

Aus dem Laboratorium an der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité
in Berlin (Geheimrat Prof. Dr. SAUERBRUCH).

Über die Wirkung verschiedener Gaben von Androgen auf den Hypophysenvorderlappen der Ratte.

Von

HEINRICH ZÄHLER.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. März 1949.)

Im Gegensatz zu den zahlreichen Untersuchungen mit oestrogenen Wirkstoffen ist keine *systematische* Nachprüfung der Veränderungen angestellt worden, welche die Zufuhr von *Androgen* unter verschiedenartigen Bedingungen hinsichtlich der Höhe der Gaben und der Zeitdauer ihrer Anwendung am Hypophysenvorderlappen *normaler* Versuchstiere hervorruft. Um diese Lücke zu schließen, stand in unserem Laboratorium ein großes Material zur Verfügung. Die Beantwortung der eigentlichen Fragestellung gewinnt an Reiz durch die Einblicke, die sich bei solchen Versuchen in die morphologischen Einzelheiten der Zelldifferenzierung und Zellmetamorphose ergeben.

Eine zahlenmäßige Analyse der durch Testosteron (T.) an Hypophysen bewirkten cytologischen Abweichungen wurde von WOLFE und HAMILTON (1937) vorgenommen. Die Versuche wurden an infantilen und geschlechtsreifen männlichen Ratten durchgeführt (täglich 500 γ Testosteronpropionat (Tp.) bzw. Testosteronacetat über 10 Tage). Das Ergebnis war eine Verschiebung des Verhältnisses der granulierten und degranulierten basophilen Zellen zugunsten der letzteren. Der Golgiapparat war häufig vergrößert. Acidophile und Hauptzellen wiesen keine wesentlichen Veränderungen auf. LACASSAGNE und RAYNAUD (1939) erwähnen das reichliche Vorkommen der Acidophilen nach Testosteronbehandlung. Ferner haben die erstgenannten Autoren beobachtet, daß die auf die Zufuhr von Östron eintretenden Veränderungen der Hypophyse sich durch gleichzeitige Gaben von Testosteronverbindungen (täglich 500 γ Östron und 500 γ Testosteronacetat über 10 Tage) mehr oder weniger verhindern lassen.

Über die durch Androsteron (A.) hervorgerufene Veränderung der Hypophyse liegen kurzfristige Versuche von BÜHLER (1936) und FRANK (1937) vor. Die Hypophysen zeigten ähnliche, jedoch geringere Strukturveränderungen als die mit Östron behandelten Tiere. Androstendion bewirkte unter den von NELSON (1938) verwandten Versuchsbedingungen keine cytologischen Veränderungen.

Ein Überblick über den Stand aller das Thema der Hypophysenhistologie berührenden Fragen gewährt das Handbuch von ROMÉIS (1940). Hinsichtlich der Wirkung von Östrogen auf die Hypophyse sei auf die aufschlußreiche Zusammenfassung von SEVERINGHAUS (1937) hingewiesen.

Versuchsanordnung.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Tiergut von 509 Versuchstieren 208 Vergleichstieren gegenübergestellt. Als Versuchstiere dienten (abgesehen von wenigen an Kastraten ausgeführten Ergänzungsversuchen) normale weiße Rattenmännchen. Das Gerüst der Arbeit besteht aus Versuchen, die systematisch zur Nachprüfung der Wirkung androgener Stoffe auf die Hypophyse aufgebaut wurden. Daneben wurden die Hypophysen von Tieren herangezogen, die von Arbeiten mit ursprünglich anderem Versuchsziel angefallen waren.

Als androgener Wirkstoff wurde in der Hauptsache Testosteronpropionat als Injektion oder in Form von Preßstücken als Implantation verwandt. Die in einer Versuchsgruppe gewählten Einzelgaben von 10–200 γ überschritten nicht die für die Ratte physiologische Größenordnung bzw. die Mengen, die, auf das Tiergewicht umgerechnet, den beim Menschen angewandten Dosen gleichkommen. In einer anderen Gruppe gelangten übergroße Wirkstoffmengen zur Verwendung, die für die Einzelgabe zwischen 500 γ und 50 mg schwankten. Der letztgenannte Betrag würde ungefähr der 600fachen der für die Ratte physiologischen Menge entsprechen. Die Injektionen wurden entweder täglich oder in Zwischenräumen vorgenommen. Durch wöchentlich wiederholte Implantationen wurde eine besonders intensive Androgenwirkung erreicht. Endlich wurden Androgenpreßstücke einmalig implantiert. Der Zeitraum der Versuche schwankte zwischen 1 Tag und 3 Monaten.

Ein weiterer Teil der Versuche wurde mit unverestertem Testosteron oder mit Androsteron bzw. Androsteronbenzoat oder aber mit Dehydroandrosteron ausgeführt.

Endlich wurde nach dem Vorgang vom WOLFE und HAMILTON (1937) die verbundene Wirkung von Androgen und Östrogen nachgeprüft.

Die Hypophysen der Tiere wurden frisch gewogen und nach Behandlung mit einer modifizierten Malloryfärbung in frontalen Serienschritten histologisch durchmustert. Keimdrüsen, Anhangsorgane und Nebennieren wurden zur Ermittlung korrelativer Zusammenhänge in die Untersuchung einbezogen.

Bei niedrigen Dosierungen wurde das zur Injektion benötigte Ausgangsmaterial mit Sonnenblumenöl entsprechend verdünnt, um die Einzelgabe auf ein Volumen von 0,2 cm³ zu bringen. Die sonst beobachteten Ölschädigungen ließen sich bei diesem Vorgehen vermeiden, ein Ereignis, das offenbar in hohem Maße von der Qualität des verwendeten Lösungsmittels abhängig ist. Bei einem Teil der Versuche (in der folgenden Liste durch + gekennzeichnet) stand uns einwandfreies Öl nicht mehr zur Verfügung. Die Befunde wurden sowohl mit unbehandelten Vergleichstieren als auch mit Ölkontrollen verglichen. Dort, wo die Höhe der Gabe die Verwendung einer größeren Ölmenge notwendig machte, bot die Implantation des Androgens eine entsprechende, von etwaigen Nebenwirkungen des Öls unbeeinflusste Vergleichsmöglichkeit. Auf die Tatsache, daß die Resorption ölgiger Lösungen nicht immer quantitativ erfolgt, sei hingewiesen.

Die Einpflanzung erfolgte in Preßstücken zu 25 mg, so daß bei höheren Gaben eine entsprechende Anzahl einzelner Preßstücke zur Anwendung gelangte. Die dabei tatsächlich resorbierten Wirkstoffmengen wurden durch Zurückwiegen nachgeprüft. Der Verlauf der Kurve des je nach der Art des Vorgehens steigenden oder fallenden, aus den Implantaten zu den verschiedenen Zeitpunkten des Versuchs aufgenommenen Androgenbetrags wurde an Hand der Angaben von EIDELSBURG und ORNSTEIN (1941) rechnerisch annähernd bestimmt und das dabei erlangte Ergebnis, soweit tunlich, an dem Verhalten der Anhangsorgane der Tiere nachgeprüft. Die Ratten wurden mit geringen Ausnahmen als ausgereifte Tiere von 170—190 g dem stark ingezüchteten, eigenen Laboratoriumsstamm entnommen. Versuchstiere und Kontrollen wurden getrennt und abgesondert von weiblichen Tieren unter stets gleichen und in jeder Beziehung entsprechenden Umwelt- und Ernährungsbedingungen gehalten. Auf eine ausreichende Vitaminversorgung wurde geachtet. Lediglich bei einem geringen Teil der Versuche (+) konnten diese Voraussetzungen nicht voll erfüllt werden. Selbstverständlich waren auch hier die Bedingungen für Versuchs- und Vergleichstiere dieselben. Zu allen statistischen Vergleichen wurden neben den gleichlaufenden Kontrollen stets auch die Ergebnisse des Laboratoriumsdurchschnittes gleichaltriger bzw. gleich schwerer Tiere herangezogen.

Liste der Versuche.

Testosteronpropionat (Tp.) und Testosteron (T.).

I. *Versuch 1*: 24 Tiere, einmalige Injektion von 5 mg Tp., getötet in Abständen von 1—7 Tagen nach der Injektion. — *Versuch 2*: 7 Tiere, einmalige Injektion von 50 mg Tp.

II. *Versuch 3*: 67 Tiere, Injektion von 10 γ Tp. täglich oder in 4tägigen Zwischenräumen 1 (+), 2 (+), 4 und 8 Wochen lang. — *Versuch 4*: 38 Tiere, tägliche Injektion von 75 γ Tp. über 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 Wochen und 3 Monate. — *Versuch 5*: 23 Tiere, tägliche Injektion von 200 γ Tp. über 1—8 Wochen.

III. *Versuch 6*: 3 Tiere, tägliche Injektion von 500 γ Tp. über 4 Wochen. — *Versuch 7*: 18 Tiere, tägliche Injektion von 1,5 mg Tp. über 1—8 Wochen. — *Versuch 8*: 74 Tiere, tägliche Injektion von 5 mg Tp. über 1—10 Wochen und 3 Monate. Von den 3 und 4 Wochen behandelten Tieren wurde ein Teil erst 3, 6, 8, 14, 24 oder 49 Tage nach der letzten Injektion getötet. — *Versuch 9*: 19 Tiere, 25 mg Tp. jeden 2. Tag über 3 und 4 Wochen. — *Versuch 10*: 7 Tiere, 6 Injektionen von 50 mg Tp. jeden 2. Tag. Versuchsdauer 12—16 Tage. — *Versuch 11*: 9 Tiere, tägliche Injektion einer wöchentlich um den Anfangsbetrag steigenden Wirkstoffgabe von 1—8 bzw. 2—16 mg. Versuchsdauer 8 Wochen. — *Versuch 12*: 13 Tiere, wöchentliche Implantationen von 50 mg Tp. (= 2 Preßstücke zu je 25 mg). Versuchsdauer 4,7 bzw. 8 Wochen. Durch Zurückwiegen festgestellte Resorption durchschnittlich 160 mg. Nach ungefährer Rechnung steigt die täglich aufgenommene Wirkstoffmenge von 1,5 mg am Ende der 1. Woche auf 6 mg am Ende der 8. Woche.

IV. *Versuch 13*: 60 Tiere, 5 mg Tp. in Zwischenräumen von 4 Tagen, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 (+), 9 (+) Wochen lang. 1—14 Tage nach der letzten Injektion getötet. — *Versuch 14*: 7 Tiere, dreimalige Injektion von 50 mg Tp. in wöchentlichen Zwischenräumen.

V. *Versuch 15*: 7 Tiere, einmalige Implantation von 25 mg Tp. Versuchsdauer 4 und 8 Wochen. Gesamtresorption 8,5 bzw. 14 mg. — *Versuch 16*: 20 Tiere, einmalige Implantation von 50 mg Tp. (= 2 Preßstücke zu je 25 mg). Versuchsdauer 1, 2, 3 Monate. Geschätzte tägliche Wirkstoffaufnahme bei Beginn 800 γ , am Ende des 1. Monats 600 γ , am Ende des 2. Monats 200—250 γ , am Schluß des

Versuchs 75 γ . — *Versuch 17*: 2 Tiere, einmalige Implantation von 100 mg Tp., Versuchsdauer 3 Monate. Wirkstoffaufnahme 57 mg. — *Versuch 18*: 9 Tiere, einmalige Implantation von 200 mg Tp. Versuchsdauer 1 und 3 Monate. Wirkstoffaufnahme 52 bzw. 170 mg.

VI. *Versuch 19*: 22 Kastraten. 8 Tage nach der Kastration beginnend tägliche Injektion von 10, 50, 75, 150, 300 und 500 γ , 5 und 25 mg Tp. Versuchsdauer 4 Wochen. 18 unbehandelte Kastraten als Kontrollen. — *Versuch 20*: 6 Kastraten, 7malige Implantation von 50 mg Tp. Versuchsdauer 7 Wochen. — *Versuch 21*: 2 Kastraten, einmalige Implantation von 100 mg Tp. Versuchsdauer 3 Monate.

VII. *Versuch 22*: 17 Tiere, tägliche Injektion von 50 und 300 γ bzw. 3 und 5 mg T. über 4 bzw. 8 Wochen. — *Versuch 23*: 9 Tiere, 4- bzw. 8malige Implantation von 50 mg T. in wöchentlichen Zwischenräumen. Versuchsdauer 4 bzw. 8 Wochen. Resorption etwa 150 mg nach 8 Wochen.

Östradiolbenzoat (Öb.) und Testosteronpropionat (Tp.).

Versuch 24: 11 Tiere, tägliche Injektion von 10, 20, 50 und 100 γ Öb. zusammen mit 5 mg Tp. Versuchsdauer 4 Wochen. Hierzu 38 nur mit Öb. behandelte Kontrolltiere.

Androsteron (A.), Androsteronbenzoat (Ab.), Dehydroandrosteron (D.).

Versuch 25: 5 Tiere, 6mal 20 A., 4mal 150 A. und 5mal 150 A. in 3- bzw. 4tägigen Zwischenräumen. Versuchsdauer 19 bzw. 24 Tage. — *Versuch 26*: 24 Tiere, tägliche Injektion von 500 γ bzw. 1 und 5 mg Ab. über 3, 4 und 6 Wochen. — *Versuch 27*: 6 Tiere, 8malige Implantation von 50 mg D. in wöchentlichen Zwischenräumen. Versuchsdauer 5—8 Wochen.

Ergebnisse.

Allgemeinzustand.

Der Allgemeinzustand der Versuchstiere war auch bei der Anwendung der größten Androgengaben und einer Ausdehnung der Versuche auf ein Vierteljahr in jeder Beziehung ausgezeichnet.

Eine geringe Beeinflussung der Tiergewichte im Sinne eines Zurückbleibens der Gewichtszunahme gegenüber den Vergleichstieren findet sich erst nach Ablauf der 8. Versuchswoche.

Keimdrüsen.

Die durch das eingebrachte Androgen bewirkte Hemmung der gonadotropen Inkretion der Hypophyse läßt sich aus dem Verhalten der Hodengewichte nur nach Anwendung kleiner Gaben, und auch dann nur unter Einschränkungen, beurteilen. Bei der Zufuhr übergroßer Mengen erhält das Androgen als unmittelbar wirksamer gametokinetischer Faktor von sich aus das Keimepithel und damit das Hodengewicht, so daß dieses keinen Rückschluß auf die Funktion der Hypophyse erlaubt. Dagegen lassen sich entsprechende Schlüsse mit Sicherheit aus dem Verhalten der Zwischenzellen ziehen. (Nähere Angaben bei ZÄHLER 1944, HOHLWEG und ZÄHLER 1946.)

Bei der täglichen Zufuhr von 10 γ Tp. zeigen die Hodengewichte nach 4 Wochen eine deutliche Zunahme gegenüber den Keimdrüsen unbehandelter oder mit Öl behandelter Vergleichstiere. Dieses Ergebnis ist um so höher zu bewerten, als die Variationsmöglichkeit nach oben bei Tieren der verwandten Größe naturgemäß gering ist. Dasselbe Ergebnis berichten RUBINSTEIN und KURLAND (1941) unter ähnlichen Versuchsbedingungen. Bei Gaben von 75 γ tritt von der 4. Woche an unter Hypobiose des Keimepithels das bekannte Absinken der Hodengewichte ein (RÖSSLE und ZÄHLER 1938). Dasselbe Ergebnis findet sich, wenn bei der einmaligen Implantation einer großen Wirkstoffmenge nach längerer Versuchsdauer die Resorption auf geringe Werte absinkt. Erst sehr große tägliche, nicht aber ebensolche in Zwischenräumen zugeführte Gaben lassen eine Abnahme der Hodengewichte vermeiden.

Tägliche Gaben von 10 γ Tp. lassen die LEYDIGSchen Zellen unverändert. Gaben von 75 γ bringen nach 4 Wochen beginnende Veränderungen hervor, die sich nach 7 Wochen bis zur Schrumpfung der Zwischenzellen steigern. Bei der Anwendung übergroßer Androgenmengen als Injektion oder wiederholte Implantation ist ihre Atrophie bereits nach 4 Wochen vollständig. Auffallenderweise ist hier nach 7—8 Wochen die Rückbildung des Zwischenzellapparates wesentlich geringer wie bei kürzerer und längerer Versuchsdauer. Bei der Zufuhr von 25 mg durch 4 Wochen bleiben die Zwischenzellen regelrecht. Gaben von 5 mg in Zwischenräumen bewirken zunächst eine Rückbildung, von der sich die Zellen trotz Fortdauer der Behandlung nach der 4. Woche wieder erholen. Bei der einmaligen Einpflanzung von 50 mg Tp. kommt es nach 3 Monaten zu einer völligen Wiederherstellung und teilweise zu einer Vermehrung der Zwischenzellen.

Nebennieren.

Physiologische Gaben von Tp. lassen die Nebennieren unverändert. Bei der langausgedehnten Anwendung von 200 γ bleiben die Organgewichte deutlich unter der Norm. Bei der täglichen Injektion von 1,5 mg oder bei der Injektion von 5 mg in Zwischenräumen sind die Ergebnisse nicht bezeichnend. Bei täglichen Gaben von 5 mg kommt nach 7—8 Wochen eine mäßige Gewichtszunahme des Organs zustande, die nach 3 Monaten wieder absinkt. Die Injektion von 25 mg Tp. ruft bereits nach 4 Wochen eine Erhöhung der Nebennierengewichte hervor. Bei der wöchentlich wiederholten Implantation von 50 mg Tp. bzw. T. wurden nach 7 Wochen mit einer Zunahme von 75% die höchsten Werte erzielt; nach 8 Wochen war der Höhepunkt bereits überschritten. Das Verhalten normaler und kastrierter Tiere weist keine Unterschiede auf. Nach der wiederholten Implantation sehr großer Mengen D. wurde nach 6 Wochen eine vorübergehende Erhöhung

des Organgewichtes erreicht. Androsteron rief in täglichen Gaben von 5 mg eine ausgesprochene Verkleinerung der Nebennieren hervor.

Die durch die langdauernde Zufuhr übergroßer Androgengaben verursachte Gewichtszunahme der Nebennieren kommt durch eine Verbreiterung der Rinde unter reichlichem Vorkommen lipoidhaltiger Zellen zustande.

Hypophysengewichte.

Die Zufuhr von Androgen bewirkt je nach der Größe der Gabe eine Verminderung oder eine Zunahme des Hypophysengewichtes.

Bei fortgesetzten Gaben von 75—500 γ Tp. tritt eine während der ganzen Versuchsdauer anhaltende Verminderung der Hypophysengewichte ein, die im Höchstfall bis zu 25% des bei den entsprechenden Vergleichstieren gefundenen Wertes beträgt. Bei der täglichen Injektion von 1,5 mg sind die Unterschiede nicht bezeichnend. Unter der Einwirkung von täglichen Injektionen von 5 mg Tp. wird der anfängliche Gewichtsverlust vermieden und bis zur 8. Woche eine vorübergehende Zunahme des Organgewichts erreicht. Eine Erhöhung der Gabe auf 25 mg ruft schon nach 4 Wochen und auf 50 mg bereits nach 2 Wochen eine Gewichtsvermehrung hervor. Die größte Zunahme im Höchstwert von 40% der Norm läßt sich durch die wöchentlich wiederholte Implantation von 50 mg Tp. erzwingen. Sie erreicht nach 4 Wochen ihren Höhepunkt. Obwohl nach der Anlage des Versuchs die aufgenommene Wirkstoffmenge zunimmt, ist die Gewichtsvermehrung nach 7 Wochen bereits geringer und nach 8 Wochen wieder verschwunden. Durch wiederholte Implantation von D. läßt sich nach 6 Wochen eine geringe Zunahme der Hypophysengewichte erzielen, die nach 8 Wochen wieder auf normale Werte absinkt. Im Gegensatz zu Tp. bewirkt Ab. noch in Gaben von 5 mg nach 4 Wochen eine deutliche Verkleinerung der Hypophyse. Die Hypophysen kastrierter Tiere kehren bei der Anwendung angemessener Beträge von Tp., im Gegensatz zu den Angaben von KORENCHEWSKI c. s. (1937), gewichtsmäßig zur Norm zurück. Unter dem Einfluß übergroßer Gaben verhalten sich kastrierte und unkastrierte Tiere gleich; die Hypophysengewichte liegen über dem Wert unbehandelter Normaltiere, bleiben aber unter demjenigen unbehandelter Kastraten.

Die tägliche Zufuhr von 10—100 γ Östradiolbenzoat erhöht nach 4 Wochen die Hypophysengewichte auf das 2—5fache der Norm. Werden solche Injektionen mit Gaben von 5 mg Tp. kombiniert, so sinkt das Organgewicht auf jeweils 30—40% der nur mit Östrogen behandelten Tiere. Dies bedeutet, daß bei 10 und 20 γ dieser Wert unter den gleich hohen Betrag von unbehandelten oder nur mit Tp. behandelten Tieren zu liegen kommt. Bei 50 γ wird diese Grenze wieder erreicht und bei 100 γ um etwa 70% überschritten.

Wirkstoffgehalt.

Die Zufuhr von Androgen ruft innerhalb von 4 Wochen eine Verminderung (WOLFE und HAMILTON 1938) oder ein mehr oder weniger vollständiges Verschwinden des Gehaltes der Hypophyse an follikelstimulierendem gonadotropen Hormon hervor. Bei längerer Ausdehnung der Versuche liegen keine Ergebnisse vor.

Die Einpflanzung einer Hypophyse unbehandelter Ratten der verwandten Größe in infantile Mäuse bewirkt eine Erhöhung des Uterusgewichtes der Empfängertiere um annähernd den 5fachen Betrag. Bei täglichen Injektionen von 75 γ Tp. läßt sich auf diesem Wege im Laufe der 4. Versuchswoche eine beginnende Verminderung des Wirkstoffgehaltes der Hypophyse nachweisen. Die Einpflanzung von Hypophysen von Tieren, die 4 Wochen lang täglich 500 γ Tp. erhalten hatten, erhöht das Uterusgewicht nur noch knapp auf das Doppelte. Bei täglichen Gaben von 5 mg Tp. war der Wirkstoffgehalt bereits nach 1–2 Wochen auf diesen Stand vermindert und nach 4 Wochen nicht mehr nachweisbar. Androsteron rief in täglichen Gaben von 5 mg nach 4 Wochen nur geringfügige Abweichungen hervor.

Histologische Ergebnisse.

Zur Beurteilung des Verhaltens des Hypophysenvorderlappens wird die Festlegung des Mengenverhältnisses der granulierten und nichtgranulierten Zellen benutzt. Eine Auszählung liefert angesichts der großen, physiologisch vorkommenden oder durch die histologische Technik bedingten Schwankungen erst dann beweisende Ergebnisse, wenn die Veränderungen groß genug werden, daß sie ohnehin einer Schätzung zugänglich sind. Erst die Erweiterung und die Ergänzung dieses Vorgehens durch eine genauere Analyse der stattfindenden Zellveränderungen ermöglicht es, die für die Beurteilung des funktionellen Verhaltens der Drüse maßgebenden Kennzeichen zu erfassen. Darüber hinaus ist es notwendig, die Ergebnisse nicht nur zuständig, sondern als bewegten Vorgang zu verstehen. Nur eine große Anzahl hinsichtlich der Höhe der Gaben und der Dauer ihrer Anwendung verschiedener Versuche gestattet es, die Befunde so anzuordnen, daß sie als Quer- und Längsschnitt einen Überblick über den Ablauf des Geschehens geben. Ferner müssen die bei der Zelldifferenzierung und Zellmetamorphose auftretenden Formen als geschlossene Reihen zusammengefaßt und mit den Begriffen der Sekretion sowie des Abbaues und der Erneuerung des Zellapparates in Beziehung gesetzt werden. Wenn nachstehend eine solche Einteilung mit einigen von den üblichen abweichenden Bezeichnungen versucht wird, so geschieht dies nicht, um eine neue Nomenklatur vorzuschlagen, sondern lediglich zur Gewinnung eines für den vorliegenden Zweck passenden Schemas, das eine kurze Verständigung ermöglicht.

Die Hypophysen wurden in Formol fixiert und nach Kernfärbung mit Eisenhämatoxylin zunächst mit einem Gemisch von Säurefuchsin und Ponceau de

Xylidine und zuletzt mit Anilinblau behandelt. Bei entsprechender Übung und gleichmäßigem exakten Arbeiten liefert diese Methode ausgezeichnete Ergebnisse.

Das Verfahren erlaubt lediglich die Trennung zweier chromophiler Zellformen. Unter ihnen stellen die sich acidophil färbenden Formen zweifellos eine einheitliche Zellart dar. Dagegen scheint eine weitere Unterteilung der basophilen Formen möglich. Es ist uns jedoch auch mit Hilfe der Kresazanfärbung von ROMEIS (1940) nicht gelungen, bei der Ratte — im Gegensatz zur menschlichen Hypophyse — geschlossene Zellreihen von β - und δ -Zellen aufzustellen. Leider war eine Nachprüfung des gesamten Materials an Hand der genannten Färbemethode aus äußeren Gründen nicht möglich. Ein Verzicht auf eine weitere Unterteilung erscheint jedenfalls zulässig, da bei den hier zu beschreibenden Versuchen die Gruppe der „Basophilen“ ein auf die angewandte Versuchsanordnung einheitlich antwortendes System darstellt. Die aus den Chromophilen hervorgehenden Übergangsformen und entdifferenzierten Zellen decken sich zweifellos zum erheblichen Teil mit den von ROMEIS als γ -Zellen bezeichneten Formen.

Grundsätzlich ist zwischen der Zellreife und der Zellmetamorphose zu unterscheiden. Erstere verläuft von der unreifen bis zu der mit gespeichertem Sekret beladenen Form. Die letztere wickelt sich in zwei Cyclen ab, die sich während des Sekretionsprozesses von den reifen Zellen trennen. Es wird zwischen einem *Degranulationscyclus* und einem *Kollapsocyclus* unterschieden; letztere Bezeichnung wurde in Anlehnung an HELMKE (1939) gewählt.

Die Einzelheiten sollen am Beispiel des Basophilenapparates verdeutlicht werden. Unter Zellapparat versteht sich die Gesamtheit der gefärbten und ungefärbten Formen einer Zellgattung. Aus den undifferenzierten Zellen entstehen die *jungen Basophilen*, kleine Zellen mit spärlichen, blaßblau gefärbten Granulationen, deren rundlicher Kern den größten Teil des Zelleibs einnimmt. Die nächste Entwicklungsstufe stellen die *typischen granulierten Basophilen* dar. Diese mit fortschreitender Reife wachsenden Zellen werden in *kleine*, *mittlere* und *große* Formen eingeteilt. Der an Größe zunehmende Golgiapparat drängt den länglichen, meist bohnenförmig deformierten und fein verteilten, staubförmigen Chromatin enthaltenden Kern beiseite. Die größten Zellen, die *cystischen Spätformen*, sind durch das Auftreten eines sehr großen oder mehrerer großer Hohlräume mit gefärbtem Inhalt und durch einen Rest deutlich gefärbter Granulationen ausgezeichnet. Die vorher vorhandenen Zeichen hoher Aktivität verschwinden; der Golgiapparat wird klein, der Kern verliert an Größe und zeigt dichteres Chromatin. Es ist naheliegend, diese Vakuolen als Speicherort des Inkrets anzusehen. In einer Anzahl Basophiler findet sich eine lockere, netzförmige Anordnung der Körnchenformation (hypochromatische B.). Die eigentliche Metamorphose des Degranulationscyclus kommt durch eine Verflüssigung der schnell ablassenden Granulationen zustande, die das Auftreten zahlreicher kleiner Vakuolen mit farblosem Inhalt nach sich zieht. Der Golgiapparat verliert schnell an Größe; hierdurch kann der Kern seine rundovale Form und seine annähernd mittelständige Lage wieder herstellen. Diese Vakuolisierung geht schnell vorüber, so daß nur ein Rest abgeblaßter Granulationen in Kernnähe sichtbar bleibt. Solche Zellen werden als *hypochromatische Übergangsformen* bezeichnet und in eine *kleinvakuolige* und *degranulierte* Abart eingeteilt. Erstere weicht von den Spätformen durch den lichten Kern, sowie die blasse Färbung der Granulareste und des Inhalts der viel kleineren Vakuolen ab. Die in der Folge entstehenden *entdifferenzierten* Zellen unterscheiden sich von den *undifferenzierten* Formen durch ihren erheblichen Umfang sowie die Größe der besonders chromatinarmen Kerne und der acidophilen Nucleolen. Die Hypophyse ist ein Organ mit starkem Zellverschleiß (RÖSSLE 1914). Nur ein Teil der Zellen vollendet den Kreislauf der

Zellerneuerung. Der Rest scheidet als Übergangsformen oder Spätformen aus dem Cylus aus und verwandelt sich unter degenerativen Veränderungen von Zelleib und Kernen zu *erschöpften* Zellen oder *Endformen*, die hauptsächlich in der äußeren Zone der Schnitte gefunden werden. Sie zeigen gelegentlich noch Reste fädiger Protoplasmastrukturen; in der Mehrzahl bestehen sie aus nahezu „leeren“, bläschenartigen Zellen. Sie lösen sich im Laufe der Zeit auf und gehen zugrunde. Der Zellkollaps kündigt sich durch eine dichtere Lagerung der Granulationen in sonst noch unveränderten Basophilen an; dabei erscheint der Golgiapparat verhältnismäßig groß (hyperchromatische B.). Die Metamorphose selbst vollzieht sich in den *hyperchromatischen Übergangsformen*. Bei den zunächst entstehenden *verdichteten* Zellen ist der sich verkleinernde Zelleib infolge der zusammengepreßten Granulationen tiefblau gefärbt. Der dunkle chromatinreiche Kern wird ebenfalls kleiner. Das Golginativ nimmt bereits in diesem Stadium und noch mehr in den nun folgenden *opaken* Zellen schnell an Größe ab. Die Granulationen verflüssigen sich zu einer durchscheinenden, tiefblauen, kolloidartigen Masse. Der Kern kollabiert zu einem zerknitterten Gebilde, wobei eine orangefarbene Materie in das Zellplasma ausgestoßen wird. Die Entstehung der *entdifferenzierten* Zellen vollzieht sich unter Verlust der kolloidartigen Substanz, wobei sich der Kern wieder aufbläht. Ein anderer Teil schrumpft zu kleinen länglichen Gebilden und geht zugrunde (*geschrumpfte Endformen*). Die Bewertung der Zahl der „Basophilen“ muß unter sonst gleichen Versuchsbedingungen erhebliche Unterschiede aufweisen, je nachdem man die hyperchromatischen Übergangsformen den typischen Zellen zurechnet oder als gesonderte Gruppe anführt.

Reifung und Metamorphose des Acidophilenapparates lassen sich aus demselben Schema ableiten. Den Spätformen entsprechen granulierten, gelegentlich mit kleinen Vakuolen ausgestattete Zellen von mittlerem Umfang, deren Golgiapparat an Größe verliert und deren Kern kleiner ist als jener der typischen Formen und dichter gelagertes Chromatin enthält.

Die Unterscheidung der entdifferenzierten Formen beider Zellreihen wird dem Geübten durch die Gestalt des Zelleibs, das Aussehen der Kerne und die Form des Golgiapparates in der Regel möglich sein. Die hauptsächlichliche Lokalisation der verschiedenen Zellarten an bestimmten Stellen des Schnittes (NUKARIYA 1926) stellt dabei eine Hilfe dar.

Testosteronpropionat und Testosteron.

I.

Der Besprechung der Wirkung fortgesetzter Gaben sei das Ergebnis eines *einmaligen Androgenstoßes* vorangestellt (Versuch 1 und 2). Um eine Wirkung zu erzielen, bedarf es großer Mengen. Die Injektion von 5 mg Tp. ruft am Basophilenapparat schon nach 24 Std eine Zunahme der hypochromatischen Übergangsformen der Degranulationsreihe hervor, durch die eine entsprechende Abnahme der granulierten Formen zustande kommt. Etwas später, etwa am 3. Tag, wird derselbe Vorgang am Acidophilenapparat nachweisbar. Naturgemäß erreichen die Veränderungen kein erhebliches Ausmaß; sie sind aber trotzdem unverkennbar. Nach 1 Woche ist der Anfangsbefund wieder hergestellt.

Grundsätzlich ruft also das Androgen eine Steigerung der Metamorphose beider Zellgruppen hervor. Nach den für die Deutung

histologischer Befunde als Äquivalent funktioneller Vorgänge geltenden Anschauungen ist dieser Befund als das Zeichen einer vermehrten Wirkstoffausschüttung anzusehen.

Diese Auffassung wird durch den Nachweis einer an die Gegenwart der Hypophyse gebundenen gonadotropen Wirkung ähnlicher Gaben auf die Ovarien infantiler Ratten gestützt (STARKEY und LEATHEM 1938, SALMON 1938, WESTMANN 1940). Die Reihenfolge der Veränderungen legt es nahe, in Übereinstimmung mit der herrschenden Meinung die Reaktion des Basophilenapparates für die Follikelreifung und diejenige des Acidophilenapparates für die Luteinisierung in Anspruch zu nehmen.

II.

Der Betrag von 10 γ Tp. entspricht bei täglicher Zufuhr ungefähr dem zehnten Teil der für die Ratte „physiologischen“ Wirkstoffmenge. Es handelt sich also um ausgesprochen *kleine Gaben*.

Werden die Versuchstiere mit Injektionen dieser Höhe täglich oder in Zwischenräumen behandelt (Versuch 3), so zeigen die Hypophysen eine Zunahme der der Basophilenreihe zugehörigen hypochromatischen Übergangsformen und der aus diesen entstehenden entdifferenzierten Zellen. Sie erreicht nur mäßige Grade, ist aber nach 4 Wochen unverkennbar. Dabei sind, wie das auch bei unbehandelten Tieren der Fall ist, die entdifferenzierten Zellen mit ihren großen lichten Kernen und großen Nucleolen und der noch entfärbte Granulareste enthaltende Typ der Übergangsformen wesentlich zahlreicher als die ablassende, kleinvakuolig veränderte Spielart der letzteren. Die cystischen, mit einem Rest gut gefärbter Granulationen ausgestatteten Spätformen nehmen an der Metamorphose nicht teil und sind daher zu diesem Zeitpunkt nur wenig vermindert. Erst nach 8 Wochen hat ihre Zahl soweit abgenommen, daß sie nur vereinzelt auffindbar sind. An ihrer Stelle findet sich dann ein Rest entfärbter, fädig-strukturierter erschöpfter Zellen, die durch ihre Gestalt noch ihre Herkunft verraten. Diese Beobachtung gestattet einen Rückschluß auf den für die Zellmauserung in Betracht kommenden Zeitraum. Inzwischen haben die Übergangsformen und entdifferenzierten Zellen weiter zugenommen. Trotzdem bleibt der Bestand der granulierten typischen Basophilen unverändert oder nimmt nur ganz unwesentlich ab; jedenfalls unterschreitet ihre Zahl zu keinem Zeitpunkt des Versuchs die untere Grenze des bei den entsprechenden Vergleichstieren gefundenen Betrages. Die Zahl der hyperchromatischen Kollapsformen, also jener Zellen mit pseudopyknotischen zusammenfallenden Kernen, die ihre tiefblaue Färbung den verdichteten Granulationen oder ihrem opaken kolloidartigem Zellinhalt verdanken, ist nicht beeinträchtigt. Die Verminderung des gefärbten Anteils des Basophilenapparates ist also im wesentlichen durch die Abnahme und das schließliche Verschwinden der großvakuoligen Spätformen bedingt. Der Acidophilenapparat weist keinerlei Veränderungen auf.

Das Ergebnis der Zufuhr kleinster Androgengaben besteht also in einer mäßigen Steigerung der Metamorphose der basophilen Zellen auf dem Wege des Degranulationscyclus, die ordnungsgemäß von den großen reifen Basophilen ihren Ausgang nimmt und in der Folge bis zur Bildung undifferenzierter Zellen abläuft. Der für den höheren Verbrauch benötigte Zellbetrag wird dadurch aufgebracht, daß die Neubildung von Spätformen und damit eine Vorratsbildung in der Drüse unterbleibt. Die Nachreifung und der Verbrauch granulierter Formen finden noch in korrespondierender Geschwindigkeit statt, so daß eine Erschöpfung vermieden wird. Für eine echte Stimulierung des Basophilenapparates im Sinne eines vermehrten Nachschubs oder beschleunigter und verstärkter Reifungsvorgänge bieten weder die relativen und absoluten Zahlenverhältnisse der verschiedenen Formen noch das Verhalten der einzelnen Zellen irgendeinen Anhalt.

Das vorliegende Ergebnis ist als das Zeichen einer im Sinne einer vollständigen Ausnützung der physiologischen Breite sich abwickelnden Steigerung der Wirkstoffausschüttung des Basophilenapparates anzusehen, ohne daß dabei eine echte Stimulierung desselben zustande kommt.

Diese Auffassung wird durch das Verhalten der Keimdrüsen unterstützt. Die nach 4 Wochen eintretende Erhöhung der Hodengewichte erscheint für eine vermehrte Ausschüttung von gonadotropem Wirkstoff beweisend, da die direkte gametokinetische Wirkung der zugeführten kleinen Tp.-mengen vernachlässigt werden kann.

Mit der täglichen Injektion von 75 γ Tp. (Versuch 4) erreicht die zugeführte Wirkstoffmenge den Betrag, mit dem die Atrophie der Anhangsorgane kastrierter Tiere verhütet werden kann. Es kann also mit einigem Recht von der Anwendung *physiologischer Gaben* gesprochen werden. Diese Menge entspricht, zum Körpergewicht in Beziehung gesetzt, der gewöhnlich beim Menschen angewandten Einzeldosis von 25 mg.

Nach 14 Tagen ist die Vermehrung hypochromatischer Übergangsformen der Degranulationsreihe bereits erheblich und wesentlich stärker als im Vorversuch. Trotzdem ist die Abnahme der typischen Basophilen noch auf einen Teil der großen Formen beschränkt. Wenn der Ausfall der granulierten Zellen während einer gewissen Frist in keinem Verhältnis zu der Zunahme der degranulierenden Formen steht und der Betrag der heranreifenden Zellen dem wachsenden Verbrauch wenigstens einigermaßen zu genügen vermag, so findet diese Beobachtung neben der bereits im Vorversuch gefundenen Einstellung der Bildung von Spätformen ihre Erklärung in der zunehmenden Verdrängung des über den Kollapscyclus verlaufenden Anteils der Zellumwandlung. In der 3. und spätestens nach der 4. Versuchswoche überschreitet unter

dem wachsenden Vortrieb der Metamorphose der Verbrauch an granulierten Zellen den Betrag, den das Organ durch die beschriebenen Aushilfen zur Verfügung zu stellen vermag. Da ein vermehrter Nachschub junger Zellen oder eine beschleunigte Reifung der noch vorhandenen kleineren Basophilen nicht stattfindet, so bleibt als einziger Ausweg der Einbruch in den Bestand der jüngeren, noch nicht voll ausdifferenzierten Zellgeneration. Die hypochromatischen Übergangsformen

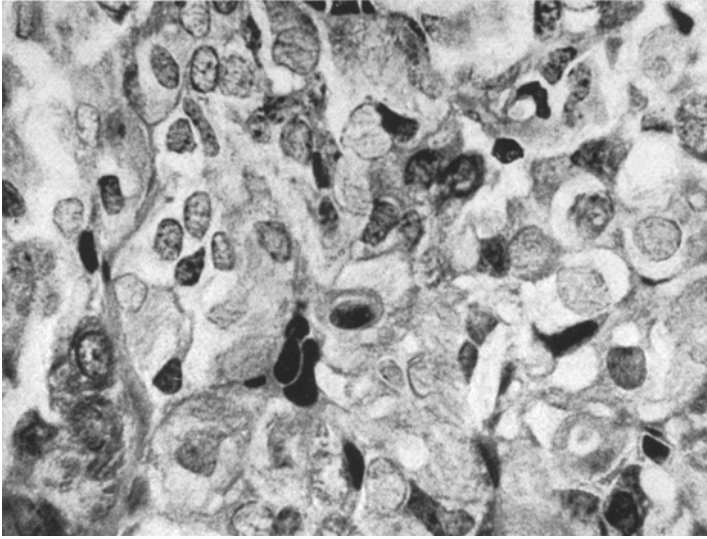


Abb. 1. R 180. Wirkung phys. Androgengaben (Versuch 3). Anhäufung hypochromatischer vakuolisierter Basophiler und vakuoliger Übergangsformen, Vergr. 1:1000.

nehmen derart zu, daß ihre Zahl ein Vielfaches der Norm erreicht. Ihre vakuolige Spielart übertrifft zu diesem Zeitpunkt bei weitem die Zahl der nur noch einen Rest entfärbter Granulationen enthaltenden Formen und der entdifferenzierten Zellen. Granulierte Zellen geringer Größe mit den typischen, seitlich verdrängten Kernen zeigen eine lockere netzförmige Anordnung der Granulationen, zwischen deren Maschen sich reichlich farblose Flüssigkeit ansammelt. Darüberhinaus kommt es zum Auftreten zahlreicher kleiner Vakuolen; gelegentlich sind solche Formen von kleinsten Hohlräumen förmlich durchsetzt (Abb. 1). Die Kerne nehmen dabei ohne Rücksicht auf die Zellgröße an Umfang zu und verarmen an Chromatin. Es nehmen also jüngere Zellen die Eigenschaften an, die sonst bei den größten und reifsten Basophilen als Einleitung der Metamorphose zu finden sind. Das Ergebnis ist eine Anhäufung vakuolisierter Zellen, die zusammen mit dem Vorwiegen großer lichter Kernformen den Präparaten während eines kurzen Zeitraumes

ein auf den ersten Blick kennzeichnendes Aussehen verleiht (Abb. 1). Die Zugehörigkeit solcher Zellen zur Basophilenreihe läßt sich durch ihre Lokalisation und vor allem durch das Auftreten zahlreicher Zwischenstufen mühelos nachweisen. Der nur wenig verminderte Wirkstoffgehalt solcher Hypophysen zeigt, daß die Vakuolen der so entstandenen Zellen noch das Inkret enthalten. Die als Folge dieser Vorgänge eintretende Abnahme der typischen Basophilen beginnt in den äußeren Bezirken der Drüse und schreitet von da nach Innen fort. Die großvakuoligen Spätformen und die großen vollgranulierten Zellen sind jetzt verschwunden und mittlere Formen nur in stark verminderter Zahl vorhanden. Hyperchromatische Übergangsformen kommen nur noch selten vor; die ursprünglich vorhandenen Zellen dieser Art sind als länglich geschrumpfte erschöpfte Endformen wiederzufinden. Bei weiterer Ausdehnung der Versuchsdauer wird der Fortgang des Cyclus durch hemmende Einflüsse abgedrosselt. Die ordnungsgemäße Auflösung der Granularesten der Übergangsformen wird behindert. Die bei der Entmischung des Zellinhaltes zurückbleibenden Protoplasmaresten erhalten noch eine Zeitlang das vakuolige Aussehen der Zelle aufrecht und bewahren zuletzt als fädige Strukturen den Schattenriß ihrer ursprünglichen Gestalt. Die Kerne werden pyknotisch, teilweise tritt Kernwandhyperchromatose und Chromatolyse auf. Ebenso mißlingt einer Reihe kleinvakuolig veränderter Basophilen die Entwicklung zu regelrechten Übergangsformen. Nach 4—6 Wochen ist die Umwandlung des Hauptteils des Basophilenapparates in solche fädig-strukturierte erschöpfte Zellen beendet; sie übertreffen bei weitem die Zahl der bläschenförmigen Endformen, die bei unbehandelten Tieren überwiegen. Ihre massenhafte Anhäufung ist noch eindrucksvoller als vorher diejenige der Übergangsformen, die sie abgelöst haben. Die Zahl der letzteren ist inzwischen unter die Norm vermindert. Zum gleichen Zeitpunkt macht die im Inneren der Drüse verbleibende Zahl kleiner und mittlerer granulierter Zellen noch ungefähr ein Fünftel des ursprünglichen Gesamtbetrages aus. Die beschriebene Anhäufung erschöpfter Zellen kommt bei noch längerer Versuchsdauer wieder zum Verschwinden. Nach 3 Monaten ist ihre Zahl eher kleiner wie bei unbehandelten Tieren. Der Schwund der typischen Basophilen schreitet weiter fort. Am Ende des Versuchs machen die wenigen verbleibenden granulierten Zellen und die aus ihnen hervorgehenden Übergangsformen beider Cyclen nur noch einen unbedeutenden Restbestand aus.

Am Acidophilenapparat beginnt nach 3 Wochen eine Verminderung der granulierten Zellen, die im Höchstfall ein Viertel des ursprünglich vorhandenen Bestandes beträgt und nach 3 Monaten im wesentlichen wieder ausgeglichen ist. Die Einzelheiten dieses Vorgangs gelangen später zur Besprechung.

Die Anpassung des Basophilenapparates an die fortgesetzte Zufuhr von Androgengaben in physiologischer Höhe geschieht durch die Einschränkung seines in Tätigkeit verbleibenden Teils auf einen den veränderten Verhältnissen entsprechenden geringen Betrag, der den bescheidenen Rest einer vorzeitig eintretenden und durch Fehlschläge beeinträchtigten Metamorphose aufrechterhält. Dieses Ergebnis wird durch zwei sich ergänzende Vorgänge erreicht. Zunächst wird der vorhandene Vorrat granulierter Zellen in eine überstürzte Metamorphose gedrängt, bis die eintretende Erschöpfung zwischen dem im Blut kreisenden zusätzlichen Androgenbetrag und dem verbleibenden Rest nicht ausgereifter basophiler Formen ein neues Gleichgewicht hergestellt hat. Es bleibt aber nicht bei einer bloßen Verschiebung des Verhältnisses granulierter und degranulierter Formen innerhalb eines sonst unveränderten Zellapparates. Vielmehr kommt mit zunehmender Versuchsdauer ein hemmender Einfluß des Androgens zur Geltung, der den Fortgang von Zellwachstum und Zellerneuerung verlangsamt und beide zuletzt in weitem Umfang zum Erliegen bringt. Das Organ entledigt sich des überflüssig gewordenen Teils des Basophilenapparates, indem es die entstandenen Übergangsformen aus dem Cyclus drängt und zuletzt unter degenerativen Veränderungen ihr Ausscheiden herbeiführt. Das Wandern des aus dem Vorrat granulierter Formen entstandenen Schubs erschöpfter Zellen durch die einander folgenden Abschnitte des Versuchs nimmt ungefähr 8 Wochen in Anspruch und gestattet so einen Rückschluß auf die Dauer der Zellmauserung. Als Ergebnis resultiert eine Verminderung des Gesamtbestandes granulierter und degranulierter Zellen, also eine echte Atrophie des Basophilenapparates. Diese kommt in den abnehmenden Hypophysengewichten unmißverständlich zum Ausdruck.

Es ist zweifellos naheliegend, die Metamorphose des Vorrats granulierter Zellen in der ersten Versuchsphase als das Äquivalent einer vermehrten Wirkstoffausschüttung anzusprechen. Immerhin bestehen gewisse Bedenken, ob nicht die atypische Entstehung erschöpfter Formen den Ablauf der inkretorischen Vorgänge beeinträchtigt. Im Vorversuch konnte der Bedarf der gesteigerten Metamorphose durch ausgereifte Zellen gedeckt werden. Hier ist es sicher, daß die Einbeziehung unreifer Formen in die Metamorphose nur mangelhafte Ergebnisse liefern kann. Mit dem Schwund der granulierten Zellen kommt die Voraussetzung für eine inkretorische Tätigkeit in Wegfall, so daß die Bereitstellung und der Ausstoß von Wirkstoff zur Bedeutungslosigkeit herabsinkt.

Die Richtigkeit dieser Überlegungen läßt sich am Verhalten der Keimdrüsen nachweisen. Die beim Vorversuch beobachtete Steigerung

der Hodengewichte bleibt aus. Offenbar erschöpft sich die Ausschüttung von gonadotropem Wirkstoff mangels einer echten Steigerung der Produktion zu schnell, um an den Keimdrüsen von Tieren der verwandten Größe signifikante Veränderungen hervorzurufen. Die bald einsetzende Verminderung der Hodengewichte, die Hypobiose des Keim-epithels und die Atrophie der Zwischenzellen entsprechen so vollständig der Erschöpfung und schließlich Atrophie des Basophilenapparates, daß kein Zweifel bestehen kann, daß dessen Inkret den trophischen Faktor für beide Zellarten des Hodens darstellt.

Die tägliche Injektion von 200 γ Tp. (Versuch 5) entspricht den *höchsten* im allgemeinen beim *Menschen angewandten Gaben*.

Die weitere Erhöhung der Androgengabe bewirkt, daß auch die Veränderungen am Acidophilenapparat ein erhebliches Ausmaß annehmen. Unter dem gesteigerten Druck der Metamorphose kommt eine starke Zunahme der hypochromatischen Übergangsformen des Degranulationscyclus sowie der entdifferenzierten und undifferenzierten Zellen zustande. Die dadurch bewirkte Verminderung der granulierten Zellen erreicht so hohe Grade, daß sie nach 7 Wochen nur noch ein Viertel des normalerweise gefundenen Betrags ausmachen (Abb. 6). Die Metamorphose beginnt auch hier an den größten Zellen und greift später auch auf mittlere Formen über. Die Spätformen in Gestalt der erwähnten kleineren granulierten Zellen mit chromatinreichen runden Kernen nehmen an ihr nicht teil. Da ihre Neubildung unterbleibt, vermindern sie sich in dem Ausmaße, in dem sie im Laufe der Zellmauserung in erschöpfte Endformen übergehen. Auch die Formen des Kollapsyclus nehmen zuletzt ab, da das zu ihrer Bildung notwendige Ausgangsmaterial zu mangeln beginnt. Sie sind häufig girlandenförmig längs der Gefäße angeordnet (Abb. 6). Das wesentliche Ergebnis ist eine einfache Verschiebung in der Verhältniszahl der granulierten und degranulierten Formen. Die gesteigerte Metamorphose erschöpft mangels einer entsprechend beschleunigten Nachreifung den Bestand granulierter Zellen und hält ihn durch eine vorzeitige Degranulation auf einem entsprechend erniedrigten Niveau. Dabei bleibt der Kreislauf der Zellerneuerung ungestört, so daß der Gesamtbestand des Zellapparates nicht beeinträchtigt wird.

Nach der Ausschüttung des in den Acidophilen vorhandenen Wirkstoffs muß mit dem Schwund granulierter Formen eine Einschränkung der Inkretion zustande kommen.

In diesem Zusammenhang erscheint es von Bedeutung, daß gleichzeitig mit der Erschöpfung und der sich daraus ergebenden Funktionsminderung des Acidophilenapparates eine erhebliche Gewichtsverminderung der Nebenniere zu verzeichnen ist.

III.

Zur Nachprüfung der Wirkung laufend zugeführter *übergroßer Androgenmengen* standen die Versuche 6—11 zur Verfügung, bei denen Einzelgaben von $\frac{1}{2}$ —50 mg Tp. verwandt wurden. Auch der Versuch 12, bei dem die zugeführte Wirkstoffmenge wöchentlich gesteigert wurde, und die mit wöchentlich wiederholten Implantationen von 50 mg Tp. bzw. T. behandelten Tiere (Versuch 13 und 24) gehören zu dieser Gruppe. Die Beschreibung folgt im wesentlichen den Befunden, die bei täglichen Injektionen von 5 mg Tp. während eines Zeitraumes von 1 Woche bis zu 3 Monaten erhoben wurden.

Auch hier beginnt die Androgenwirkung am Basophilenapparat mit einer Vermehrung hypochromatischer Übergangsformen. Die Metamorphose der einzelnen Zelle verläuft so schnell, daß vakuolige Formen nur selten aufzufinden sind. Viele degranulierte Formen erreichen infolge der frühzeitig einsetzenden Wachstumshemmung nur eine geringe Größe. Schon in der 3. Woche fällt die Zahl der Übergangsformen auf einen unter der Norm liegenden Betrag. Sie werden von erschöpften Formen mit schnell fortschreitenden degenerativen Veränderungen abgelöst. Wenn diese Vermehrung degranulierter Zellen gegenüber den Vorversuchen geringfügig bleibt, so erklärt sich das aus der Beobachtung, daß mit steigender Wirkstoffgabe der Kollapszyklus immer mehr das Übergewicht in der Metamorphose gewinnt. Naturgemäß findet sich diese Umkehr der Verhältnisse gegenüber den vorhergehenden Versuchen am eindrucksvollsten bei der Überschwemmung des Körpers mit größten Androgenmengen (Versuch 4). Das massenhafte Auftreten hyperchromatischer Basophiler und hyperchromatischer Übergangsformen in Gestalt verdichteter und opaker kollabierender Zellen zeigt, daß schon in der 2. Woche der Hauptteil des Vorrats granulierter Zellen in die Metamorphose des Kollapszyklus gedrängt worden ist (Abb. 2). Gleichzeitig findet sich in den Sinusoiden reichlich tiefblaues Kolloid. Bei dem zur Besprechung stehenden Leitversuch überholt die Zahl hyperchromatischer Übergangsformen in der 2. Woche den Betrag degranulierender Zellen und erreicht in der 3. Woche ihren Höhepunkt. In der 4. Woche nimmt ihre Menge in dem Maße wieder ab, indem mit der Erschöpfung des Vorrats granulierter Zellen das Material zu ihrer Bildung mangelt und gleichzeitig ihre Umwandlung in geschrumpfte Endformen der Kollapsreihe vorwärts schreitet, die nunmehr in entsprechend vermehrter Zahl gefunden werden. Die Zellerneuerung unter Wiederaufblähung der Kerne wird völlig in den Hintergrund gedrängt, da auch der Ablauf des Zellkollaps durch hemmende Einflüsse gestört wird. Die Verflüssigung der Granula zu einer tiefblauen kolloidartigen Masse gelingt nur unvollständig oder kommt überhaupt nicht zustande. Die fortschreitende degenerative Veränderung dehnt

sich auf den je nach dem Zeitpunkt ihres Eintretens größeren oder kleineren Rest granulierter Formen aus, welcher so die Fähigkeit verliert, in die Metamorphose einzutreten. Solche Zellen schrumpfen zu unregelmäßig geformten Gebilden, behalten aber noch eine Zeitlang ihre Färbbarkeit (Abb. 3a). Sie bilden zusammen mit der Vermehrung hyperchromatischer Formen der Kollapsreihe die Ursache, daß ungeachtet des Schwundes der unveränderten typischen Basophilen vorüber-

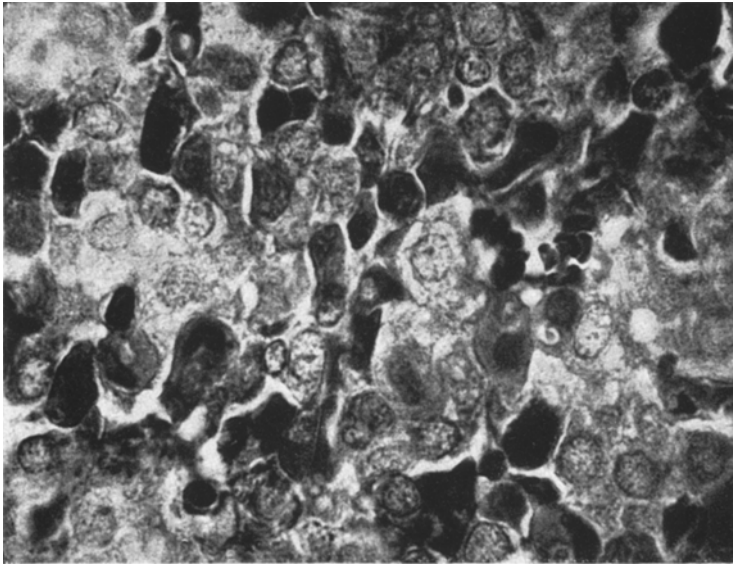


Abb. 2. R 144. Wirkung übergroßer Androgengaben (Versuch 10). Anhäufung von hyperchromatischen Basophilen und hyperchromatischen Übergangsformen. Vergr. 1:1000.

gehend ein ungewöhnlicher Betrag intensiv blau gefärbter Zellen zu beobachten ist. Dieser Befund stellt das Gegenstück zu der Anhäufung abgebläster vakuolisierter Zellen dar, die bei der Anwendung physiologischer Gaben beschrieben worden ist. Das Ergebnis der bisher geschilderten Vorgänge ist die Entstehung von Basophilennestern, die je nach der Höhe der Gabe und dem Zeitpunkt ihrer Umwandlung aus degranulierten erschöpften Zellen und schrumpfenden Kollapsformen in verschiedenem Mengenverhältnis zusammengesetzt sind. Sie können unter schweren degenerativen Veränderungen von Zelleib und Kernen zu einem Konglomerat fädiger Zellreste zusammenfließen (Abb. 3b). Die unveränderten granulierten Zellen typischer Art sind nach 14 Tagen unter die Hälfte vermindert, nach 4 Wochen nur in geringer Zahl vorhanden; nur ausnahmsweise sind sie vollständig verschwunden. In solchen Präparaten findet man spärlich granuliert junge Basophile, deren Zelleib von dem großen Kern fast ausgefüllt wird. Gelegentlich treten

schon zu diesem Zeitpunkt kleine vollgranulierte Formen mit hypertrophischem Golgiapparat auf. Solche Befunde sind der erste Schritt zu einer Erholung des Basophilenapparates, die nach 6 Wochen deutlich nachweisbar wird. Die Zahl granulierter Zellen erreicht wieder ungefähr $\frac{1}{3}$ der Norm; dabei gelingt die Reifung großer Basophiler und gelegentlich sogar die Entwicklung von großvakuoligen Spätformen. Um dieses Ergebnis zu erreichen, waren Gaben von 5 mg und mehr not-

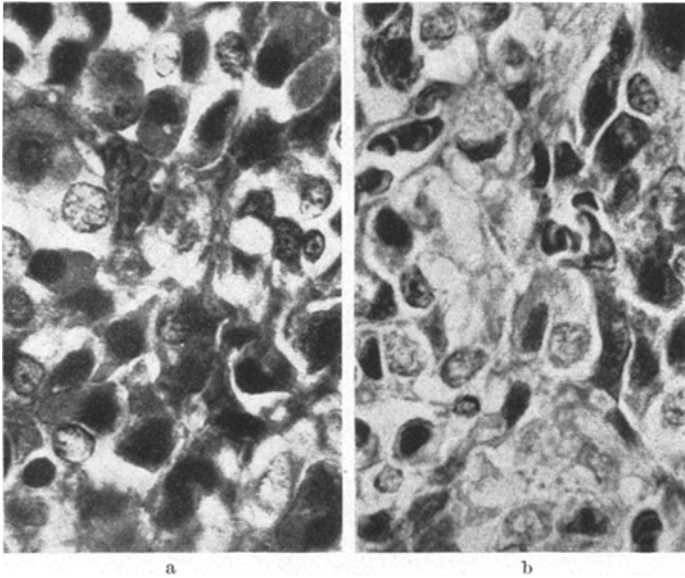


Abb. 3 a u. b. R 143 und 153. Wirkung übergroßer Androgengaben (Versuch 10). a Degenerativ veränderte schrumpfende Basophile b Schwere degenerative Zellveränderung in einem in Auflösung begriffenen Basophilenest. Vergr. 1:1000.

wendig, die Zufuhr von 1,5 mg Tp. war nicht ausreichend. Nach den größten Wirkstoffmengen (25 mg Tp.) erreicht die anfängliche Verminderung der Basophilen nicht die oben beschriebenen höchsten Grade, und die erwähnte Erholung ist schon nach 4 Wochen feststellbar. Nach 8 Wochen nehmen die granulierten Zellen neuerdings ab und machen Übergangsformen beider Cyclen, besonders aber solchen der Degranulationsreihe, Platz. Nach 10 Wochen ist aus diesen eine Zahl großer entdifferenzierter Zellen zur Entwicklung gelangt. Daneben sind reichlich fädig-vakuolig erschöpfte Zellen vorhanden, die in großer Zahl der Auflösung verfallen und deren freiwerdender farbloser Inhalt zur Füllung der erweiterten Sinusoide beiträgt. Nach 3 Monaten umfaßt der in seinem Gesamtbestand durch die zahlreichen Ausfälle stark verminderte Apparat neben degenerativ veränderten Zellen nur ganz vereinzelte kleine Basophile und einen entsprechend bescheidenen Be-

trag von Übergangsformen, unterscheidet sich also im Endergebnis nicht nennenswert von dem nach der Anwendung physiologischer Gaben erhobenen Befund. Da aber wenigstens ein kleiner Rest solcher Zellen vorhanden ist, kann kein Zweifel bestehen, daß auch größte Androgenmengen die Zellerneuerung innerhalb des Basophilenapparates nicht vollständig unterdrücken können.

Bei *Abbruch der Behandlung* wird aus den vorhandenen Depots noch kurze Zeit eine abfallende Wirkstoffmenge resorbiert. Der Baso-

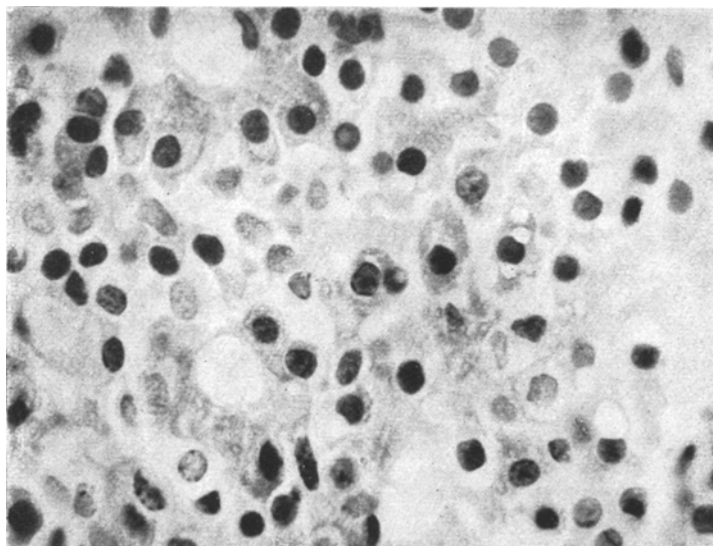


Abb. 4. R 194. Diffuses Ödem des Parenchyms nach Abbruch der Behandlung mit übergroßen Androgengaben (Versuch 8). Vergr. 1:1000.

philenapparat durchbricht zunächst die auf ihm lastende Hemmung, und der erholungsfähige Teil seiner degranulierten Formen wächst zu großen entdifferenzierten Zellen heran, an denen der Umfang der Kerne und die großen Nucleolen ins Auge fallen. Allerdings ist dieser einer Erholung zugängige Rest nach 4wöchentlicher Versuchsdauer nur unbedeutend. Der Hauptteil des Zellapparates verfällt unter dem Bild hydropischer Degeneration einer zusammenbruchsartigen Auflösung. Die freiwerdende Flüssigkeit verursacht in weiten Bezirken des Parenchyms ein diffuses Ödem, indem neben den Resten der Zelleiber ausgelagte zugrunde gehende Kerne eingestreut liegen. Die in solchen Gebieten vorhandenen Acidophilen erleiden schwere sekundäre Schädigungen (Abb. 4). Die strotzend erweiterten Sinusoide sind mit einer ungefärbten, bei der Fixation netzartig erstarrenden Materie ausgefüllt, die offenbar aus den ödematösen Bezirken stammt. Auf diese Weise

wird der Platz für den Wiederaufbau des Basophilenapparates freigemacht. Dieser beginnt im Inneren der Drüse mit der Neudifferenzierung granulierter Zellen und schreitet mit der Reifung größerer Formen von da nach der Peripherie fort. In dieser Übergangszeit werden die nachreifenden Zellen unter dem Einfluß des noch weiter resorbierten Androgens vorzeitig in die Metamorphose gedrängt. Nach 3 Wochen weist der Basophilenapparat, von dem Fehlen der Spätformen abgesehen, normale Verhältnisse auf. In den Randgebieten des Drüse ist noch eine schmale Zone fädiger Zellreste als Überbleibsel des beschriebenen Ausscheidungsprozesses nachzuweisen. Nach 7 Wochen sind die letzten Spuren stattgehabter Veränderungen verschwunden.

Der Acidophilenapparat reagiert auf übergroße Androgengaben in den ersten beiden Versuchswochen in derselben Weise wie beim Vorversuch; dabei erreicht die Verschiebung in der Verhältniszahl der granulierten und degranulierten Zellen in kürzerer Zeit ein erhebliches Ausmaß. In der 3. Woche kommt eine grundsätzliche Änderung dieses Verhaltens zustande. Obwohl die Zahl der degranulierten Formen weiterhin über die Norm hinaus vermehrt bleibt, tritt eine Wiederrücknahme der granulierten Zellen ein. Dadurch wird deren Fehlbetrag zunehmend geringer, bis sie in der 4. Woche ihren ursprünglichen Betrag wieder erreichen oder überschreiten. Notwendigerweise wird durch dieses Verhalten der Gesamtbestand des Acidophilenapparates schon zu diesem Zeitpunkt größer als bei unbehandelten Tieren. So erklärt es sich, daß die bei niedrigen Gaben beobachtete, durch die Ausfälle unter den Basophilen verursachte Gewichtsverminderung der Hypophyse unterbleibt. Die Voraussetzung für eine gesteigerte Neubildung der Acidophilen wird durch eine entsprechende Zunahme der Rate mitotischer Teilungen erreicht. Die Intensivierung der Zellreifung verrät sich durch das verhältnismäßige Vorwiegen der größten, oft locker granulierten Formen, die als obere Grenze der Norm bei unbehandelten Tieren in wesentlich geringerer Zahl vorkommen. Ihr großer Golgiapparat befindet sich in einem harmonischen Verhältnis zum Zellumfang. Unter den Kernen herrscht die große lichte Art vor; die Maschen des Liniengerüsts sind durch den reichlich vorhandenen Kernsaft aufgebläht (Abb. 5). Die lebhaft weitergehende Metamorphose greift nie auf unreife Formen über. Der Kollapszyklus und damit die hyperchromatischen Übergangsformen treten in den Hintergrund. Nicht selten behält in kollabierten Zellen der Kern seine runde Form und der Golgiapparat bleibt in dem kleinen Zellrest als verhältnismäßig große Aussparung noch eine Zeitlang erhalten (Abb. 5). Der Ablauf des Degranulationszyklus vollzieht sich auch hier ohne Ausfälle und ohne Störung. Die chromatinarmen, häufig kleine Vakuolen enthaltenden

Kerne der hypochromatischen Übergangsformen und entdifferenzierten Zellen sind von einer der oberen Grenze der Norm entsprechenden Größenordnung; ausnahmsweise erreichen solche Kerne den doppelten Umfang des üblichen. Niemals findet sich die massenhafte Mitosenbildung, die extreme Chromatinverarmung der Kerne, die Vergrößerung der Nucleolen und die pathologische Ausmaße annehmende Hypertrophie von Zelleib und Golgiapparat, die nach ähnlichen Gaben von

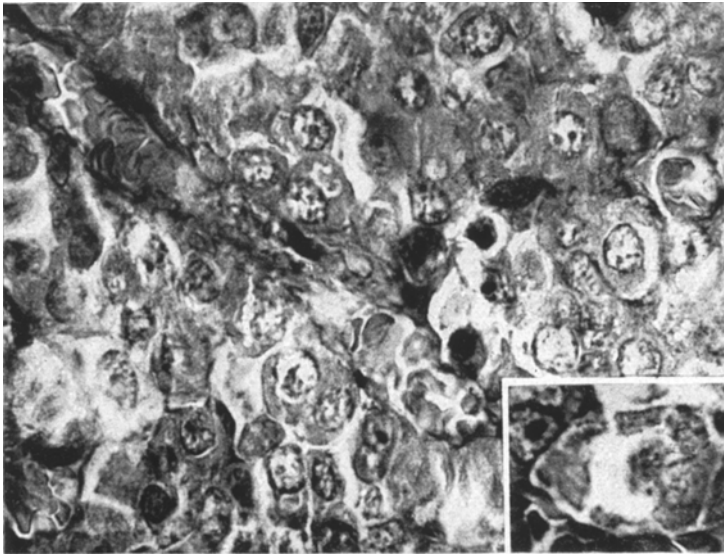


Abb. 5. R 189. Wirkung übergroßer Androgengaben (Versuch 8). Vorwiegen der größten Acidophilen. Unten rechts: Zum Vergleich hypertrophische Acidophile nach Östrogenanwendung. Vergr. 1 : 1000.

östrogenen Wirkstoffen zu verzeichnen sind (Abb. 5). Die gute Blutfüllung der Gefäße fällt bereits jetzt auf und hält während des ganzen 2. Versuchsmonats an. Während dieses Zeitraumes überrundet die Neubildung granulierter Zellen den Verbrauch. Hyperchromatische Übergangsformen treten jetzt wieder in regelrechter Zahl auf. Der den Bedarf der Metamorphose übersteigende Anfall granulierter Zellen gestattet eine Vorratsbildung, die durch den wachsenden Anteil der bereits beschriebenen Spätformen innerhalb des nunmehr stark vermehrten Bestandes granulierter Acidophiler belegt wird. Beide zusammen machen bis zu zwei Drittel aller in der Hypophyse vorhandenen Zellen aus. Im Verein mit den hyperchromatischen Übergangsformen rufen sie jenen Eindruck massiver Acidophilie hervor, der für den Höhepunkt der Androgenwirkung kennzeichnend ist (Abb. 7). Am Ende dieses Zeitraumes erreicht der Acidophilenapparat seinen größten Umfang

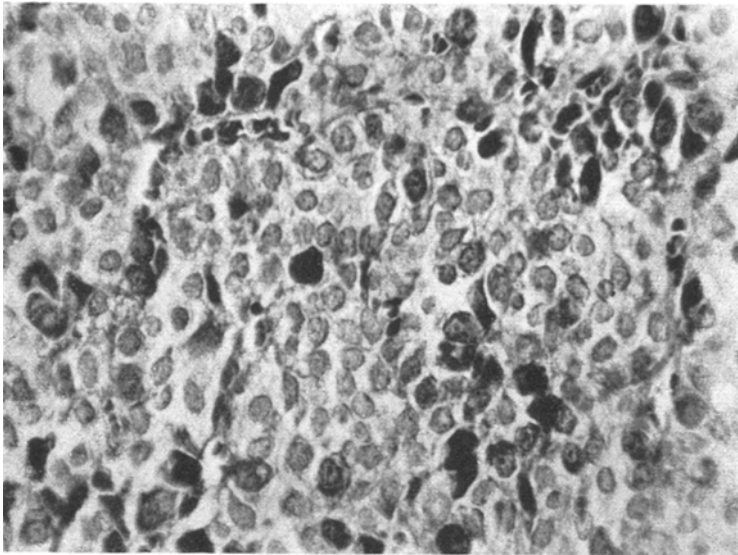


Abb. 6. R 1183. Degranulation der Acidophilen nach langfristiger Behandlung mit mäßigen Androgengaben (Versuch 5). Vergr. 1:560.

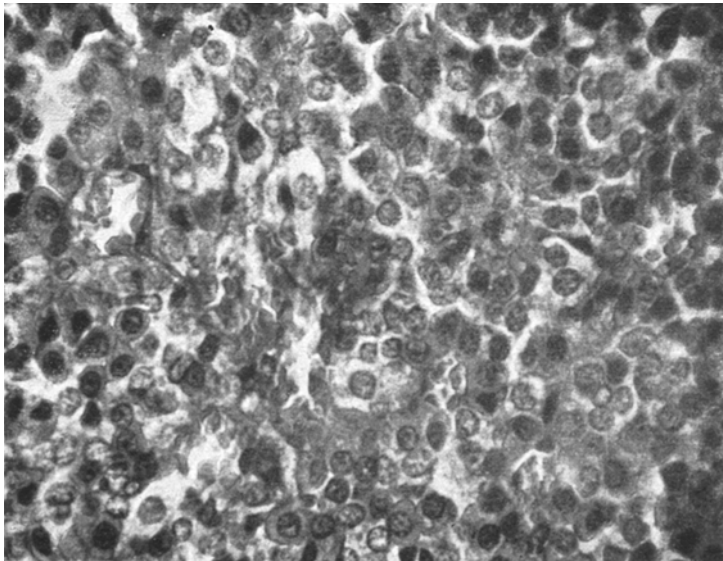


Abb. 7. R 83. Anhäufung acidophiler Zellen nach langfristiger Behandlung mit übergroßen Androgengaben (Versuch 8). Vergr. 1:560.

und ist für die jetzt eintretende Gewichtsvermehrung der Hypophyse verantwortlich. Im letzten Versuchsdrittel schmilzt sein Bestand

wieder zusammen. Die angehäuften Spätformen sind nach 3 Monaten zum großen Teil in erschöpfte Zellen umgewandelt. Zahlreiche sich auflösende Formen zeugen von der Liquidierung der vorher beschriebenen Massenzunahme des Acidophilenapparates, die auch in den abnehmenden Hypophysengewichten zum Ausdruck kommt. Die Zahl der typischen granulierten Zellen liegt dann in mäßigem Grade unter dem bei unbehandelten Tieren gefundenen Betrag, während die Formen der Degranulationsreihe zahlreicher als dort gefunden werden. Die ersten Zeichen der beschleunigten Nachreifung der granulierten Acidophilen sind bereits nach täglichen Gaben von 500 γ sichtbar. Zur vollen Ausbildung des für übergroße Androgengaben bezeichnenden Befundes sind tägliche Gaben von 5 mg notwendig. Bei der Injektion noch größerer Wirkstoffmengen oder nach wöchentlich wiederholter Implantation erreicht die Anhäufung der granulierten Acidophilen schon nach 4 Wochen das vorher erwähnte Höchstmaß und kann dieses in der Folge noch überschreiten. Es ist aber bemerkenswert, daß auch größte Gaben und eine sich ständig steigernde Wirkstoffaufnahme dieses Ergebnis nicht länger als 8 Wochen zu erhalten vermögen.

Bei Abbruch der Behandlung degranuliert der angestaute Vorrat großer typischer Zellen schlagartig mit dem Aufhören der Wirkstoffzufuhr. Etwas später folgt ein Schub neugebildeter hyperchromatischer Kollapsformen. Während dieser Phase fallender Androgenwirkung tritt oft ein Mißverhältnis zwischen dem Umfang der sich verkleinernden Zellen und der Größe des Golgiapparates auf. In den entsprechenden Bezirken der Drüse findet sich reichlich acidophiles Kolloid. Die durch diese Vorgänge bewirkte Verschiebung der Verhältniszahl der verschiedenen Zellformen läßt den verbleibenden Rest granulierter Zellen auf ungefähr ein Drittel der Norm absinken. Die Wiederherstellung verläuft in ähnlichen Zeiträumen wie diejenige der basophilen Zellen.

Am Basophilenapparat tritt mit der Steigerung der zugeführten Wirkstoffmenge auf übergroße Gaben die hemmende Wirkung des Androgens frühzeitiger und stärker in Erscheinung. Die Metamorphose, die im Gegensatz zu der Anwendung geringer Hormonmengen den Zellkollaps bevorzugt, wird ebenso wie das Zellwachstum nach kurzer Zeit abgedrosselt. Die degenerativen Veränderungen und die durch sie verursachten Ausfälle erreichen schnell ein großes Ausmaß. Ungewöhnlich große Wirkstoffmengen rufen offenbar infolge gegenregulatorischer Einflüsse bei längerer Versuchsdauer eine vorübergehende Erholung des Bestandes granulierter Basophiler hervor. Die Vorgänge bei Abbruch der Behandlung zeigen, daß eine einfache Umkehr der Entdifferenzierungsvorgänge nicht eintritt. Es kommt vielmehr unter Beseitigung der erschöpften Formen zu einem Neuaufbau des Bestandes granulierter Zellen, der durch die Wiederaufnahme der Bildung entdifferenzierter

und undifferenzierter Zellen vorbereitet wird. Dies wird dadurch ermöglicht, daß bei fallender Androgenwirkung, in umgekehrter Reihenfolge wie beim Einsetzen der Behandlung, zunächst die hemmende Wirkung des Androgens und erst später sein fördernder Einfluß auf die Metamorphose erlischt. Am Acidophilenapparat bewirkt das Androgen in übergroßen Mengen eine weitere Steigerung der Metamorphose, die im Gegensatz zum Verhalten des Basophilenapparates nicht durch hemmende Einflüsse unterbrochen wird. Vielmehr macht sich jetzt ein deutlich fördernder Einfluß auf Zellnachschub, Zellreifung und Zellwachstum geltend. Während mäßige Androgengaben eine Erschöpfung bedingen, rufen übergroße Gaben eine Vermehrung hochaktiver, granulierter Zellen hervor, die wochenlang andauert und zuletzt mit der Anhäufung von Spätformen in einer Vorratsbildung endet. Allem Anschein nach stellen die durch die übermäßige Zufuhr von Androgen am Acidophilenapparat hervorgerufenen Veränderungen das Gegenstück zu den Befunden dar, die am Basophilenapparat nach Entfernung der Keimdrüsen erhoben werden können. Bei fallender Androgenwirkung tritt eine Umkehr dieser Vorgänge ein, indem die Metamorphose das Übergewicht über die Zellreifung gewinnt.

Die histologischen Befunde am Acidophilenapparat stellen außer Zweifel, daß die anfängliche Mehrausschüttung von einer echten Inkretionssteigerung abgelöst wird, wobei offenbar die Bereitstellung sowie der Ausstoß von Wirkstoff mit erhöhter Geschwindigkeit und in gesteigerter Menge stattfindet. Diese Mehrleistung erstreckt sich über mehrere Wochen, bis sie zuletzt in eine unbedeutende Leistungsminderung übergeht. Am Basophilenapparat zeigt sich die Ablösung der anfänglichen Wirkstoffausschüttung durch eine Hemmung der Inkretion mit eindrucksvoller Deutlichkeit. Wenn ENGLE und SMITH (1935) den Sexualhormonen die erstere und MOORE und PRICE (1932) die letztere Wirkung auf die Hypophyse zuschreiben, so zeigt sich hier, daß beide Annahmen zutreffen.

Vor allem drängt sich die Tatsache auf, daß das Volumen der Rinde der Nebenniere und das Gewicht dieses Organs eindeutig mit den Hypophysengewichten und diese wieder mit einer Massenzunahme des Acidophilenapparates konform gehen. Die Vermehrung und gesteigerte Tätigkeit der Acidophilen zieht eine Hypertrophie der Nebennieren, ihre Erschöpfung deren Gewichtsrückgang nach sich. Die Zusammenhänge sind so offenkundig, daß kein Zweifel möglich scheint, daß die Acidophilen den Produktionsort des corticotropen Hormons darstellen. Diese Anschauung findet eine Stütze in den früheren Angaben von SMITH und McDONELL (1930/31), die bei Zwergmäusen den Zusammenhang zwischen dem Fehlen der Acidophilen und der bei diesen Tieren vorhandenen Nebennierenatrophie gefunden haben. Jedenfalls ergeben

die vorliegenden Versuche nicht die leiseste Möglichkeit, die Basophilen für die Trophik der Nebennieren in Anspruch zu nehmen.

Würde das Inkret der Acidophilen als trophischer Faktor für die interstitiellen Zellen des Hodens von Bedeutung sein, so müßte während des Zeitraums seiner so erheblich gesteigerten Einsonderung der LEYDIGsche Zellapparat vermehrt und mit allen Zeichen voller Tätigkeit ausgestattet sein. Dies ist aber nicht der Fall. Vielmehr wird die Entsprechung zwischen dem wechselnden Verhalten der Basophilen und dem Zustand der Zwischenzellen in überzeugender Weise bestätigt. Die Ergebnisse der von HAMILTON und WOLFE (1938) veröffentlichten und hier ausgebauten Versuche zur Nachprüfung des Wirkstoffgehaltes der Hypophyse und die von LACASSAGNE und RAYNAUD (1935) zuerst beschriebene Hemmung der Follikelreifung durch fortgesetzte Androgengaben stellen eine starke Stütze für die Behauptung von SEVERINGHAUS dar, daß das follikelstimulierende Hormon des Hypophysenvorderlappens mit dem Inkret der Basophilen identisch ist, wenn anders überhaupt eine solche schematische Trennung der physiologischen Zusammenarbeit der Zellsysteme eines Organs zulässig erscheint. Da die Bedeutung des Basophilenapparates für die Trophik von Zwischenzellen und Keimepithel nach den bisherigen Ergebnissen außer Frage steht, ergibt sich mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit der Schluß, daß das F.S.H. den für die Trophik beider Zellarten des Hodens wesentlichen Faktor darstellt. Die aus dieser Feststellung für die Physiologie des Hodens sich ergebenden Folgerungen wurden von HOHLWEG und ZAHLER (1946) besprochen. Zu der Frage der Herkunft des gewöhnlich den Acidophilen zugeschriebenen luteinisierenden Hormons (KRAUS 1933, FRIEDGOOD und DAWSEN 1938, SEVERINGHAUS 1937 und 1939, WOLFE 1941, FINERTY 1942, MEYER und BIDDULPH und FINERTY 1946) kann an Hand dieser Versuche nichts beigetragen werden. Hält man die Ansicht dieser Autoren für richtig — und gute Gründe sprechen dafür —, so könnte das L.H. mit dem zwischenzellenstimulierenden Hormon nicht identisch sein. Es ist hier nicht der Ort, auf Grund aller dieser Tatsachen in eine Diskussion über den Wirkungsmechanismus der verschiedenen Fraktionen der gonadotropen Hypophysenwirkstoffe auf die männliche Keimdrüse einzutreten. Die obigen Beobachtungen stellen lediglich einen weiteren Beitrag zu anderen Beobachtungen dar (GREEF und FEVOLD 1937, ZECKWER 1939, GREEF 1940, HOHLWEG und ZAHLER 1946), welche geeignet sind, die so fundiert erscheinende herrschende Theorie in Frage zu stellen.

Die nach übergroßen Gaben eintretende beschränkte Wiederherstellung des Basophilenapparates kann nach Lage der Dinge nicht die Folge einer Gewöhnung sein. Die Erklärung bietet sich an, wenn man berücksichtigt, daß sie erst dann zustande kommt, wenn der Betrag

des zugeführten Androgens groß genug ist, um eine Hypertrophie der Nebennieren herbeizuführen und daß sie mit deren Verschwinden wieder abklingt. So spricht alles dafür, daß der von der Nebennierenrinde abgesonderte Wirkstoff seinerseits einen erhaltenden Einfluß auf die Basophilen ausübt und so als gegenregulatorischer Faktor gegen das Androgen wirksam wird. Hierzu paßt, daß umgekehrt der Ausfall der Rindensekretion einen Schwund der Basophilen nach sich zieht (KRAUS 1933, SCHUMACHER und FIROR 1934, GROLLMANN und FIROR 1935, WETZSTEIN 1944).

IV.

Bei der *Behandlung in Zwischenräumen* (Versuch 13 und 14) genügt schon ein verhältnismäßig kurzes Intervall, um den Richtungswechsel in der Androgenwirkung zur Geltung zu bringen und so das Zustandekommen des durch eine regelmäßige Wirkstoffzufuhr erreichten Ergebnisses zu verhindern. Die Unruhe des histologischen Bildes erscheint für diese Versuchsanordnung kennzeichnend. Es ist von Bedeutung, daß es auf diese Weise nicht gelingt, den Basophilenapparat auf die Dauer niederzuhalten.

Werden 5 mg Tp. in Zwischenräumen von 3 Tagen gegeben, so kommt am Basophilenapparat zunächst die bekannte Anhäufung erschöpfter Zellen zustande. Zwischen der 4. und 6. Woche gewinnt eine deutliche Tendenz zur Regeneration die Oberhand. Diese beginnt mit der Wiedernahme neugebildeter Übergangsformen und entdifferenzierter Zellen. Anschließend kommt es zur Reifung granulierter Basophiler von mittlerer Größe und von cystischen Spätformen, während die in der Zellreihe dazwischenstehenden großen Basophilen nach den Injektionen von der Metamorphose verbraucht werden oder sich im Intervall zu Spätformen weiterdifferenzieren und so nur selten zu finden sind. Die durchweg schlechte Färbbarkeit der sonst morphologisch intakt erscheinenden Zellen weist darauf hin, daß die Bereitstellung vollwertiger Granulationen behindert wird. Die Fragwürdigkeit der Ergebnisse dieses Regenerationsbestrebens zeigt sich bei Abbruch der Behandlung, die einen schnellen Zusammenbruch herbeiführt. Erst dann baut sich ein neuer Bestand wohlgefärbter granulierter Basophiler auf. Der Wechsel zwischen der Bereitstellung granulierter Acidophiler und ihrer anschließenden Metamorphose läßt sich besonders gut beobachten, wenn die sehr hoch bemessenen Injektionen 1 Woche lang auseinandergezogen werden (Versuch 14). Als Ergebnis der nach Art der Versuchsanordnung unvermeidlichen Störung des Ablaufs der Zellumwandlung sind zahlreiche erschöpfte Zellen, besonders in Gestalt girlandenförmig angeordneter, geschrumpfter Kollapsformen nachzuweisen. Häufig enthält bei solchen Formen der Rest des Zelleibs ein noch sichtbares Golginetiv und sitzt dem Kern schopfförmig auf.

Die beschriebene Regeneration des Basophilenapparates genügt zur Erholung der LÉYDIGschen Zellen. Seine beschränkte Leistungsfähigkeit verrät sich durch das Weiterbestehen des Untergewichts der Hoden.

V.

Die *einmalige Implantation* von Androgenpreßstücken führt zu einer mit zunehmender Versuchsdauer absinkenden Wirkstoffresorption, die sich nach den Angaben von EIDELBERG und ORNSTEIN (1941) annähernd berechnen läßt.

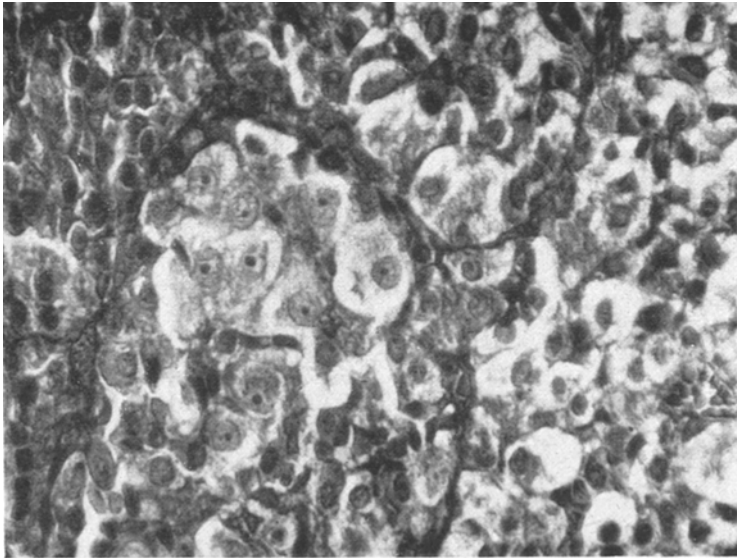


Abb. 8. R 621. Wirkung absinkender Androgenmengen (Versuch 15). Entstehung hypertrophischer undifferenzierter Zellen. Vergr. 1 : 560.

Wenn die aufgenommene Wirkstoffmenge einen bestimmten Grenzwert unterschritten hat, bringt das über lange Zeit ausgedehnte Absinken der Androgenwirkung die Folgen des Erlöschens der auf dem Basophilenapparat lastenden Hemmung und der gleichzeitig weitergehenden gesteigerten Metamorphose in den histologischen Ergebnissen besonders anschaulich zum Ausdruck. Die dabei entstehenden und schon früher in ähnlichem Zusammenhang erwähnten undifferenzierten Zellen zeichnen sich durch die besondere Größe der chromatinarmen Kerne, die Hypertrophie der acidophilen Nucleolen und durch den Umfang des Zelleibs aus. Gelegentlich wachsen Zelle und Kern bis zur doppelten Größe der sonst gefundenen undifferenzierten Formen (Abb. 8). Die Ausschleusung von Kernvakuolen, die in der Nähe der Nucleolen entstehen, läßt sich gut beobachten. Die Abstammung dieser Zellen aus

der Basophilenreihe kann kaum einem Zweifel unterliegen. Die beobachteten Zellteilungen sind offenbar der Ausdruck des Bestrebens, das zur Regeneration notwendige Ausgangsmaterial zu sichern.

Das Verhalten des Vorderlappenparenchyms gleicht im wesentlichen den Befunden, die bei der Injektion ähnlicher Wirkstoffmengen erhoben wurden, vielleicht mit dem Unterschied, daß die hemmende Wirkung des Androgens schwächer und später zum Ausdruck kommt. Bei der Implantation von 100 mg Tp. ist nach 3 Monaten das neuerliche Auftreten großer entdifferenzierter Zellen nachzuweisen. Bei der einmaligen Einpflanzung von 50 mg Tp. gelingt zum selben Zeitpunkt bereits die Entwicklung granulierter Zellen; die aber noch einer vorzeitigen Metamorphose unterliegen. Manchmal tritt an die Stelle eines fließenden Übergangs die überstürzte Entstehung einer vermehrten Zahl kleiner und mittlerer Basophiler mit hypertrophischem Golgiapparat. Diese den Kastrationsveränderungen ähnliche Entwicklung tritt dann ein, wenn der aufgenommene Androgenbetrag zu klein wird, um den Zusammenbruch des Keimepithels zu verhindern und andererseits nicht mehr ausreicht, um die ausfallende östrogene Inkretion desselben zu ersetzen (TÖRNBLOM 1942). Dieser Vorgang ist von einer mäßigen Zunahme der Zwischenzellen begleitet.

VI.

Das Tp. vermag das histologische Bild *kastrierter Tiere* (Versuch 19) nicht völlig zur Norm zurückzuführen. Die Wirkung übergroßer Androgengaben ist grundsätzlich dieselbe wie bei hodentragenden Tieren, erreicht aber nicht das ganz dort gefundene Ausmaß. Die einzig mögliche Erklärung für dieses Verhalten bietet die Annahme, daß das männliche Hormon wohl den Ausfall der androgenen, nicht aber den der östrogenen Inkretion des Hodens zu ersetzen vermag.

Die Kastration bedeutet für den Basophilenapparat den Wegfall eines hemmenden Faktors auf die Zellreifung und eines fördernden Faktors der Zellmetamorphose, zwei Umstände, die seine bekannte Hypertrophie zur Folge haben. Um diese Veränderungen hintanzuhalten, wurde in Übereinstimmung mit NELSON (1937) ungefähr der doppelte Androgenbetrag als für die Erhaltung der Anhangsorgane benötigt. Diese Wirkstoffmenge ruft aber bereits eine Verschiebung des Verhältnisses der granulierten und degranulierten Acidophilen hervor. Es ist überraschend, daß auch nach den höchsten Wirkstoffmengen bei sonst gleicher Wirkung die Anstauung granulierter Acidophiler nicht in dem Ausmaße zustande kommt, wie bei gleichbehandelten normalen Tieren. Überall dort, wo eine Erholung des Basophilenapparates zu erwarten war, erreicht diese höhere Grade. Die einmalige Implantation von 100 mg Tp. konnte nach 3 Monaten das Wiederauftreten von Kastrationsveränderungen nicht verhüten.

VII.

Unverestertes Testosteron hat die gleiche Wirkung wie das Propionat; es sind lediglich im Bereich mäßiger Gaben etwas größere Mengen erforderlich, um dasselbe Ergebnis zu erzielen.

Verbundene Wirkung von Androgen und Östrogen.

Hinsichtlich der Wirkung auf den Acidophilenapparat besteht am Hypophysenvorderlappen ein echter Antagonismus der Sexualhormone. Allerdings ist die hundertfache Gewichtsmenge des Androgens notwendig, um die Wirkung des Östrogens zu neutralisieren (Versuch 24).

Das Östradiolbenzoat bewirkt eine exzessive Stimulierung des Acidophilenapparates. Trotz des gesteigerten Nachschubs und der dadurch bedingten Vermehrung des Zellbestandes überwiegt die Metamorphose in dem Maße, daß zuletzt eine Erschöpfung der granulierten Zellen eintritt. Die an den Acidophilen beginnende Hypertrophie von Zelleib und Golgiapparat besteht in den entdifferenzierten Zellen fort und kann groteske Ausmaße annehmen (Abb. 5). Das bezeichnende Aussehen der in diesen Zellen gefundenen Kernformen ist bekannt. Es ist SEVERINGHAUS (1937) beizustimmen, wenn er diese Befunde als das Äquivalent einer übermäßigen Beanspruchung auffaßt.

Nach den bisherigen Befunden könnte es den Anschein haben, daß die Östrogenwirkung auf die Hypophyse lediglich eine verstärkte Androgenwirkung darstellt. Man müßte also erwarten, daß eine Kombination von Öb. und Tp. zu einer Steigerung des Effektes führt. Genau das Gegenteil ist der Fall. Werden 10 oder 20 γ Öb. zusammen mit 5 mg Tp. 4 Wochen lang injiziert, so wird die Massenzunahme des Acidophilenapparates vollständig unterdrückt und die Präparate zeigen das für die Testosteronwirkung bezeichnende Vorwiegen regelrechter granulierter Formen. Bei 50 γ gewinnen die entdifferenzierten Zellen das Übergewicht, jedoch wird die Hypertrophie der einzelnen Zellelemente noch hintangehalten. Nach noch höheren Gaben setzt sich der für die Östrogenwirkung typische Befund durch, wenn auch in geringerem Ausmaß als bei der alleinigen Anwendung dieses Wirkstoffs. Soweit stimmen die hier vorliegenden Ergebnisse mit denjenigen von WOLFE und HAMILTON (1937) überein; im Gegensatz zu den Befunden der genannten Autoren erreichte jedoch die Atrophie des Basophilenapparates bei der hier verwandten Versuchsanordnung besonders hohe Grade.

Das verschiedene Verhalten der Acidophilen gibt eine Erklärung, warum auch riesige Androgenmengen bei bestem Allgemeinbefinden ertragen werden, während das Östrogen unter geeigneten Versuchsbedingungen Vergiftungserscheinungen hervorrufen kann (LACASAGNE und RAYNAUD 1937, DANNER 1940).

Androsteron und Dehydroandrosteron.

Der Einfluß des *Androsterons* auf die Metamorphose des Acidophilenapparates ist unverhältnismäßig stark, verglichen mit der geringen und träge verlaufenden Wirkung, die derselbe Stoff auf den Basophilenapparat ausübt.

Demgemäß ist die hemmende Einwirkung auf die Keimdrüsen gering, während die Gewichtsabnahme der Nebenniere unverhältnismäßig stark zutage tritt.

Dehydroandrosteron zeigt in den hier verwandten übergroßen Gaben im wesentlichen dieselben Wirkungen wie das Testosteron (Versuch 27).

Zusammenfassung.

1. Das Androgen (Tp.) entwickelt am Basophilenapparat eine fördernde Wirkung auf die Metamorphose. Bei kleinsten Gaben kann der Bedarf der Metamorphose noch durch die Zellreifung gedeckt werden. Bereits mäßige Gaben rufen eine Erschöpfung hervor. Je höher die angewandte Wirkstoffmenge, um so früher und stärker tritt eine hemmende Wirkung des Androgens zutage und führt zu schweren degenerativen Veränderungen. Das Ergebnis ist ein Schwund der granulierten Basophilen und eine Atrophie des gesamten Zellapparates. Bei Absinken der Androgenaufnahme erlischt die hemmende Wirkung früher als der fördernde Einfluß auf die Metamorphose. Die Wiederherstellung nach Abbruch der Wirkstoffzufuhr erfolgt durch einen Neuaufbau unter Ausschaltung der entdifferenzierten erschöpften Formen. Ungewöhnlich große Gaben führen infolge gegenregulatorischer, offenbar von den Nebennieren ausgehender Einflüsse, zu einer vorübergehenden teilweisen Erholung des Basophilenapparates.

2. Kleinste Androgenmengen ermöglichen eine vollständige Ausnutzung der inkretorischen Leistungsfähigkeit des Basophilenapparates. Mit der Erhöhung der Gabe wird die vorübergehende Mehrausschüttung mehr oder weniger schnell durch eine Drosselung der Inkretion abgelöst. Offenbar stellt der von den Basophilen eingesonderte Wirkstoff den für die Erhaltung beider Zellarten des Hodens wesentlichen gonadotropen Faktor dar.

3. Auch am Acidophilenapparat bewirkt das Androgen eine Verstärkung der Metamorphose, die bei mäßigen Gaben eine Erschöpfung der granulierten Zellen hervorruft. Im Gegensatz zu der hemmenden Wirkung auf den Basophilenapparat entwickelt das Androgen einen fördernden Einfluß auf die Entstehung und Reifung der Acidophilen, der nach übergroßen Gaben in einer Vermehrung der granulierten Zellen und einer Hypertrophie des gesamten Zellapparates zutage tritt. Bei Absinken der Androgenaufnahme nimmt die fördernde Wirkung auf die Zellreifung früher ab als diejenige auf die Metamorphose.

4. Mäßige Androgengaben bewirken nach einiger Zeit eine Abnahme der inkretorischen Tätigkeit des Acidophilenapparates. Große Gaben rufen nicht nur eine vermehrte Ausschüttung, sondern auch eine gesteigerte Bereitstellung von Wirkstoff und damit eine echte Zunahme der Inkretion hervor. Die Acidophilen liefern offenbar den trophischen Faktor der Nebennierenrinde. Für die Förderung der Tätigkeit der männlichen Keimdrüse scheinen sie ohne Bedeutung zu sein.

5. Zur Blockierung der gonadotropen Tätigkeit des Basophilenapparates sind mäßige Gaben ausreichend, wenn sie täglich gegeben werden. Schon bei der Einlegung kurzer Zwischenräume sind selbst sehr große Gaben für diesen Zweck ungenügend. Übergroße, regelmäßig zugeführte Gaben sind infolge des Auftretens gegenregulatorischer Einflüsse ungeeignet.

6. Das Zusammenwirken androgener und östrogenen Stoffe erfolgt nicht im Sinne einer Addition. Die bekannte antagonistische Wirkung des Androgens auf die durch das Östrogen hervorgerufenen Veränderungen des Acidophilenapparates wird bestätigt.

Literatur.

- BÜHLER: Z. exper. Med. **98** (1936). — DANNER: Arch. Entw.mechan. **140** (1940). — EIDELBERG and ORNSTEIN: J. amer. med. Assoc. **117** (1941). — ENGLE and SMITH: Amer. J. Obstetr. **29** (1935). — FINERTY: Ph. D. Thesis Univ. of Wisconsin 1942. — FRANK: Acta path. scand. (Københ.) **14** (1937). — FRIEDGOOD and DAWSON: Endocrinology **22** (1938); **26** (1940). — GREEP: Proc. Soc. exper. Biol. a Med. **44** (1940). — GREEP and FEVOLD: Endocrinology **21** (1937). — GROLLMANN and FIROR: Amer. J. Physiol. **1935**. — HELMKE: Virchows Arch. **304** (1939). — HOHLWEG: Klin. Wschr. **1937**. — HOHLWEG u. ZÄHLER: Z. Med. u. Grenzgeb. **1946**. — KORENCHESKY u. Mitarb.: Biochem. J. **31** (1937). — KRAUS: Virchows Arch. **247** (1923). — Klin. Wschr. **1933**. — LACASSAGNE et RAYNAUD: C. r. Soc. Biol. Paris **124** (1937); **130** (1939). — MEYER, BIDDULPH and FINERTY: Endocrinology **39** (1946). — MOORE and PRICE: Amer. J. Anat. **50** (1932). — NELSON: Cold. Spring Harbor Symposia on quant. Biol. **5** (1937). — J. of Physiol. **123** (1938). — NUKARIYA: Pflügers Arch. **214** (1926). — RÖSSLE: Virchows Arch. **216** (1914). — RÖSSLE u. ZÄHLER: Virchows Arch. **302** (1938). — ROMEIS: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. 6. Berlin: Springer 1940. — RUBINSTEIN and KURLAND: Endocrinology **28** (1941). — SALMON: Proc. Soc. exper. Biol. a Med. **38** (1938). — SCHUMACHER and FIROR: Endocrinology **18** (1934). — SEVERINGHAUS: Physiologie. Rev. **17** (1937). — Sex and Internal. Secretions Baltimore 1939. — SMITH and McDOWELL: Anat. Rec. **46** (1930); **50** (1931). — STARKEY and LEATHAM: Proc. Soc. exper. Biol. a Med. **39** (1938). — TÖRNBLOM: Uppsala Läk.för. Förh. **48** (1942). — WESTMANN: Endocrinology **26** (1940). — WETZSTEIN: Arch. Entw.mechan. **140** (1940). — WOLFE: Endocrinology **29** (1937). — WOLFE and HAMILTON: Endocrinology **21** (1937). — Anat. Rec. Suppl. **67** (1937). — Endocrinology **22** (1938). — ZÄHLER: Virchows Arch. **312** (1944). — ZECKWER: Amer. J. Physiol. **128** (1939).