

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. med. W. BARGMANN).

Experimentell-morphologische Untersuchungen über das Verhalten der „Neurosekretorischen Bahn“ nach Hypophysenstieldurchtrennungen, Eingriffen in den Wasserhaushalt und Belastung der Osmoregulation*.

Von

WALTHER HILD.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. August 1950.)

Inhalt.	Seite
I. Einleitung und Fragestellung	526
II. Material und Methodik	528
III. Befunde	
a) Durchschneidungsversuche	529
b) Wasserwechsel- und Osmobelastungsversuche	535
IV. Besprechung der Befunde	539
Zusammenfassung	545
Literatur	546

I. Einleitung und Fragestellung.

Die neueren Untersuchungen von BARGMANN und seiner Schule (BARGMANN 1949; BARGMANN und HILD 1949; HILD 1950; HILD 1951; BARGMANN, HILD, ORTMANN und SCHIEBLER 1950; ORTMANN 1950) über das hypothalamo-hypophysäre System haben zur Aufstellung des Begriffes der „*Neurosekretorischen Bahn*“ geführt, die als gemeinsames Gut aller Wirbeltierklassen von den großzelligen Zwischenhirnkernen zur Neurohypophyse zieht und der Fortleitung einer granulären Substanz aus den Zwischenhirnkernen zum Hypophysenhinterlappen dienen soll. Diese Bahn wird bei den Teleostiern und Amphibien durch den Tractus praeoptico-hypophyseus, bei den Reptilien und Säugern durch den Tractus supraoptico- bzw. paraventriculo-hypophyseus repräsentiert. Nachdem das Vorhandensein der Bahn — von den Vögeln noch abgesehen — in der gesamten Wirbeltierreihe nachgewiesen ist, bietet sich nunmehr die Möglichkeit, mit experimentellen Methoden an die Beantwortung einiger Fragen heranzugehen, die mit morphologischen Verfahren allein nicht zu klären waren.

Zunächst bedarf die auf Grund rein morphologischer Befunde ausgesprochene Vermutung, daß die als Sekret gedeutete „gomoripositive

* Mit Unterstützung der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft, der ich für wertvolle Hilfe danke.

Substanz“ in den Ganglienzellen der Nuclei praeopticus bzw. supraopticus und paraventricularis entsteht und über die Axone dieser Zellen, d. h. über die erwähnten Tractus zum Hypophysenhinterlappen abgeleitet wird, *der experimentellen Bestätigung*. Denn obwohl die histologischen Bilder kaum anders als in dem genannten Sinne gedeutet werden können, so erhob sich doch immer wieder der Einwand, daß — wenn es sich überhaupt um ein Sekret handelt und eine Sekretwanderung stattfindet — diese auch in umgekehrter Richtung, also vom Hypophysenhinterlappen zum Zwischenhirn verlaufen könnte (vgl. hierzu auch die gegensätzlichen Auffassungen SCHARRERS und COLLINS). Diese Frage hoffte ich mittels der *Hypophysenstiöldurchtrennung* einwandfrei klären zu können. Denn wenn die sekretführenden Faserzüge durchschnitten werden und der Sekrettransport — wenn auch nur eine Zeitlang — noch weitergeht, dann muß je nach der Wanderungsrichtung entweder der zentrale Stumpf eine Anreicherung an Sekret (gomoripositiver Substanz) und der periphere Stumpf eine Verarmung zeigen oder umgekehrt.

Die zweite Kardinalfrage ist die nach der Bedeutung des Sekrets. Da bereits BARGMANN (1949) in Anlehnung an die Untersuchungsergebnisse RANSONs und seiner Mitarbeiter die Vermutung ausgesprochen hatte, daß das Sekret vielleicht in Zusammenhang mit der humoralen Steuerung des Wasserhaushaltes stünde, und da die Untersuchungen von VERNEY (1947) dem Nucleus supraopticus eine wichtige Aufgabe bei der Osmoregulation zuweisen, versuchte ich durch *Belastung der Osmoregulation*, durch *Wasserüberschwemmung des Gewebes* und durch *Austrocknung der Versuchstiere* eine Veränderung in der Menge des gomoripositiven Sekrets zu erreichen, wobei es mein Bestreben war, gegenüber dem Normaltier entweder ein Mehr oder ein Weniger an Neurosekret sowohl in den Zwischenhirnkernen als auch in der Neurohypophyse zu erzielen. Zu diesem Zwecke wurden 1. die Gewebe der Versuchstiere mit Wasser überschwemmt, 2. der Austrocknung unterworfen und 3. durch Einsetzen der Versuchstiere in 1—1,2% und in 2,5% Kochsalzlösung und durch intraperitoneale Injektionen großer Mengen hypertotonischer Lösungen die Osmoregulation belastet. Als Arbeitshypothese diente die Vermutung BARGMANNs, daß das färberisch erfaßbare Neurosekret entweder das antidiuretische Prinzip selbst oder seine Trägersubstanz darstellte. Diese Arbeitshypothese wurde durch folgende teleologischen Überlegungen ergänzt: Wenn das Versuchstier mit Wasser überschwemmt wird, muß der Organismus bestrebt sein, das Wasser zu eliminieren; er braucht also in der Peripherie kein antidiuretisches Hormon. Infolgedessen müßte in der Neurohypophyse eine Anreicherung an Neurosekret als Ausdruck einer vermehrten Speicherung zu beobachten sein. Umgekehrt müßte der Organismus bei

Wasserentzug bestrebt sein, möglichst wenig Wasser abzugeben. Deswegen wird in der Peripherie viel antidiuretisches Hormon gebraucht und infolgedessen müßte in der Neurohypophyse eine Sekretverarmung als Ausdruck einer vermehrten Ausschwemmung in den Kreislauf zu beobachten sein. Das gleiche Verhalten wäre zu erwarten, wenn ein Amphibium in hypertonsche Kochsalzlösung gebracht wird, worin es gegen den höheren osmotischen Druck Wasser zurückzuhalten bestrebt sein müßte.

II. Material und Methodik.

Als Versuchstiere dienen Erdkröten (*Bufo vulgaris*), Wasserfrösche (*Rana esculenta*) und Grasfrösche (*Rana fusca*), die in der Nähe der Städte Kiel und Saarbrücken zu verschiedenen Jahreszeiten gefangen und sogleich in den Versuch genommen wurden, d. h. bevor die Tiere durch längere unphysiologische Aufbewahrungsbedingungen geschädigt werden konnten. Als Kontrollen dienten 10 Kröten und 25 Frösche. Die *Hypophysenstiieldurchtrennung* wurde an 14 Erdkröten und 15 Fröschen vorgenommen, die Gesamthypophyse wurde bei 1 Kröte und 8 Fröschen entfernt. Operationstechnik: Das narkotisierte Tier wird in Rückenlage auf dem Operationstisch befestigt. Mit einem Häkchen wird das Maul offen gehalten. Nach einem Längsschnitt durch die Schleimhaut des Rachendaches liegt die Schädelbasis frei zutage, aus der 1–2 mm hinter Augenhöhe mit einem kurzen Scherenschlag ein dreieckiges gestieltes Stück herausgesprengt und zurückgeschlagen wird. Nach Stillung der dabei leicht auftretenden geringen Blutung mit einem Wattebausch sieht man von unten auf den Lobus infundibularis und die Hypophyse und kann nun entweder mit einer spitzen Augenpinzette die Hypophyse entfernen oder mit einer GRAEFESchen Lanze den Hypophysenstiel bzw. den Lobus infundibularis in querer Richtung durchschneiden. Zum Schluß wird der Knochen wieder zurückgeklappt und die Rachendachschleimhaut über der Operationswunde zusammengelegt, wo sie mit dem entstehenden Blutcoagulum einen guten Verschuß bildet. Nach gelungener Operation ist das Tier in seinem Benehmen von normalen Amphibien, die im gleichen Behälter gehalten werden, kaum zu unterscheiden. Die Gehirne der hypophysektomierten Tiere wurden 2, 3, 4 und 11 Tage nach der Operation fixiert, diejenigen der stiieldurchtrennten Tiere 1, 2, 3, 4, 5, 9, 11, 20, 30 und 44 Tage nach der Operation.

Zwecks *osmotischer Belastung* wurden 20 Frösche in 1-, 1,2- und 2,5%ige Kochsalzlösung gesetzt. Die Gehirne wurden fixiert, nachdem die Tiere 2, 4, 6, 9, 18 und 25 Tage in der Salzlösung gesessen hatten. Die Frösche in 2,5% Kochsalzlösung hielten die Belastung nur 2 Std aus. 12 Frösche wurden einer 8tägigen Injektionsbehandlung unterworfen; dabei saßen die Frösche in klarem Leitungswasser und je 2 bekamen in 2stündigen Abständen je 2 cm³ folgender Lösungen intraperitoneal injiziert: Ringerlösung, destilliertes Wasser, Ringerlösung in 4facher Konzentration und 2% ige Kochsalzlösung. 4 Frösche wurden in trockenem Milieu gehalten und je 2 bekamen in 2stündigen Abständen je 2 cm³ 4fach konzentrierte Ringerlösung und 2% ige Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert.

Bei 10 Fröschen wurde nach 6tägigem Aufenthalt in abwechselnd 1- und 1,2% iger Kochsalzlösung der Hypophysenstiel durchtrennt und die Tiere wurden dann noch 5, 7 und 11 Tage bis zur Fixierung in klarem Wasser gehalten.

8 Frösche saßen nach Hypophysenstiieldurchtrennung 1, 4, 14 und 20 Tage in 1% iger Kochsalzlösung bzw. in trockener Umgebung.

Fixation: BOUINSches Gemisch, Formol-Ringerlösung, Formol-Eisessig-Alkohol. Die Gehirne wurden über Methylbenzoat-Celloidin nach PETERFI in Paraffin ein-

gebettet und in Serien geschnitten (Schnittdicke 6μ). Färbungen: Chromhämatoxylinphloxin nach GOMORI, Silberimprägnation nach BODIAN.

III. Befunde.

a) Durchschneidungsversuche.

Die Befunde an normalen Amphibien habe ich in einer früheren Untersuchung veröffentlicht. Es sei deshalb hier nur noch einmal das zum Verständnis Wesentliche angeführt. In den Ganglienzellen des Nucleus praepopticus sieht man nach Chromhämatoxylin-Phloxinfärbung dunkelschwarzblau angefärbte Granula liegen, die das Cytoplasma in wechselndem Ausmaße erfüllen (verschiedene Stadien des

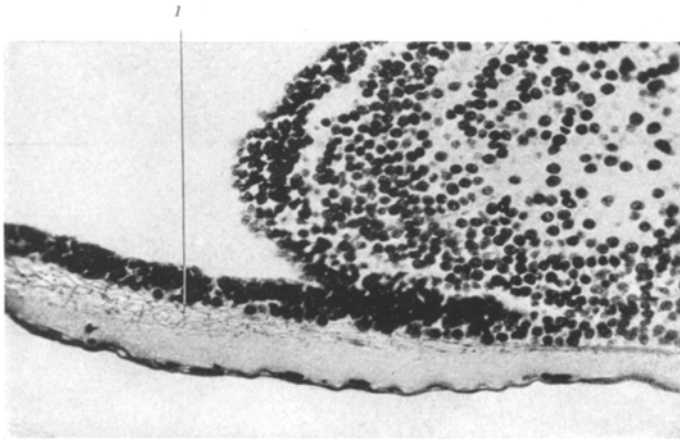


Abb. 1. *Rana esculenta*. Normaltier. Die zarten Fasern des Tractus praepoptico-hypophyseus beim Durchzug durch den Lobus infundibularis. Die Neurosekretgranula erscheinen auf die Fasern aufgereiht. (Panphot. Apoehr. 20, Ok. 5, Abst. 35 cm.)

1 Tractus praepoptico-hypophyseus.

Sekretionszyklus). Die Granula lassen sich weiterhin in den marklosen Ganglienzellfortsätzen, die den Tractus praepoptico-hypophyseus bilden, nachweisen, wodurch dieser marklose Faserzug ganz prägnant darstellbar ist. Schließlich sind die Nervenfasergeflechte des Hypophysenhinterlappens stark mit gomori-positiven Granulis beladen; eine deutliche Substanzanhäufung um die Hinterlappencapillaren fällt auf.

Das Kaliber der Fasern des Tractus praepoptico-hypophyseus nimmt in zentrifugaler Richtung kontinuierlich ab. An der Stelle, wo die operative Durchtrennung des Faserzuges erfolgen soll, nämlich bei seinem Verlauf durch den Lobus infundibularis, findet man normalerweise spinnwebfeine Fasern, auf denen die gomori-positiv Substanz perlchnurartig aufgereiht erscheint (Abb. 1).

Bei hypophysektomierten Fröschen, bei denen nun der Tractus praepoptico-hypophyseus durch die Herausnahme der Hypophyse am hinteren Ende des Lobus infundibularis unterbrochen ist, sieht man schon nach 2 Tagen folgendes bemerkenswerte Verhalten, das sich nach weiterem Zuwarten bis zum 11. Tage nach der Operation noch klarer abzeichnet: Der Nucleus praepopticus erscheint normal; man sieht Ganglienzellen in allen bekannten Funktionsstadien. Auch der Tractus

praeoptico-hypophyseus erscheint in seiner Anfangs- und Mittelstrecke unverändert. Im Lobus infundibularis jedoch nehmen die Fasern gegen die Verletzungsstelle hin immer stärker an Umfang zu und zeigen eine enorm starke Aufladung mit gomoripositiver Substanz. Man gewinnt aus einem solchen Bild den unmittelbaren Eindruck, daß an der Schnittstelle ein Sekretstrom jäh unterbrochen ist und daß sich das Sekret nun in den zentralen Stümpfen der Nervenfasern aufstaut. Jedenfalls spricht ein solcher Befund in gewissem Sinne dafür, daß ein Sekrettransport in zentrifugaler Richtung stattfinden muß (Abb. 2). Da aber die Hypophyse

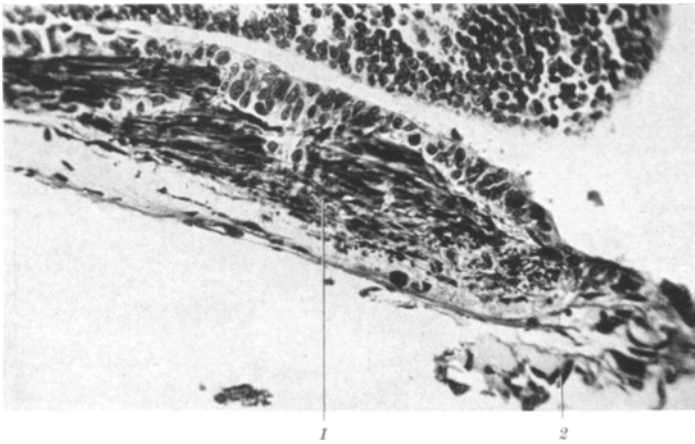


Abb. 2 zeigt den Tractus praeoptico-hypophyseus an derselben Stelle wie in Abb. 1 nach Hypophysektomie. Die Faserenden sind verquollen und stark mit Neurosekretgranulis beladen. (Panphot. Apoehr. 20, Ok. 5, Abst. 35 cm.) 1 Verquollene neurosekretbeladene Faserstümpfe; 2 Abtrennungsstelle der Hypophyse.

entfernt ist, kann man bei solchen Präparaten nichts über das Verhalten des gomoripositiven Sekrets distal von der Durchtrennungsstelle aussagen.

Bei einem Tier (11 Tage post operationem fixiert) war wegen unübersichtlicher Operationsverhältnisse (starke Blutung) eine exakte Entfernung der Hypophyse nicht gelungen. Die Präparate von diesem Gehirn verdienen jedoch insofern Beachtung, als durch die Manipulationen an der Hirnbasis eine kleine Verletzung dicht hinter dem Chiasma opticum gesetzt wurde, wodurch ein Teil der sekretführenden Fasern unterbrochen wurde. Vor der Verletzung sieht man verdickte Fasern liegen, die mit Neurosekretgranulis vollgestopft erscheinen. Der andere Teil des Tractus praeoptico-hypophyseus erreicht ungestört die Neurohypophyse, die in ihrem Hauptteil ebenfalls die Neurosekretgranula in normaler Weise in den Fasergeflechten zeigt. An einer Stelle gegen den Zwischenlappen jedoch liegt ein relativ scharf umgrenzter

Bezirk, in dem die Sekretgranula völlig fehlen (Abb. 3). Ein solches Verhalten hatte ich vorher bei der Durchsicht von über 50 normalen Schnittserien nie beobachtet, weshalb man wohl annehmen kann, daß es sich bei diesem sekretlosen Bezirk um denjenigen handelt, der von dem unterbrochenen Teil des Sekretfaserzuges versorgt worden wäre.

Die Befunde an stieldurchtrennten Tieren waren demgegenüber zunächst enttäuschend. Denn ich hatte erwartet, daß bei totaler Durchtrennung des Tractus praeoptico-hypophyseus in der Neurohypophyse sehr bald eine völlige Verarmung an Neurosekret einträte. Die Verhältnisse liegen aber komplizierter, im Endeffekt jedoch klar übersehbar.

Bereits 36 Std nach Stieldurchtrennung kann man im zentralen Faserstumpf eine leicht verstärkte Ansammlung gomoriblauer Granula feststellen, jedoch sind auch in den peripheren Stümpfen Granula vorhanden. Sowohl zentrale als auch periphere Stümpfe zeigen dabei eine Aufblähung unmittelbar an der Schnitt-

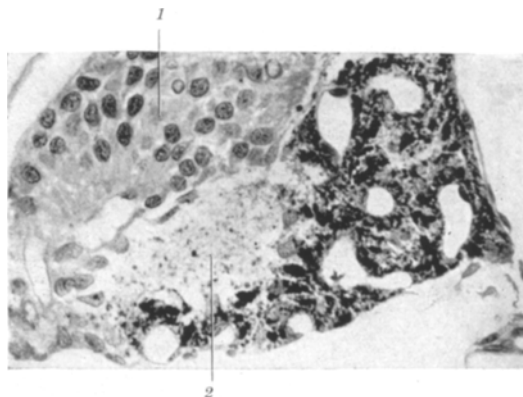


Abb. 3. Neurosekretfreier Bezirk innerhalb der Neurohypophyse nach teilweiser Durchtrennung des Tractus praeoptico-hypophyseus. (Panphot. Apochr. 20, Ok. 10, Abst. 30 cm.) 1 Zwischenlappen; 2 sekretfreier Hinterlappenbez.rk.

stelle, die als eine knopfförmige Verdickung des Faserstumpfes imponiert. Diese Verdickung gibt dem Faserstumpf ein Aussehen, das man am ehesten mit dem Ende einer Knopfsonde vergleichen könnte. Verfolgt man den Faserstumpf in zentraler Richtung, so sieht man gegen den Nucleus praeopticus hin die Fasern bald normales Aussehen annehmen. Genau so zeigen die Fasern distal von der Durchtrennung gegen die Neurohypophyse hin normales Aussehen und die Eminentia mediana und die Neurohypophyse sind ebenfalls in keiner Weise verändert; sie enthalten die gewohnten Mengen an Neurosekret. Die Verdickung auch der peripheren Faserstümpfe spricht dafür, daß die Verdickungen des zentralen Stumpfes nicht rein mechanisch, etwa durch eine Vollstopfung mit Sekretgranulis zu erklären ist, sondern es scheint sich hier doch wohl um den Beginn eines degenerativen Prozesses zu handeln, zumal auch im Bodian-Präparat diese Stumpfanschwellungen zu sehen sind, während die Sekretgranula durch die Versilberung nicht erfaßt werden. Ein weiterer Anhaltspunkt dafür,

daß es sich hierbei um den Ausdruck eines degenerativen Vorganges handelt, ist die Beobachtung, daß die Faseraufquellung vom 3.—4. Tag an in den peripher von der Schnittstelle gelegenen Faserstrecken stärker wird als in den proximalen Strecken. Die absteigende Degeneration geht eben schneller vonstatten als die aufsteigende. Gleichzeitig kann man vom 5.—11. Tag nach der Operation das gomoripositive Sekret in den peripheren Faserstümpfen nahe der Schnittstelle schwinden sehen, jedoch geht dieser Substanzschwund aus der Faser nur eine kleine Strecke weit, so daß die Fasern, wenn man sie weiter zur Neurohypophyse

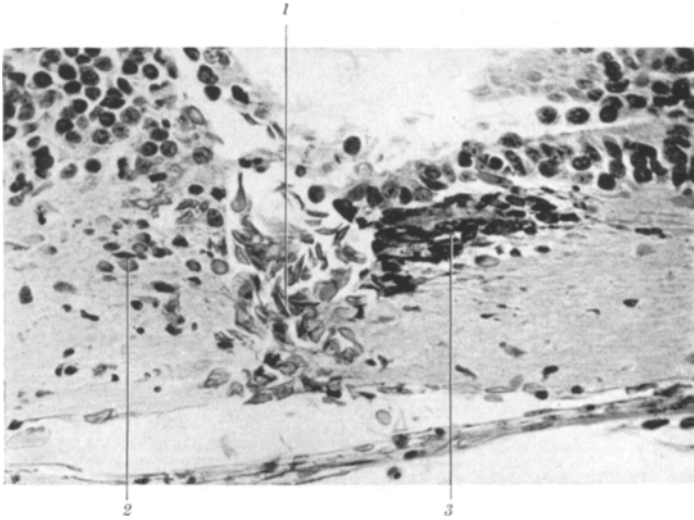


Abb. 4. *Bufo vulgaris*. Schnittstelle durch den Tractus praeoptico-hypophyseus. Erythrocyten im Schnitt. Proximal sind die Fasern verdickt und stark mit Neurosekretgranulis beladen, die distalen verdickten Faserstümpfe sind fast frei von Sekretgranulis. (Panphot. Apochr. 20, Ok. 10, Abst. 30 cm.) 1 Durchschneidungsstelle; 2 distale Faserstümpfe; 3 proximale Faserstümpfe.

verfolgt, immer noch Sekret enthalten (Abb. 4). Der Hinterlappen selbst ist auch bei Gehirnen, die 20 Tage nach der Operation fixiert sind, noch mit gomoriblaunen Granulis erfüllt, jedoch in etwas geringerer Menge als beim Normaltier. Da die normale Schwankungsbreite der Sekretmenge im Hypophysenhinterlappen von Amphibien im Gegensatz zur Schwankungsbreite bei Säugern, z. B. bei der Ratte (vgl. ORTMANN, im Druck), äußerst gering ist, kann man mit Bestimmtheit die geringe Verarmung des Hinterlappens am Neurosekret erkennen; freilich entspricht diese Verarmung in keiner Weise meinen Erwartungen. Der Hinterlappen macht 20 Tage nach der Stieldurchtrennung also immer noch einen relativ normalen Eindruck. Die absteigende Degeneration der Fasern ist noch nicht bis zum Hinterlappen fortgeschritten. Die Verquellung entlang den Fasern breitet sich in zentripetaler Richtung

weniger schnell aus als in zentrifugaler. So sieht man vom 11.—20. Tage am zentralen Stumpf lediglich die beschriebenen knopfartigen Auftreibungen streng auf den Faserstumpf beschränkt, während die Verquellung am peripheren Stumpf einen längeren Faserabschnitt ergriffen hat.

44 Tage nach Stieldurchtrennung ist die absteigende Degeneration bis zum Hinterlappen fortgeschritten. Vom Tractus praeoptico-hypophyseus sieht man distal von der Durchtrennungsstelle nichts mehr. Die Fasergeflechte im Hinterlappen sind fast völlig geschwunden. Dagegen sind die spezifischen Gliazellen des Hinterlappens, die Pituicyten, sehr gut erhalten und beherrschen völlig das Bild. Der Hinterlappen imponiert auf diesem Stadium überhaupt nur noch als eine Anhäufung von dicht zusammenliegenden Gliazellen, die die weiten Hinterlappen-capillaren umsäumen. Zwischen den Pituicyten sieht man allenthalben noch Reste von gomoripositivem Neurosekret liegen, das einen verklumpten Eindruck macht. In der Strecke zwischen Hinterlappen und Durchschneidungsstelle ist von Fasern des Tractus praeoptico-hypophyseus und von Neurosekret überhaupt nichts mehr auszumachen. Proximal von der Schnittstelle, in der Gegend, wo man bis zu 20 Tagen post operationem die dick aufgequollenen gomoripositiven Faserstümpfe liegen sieht, kann man nach 30 und 44 Tagen nur noch ein unregelmäßiges, äußerst feines Fasergewirr feststellen, das nur noch ganz schattenhaft blau tingiert ist und aus dem das Neurosekret irgendwie ausgewaschen zu sein scheint. Ein kontinuierlicher Faserzug rückläufig zum Nucleus praeopticus ist nicht mehr nachweisbar.

Der Nucleus praeopticus, der bis zu 20 Tagen nach der Operation ein normales Bild mit Ganglienzellen in allen bekannten Funktionsstadien bot, zeigt nach 44 Tagen ein völlig anderes Bild. Nur noch relativ wenige Ganglienzellen weisen normale Struktur mit den typischen gomoriblaunen Granulis auf. Zwischen den intakten Zellen sieht man allenthalben untergehende Zellen mit unregelmäßigen Konturen, Kern- und Plasmatrümmer untermischt mit vielen Gliazellen, die wohl als Neuronophagen aufzufassen sind.

Nachdem durch die einfache Hypophysenstieldurchtrennung keine auffällige Sekretverarmung distal von der Durchtrennungsstelle und in der Neurohypophyse erreicht werden konnte, wurden die Versuchstiere nunmehr vor der Operation einer starken osmoregulatorischen Belastung unterworfen, wodurch das gomoripositive Sekret aus der Neurohypophyse ausgeschwemmt wurde und die Ganglienzellen des Nucleus praeopticus in einen Zustand höchster sekretorischer Aktivität gebracht wurden. Dies geschah durch Einsetzen der Frösche in 1—1,2% ige Kochsalzlösung (s. unter III b). Wenn die Frösche etwa 6—9 Tage in Kochsalzlösung saßen, so wurde der Hypophysenhinterlappen weitgehend

von gomoripositiver Substanz frei gefunden, während in den Ganglienzellen des Nucleus praepopticus und in den Nervenzellfortsätzen nur eine geringe Verminderung des Sekrets festzustellen war. Wenn man zu diesem Zeitpunkt den Tractus praepoptico-hypophyseus durchschneidet und die Gehirne 9—11 Tage post operationem fixiert, so bekommt man im histologischen Präparat folgende Bilder, die sich von den oben beschriebenen (einfache Durchtrennung, postoperative Lebensdauer 9—11 Tage) grundlegend unterscheiden: Distal von der Unterbrechungsstelle ist von Fasern des Tractus praepoptico-hypophyseus und

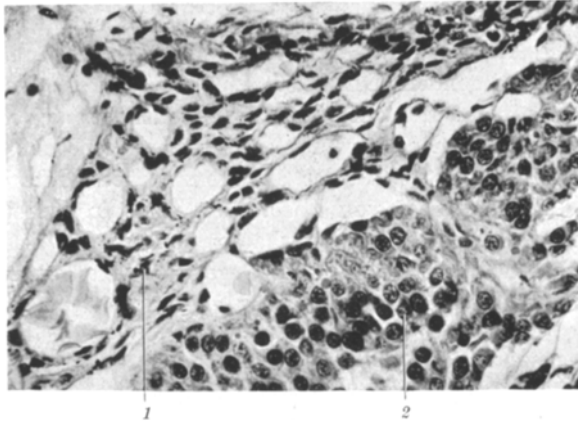


Abb. 5. *Rana esculenta*. Atrophischer Hypophysenhinterlappen eines Tieres, das vor der Stieldurchtrennung einer Belastung der Osmoregulation ausgesetzt war. Die Faserflechte und das Neurosekret sind geschwunden. Die Pituicyten umlagern eng die weiten Capillarlumina. (Panphot. Apochr. 20, Ok. 15, Abst. 30 cm.) 1 Hinterlappen; 2 Zwischenlappen.

gomoriblauem Sekret bei Chromhämatoxylin-Phloxinfärbung überhaupt nichts mehr festzustellen. Die Fasern distal von der Unterbrechungsstelle sind offenbar völlig geschwunden, denn auch von den Nervenfaserflechten der Neurohypophyse ist nichts mehr zu erkennen. Der Hinterlappen bietet sich also in einem völlig atrophischen Zustand dar (Abb. 5). Die Pituicyten liegen sehr zahlreich um die Hinterlappen-capillaren herum (Status nach stattgehabter Mitose-tätigkeit; s. unter III b) und zwischen den Pituicyten fehlen auch die geringsten Spuren von Neurosekret. Demgegenüber findet sich in den proximalen Faserstümpfen eine maximale Sekretanreicherung. Die Fasern sind an ihren Stümpfen weniger stark angeschwollen, dagegen ist eine geringere Anschwellung über eine größere Strecke zu beobachten und diese gequollenen Strecken sind ganz massiv mit gomoriblaunen Granulis vollgestopft (Abb. 6). Dabei sieht man bei starker Vergrößerung sehr deutlich, daß die Granula hauptsächlich in den peripheren Bezirken des Axoplasmas gelegen sind, während das zentrale Axoplasma frei von Granulis ist und deshalb bei Chromhämatoxylin-Phloxinfärbung hell

erscheint. Ebenso ist in den Ganglienzellen des Nucleus praeopticus eine große Menge von Sekretgranulis gelegen, so daß die Zellen intensiv blau tingiert sind. Aus dem Anblick solcher Präparate gewinnt man den klaren Eindruck, daß durch die Unterbrechung des Tractus praeoptico-hypophyseus eine Unterbrechung und Rückstauung des Sekretstromes bewirkt wurde.

Die Silberimprägnation nach BODIAN an so vorbehandelten Gehirnen bestätigt die bei der Chromhämatoxylin-Phloxinfärbung erhobenen



Abb. 6. Die Durchschneidungsstelle des Tractus praeoptico-hypophyseus desselben Tieres wie Abb. 5. Sekretanreicherung in den verdickten Fasern vor dem Schnitt. Distal vom Schnitt ist von Fasern und Neurosekret nichts zu erkennen. (Panphot. Apochr. 10, Ok. 10, Abst. 30 cm.) 1 Operationsschnitt; 2 zentrale Faserstümpfe; 3 Chiasma.

Befunde. Die Granula werden durch die Versilberung nicht erfaßt. Hingegen sieht man sehr deutlich die Anschwellung der unterbrochenen Fasern, die wohl als Degenerationerscheinungen aufzufassen sind.

Wenn man jedoch die Kochsalzbelastung nach Durchtrennung des Tractus praeoptico-hypophyseus durchführt, dann läßt sich eine deutliche Verminderung des Neurosekrets distal von der Unterbrechungsstelle und in der Neurohypophyse ebensowenig konstatieren als bei einfachem Zuwarten nach der Operation.

b) Wasserwechsel- und Osmobelastungsversuche.

Die Versuche, durch zweistündliche intraperitoneale Injektionen von je 2 cm³ reinen Wassers oder Ringerlösung über mehrere Tage und damit verbundener Wasserüberschwemmung der Gewebe eine Vermehrung an Neurosekret im Hypophysenhinterlappen zu erreichen,

haben nicht zu einem überzeugenden Erfolg geführt. Bei diesen Versuchstieren kann man die gomoriblauen Granula in der Neurohypophyse in der bekannten Massierung ohne deutliche Vermehrung liegen sehen. Selbst wenn eine vermehrte Stapelung in der Hypophyse stattgefunden hätte, dann wäre die objektive Feststellung dieses Faktums sicher sehr erschwert, da das histologische Bild des Hypophysenhinterlappens schon beim Normaltier vollkommen durch die Neurosekretgranula beherrscht wird, die alle anderen Strukturen fast völlig überdecken (Abb. 7). Man

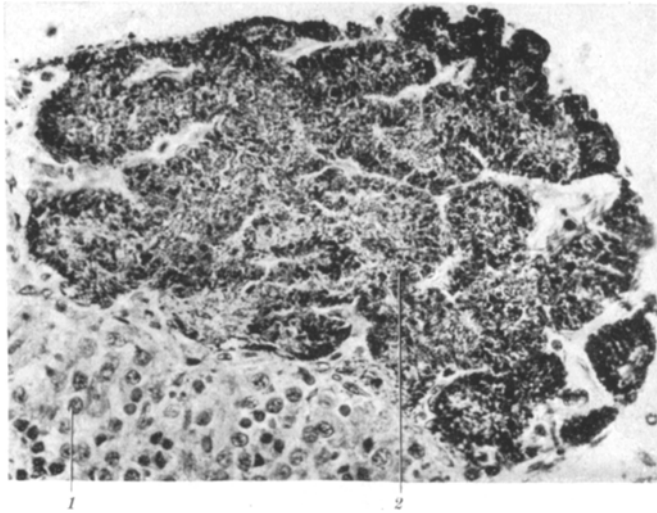


Abb. 7. *Rana esculenta*. Hypophysenhinterlappen eines Normaltieres. Die in den Faserflechten des Hinterlappens gelegenen Neurosekretgranula beherrschen fast völlig das Bild. Beachte die engen Capillarlumina gegenüber Abb. 8. (Panphot, Apochr. 20, Ok. 10, Abst. 30 cm.) 1 Zwischenlappen; 2 Hinterlappen.

kann jedoch bei solchen Tieren eine etwas geringere blaue Tingierung der Ganglienzellen des Nucleus praeropticus und der Fasern des Tractus praeroptico-hypophyseus beobachten, was vielleicht auf einen geringeren Grad der Neubildung und des Nachschubs schließen läßt. Mit dieser Überlegung ließe sich der Befund zwanglos in die Arbeitshypothese einbauen.

Dagegen ist bei denjenigen Tieren, die der Austrocknung ausgesetzt waren, in der Neurohypophyse und in der neurosekretorischen Bahn eine sehr deutliche *Verminderung* des Neurosekrets erkennbar. Der Hinterlappen bietet bei diesen Tieren ein ganz charakteristisches Bild, um so deutlicher, je länger die Tiere dem trockenen Milieu ausgesetzt waren. Während die Nervenfasergeflechte des Hinterlappens bei den Kontrollen gleichmäßig mit Neurosekretgranulis übersät sind, und eine gewisse Sekretanreicherung an der Gefäßfasergrenze auffällt, ist die

Sekretmenge bei den Trockentieren ganz wesentlich geringer, so daß die Fasergeflechte im Vergleich zum Kontrolltier flächenweise nackt erscheinen. Zum anderen ist das Sekret, das sich überhaupt noch im Hinterlappen befindet, streng auf den perivaskulären Faserbezirk beschränkt. Dieses Bild möchte ich als Hypophyse im Stadium der Sekretausschwemmung bezeichnen. Diese Ansicht wird durch einen weiteren Befund gestützt, nämlich durch die Feststellung einer maxi-

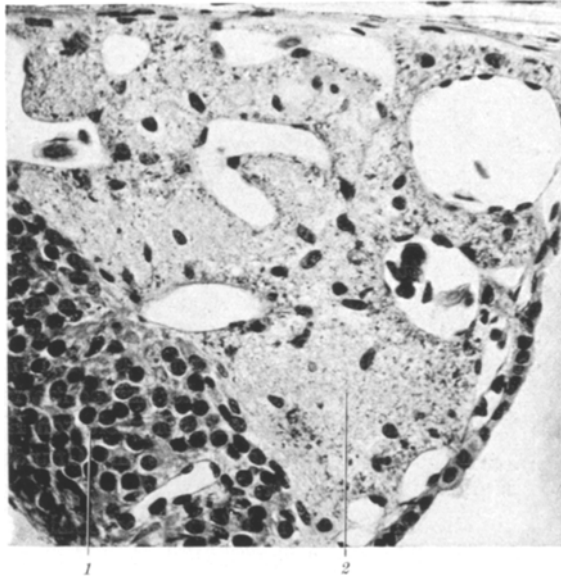


Abb. 8. Hypophysenhinterlappen eines Frosches, der 9 Tage einer Belastung der Osmoregulation ausgesetzt war. Das Neurosekret ist weitgehend aus den Fasergeflechten ausgeschwemmt. Die Gefäße sind weit gestellt. (Panphot. Apoehr. 20, Ok. 10, Abst. 30 cm.)
1 Zwischenlappen; 2 Hinterlappen.

malen Weitstellung der Hinterlappencapillaren. Schon bei der Herauspräparation des Gehirns aus der Schädelkapsel fällt eine intensive Rotfärbung der Neurohypophyse und der Eminentia mediana auf; im histologischen Bild sind dementsprechend die Lumina der Hinterlappencapillaren enorm weit, die Gefäße strotzend mit Blut gefüllt.

Die *eindrucksvollsten Bilder von Sekretverarmung* und sonstigen Veränderungen in der Neurohypophyse sah ich jedoch bei Versuchstieren, die in hypertonsche Kochsalzlösungen eingesetzt waren. In 1% iger Kochsalzlösung tritt im Verlaufe von 7—9 Tagen ein fast völliger Schwund des Neurosekrets im Hinterlappen ein. Die Fasergeflechte erscheinen fast nackt (Abb. 8). Außerdem ist der Tractus praeoptico-hypophyseus in seinem gesamten Verlauf infolge sehr geringen Gehaltes an Sekretgranulis im Chromhämatoxylin-Phloxinpräparat nur sehr

schwer auszumachen; das Cytoplasma der Ganglienzellen des Nucleus praeopticus ist nur schwach blau tingiert. Die Zellen lassen nur sehr schwer verschiedene Funktionsstadien erkennen, sondern sie befinden sich zum größten Teil in einem Stadium, das ich (HILD 1951) als Stadium der Nisslschollenverklumpung beschrieben habe. Diese Bilder deuten auf eine verstärkte Aktivität, verbunden mit einem beschleunigten Abtransport des Sekretes über die Axone zur Neurohypophyse. Es kommt offenbar gar nicht zu einer vollen Sekretaufladung des Ganglienzellplasmas, weil das Sekret sofort nach Neubildung abtransportiert wird. Im Hinterlappen vollzieht sich infolge des hohen Verbrauches in der Peripherie ebenfalls keine Sekretstapelung, sondern das Sekret wird, in der Hypophyse angelangt, offenbar sogleich in den Kreislauf ausgeschwemmt. Die Hinterlappencapillaren sind bei diesen Tieren ebenfalls maximal weitgestellt. Der auffälligste Befund im Hypophysenhinterlappen ist jedoch das Auftreten von zahlreichen *Pituicytenmitosen* (vgl. hierzu auch ORTMANN 1950). Man sieht nach 9 Tagen Kochsalzbelastung zahlreiche Pituicyten in verschiedenen Mitosestadien. Um den 9. Tag herum scheint diese Mitoseetätigkeit ihr Maximum erreicht zu haben. Bis zum 8. Tag und über den 10. Tag hinaus ist nur eine geringere Mitosezahl feststellbar. Dabei treten Mitosen nicht nur im Hypophysenhinterlappen, sondern auch in der Eminentia mediana auf, wodurch die enge funktionelle Zusammengehörigkeit von Hypophysenhinterlappen und Eminentia mediana, die ja im Grunde denselben Bauplan aufweisen, deutlich unterstrichen wird.

Bei Tieren, die 18 und 25 Tage in 1% iger Kochsalzlösung gehalten waren, bietet sich wieder ein anderes Bild des Hinterlappens, des Nucleus praeopticus und der neurosekretorischen Bahn: Pituicytenmitosen kommen nicht mehr vor; die Mitoseetätigkeit ist offenbar abgeschlossen. Dafür sieht man die Pituicyten in größerer Zahl als beim Normaltier. Das neurosekretorische System scheint sich an die verstärkte Belastung angepaßt zu haben, denn im Nucleus praeopticus sieht man wieder Ganglienzellen in allen bekannten Funktionsstadien wie beim Normaltier. Der Tractus praeoptico-hypophyseus tritt dabei mit aller Deutlichkeit zutage, da die Axone wieder stärker mit gomori-blauen Granulis beladen sind. Dem entspricht auch eine stärkere Anreicherung von Neurosekret in den Hinterlappengeflechten, die jedoch nicht das Maß des beim Normaltier üblichen erreicht.

Wenn man die Frösche in höherprozentiger (2,5%) Kochsalzlösung hält, so gehen sie spätestens in 2 Std ein. Die histologische Untersuchung der Gehirne solcher Tiere deutet darauf hin, daß das neurosekretorische System so stark belastet wurde, daß es dieser Überbeanspruchung nicht mehr gewachsen war. Im Cytoplasma der Ganglienzellen des Nucleus praeopticus sind keine Sekretgranula mehr

auszumachen. Die Zellen zeigen ausgesprochen zerrissene Konturen und sind geschrumpft. Das Chromatin des Zellkerns ist völlig verklumpt; kurz: es bietet sich das Bild einer untergehenden Zelle. Im Tractus praeoptico-hypophyseus sind nur spärlich sekrethaltige Fasern auszumachen. Der Hypophysenhinterlappen ist noch voller Neurosekret, das sich besonders um die Capillaren stark anhäuft. Dies spricht dafür, daß eine vermehrte Ausschwemmung bereits angebahnt ist, wegen der zu starken Belastung, die den Tod des Versuchstieres zur Folge hatte, jedoch nicht voll in Gang kommen konnte. Die Blutgefäße der gesamten Hypophyse, besonders jedoch des Hinterlappens, sind überaus weit gestellt und strotzen von eingedicktem Blut, so daß teilweise der Zwischenlappen, der durch ein Capillargitter vom Hinterlappen unvollständig getrennt, selbst jedoch völlig gefäßfrei ist, weit vom Hinterlappen abgedrängt wird. Schon bei unmittelbarer Betrachtung fiel bei der Herauspräparation der Gehirne dieser Tiere auf, daß die gesamte Hypophyse fast wie ein roter Glasstecknadelkopf aussah, während sie unter normalen Verhältnissen ein blaßgelbliches Aussehen hat. Diese eben geschilderten Veränderungen lassen sich in milderer Form auch bei den Tieren nachweisen, die über 4 Tage alle 2 Std mit 2% iger Kochsalzlösung oder 4fach konzentrierter Ringerlösung intraperitoneal injiziert und dabei trockengehalten wurden, während diejenigen Frösche, die bei derselben Behandlung im Wasser saßen, praktisch keine Veränderungen des neurosekretorischen Systems zeigen. Offenbar war bei diesen die Aufnahme von Wasser durch die Haut in so starkem Maße möglich, daß die injizierten Elektrolytmengen in genügendem Maße ausgeschieden werden konnten, ehe sie eine Blutkonzentration erreichten, die das neurosekretorische System überlastete. Die im Trockenen gehaltenen Tiere schieden die injizierten Salzlösungen in großer Menge in die Lymphsäcke aus, so daß diese prall gefüllt waren.

IV. Besprechung der Befunde.

Die Untersuchungsergebnisse sprechen eindeutig dafür, daß 1. ein Sekretstrom vom Nucleus praeopticus über die Axone der Ganglienzellen dieses Kerns, d. h. über den Tractus praeoptico-hypophyseus, zur Neurohypophyse fließt und daß 2. das in den Ganglienzellen des erwähnten Zwischenhirnkerns gebildete Neurosekret in enger Beziehung zum Wasserhaushalt und zur Osmoregulation steht. Da die neurosekretorische Bahn Gemeingut aller Wirbeltiere ist, und da von ORTMANN (1950) bereits experimentell-morphologische Untersuchungen über das Verhalten des Neurosekrets nach Eingriffen in den Wasserhaushalt der Ratte vorliegen, deren Ergebnisse den hier gewonnenen entsprechen, dürften diese für die gesamte Wirbeltierreihe in ähnlicher Weise gelten. Beim Versuch der Deutung der Befunde bezüglich der physiologischen

Wirkung des Neurosekrets ergeben sich zunächst Anhaltspunkte für enge Beziehungen zum antidiuretischen Prinzip. Das Schwinden des Neurosekrets aus dem Hypophysenhinterlappen von Tieren, die der Austrocknung ausgesetzt sind bzw. deren Osmoregulation stark belastet ist, deutet auf eine Ausschwemmung aus der Neurohypophyse in den Kreislauf. An den Ausscheidungsorganen wird eben unter diesen Versuchsbedingungen eine größere Menge ausscheidungshemmenden Hormons gebraucht. Demnach wäre der *Hypophysenhinterlappen* bezüglich des antidiuretischen Prinzips lediglich *Speicherungs-* und *Ausscheidungsorgan*, während als Bildungsstätten des Hormons der Nucleus praepopticus, bei höheren Wirbeltieren die Nuclei supraopticus und paraventricularis fungieren dürften. Diese Annahme wird durch neuere Untersuchungen (HILD und ZETLER, im Druck) bestätigt, bei denen aus den Nuclei supraopticus und paraventricularis von Hunden das *antidiuretische Hormon* isoliert werden konnte, daneben jedoch auch Vasopressin und Oxytocin (vgl. hierzu auch MELVILLE und HARE, 1945).

Bei den Tieren, deren Gewebe durch laufende intraperitoneale Injektionen mit Wasser überschwemmt wurde, wäre demnach eine vermehrte Stapelung von Neurosekret im Hinterlappen zu erwarten gewesen, wie das ORTMANN (1950) bei Ratten feststellen konnte. Diese Erwartung hat sich bei Amphibien nicht bestätigt, da der Hypophysenhinterlappen der Kontrolltiere bereits in normalem Zustand so mit Sekretgranulis vollgestopft ist, daß ein Mehr an Sekret im histologischen Bild nur dann deutlich zu erkennen wäre, wenn es die Normalmenge wesentlich überschritte. Zudem ist anzunehmen, daß in den Ganglienzellen über das Fassungsvermögen des Hinterlappenspeichers hinaus nicht planlos Sekret gebildet wird, das dann doch nicht abfließen könnte, da das Speicherorgan eben voll aufgeladen ist.

Hingegen ist bei vermehrtem Verbrauch in der Peripherie die Sekretausschwemmung aus dem Hinterlappen deutlich erkennbar. Ein Weniger im Speicherorgan läßt sich ohne weiteres konstatieren. Die Entspeicherung des Hypophysenhinterlappens kann sehr weitgehend sein, ohne daß es jedoch zu einer völligen Entleerung kommt. Das Minimum an Neurosekret im Hypophysenhinterlappen war beim Frosch nach 9tägiger Kochsalzbelastung erreicht. Geht die Belastung über 9 Tage hinaus, z. B. bis zu 25 Tagen, so sieht man wieder einen Anstieg der Sekretmenge im Hinterlappen. Offenbar hat sich nach dieser Zeit das neurosekretorische System der vermehrten Beanspruchung angepaßt: in den Ganglienzellen wird mehr gebildet und das Speicherorgan wird langsam wieder aufgefüllt. Diese Tatsache scheint ganz augenfällig die Funktion des Hinterlappens als Speicherorgan zu unterstreichen. Bei vermehrtem Bedarf in der Peripherie wird zunächst das Depot entleert,

während die vermehrte Neubildung der Entleerung nachhinkt, dann aber so stark wird, daß trotz hohen Verbrauchs in der Peripherie und damit verbundener Ausschwemmung aus dem Hinterlappen das Depot wieder aufgefüllt wird. Die Ganglienzellen des Nucleus praeopticus zeigen zur Zeit vermehrter Sekretneubildung, also bei osmotischer Belastung über den 10. Tag hinaus, das Bild der „Nisslschollenverklumpung“, wie es in früheren Untersuchungen bezeichnet wurde. Es kommt unter den gegebenen Versuchsbedingungen der Osmobelastung anscheinend gar nicht zu einem „Stadium der vollen Sekretaufladung“ der Ganglienzellen, sondern das eben gebildete Sekret wird sofort aus der Ganglienzelle in die Neurohypophyse abgeführt.

Wie die Kochsalzbelastung im einzelnen wirkt, ist noch ungeklärt. Es wäre denkbar, daß dem Tier durch die hypertonische Kochsalzlösung durch die Haut Wasser entzogen wird und daß deshalb die Wasserausscheidung über die Nieren gebremst werden muß. Danach wäre allein die Niere Angriffspunkt des antidiuretischen Hormons. Weniger Wahrscheinlichkeit hat die Ansicht, daß das Hormon auch an der Haut angreift, um dort den Wasserentzug zu hemmen.

Wird das System noch stärker belastet, z. B. durch laufende intraperitoneale Injektionen hypertonischer Lösungen oder durch Einsetzen der Frösche in 2,5% ige Kochsalzlösungen, so ist die Bildungsstätte, die gleichzeitig osmoreceptorisch fungieren dürfte (VERNEY, 1947), der Beanspruchung nicht mehr gewachsen und es kommt zur Ganglienzelldegeneration.

Ein sehr auffälliger Befund ist das Auftreten von *Pituicytenmitosen* bei erträglicher Belastung des neurosekretorischen Systems. Die Mitose-tätigkeit der Pituicyten bei maximaler Sekretverarmung im Hinterlappen, also bei vermehrter Ausschwemmung in den Kreislauf, ist ein konstanter Befund (vgl. ORTMANN, 1950). Die Mitosen scheinen einen Hinweis darauf zu geben, daß die Pituicyten, die als Bildner des Adiuretins nicht in Frage kommen dürften, bei der Ausschwemmung des Hormons aus den Hinterlappengeflechten in den Kreislauf eine wichtige Rolle spielen. Damit wäre der Ausschwemmungsmechanismus an die spezifischen Strukturen des Hypophysenhinterlappens gebunden (s. auch weiter unten bei Besprechung der Durchschneidungsversuche). Die Mitose-tätigkeit scheint ihr Maximum zu der Zeit zu erreichen, wenn das neurosekretorische System bei Belastung beginnt, sich an die vermehrte Beanspruchung anzupassen. Teleologisch betrachtet hieße das, daß bei vermehrtem Verbrauch in der Peripherie und vermehrter Bildung in den Ganglienzellen eine höhere Zahl ausschwemmungswirksamer Elemente vorhanden sein muß, wie denn nach abgeschlossener Mitose-tätigkeit nach 25 Tagen Kochsalzbelastung die Pituicyten ohne Schwierigkeit in größerer Zahl zu beobachten sind als beim Normaltier.

Die Frage, in welcher Weise die Pituicyten in das Sekretausschwemmungsgeschehen eingreifen, ob durch Verflüssigung oder sonst eine Umwandlung des granulären Sekrets, durch Herauslösen aus dem Neuroplasma der Hinterlappengeflechte oder Durchgängigmachung der Capillarwand, muß jedoch offenbleiben. Jedenfalls scheint beim Übertritt in die Blutbahn eine Transformation des Sekrets stattzuhaben, die mit dem Verlust seiner Anfärbbarkeit Hand in Hand geht, sonst müßte man auch einmal bei Durchsicht so zahlreicher Präparate einen Sekretübertritt in das Gefäßlumen beobachten können. Dies ist jedoch nicht der Fall.

Interessanterweise treten bei der erwähnten Belastung die Mitosen nicht nur bei den Pituicyten des eigentlichen Hypophysenhinterlappens auf, sondern auch in der *Eminentia mediana*. Damit dürfte die enge funktionelle Zusammengehörigkeit von Hypophysenhinterlappen und Eminentia mediana stark unterstrichen werden, zumal beide Organe einen übereinstimmenden morphologischen Bauplan aufweisen. Im nach GOMORI (Chromhämatoxylin-Phloxin) gefärbten Präparat unterscheiden sich diese beiden Bildungen des Zwischenhirnbodens lediglich dadurch, daß die Sekretanhäufung in der Eminentia mediana bei weitem nicht so ausgesprochen ist. Dementsprechend sind auch die Nervenfasergeflechte nicht so dicht wie im Hypophysenhinterlappen, wie aus dem Bodian-Präparat hervorgeht. Der Tractus praeoptico-hypophyseus durchzieht ja auch mit der Hauptmasse seiner Fasern in ziemlich gestrecktem Verlauf die Eminentia mediana, um sich im Hypophysenhinterlappen aufzusplitteln. In der Eminentia mediana kurven aus dem Tractus nur wenige Fasern aus, um sich hier zu verflechten.

Zu ihrer ausschwemmungswirksamen Tätigkeit werden die Pituicyten offenbar durch „sekretorische“ Nervenfasern befähigt, die neben den „sekretführenden“ Fasern durch den Hypophysenstiel in den Hinterlappen eintreten. Damit leite ich zur Besprechung des anderen Teils der Versuchsergebnisse über, nämlich zu den Befunden nach *Hypophys-ektomie* und *Hypophysenstieldurchschneidung*.

Nach Entfernung der Gesamthypophyse einschließlich der Eminentia mediana enden die Faserstümpfe des Tractus praeoptico-hypophyseus frei an der Schnittstelle. Die Faserstümpfe quellen schon nach $1\frac{1}{2}$ Tagen post operationem stark auf. Besonders eindrucksvolle Bilder bieten Präparate von Gehirnen, die 11 Tage nach Hypophysektomie fixiert wurden. Bei dieser Faseraufquellung dürfte es sich um einen degenerativen Prozeß handeln. Das auffälligste Merkmal der Faserstümpfe ist jedoch eine sehr starke Anreicherung mit Sekretgranulis, die den Stümpfen bei Gomorifärbung einen intensiv dunkelschwarzblauen Ton geben. Verfolgt man die Fasern in zentripetaler Richtung, so sieht man sie nach einer kurzen Strecke wieder spinnwebfeines Kaliber annehmen

und auch die Neurosekretmenge ist nicht mehr so groß, d. h. die Fasern bieten eine Strecke weit proximal von der Abtrennungsstelle der Hypophyse wieder ein normales Bild. Solche Präparate scheinen eindeutig dafür zu sprechen, daß an der Abtrennungsstelle eine Anstauung von Neurosekret in den Faserstümpfen stattgefunden hat. Fragt man sich nun, weshalb das Sekret sich überhaupt in den Faserstümpfen ansammelt und nicht in die Umgebung abfließt, wozu hinlänglich Gelegenheit (Bluterguß, Eröffnung des Ventrikels) gegeben wäre, so kommt man wieder auf die oben erwähnte Vermutung: es fehlen an dieser Stelle die spezifischen Strukturen, die zur Herauslösung des Neurosekrets aus dem Axoplasma befähigt sind, nämlich die Pituicyten.

Dasselbe Bild bieten die proximalen Faserstümpfe des Tractus praeoptico-hypophyseus bei stieldurchtrennten Tieren, nämlich Aufquellung und starke Sekretanreicherung. Davon unterschiedlich ist das Bild der peripheren Stümpfe. Sie sind ebenfalls aufgequollen; aber zu einer Zeit, da die proximalen Stümpfe lediglich eine knopfartige Verdickung am Faserende aufweisen, hat die Verquellung distal von der Durchtrennungsstelle schon eine längere Faserstrecke erfaßt. Dies deutet darauf hin, daß die Degeneration in absteigender Richtung schneller vonstatten geht, als in aufsteigender Richtung. Es ist dabei bemerkenswert und wichtig, daß die peripheren Faserstümpfe wesentlich ärmer an Neurosekret sind als die zentralen. Dieser Befund spricht für eine Wanderungsrichtung des Neurosekrets in zentrifugaler Richtung. Ich hatte nun erwartet, daß bei genügend langem Zuwarten eine weitgehende Entleerung des Neurosekrets aus dem Hypophysenhinterlappen zu beobachten wäre, da ein Sekretnachschub nicht mehr möglich war. Aber selbst 44 Tage post operationem, nachdem die absteigende Degeneration selbst die Nervenfasergeflechte der Neurohypophyse völlig zum Schwinden gebracht hatte, war zwischen den Pituicyten noch Neurosekret nachweisbar. Auch eine nach der Operation durchgeführte Kochsalzbelastung über eine Zeit, die sonst genügte, den Hinterlappen weitgehend zu entleeren, war bei den stieldurchtrennten Tieren ohne den gewünschten Erfolg. Ebenso unwirksam war eine Trockenhaltung der Tiere nach der Operation.

Deshalb unterzog ich 10 Frösche vor der Stieldurchtrennung einer 8tägigen Kochsalzbelastung und hielt sie nach der Operation noch einige Tage in klarem Wasser. In diesen Fällen wurden meine Erwartungen bestätigt: Der Hinterlappen ist völlig sekretfrei, während in den proximalen Faserstümpfen eine ganz außerordentlich große Menge von Neurosekret angehäuft ist. Versucht man nun diese Befunde zu deuten, so kommt man zu folgendem Ergebnis: Bei der Stieldurchtrennung kommt es nicht nur zur Durchschneidung von Fasern, die dem Hinterlappen Sekret zuleiten, sondern es werden offensichtlich auch Fasern

durchschnitten, die die Pituicyten „sekretorisch“ innervieren und sie zur Sekretauusschwemmung aus dem Hinterlappen befähigen. Nach Hypophysenstiöldurchtrennung kommt diese Funktion zum Erlöschen und deshalb kann das noch in der Hypophyse befindliche Sekret nicht ausgeschwemmt werden, sondern bleibt in den Fasergeflechten unausnutzbar liegen. Es steht also in diesen Fällen in der Peripherie bei Belastung kein Hormon zur Verfügung. Daraus erklärt sich zwanglos die Tatsache, daß stiöldurchtrennte Tiere über längere Zeit nur die relativ milde Belastung des Austrocknungsversuches aushielten, bei forcierter Belastung durch Einsetzen in 1% ige Kochsalzlösung aber nach 4 Tagen eingingen, wohlgemerkt bei aufgefülltem Depot.

Im Sinne einer ausschwemmungswirksamen Funktion der Pituicyten spricht auch der Befund bei dem einen Frosch, bei dem die Herausnahme der Hypophyse wegen unübersichtlicher Verhältnisse im Operationsfeld nicht geglückt, jedoch durch Manipulationen an der Hirnbasis ein Teil des Tractus praeoptico-hypophyseus unterbrochen war. Im Hinterlappen dieses Tieres wurde offenbar ein eng umgrenzter Bezirk nicht mit neuem Sekretnachschub versorgt, jedoch konnten die Pituicyten der Nachbarschaft das noch vorhandene Sekret zur Ausschwemmung bringen. Da kein neuer Nachschub dorthin erfolgte, zeigt das histologische Präparat einen neurosekretfreien Bezirk innerhalb der sonst normal mit Neurosekret beladenen Neurohypophyse.

Die Frage, woher die hypothetischen „sekretorischen“ Fasern, die die Pituicyten innervieren, stammen könnten, muß vorerst unbeantwortet bleiben. Es ist jedoch anzunehmen, daß sie ebenso wie die „sekretführenden“ Fasern aus dem Gebiet des Nucleus praeropticus stammen, wobei folgende 2 Möglichkeiten denkbar wären: 1. könnte die sekretorische Innervation der Pituicyten durch besondere Fasern erfolgen; 2. könnten die „sekretführenden“ Fasern gleichzeitig die „sekretorischen“ sein, denn es ist offensichtlich, daß die Sekretleitung an die Außenzone des Axoplasmas gebunden ist, während das zentrale Axoplasma frei von Sekretgranulis gefunden wird. Vielleicht verlaufen in diesem zentralen Axoplasma die sekretorisch innervierenden Neurofibrillen. Unter dieser Voraussetzung hätten die Axone des Tractus praeoptico-hypophyseus eine doppelte Funktion, die auch in der morphologischen Struktur ihren Ausdruck findet. Damit erfahren auch die Befunde KOELLAS (1949) eine Ergänzung, der eine Verminderung der Harnflut durch elektrische Reizung im Gebiet des Nucleus supraopticus der Katze nach Denervierung der Niere erzielen konnte. Diese Anti-diurese kann offensichtlich nur durch Reizung solcher Fasern erfolgen, die aus dem Gebiet des Nucleus supraopticus in den Hypophysenhinterlappen gelangen, wo als Reizwirkung eine Ausschüttung von Adiuretin erfolgt.

Zusammenfassung.

1. Die Befunde beweisen klar, daß ein in den Ganglienzellen des Nucleus praeopticus gebildetes granuläres Sekret über die Axone dieser Zellen, d. h. den marklosen Tractus praeoptico-hypophyseus, zum Hypophysenhinterlappen fortgeleitet wird, in dessen Nervenfasergeflechten es gestapelt wird. Nach Hypophysenstieltrennung tritt ein Stop des Sekretstromes ein, wobei es zu einer massiven Sekretanstauung in den zentral von der Durchschneidungsstelle gelegenen Nervenfaserstümpfen kommt, während die peripheren Stümpfe wesentlich sekretärmer erscheinen.

2. Die Ausschwemmung des Neurosekrets aus den Hinterlappengeflechten ist an die Tätigkeit der Pituicyten gebunden. Diese Funktion der Pituicyten wiederum steht in Abhängigkeit von einer „sekretorischen“ Innervation der Pituicyten. Die „sekretorischen“ Fasern gelangen ebenso wie die „sekretführenden“ Fasern durch den Hypophysenstiel in den Hinterlappen. Nach Hypophysenstieltrennung erlischt die sekretausschüttende Funktion der Pituicyten. Es wird angenommen, daß die sekretorischen Fasern ebenfalls im Nucleus praeopticus ihren Ursprung nehmen. Die Pituicyten teilen sich bei Belastung des neurosekretorischen Systems mitotisch.

3. Nach Hypophysenstieltrennung erliegen die distal von der Durchtrennungsstelle gelegenen Fasern und die Hinterlappengeflechte einer schnelleren absteigenden und die proximal von der Durchschneidungsstelle gelegenen Fasern und die Ganglienzellen des Nucleus praeopticus einer langsameren aufsteigenden Degeneration. Die Degeneration der marklosen Nervenfasern macht sich in einer initialen Verquellung und einem schließlichen Schwund bemerkbar.

4. Das färberisch darstellbare Neurosekret steht in einem unverkennbaren Zusammenhang mit dem antidiuretischen Prinzip. Es wird angenommen, daß die gomoripositive Substanz die Trägersubstanz des Adiuretins sei, ähnlich wie das Schilddrüsenkolloid die Trägersubstanz des Schilddrüsenhormons ist. Bei Gewebsaustrocknung der Versuchstiere und nach Belastung der Osmoregulation ist eine Ausschwemmung von Neurosekret aus dem Hypophysenhinterlappen zu beobachten, die mit einer Mitosetätigkeit der Pituicyten vergesellschaftet ist. Die Sekretneubildung in den Ganglienzellen hinkt bei starker Belastung der Ausschwemmung aus dem Hinterlappen nach, wird dann jedoch so stark, daß der Hinterlappen trotz vermehrter Abgabe wieder mit Sekret aufgeladen wird; d. h. bei erhöhtem Bedarf in der Peripherie wird zunächst das Speicherorgan (Hypophysenhinterlappen) entleert, bevor es zu vermehrter Neubildung und Wiederaufladung des Depots kommt.

5. Übermäßig starke akute Belastung des neurosekretorischen Systems durch hypertonische Elektrolytlösungen führt zu Degenerationserscheinungen an den Ganglienzellen des Nucleus praeopticus.

Literatur.

BARGMANN, W.: Z. Zellforschg **34**, 610 (1949). — Klin. Wschr. **1949**, 27. — BARGMANN, W., u. W. HILD: Acta Anat. **8**, 264 (1949). — BARGMANN, W., W. HILD, R. ORTMANN u. TH. H. SCHIEBLER: Acta Neuroveget. **1** (1950). — COLLIN, REMY et DE OLIVEIRA SILVA: Bull. Histol. appl. **11** (1934). — HILD, W.: Z. Zellforschg **35**, 33 (1950). — Z. Anat. (im Druck). — HILD, W., u. G. ZETTLER: Experientia (im Druck). — KOELLA: Helvet. physiol. Acta **7** (1949). — MELVILLE, E., and K. HARE: Endocrinologg **36**, 332 (1945). — ORTMANN, R.: Klin Wschr. **1950**, Nr 25/26. — Z. Zellforschg (im Druck). — RANSON u. MAGOUN: Erg. Physiol. **41** (1931). — SCHARER, E.: Zool. Anz. Suppl. **6** (1933). — VERNEY: Proc. roy. Soc. B **135** (1947).

Dr. W. HILD, Kiel, Neue Universität, Bau 30.