befunde ermutigten zu weiteren Nachforschungen. Vor allem habe ich jetzt außer auf die Feststellung des typischen histologischen Befundes mein Augenmerk auf die in praktischer Hinsicht wichtigen Nebenumstände gerichtet, so auf die Zeit, in der die Veränderungen der Hypophyse sich einstellen, die Abhängigkeit der Intensität der Veränderung von Alter, Körperzustand, anderen pathologischen Veränderungen.

Der vorliegenden Arbeit liegen Beobachtungen an 116 Hypophysen zugrunde (die von *K o n* auf meine Veranlassung mitgeteilten Fälle, darunter 6 von Kastrierten, sind nicht mitgezählt). Mikroskopisch untersucht sind 65. Die Zahl der von

kastrierten Frauen stammenden Hypophysen beträgt im ganzen 61; hiervon sind 33 solche Fälle, in denen der kastrierte Zustand länger als eine Woche gedauert hat; als „frische Kastration“ wurden alle Fälle, 28 an der Zahl, gerechnet, bei denen zwischen Operationstag (Totalexstirpation oder doppelseitige Ovariectomie) und Todestag nicht mehr als eine Woche lag. Ich habe diese den Kontrollfällen zugerechnet, obwohl sich bald herausstellte, daß zuweilen an der Hypophyse durch die Kastration schon innerhalb kürzerer Zeit Veränderungen gesetzt werden. Im übrigen wurden als Kontrollen Hypophysen von Männern und Frauen (Nulliparen und Multiparen) mit verschiedensten Krankheiten, insbesondere auch von Frauen nach einseitiger Kastration (6 mikroskopische Fälle), alleiniger Uterusexstirpation, von Gravidität in den verschiedensten Monaten und Puerperium herangezogen,

Die wichtigste Gruppe bildet, für das vorliegende Thema, die Gruppe der von länger kastriert gewesen Frauen stammenden Hypophysen; davon sind 28 auch mikroskopisch untersucht worden. Sie sind in der Tabelle I zusammengestellt; leider fehlt zuweilen die anamnestiche Angabe über früher durchgemachte Graviditäten, ein Punkt, der bei der Beurteilung des daneben verzeichneten Hypophysengewichts nicht unwesentlich ist, allerdings um so weniger in die Wagschale fällt, je älter die Frau ist.

An allen Hypophysen wurde im frischen Zustande zunächst das Gewicht festgestellt; auf die Bestimmung der verschiedenen Durchmesser habe ich bald keinen Wert mehr gelegt und sie unterlassen, weil die Form des Hirnanhangs von der Gestaltung der Umgebung zu sehr abhängt und die Vermehrung der Drüsenmasse, auf die es zunächst ankommt, durch das Gewicht genügend ausgedrückt wird. Zudem sind krankhafte Ereignisse, die ein hohes Gewicht vortäuschen könnten, wie Ödem, Blutungen, ohne weiteres auf Schnitten feststellbar. Nicht ohne Wert ist gelegentlich auch die Ausrechnung des prozentualen Gewichts der Hypophyse, auf das Körpergewicht berechnet. Die Hypophyse ist nämlich im allgemeinen wie andere Organe in ihrem Bestande an lebender Substanz von dem Zustande des Gesamtorganismus abhängig; dies zeigt sie durch die meist vorhandene Altersatrophie (allerdings kommen sporadisch im höheren Alter, vorläufig nicht erklärbar, einzelne ganz aus der Reihe brechende hohe Gewichtszahlen vor) und bei Kachexie. Findet man also bei starker Abzehrung mittlere absolute Gewichtszahlen, so sind sie als relativ hohe Zahlen zu betrachten. Im Durchschnitt beträgt das Gewicht der Hypophyse 0,0015% des Körpergewichts.

Die Gewichtszahlen an den Hypophysen von Kastrierten ergeben zunächst ein widerspruchsvolles Durcheinander, wie eine Durchsicht der Tabelle I erweist. Eine Gewichtsvermehrung von einem Grade, wie sie von F i c h e r a bei kastrierten Tieren gefunden wurde, ist niemals festzustellen. Abgesehen davon, daß Ficheras Befunde nicht für alle Tiergattungen bestätigt werden konnten, kommt für die widersprechenden Befunde beim Menschen vor allem in Betracht, daß Kastrationen bei Mann und Weib in unseren Ländern zurzeit nur ausgeführt werden, wenn

schwere Krankheiten die Ausschneidung der Keimdrüsen notwendig machen. Daß an einem kachektischen Individuum leicht alle hypertrophischen Anpassungen der Organe gering ausfallen oder ausbleiben, ist eine häufige Erfahrung und die Hypophyse wird von dieser Regel wohl keine Ausnahme machen. Abgesehen davon, scheint aber von vornherein der menschliche Organismus nicht gleichmäßig auf die Kastration zu reagieren; daß hier individuelle Unterschiede sich geltend machen, geht wohl, abgesehen von bekannten klinischen Erfahrungen, am deutlichsten daraus hervor, daß auch bei einem verhältnismäßig einheitlichen

Tabelle I.

## Fälle von reiner Kastration (Ovariectomie).

Nr.	Sekt. Nr.	Alter	Todesursache	Dauer der Kastration	Zahl der früheren Schwangerschaften	Letzte Schwangerschaft	Gewicht der Hypophyse in mgr.	? % des Körpergewichts
1	516/11	38 J.	Herzfehler	16 J.	?	?	500	0,0009
2	347/11	37 J.	Peritonitis	12 J.	3	1897	740	0,0009
3	262/12	38 J.	Basedow	3 J.	1	1899?	580	0,0015
4	1144/10	48 J.	Osteomalazie	2 J.	10	1904	710	0,0024
5	363/12	26 J.	Lungentuberkulose	1 J.	1	1910	782	0,0021
6	673/10	?	Gallenblasenkrebs	? J.			1000	0,0016

## Fälle von Totalexstirpation.

7	233/12	45 J.	Pneumonie	4 J.	1	1891	790	0,0009
8	257/11	40 J.	Peritonitis	3 J.			752	0,0024
9	545/09	37 J.	Uteruskrebs, Rezidiv	3 J.	11	1905	640	
10	100/09	49 J.	Uteruskrebs, Rezidiv	2 J.	9	1898	670	0,0015
11	398/13	44 J.	Peritonitis	2 J.			470	0,0012
12	417/12	44 J.	Uteruskrebs, Rezidiv	1 $\frac{3}{4}$ J.	2	1895	705	0,0014
13	1106/08	40 J.	Uteruskrebs, Rezidiv	1 $\frac{1}{2}$ J.	3	1904	730	
14	1060/08	44 J.	Sarkomatose	1 $\frac{1}{2}$ J.	2	1886	630	
15	879/09	44 J.	Uteruskrebs, Rezidiv	1 $\frac{1}{2}$ J.	7	1904	985	
16	832/08	37 J.	Uteruskrebs, Rezidiv	1 J.	2	1894		
17	1052/10	46 J.	Uteruskrebs, Rezidiv	1 J.			480	0,0012
18	1069/09	60 J.	Kachexie	? J.			500	
19	1071/09	37 J.	Krebs	7 Mon.			800	
20	1091/09	33 J.	Uteruskrebs	4 Mon.	4	1908	700	
21	40/13	26 J.	Tuberkulose	3 $\frac{1}{2}$ Mon.	2	1913	716	0,0015
22	139/09	32 J.	Magenkrebs	3 Mon.	4	1907	630	
23	349/12	23 J.	Tuberkulose	2 Mon.	2	1911	567	0,0015
24	158/13	50 J.	Peritonitis	7 Woch.	2	1899	508	0,0009
25	94/13	39 J.	Peritonitis	6 $\frac{1}{2}$ Woch.	1	1897	653	0,0015
26	53/12	54 J.	Sarkom, Fulmin. Embolie	4 Woch.			900	0,0014
27	82/13	42 J.	Peritonitis	9 Tage	0		742	0,0017
28	96/13	59 J.	Peritonitis	7 Tage	6	1889	700	0,0011

Menschenmaterial, einheitlicher in bezug auf Alter, Körperzustand und Rasse als unsere hier vorliegende Fälle, Differenzen in der somatischen Wirkung der Entmannung sich zeigen; so berichten T a n d l e r und G r o ß über die Entstehung verschiedener Kastratentypen bei den Skopzen in bezug auf Körpergröße und Fettansatz; auch die Wirkung auf den Geschlechtstrieb soll sich verschieden gestalten (M a n d l und B ü r g e r). Wir können jedenfalls für die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden Hypophysen behaupten, daß beim erwachsenen Weibe, sonderlich beim kranken, die Ausschneidung der Eierstöcke, kein wesentliches Wachstum der Hypophyse zeitigt und daß selbst die Berücksichtigung des relativen Gewichts keine Zahlen für die Hypophysen von Kastrierten, welche auffällig aus der Reihe herausträten, ergibt, wenn man sich gleichzeitig die Mühe macht, brauchbare Vergleichszahlen von ebenso alten Weibern mit derselben Graviditätsanamnese daneben zu stellen<sup>1)</sup>.

Wenn die eine oder die andere Hypophyse von einer Kastrierten stärker aus der übrigen Reihe durch ihr hohes Gewicht hervortritt, so läßt sich dafür in den meisten Fällen kein Grund angeben; jedenfalls ist die Größe solcher Hypophysen ganz unabhängig vom Zeitpunkt, zu welchem die Kastration vorgenommen worden war, d. h. die Hypophyse des erwachsenen Weibes stellt sich, falls sie überhaupt mit einer Massenzunahme reagiert, nach der Kastration offenbar sehr bald definitiv auf den neuen Organismuszustand ein (wofür auch später zu erwähnende mikroskopische Befunde sprechen). Die Hypophysen von lange Zeit kastriert gewesenen Frauen sind nicht etwa schwerer als diejenigen von Frauen, die erst vor kurzem ovariectomiert wurden. Die Gewichtszahlen sind ferner unabhängig von der Art der Operation: es ist gleichgültig, ob reine Ovariectomie oder Totalexstirpation vorgenommen wurde. Eine andere (ebenfalls hier nicht wiedergegebene) tabellarische Zusammenstellung hat mir gezeigt, daß auch das Alter der operierten Frau ohne Einfluß auf die makroskopische Wirkung der Kastration an der Hypophyse ist; diese Behauptung gilt freilich nur für die geschlechtsreife Frau; von kastrierten Personen aus dem ersten und zweiten Lebensjahrzehnt stand mir nur ein Fall zur Verfügung: bei diesem 17 jährigen Mädchen, bei dem „früher“ wegen Eierstockskrebs die Ausschneidung stattgefunden hatte, wog der Hirnanhang 72 cgr; dies übersteigt zwar etwas das Mittel für dieses Lebensalter, 63 cgr, aber doch nicht wesentlich, zumal gelegentlich bei Nulliparen im zweiten Jahrzehnt Hypophysen von 71 cgr gefunden werden (E r d h e i m - S t u m m e). Schließlich sei bezüglich des makroskopischen Verhaltens der Hypophysen von Kastrierten noch erwähnt, daß ein vom sonstigen abweichendes Verhältnis zwischen Vorder- und Hinterlappen nicht besteht.

Bevor die mikroskopischen Befunde mitgeteilt werden, sei in Bezug auf die Technik bemerkt, daß die Hypophysen fast ohne Ausnahme in sagittaler Richtung

<sup>1)</sup> Zum Teil ist mir diese Mühe erleichtert worden durch die vortreffliche, tabellarisch ausgestattete Arbeit von E r d h e i m und S t u m m e.

so geschnitten wurden, daß womöglich gerade der Hypophysenstiel mitgetroffen wurde. Von der anfänglichen Anwendung verschiedenster Färbungen wurde bald abgesehen, weil das wesentliche am besten bei Hämatoxylin-Eosinfärbung hervortrat.

Der mikroskopische Befund, den man in einer Anzahl von Fällen an den Hypophysen kastrierter Frauen erheben kann, hat seine Eigenart in einer von der Norm deutlich abweichenden zelligen Zusammensetzung des drüsigen Vorderlappens. Jedoch ist das unter Umständen sehr ausgeprägte und eigenartige Bild keineswegs regelmäßig anzutreffen. So stehen in meinem Material 15 Fälle mit der gleich zu beschreibenden charakteristischen Veränderung 7 Fällen gegenüber, wo diese nach der Kastration ausgeblieben war. Bei 6 weiteren Fällen ist die Metamorphose der Hypophyse nicht bestimmt genug, um mit Sicherheit behauptet zu werden. Es ist vorläufig gar nicht abzusehen, unter welchen Bedingungen die Kastration den mikroskopischen Umbau des Hypophysenvorderlappens zur Folge hat oder welche Nebenumstände diesen andererseits verhindern. Zwar sehen wir ihn gewöhnlich bei Frauen jenseits des Klimakteriums nicht eintreten, und auch bei älteren Frauen, die schon einige Zeit vor dem Klimakterium kastriert wurden, verwischt sich entschieden das Bild der Kastratenhypophyse. Aber andererseits vermißt man gelegentlich bei jugendlichen Weibern, auch wenn die Kastration bedingende Krankheit keine besonders schwere und der Ernährungszustand noch ein guter war, eine Umwandlung der Zellbilder in der Hypophyse. Bei den negativen Fällen wiederholte sich öfter die Tatsache, daß früher besonders viele Graviditäten durchgemacht waren, und es wäre denkbar, daß der bekanntlich bleibende Einfluß, den häufige Schwangerschaften auf den zelligen Bau der Hypophyse haben, diese für andere Änderungen der zelligen Zusammensetzung weniger zugänglich machen.

Die weiblichen Personen, deren Hypophysen auf den Wegfall der Keimdrüsenhormone am stärksten ansprechen, sind im allgemeinen jugendliche Individuen, welche wenig geboren haben. Die Zeit, welche seit der Kastration verstrichen ist, ist für den Zustand der Hypophyse fast belanglos; das heißt: wenn der eigentümliche, die Kastrationsfolge rein zeigende Bau der Hypophyse sich eingestellt hat, bleibt er offenbar fast unverändert bestehen; oder mit anderen Worten: das Zellbild der Hypophyse zeigt dann die definitiv veränderte Konstitution (um nicht zu sagen: den veränderten Stoffwechsel) des Kastrierten an. Jedoch bedarf, wie wir sehen werden, die Entstehung und Ausbildung jenes Zellbildes einer kurzen Zeit: in den ersten Tagen nach der Kastration fehlt gewöhnlich jede erkennbare Beeinflussung des Zellbildes, wobei freilich zu bedenken ist, daß die Anfänge der Veränderung selbst für denjenigen, der die ausgebildete Verwandlung gut kennt, schwierig zu beurteilen sind. Ich glaube jedoch merklichen und für jeden Beobachter nachweislichen Zellwechsel gelegentlich schon am 4. und 5. Tage nach Kastration oder Totalexstirpation gesehen zu haben.



Es sind hauptsächlich zwei zelluläre Veränderungen, welche der Kastrationshypophyse eigentümlich sind: erstens die Vermehrung der eosinophilen Zellen, zweitens das Verschwinden der typischen Basophilen.

Die Vermehrung der Eosinophilen ist am deutlichsten aus ihrer veränderten Geographie, wenn man so sagen darf, zu ersehen. Zwar nimmt ihre Zahl auch dort zu, wo sie schon in jedem gesunden Hypophysenvorderlappen gehäuft vorkommen, nämlich in einer den hinteren Lappengrenzen benachbart gelegenen zentralen Zone, aber viel mehr fällt dieser Vorgang dort auf, wo sonst Eosinophile spärlich sind oder oft fehlen, so in den oberen und unteren Randteilen und insbesondere im vordersten Teil des Drüsenlappens. Ältere Kastrationshypophysen zeigen dann zentral eine geradezu als kompakt zu bezeichnende Eosinophilie, und es erscheinen dann viele Alveolen rein mit nahezu gleich großen eosinophilen Zellen erfüllt; die Anzahl der Lichtungen mit einer Reinzucht von Eosinophilen ist in charakteristischen Fällen so vermehrt, daß man die Veränderung schon mit schwächsten Vergrößerungen wahrnimmt. In frischeren Fällen fallen die schon recht zahlreichen Eosinophilen durch ihre verschiedene Größe und Gestalt auf; es finden sich neben reifen (und alten?) Eosinophilen alle Abstufungen zu kleinen, unreifen, wohl jüngeren Eosinophilen. In gewissen anderen Fällen hat man mehr den Eindruck von zweierlei Arten von Eosinophilen ohne (vorläufige) Übergänge, nämlich eines alten Zellstammes und daneben einer kleinzelligen anderen Generation. Bei ganz frischen Fällen — so war es einmal schon am 6. Tage nach der Ovariektomie sehr ausgeprägt — ist dieser Befund der Entstehung einer jungen Brut von Eosinophilen noch genauer zu verfolgen.

Man sieht in solchen Fällen, daß die Eosinophilen sich nicht etwa durch Teilung vermehren; zwar trifft man gar nicht selten mehrkernige Exemplare an (niemals Mitosen), aber ohne Zweifel erfolgt die Anreicherung der Hypophyse mit Eosinophilen durch Ausbildung solcher aus Hauptzellen. Man sollte denken, daß die Drüse dadurch an Hauptzellen verarme; dies geschieht aber im allgemeinen nicht; freilich ist die fertige typische Kastrationshypophyse in einzelnen Teilen, nämlich in jenen Strecken, welche rein eosinophil werden (siehe oben), von Hauptzellen entblößt; sobald einmal der Bedarf (wenn der Ausdruck erlaubt ist) an eosinophilen Epithelien gedeckt, der morphologische Habitus fixiert ist, sieht man in der Peripherie die üblichen, an Hauptzellen reichen Bläschen meist wieder vorwalten. Es gibt Fälle, in denen dort dann nur mehr Gruppen von Azinis eosinophile Nester bilden, ein eigentümliches Bild, Tafel IV Fig. A. Im ersten Ansturm der Kastrationswirkung aber hat es gelegentlich den Anschein, als ob alle vorhandenen Hauptzellen verbraucht würden; es sind das diejenigen Stadien der Drüsenmetamorphose, bei denen es vielfach im einzelnen unmöglich ist zu sagen, welche Zellart man vor sich hat (wenn man von den reifen Eosinophilen absieht). Die junge Brut besteht dann aus einer Zellrasse, welche noch das ausgefranzte, spärliche, lockere Protoplasma der Hauptzellen, aber schon mit deutlicher, wenn auch

noch hellerer Eosinfärbung hat, Tafel IV Fig. B. In dieser jungen Brut stecken gewöhnlich recht zahlreiche mehrkernige Zellen. Sehr häufig sind in solchen Fällen auch die Protoplasmagrenzen der jungen Eosinophilen undeutlich.

Gleichzeitig verschwinden mehr und mehr die Basophilen. Es gibt Kastrationshypophysen, welche kein einziges Exemplar in vielen Schnitten mehr zeigen. Die Art und Weise ihrer Ausmerzung ist nicht nur bedeutungsvoll für die Auffassung der Kastrationswirkung, sondern auch für diejenige der normalen Zelldifferenzierung. Einmal beruht das Verschwinden der Basophilen wohl darauf, daß keine neuen gebildet werden. Je genauer man die Hypophyse kennen lernt, desto mehr häufen sich die Anhaltspunkte dafür, daß es eine Drüse mit starkem Zellverbrauch ist; damit hängt es wohl zusammen, daß sie so rasch auf verschiedene Abänderungen der hormonalen Zusammensetzung des Blutes antwortet und daß sie ständig über eine ansehnliche Reserve unreifer Zellen (indifferenter Hauptzellen) verfügt. Wie wenig aber der Kastrationszustand die Ausbildung, ja überhaupt das Vorhandensein von Basophilen leidet, das geht daraus hervor, daß er diese Zellart auch noch auf eine zweite Weise zu beseitigen scheint, nämlich indem er fertige Basophile ihres spezifischen Aussehens entkleidet. Diesen Vorgang habe ich zwar nur wenige Male beobachten können, ich glaube aber nicht, daß er etwa durch zufällige Befunde oder technische Fehler bedingt war. Er bestand in einer zunehmenden Verblässung der basophilen Färbung; was aber schließlich aus den Zellen wurde, war nicht sicher herauszubringen. Einmal glaube ich direkte Umwandlung vakuolig veränderter Basophiler in große Eosinophile gesehen zu haben.

Außer dem Hervortreten der Eosinophilen und der Flucht der Basophilen ist an der Kastrationshypophyse nicht viel zu bemerken; sehr häufig ist eine starke Hyperämie, aber sie ist weder ganz regelmäßig noch jenem Zustand eigentümlich. Am Stroma ist nichts Besonderes zu sehen, wiewohl bei dem Wechsel der Gestaltung der Drüsenbläschen immer wieder von selbst das Augenmerk auf das eigenartige Gerüst des Organs hingelenkt wird. Änderungen der Sekretbildung, Vermehrung oder Verminderung der Bläscheninhalte, besonders im intermediären Teil, waren so wenig festzustellen, wie mikroskopische Strukturveränderungen am Hinterlappen. Besonders verdient dann auch hervorgehoben zu werden, daß eine regelmäßige Übereinstimmung zwischen dem mikro- und dem makroskopischen Bilde keineswegs besteht; die stärker vergrößerten Drüsen sind durchaus nicht immer diejenigen, die auch die deutlichere histologische Veränderung durch die Kastration zeigen; zuweilen findet man umgekehrt Hypophysen nach Kastration von geringem Gewicht, aber mit sehr merklicher oder geradezu ausgeprägter zelliger Verwandlung. So betrug das Gewicht einer der typischst zusammengesetzten Kastrationshypophysen bei einem 31 jährigen Weibe vier Monate nach Totalexstirpation wegen Vaginalkrebs nur 410 mg.

Wie die Kastrationswirkung, rein klinisch genommen, individuell sehr verschieden ausfällt (ganz abgesehen von den psychischen Wirkungen), z. B. in bezug

auf den Stoffwechsel bzw. den Fettansatz, so schwankt auch das Strukturbild der Drüse des Hirnanhangs; während man nicht selten bei Fettsucht, auch der Kastrierten, größere Hypophysen findet, ist das typische Zellbild durchaus unabhängig von dem Zustande des Gesamtorganismus; viele der typisch zusammengesetzten Hypophysen stammten von kachektisch zugrunde gegangenen Frauen.

Es würde zu weit führen, die positiven und die negativen Fälle im einzelnen aufzuzählen; aber es bleibt doch immer wieder überraschend, wie man gelegentlich immer wieder auf negative Fälle gerade dann stößt, wenn man die Vorbedingungen zum Eintritt einer kräftigen Kastrationswirkung erfüllt glaubt. Es beweist dies, wie wenig wir eigentlich diese Bedingungen zurzeit wirklich übersehen.

Da das Ausbleiben des Kastrationsbildes an der Hypophyse häufig und seine Bedingungen ganz unklar sind, so hat es kaum Wert, noch besondere Fälle mit wichtig erscheinenden Nebenumständen anzuführen; deshalb seien nur kurz zwei negative Fälle hervorgehoben, nämlich einer, bei dem vor Jahren beide Mammæ amputiert und die Totalexstirpation 7 Wochen vor dem Tode ausgeführt war (S.-Nr. 158/13, 50 jähriges Weib), und der zweite, bei dem die Kastration 16 Jahre zurücklag und myxödematöse Zeichen bestanden (S.-Nr. 516/11, 38 jähriges Weib). Wenn oben gesagt wurde, daß das Überstehen zahlreicher Schwangerschaften wahrscheinlich einen hemmenden Einfluß auf die Entstehung des Kastrationsbildes in der Hypophyse hat, so ist doch hervorzuheben, daß eine vorhandene Schwangerschaftshypophyse durch die Kastration der graviden Frau doch in eine Kastratenhypophyse übergehen kann. Es kommt also offenbar darauf an, wann die Ausschneidung der Eierstöcke stattfindet.

In einem dieser Fälle (S.-Nr. 349/12, 23 jähriges Weib, Unterbrechung der Schwangerschaft wegen Tuberkulose im 5. Monat der Gravidität) lag die Kastration 2 Monate, in einem 2. Falle (S.-Nr. 40/13, 26 jähriges Weib, Unterbrechung der Schwangerschaft im 7. Monat, ebenfalls wegen Tuberkulose) lag sie  $3\frac{1}{2}$  Wochen zurück. In keinem der beiden Fälle waren noch typische Schwangerschaftszellen nachzuweisen, hingegen neben sehr reichlichen eosinophilen Zellen echte Hauptzellen. Das Hervorgehen von Eosinophilen aus Schwangerschaftszellen ist wahrscheinlich.

Wie steht es nun mit der Spezifität des histologischen Bildes der Kastratenhypophyse? Nachdem das Bild, wie wir gesehen haben, keineswegs regelmäßig eintritt, so ist es, fragen wir weiter, doch vielleicht, wo es vorkommt, dem der Keimdrüsen beraubten Organismus eigentümlich? Auch diese Frage ist zu verneinen. Man stößt gelegentlich auf Hypophysen, welche nicht von entmannten Individuen stammen und doch einen besonderen Reichtum an eosinophilen Zellen aufweisen. So ist unter meinen Kontrollen ein Fall von alleiniger alter Uterus-exstirpation bei einem 44 jährigen fettsüchtigen Weibe; die Hypophyse wog 1,1 g und zeigte außer einer Vermehrung der Eosinophilen einen Mangel an Basophilen (S.-Nr. 374/12, 44 jähriges Weib). (Ein anderer Fall von ausschließlicher älterer

Uterusausschneidung zeigte allerdings diesen Befund wieder nicht, sondern bei einem Hypophysengewicht von 0,78 g gewöhnliche histologische Verhältnisse, ja eher zu reichliche Basophile.) Hinwiederum bot die leichte (0,45 g) Hypophyse einer Zwergin (symmetrischer Zwergwuchs mit Infantilismus; 130 cm Körperlänge) denselben täuschenden kastrationsähnlichen Befund (S.-Nr. 56/13). Unter den „Kontrollen“ ist weiter eine Hypophyse (0,8 g) eines 26 jährigen fettsüchtigen Weibes mit operativem Mangel des Uterus und der linken Adnexe zu erwähnen (S.-Nr. 245/11); der erhaltene Eierstock erschien nur stark ödematös; hier stimmte das histologische Bild des Vorderlappens der Hypophyse bis in Einzelheiten mit dem Strukturbild der Kastratenhypophyse überein; leider ist auch hier nicht auszusagen, ob dies etwa auf einer Insuffizienz des zurückgelassenen Eierstockes beruhte. Schließlich fand sich noch bei einer während einer Totalexstirpation gestorbenen 48 jährigen Frau (S.-Nr. 269/13; Operation wegen Uteruskrebs) und bei einem im 5. Monat der Schwangerschaft an Hirnabszeß und Meningitis verstorbenen 24 jährigen Weibe (S.-Nr. 361/13) eine zellige Zusammensetzung des Vorderlappens, ähnlich den Kastratenhypophysen.

Es könnte die Frage aufgeworfen werden, ob nicht die physiologische Einstellung der Ovarialtätigkeit im Klimakterium einen ähnlichen Einfluß auf die Struktur des Hypophysenvorderlappens ausübt wie die chirurgische Unterbrechung durch die Kastration; die Frage ist schon von K o l d e in bejahendem Sinne beantwortet worden; ohne Einschränkung darf sie aber wohl nicht bejaht werden; zwar nähert sich der Typus der zelligen Zusammensetzung im Klimakterium dem Bilde der Kastrationshypophyse in bezug auf das Vorherrschen der eosinophilen Elemente bei Einschränkung der Zahl der Hauptzellen; aber weder kann man sich, wie ich glaube, dabei von einer wirklichen Vermehrung der Eosinophilen <sup>1)</sup>, noch insbesondere von der Abwesenheit von Basophilen überzeugen. So wenig der kastrierte Zustand des Gesamtorganismus mit dem Zustand in der Menopause verwechselt werden darf, so wenig sind in Wahrheit die Kastrationshypophyse und die Involutionshypophyse dieselben.

Mithin ist also nach meinen Untersuchungen die Zellmauserung der Hypophyse nach Kastration weder eine gesetzmäßig eintretende, noch eine in ihren Einzelheiten, wenn sie eintritt, mit der Kastration eigentümlich verknüpfte Erscheinung. Das Zellbild des Hypophysenvorderlappens wechselt auch sonst und unterliegt gelegentlich offenbar ähnlichen Einflüssen, wie denen nach der Kastration. Alle beschriebenen Merkmale der Kastratenhypophyse kamen gelegentlich auch in den „Kontrollen“ vor; besonders sei dies zuletzt auch hinsichtlich der kleinen Kategorie von Eosinophilen hervorgehoben, welche man nicht selten auch sonst antrifft; E r d h e i m und S t u m m e heben ihr Vorkommen bei Multiparen hervor; freilich kann ich mich der Ansicht der genannten Autoren nicht anschließen,

<sup>1)</sup> Auch E r d h e i m und S t u m m e sprechen nur von einem Herabdrücken der Zahl der Hauptzellen in der Altersinvolution.

welche sie als das Ergebnis einer Schädigung der Eosinophilen durch ungenügende Ernährungsbedingungen ansehen; vielmehr halte ich sie für jüngere, zwischen den Hauptzellen und den reifen Eosinophilen stehende Übergangszellen, besonders, wenn sie sich als solche durch die schwache Eosinophilie des Zelleibes einerseits und seine schlechte Begrenzung andererseits als solche verraten.

Natürlich wurde in den Fällen von Kastration, die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegen, neben der Hypophyse auch auf die Beschaffenheit der anderen, besonders der endokrinen Organe, vorläufig nur in makroskopischer Hinsicht geachtet. Eine konstante und charakteristische Veränderung war aber weder an der Schilddrüse, noch an den Nebennieren, noch am Skelett, noch am Fettgewebe, noch am lymphatischen Apparat zu bemerken.

Es ergibt sich aus allen diesen Beobachtungen, die im einzelnen hier nicht ausgeführt werden sollen, daß die Keimdrüsen eben für den Fortbestand des Lebens unwichtige Organe sind und deshalb typisch wie andere solche Organe nur ganz bedingte Ausfallserscheinungen verursachen; ihre individuelle Bedeutung ist schwankend, gelegentlich aber doch so groß, daß ihre Wegnahme bei einem bestimmten Organisationsplan Störungen hervorruft. Diese Störungen sind noch am deutlichsten dort, wo die relativ engsten Verkettungen zu anderen Organen bestehen; dies wird beim Erwachsenen, wo die Korrelation Keimdrüse-Thymus nicht mehr in die Wagschale fällt, am ehesten sich an der Hypophyse kund tun. Mannigfache ärztliche Erfahrung spricht ja für die dauernde Verkettung dieser beiden Organe; es sei nur an die Beteiligung des Genitalapparats bei der Akromegalie und der *Dystrophia adiposo-genitalis* nochmals erinnert.

Zu erklären ist ja mit unseren heutigen Kenntnissen die Reaktion und die Reaktionsweise der Hypophyse auf die Kastration nicht. Zunächst ist unbekannt, welche Funktion der Keimdrüse es ist, deren Wegfall auf die Hypophyse wirkt; sodann ist unbekannt, auf welche Weise dieser Wegfall auf den Hirnanhang wirkt, z. B. direkt hormonal oder auf Umwegen über das Nervensystem oder über einen veränderten Stoffwechsel; drittens ist zurzeit keine Beurteilung darüber möglich, welche Bedeutung die Veränderung der Hypophyse an sich und für den Körper hat. Findet etwa eine teilweise Funktionsübernahme durch die Hypophyse statt? Man kann sich hier nur auf Vermutungen und die Erwähnung von Möglichkeiten beschränken. In diesem Zusammenhang sei an die teilweise synergistische, teilweise antagonistische Tätigkeit von Hypophysis und Keimdrüse in bezug auf verschiedene Seiten des Stoffwechsels erinnert. In bezug auf Eiweiß und Fett sollen die beiden Organe einen synergistischen Einfluß auf den Organismus ausüben, während sie in Hinsicht des Kohlehydrat- und des Kalkstoffwechsels einander antagonistisch entgegenstehen. (A s c h n e r). Nach L. Seitz' Kritik an den bisherigen Arbeiten muß es heute noch als zweifelhaft hingestellt werden, ob und in welcher Richtung die Kastration auf den Kalkstoffwechsel wirkt. Wenn wir nun wüßten, ob den verschiedenen Zellarten des Vorderlappens verschiedene

Funktionen in bezug auf die Beeinflussung des Stoffwechsels zukommen, so würden wir wohl die Schwangerschaftshypophyse, die akromegalische Hypophyse und die Kastratenhypophyse besser verstehen. Wie sehr es etwa auf teilweise Ausfälle in den Keimdrüsen ankommt, zeigt ein Fall von S a e n g e r: Bei einer 55 jährigen Frau mit Magenkrebs war  $2\frac{3}{4}$  Jahre vor dem Tode der Uterus mit dem rechten Ovar wegen Kystom entfernt worden; bei der Sektion ergab sich neben einer fast völligen Zerstörung des linken Ovars durch Magenkrebsmetastasen und einer abnormen Laktation der Brustdrüsen eine tumorartige Vergrößerung der Hypophyse, welche histologisch auf einer enormen Wucherung von Hauptzellen beruhte. Also hier bei einer fast völligen Ausschaltung der Eierstöcke eine andere Zellreaktion der Hypophyse als bei der Kastration.

Es besteht zurzeit teilweise wieder die Neigung, in der Lehre der Pathologie der inneren Sekretion die Störungen nur quantitativ zu bewerten, und mit den Schlagwörtern Hyper- und Hypofunktion glaubt man die falschen Funktionen einteilen zu können. Gerade die wechselnde zellige Einstellung und Differenzierung der Hypophysis zeigt so recht, wenn man überhaupt aus histologischen Bildern auf die Sekretion Schlüsse ziehen will, wie verschieden das Sekret einer bald mehr mit dieser, bald mehr mit jener Zellart ausgestatteten Drüse sich verhalten muß. Es dürfte also jedenfalls falsch sein, aus einem Überwiegen der eosinophilen Zellen im Vorderlappen des Hirnanhangs, wie er nach der Ovariectomie, aber auch z.B. nach Strumektomie (S c h ö n e m a n n) vorkommt<sup>1)</sup>, auf eine verstärkte Tätigkeit desselben zu schließen, wie K o l d e es tut. Was soll ferner überhaupt der Begriff Hyperpituitarismus schlechthin? Will man den Ausdruck behalten, so vergegenwärtige man sich doch, daß es von vornherein mindestens vier Arten davon nach dem anatomischen Bau der Hypophyse geben kann. Es ist nach allem, was wir über die Beziehung des Strukturbildes zur Sekretion der Zelle wissen, nicht denkbar, daß die eosinophilen Zellen dasselbe Produkt liefern wie die basophilen, also wird die Saftmischung je nach der zelligen Zusammensetzung des Hirnanhangs schwanken; von einer gesteigerten Sekretion zu reden, bloß weil eine der normalen Zellarten vermehrt ist, ist mithin nicht berechtigt; ja sogar von Dysfunktion darf strenge genommen, solange nicht gesprochen werden, solange der schädigende Charakter der hormonalen Zusammensetzung des Hypophysensaftes nicht erwiesen ist, es darf nämlich nicht außer acht gelassen werden, daß gerade Veränderungen, wie sie nach Kastration an der Hypophyse gesehen werden, einen rein passiven Charakter haben könnten, in dem Sinne, daß das Strukturbild und die Affinität der Drüsenzellen zu Farbstoffen sich änderte, ohne daß hierdurch überhaupt eine Beeinflussung des Gesamtorganismus bedingt würde. Schließlich kann es sich bei der zelligen Metamorphose einer endokrinen Drüse nach Wegfall

<sup>1)</sup> Vergleiche dazu den Befund von Hypertrophie und Hyperplasie von Hauptzellen bei Thyreoaplasi e (Z u c k e r m a n n).

eines korrelativ mit ihr verbundenen Organs auch um Anpassungen handeln, entweder aktiver Natur mit dem Erfolg, daß es Teilfunktionen des ausgeschalteten Organs übermittelt (vgl. hiermit das oben Gesagte über die partielle synergistische Tätigkeit von Keimdrüse und Hypophyse) oder passiver Natur insofern, als das Organ durch Ausfall vorher vorhanden gewesener Hormone geschädigt wird. Doch genug der Möglichkeiten; es sollte nur gezeigt werden, wie die physiologische Einschätzung der Hypophysisveränderungen nach Kastration, desgleichen bei Schwangerschaft, zurzeit nicht möglich ist.

Da auf diesem schwierigen Gebiet eine Aufklärung außer durch das mit Stoffwechselversuchen verbundene Experiment auch durch systematische Untersuchungen der Hypophyse in solchen Fällen erhofft werden kann, wo bestimmte Störungen des Stoffwechsels und ihre Beziehung zu endokrinen Drüsen besser bekannt sind, so wurden bei der vorliegenden Arbeit als Kontrollen hauptsächlich auch Hypophysen berücksichtigt, die von Fällen der letztgenannten Art stammten.

1. Hypophysis bei Basedowscher Erkrankung: Außer den früher von meinem Schüler J. K o n mitgeteilten Fällen sind noch zwei zu nennen: im ersten Fall (262/12) war es ein 38 jähriges Weib, vorzeitig gealtert und abgemagert, das vor 3 Jahren kastriert worden war. Es bestand Status thymico-lymphaticus (Thymus 25 g); die Nebennieren waren fettarm und markarm. Die 0,58 g schwere Hypophyse besaß einen relativ sehr großen Hinterlappen; mikroskopisch fiel ihre Zellarmut, ihr Bindegewebsreichtum sowie der Reichtum an kleinen Zellen, sowohl Eosinophilen wie Hauptzellen, sowie die große Zahl der kleinen Sekretpfropfe auf. Es fand sich reichliches eosinophiles, wenig blaues Grenzkolloid. Auch in einem zweiten Falle (S.-Nr. 348/09, 37 jähriges Weib, Operationstod bei Status thymico-lymphaticus, Thymus 31 g, Hypophyse 0,61 g, Abmagerung; kleine, etwas derbe Hypophyse mit richtigem Verhältnis von Vorderlappen zum Hinterlappen) war die Hypophyse zellarm, die Eosinophilen schwach ausgeprägt, die Hauptzellen überwogen. Auch hier viel eingedickte Sekretröpfchen. B e n d a hat in drei Fällen von B a s e d o w s c h e r Erkrankung ganz ähnliche Befunde, wie ich sehe, erhoben; besonders wäre die Kleinheit des Vorderlappens und die Zusammensetzung der Zellstränge aus kleinen Zellen hervorzuheben.

In einem Fall von Osteomalazie, der wegen der Beziehung der Ovarien in dieser Krankheit und der Beziehung der Hypophyse zum Kalkstoffwechsel Erwähnung finden soll und eine nach Kaiserschnitt durch Peritonitis umgekommene 32 jährige, magere Frau betraf, war keine wesentliche Abweichung außer einer für eine Schwangerenhypophyse großen Zahl von Basophilen zu erheben. In dem großen Material von E r d h e i m und S t u m m e finde ich 2 Fälle von osteomalazischen Frauen beschrieben; auch dort ist nichts Auffälliges erwähnt.

Ein oben schon kurz erwähnter Fall von M y x ö d e m bei einer vor 16 Jahren kastrierten 38 jährigen Frau mit Kleinheit von Schilddrüse und Nebennieren bot an dem mikroskopischen Bilde der  $\frac{1}{2}$  g schweren Hypophyse im ganzen ebenfalls nichts Besonderes, abgesehen davon, daß für eine Kastratenhypophyse auffällig viele Basophile vorhanden waren.

In einem Fall von Operationstod (Totalexstirpation), der höchstwahrscheinlich mit Nebenniereninsuffizienz bei starker Hypoplasie beider Nebennieren zusammenhing, zeigte die Hypophyse einen außerordentlichen Reichtum an Eosinophilen bei Mangel an Basophilen, so daß einer der Fälle vorlag, wo nach dem Strukturbilde der Hypophyse eine ältere Kastration hätte angenommen werden müssen.

Ganz auffällig viel Basophile fanden sich einmal bei einem 70 jährigen Mannweib (V i r a g o), dessen Hypophyse 900 mg wog. Die Eosinophilen waren durchweg klein, auf engen Raum be-

schränkt, die Basophilen auch ganz hinten, wo sie sonst nicht (außer bei Einwanderungen in den Hinterlappen) in größerer Zahl vorkommen. Die Hypophyse (820 mg schwer) eines Falles von *Paralysis agitans* bei einem 69 jährigen Weibe zeigte eine massige, zentral und hinten weit verbreitete Eosinophilenansammlung; diese Zellen fanden sich auch nesterartig in oberen und unteren Randteilen; deutliche Basophile (zum Teil vakuolisiert) waren jedoch nicht spärlich; in den Hinterlappen waren einwandernde solche; die Hauptzellen besaßen ein auffällig deutliches Protoplasma; die Pars intermedia wurde von einer großen Zyste eingenommen.

In 4 Fällen von *Eklampsie* war kein einheitlicher und von anderen Schwangerschaftshypophysen abweichender Befund zu erheben. Dasselbe ist aus den Berichten von *Erdeheim* und *Stumme* herauszulesen.

In einem Fall von *Zwergwuchs* (echte, infantilistische Nanosomie) (56/12, 56 jähriges Weib) wog die Hypophyse 0,45 g; sie zeigte in kleinen Alveolen vorwiegend und bis nach vorn reichend Eosinophile, darunter viele blaß gefärbte und nicht wenige vakuolisierte, außerdem viel kolloide Massen, viele Hauptzellen und ganz wenig ausgeprägte Basophile.

Natürlich müssen von allen krankhaften Zuständen, in den das Gleichgewicht der inneren Sekretionen gestört ist, umfangreichere Erfahrungen über die histologische Zusammensetzung der endokrinen Drüsen gesammelt werden. Da jedoch der einzelne bei selteneren Erkrankungen immer nur über wenige Fälle verfügt, so ist wohl auch die Mitteilung der obengenannten Fälle anhangsweise zu dieser Arbeit berechtigt.

### Zusammenfassung.

1. Die Kastration kann beim Menschen zu einem Wachstumsprozeß an der Hypophysis führen.

2. Er besteht in einer Vergrößerung und in einer Veränderung der histologischen Zusammensetzung des Vorderlappens.

3. Beide Vorgänge sind unabhängig voneinander, besonders kommt die Veränderung der zelligen Zusammensetzung ohne eine Gewichtszunahme der Drüse vor.

4. Die histologischen Merkmale der Kastratenhypophyse sind: Reichtum an eosinophilen Zellen, Heterotopie eosinophiler Zellen, Armut oder Mangel an basophilen Epithelien.

5. Diese histologischen Merkmale sind aber für die Kastratenhypophyse weder konstant noch vollkommen spezifisch.

6. Das Ansprechen der Hypophyse auf die Kastration im Sinne der beschriebenen Veränderungen ist von individuellen Bedingungen, wahrscheinlich von der Art des Stoffwechsels ebenso abhängig, wie das Entstehen der Fettsucht und die Beeinflussung des Geschlechtstriebes durch die Kastration.

### Literatur.

*Aschner*, Über die Beziehungen zwischen Hypophysis und Genitale. Arch. f. Gyn. Bd. 97, 1912, H. 2. — *Benda*, Pathologische Anatomie der Hypophysis im Handb. d. path. Anat. des Zentralnervensystems von *Flatau-Jakobsohn u. Minor*. Berlin 1904. — *Biedl, A.*, Innere Sekretion. 2. Aufl. Urban-Schwarzenberg, Berlin-Wien 1913. — *Cimoroni*, zitiert



nach Biedl, Archives ital. d. Biologie Bd. 48, 1908. — Cushing, Is the pituitary gland essential to the maintenance of life. John Hopk. Hosp. Bull. 20, 1909. — Fichera, 1. Archives italiennes de Biologie Bd. 43, Fasc. III, 1905; 2. Sulla ipertrofia della ghiandola pituitaria consecutiva alla castrazione. Policlinico Bd. 88, 1905. — Fischer, B., Hypophysis, Akromegalie und Fettsucht. Bergmann, Wiesbaden 1910. — Erdheim und Stumme, Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. Zieglers Beitr. Bd. 46, 1909. — Kolde, W., Untersuchungen von Hypophysen bei Schwangerschaft und nach Kastration. Arch. f. Gyn. Bd. 98, H. 3, 1913. — Kon, J., Hypophysenstudien. Zieglers Beitr. Bd. 44, 1908. — Kühn, W., Untersuchungen über die Einwirkung der Kastration auf die Hypophyse bei Pferden. I.-Diss. Bern 1910. — Mandl und Bürger, Die biologische Bedeutung der Eierstöcke nach Entfernung der Gebärmutter. Leipzig und Wien 1907. — Marassini und Luciani, Sui reperti ottenuti nell' ipofisi ed in altri organi glandulari degli animali castrati. Rivista di fisica ... di Pavia 1911. — Parhon und Goldstein, Les secretions internes. Paris 1909. — Rössle, 1. Hypertrophie und Organkorrelation. Münch. med. Wschr. 1908, Nr. 8. 2. Über die Hypophyse nach Kastration. Sitzungsbericht d. naturwissenschaftl.-med. Gesellsch. zu Jena. Ref. Münch. med. Wschr. 1913, Nr. 17. — Saenger, Zwei Fälle von abnormer Laktation. Ref. Münch. med. Wschr. 1912, S. 2139. — Schönmann, Hypophysis und Thyreoidea. Virch. Arch. Bd. 189, 1892. — Seitz, L., Innere Sekretion und Schwangerschaft. Leipzig, A. Barth, 1913. — Tandler und Groß, Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere. Berlin, Springer, 1913. — Zuckermann, H., Über einen Hypophysenbefund bei Schilddrüsenaplasie. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 14, 1913.

#### Erklärung der Abbildungen auf Taf. IV.

- A. Heterotopie von eosinophilen Zellen in Nestern der vordersten und obersten Teile des Hypophysenlappens. Aus der Hypophyse einer 40 jährigen Frau, gestorben 3 Jahre nach Totalexstirpation des Uterus samt Adnexen. Vergrößerung Zeiss A 4 (etwa 110 fach).
- B. Starke Ausbildung der eosinophilen Zellen nach Kastration. Aus der Hypophyse eines Weibes, 3½ Monate nach der Kastration. Neben saftig roten „ausgewachsenen“ Eosinophilen zahlreiche kleinere, nach Art der Hauptzellen unscharf begrenzte, aber hellrosa eosinophile Elemente. Dieses Bild ist in typischen Fällen durch den ganzen Vorderlappen ausgeprägt. Vergrößerung Zeiss D 4 (ungefähr 465 fach).

### XVII.

## Über anatomische Veränderungen im Herzen bei akuter und chronischer Alkoholvergiftung.

(Aus der inneren Universitätsklinik im Kindlein Jesu-Hospital in Warschau.)

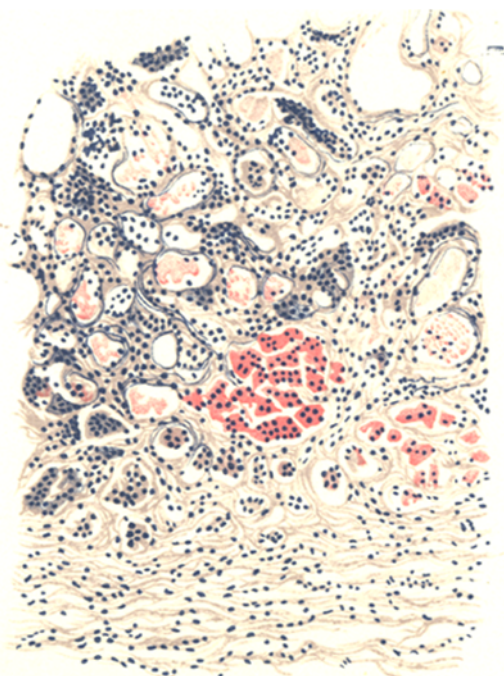
Von

Dr. C. v. Otto, g. ordinir. Arzt der Klinik<sup>1)</sup>.

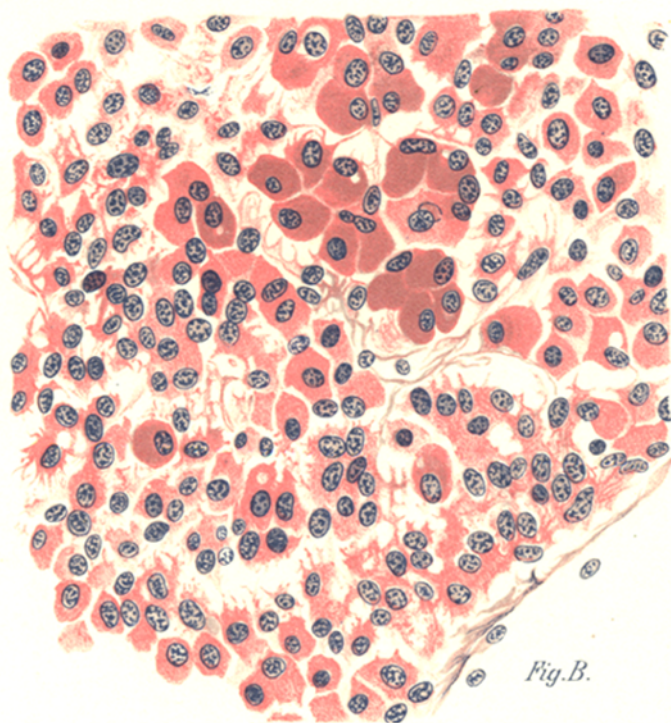
(Hierzu 5 Textfiguren.)

Das Nikotin und der Alkohol sind die zwei stärksten Gifte, mit welchen der Mensch seinen Organismus ständig schädigt.

<sup>1)</sup> Prof. Ignatowski hat an der Abfassung dieser Arbeit gar keinen Anteil gehabt.



*Fig. A.*



*Fig. B.*