

(Aus dem Biochemischen Institut der McGill-Universität, Montreal, Kanada
[Vorstand: Prof. Dr. J. B. Collip].)

Beiträge zur Kenntnis der Physiologie des Gehirnanhanges.

Von

J. B. Collip, H. Selye und D. L. Thomson.

Mit 13 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 12. April 1933.)

Inhaltsübersicht.

- I. Einleitung.
- II. Operationstechnik.
- III. Einfluß des Gehirnanhanges auf das allgemeine Körperwachstum.
- IV. Einfluß des Gehirnanhanges auf die Schilddrüse.
- V. Einfluß des Gehirnanhanges auf den Eierstock.
- VI. Einfluß des Gehirnanhanges auf den Hoden.
- VII. Einfluß des Gehirnanhanges auf die Nebenniere.
- VIII. Bedeutung des Gehirnanhanges während der Schwangerschaft.
- IX. Bedeutung des Gehirnanhanges für die Lactation.
- X. Zusammenfassung.

I. Einleitung.

Die Physiologie der Hypophyse ist, trotz der zahlreichen Untersuchungen, die, besonders in den letzten 10 Jahren, sich mit diesem Gegenstand befaßt haben, noch immer sehr wenig bekannt. Die Ursache hierfür ist erstens, daß der Gehirnanhang ein sehr kompliziertes Organ ist, das eine ganze Reihe von Hormonen produziert, mittels welcher er verschiedene andere Blutdrüsen beeinflusst, so daß ihm gewissermaßen eine zentrale Stellung im endokrinen System zugeschrieben werden muß. Eine zweite Schwierigkeit bei der Erforschung der Physiologie des Gehirnanhanges ist durch seine anatomische Lage bedingt, die den Zugang zu diesem Organ sehr erschwert, und die Entfernung der Hypophyse im Vergleich zur Entfernung anderer Blutdrüsen äußerst schwer macht. Da ferner die Extrakte, die aus den Hypophysen verschiedener Tierarten mit der gleichen Methode gewonnen werden, nicht die gleichen Wirkungen entfalten und man gute Gründe hat, eine gewisse Artspezifität der Hypophysenhormone anzunehmen, ist es nicht zulässig, die Ergebnisse, die verschiedene Forscher an verschiedenen Tierarten erhielten, ohne weiteres als allgemeingültig zu betrachten. Aus diesen Gründen erschien es uns

lohnend, eine einfache Methode auszuarbeiten, mit deren Hilfe die Entfernung der Hypophyse bei einem unserer bestbekannten Laboratoriumstiere, der weißen Ratte, leicht möglich wird. Nachdem uns das gelungen war, haben wir erstens an einem sehr großen und einheitlichen Tiermaterial die Ausfallserscheinungen studieren können, die nach Entfernung dieser Drüse in den verschiedensten Zuständen (vor und nach der Geschlechtsreife, während der Schwangerschaft, während der Lactation usw.) auftreten, zweitens hatten wir ein Testobjekt, an dem wir erproben konnten, inwiefern verschiedene Hypophysenauszüge die Funktion der fehlenden Drüse ersetzen können. In der vorliegenden Arbeit möchten wir vor allem über die physiologischen und morphologischen Ergebnisse dieser Untersuchungen berichten, während wir über die Einzelheiten der Darstellung der verwendeten Hypophysenextrakte und deren chemische Eigenschaften an anderem Orte berichten werden³¹.

II. Operationstechnik.

*Smith*¹, *Kojama*²¹, *Thompson*²², sowie *Wehefritz* und *Gierhake*²³ haben Methoden zur operativen Entfernung bzw. Zerstörung der Hypophyse bei der Ratte angegeben. Wir haben diese Methoden ausprobiert und gefunden, daß ihre technische Ausführung besonders bei jungen, kleinen Tieren äußerst schwierig ist. *Kojama* entfernt die Hypophyse durch den Meatus acusticus, wobei man vollkommen im Dunklen arbeitet, ohne die Drüse sehen zu können. *Smith* öffnet den Pharynx, was die Aspiration von Schleim und Blut in die Lunge und die Verunreinigung der Wunde mit Speiseresten zur Folge hat. *Thompson* unterläßt es, den Pharynx zu eröffnen, da er aber, ebenso wie *Smith*, die Schädelbasis von unten her eröffnet und hierbei die Trachea weit zur Seite schieben muß, werden die Tiere ständig asphyktisch, so daß man die Operation oft unterbrechen muß, um den Luftweg durch Reposition der Trachea freizugeben. Um all diese Schwierigkeiten zu umgehen, sind wir folgendermaßen vorgegangen:

Das Tier wird in Rückenlage auf einem Rattenbrett fixiert und mit Äther narkotisiert. Die Operation wird unter dem Dissektionsmikroskop ausgeführt. Man führt von der Papilla submentalialis bis zum Jugulum einen medianen Hautschnitt. Die nun sichtbaren großen Speicheldrüsen werden jetzt in der Mittellinie stumpf freipräpariert und mittels Retraktoren zur Seite gehalten. Um den Luftzutritt während der Operation freizuhalten wird nun eine kleine Incision zwischen zwei Trachealknorpeln unterhalb der Schilddrüse ausgeführt und eine rechtwinkelig gebogene Kanüle in die Trachea eingeführt (s. Abb. 1). Die Narkose kann jetzt fern vom Operationsfeld am freien Ende der Kanüle gegeben werden. Mit feinen gebogenen Pinzetten wird jetzt der Musculus digastricus und Nervus hypoglossus rechts vom Kehlkopf freipräpariert

und zur Seite geschoben, während man den Pharynx gegen die Mittellinie verschiebt, um zur Schädelbasis zu gelangen. An der Schädelbasis sucht man vor allem den rechten Processus pterygoideus auf, der stark hervorsteht und leicht zu finden ist. Caudal vom selben wird der Pharynx von der Schädelbasis abpräpariert. Quer durch die nun freigelegte Knochenfläche zieht eine bläuliche Linie, die der Synchondrosis spheno-occipitalis entspricht. Um Blutungen aus dem Sinus cavernosus zu vermeiden ist es am besten, den Knochen genau in der Mittellinie kranial von dieser Synchondrose zu eröffnen. Die Weichteile werden hierbei mittels zweier gebogener Pinzetten von einem Assistenten zur Seite gehalten. Zur Eröffnung der Schädelhöhle eignet sich ein Zahnbohrer, wie er von Zahnärzten zum Plombieren benutzt wird, besonders gut, weil der durch dieses Instrument gebildete Knochenstaub die Knochenvenen verstopft und Blutungen aus denselben verhindert. Nachdem auf diese

Weise ein rundes Loch in den Knochen gebohrt worden ist, bleibt gewöhnlich das innere Periost noch erhalten, da es infolge seiner Elastizität dem Bohrer ausweicht. Diese Membran wird mit einer Nadel aufgeschlitzt und nun liegt die Hypophyse als rosenrote glänzende Halbkugel frei. Ebenso wie *Smith* haben wir es vorteilhaft gefunden, dieselbe mittels einer Glaskanüle auszusaugen, da es schwierig ist, sie mit Pinzetten aus der Tiefe hervorzuholen. Die Glaskanüle, die wir hierzu benutzten, ist rechtwinklig gebogen und mittels Gummirohr mit einer Wasserstrahlpumpe verbunden. Wenn die Operation technisch richtig ausgeführt wird, so verliert das Tier keinen Tropfen Blut und der Eingriff dauert nicht länger als 5 Min. Bei sehr kleinen Tieren sind Blutungen häufiger, sie können aber ausnahmslos mit Wattebäuschen beherrscht

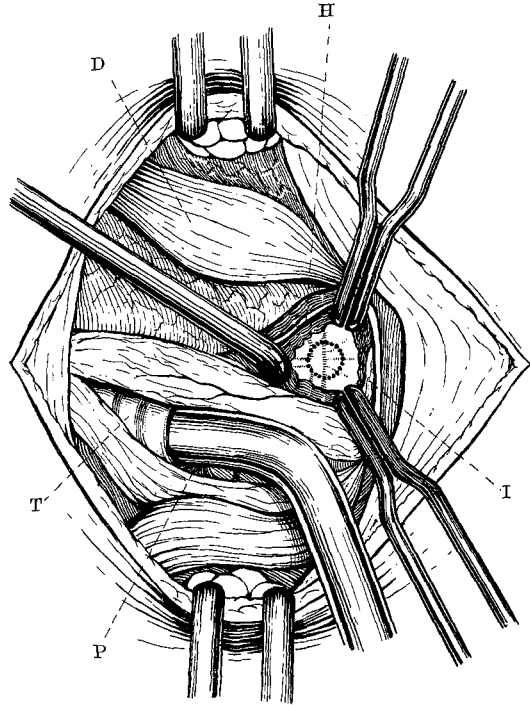


Abb. 1. Übersichtsbild des Operationsfeldes: die Durchbohrungsstelle ist als punktierter Kreis um den Synchondrosis angedeutet. *D* Musculus digastricus; *H* Nervus hypoglossus; *I* Isthmus der Schilddrüse; *T* Trachea, in die die Glaskanüle eingeführt ist; *P* Pharynx.

werden. Die Tracheotomiewunde zu vernähen ist überflüssig, da sie von selbst verwächst. Muskeln werden während des ganzen Eingriffs nicht zerschnitten, sondern bloß verschoben, so daß sich auch eine Muskelnäht erübrigt und es völlig genügt, die Haut zu vernähen. Während der Operation verloren wir mit dieser Methode während der letzten 500 Operationen überhaupt niemals ein Tier, und die postoperative Mortalität war auch wesentlich niedriger als die der anderen Autoren, indem wir während der ersten paar Wochen kaum mehr als 20% unserer Tiere verloren. Es ist eine Tatsache, daß hypophysektomierte Tiere selten langlebiger sind, da sie gegen die verschiedensten Schädlichkeiten äußerst empfindlich sind. Todesfälle, die 3—4 Wochen oder sogar Monate nach der Operation, bei vollständig verheilten Wunden eintreten, müssen daher wohl ausschließlich dem Mangel an Hypophysenhormonen und nicht dem chirurgischen Eingriff zugeschrieben werden.

III. Einfluß des Gehirnanhangs auf das allgemeine Körperwachstum.

Es liegt außerhalb des Rahmens dieser Mitteilung, das Schrifttum über den Einfluß des Gehirnanhangs auf das allgemeine Körperwachstum ausführlich zu besprechen. Wir möchten bloß daran erinnern, daß hypophysektomierte Tiere nicht wachsen. Dies wurde für die Ratte von *P. E. Smith*¹ bestätigt und stimmt auch mit unseren Erfahrungen im allgemeinen überein, wir konnten jedoch zeigen³, daß sehr junge Ratten auch ohne Hypophyse eine Zeitlang weiterwachsen. Dies haben wir ganz regelmäßig bei solchen Ratten beobachtet, die zur Zeit der Hypophys-ektomie weniger als 40 g wogen. Solche Tiere können 20—30 g zunehmen, obwohl sie kein Hypophysengewebe und folglich kein Hypophysenwachstumshormon haben. Was die Erklärung dieser merkwürdigen Tatsache ist, wissen wir einstweilen noch nicht, wir fanden aber, daß ein derartiges Wachstum nur bei sehr jungen Tieren vorkommt, während größere Tiere nach Exstirpation der Hypophyse sofort ihr Wachstum einstellen und ständig dasselbe Gewicht haben, das sie zur Zeit der Hypophysektomie hatten. Derartige im Wachstum stillstehende Tiere benutzten wir als Testobjekt bei der Darstellung gereinigter Wachstumshormonpräparate aus Hypophysengewebe. Da wir über die chemische Darstellung und Konzentrierung der H.V.W.H.* aus der Drüse an anderem Orte berichteten, möchten wir uns hier damit begnügen festzustellen, daß es uns gelang, dieses Hormon in konzentrierter und gereinigter Form, frei von H.V.S.H.** und thyreotropem Hormon darzustellen. *Riddle*¹⁶, der alle bisher beschriebenen Hypophysenwachstumshormonextrakte auf ihre Reinheit geprüft hat, konnte zeigen, daß nur unser Präparat völlig frei von H.V.S.H. ist. Wir selbst haben diese Extrakte an hypophysektomierten Ratten geprüft und fanden, daß sie trotz ihrer großen

* Hypophysenvorderlappen-Wachstumshormon.

** Hypophysenvorderlappen-Sexualhormon.

wachstumsfördernden Wirkung ohne Einfluß auf die Atrophie der Schilddrüse, Nebennierenrinde, des Eierstocks und Hodens sind. Hypophys-ektomierte Tiere, die längere Zeit mit derartigen Extrakten behandelt wurden, wachsen normal, obwohl ihre Schilddrüse, Nebennierenrinde und Geschlechtsdrüse völlig atrophisch wird. Bei der Standardisierung von H.V.W.H.-Präparaten haben wir es vorteilhaft gefunden, Tiere von ungefähr 100 g zu verwenden, die etwa 2 Wochen zuvor hypophys-ektomiert wurden. Derartige Tiere zeigen schon nach 2—3tägiger Behandlung deutliches Wachstum, es ist aber sicherer, wenn man mit der Hormondarreichung längere Zeit fortfährt, bevor man ein Urteil über die Güte eines Präparates abgibt.

Als Einheit des Wachstumshormons betrachten wir diejenige Menge, die täglich — auf zwei Injektionen verteilt — gegeben werden muß, um das Gewicht einer etwa 100 g schweren hypophysektomierten Ratte binnen 15 Tagen um 15 g zu steigern.

Für jeden Test verwenden wir eine Gruppe von mindestens 6 Tieren. Wir haben dieses Wachstum von 15 g in 15 Tagen deshalb zur Bestimmung der Einheit verwendet, weil es das geringste Wachstum ist, das man, wenn es in einer Gruppe von 6 hypophysektomierten Ratten beobachtet wird, mit Sicherheit als Folge der Extraktwirkung bezeichnen kann. Es stellt bei weitem nicht das beste erreichbare Wachstum dar.

Es ist nicht vorteilhaft, dieselben Tiere nacheinander zur Testierung verschiedener Extrakte zu verwenden, da wir wiederholt beobachtet haben, daß Tiere, die mit verschiedenen Auszügen vorbehandelt wurden, weniger gut ansprechen als unvorbehandelte. Es scheint auch unvorteilhaft zu sein, die Behandlung auf längere Zeit abubrechen und wieder aufzunehmen.

IV. Einfluß des Gehirnanhanges auf die Schilddrüse.

Die Tatsache, daß man mit Hypophysenextrakten das Wachstum des Schilddrüsenepithels anregen kann, wurde erst von *Riddle* und *Flemion* bei der Taube²⁰, dann von unzähligen Autoren beim Meerschweinchen (*Löb* und *Bassett*⁴, *Janssen* und *Löser*⁵, *Junkmann* und *Schöller*⁶, *Aron*⁷ u. a.), sowie bei der Ratte und anderen Tieren (*Schittenhelm* und *Eisler*⁸) beobachtet. Da aber derartige Schilddrüsenhyperplasien beim Normaltier auch unter dem Einfluß verschiedener unspezifischer Reizkörper hervorgerufen werden konnten, wurde es von verschiedenen Forschern stark bezweifelt, daß es sich bei den obenerwähnten Hypophysenextrakten um die Wirkung eines spezifischen thyreotropen Hormons handelt. Dies wurde erst wesentlich später durch die Versuche von *Anderson* und *Collip*⁹ bewiesen, denen es gelungen ist, mit einem von ihnen hergestellten Hypophysenextrakt den Eintritt der Schilddrüsenatrophie bei der hypophysektomierten Ratte zu verhindern.

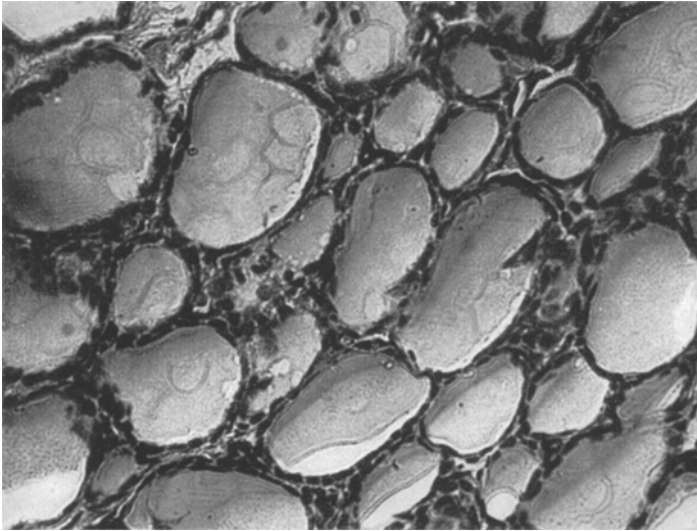


Abb. 2. Schilddrüse einer hypophysektomierten Ratte. Das Follikelepithel ist stark abgeflacht.

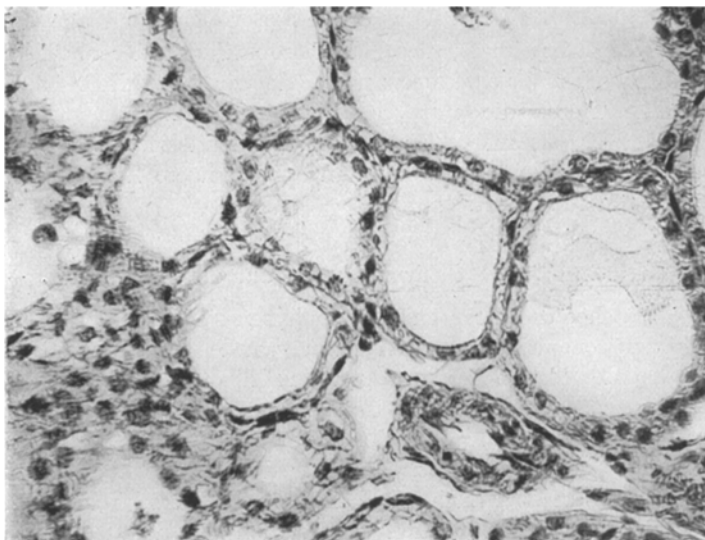


Abb. 3. Schilddrüse einer unvollkommen hypophysektomierten Ratte. Das Schilddrüsenepithel ist normal. Keine Atrophie.

Normalerweise tritt bekanntlich nach Hypophysekтомie bei der Ratte eine sehr ausgeprägte Schilddrüsenatrophie ein (Abb. 2 u. 3). Diese blieb in den obenerwähnten Versuchen aus, wenn die Tiere mit thyreotropen

Hypophysenextrakten behandelt wurden. Der Extrakt ist also imstande, die trophische Wirkung, die die Hypophyse auf die Schilddrüse ausübt, zu ersetzen.

Daß es sich bei dem thyreotropen Hormon um einen selbständigen Körper handelt, der weder mit dem H.V.S.H. noch mit dem H.V.W.H. identisch ist, konnten wir dadurch beweisen, daß wir mit dem von *Anderson* und *Collip* benutzten Extrakt weder das Wachstum noch das Ovarium der hypophysektomierten Ratte zu beeinflussen imstande waren. Ein weiterer Beweis hierfür ist, daß unsere hochaktiven Wachstums-extrakte auch unfähig waren, die Schilddrüsenatrophie bei der hypophysektomierten Ratte hintanzuhalten, ebenso erwies sich auch Prolan in dieser Beziehung als wirkungslos.

Es ist jedoch bemerkenswert, daß lang dauernde Prolanbehandlung bei sonst normalen jugendlichen Ratten zu einer starken Zunahme des Schilddrüsengewichtes mit Hypertrophie der Follikel epithelzellen führt.

So fanden wir in einer Versuchsreihe von 27 Tieren, bei denen im Alter von 4 Wochen die Behandlung begonnen wurde, und die 40 Tage lang täglich Prolan bekamen, am Ende des Versuches die Schilddrüse um 200—300 % schwerer als bei den gleich alten Kontrollen. Es ist erwähnenswert, daß diese Schilddrüsenvergrößerung nur bei Weibchen eintritt und der mittels Prolan erzielten Hypophysenvergrößerung (über die wir im nächsten Abschnitt ausführlicher berichten) parallel geht. Da dasselbe Prolanpräparat an und für sich beim hypophysektomierten Tier keine thyreotrope Wirkung entfaltet, muß sein Einfluß auf die Schilddrüse des Normaltieres als sekundär bezeichnet werden. Wir sind geneigt anzunehmen, daß das Prolan in letzterem Falle nur deshalb wirkt, weil es die Hormonproduktion in der Hypophyse anregt, eine Annahme, die auch in der Parallelität zwischen der mittels Prolan erzielten Gewichtszunahme der Hypophyse und der Schilddrüse eine gewisse Stütze erhält.

V. Einfluß des Gehirnanhanges auf den Eierstock.

Die Beziehungen zwischen Hypophyse und Eierstock stehen seit den Implantationsversuchen von *Zondek* und *Aschheim* in Deutschland, und *Smith* in Amerika, im Mittelpunkt des Interesses. Sowohl die Implantation von Hypophysengewebe als auch die Injektion von Schwangerenharn (Schwangerschaftsreaktion von *Aschheim* und *Zondek*) führt bei dem jugendlichen Nagerweibchen zu einer Entwicklung des Eierstocks, wie man sie sonst nur beim geschlechtsreifen Tiere findet. Es bilden sich sprungreife Follikel und Corpora lutea. Die Frage, ob Prolan, d. h. die wirksame Substanz aus dem Schwangerenharn, mit dem H.V.S.H. identisch ist oder nicht, ist heutzutage eine der meistumstrittenen Probleme der Endokrinologie. Wir erachteten es daher als lohnend, auf diese Frage im Rahmen unserer Untersuchungen näher einzugehen.

Vor allem wollten wir entscheiden, ob Prolan beim hypophysektomierten Tiere wirksam ist oder nicht. Im Schrifttum findet man derzeit nur spärliche Arbeiten, die sich mit dieser Frage beschäftigen und ihre Ergebnisse sind — wahrscheinlich infolge des unzureichenden Tiermaterials — widersprechend^{1, 12, 11, 2, 13}. Wegen der großen Wichtigkeit dieser Frage benutzten wir eine große Anzahl von Ratten (nahezu 100 Tiere) in verschiedenen Altersstufen zu diesem Versuch, über dessen

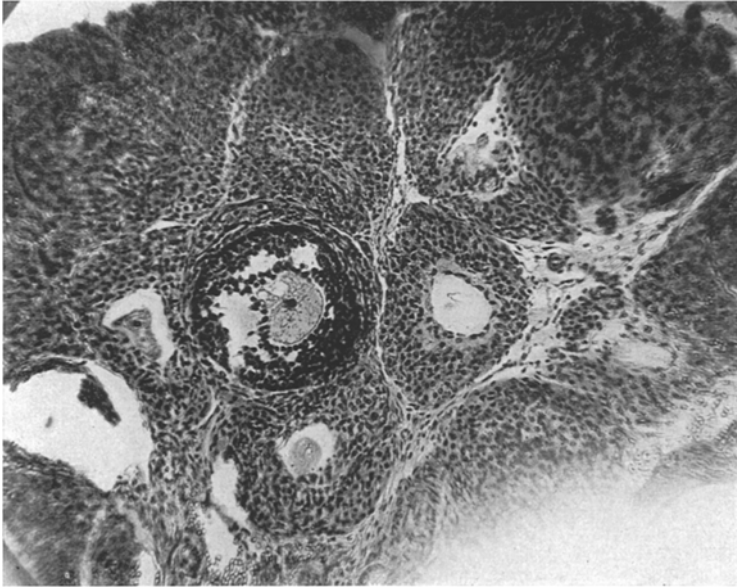


Abb. 4. Ovar einer hypophysektomierten, mit Prolan behandelten infantilen Ratte. Nur ein Follikel (links im Zentrum) ist normal, die anderen haben sich in thecale Corpora lutea umgewandelt.

Ergebnis wir schon in einer vorläufigen Mitteilung an anderer Stelle³ kurz berichtet haben. Diese Versuche zeigten, daß Prolan bei der hypophysektomierten Ratte niemals zur Bildung reifer Follikel oder Corpora lutea führt. Immerhin kann man nicht sagen, wie es *Evans* tat², daß dieses Hormon in Abwesenheit der Hypophyse völlig wirkungslos ist. Wir fanden nämlich in Übereinstimmung mit *Noguchi*¹¹, daß Prolan bei der hypophysektomierten Ratte besonders bei jugendlichen Tieren zu einer starken Luteinisierung der Thecazellen und gewöhnlich auch zu einem Daueroestrus führt (Abb. 4). Es ist bemerkenswert, daß diese Thecaluteinisierung bei präpuberalen Tieren in deren Ovarien, als mithin zur Zeit der Hypophysektomie noch keine Corpora lutea vorhanden waren, viel stärker ausgeprägt ist, als bei Weibchen, die zur Zeit der Operation bereits geschlechtsreif waren. Tiere, die knapp nach erreichter

Pubertät hypophysektomiert wurden und in deren Eierstock nur wenige Corpora lutea vorhanden sind, nehmen hierbei eine Mittelstellung ein. Dieses Verhalten konnten wir an mehr als 100 hypophysektomierten Rattenweibchen verschiedenen Alters beobachten.

Es ist bemerkenswert, daß diese Thecaluteinisierung, die bereits 1 Woche nach Versuchsbeginn deutlich ausgeprägt ist, trotz fortgesetzter Darreichung von Prolan nach einer gewissen Zeit (4—6 Wochen) wieder verschwindet. Diese Erscheinung dürfte aber kaum mit der Abwesenheit der Hypophyse in Zusammenhang gebracht werden, da es aus früheren Untersuchungen bekannt ist, daß auch die normale Ratte nach einer gewissen Zeit gegen Prolan unempfindlich wird (Collip, Thomson, McPhail und Williamson¹⁴, Zondek¹⁵).

Prolan wirkt also auch direkt in Abwesenheit der Hypophyse auf das Ovar ein, seine Wirkung ist jedoch unter diesen Umständen nicht dieselbe wie bei Tieren, deren Hypophyse intakt ist.

Falls Prolan wirklich nicht anderes wäre als H.V.S.H., wie so viele Autoren glauben, so müßten die aus der Hypophyse bereiteten gonadotropen Extrakte auch beim hypophysektomierten Tier ebenso wirken wie das aus dem Schwangerenurharn und aus Placenta hergestellte Prolan. Dies ist jedoch, wie wir sehen werden, nicht der Fall.

Eine Gruppe von 6 Ratten wurde am 21. Lebenstage, also zu einer Zeit, wo sie sicherlich noch nicht geschlechtsreif waren, hypophysektomiert und von dieser Zeit an täglich zweimal mit je $\frac{1}{2}$ ccm eines sauren Hypophysenextraktes injiziert, nach 34tägiger Behandlung wurden alle Tiere getötet. Bei der Sektion konnte festgestellt werden, daß, obwohl die Hypophysektomie in jedem Falle komplett war, die Ovarien nicht nur keine Verkleinerung zeigten, sondern wesentlich vergrößert waren (im Mittel 50 mg). Histologisch sah man, daß sich in diesen Ovarien zahlreiche Corpora lutea ausgebildet hatten.

Während Prolan bei der hypophysektomierten Ratte nur zu Luteinisierung von Thecazellen führt und niemals zur Reifung von Follikeln oder zu Corpora lutea-Bildung, wirkte das H.V.S.H., das aus der Hypophyse selbst gewonnen wird, beim hypophysektomierten Tiere ebenso wie beim normalen. D. h., es führt zur Follikelreifung und Bildung von Corpora lutea atretica.

In einer anderen Versuchsreihe wurden sechs hypophysektomierte Rattenweibchen zweimal täglich mit $\frac{1}{2}$ ccm desselben Hypophysenextraktes und gleichzeitig mit 50 Ratteneinheiten Prolan täglich injiziert. Obwohl die Tiere bereits nach 20 Tagen getötet wurden, waren ihre Ovarien noch größer als die der vorher erwähnten, nur mit dem Hypophysenextrakte behandelten Gruppe (im Mittel 62 mg). Histologisch zeigten sie nicht rein thecale Luteinisierung, sondern Follikelreifung und Bildung von atretischen Corpora lutea. Also dieselben Veränderungen, die Prolan beim nichthypophysektomierten Tiere hervorruft. Prolan und

der hier verwendete Hypophysenextrakt scheinen sich also gegenseitig zu ergänzen.

Eine derartige Ergänzung der Prolanwirkung haben wir mit den verschiedensten Hypophysenextrakten¹⁷ (auch mit solchen, die praktisch frei von H.V.S.H. waren) erzielen können. Es zeigte sich bei diesen Versuchen immer wieder, daß *bei der hypophysektomierten Ratte Prolan allein nur zu einer Luteinisierung von Thecazellen führt, während es bei gleichzeitiger Zufuhr von Hypophysenauszügen Follikelreifung und Corpora lutea-Bildung hervorruft.*

Evans² und seine Mitarbeiter nehmen an, daß Prolan an und für sich in Abwesenheit der Hypophyse vollkommen unwirksam ist, und daß es nur als Katalysator wirkt, indem es das Wachstumshormon der Hypophyse in H.V.S.H. umwandelt. Sie fanden bei gleichzeitiger Darreichung von H.V.W.H. und Prolan an normale Ratten eine Steigerung der Wirkung des letzteren. Diese Theorie haben wir an Hand unseres umfangreichen Tiermaterials nicht bestätigen können. *Wir fanden vielmehr, daß Prolan auch in Abwesenheit der Hypophyse, also direkt auf das Ovar einwirkt, daß aber seine Wirkung unter diesen Umständen eine abnorme ist (Thecaluteinisierung).*

Smith¹⁸, der eine kolossale Steigerung der Prolanwirkung bei der normalen (also nichthypophysektomierten) Ratte durch gleichzeitig verabreichte H.V.S.H.-haltige Hypophysenextrakte erzielen konnte, glaubt an einen Synergismus zwischen Prolan und dem echten H.V.S.H. Daß bei diesem Versuch im Hypophysenextrakt gerade das Sexualhormon für die Steigerung der Prolanwirkung verantwortlich ist, erachten wir als unbewiesen. Ebenso unbewiesen ist die Annahme Evans', der in seinem Extrakt das H.V.W.H. für die Erhöhung der Prolanwirkung verantwortlich macht. Es bleibt aber die Tatsache bestehen, daß in beiden Fällen die Prolanwirkung durch Hypophysenextrakte erhöht wird.

Unsere eigenen Versuche zeigen, daß Prolan direkt (in Abwesenheit der Hypophyse) keine Follikelreifung und Corpora lutea-Bildung im Ovar auslösen kann, wohl aber bei Anwesenheit von Hypophysengewebe oder bei gleichzeitiger Verabreichung von Hypophysenextrakten. *Dies zeigt deutlich, daß das Prolan durch einen von der Hypophyse kommenden Stoff ergänzt werden muß, um seine normale Wirkung entfalten zu können.* Da die Reindarstellung dieses Stoffes noch nicht gelungen ist, wollen wir davon Abstand nehmen, an Hand indirekter Beweise zu erörtern, ob es sich um einen eigenen von den bekannten Hypophysenhormonen verschiedenen Körper handelt oder nicht.

Wir folgern aus unseren Versuchen, daß Prolan und H.V.S.H. nicht identisch sind. Erst das Zusammentreten von Prolan und einer in der Hypophyse gebildeten Komplementärsubstanz ruft die volle H.V.S.H.-Wirkung hervor.

Wir möchten in diesem Zusammenhang an die von Collip, Selye, Thomson und Williamson¹⁰ veröffentlichten Versuche erinnern, die

zeigten, daß chronische Prolanzufuhr die Hypophyse der weiblichen Ratte so sehr anzuregen vermag, daß die Drüse, und zwar ausschließlich ihr Vorderlappen, sich ungemein stark vergrößert. Die Hypophysen derartig behandelter Ratten waren etwa dreimal so schwer als die gleich alter Kontrolltiere. Wir glauben, daß diese Versuche ganz im Sinne unserer oben auseinandergesetzten Theorie sprechen. Es wäre wohl kaum wahrscheinlich, daß das Wachstum einer endokrinen Drüse, in diesem Falle der Hypophyse, durch Zufuhr des von ihr selbst produzierten Hormons angeregt wird. Dies wäre eine ganz unbiologische Annahme und würde mit unseren Erfahrungen an anderen Blutdrüsen nicht übereinstimmen, wissen wir doch, daß Thyroxinzufuhr das Wachstum der Schilddrüse hemmt, Brunsthormoninjektion der Entwicklung des Ovars ungünstig im Wege steht usw. Nehmen wir jedoch an, daß Prolan nicht mit H.V.S.H. identisch ist, sondern erst durch eine im Hypophysenvorderlappen produzierte Komplementärsubstanz zum vollwertigen H.V.S.H. wird, so ist es leicht ersichtlich, daß eine übermäßige Zufuhr von Prolan den Vorderlappen zu einer Mehrproduktion dieser Komplementärsubstanz anregen muß. Der morphologische Ausdruck dieser gesteigerten Arbeitsleistung ist dann die Hypertrophie des Organs. Wie wir im nächsten Abschnitt auseinandersetzen werden, ist beim Männchen die Prolanwirkung auf die Zwischenzellen des Hodens eine direkte. Die Zwischenzellen vermehren sich nach Prolanzufuhr beim hypophysektomierten Männchen ebenso wie beim Normaltier. Wir nehmen daher an, daß das Prolan, um beim Männchen zu wirken, nicht erst durch einen von der Hypophyse bereiteten Stoff ergänzt werden muß. Und in Übereinstimmung mit dieser Annahme zeigte sich tatsächlich bei den oben erwähnten Versuchen, daß chronische Prolanzufuhr beim Männchen, im Gegensatz zum Weibchen, keine Vergrößerung der Hypophyse hervorruft. Ob die Vergrößerung der Hypophyse durch Prolan direkt, oder auf dem Umwege über das Ovar hervorgerufen wird, ist einstweilen noch unentschieden.

Ebenso scheinen uns die Ergebnisse von *Selye* und *Collip*¹⁹, welche Rattensäuglinge chronisch mit Prolan behandelten, im Sinne unserer Theorie leicht erklärlich.

Es zeigte sich bei diesen Versuchen, daß äußerst junge, 6—8 Tage alte, weibliche Ratten auf Prolanzufuhr nicht so ansprechen wie die 21 Tage alten. Während Prolan bei der 21 Tage alten — also geschlechtlich ebenfalls noch unreifen — Ratte bekanntlich Follikelreifung und Corpora lutea-Bildung auslöst, führt es bei der 6—8 Tage alten Ratte bloß zu Thecaluteinisierung und etwas später zu Dauerbrunst (Abb. 5) also zur selben Reaktion, die es auch beim hypophysektomierten Tier auslöst. Beim Männchen hingegen führt Prolan auch zu dieser Zeit schon zur normalen Wirkung, d. h. zur Zwischenzellenvermehrung. Diese äußerst jungen Ratten verhalten sich also ebenso wie die älteren Tiere nach

Entfernung der Hypophyse. Betrachten wir diese Versuche vom Standpunkte unserer Theorie, so kommen wir notwendigerweise zum Schluß, daß die unreife Hypophyse dieser Tiere unfähig ist, die zur vollen Wirkung des Prolans nötige Komplementärsubstanz herzustellen, deshalb reagieren die Weibchen abnorm mit Thecaluteinisierung. Dahingegen zur Zwischenzellenvermehrung beim Männchen eine derartige Komplementärsubstanz

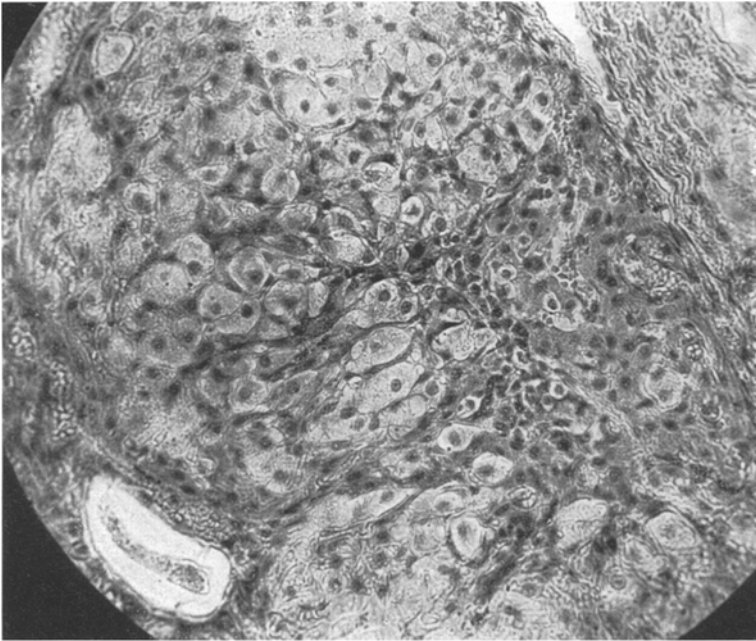


Abb. 5. Thecale Luteinisierung im Ovarie eines mit Prolan behandelten Rattensäuglings. (Starke Vergrößerung.)

nicht notwendig ist, reagieren die Männchen jederzeit in gleicher Weise, ob nun ihre Hypophyse reif ist oder nicht.

Aus all diesen Versuchen geht hervor, daß der Wirkungsmechanismus des Prolans auf die Gonade beim Weibchen und Männchen prinzipiell verschieden ist. Beim Weibchen muß das Prolan durch einen in der Hypophyse produzierten Stoff ergänzt werden, um die volle gonadenstimulierende Wirkung entfalten zu können, während es beim Männchen als solches auf die Zwischenzellen des Hodens einwirkt und einer Ergänzung von seiten der Hypophyse nicht bedarf.

VI. Einfluß des Gehirnanhanges auf den Hoden.

Wie wir schon im vorigen Abschnitt kurz erwähnt haben, ist die Prolanwirkung beim Männchen eine direkte, von der Hypophyse völlig unabhängige. Wir haben 50 hypophysektomierte männliche Ratten

verschiedenen Alters mit 20—100 Einheiten Prolan täglich injiziert und kamen dabei zum Schluß, daß sowohl die Zwischenzellenvermehrung im Hoden als auch die Vergrößerung der akzessorischen Geschlechtsorgane hierbei ungestört stattfindet. Wie schon aus den Versuchen von *Smith*¹ hervorging, geht das samenbildende Epithel im Hoden nach Entfernung der Hypophyse bald vollkommen zugrunde und der Hoden, sowie die akzessorischen Geschlechtsorgane nehmen an Größe beträchtlich ab. Dies haben auch wir³ bestätigen können. Behandelt man aber eine hypophysektomierte Ratte mit Prolan, so entwickeln sich die Samenblasen, Prostatae und Epididymides so mächtig, daß sie selbst die der



Abb. 6. *Rechts*: Geschlechtsorgane einer normalen Ratte. *Links*: Geschlechtsorgane einer unbehandelten hypophysektomierten Ratte. Sowohl die Hoden als auch die Nebenhoden und die Samenblasen sind atrophisch. *Mitte*: Geschlechtsorgane einer hypophysektomierten und mit Prolan behandelten Ratte. Die Hoden sind auch hier verkleinert (obwohl sie histologisch Proliferation der Zwischenzellen zeigen), die Samenblasen und die Nebenhoden sind jedoch stark vergrößert.

nichthyphysektomierten Tiere an Größe bei weitem übertreffen. Der Hoden zeigt allerdings makroskopisch keine Veränderung gegenüber dem unbehandelten hypophysektomierten Kontrolltier. Er ist wesentlich kleiner als der des nichtoperierten und unbehandelten Partners (Abb. 6). Histologisch sieht man jedoch, daß sich unter dem Einfluß des Prolans im Hoden des hypophysektomierten Tieres eine ungeheure Hypertrophie und Hyperplasie der *Leydig*-Zellen eingestellt hat (Abb. 7). Die in diesen Zellen angeregte Produktion von Hodenhormon erklärt die sekundär sich einstellende Hypertrophie der akzessorischen Geschlechtsorgane. Die Prolanwirkung erreicht beim hypophysektomierten Tier wie beim normalen nach 2—3wöchiger Behandlung ihren Höhepunkt, um dann trotz fortgesetzter Hormondarreichung wieder abzuklingen. Das samenbildende Epithel zeigt beim behandelten Tiere dieselben regressiven Veränderungen

wie beim unbehandelten. Prolan hat also keinen Einfluß auf das samenbildende Epithel. Da Prolan aber auch bei der nichthyphysektomierten Ratte keine, oder wenigstens nur eine sehr fragliche Wirkung auf die Elemente der Tubuli seminiferi ausübt, so darf dieser Befund nicht auf die Abwesenheit der Hypophyse zurückgeführt werden.

Was ist nun für die Erhaltung des samenbildenden Epithels und die normale Spermiogenese verantwortlich? Da Implantation von Hypophysengewebe sowohl in den Händen von *Smith*¹ als auch nach unserer

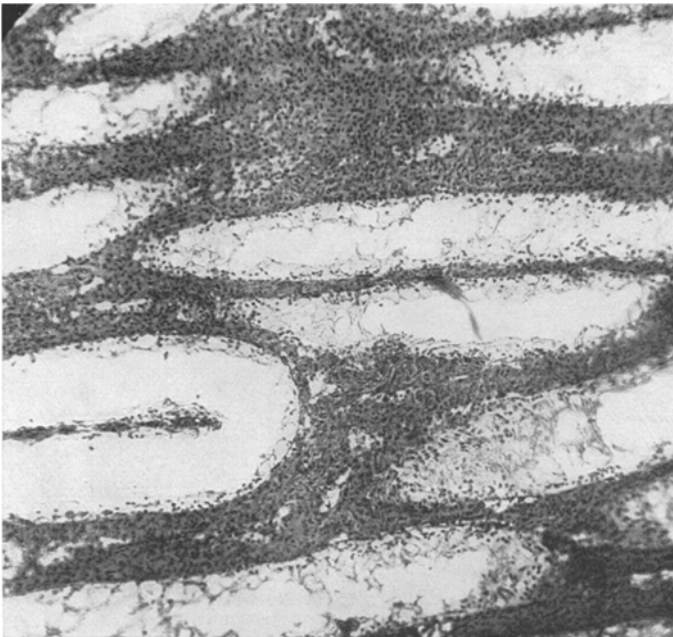


Abb. 7. Hoden einer mit Prolan behandelten hypophysektomierten Ratte. Das samenbildende Epithel ist vollkommen degeneriert. Das Zwischenzellgewebe ist stark vermehrt.

eigenen Erfahrung die normale Spermiogenese auch beim hypophysektomierten Tiere erhält, muß es ein hormonaler Faktor sein. Prolan selbst ist es nicht, wie wir schon zeigten. Ja, sogar bei Anwesenheit der Hypophyse führt Prolan nicht zur Bildung eines die Samenbildung anregenden Stoffes. *Der trophische Einfluß, den die Hypophyse auf das Epithel der Tubuli seminiferi zweifellos ausübt, muß also durch einen vom Prolan völlig unabhängigen hormonalen Faktor ausgeübt werden.*

Anhangsweise sei hier bemerkt, daß wir wiederholt (bisher in 5 Fällen) beobachten konnten, daß sich bei hypophysektomierten Ratten, die etwa 4—6 Wochen mit Prolan behandelt wurden — bei denen also die *Leydig*-Zellwucherung wieder im Abklingen war — eine totale Nekrose

des Hodens eingestellt hat. Häufiger fanden wir nekrobiotische Vorgänge in den Resten des Samenepithels, die meist mit Riesenzellbildung einhergingen (s. Abb. 8). Die Ursache dieser Hodennekrosen ist uns vorläufig völlig unbekannt.

VII. Beziehungen zwischen Gehirnanhang und Nebenniere.

*Smith*¹ hat bereits beschrieben, daß die Nebennierenrinde nach der Hypophysektomie stark atrophisch wird, eine Tatsache, die auch wir bestätigen konnten³. Die Atrophie stellt sich vor allem in der Zona

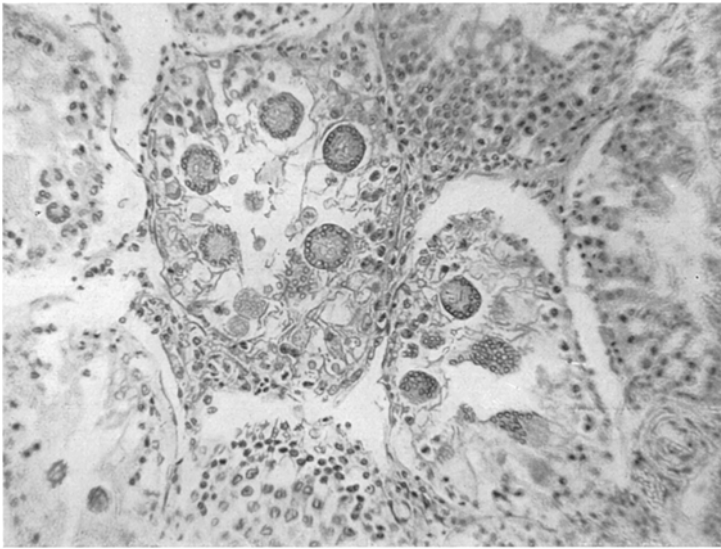


Abb. 8. Hoden einer 6 Wochen lang mit Prolan behandelten hypophysektomierten Ratte. Riesenzellbildung und hochgradige Degeneration des samenbildenden Epithels.

reticularis in unmittelbarer Nachbarschaft des Markes ein, das Mark selbst zeigt jedoch keine Veränderungen. Dem Eintreten der Atrophie geht eine starke Hyperämie dieser Gegend voraus. In späteren Stadien fanden wir ganz regelmäßig große mit grünem Eisenpigment beladene Zellen in der dem Mark zugewendeten Schichte der Rinde. Die Ursache dieser Pigmentablagerung ist uns unbekannt. Ebenso wie *Smith* konnten auch wir die Nebennierenatrophie mittels täglicher subcutaner Verabreichung von Rattenhypophysen hintanhaltend. Aus noch nicht vollendeten Versuchen über die Extrakte, die eine Regeneration der atrophischen Nebennierenrinde erzeugen, möchten wir schließen, daß der für die normale Trophik der Nebennierenrinde notwendige Stoff weder mit dem Wachstumshormon, noch mit dem thyreotropen, dem vollwertigen H.V.S.H. oder Prolan identisch ist.

VIII. Bedeutung des Gehirnanhanges während der Schwangerschaft.

Daß die Hypophyse während der Schwangerschaft eine wichtige Rolle spielt, wird schon durch die beträchtliche Vergrößerung des Organs zu dieser Zeit, sowie durch die Bildung von Schwangerschaftszellen wahrscheinlich gemacht. Das häufige Auftreten akromegaloider Züge während der Schwangerschaft spricht ebenfalls in diesem Sinne. Es wurde daher wiederholt festzustellen versucht, ob die Schwangerschaft nach Entfernung des Gehirnanhanges fortbestehen kann oder nicht. Die Ergebnisse dieser Versuche waren aber widersprechend.

Allan und Wiles²⁴ behaupteten, daß die Schwangerschaft und die Geburt der Jungen bei hypophysektomierten Katzen normal abläuft. Aschner²⁵, der mit Hunden arbeitete, fand hingegen, daß die Entfernung des Gehirnanhanges beim schwangeren Tier immer zu Fruchtabgang führt. Pencharz und Long²⁶, die ebenso wie wir selbst mit Ratten experimentierten, kamen zum Schluß, daß die Schwangerschaft ungestört weiterläuft, wenn die Hypophyse in der zweiten Schwangerschaftshälfte entfernt wird, daß hierbei jedoch die Tragzeit verlängert wird und die Feten am Ende der verlängerten Schwangerschaft in utero absterben, ohne geboren werden zu können.

Wir haben diese Versuche an einer großen Anzahl von Ratten wiederholt und fanden, daß es ziemlich oft im Anschluß an die Hypophysektomie zum Absterben und zur Resorption der Feten kommt. Bei 22 Ratten, die zwischen dem 10. und 14. Tage nach der Befruchtung hypophysiektomiert wurden, ging die Schwangerschaft ungestört weiter. Wir konnten in dieser Versuchsgruppe die Angaben von Pencharz und Long bezüglich der Verlängerung der Tragzeit bestätigen, sie war bis zu 26 Tagen verlängert (normale Tragzeit der Ratte 21 Tage). Wir fanden jedoch im Gegensatz zu diesen Autoren, daß von diesen 22 Ratten 20 normale Junge gebaren und nur in 2 Fällen starben die Jungen während der Geburt.

Wir folgern aus diesen Versuchen, daß die innere Sekretion der Hypophyse wenigstens während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft für die Entwicklung der Feten entbehrlich ist. Auch der Geburtsmechanismus kann in Abwesenheit der Hypophyse ungestört vor sich gehen.

Die histologische Untersuchung der Ovarien der für diese Versuche verwendeten Ratten zeigte, daß das Corpora luteum graviditatis trotz vorangehender Hypophysektomie am Ende der Schwangerschaft noch normal erhalten war. *Die Erhaltung des Corpora luteum graviditatis ist also von hypophysären Einflüssen unabhängig.* In funktioneller Beziehung scheint ein derartiges Corpora luteum in Abwesenheit der Hypophyse ebenfalls nichts einzubüßen. Wir wissen, daß die Entfernung der Corpora lutea graviditatis bei der Ratte unfehlbar zum Abort führt, während man mit Hilfe von Corpora lutea-Extrakten die Schwangerschaftsdauer bei dieser Tierart um mehrere Tage verlängern kann. Die Erhaltung der Schwangerschaft nach Kastration wurde sogar als Testobjekt zur

Prüfung der Wirksamkeit von Corpora lutea-Extrakten vorgeschlagen. Da die Schwangerschaftsdauer bei unseren Ratten in Abwesenheit der Hypophyse meist beträchtlich verlängert war, müssen wir schließen, daß ihre Corpora lutea sicher funktionstüchtig waren, ja vielleicht sogar übermäßig lange funktionierten.

In diesem Zusammenhang möchten wir auch hervorheben, daß die Milchdrüsen, die bei der Ratte am 10.—12. Schwangerschaftstag bereits voll entwickelt sind, bei den während der Gestation hypophysektomierten Tieren bis zur Geburt voll entwickelt blieben. Dies ist deshalb bemerkenswert, weil wir früher^{27, 28} zeigen konnten, daß die Hypophysektomie, außerhalb der Schwangerschaft, binnen weniger Tage zu einer hochgradigen Atrophie des Milchdrüsengewebes führt. Ob diese merkwürdige, nur während der Schwangerschaft beobachtete Unabhängigkeit der Milchdrüse von der Hypophyse ebenfalls auf die Selbständigkeit des Corpora luteum graviditatis zurückzuführen ist, können wir noch nicht mit Sicherheit entscheiden. Es wäre aber denkbar, daß die *Milchdrüse bei diesen Versuchen nach Entfernung der Hypophyse sich einfach deshalb nicht zurückbildet, weil das Corpora luteum graviditatis auch in Abwesenheit der Hypophyse normal funktioniert.*

IX. Bedeutung des Gehirnanhanges für die Lactation.

Die große Bedeutung der Hypophyse für die Lactation geht schon daraus hervor, daß es *Stricker* und *Grueter*²⁹ gelungen ist, mittels Hypophysenextrakten beim Kaninchen Milchsekretion auszulösen. *Riddle* und seine Mitarbeiter^{30, 16} haben dann dieses milchsekretionsauslösende Hormon weitgehend gereinigt und zeigen können, daß es mit keinem der bekannten Hypophysenhormone identisch ist. Sie nennen den Stoff „Prolactin“. Dieses Prolactin soll für die Milchsekretion verantwortlich sein. Um zu sehen, ob die Milchabsonderung wirklich vollkommen unter dem Einfluß der Hypophyse steht, haben wir 18 Ratten am 10.—16. Tage der Schwangerschaft hypophysektomiert. Nach Geburt der Jungen setzte bei allen diesen Tieren die Milchsekretion ein, obwohl manche zu dieser Zeit schon seit mehr als 10 Tagen keine Hypophyse hatten. In diesem Falle konnte also die Milchsekretion nicht durch ein Hypophysenhormon in Gang gebracht werden. Die Lactation verlief allerdings bei diesen Tieren durchaus nicht normal. Obwohl am Tage der Geburt alle Muttertiere dieser Versuchsreihe so reichlich Milch sezernierten, daß man dieselbe ohne Schwierigkeiten durch Pressen entleeren konnte, versiegte die Milchsekretion schon am nächsten Tage völlig und selbst die kräftig saugenden Jungen konnten keinen Tropfen aus der Mamilla entleeren. Histologisch zeigte sich in Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen, daß die Alveolen und Milchgänge am Tage der Geburt von Milch strotzend gefüllt waren, daß in ihnen aber bald keine Milch mehr nachweisbar war, und einige Tage später verschwand das

gesamte milchsezernierende Epithel. Wir sehen also, daß *in Abwesenheit der Hypophyse die Milchsekretion zwar am Tage der Geburt normal einsetzt, daß sie jedoch binnen kurzem zum Stillstand kommt.*

In einer zweiten Versuchsreihe haben wir bei 17 Ratten die Hypophysektomie nach der Geburt der Jungen während der Lactation ausgeführt. Es zeigte sich hierbei, daß *die Entfernung der Hypophyse während der Lactation in jedem Falle binnen 24 Stunden zum Versiegen der Milchsekretion führt.* Es ist hierbei gleichgültig, ob man die Operation am



Abb. 9. *Links:* Rattensäugling, dessen Mutter kastriert wurde. Der Magen enthält viel Milch. *Mitte:* Rattensäugling, dessen Mutter hypophysektomiert wurde. Obwohl diese Ratte kräftig saugte, ist ihr Magen leer, weil die Milchsekretion bei der Mutter infolge der Hypophysektomie zum Stillstand kam. *Rechts:* Rattensäugling, an dessen Mutter eine Scheinoperation ausgeführt wurde, bei der wir ebenso vorgehen wie bei der Hypophysektomie, ohne aber die Hypophyse zu entfernen. Der Magen ist mit Milch gefüllt. Der operative Eingriff hat also an und für sich keinen Einfluß auf die Milchdrüse.

Tage der Geburt oder zu einem späteren Zeitpunkt ausführt (Abb. 9). Bei weiteren 6 Tieren haben wir 5 Tage vor der Hypophysektomie beginnend, täglich zwei Rattenhypophysen pro Tier subcutan implantiert, und trotz Fortsetzung dieser Behandlung nach der Operation konnte auch bei diesen Tieren die Milchsekretion nicht imstande gehalten werden. Sie versiegte, ebenso wie bei den unbehandelten Tieren, 1 Tag nach dem Eingriff. Auch mittels eines nach *Riddle* hergestellten und nach seiner Vorschrift testierten Prolactinpräparates konnte die Lactation bei der hypophysektomierten Ratte nicht aufrechterhalten werden. Zur normalen Milchproduktion scheint also lebendes funktionierendes Hypophysengewebe unerlässlich.

Um die Physiologie der Lactation besser zu verstehen, müssen wir uns vergegenwärtigen, daß zur Milchproduktion zwei Faktoren unerlässlich sind: erstens muß ein milchsezernierendes Epithel entstehen, zweitens muß dieses zur Absonderung von Milch veranlaßt werden. Bei unseren gewöhnlichen Laboratoriumstieren, wie z. B. bei der Ratte, findet man außerhalb der Schwangerschaft nur Milchgänge, aber keine Drüsenzellen. Diese letzteren werden erst während der Schwangerschaft ausgebildet. Da man mittels Corpora lutea-Hormon in Kombination mit Brunsthormon die Ausbildung von Milchdrüsenepithel bei unseren Laboratoriumstieren künstlich auslösen kann, nimmt man heute an, daß Ovarialhormone, speziell Corpora lutea-Hormon, für die Ausbildung der Milchdrüse verantwortlich

sind. Da andererseits das plötzliche Aussetzen der Ovarialhormonzufuhr zur Sekretion von Milch führt, wurde angenommen, daß das Einsetzen der Milchabsonderung durch das Aufhören der Corpora lutea-Wirkung bedingt sei. Die Versuche mit Prolactin, die zeigten, daß man aus der Hypophyse ein Lactationshormon gewinnen kann, lassen daran denken, daß das Corpora lutea-Hormon vielleicht nur auf dem Umwege über die Hypophyse wirkt. Um dies zu entscheiden, mußte man untersuchen, ob die genannten Wirkungen des Corpora lutea-Hormons auch beim hypophysektomierten Tiere erzielbar sind. Aber auch ohne derartige Nachprüfungen halten wir es für völlig ausgeschlossen, daß die ständige Sekretion von Milch während der Lactation durch ein ständiges Herabsinken der Corpora lutea-Hormonproduktion erklärt werden kann. Wir haben 4 Ratten während der Lactation kastriert, also jedweden Corpora lutea-Einfluß plötzlich und endgültig ausgeschaltet und diese Tiere haben in Abwesenheit der Ovarien noch 3 Generationen von Rattensäuglingen während mehr als 2 Monaten ernähren können, bis der Versuch wegen Wundwerden der Brustwarzen abgebrochen werden mußte. Obwohl wir heutzutage noch fern davon sind, die Physiologie der Milchabsonderung genau zu verstehen, sprechen derartige Versuche wohl sehr dafür, daß *die Milchsekretion vom Ovar unabhängig ist und von der Hypophyse kontrolliert wird*. Die obenerwähnte Beobachtung des Einsetzens der Milchsekretion bei hypophysektomierten schwangeren Ratten, die mit dieser Annahme nicht ganz im Einklang steht, dürfte vielleicht darauf beruhen, daß beim graviden Tier von den Feten oder von der Placenta ähnliche milchsekretionserregende Einflüsse ausgehen können, wie von der Hypophyse.

Das Einsetzen der Milchsekretion zur Zeit der Geburt wurde teilweise auf die Entfernung von milchsekretionshemmenden Einflüssen von seiten der Placenta, teils auf das Funktionsloswerden des Corpora luteum graviditatis zurückgeführt. Um zu entscheiden welche dieser zwei Annahmen die richtige ist, haben wir bei 6 trächtigen Ratten am 14.—16. Schwangerschaftstag die Ovarien entfernt. Wir beobachteten hierbei, daß dieser Eingriff schon nach wenigen Stunden zum Einsetzen der Milchsekretion führt, die nach etwa 24 Stunden in vollem Gange ist, während die Placenten zu dieser Zeit noch festhaften und die Jungen im Uterus am Leben sind. Der Abortus tritt erst später, nach etwa 48—50 Stunden, ein. Dieser Versuch zeigt uns also, daß *die Entfernung ovarieller Einflüsse für das Einsetzen der Milchsekretion verantwortlich ist*.

Noch deutlicher zeigte dies die nächste Versuchsreihe, in der wir 16 virginelle, 4 Wochen alte weibliche Ratten 40 Tage lang mit Prolan behandelten, wobei sich ihre Milchdrüsen ebenso ausgebildet haben, wie man es beim schwangeren Tiere sieht, ohne daß selbst histologisch auch nur eine Spur von Milchabsonderung nachweisbar gewesen wäre (Abb. 10 und 11). Auch bei diesen Tieren, bei denen placentäre Einflüsse

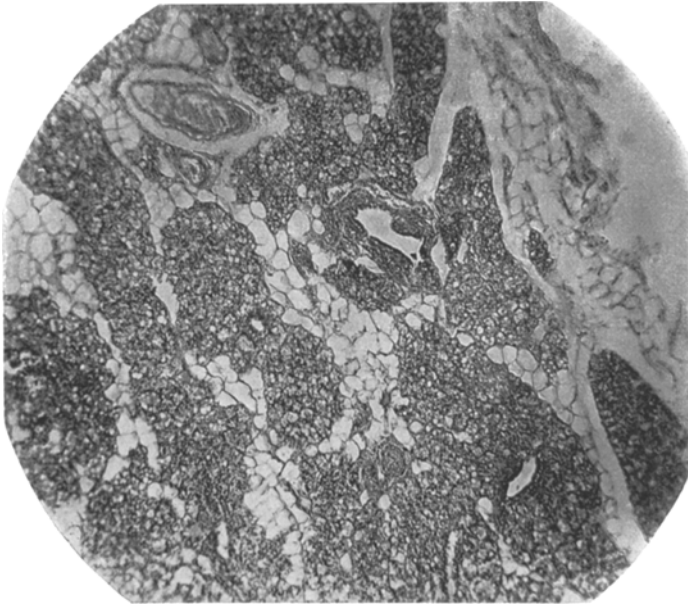


Abb. 10. Milchdrüse einer virginellen Ratte, die 5 Wochen mit Prolan behandelt wurde. Es haben sich zahlreiche Alveolen ausgebildet, deren Epithel jedoch noch nicht sezerniert.



Abb. 11. Milchdrüse eines unbehandelten Kontrolltieres.

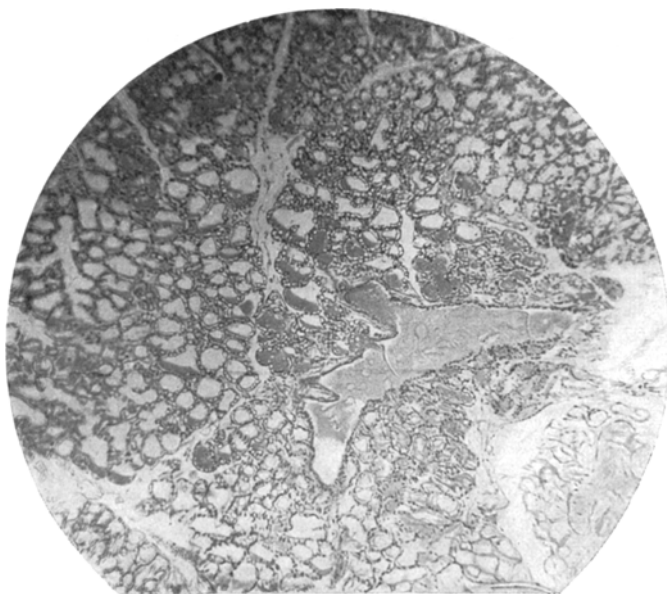


Abb. 12. Eine andere Milchdrüse der in Abb. 10 dargestellten Ratte, 36 Stunden nach Entfernung der Ovarien. Alle Alveolen haben sich geöffnet und die Drüsengänge sind mit Milch gefüllt.

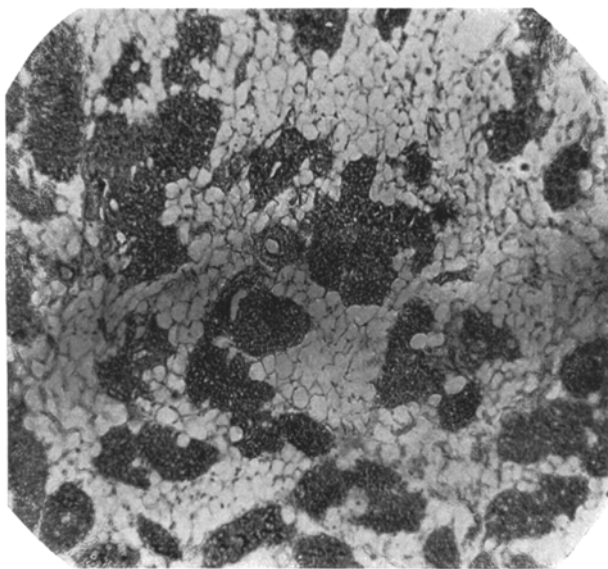


Abb. 13. Milchdrüse einer virginellen Ratte, deren Drüsenepithel mittels Prolan zur Entwicklung gebracht wurde, und die dann gleichzeitig kastriert und hypophysektomiert wurde. In Abwesenheit der Hypophyse führte die Kastration nicht zur Milchsekretion, ja das Alveolarepithel fängt sogar an sich zurückzubilden.

ausgeschlossen waren, führte die Entfernung der stark luteinisierten Ovarien binnen 24—36 Stunden zu hochgradiger Milchsekretion (Abb. 12).

Wie wir oben bereits auseinandergesetzt haben, sind wir geneigt anzunehmen, daß die Ausschaltung ovarieller Einflüsse nur deshalb zur Milchsekretion führt, weil hierbei die Produktion von Prolactin in der Hypophyse angeregt wird. Um dies zu beweisen, haben wir bei 4 in oben beschriebener Weise mit Prolan vorbehandelten virginellen Ratten gleichzeitig mit den Ovarien auch die Hypophyse entfernt und es zeigte sich tatsächlich, daß unter diesen Umständen keine Milchsekretion eintritt, ja es tritt sogar starke Rückbildung des Milchdrüsenepithels ein (Abb. 13).

Obwohl wir gegenwärtig noch nicht imstande sind, eine vollständige Theorie der Milchsekretion aufzustellen, möchten wir doch hier zum Schluß darauf hinweisen, daß unsere Beobachtungen am besten mit der Annahme im Einklang stehen, daß *beim Eintreten der Milchsekretion am Ende der Gravidität, nicht das Ausfallen placentärer Hemmungen, sondern das Aufhören der Corpora lutea-Hormonproduktion für das Einsetzen der Milchsekretion verantwortlich ist, und zwar auf dem Umwege über die Hypophyse, deren Prolactinsekretion hierbei angeregt wird.*

Die vorübergehende Milchabsonderung, die wir bei hypophysektomierten schwangeren Ratten im Anschluß an die Geburt auftreten sahen, kann allerdings einstweilen noch nicht befriedigend erklärt werden.

Zur Zeit, als die ersten Untersuchungen über die Funktion der Hypophyse ausgeführt wurden, haben die Autoren vor allem die Frage erörtert, ob die Hypophyse lebensnotwendig ist oder nicht. Je mehr wir nun über die Physiologie der Hypophyse lernen, desto klarer sehen wir, daß die Drüse dieselbe zentrale Rolle im endokrinen System spielt, die dem Gehirn im Nervensystem zukommt. Sie empfängt hormonale Reize und wirkt auf andere endokrine Drüsen ein, sie reguliert und koordiniert die Funktion des Blutdrüsensystems im Dienste des gesamten Organismus. Trotzdem ist sie, ebenso wie das Großhirn, nicht unbedingt lebensnotwendig, da Tiere viele Monate, wenn auch in sehr labilem Zustande, ohne sie weiterleben können. Aber schließlich ist die Lebensnotwendigkeit ein sehr vager Begriff, ist doch für ein auf ein Kulturmedium explantiertes Bindegewebsstückchen der ganze Organismus, von dem es her stammt, nicht lebensnotwendig. Die Auseinandersetzung über derartige Fragen, die im ersten Augenblicke von so grundlegender Bedeutung zu sein scheinen, bringt uns tatsächlich der Aufklärung des Naturgeschehens nicht viel näher. Viel wichtiger erscheint es uns, die Einzelheiten in der Physiologie der Hypophyse genauer zu erforschen, da sie zum Verständnis der Funktion des gesamten Blutdrüsensystems von größter Bedeutung sind. Wir haben in der vorliegenden Arbeit auch eine Reihe von Einzelbeobachtungen veröffentlicht, für die uns einstweilen noch jede Erklärung fehlt. Wenn wir dieselben trotzdem ziemlich ausführlich beschrieben

haben, so geschah das vor allem, um auch andere Beobachter für diese Erscheinungen zu interessieren. Falls wir auf diese Weise ein wenig zum tieferen Verständnis der Hypophysenphysiologie beigetragen haben, so sind wir für unsere Bemühungen reichlich entschädigt.

X. Zusammenfassung.

Es wird eine einfache Methode zur Entfernung des Gehirnanhangs bei der Ratte geschildert.

Junge, unter 40 g wiegende Ratten wachsen auch nach kompletter Hypophysektomie eine Zeitlang weiter. Bei älteren Tieren dagegen schreitet das Wachstum nur unter dem Einfluß von geeigneter Hypophysenauszüge fort. Es ist gelungen, Extrakte herzustellen, die reich an Wachstumshormon sind, dabei aber keine Wirkung auf die Schilddrüse, die Gonaden, oder die Nebennieren entfalten.

Die sich nach der Hypophysektomie einstellende Atrophie der Schilddrüse kann durch geeignete, wachstumshormonfreie Hypophysenauszüge hintangehalten werden. Solche Extrakte sind auch imstande, eine Hyperplasie der Schilddrüsen von normalen Ratten auszulösen.

Hypophysektomie führt auch zu Nebennierenrindendegeneration, die unter dem Einfluß von Hypophysenextrakten sich zurückbildet. Das dabei wirksame Prinzip ist weder mit dem Wachstumshormon noch mit dem Sexualhormon, und wahrscheinlich auch nicht mit dem thyreotropen Hormon identisch.

Weibliche, mit Prolan dauernd behandelte Ratten zeigen eine deutliche Vergrößerung des Gehirnanhangs und der Schilddrüse; beim hypophysektomierten Tier reagiert die Schilddrüse auf Prolan nicht.

Bei hypophysektomierten Ratten führt Prolan niemals zur Bildung reifer Follikel oder Corpora lutea, sondern bloß zur Luteinisierung von Thecazellen. Das aus dem Vorderlappen selbst gewonnene Sexualhormon unterscheidet sich dabei vom Prolan, da es auch in Abwesenheit des Gehirnanhangs zu Follikelreifung und Bildung von Corpora lutea führt. An und für sich unwirksame oder schwach wirksame Hypophysenextrakte haben die Fähigkeit das Prolan derart zu aktivieren, daß es auch beim hypophysektomierten Tier reife Follikel und Corpora lutea erzeugt. Bei der Wirkung von Prolan auf den Eierstock der normalen Ratte muß also eine in der Hypophyse gebildete Komplementärs substanz beteiligt sein. Ob diese Komplementärs substanz in der Wirkung der Vorderlappenauszüge eine Rolle spielt, ist unbekannt. Es ist bemerkenswert, daß sehr junge Ratten (6—14 Tage alt) ähnlich auf Prolan reagieren wie hypophysektomierte Tiere, indem sie keine Zeichen von Follikelreifung zeigen, sondern ausschließlich thecale Luteinisierung.

Die innere Sekretion des Gehirnanhangs ist wenigstens während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft und der Geburt der Jungen

entbehrlich. Auch die Milchsekretion kommt am Tage der Geburt in Abwesenheit der Hypophyse normal in Gang, binnen kurzem hört sie aber auf und die Milchdrüse bildet sich zurück. Die Entfernung der Hypophyse während der Lactation bringt die Milchsekretion binnen 24 Stunden zum Stillstand.

Beim nicht graviden Tier kann man durch Vorbehandlung mit Prolan und nachheriger Kastration Milchsekretion hervorrufen, wird jedoch gleichzeitig mit dem Ovar auch die Hypophyse entfernt, so bleibt diese Wirkung aus.

Beim hypophysektomierten Männchen führt Prolan ebenso wie beim normalen Tier zu Hyperplasie der *Leydig'schen* Zwischenzellen, und dadurch zur Vergrößerung der akzessorischen Drüsen. Zur Erzielung dieser Wirkung scheint also die Mithilfe der Hypophyse nicht notwendig zu sein. Dagegen kann Prolan die nach der Hypophysektomie eintretende Degeneration des samenbildenden Epithels nicht hintanhalt.

Schrifttum.

- ¹ *Smith*: Amer. J. Anat. **45**, 205 (1930). — ² *Evans et alii*: Amer. J. Physiol. **100**, 141 (1932). — ³ *Collip, Selye et Thomson*: Nature **131**, 56 (1933). — ⁴ *Löb and Basset*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 860 (1929). — ⁵ *Janssen u. Löser*: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. **163**, 517 (1932). — ⁶ *Junkmann u. Schöller*: Klin. Wschr. **11**, 1176 (1932). — ⁷ *Aron*: Rev. franç. Endocrin. **8**, 472 (1930). — ⁸ *Schittenhelm u. Eisler*: Klin. Wschr. **11**, 1092 (1932). — ⁹ *Anderson and Collip*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 680 (1933). — ¹⁰ *Collip, Selye, Thomson and Williamson*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 590 (1933). — ¹¹ *Noguchi*: Jap. J. med. Sci., Pharmacol. **5**, 104 (1931). — ¹² *Wallen-Lawrence and van Dyke*: J. of Pharmacol. **43**, 93 (1931). — ¹³ *Freud*: Dtsch. med. Wschr. **58**, 974 (1932). — ¹⁴ *Collip, Thomson, McPhail and Williamson*: Canad. med. Assoc. J. **24**, 201 (1931). — ¹⁵ *Zondek*: Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Berlin 1931. — ¹⁶ *Riddle*: 17. Tagg Amer. Coll. Physicians, Montreal, Febr. 1933. — ¹⁷ *Collip, Selye, Thomson and Williamson*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 665 (1933). — ¹⁸ *Smith*: Vortrag, A.A.A.S. Section N, Atlantic City, Dez. 1932. — ¹⁹ *Selye and Collip*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 647 (1933). — ²⁰ *Riddle and Flemion*: Amer. J. Physiol. **87**, 110 (1928). — ²¹ *Kojama*: Jap. J. med. Sci. **5**, 41 (1931). — ²² *Thompson*: Endocrinology **16**, 257 (1932). — ²³ *Wehefritz u. Gierhake*: Endokrinol. **1933**. — ²⁴ *Allan and Wiles*: J. of Physiol. **75**, 23 (1932). — ²⁵ *Aschner*: Arch. Physiol. **146**, 1 (1912). — ²⁶ *Pencharz and Long*: Science (N.Y.) **74**, 206 (1931). — ²⁷ *Selye, Collip and Thomson*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 588 (1933). — ²⁸ *Selye, Collip and Thomson*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 589 (1933). — ²⁹ *Stricker et Grueter*: Presse méd. **37**, 1268 (1929). — ³⁰ *Riddle, Bates and Dykshorn*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 1211 (1932). — ³¹ *Collip, Selye and Thomson*: Endocrinology **1933**.
-