

(Aus dem Laboratorium für allgemeine und experimentelle Pathologie der Ssaratower Universität [Vorstand: Prof. A. A. Bogomoletz].)

## Zur Frage der funktionellen Beziehungen zwischen dem Drüsengewebe des Ovarium und der Nebennierenrinde.

Von

Dr. M. G. Sserdjukoff,

Assistent der gynäkol. Universitätsklinik in Ssaratow (Rußland).

(Eingegangen am 3. November 1921.)

### Vorläufige Mitteilung.

Ungeachtet dessen, daß schon eine ganze Reihe von Forschern, wie Eppinger, Falta, Ruedinger u. a. das Schema der gegenseitigen Beziehungen der Organe des hormonopoetischen Systems zu fixieren bestrebt waren, bleiben doch viele Punkte desselben bis heute noch in einer unbestimmten Beleuchtung oder voll von Widersprüchen.

In dieser ganzen, großen Frage interessierte uns die Klärung der Frage über das Bestehen einer physiologischen Beziehung zwischen dem Drüsengewebe des Eierstockes einerseits und der Nebennierenrinde andererseits.

Auf Veranlassung des Herrn Prof. Bogomoletz schritt ich an die Erforschung dieser Frage, wobei ich unter dessen Leitung eine Serie von Untersuchungen im Ssaratower Universitätslaboratorium ausführte.

Die Frage der intrasekretorischen Wechselbeziehungen dieser Organe war freilich schon von verschiedenen Gesichtspunkten aus behandelt worden, jedoch besitzen wir gegenwärtig, soweit ich es auf Grund der mir zur Verfügung stehenden Literatur beurteilen darf, keine positiven Untersuchungen, welche diese Beziehungen endgültig feststellen und weiterhin aber auch keine kategorischen Hinweise, die für das Fehlen dieser Beziehungen sprachen.

Prof. Podwysotskie sprach, die frappante Ähnlichkeit zwischen den Luteinzellen des wahren Corpus luteum und der Rindensubstanz der Nebenniere hervorhebend, die Vermutung aus, daß die Funktion des wahren Corpus luteum identisch mit der Rindenfunktion der Nebenniere sei.

Diese Vermutung wurde noch durch die Beobachtungen von Crecchio, Marchand an menschlichen Mißgeburten bestätigt, bei denen sie, im Anschluß an eine Eierstockatrophie, hypertrophische Neben-

nieren und noch Ergänzungsnebennieren in den Ligamenta lata nachwiesen.

Prof. Podwysotskie ging bei seiner Hypothese von dem Standpunkte aus, daß die Funktion des Corpus luteum mit der der Nebenniere, nur mit dem Unterschiede identisch aufzufassen sei, daß das erstere sich im weiblichen Organismus als ein zeitweilig funktionierendes Organ zur Erfüllung derjenigen Anforderungen, die an ihn von der reifenden Frucht gestellt werden, entwickelt und für die sich die Nebennieren als nicht genügend erweisen.

M. Wastin behauptet in seinem Vortrage in der Biologischen Gesellschaft in Paris im Jahre 1914, daß auf Grund seiner experimentellen Arbeiten an Kaninchen das Auftreten des Corpus luteum keinerlei Reaktion von seiten der Nebennieren hervorrufe. Auf diese Befunde hin zieht er im Gegensatz zur Mehrzahl der vor ihm experimentierenden Forscher den Schluß, daß die Hypertrophie der Nebennierenrinde während der Schwangerschaft nicht durch die Tätigkeit des Corpus luteum bedingt wird.

N. A. Below, der sich mit der allgemeinen physiologischen Bedeutung des Sekrets der „gelben Drüse“ und des Eierstockes im Haushalt des weiblichen Organismus beschäftigte, kam u. a. zu folgenden Schlußfolgerungen: Die Sekretion der gelben Drüse resp. des Corpus luteum ist nicht identisch mit der Sekretion des Eierstockes als solchen und der Nebenniere. Die Hypertrophie der Nebenniere zur Zeit der Schwangerschaft, gleichfalls auch der anderen Organe, erklärt er als eine rein kompensatorische Erscheinung.

N. K. Nejolow, der die Frage der Beziehungen des Ovarium zu den übrigen Organen und Drüsen behandelte, kommt — auf Grund einer Literaturzusammenstellung — bezüglich der Beziehungen des Ovarium zur Nebenniere zur Schlußfassung, daß diese Organe und ihre Hormone Antagonisten sind, da das Hormon der Nebennierendrüse stark hypertensiv, das des Corpus luteum eine hypotensive Eigenschaft besitzt. Es wäre jedoch anzunehmen, daß der Grund zu einer derartigen Schlußfolgerung in einer nicht ganz richtigen Vorstellung über die Identität der physiologischen Eigenschaften der Rinden- und Marksubstanz der Nebenniere zu suchen sei.

Eine Reihe anderer Autoren, wie Juiesse, Cosra, Marassini, Stork, Haberer, Neusser, Wiesel u. a., weisen ausdrücklich auf eine Vergrößerung der Nebenniere während der Schwangerschaft hin. Die von diesen Autoren in der Nebenniere während der Schwangerschaft beobachteten hypertrophischen Prozesse hatten eine verschiedenartige Lokalisation.

Einige Autoren beobachteten eine Vergrößerung der Zona reticularis, andere der Zona fasciculatae, wieder andere sahen gleichzeitig eine Vergrößerung der Markschicht.

W. Kolde fand, daß die Vergrößerung der Nebenniere bei der Schwangerschaft wirklich vor sich geht, und zwar auf Rechnung einer Verdickung der Rindenschicht und aller Abschnitte derselben, jedoch hat er eine solche Erscheinung nicht bei allen Tierarten beobachtet und beim Menschen fehlt sie seiner Meinung nach überhaupt.

Bogomoletz weist (in seiner Dissertation) auf eine Hypersekretion von Lipoiden der Nebennierenrinde bei der Schwangerschaft hin.

Gottschau dagegen fand, daß die Nebennieren der trächtigen Kaninchen von geringerer Größe waren als die bei nichtträchtigen.

Sselinow, der diese Frage an Nebennieren trächtiger Kaninchen studierte, gelang es festzustellen, daß zu bestimmten Schwangerschaftsperioden eine intensivere Tätigkeit der Nebenniere stattfinde, die aber am Schlusse der Schwangerschaft den Erscheinungen einer akut einsetzenden Regeneration Platz macht.

So gehen mithin die bisher erhaltenen Resultate bezüglich der gegenseitigen Beziehungen des Ovarium und der Nebenniere zur Zeit der Gravidität weit auseinander und zeichnen sich auch die diesbezüglichen Schlußfolgerungen nicht durch eine besondere Bestimmtheit aus.

Ciaccio, Schenk, Kaineri und Fedossejeff konstatierten nach der Kastration eine positive Vergrößerung der Nebennieren auf Rechnung der verschiedenen Abschnitte der Rindenschicht.

Ciaccio beobachtete ein Verschwinden dieser Hypertrophie sogleich nach einer Eingabe von Eierstockextrakten.

Nagel bestreitet den Einfluß der Kastration auf eine Vergrößerung der Nebennieren.

Marossini fand, daß eine Vergrößerung der Nebennieren in Verbindung mit der Kastration nur eine zeitweilige Erscheinung sei.

Okinschitz gelang es nicht, eine funktionelle Beziehung zwischen den Ovarien und der Rindenschicht der Nebenniere festzustellen, da sowohl nach der Kastration wie auch bei der Kastration mit nachfolgenden Eingaben des einen oder anderen Hormon des Ovarium, die makro- und mikroskopischen Veränderungen äußerst unbeständig und auch nicht charakteristisch waren.

Die Rindenschicht der Nebennieren wird gegenwärtig (Bogomoletz, Dogel, Zagler, Zevort, Moltschanow, Otfried, Fellner) als der Hauptherd für die Bildung der im Blute zirkulierenden lipoiden Substanz betrachtet; einige der erwähnten Autoren nehmen an, daß diese im Organismus zum Unschädlichmachen der sowohl endogen wie auch exogen angenommenen Gifte dient.

Die Untersuchungen von Chaxford, Garochen, Grigotti fanden im Corpus luteum einen reichen Inhalt von lipoider Substanz, aus diesem Grunde kann aus der Ähnlichkeit der Substanz der Nebennierenrinde

und der des Corpus luteum geschlossen werden, daß die Nebennieren und Ovarien sich auch bezüglich ihrer Charaktertätigkeit nahestehen.

Auf Grund der gegenwärtigen Forschungsresultate muß eine jede Nebenniere als eine komplizierte Drüse mit innerer Sekretion betrachtet werden, da die Glandula suprarenalis aus zwei, sowohl in genetischer wie funktioneller Beziehung, völlig selbständigen Abschnitten besteht.

Die Rindenschicht der Nebenniere betreffend herrscht die Ansicht vor, daß diese als eine Drüse mit negativer innerer Sekretion aufzufassen ist, d. h. sie zu der Gruppe der sog. neutralisierenden Drüsen zu zählen ist.

Die Veränderungen in den Nebennieren während der Schwangerschaft betrachtet Okinschitz als eine Reaktion, auf die Anhäufung von Placentarprodukten im Organismus.

Wenn wir eine Parallele der gegenseitigen Beziehungen der innersekretorischen Tätigkeit der Nebennieren und des Ovarium ziehen, so müssen wir unbedingt im Auge behalten, daß das Ovarium, gleich der Nebenniere, ebenfalls eine komplizierte Drüse ist, die aus mehreren Abteilfollikeln besteht, dem Corpus luteum und der interstitiellen Drüse.

Bezüglich der Frage der innersekretorischen Funktion des Eierstockes herrschen gegenwärtig vier Ansichten, die den verschiedenen Abteilungen des Ovariums die Arbeit zuschreiben.

Born, Doels, Fraenkel, Solly, Loeb u. a. nehmen mit Bestimmtheit an, daß das Corpus luteum als Drüse mit innersekretorischer Funktion den Hauptanteil an dieser Tätigkeit des Ovarium auf sich nimmt.

Die französischen Forscher, wie Limon, Boon, Anzel, behaupten, daß die innere Sekretion des Ovarium vom interstitiellen Gewebe, welches aus epitheloiden Zellen besteht und deshalb auch interstitielle Drüse genannt wird, erfüllt wird.

Buruca schreibt die innersekretorische Leistung dem follikulären Apparate zu.

Okinschitz stellt eine neue Theorie auf, nach welcher das Drüsengewebe des Ovarium, welches die innere Sekretion verrichtet, die Zellen der Cumuli oophori sind. Der unzweifelhaft epitheliale Ursprung dieser Zellen und ihr Vorhandensein von den ersten Tagen des intrauterinen Lebens an bis zum Klimakterium müssen, nach der Meinung dieses Autors, als Beweis seiner Theorie dienen.

Fedossejeff, der sich mit der Hypertrophie der Nebennieren nach der Exstirpation der Ovarien beschäftigte, kam auf Grund seiner Experimente an Hunden, die sich von 2 Wochen bis etwas mehr als 9 Monate ausdehnten, zu folgenden Schlüssen:

1. Die physiologische Beziehung zwischen dem Ovarium und der Nebenniere ist positiv bestätigt.

2. Bei einem Arbeitsausfall der Ovarien vergrößern sich die Nebennieren infolge einer Organhyperplasie.
3. Sowohl das Stroma wie auch das Parenchym des Organs sind der Hyperplasie unterworfen.
4. Von den parenchymatösen Elementen hyperplasieren die Zellen der Rindensubstanz, und zwar die faszikuläre und glomeruläre Schicht.
5. Die Marksubstanz und Reticularschicht nehmen keinen Anteil an der Hyperplasie der Rinde. Im Gegenteil, es ist sogar eine Kompression und eine gewisse Atrophie derselben auf Rechnung einer Wucherung der faszikulären Schicht zu konstatieren.

Fedossejeff war allem Anscheine nach mit der Arbeit von Bogomoletz über den mikroskopischen Bau und die physiologische Bedeutung der Nebennierendrüse im gesunden und kranken Organismus, in der hingewiesen wurde, daß die in der Histologie angenommene Teilung in eine Zona glomerulosa fasciculata und reticularis nicht der physiologischen Bedeutung ihrer parenchymen Elemente entspricht, nicht bekannt.

Die Parenchymzellen aller drei Rindenabschnitte präsentieren nur die verschiedenen Stadien ein und derselben Drüsenelemente. Morphologisch dokumentiert sich dieser Prozeß in einer Reihe Übergangsformen von der Hauptzelle bis zur delomorphen Zelle. Das Parenchym der inneren Schichten der Rindensubstanz selbst hat gewöhnlich einen atrofischen Charakter.

Die in den Drüsenzellen der Nebennierenrinde aufgefondene lipoide Substanz muß als das Sekret der Rindensubstanz betrachtet werden.

Fedossejeff bezeichnet also als eine Hyperplasie der Zonae fasciculatae der Nebennieren, die sich in einer Verbreiterung dieser Schicht auf Rechnung der Zonae glomerulosae und in einer räumlichen Vergrößerung der Parenchymelemente äußert, den Prozeß, welcher gegenwärtig als eine intensivere sekretorische Tätigkeit der Rindensubstanz, der von Bogomoletz eingehend beschrieben wurde, behandelt wird.

In Anbetracht dieser Auseinandersetzung, ferner noch auf Grund der von uns nach einer ganzen Reihe von Experimenten erhaltenen Resultate halten wir uns berechtigt die Behauptung aufzustellen, daß die physiologische Beziehung — außer der morphologischen Ähnlichkeit der Zellen der Nebennierenrinde mit den Zellen des Corpus luteum und der der interstitiellen Drüse — auf einen spezifischen Prozeß innersekretorischen Charakters, der im Protoplasma dieser Zellen sich abspielt, vor sich geht.

Bezüglich der Existenz des Corpus luteum und der interstitiellen Drüse, so ist eine solche unzweifelhaft — den erwähnten Untersuchungen Simons, Anzels und Buins und in jüngster Zeit Wollhardts nach zu urteilen — vorhanden, ungeachtet dessen, daß Fraenkel

dieses bestreitet, und ist sie sowohl bei Tieren wie Menschen, ebenso wie das Corpus luteum, die Quelle der inneren Sekretion des Ovarium.

Der herrschenden Ansicht nach muß auf diese Drüse wie auf ein Organ, das in gewissen Fällen vikarierend das Corpus luteum vertritt, gesehen werden; besonders deutlich tritt diese Rolle der interstitiellen Drüse bei denjenigen Tieren hervor, deren Ovarien keine vollkommene und periodisch regelmäßige Ovulation haben.

Besonders deutlich ist die hervortretende Stellung der interstitiellen Drüse nach der Ansicht von Elemer Scipiades dort, wo das Corpus luteum nicht tätig ist, wie z. B. vor Eintritt der Pubertät, bei Röntgenisation u. a.

Wir haben unseren Experimenten eine kombinierte Störung der korrelativen Funktion der Nebennieren und Ovarien mit Hilfe verschiedener Variationen, indem wir die Funktion dieser Drüsen ansteigen, abschwächen und völlig ausschalten ließen, zugrunde gelegt.

Auf diesem Wege suchten wir die innersekretorische Abhängigkeit der Nebennierenrinde und des Drüsengewebes der Ovarien festzustellen.

Als Material zu diesen Experimenten benutzten wir trächtige und nichtträchtige Katzen.

Unsere Wahl fiel deshalb auf diese Tiergattung, weil nach der Meinung von Bogomoletz, der mit ihnen bei seiner Arbeit über die innere Sekretion der Nebennieren experimentierte, die Morphologie der innersekretorischen Prozesse der Katzen bei weitem hervorstechender auftritt als bei anderen Tierarten.

Die Experimente 1—5—6 bestanden in gleichzeitiger Exstirpation beider Ovarien und nachfolgender einzelner Ausschaltung der Funktion beider Nebennieren. Der Termin zwischen den Exstirpationen variierte zwischen 10—14 Tagen. Die erste Nebenniere wurde am 11. Tage nach der Kastration exstirpiert. Die Dauer eines jeden Experiments war von 18 bis 24 Tagen.

#### Nichtträchtiges Tier:

Indem wir auf diese Weise die sekretorische Tätigkeit der Ovarien ausgeschaltet hatten, erhielten wir in beiden Nebennieren verschiedene intensive, völlig positive Erscheinungen einer Hypersekretion der Rindensubstanz.

Die Experimente 1 und 6 zeichnen sich dadurch aus, daß in der linken ersten, gleich nach der Kastration entfernten Nebenniere, intensive Erscheinungen der Hypersekretion in den Rindenzellen, die völlig die oberen zwei Schichten einnahmen, erhalten wurden.

Die Zellen der Zona glomerulosa sind in ihrem Volumen stark vergrößert und die Grenzen zwischen ihnen ein wenig verschwommen. Die Zellen selbst sind in ihrem Volumen etwas vergrößert. Ein jedes

Gesichtsfeld des Präparates präsentiert sich als ein großmaschiges Netz, indem sich auf dem Hintergrund großer Vakuolen in Form von dunklen Knötchen, in Häufchen gruppierte Kerne mit an ihnen anliegendem, noch erhalten gebliebenem Protoplasma abheben. Letzteres ist gelockert, nicht gleichmäßig deutlich gekörnt, von grober Netzstruktur, hat Hohlräume und Substanzdefekte.

Solche Zellen sind häufig in Form von Konglomeraten oder einzelner Bezirke angeordnet, wo der intensivere Prozeß der inneren Sekretion besonders stark ausgeprägt ist.

Das Experiment 5 ergab ebensolche Erscheinungen einer Hyperfunktion der Nebennierenrinde, nur mit dem Unterschiede, daß sich dieser Prozeß in der Zona glomerulosa und Zona fasciculata der Nebennieren konzentrierte, die bei der Autopsie exstirpiert wurde, während diese Veränderungen an der Rinde der nach der Kastration exstirpierten Nebenniere weniger ausgeprägt waren.

Auf diese Weise gab die Kastration, als ein die Funktion der beiden Ovarien ausschaltendes Moment in unseren Experimenten, unzweifelhaft die Erscheinungen einer Hypersekretion der Nebennierenrinde. Eine besonders ausgesprochene Störung der gegenseitigen Funktion dieser Organe fällt auf das erste Moment.

Versuche 2, 3, 4 und 18. Dauer 2—8—14 Tage. Sie bestanden in einer Ausschaltung der Nebennierenfunktion. In den Experimenten 2, 3, 4 hatte diese Ausschaltung einen folgerichtigen Charakter auf Grund einer totalen (in zwei Momenten) Exstirpation.

Versuch 18. Die Nebennieren wurden von der Hauptmasse des sie umgebenden Gewebes abgelöst, mit dem Paquelin angebrannt und in loco gelassen.

Im 2. Versuche lebte das Versuchstier ohne Nebennieren 48 Stunden, im 3. und 18. = 24 Stunden, im 4. = 72 Stunden nach Schluß des Experiments.

Die Zeitdauer zwischen der Exstirpation der Nebennieren erstreckte sich von 7—10 Tagen. Alle Tiere waren trächtig.

Der 2. Versuch gab das Bild einer Hyperämie in den Capillaren und größeren Gefäßen des Stroma und Parenchym der Ovarien. Die interstitiellen Drüsenzellen sind in ihrem Umfange vergrößert. In diesen Zellen ist bedeutend mehr Protoplasma als in den Kontrollzellen. Das Protoplasma ist gelockert und färbt sich ungleichmäßig mit Eosin. Mit der Flemmingschen Lösung gelingt es eine die normale Grenze bei weitem überschreitende Menge von lipoider Substanz, in den Zellen angehäuft, nachzuweisen.

Der 3. Versuch ergab die Erscheinungen einer Hyperämie der Gefäße der Nebennierenrinde und der Markschicht der zuletzt exstirpierten Nebenniere. Der Hyperfunktionsprozeß ist besonders scharf in den Zellen

der Zona fasciculata ausgeprägt, welche sich in ihrem Umfange vergrößert hat, in einigen ist das Protoplasma fast eingeschmolzen, ungleichartig, aufgeschwemmt und zur Kernperipherie gedrängt.

In den beiden Ovarien ist der Prozeß der Gefäßhyperämie und der Hypersekretion in den epithelioiden Zellen der interstitiellen Drüse bedeutend deutlicher und intensiver ausgeprägt als in den vorhergehenden Experimenten. Der Kern unverändert. Das Protoplasma gelockert, vakuolisiert, ungleichartig und hat kleinmaschige Struktur. Der 4. Versuch gab noch stärkere Kontrastveränderungen im Protoplasma, analog den ersten beiden Versuchen.

Versuch 18. Gleichzeitige Funktionsunterbrechung beider Nebennieren ergab in den drüsigen interstitiellen Zellen dieselben Erscheinungen der Hypersekretion und Hyperämie der kleinen und größeren Gefäße, jedoch waren diese Prozesse hier nicht so prägnant wie in den Versuchen mit der langsamen allmählichen Ausschaltung der Nebennieren.

In den angesengten Nebennieren ausgebreitete Blutungen, sowohl in der Mark- wie auch Rindensubstanz und Nekrose der Parenchymelemente an den mit dem Paquelin in Berührung gekommenen Stellen der Drüse.

Auf diese Weise erhielten wir in allen Versuchen dieser Richtung völlig gleichartige Veränderungen im Sinne der Hypersekretion des Drüsenteils der Ovarien. Die Wachstumsvergrößerung der Zellen des Corpus luteum der interstitiellen Drüse, die für die intensivere Sekretion charakteristische Veränderungen des Protoplasma und der Gefäße die von einer erhöhten Arbeitsleistung der Ovarien zeigen.

Die Versuche 7 und 8 bestanden in einer parallelen Funktionsstörung der Ovarien und Nebennieren. Die Versuche hatten eine Dauer von 13–14 Tagen. In beiden Fällen gingen die Versuchstiere nach 24 Stunden nach Schluß des Versuches zugrunde. Dem Plane gemäß wurden zuerst die linken Nebennieren und Ovarien entfernt. Nach 11 Tagen die zweite rechte Nebenniere. Bei der Autopsie wurde das zurückgelassene rechte Ovarium entfernt. In beiden Versuchen wurden identische Resultate erhalten.

In der später entfernten Nebenniere wurden deutliche Anzeichen einer Hyperfunktion und eines intensiveren sekretorischen Prozesses der Zona glomerulosa und Zona fasciculata beobachtet, in denen die Zellen und das Protoplasma die oben beschriebenen charakteristischen Veränderungen annahmen.

In den Ovarien, die ihre Funktionen nicht mehr im Kontakt mit den Nebennieren verrichten mußten, wurden bei der Autopsie positive Steigerungen der innersekretorischen Prozesse nachgewiesen. Im Parenchym und Stroma dieses Organs ist eine bedeutende Blutüberfüllung,

sowohl der Capillaren wie der der größeren Gefäße, zu finden. In den Zellen der interstitiellen Drüse sind die Capillaren durch eine Anhäufung von roten Blutkörperchen gefüllt und dilatiert. Die Zellen der interstitiellen Drüse sind in ihrem Volumen vergrößert, das Protoplasma ausgezogen und gelockert. In ihm sind mit lipoider Substanz angefüllte Vakuolen zu sehen; es ist ungleichartig, von kleinmaschiger Struktur und färbt sich mit Eosin nicht gleichmäßig. Die Kerne sind gewöhnlich unverändert, befinden sich aber näher zur Peripherie der Zellen und kann zuweilen in ihnen eine Piknose beobachtet werden.

Versuche 10 und 13. Dauer je 18 Tage. Sie bestanden in einer Erforschung innersekretorischer Tätigkeit der Ovarien beim Vorhandensein beider Nebennieren unter dem Einfluß von Pilocarpin.

Die Tiere waren nicht trächtig.

Zuerst wurde das Kontrollovarium entfernt. Nach 10—18 Tagen wurde 0,02 Pilocarpin injiziert.

Zwei Stunden nach der Injektion wurde das Tier mit Chloroform getötet. Die Veränderungen in den Nebennieren sind identisch mit denen, die so ausführlich in der Dissertation von Bogomoletz beschrieben sind.

In den Ovarien sind in diesen Fällen eine Vermehrung des Blutgehaltes, sowohl in den kleineren wie größeren Gefäßen des Parenchyms zu beobachten. Die epitheloiden Zellen der interstitiellen Drüse sind nicht besonders vergrößert, besonders im Vergleich mit den Veränderungen ähnlicher Zellen in den Versuchen 2, 3, 4, 7, 8. Der in ihnen befindliche Inhalt von lipoidem Sekret präsentiert keine besonderen Veränderungen.

Versuche 14, 15, 17, 23. Dauer 2 Tage für jeden Versuch. In 15, 17, 23 sind die Tiere trächtig, in 14 nicht trächtig.

Die Versuche bestanden in einer gleichzeitigen Exstirpation beider Nebennieren und des Ovariums unter Zurücklassung des anderen und nachfolgender Pilocarpinisation. In allen Fällen gingen die Tiere einen Tag nach Schluß des Versuches zugrunde.

Im Versuche 14 erhielten wir die Erscheinungen einer bedeutenden Hyperämie und Volumvergrößerung der Zellen der interstitiellen Drüse mit den charakteristischen, oben beschriebenen Protoplasmaveränderungen.

In den Versuchen 15, 17, 23 wird in den Nebennieren eine Steigerung des Prozesses der inneren Sekretion und eine Vermehrung der lipoiden Substanz in den Zellen der Zona glomerulosa und fasciculata beobachtet. In den Zellen werden die Veränderungen beobachtet, welche von Bogomoletz festgestellt wurden (s. oben).

Die Zellen des Corpus luteum verum, besonders in den Versuchen 15 bis 17 sind morphologisch äußerst ähnlich den Zellen der Nebennieren-

rine, sie sind teils von ovaler, teils von runder, polygonaler Form mit großen sich stark färbenden Kernen. In diesen Drüsenzellen des wahren Corpus luteum verum erhielten wir außerordentlich ausgeprägte und charakteristische Veränderungen. Das Protoplasma ist überall stark gelockert, ungleichartig vakuolisiert. Stellenweise gibt es im Protoplasma ungemein große Vakuolen, die mit lipoidem Sekret angefüllt sind. Kerne an der Zellperipherie. Nicht selten in ihnen eine schwach ausgeprägte Pyknose. Hyperämie. Bei der parallelen Osmierung der Kontroll- und Versuchsovarien und gleichfalls bei der Färbung mit Nilblausulfat zeigte sich in den Zellen des Versuchscorpus luteum eine bedeutende Menge von Lipoidsubstanzgehalt.

Die Zellen der interstitiellen Drüse zeigen in allen Versuchen dieser Variation Veränderungen analog den Zellen des Corpus luteum, nur in einem weniger intensivem Grade. Die Bearbeitung mit Osmiumsäure läßt in ihnen lipoides Sekret in den Protoplasmavakuolen feststellen.

In diese Gruppe können die Versuche 19—20 gezählt werden; in beiden Fällen waren die Tiere trächtig. In diesen Versuchen war nur eine Modifikation hinzugekommen, die darin bestand, daß gleichzeitig mit der Exstirpation des Ovarium und der Nebenniere auf der anderen eine Ligatur angelegt wurde. Pilocarpin wurde nicht injiziert. Veränderungen wurden analog den beschriebenen gefunden.

Im Versuche 19, welcher 17 Tage dauerte, lebte das Tier nach Anlegung einer nicht festen Ligatur 15 Tage. Am 7. Tage fand eine Unterbrechung der Gravidität statt. Nach 10 Tagen wurde das Tier getötet.

In den Versuchsovarien und der Nebenniere gingen regressive Veränderungen atrophischen Charakters vor sich; es verschwand das Corpus luteum und in den Zellen der Nebennierenrinde trat ein Zustand sekretorischer Ruhe ein.

Versuche 27, 28. Dauer je 19 Tage. Im zweiten Versuche ist das Tier trächtig.

Die Versuche bestanden in einer Funktionsunterbrechung des Corpus luteum und einem nachfolgenden Ausschluß der Nebennieren und einer einzelnen völligen Exstirpation in Zwischenräumen von 3, 7, 9 Tagen.

Die Corpora lutea wurden in Kontroll- und Versuchsovarien mit dem Paquelin kauterisiert. Im ersten Falle ging das Tier nach 2 Tagen zugrunde, im zweiten nach 24 Stunden nach Schluß des Versuches. In beiden Fällen wurde eine parallele Steigerung des innersekretorischen Prozesses erhalten, einerseits in der Rinde der Nebennieren in der Zona glomerulosa und fasciculata, andererseits in den restierenden unbedeutenden einzelnen Zellen des Corpus luteum, besonders aber prägnant war der Prozeß in den Zellen der interstitiellen Drüse, so

intensiv ausgesprochen wie im Versuche 27, wo sich im Protoplasma ein völlig gleichartiger, von mir in den Versuchen 13, 14, 17, 23 beschriebener Prozeß entwickelte, der typisch an das Bild erinnert, wie es, für den Prozeß der inneren Sekretion in der Nebennierenrinde festgestellt, von Bogomoletz erhalten wurde.

Die übrigen Versuche, die ihrem Wesen nach verschiedene Stufen der Feststellung der funktionellen Wechselbeziehungen der Nebennierenrinde und des Parenchys der Ovarien darstellen, will ich, wie gleichfalls auch die Literatur und Zeichnungen, nicht in dieser vorläufigen Mitteilung hereinbringen. Auch berühre ich nicht in dieser Arbeit die Wechselbeziehungen der Nebennierenrinde und des follikulären Apparates, da zur Feststellung derselben eine besondere Methodik erforderlich ist.

#### Schlußfolgerungen.

1. Zwischen der sekretorischen Funktion der Nebennierenrinde, des Parenchys, des Corpus luteum und der interstitiellen Drüse des Ovariums besteht eine funktionelle Abhängigkeit.
2. Diese funktionelle Beziehung dokumentiert sich in Veränderungen in den Zellen sekretorischen Charakters, welche auf Grund dieser Experimente eine vicariierende Rolle zwischen diesen drei Drüsen spielen.
3. Für den Funktionssynergismus der Nebennierenrinde, des Parenchys der interstitiellen Drüse und des Corpus luteum spricht der lipoide Charakter ihres Sekretes.
4. Die Produktion des lipoiden Sekretes steigert sich in den Nebennieren, bei einer sekretorischen Funktionsstörung der interstitiellen Drüse des Corpus luteum und umgekehrt.
5. Infolge der großen und verschiedenartigen Bedeutung, die die heutige Physiologie den Lipoiden in den biochemischen Prozessen zuschreibt, sind weitere Untersuchungen über die physiologische Bedeutung des lipoiden Sekretes der Nebennierenrinde, der interstitiellen Drüse, der des Ovarium und Corpus luteum sehr wünschenswert, da die von einigen Autoren ausgesprochene Ansicht über die negative Sekretion der Nebennierenrinde, über die antitoxische Eigenheit der Rinde usw. unzweifelhaft einer Kontrolle bedarf, einer faktischen Begründung, und die ganze Frage noch einer besonderen Bearbeitung.