

Aus dem Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité in Berlin
(Direktor: Prof. Dr. FELIX).

Über die androkinetische Wirkung des Progesterons und das Zustandekommen ihrer Verstärkung durch die gleichzeitige Zufuhr von Östrogen.

Von

HEINRICH ZÄHLER.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. März 1951.)

Die vorliegende Arbeit soll die Frage beantworten, welche Wirkung das Progesteron allein oder in Verbindung mit Östrogen unmittelbar oder mittelbar auf die Anhangsorgane der männlichen Ratte ausübt. Es handelt sich bei dieser Veröffentlichung um das Teilergebnis einer größeren Versuchsreihe, die sich mit der Wirkung sog. schwacher Androgene befaßt, mit dem Ziele, weitere Anhaltspunkte für die therapeutische Verwendung dieser Körper zu gewinnen.

Über die androkinetischen Eigenschaften des Progesterons finden sich im Schrifttum nachstehende Angaben.

Die übermäßige Luteinisierung der Ovarien weiblicher Meerschweinchen, die nach der Zufuhr großer Mengen geeigneter Gonadotrophine entsteht, ist von der Umwandlung der Clitoris in ein penisähnliches, mit den für männliche Tiere kennzeichnenden Stacheln ausgestattetes Organ begleitet. Es lag nahe, aus diesen Befunden auf das Vorhandensein von androkinetischen Stoffen im Gelbkörper zu schließen¹⁻⁴. Diese Vermutung wurde durch die Auffassung gewisser virilisierender Ovarialtumoren als Luteinzellgeschwülste gestützt. Es ist jedoch nicht entschieden, ob echte Luteome, die eine sekretorische, bzw. deciduale Umwandlung der Uterusschleimhaut bewirken, gleichzeitig Vermännlichungserscheinungen hervorrufen⁵⁻¹⁰.

Eine androkinetische Wirkung von Gelbkörperextrakten wurde erstmalig von STEINACH und KUN^{1, 11}, wiederum auf Grund des Verhaltens der Klitoris kastrierter Meerschweinchen angenommen. Bei späteren Untersuchungen konnten ALBRIEUX und ENGEL¹² mit Progesteron weder an den Anhangsorganen kastrierter Rattenböcke noch am Kapaunenkehl irgendeine Wirkung erzielen. Demgegenüber erreichte LAMAR¹³ mit täglichen Gaben von 0,5—3 KE von aus Gelbkörpern gewonnenem Progesteron bei infantilen Rattenkastraten eine Gewichtsvermehrung der Anhangsorgane, insbesondere der Prostata. Er schätzt die Leistung des von ihm verwandten Präparates auf ungefähr 3% der Wirkung von Testosteron. GREENE, BURRILL und IVY¹⁴ fanden nach täglichen Gaben von 3 mg Progesteron bei infantilen Rattenkastraten größere Samenblasen- und Prostatagewichte als bei unbehandelten Kontrollen. Später stellten GREENE, BURRILL und THOMSON¹⁵ dieses Ergebnis insofern richtig, als sie die Wirkung des Progesterons lediglich auf die Prostata beschränkt fanden, hier aber einen fördernden Einfluß auf Organgewicht und sekretorische Tätigkeit der Epithelien als gesichert ansehen. Ähnliche Ergebnisse werden von CLAUSEN^{16, 17} berichtet. GROS und Mitarbeiter¹⁸ konnten mit täglichen Gaben von 30 mg die Anhangsorgane eines kastrierten Katers erhalten,

wobei es allerdings zur Entwicklung von Epithelmetaplasien kam. Dieselben Verfasser erreichten bei lokaler Anwendung im Fußgängertest eine eben meßbare Wirkung am Kapaunenkamm¹⁹. COURRIER und JOST²⁰ fanden ebenso wie RÉGNIER²¹ einen deutlichen Einfluß auf die Anhangsorgane kastrierter Ratten und Mäuse. Später schränkt COURRIER²² auf Grund von Versuchen an Rattenkastraten diese Behauptung wieder ein und schreibt der Injektion von 310 mg Progesteron innerhalb von 18 Tagen nur eine äußerst schwache Wirkung zu. Auch konnten COURRIER und BENNETZ²³ mit 50—100 mg in 20 Tagen keine Vergrößerung der Adnexe kastrierter Mäuse erzielen. Endlich bestreitet CHAMORRO²⁴ unter ausdrücklicher Ablehnung aller anderslautenden Berichte auf das bestimmteste jede Wirkung auf Samenblase und Prostata kastrierter Nager, obwohl er tägliche Gaben bis zu 15 mg in einer Gesamtmenge von 300 mg zur Anwendung gebracht hat. Die letztgenannten haben mit besonders reinen Wirkstoffen gearbeitet. Demgegenüber finden wiederum MASSON und SELYE²⁵ bereits bei täglichen Gaben von 4 mg eine deutliche Gewichtszunahme der Prostata infantiler Rattenkastraten, vermischen sie aber an der Samenblase. Später konnten MASSON²⁶ bei hypophysektomierten infantilen Ratten nach täglichen Injektionen von 2 mg ein ähnliches Ergebnis verzeichnen. Bei intakten Rattenböcken fanden GREENE und Mitarbeiter¹⁴ Progesteron wirkungslos. COURRIER und POUMEAT-DELILLE²⁷ haben dagegen nach täglichen Gaben von 10 mg einen Gewichtsverlust der Anhangsorgane festgestellt.

Wie man sieht, wird die androkinetische Wirksamkeit des Progesterons derartig verschieden beurteilt, daß sich die vorhandenen Unstimmigkeiten nur durch einen wechselnden Reinheitsgrad der verwandten Präparate erklären lassen. Als mögliche Verunreinigung kommt in erster Linie das Follikelhormon in Frage, das in Gelbkörperextrakten regelmäßig vorkommt und auch in dem aus diesen gewonnenem Progesteron als Beimengung nicht selten nachzuweisen ist. Östrogene Wirkstoffe können aber auch aus den als Ausgangsmaterial dienenden Ölfrüchten in das als Lösungsmittel benutzte Öl übergehen²⁸. Nach dem Gesagten ist es wahrscheinlich, daß Beimengungen von Follikelhormon das Versuchsergebnis beeinflussen haben, und die Vermutung liegt nahe, daß dies im Sinne einer Steigerung der androkinetischen Wirkung des Progesterons geschehen ist. Allerdings erfährt diese Annahme durch die bisher in der Literatur niedergelegten Ergebnisse über die verbundene Wirkung von Progesteron und Östrogen keine Ermutigung.

So konnte SELYE²⁹ den Gewichtsverlust der Anhangsorgane adoleszenter Ratten, der nach Zufuhr von 0,3 mg Östradiol eintrat, durch die gleichzeitige Zufuhr von 2 mg Progesteron nicht beeinflussen. BURROWS³⁰ und DE JONGH und Mitarbeiter³¹ heben einen antagonistischen Effekt hervor, dergestalt, daß die Epithelmetaplasie, die in der Prostata nach Anwendung von Follikelhormon zustande kommt, durch gleichzeitige Progesterongaben mehr oder weniger hintangehalten wird. ZUCKERMANN und PARKES³², RUSH³³ und ZUCKERMANN³⁴ haben sich von einer solchen Wirkung nicht überzeugen können. MASSON und SELYE³⁵ haben an der Samenblase durch die Kombination von Progesteron und Östradiol eine Epithelmetaplasie mit Gaben hervorgerufen, in denen jeder der beiden Stoffe für sich allein unwirksam blieb, also eine Verstärkung des östrogenen Effekts erreicht. Über die grundsätzlichen Möglichkeiten einer kooperativen Wirkung von

Androgenen und Östrogenen findet sich ein zusammenfassendes Referat bei BOMSKOV³⁶.

Nach den bisherigen Ausführungen ist es fraglos wünschenswert, die Wirkungen des Progesterons auf die männlichen Anhangsorgane, insbesondere im Hinblick auf seine androkinetischen Eigenschaften unter einwandfreien Versuchsbedingungen nochmals zu prüfen. Besonders wichtig erscheint die Frage, ob und inwieweit sich die androkinetische Wirkung des Progesterons durch Zugabe von Östrogen verstärken läßt und, falls diese Frage bejahend beantwortet werden kann, auf welchem Wege ein solches Ergebnis zustande kommt.

Versuchsordnung.

Für die vorliegende Arbeit wurden 450 männliche weiße Ratten aufgewandt. Die Versuche zerfallen in 4 Gruppen.

Bei der 1. Gruppe wurde die androkinetische Wirkung verschiedener Gaben von reinem Progesteron auf die Anhangsorgane erwachsener und infantiler *Kastraten* untersucht. An der 2. Gruppe wurde das Ergebnis eines ähnlichen Vorgehens auf das Verhalten der Adnexe von *Normaltieren* nachgeprüft. Bei der 3. Gruppe wurden die nach *verbundener* Anwendung von Progesteron und Östrogen erhobenen Befunde den bisher gewonnenen Resultaten gegenübergestellt. In der 4. Gruppe wurde diese letzte Versuchsordnung an adoleszenten *hypophysektomierten* Tieren nachgeprüft.

Das Ausgangsgewicht der erwachsenen Tiere betrug im Durchschnitt 175 g, der adoleszenten Tiere 90 g und der infantilen Tiere 20 g.

Für die Versuche wurde synthetisches Progesteron vom Schmelzpunkt 129 bis 131° sowie Östradiol bzw. Östradiolbenzoat vom Schmelzpunkt 174° bzw. 192—193° verwendet. Bei der intramuskulären Implantation wurde bei Gaben bis zu 20 mg eine Aufteilung der Preßlinge in Stücke zu 5 mg und bei höheren Gaben in solche zu 25 mg vorgenommen. Bei den Injektionen wurden die Wirkstoffe in jeweils 0,25 cm³ eines von Nebenwirkungen freien Sesamöls gelöst, das im Leerversuch die Anhangsorgane unbeeinflusst ließ. Daneben wurde Sesamöl verwendet, das in 0,25 cm³ 10 ME eines nicht näher definierten, offenbar aus den verwandten Ölfrüchten stammenden östrogenen Stoffes enthielt.

Die Ratten wurden von weiblichen Tieren streng getrennt gehalten. Die Ernährung bestand aus Körnern, Brot, Küchenabfällen und Grünfutter. Hypophysektomierte Tiere erhielten eine Zulage in Gestalt eines aus Haferflocken, Traubenzucker und Trockenmilch zubereiteten Breis. Kranke Tiere und solche, bei denen die Implantate vereitert waren, wurden ausgeschieden.

Die Anhangsorgane wurden 24 Std in STIEVEScher Lösung fixiert und dann Samenblase und Coagulationsdrüse sowie der Komplex der verschiedenen Prostatasteile jeweils gemeinsam gewogen und die Ergebnisse in Listen einander gegenübergestellt. Anschließend wurden die Anhangsorgane in Stufen geschnitten und nach Färbung mit Hämalaun-Eosin histologisch durchmustert. Da das Organgewicht im wesentlichen von der Sekretfüllung der Drüse abhängig ist, so liefern die Gewichtsverhältnisse mit geringen Ausnahmen einen genügenden Maßstab für die androgenen Eigenschaften der zu prüfenden Wirkstoffe. Für die histologische

Beurteilung war neben der Sekretfüllung und der damit gegebenen Entfaltung der Drüenschläuche die Trophik der Epithelien, insbesondere ihre Höhe und Färbbarkeit und das Vorhandensein der bekannten Lichthöfe maßgebend.

Die hier verwandte Benennung der Anhangsorgane deckt sich im wesentlichen mit derjenigen von KORENCEVSKY und DENNISON³⁷. Die männlichen Adnexe gruppieren sich um den aus Muskulatur und Bindegewebe bestehenden Prostatakern, der ihre Ausführungsgänge aufnimmt und vom Ductus deferens und der Harnröhre durchbohrt wird. In ihm eingeschlossen sind die periampullären und periurethralen Drüsengruppen. Am weitesten cranial liegen die Vesicular- und Coagulationsdrüse; ihr folgen der dorsale und laterale und am weitesten caudal der ventrale Prostatalappen.

V Versuchsergebnisse.

Versuch I.

Kastrierte erwachsene Rattenböcke erhielten im Anschluß an die Operation tägliche Injektionen von 5 mg oder 1malige Implantationen von 200 und 400 mg Progesteron. Die Versuchsdauer betrug 4 Wochen.

Ferner wurden infantilen Kastraten täglich 5 mg injiziert oder 150 mg 1malig eingepflanzt. Die Versuchsdauer war hier 3 Wochen.

Die tägliche Injektion von 5 mg Progesteron bewirkt am Gewicht der Anhangsorgane erwachsener Kastraten keine signifikanten Veränderungen. Das reduzierte und durch die Vermehrung des subepithelialen Gewebes plumpe Faltenwerk füllt

Tabelle 1.

Versuchsanordnung	Tier- zahl	Samen- blase mg	Pro- stata mg	Versuchsanordnung	Tier- zahl	Samen- blase mg	Pro- stata mg
Progesteron bei erwachsenen Kastraten.							
Kontrollen	13	94 (66 bis 148)	169 (100 bis 252)	Progesteron 5 mg Injektion	9	85 (63 bis 99)	171 (113 bis 192)
Ölkontrollen	5	120 (86 bis 159)	160 (135 bis 203)	Progesteron 200 mg Implantation	6	112 (92 bis 123)	216 (165 bis 268)
				Progesteron 400 mg Implantation	4	100 (73 bis 135)	265 (222 bis 370)
Progesteron bei infantilen Kastraten.							
Kontrollen	6	3,5 (3—4)	19,0 (16 bis 24)	Progesteron 5 mg Injektion	7	4,1 (4—5)	30,0 (26 bis 34)
Ölkontrollen	7	4,2 (3—6)	15,3 (13 bis 18)	Progesteron 150 mg Implantation	5	5,4 (4—7)	38,0 (21 bis 56)

das sekretleere Lumen der geschrumpften Vesiculardrüse fast vollständig aus. Das einreihige und nur in der Nähe der Ausführungsgänge gelegentlich mehrzeilig angeordnete Epithel besteht aus niedrigen, schlecht gefärbten Zellen mit verkleinerten, hyperchromatischen Kernen. Es wird also keine androkinetische Wirkung sichtbar; doch treten bereits bei dieser Gabe innerhalb des zu einem schmalen Streifen atrophischer Zellen reduzierten proximalen tubulären Wandbelags ab und zu kleine Nester von Zellen auf, die das für das Einsetzen östrogener Trophik bezeichnende Aussehen aufweisen: die sich aufblähenden Kerne verarmen an Chromatin und der größere, unregelmäßig geformte schaumige oder homogene Zelleib verliert den letzten Rest von Färbbarkeit. Es läßt sich gut beobachten, wie diese Metaplasie zuerst in der lumenwärts gerichteten Zellschicht beginnt. In der Coagulationsdrüse haben die niedrigen atrophischen Epithelien ihre basale Vakuolisierung verloren, so daß die Kerne jetzt mehr basal gelagert sind. In der Prostata sind die Acini zu schlaffen Gebilden kollabiert und zuletzt zu engen, runden Schläuchen verkleinert oder um ein kleines sternförmiges Lumen plump gefaltet; färbbarer Inhalt ist in ihnen nicht mehr vorhanden. Die niedrigen kubischen oder geschrumpften und deformierten Epithelien verlieren ihre regelmäßige Anordnung und ihre eosinophile Färbbarkeit. In den verkleinerten Kernen ist das Chromatin zu groben Brocken verklumpt; meist aber besteht eine ausgesprochene Pyknose, soweit sich nicht in zugrunde gegangenen, abgestoßenen Zellen schwerere Kernveränderungen finden. Die im Prostatakern gelegenen Drüsengruppen weisen denselben Grad von Rückbildung auf. Die Vermehrung des Stromas bleibt ähnlich geringfügig wie bei den Vergleichstieren. Es besteht also bei der hier gewählten Versuchsanordnung an Stroma und Parenchym der Prostata kein Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Kastraten, wenn man davon absieht, daß vielleicht bei den ersten die allerschwersten Grade der Rückbildung seltener zu finden sind. Doch bleiben solche Unterschiede im Bereich der Streuungsbreite, so daß es im Blindversuch unmöglich ist, beide Gruppen zu unterscheiden (Abb. 5a und b).

Nach der Implantation von 200 mg unterscheiden sich Samenblase und Coagulationsdrüse nicht vom Vorversuch. Dagegen liegt das Organgewicht der Prostata in signifikanter Weise höher als bei unbehandelten Kastraten, ein Ergebnis, zu dessen Zustandekommen, wenn auch nur zu einem Bruchteil, die stärkere Vermehrung des Stromas und insbesondere des Bindegewebes beiträgt. Diese findet sich vorzugsweise im Prostatakern und im dorsalen Prostatalappen, wobei sie in erster Linie die den proximalen Teil der Acini umgebenden zirkulären Bündel betrifft, aber auch die langen Faserzüge nicht verschont. Der parenchymatöse Anteil des Organs befindet sich auch hier in einem Zustand schwerer Involution. Die Acini sind kollabiert oder stark gefaltet, doch nicht in demselben Ausmaß verkleinert wie bei unbehandelten Kastraten; ein färbbarer Inhalt ist entweder gar nicht oder nur in blaß getönten Resten nachzuweisen. In den Drüsengruppen des Prostatakerns und in dem nach innen gelegenen Teil der Prostata bleibt das Epithel mit seinen geschrumpften Zelleibern und pyknotischen Kernen atrophisch. Doch findet sich ausnahmsweise im proximalen Teil der Drüsenschläuche in der Nähe der Ausführungsgänge eine beginnende, gelegentlich Mehrschichtigkeit erreichende Metaplasie, wobei die Veränderung in den tieferen Zellschichten beginnt, während die schwerer veränderten oberflächlichen Zellen ins Lumen abgestoßen werden. Dagegen findet man in den peripheren Bezirken, also im Außenteil der Drüse und zwar vorzugsweise des dorsolateralen Lappens noch kubische oder cylindrische, also verhältnismäßig hohe Epithelien von wohlhaltener Form, deren Kerne wenig oder gar nicht verändert sind. Sie nehmen keinen eosinophilen Farbstoff mehr an und besitzen, nach dem Inhalt der Kanälchen zu

schließen, keine sekretorischen Eigenschaften mehr. Es leuchtet ein, daß unter diesen Umständen bei der Schrumpfung der Drüenschläuche aus rein mechanischen Gründen die Epithelien häufig mehrzeilig angeordnet oder polsterförmig übereinandergeschoben sind (Abb. 1). Nur in seltenen Ausnahmen finden sich im lateralen Lappen unbedeutende Bezirke nur mäßig verkleinerter und noch gefärbtes Sekret enthaltender Acini, deren Epithel jedoch stets der als Zeichen voller sekretorischer Tätigkeit zu wertenden Lichthöfe entbehrt.

Mit der Einpflanzung von 400 mg wird die Gabe groß genug, um das Gewicht von Hypophyse und Nebenniere in mäßigem Umfang, aber doch unverkennbar

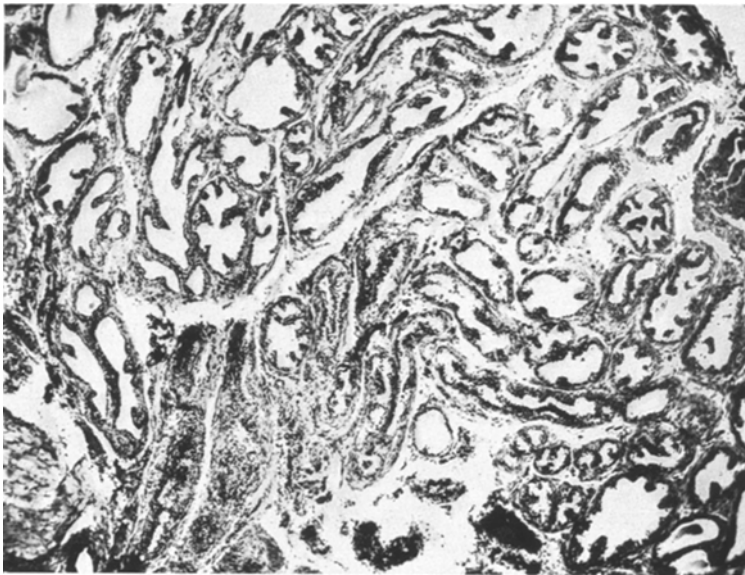


Abb. 1. Kastrat. 200 mg Progesteron implantiert. Schwere Involution der Prostata (dorsolateral). Vergr. 1:40.

zu erhöhen. In der Samenblase wird der Zustand schwerer Atrophie auch jetzt nicht im Sinne einer androkinetischen Wirkung beeinflusst. Dagegen hat sich die Metaplasie des Wandbelages im proximalen Teil weiter ausgedehnt. Das Faltenwerk der Coagulationsdrüse ist besser ausgebildet; sein noch niedrigcyllindrischer Zellbelag weist nun wohlerhaltene Kerne auf. Der Entfaltungszustand der Prostata und damit Größe und Gewicht des Organs sind unverkennbar besser als im Vorversuch. In allen Lappen bleibt im Innenteil der Drüse ein Bereich schwerer Rückbildung und entsprechender Atrophie der Epithelien. Doch findet sich nirgends die im Vorversuch beschriebene Metaplasie, und die dort beobachtete Zunahme des Stromas kommt nicht mehr zustande. In einer mehr oder weniger ausgedehnten Übergangszone zum Außenteil der Prostata ist auch hier der für den Vorversuch als charakteristisch erhobene Befund nachzuweisen. Am besten erhalten ist jetzt der ventrale Lappen, der in ansehnlichen Bezirken weite sekretgefüllte Drüenschläuche mit wohlausgebildeten und zum Teil mit Lichthöfen ausgestatteten Epithelien enthält. Im äußeren Teil des dorsalen Lappens ist ein kleinerer Teil der Acini weitgehend und gelegentlich sogar voll entfaltet und dann mit dem für diesen Lappen kennzeichnenden niedrigcyllindrischen Epithelien von

normalem Aspekt ausgekleidet. Auch an der Peripherie des Seitenlappens sind voll entfaltete und mit färbbarem Sekret gefüllte Acini, wenn auch immer noch in beschränkten Bezirken, vorhanden. Ihre Epithelien sind regelrecht ausgebildet und lediglich die spärlichen Lichthöfe sind erst nach einigem Suchen aufzufinden.

Naturgemäß kann die Kastration an den unentwickelten Anhangsorganen infantiler Tiere nur unwesentliche Veränderungen hervorrufen; immerhin werden Rückbildungserscheinungen nicht ganz vermißt. Der Gewichtsverlust der Prostata kastrierter infantiler Tiere wird vorzugsweise durch das besondere Verhalten des ventralen Lappens bedingt. Dieser zeigt, wie man annimmt, durch Einwirkung der Nebenniere³⁸⁻⁴⁰ bei sehr jungen Normaltieren weite Acini mit vollentwickelten, sekretorisch aktiven Epithelien, ein Befund, der die Kastration beschränkte Zeit überdauert, aber nach 3 Wochen einer Rückbildung Platz gemacht hat.

Tägliche Injektionen von 5 mg Progesteron oder die einmalige Implantation von 150 mg bleiben auf Samenblase und Coagulationsdrüse infantiler Kastraten ohne sichere Wirkung, wenn man von einer geringfügigen Vermehrung des Stromas und den Anfängen einer Metaplasie in den bereits bekannten Teilen des erstgenannten Organs absieht. Das Gewicht der Prostata beträgt ungefähr das Doppelte wie beim unbehandelten Kastraten und entspricht damit annähernd demjenigen der Normaltiere am Versuchsende. Die Schwankungsbreite der Ergebnisse ist groß; im allgemeinen ist nach der Implantation eine leichte Überlegenheit gegenüber dem Entwicklungsstand gleichaltriger Normaltiere häufiger, aber durchaus nicht notwendigerweise vorhanden. Die Drüsenschläuche sind im dorsolateralen Lappen vergleichsweise weiter, und dort, wo sich cylindrische und eosinophil färbbare Epithelien finden, enthalten sie gelegentlich bereits färbbares Sekret; Lichthöfe sind allerdings seltene Ausnahmen. Ganz ähnlich ist der Entwicklungsstand des ventralen Lappens, was gegenüber dem Befund sehr junger Normaltiere zu Versuchsbeginn einen Rückschritt, jedoch gegenüber unbehandelten Kastraten einen unverkennbar besseren Erhaltungszustand bedeutet. Metaplasie und Stromavermehrung werden an der Prostata vermißt.

Die androkinetische Wirkung des Progesterons fehlt an der Samenblase vollständig und bleibt an der Coagulationsdrüse so gering, daß sie vernachlässigt werden kann. Auch an der Prostata ist sein androkinetischer Einfluß als schwach zu bezeichnen. Gaben von recht erheblicher Größenordnung bleiben entweder völlig wirkungslos oder verhindern lediglich die schwersten Grade der Atrophie, vermögen aber nicht Epithelien mit den morphologischen Eigenschaften und der Funktion sekretorisch tätiger Zellen zu erhalten. Auch nach ungewöhnlich großen Gaben bleibt das Prostatagewicht hinter demjenigen normaler Tiere zurück. Doch sichern solche Gaben den annähernd regelrechten Zustand eines bescheidenen Bezirks im Außenteil der Prostata, während der Rest der Drüse atrophisch bleibt. Dabei tritt eine Umkehr im Verhalten der einzelnen Drüsenlappen ein, so daß der ventrale Abschnitt jetzt am stärksten anspricht. Es ist von Interesse, daß Andeutungen einer östrogenen, im Allen-Doisy-Test maskierten Wirksamkeit des Progesterons bereits dann zu beobachten sind, wenn eine androkinetische Wirkung noch nicht manifest ist.

Versuch II.

Erwachsene normale Rattenböcke erhielten tägliche Injektionen von 5 mg oder einmalige Implantationen von 20, 200 und 400 mg Progesteron. Die Versuchsdauer betrug 4 Wochen.

Ferner wurde infantilen Rattenböcken täglich 0,04 mg injiziert oder einmalig 10 bzw. 150 mg Progesteron implantiert. Die Versuchsdauer war hier 3 Wochen.

Die Implantation von 20 mg Progesteron führt zu keinen Veränderungen der Anhangsorgane.

Bei der täglichen Injektion von 5 mg zeigen die Adnexe mit einer einzigen Ausnahme stets einen deutlichen, teilweise sogar einen erheblichen Gewichtsverlust. Sein Ausmaß steht in nachweisbarem Zusammenhang mit dem mehr oder weniger verminderten Gehalt der Hypophyse an gonadotropem Wirkstoff und der bei dieser Gruppe des Versuchs allerdings erst mäßige, bei den folgenden aber schwerere

Tabelle 2.

Versuchsanordnung	Tier- zahl	Samen- blase mg	Pro- stata mg	Versuchsanordnung	Tier- zahl	Samen- blase mg	Pro- stata mg
Progesteron bei erwachsenen Normaltieren.							
Anfangskontrollen	11	679 (390 bis 975)	583 (307 bis 830)	Progesteron 5 mg täglich, Injektion	9	594 (279 bis 1085)	544 (248 bis 969)
Endkontrollen	10	770 (360 bis 1040)	750 (296 bis 1280)	Progesteron 20 mg Implantation	10	777 (428 bis 1190)	709 (444 bis 990)
Ölkontrollen	6	800 (285 bis 1350)	760 (483 bis 1100)	Progesteron 200 mg Implantation	12	223 (100 bis 325)	247 (198 bis 339)
				Progesteron 400 mg Implantation	5	204 (126 bis 332)	336 (254 bis 509)
Progesteron bei infantilen Normaltieren.							
Anfangskontrollen	15	5,2 (3 bis 8,5)	24,3 (16 bis 32)	Progesteron 0,04 mg täglich, Injektion	7	3,5 (3—4)	21,2 (14 bis 30)
Endkontrollen	13	5,0 (4—7)	30,0 (18 bis 55)	Progesteron 10 mg Implantation	10	4,4 (4—5)	22,6 (15 bis 35)
				Progesteron 150 mg Implantation	12	7,9 (4 bis 11)	63,7 (23 bis 98)

Grade erreichenden Rückbildung der LEYDIGSchen Zellen. Während in der Coagulationsdrüse die Veränderungen noch geringfügig bleiben, verlieren die Epithelien der Samenblase ihre Färbbarkeit und das Chromatin ihrer Kerne verklumpt. Infolge der durch die Schrumpfung des Organs bedingten Verkleinerung der Innenfläche und der noch wohl erhaltenen Gestalt der Zellen ist das Epithel häufig zweizeilig oder büschelförmig angeordnet und nicht selten polsterartig übereinandergeschoben. An der Prostata läßt gerade die Unterschiedlichkeit der Ergebnisse gut beobachten, wie der Innenteil der Drüse zuerst und am stärksten der Rückbildung verfällt, während der Außenteil erhalten bleibt, ein Vorgang, der

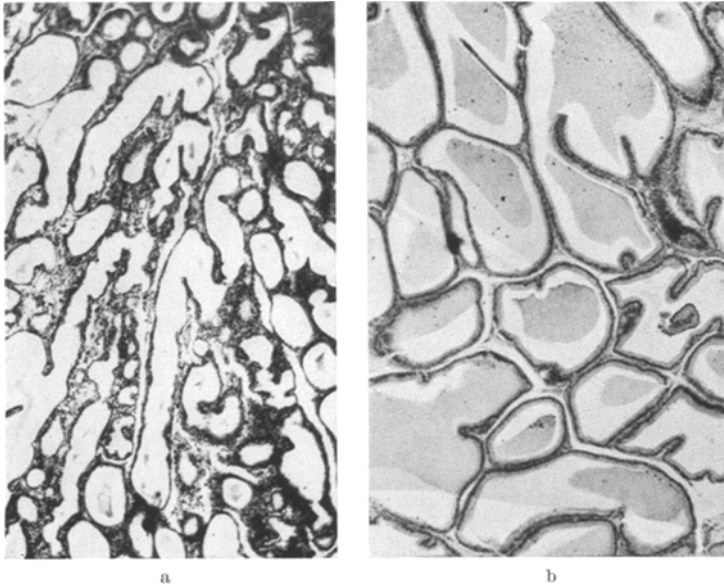


Abb. 2a u. b. a Normaltier. 200 mg Progesteron implantiert. Schwere Involution der Prostata (ventral). b Normaltier. 400 mg Progesteron implantiert. Wohlerhaltene Drüsenschläuche. Vergr. 1:40.

besonders schön am dorso-lateralen Lappen zu beobachten ist. Es bleibt also in den Randgebieten eine mehr oder weniger mächtige Zone praller, mit Sekret gefüllter Drüsenschläuche, deren im übrigen regelrechte Epithelien lediglich seltener Lichthöfe aufweisen. Bei der gegen den Drüsenkern nach innen zunehmenden Involution geht auch hier die Verkleinerung der Drüsenschläuche, der Schwund des Sekrets und die damit Hand in Hand gehende schlechte Färbbarkeit der Epithelien der Veränderung der Zellform und der Pyknose der Kerne voraus. Notwendigerweise entstehen dabei ähnliche Unregelmäßigkeiten in der Anordnung der Zellen, wie sie bei der Samenblase erwähnt worden sind.

Nach Implantation von 200 mg wird in der weiter geschrumpften Samenblase das Faltenwerk spärlicher und plumper und der proximal gelegene Wandbelag verkümmert zu einem schmalen Saum. Die Epithelien sind jetzt niedrig, die Kerne pyknotisch. In der kein gefärbtes Sekret mehr enthaltenden Coagulationsdrüse haben die niedrigen Epithelien ihre basale Vakuolisierung verloren. Die Involution der Prostata ist gegenüber dem Vorversuch weiter fortgeschritten und ihr Gewicht auf ungefähr ein Drittel desjenigen von Normaltieren abgesunken. Wenn auch ein

Rest lediglich erhaltener Drüsenschläuche in den Seitenlappen häufiger vorkommt, so nähert sich doch nunmehr die Rückbildung des Parenchyms den Befunden gleichbehandelter Kastraten (Abb. 2a) und erreicht sie bei den schwersten Graden. Sie entspricht ihr auch in allen wesentlichen Einzelheiten; lediglich eine Metaplasie sowie eine ins Gewicht fallende Vermehrung des Bindegewebes werden vermißt.

Eine Erhöhung der implantierten Menge auf 400 mg macht an der Samenblase keinen Unterschied, wenn man von dem beginnenden Auftreten fleckweiser Metaplasie in dem verkümmerten Wandbelag absieht. Offenbar bedarf es dieser großen Gaben, um die Androgenproduktion der Zwischenzellen so schnell und vollständig zu unterdrücken, daß sich die östrogene Wirkung des Progesterons durchsetzen kann. Umgekehrt kommt mit der weiteren Erhöhung der Wirkstoffgabe das Prostatagewicht eindeutig höher zu liegen. Dies ist in erster Linie darauf zurückzuführen, daß der ventrale Lappen weniger an Größe verliert und in erheblichen Teilen histologisch ein normales Aussehen behält (Abb. 2b). Doch auch im lateralen und weniger ausgeprägt im dorsalen Teil sind jetzt in der Randzone pralle, sekretgefüllte Drüsenschläuche vorhanden, deren wohlerhaltene Epithelien zum Teil Lichthöfe aufweisen (Abb. 3). Trotzdem findet man in den innersten Teilen des Organs und in den eingelagerten Drüsengruppen des Prostatakerns stets schwere oder schwerste Grade der Atrophie (Abb. 4). Dazwischen liegt wiederum ein Bereich, in dem die zunehmende Verkleinerung und Faltung der Drüsenschläuche und der Mangel an Sekret mit den fehlenden oder geringfügigen Veränderungen an Zelleib und Kernen kontrastiert. Wie beim Kastraten bleiben die hier verwandten größten Gaben nicht ohne Einfluß auf Hypophysen- und Nebennierengewicht.

Beim infantilen Tier verursacht die tägliche Injektion von 40 γ oder die Implantation von 10 mg Progesteron eine Reifungshemmung der Anhangsorgane, so daß deren normalerweise eintretende Gewichtsvermehrung unterbleibt. Der histologische Befund entspricht demjenigen der am wenigsten entwickelten Anfangskontrollen.

Die Implantation von 150 mg bewirkt ein geringfügiges Wachstum der Samenblase und eine bescheidene Epithelproliferation ohne deutliche Wirkung auf den Reifungszustand der einzelnen Zelle. Dazu kommt die bekannte Epithelmetaplasie in wechselnder Ausdehnung und Mächtigkeit. Der Entwicklungsstand und das Gewicht der Prostata schwanken in ungewöhnlich weiten Grenzen. Bei einem Teil der Tiere sind die engen Acini mit ihren kubischen, ungefärbten Zellen unverändert geblieben oder ihr Durchmesser hat nur in bescheidenem Umfang zugenommen. Im letzteren Fall sind die niedrigzylindrischen Zellen der Epithelauskleidung noch ungefärbt; nur ausnahmsweise finden sich in den Drüsenschläuchen eosinophile Zellen und die ersten Anfänge einer Sekretbildung. Im ventralen Lappen hat gegenüber der bereits erwähnten hohen Entwicklung der Vergleichstiere zu Versuchsbeginn eine gewisse Rückbildung stattgefunden, wobei zu berücksichtigen ist, daß ein ähnlicher Befund auch bei unbehandelten infantilen Normaltieren am Versuchsende häufig erhoben werden kann. Bei dem Rest der behandelten Tiere ist eine starke Zunahme des Organgewichts nachweisbar. Dementsprechend haben im dorsolateralen Lappen die Drüsenschläuche an Weite gewonnen und sind jetzt in ansehnlichen Bezirken sekretgefüllt und dann mit zylindrischen oder hochzylindrischen, eosinophil gefärbten und zum Teil Lichthöfe tragenden Epithelien ausgestattet. Ein ähnlicher Befund im ventralen Drüsenteil zeigt, daß dieser hier seinen hohen Entwicklungsstand von Versuchsbeginn gehalten hat. Die im Verhältnis zum Tiergewicht ungeheuerliche Dosis ist also nicht imstande, eine einheitliche Beeinflussung der Prostata aller Versuchstiere zu gewährleisten. In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, daß die Tiere, deren Prostata auf die Wirkstoffzufuhr in größerem Umfang anspricht, auch eine signifikante Größenzunahme der Nebenniere aufweisen.

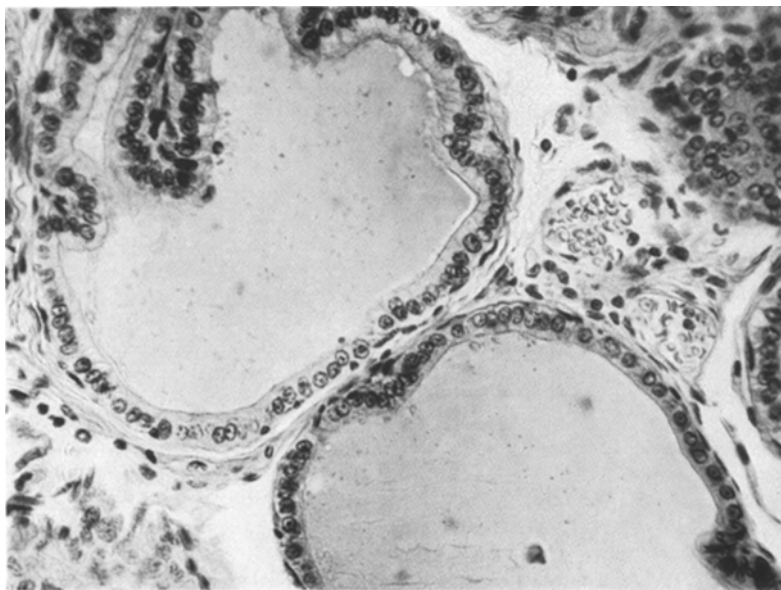


Abb. 3. Normaltier. 400 mg Progesteron implantiert. Wohlerhaltene sekretorisch aktive Drüschschläuche im Außenteil der Prostata. Vergr. 1:360.

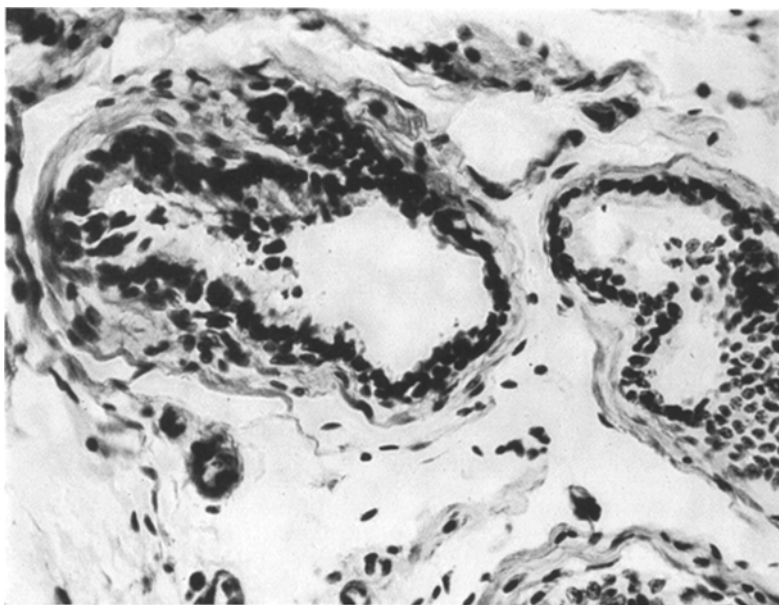


Abb. 4. Normaltier. 400 mg Progesteron implantiert. Geschrumpfte sekretleere Drüschschläuche und atrophische Epithelien im Innenteil der Prostata. Vergr. 1:360.

Das Progesteron bewirkt beim Normaltier eine mit der Höhe der Gabe zunehmende Rückbildung der Vesiculardrüse. Ein ähnlicher Erfolg wird zunächst auch an der Prostata beobachtet; erst bei sehr hohen Gaben wird die an sich zu erwartende Involution durch die eigene androkinetische Wirkung des Progesterons zum Teil kompensiert. Dabei tritt eine Änderung in der Ansprechbarkeit der einzelnen Lappen zutage. Der bereits erwähnte Unterschied im Verhalten des Innen- und Außenteils der Drüse kommt bei geeigneter Dosierung in den Ergebnissen deutlich zum Ausdruck. Eine Stromawucherung läßt sich vermeiden. Eine Epithelmetaplasie wird nur in der Samenblase und dann nur in bescheidenem Umfang und nicht regelmäßig gefunden. Bei infantilen Tieren läßt sich das Prostatagewicht über dasjenige unbehandelter Kontrollen steigern. Auf das Verhalten der Nebenhierengewichte sei besonders hingewiesen.

Versuch IIIa.

Kastrierte erwachsene Rattenböcke erhielten im Anschluß an die Operation tägliche Injektionen von 5 mg Progesteron in östrogenhaltigem Öl oder eine einmalige Implantation von 200 mg Progesteron zusammen mit 2 mg Östradiol. Zum Vergleich dienten nur mit

Tabelle 3a.

Versuchsanordnung	Tier- zahl	Samen- blase mg	Pro- stata mg	Versuchsanordnung	Tier- zahl	Samen- blase mg	Pro- stata mg
Progesteron + Östrogen bei erwachsenen Kastraten.							
Kontrollen	13	94 (66 bis 148)	169 (100 bis 252)				
Östrogenhaltiges Öl 0,25 mg Injektion	4	94 (76 bis 108)	159 (100 bis 296)	Progesteron 5 mg in östrogenhaltigem Öl Injektion	6	121 (98 bis 152)	364 (294 bis 443)
Progesteron 5 mg Injektion	9	85 (63 bis 99)	171 (113 bis 192)				
Östradiol 2 mg Implantation	6	104 (88 bis 119)	203 (123 bis 304)	Progesteron 200 mg + Östradiol 2 mg Implantation	6	127 (102 bis 154)	256 (195 bis 276)
Progesteron 200 mg Implantation	6	112 (92 bis 123)	216 (165 bis 268)				

Tabelle 3a. (Fortsetzung.)

Versuchsordnung	Tier- zahl	Samen- blase mg	Pro- stata mg	Versuchsordnung	Tier- zahl	Samen- blase mg	Pro- stata mg
Progesteron + Östrogen bei infantilen Kastraten.							
Kontrollen	6	3,5 (3—4)	16,2 (16 bis 24)				
Östradiol 2 mg Implantation	5	44,6 (36 bis 48)	39,0 (33 bis 45)	Progesteron 150 mg + Östradiol 2 mg Implantation	8	29,9 (26 bis 37)	77,1 (61 bis 92)
Progesteron 150 mg Implantation	5	5,4 (4—7)	38,0 (21 bis 56)				

Progesteron oder nur mit östrogenhaltigem Öl bzw. nur mit Östrogen behandelte Kastraten. Die Versuchsdauer betrug 4 Wochen.

Ferner wurde infantilen Kastraten 150 mg Progesteron zusammen mit 2 mg Östradiol implantiert. Die Versuchsdauer war hier 3 Wochen.

Die Injektion des hier verwandten östrogenhaltigen Öls bleibt ohne Einfluß auf das Gewicht der Anhangsorgane. Die in dem atrophischen Epithel der Samenblase gefundene Metaplasie erreicht geringe Ausdehnung. Sieht man von einer etwas stärkeren, aber stets in mäßigen Grenzen bleibenden Vermehrung des Stromas ab, so unterscheidet sich der Befund der Prostata in nichts von demjenigen unbehandelter Kastraten. Die Injektion von 5 mg Progesteron läßt, wie bereits beschrieben, eine androkinetische Wirkung vermissen. Um so erstaunlicher ist in Anbetracht dieser Tatsachen die verbundene Wirkung beider Stoffe. Dem weit besseren, von allen Zeichen einer wohl erhaltenen androgenen Trophik begleiteten Erhaltungszustand entspricht ein in signifikanter Weise erhöhtes Organgewicht. In allen 3 Prostatalappen findet sich ein weiter Bereich prall mit Sekret gefüllter, zum Teil mit Sprossen ausgestatteter Kanälchen von normalem Durchmesser, deren Epithelien hinsichtlich Anordnung, Höhe und Färbbarkeit sowie dem Vorhandensein von Lichthöfen regelrechten Befunden entsprechen. Lediglich im dorsalen Lappen kommt Polsterbildung und Abstoßung von Zellen etwas häufiger vor als in der Norm. Besser als durch jede Beschreibung wird dieses bemerkenswerte Ergebnis durch die beigegebenen Lichtbilder veranschaulicht (Abb. 5 und 6). Im Innenteil der Prostata zeigen die mangelhaft entfalteten, sekretleeren Drüsen-schläuche die Zeichen einer mäßigen Grade erreichenden Epithelrückbildung; nur ausnahmsweise findet man schwerste Grade von Atrophie. Die Menge der Stromas wechselt, kann aber insbesondere im dorsalen Lappen gelegentlich stellenweise deutlich vermehrt sein. In solchen Drüsenläppchen findet sich dann gleichzeitig eine Metaplasie der Zellauskleidung der Acini. An den Prädispositionsstellen der Samenblase führt die Wirkstoffkombination zu erhöhter Ausdehnung und Mächtigkeit dieser Veränderung.

Nach der Implantation von 2 mg Östradiol reicht die Metaplasie weit distalwärts in das etwas besser erhaltene Faltenwerk der Samenblase hinauf; ein ähnliches Verhalten ist in der Coagulationsdrüse andeutungsweise vorhanden. Wenn das

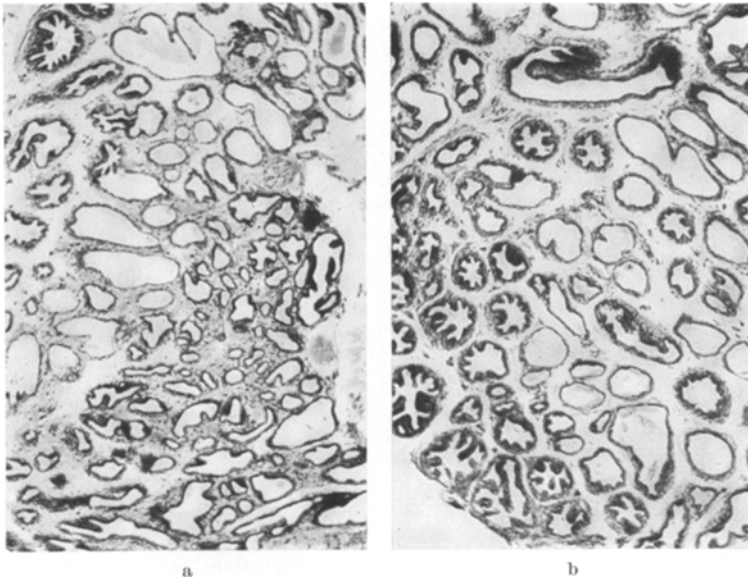


Abb. 5 a u. b. a Unbehandelter Kastrat. b Kastrat täglich 5 mg Progesteron injiziert. In beiden Fällen schwerste Atrophie des Prostataparenchyms. Vergr. 1:40.

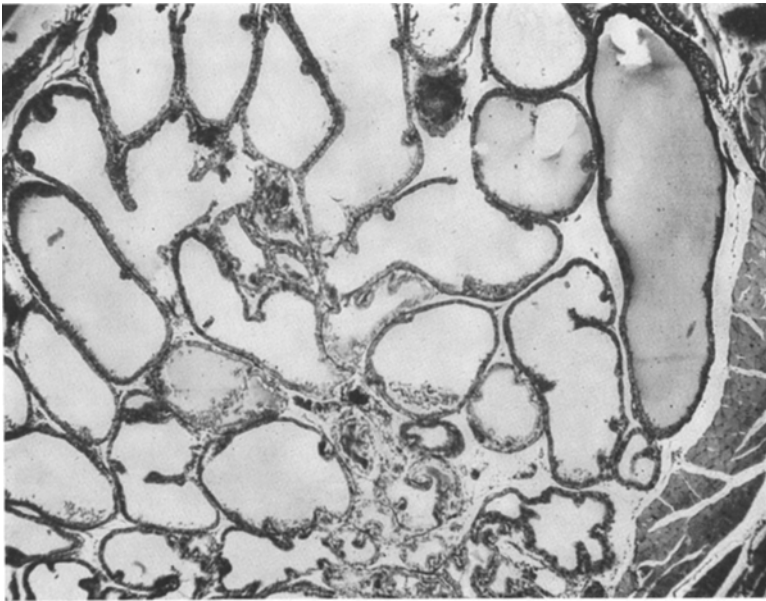


Abb. 6. Kastrat täglich 5 mg Progesteron zusammen mit Östrogen. Erhaltung weiter Drüsenschläuche mit sekretorisch aktiven Epithelien. Vergr. 1:40.

Prostatagewicht über demjenigen unbehandelter Kastraten zu liegen kommt, so ist dies auf die massive Wucherung des Stromas und insbesondere des Bindegewebes zurückzuführen, die unter Bevorzugung der üblichen Prädilektionsstellen in alle Drüsenlappen mehr oder weniger weit hinaufreicht und dann von einer Metaplasie der Zellauskleidung der zum kleinsten Durchmesser zusammengepreßten Kanälchen begleitet ist. Zum Teil wird aber das Organgewicht auch dadurch beeinflußt, daß in den von der Bindegewebswucherung freibleibenden Randgebieten die Rückbildung des Parenchyms wesentlich weniger fortgeschritten ist als bei unbehandelten Kastraten. Gelegentlich können sogar sekretgefüllte Acini erhalten bleiben, deren Zellauskleidung einen normalen Aspekt aufweist. Es werden also in demselben Präparat nebeneinander Gebiete getroffen, welche die typischen Zeichen östrogenen oder einer allerdings sich erschöpfenden androgenen Trophik aufweisen. Hinsichtlich der Leistungsfähigkeit einer Implantation von 200 mg Progesteron wurde bereits weiter oben festgestellt, daß die Wirkstoffmenge lediglich die schwersten Grade der Prostatarückbildung hintanzuhalten vermag, aber außerstande ist, die morphologischen und sekretorischen Eigenschaften eines unversehrten Epithels zu erhalten. Die Kombination von Progesteron und Östradiol in den gegebenen Mengen hält den Entfaltungszustand der Prostata und damit den Bereich regelrecht ausgestatteter Drüsenschläuche auf einem noch besseren Stand als bei der vorher beschriebenen Gruppe. Wenn dies im Organgewicht nicht so überzeugend zum Ausdruck kommt, so ist dies darauf zurückzuführen, daß eine Stromawucherung hier vollständig unterbleibt. Ebenso wird das Zustandekommen einer Metaplasie durch die Kombination beider Wirkstoffe hintangehalten. Umgekehrt erreicht in der Samenblase die Metaplasie größere Ausdehnung und greift auch auf die Vesiculardrüse über.

Beim infantilen Kastraten verwandelt die Implantation von 2 mg Östradiol die Vesiculardrüse bekanntlich in ein vergrößertes, nahezu solides Gebilde aus Bindegewebe und Muskulatur vom mehrfachen Ausgangsgewicht; das enge, ungegliederte Lumen zeigt eine Metaplasie der dünnen, mehrschichtig angeordneten Zellauskleidung. Ebenso besteht in der Prostata eine ausgedehnte Epithelmetaplasie. Auch die Gewichtszunahme dieses Organs ist auf die Wucherung des Stromas zurückzuführen; letztere ist in der Umgebung der Harnröhre besonders eindrucksvoll. Hinsichtlich der Implantation von 150 mg Progesteron wurde bereits festgestellt, daß sie auf die Samenblase, mit Ausnahme einer wenig ausgedehnten Metaplasie, ohne Einfluß bleibt, daß aber seine androkinetische Wirkung die Entwicklung der Prostata in bescheidenem Umfang zu fördern vermag. Die Reaktion der Prostata auf die verbundene Wirkung von Östradiol und Progesteron ist noch eindrucksvoller als beim erwachsenen Tier. Die für die Östrogenwirkung so bezeichnende Wucherung des Stromas unterbleibt und macht einer regelrechten Verteilung von Stützsubstanz und Parenchym Platz. Die Gewichtszunahme des Organs ist also lediglich dem Wachstum und der beschleunigten Reifung des sekretorischen Anteils der Drüse zuzuschreiben, die unvergleichlich weiter fortgeschritten sind, als nach der Zufuhr von Progesteron allein. Der dabei wirksame androkinetische Effekt ist stark genug, um das Zustandekommen einer Metaplasie in der Prostata zu unterbinden. Die Zeichen vorzeitiger Reifung sind mit Ausnahme der Drüsengruppen des Prostatakerns in allen 3 Lappen zu finden, sind aber im ventralen Teil am stärksten ausgebildet, ein Umstand, der bereits makroskopisch bei der Sektion ins Auge fällt. Unter dem Zusammenwirken von Progesteron und Östrogen läßt sich hier erstmalig ein androgener Effekt an der Samenblase und Coagulationsdrüse sichern. Die Wandverdickung bleibt geringer und das reichlich ausgebildete, schlanke Faltenwerk des größeren Lumens trägt ein in Proliferation befindliches Epithel. Im Laufe des Versuchs gewinnt aber die östrogenbedingte Metaplasie die Oberhand. Das Ergebnis ist eine wesentlich größere Mächtigkeit

der dabei entstehenden Auskleidung entsprechend veränderter Zellen, deren Anordnung im proximalen Teil noch ihre Herkunft aus der Verschmelzung des tubulären Wandbelags mit dem mehrschichtig gewordenen Epithelsaum des Lumens erkennen läßt. Dieses Ergebnis ähnelt durchaus den von MASSON und SELYE³⁵ abgebildeten Befunden.

Progesterongaben, die allein angewandt unwirksam bleiben oder nur eine bescheidene Wirkung aufweisen, gewinnen durch die Hinzufügung von Östrogen beachtliche androkinetische Eigenschaften. Es gelingt, beim erwachsenen Kastraten einen großen Teil der Prostata in regelrechter Verfassung zu erhalten und beim infantilen Kastraten das Organ zu vorzeitiger Entwicklung zu bringen. Dabei ändert sich die Ansprechbarkeit der Drüsenlappen in einem Sinn, wie er von anderen Untersuchern³⁸⁻⁴⁰ für eine Einwirkung der Nebenniere in Anspruch genommen worden ist. Bei entsprechender Versuchsanordnung wird an der Prostata das Auftreten einer Epithelmetaplasie und einer Stromawucherung, wie sie sich durch jeden der beiden Wirkstoffe allein hervorrufen lassen, durch eine Kombination verhindert. Auch an der Samenblase wird ein offenbar androgenbedingtes Epithelwachstum erreicht, ohne daß eine schließliche Metaplasie hintangehalten wird. Die Verstärkung des androkinetischen Effekts wird von einer signifikanten Zunahme der Organgewichte von Hypophyse und Nebenniere begleitet.

Versuch IIIb.

Erwachsene normale Rattenböcke erhielten tägliche Injektionen von 5 mg Progesteron zusammen mit 0,01 mg Östradiolbenzoat bzw. Implantationen von 200 mg Progesteron und 2 mg Östradiol. Ferner wurde infantilen Normaltieren 150 mg Progesteron und 2 mg Östradiol eingepflanzt. Die Versuchsdauer betrug 4 bzw. 3 Wochen.

Tabelle 3b.

Versuchsanordnung	Tierzahl	Samenblase mg	Prostata mg	Versuchsanordnung	Tierzahl	Samenblase mg	Prostata mg
Progesteron + Östrogen bei erwachsenen Normaltieren.							
Östradiolbenzoat 0,01 mg tgl., Injektion	6	130 (105 bis 169)	200 (158 bis 269)	Progesteron 5 mg + Östradiolbenzoat 0,01 mg tgl., Injektion	6	190 (159 bis 220)	370 (265 bis 547)
Östradiol 2 mg, Implantation	10	113 (67 bis 175)	157 (130 bis 212)	Progesteron 200 mg + Östradiol 2 mg Implantation	6	185 (170 bis 207)	350 (295 bis 446)
Progesteron + Östrogen bei infantilen Normaltieren.							
Östradiol 2 mg, Implantation	10	27,3 (14 bis 37)	30,8 (24 bis 39)	Progesteron 150 mg + Östradiol 2 mg Implantation	8	36,9 (27 bis 61)	100,3 (77 bis 130)

Das hier niedergelegte Ergebnis wird durch einen Vergleich mit den früheren Listen ohne weiteres verständlich. Die Involution der Prostata, welche bei Normaltieren nach der Anwendung von Östrogen eintritt, wird durch die gleichzeitige Zufuhr von Progesteron in weit höherem Maße hintangehalten, als der fehlenden oder schwachen androkinetischen Leistung dieses Wirkstoffs entspricht. Die histologischen Veränderungen ähneln denjenigen des Vorversuchs, so daß sich eine eingehende Beschreibung erübrigt.

Zu vermerken ist, daß beim Normaltier nach der Implantation von 2 mg Östradiol allein die Rückbildung stärker ausgeprägt ist als beim gleichbehandelten Kastraten des Vorversuchs; ebenso kommen Stromawucherung und Metaplasie weniger zur Geltung.

Versuch IV.

Adoleszente Rattenböcke erhielten 150 mg Progesteron allein oder zusammen mit 1 mg Östradiol implantiert und wurden am Tage darauf hypophysektomiert. Die Versuchsdauer betrug 3 Wochen. Zum Vergleich dienten unbehandelte hypophysektomierte oder kastrierte Kontrollen sowie Tiere, bei denen ein minimaler, nur mikroskopisch auffindbarer Hypophysenrest zurückgeblieben war.

Solange man, wie es auch frühere Untersucher getan haben, einen negativen Befund des Hypophysenlagers bei Lupenuntersuchung, das Verhalten des Körpergewichts sowie die Atrophie der LEYDIGSchen Zellen und der Nebennieren als Beweis für die Vollständigkeit der Hypophysektomie hinnimmt, machen die großen Schwankungen der Ergebnisse eine Verwertung unmöglich. Erst die

Tabelle 4.

Versuchsanordnung	Tier- zahl	Samen- blase mg	Pro- stata mg	Versuchsanordnung	Tier- zahl	Samen- blase mg	Pro- stata mg
Progesteron + Östrogen bei hypophysektomierten Tieren.							
Normale Anfangskontrollen	9	23,7 (12 bis 40)	69,5 (43 bis 100)	Hypophysektomie Progesteron 150 mg Implantation	7	18,4 (7 bis 27)	52,7 (26 bis 79)
Hypophysektomie unbehandelt	1	18	41	Hypophysektomie, Progesteron 150 mg + Östradiol 1 mg Implantation	6	39,1 (14 bis 61)	55,5 (36 bis 77)
Kastraten unbehandelt	5	21,2 (7 bis 35)	42,2 (11 bis 54)				
Kastraten, Progesteron 150 mg + Östradiol 1 mg Implantation	7	40,4 (26 bis 50)	80 (63 bis 93)	Hypophysektomie, Progesteron 150 mg + Östradiol 1 mg Implantation, minimaler Hypophysenrest	8	46,3 (37 bis 80)	93,0 (66 bis 125)

Nachprüfung der Sellaregion in lückenlosen Serienschnitten zeigt, daß auch in geübten Händen die vollständige Hypophysektomie die Ausnahme ist. Tiere, deren Hypophysenrest ungefähr ein Zwanzigstel der ursprünglichen Organgröße nicht überschreitet, sind in der Regel an den oben angeführten Kennzeichen nicht mehr zu unterscheiden, wenn sie unbehandelt bleiben. Dagegen erhalten kleine Überbleibsel von annähernd 2 Dutzend Zellen die Ansprechbarkeit der Tiere auf die hier vorliegende Versuchsanordnung. Um diese Verhältnisse zu klären, war ein Aufwand von 150 Tieren notwendig. Zu den in der Tabelle zusammengestellten Versuchen wurden nur Tiere verwendet, die allen Forderungen hinsichtlich der Vollständigkeit der Hypophysektomie entsprachen.

Samenblase und Coagulationsdrüse von hypophysektomierten Tieren der verwandten Größe sprechen auf die Zufuhr großer Progesterongaben in ähnlicher Weise an wie bei infantilen Kastraten, d. h. der im übrigen unentwickelte Zellbelag erleidet an den Prädilektionsstellen eine geringfügige Metaplasie. Die nach der kombinierten Zufuhr von Progesteron und Östradiol eintretende Gewichtszunahme ist auf die bekannte Stromawucherung zurückzuführen. Die Metaplasie erreicht zwar eine größere Ausdehnung, doch gewinnen Faltenwerk und Wandbelag nicht an Mächtigkeit. Die Folgen der kombinierten Wirkstoffzufuhr beschränken sich also auf die dem Östrogen zuzurechnenden Veränderungen.

Nach der alleinigen Zufuhr sehr großer Progesterongaben sinkt das Ausgangsgewicht der Prostata hypophysektomierter Tiere unter dasjenige unbehandelter Kontrollen bei Versuchsbeginn, bleibt aber höher als das unbehandelter Kastraten. Die histologische Nachprüfung zeigt, daß die Rückbildung des Parenchyms zwar verlangsamt, im Endergebnis aber eine schwere Atrophie des Epithels in den geschrumpften Drüsenschläuchen nicht verhindert wird (Abb. 7a). Wird dieselbe Menge Progesteron mit Östradiol kombiniert, so kommen die beim Kastraten zu beobachtende, über den Ausgangsstand adoleszenter Normaltiere hinausreichende Förderung der Epithelreife (Abb. 8a) und damit das dort beobachtete Wachstum und die Gewichtszunahme des Organs nicht zustande. Die androkinetische Wirkung der Kombination bleibt auf demselben kleinen Betrag, der auch bei der alleinigen Anwendung des Progesterons gefunden wird, so daß sich die Präparate in dieser Hinsicht nicht von den mit Progesteron allein behandelten unterscheiden (Abb. 7a und 7b). Eine Verschiedenheit besteht lediglich in dem im Gegensatz zum Kastraten unbehinderten Zustandekommen von Epithelmetaplasie und Stromawucherung an den bekannten Prädilektionsstellen der Prostata. Doch genügt der kleinste Hypophysenrest, um die starken androkinetischen Fähigkeiten der Wirkstoffkombination wieder herzustellen und gleichzeitig Metaplasie und Zwischengewebswucherung zu verhindern (Abb. 8b). Dabei muß in Rechnung gestellt werden, daß eine Androgenproduktion durch die vollständig degenerierten LEYDIGSchen Zellen in vorliegendem Fall offenbar unmöglich ist. Die Nebenniere verharrt bei vollständig hypophysektomierten Tieren nach der Zufuhr von Progesteron allein oder von Progesteron zusammen mit Östradiol in demselben Zustand schwerer Atrophie, wie er auch bei der unbehandelten hypophysektomierten Ratte getroffen wird. Dagegen weisen Kastraten und Tiere mit kleinsten Hypophysenresten nach der Behandlung mit den genannten Wirkstoffen eine signifikante Gewichtszunahme der Nebennieren auf.

Die androkinetische Leistung großer Progesteronmengen bleibt an der Prostata hypophysektomierter Tiere hinter dem Ausmaß zurück, das nach den Erfahrungen beim Kastraten zu erwarten war. Die beim Kastraten nach der gleichzeitigen Zufuhr von Progesteron und Östrogen gesicherte Verstärkung der androkinetischen Wirkung des erstgenannten

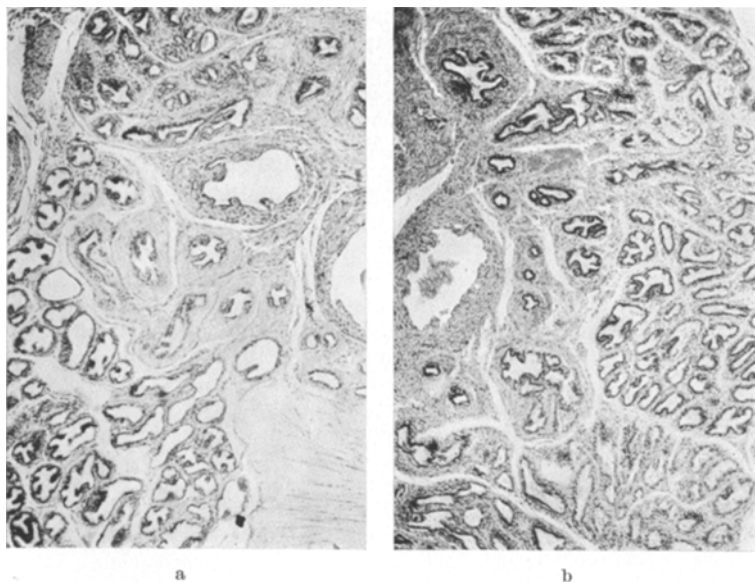


Abb. 7 a u. b. Adoleszente hypophysektomierte Tiere. a 150 mg Progesteron implantiert. b 150 mg Progesteron + 1 mg Östradiol implantiert. In beiden Fällen schwere Atrophie der Prostata. Vergr. 1:40.

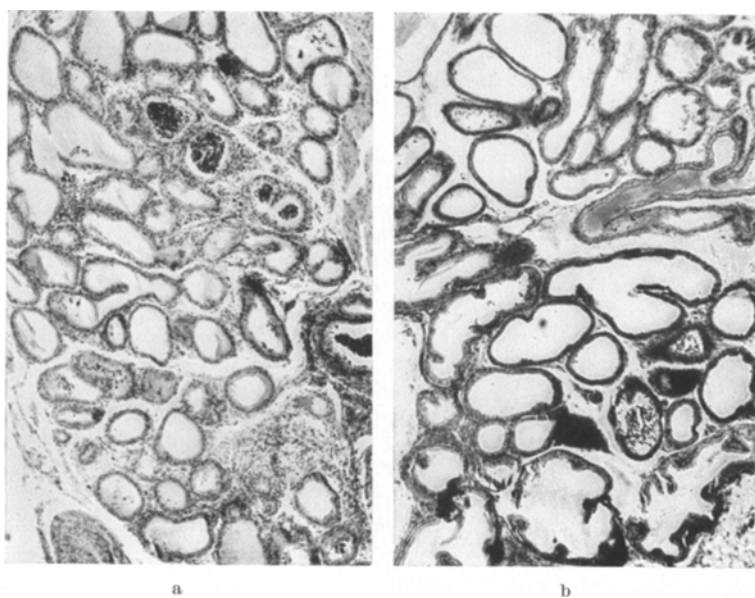


Abb. 8 a u. b. Adoleszente Tiere. 150 mg Progesteron + 1 mg Östradiol implantiert. a Kastrat. b Tier mit minimalem Hypophysenrest. In beiden Fällen entfaltete Drüsenschläuche. Vergr. 1:40.

Stoffes und die damit gleichlaufende Verhinderung der durch das Östrogen hervorgerufenen Epithelmetaplasie und Stromawucherung kommen nach vollständiger Hypophysektomie nicht mehr zustande. Die beschriebenen Vorgänge gehen mit einem entsprechenden Verhalten der Nebennierengewichte Hand in Hand.

Besprechung.

Unter den hier niedergelegten Beobachtungen ist zunächst bemerkenswert, daß innerhalb eines gewissen Bereichs der Gaben das Progesteron den durch seine hemmende Wirkung auf die Inkretion der LEYDIGSchen Zellen verursachten Ausfall an testikulärem Androgen durch seine eigenen androkinetischen Eigenschaften nur zum Teil zu ersetzen vermag. Infolge der örtlich wechselnden Ansprechbarkeit der Prostata und der Eigenart des Wirkstoffs bleibt lediglich der Außenteil des Organs erhalten, während der Innenteil der Rückbildung verfällt. Es ist also auf diesem Wege möglich, dem Bezirk der Drüse, von dem das Prostataadenom seinen Ursprung nimmt, seine trophischen Faktoren zu entziehen, ohne den Rest seiner physiologischen Funktion zu berauben. Die Anwendung des Progesterons zur Behandlung der Prostatahypertrophie würde also die Gefahr einer Förderung des Wachstums des Adenoms, die den starken Androgenen anhaftet⁴¹, gegenstandslos machen und zugleich den Nachteil der Stromawucherung vermeiden lassen, welchen die Behandlung mit östrogenen Wirkstoffen mit sich bringt. Sollte die Eigenschaft des Progesterons, den Blasendruck herabzusetzen, den klinischen Erfolg beeinträchtigen, so behalten die vorliegenden Ergebnisse doch ihre Bedeutung als Modellversuch für die Wirkung schwacher Androgene überhaupt. Tatsächlich ist es möglich, auch mit Androsteron eine ähnliche Involution der Prostata herbeizuführen^{42, 43}. Auf diesen Beobachtungen fußend, gelang es dem Verfasser⁴⁴, mit demselben Wirkstoff beim senilen Hund eine Atrophie periurethraler Adenome zu erreichen und gleichzeitig den Außenteil der Drüse unversehrt zu lassen. Nach alledem gewinnt es den Anschein, daß die sog. schwachen Androgene bei der Behandlung der Prostatahypertrophie mehr Aufmerksamkeit verdienen als es heute geschieht. Möglicherweise würde es sich dann ergeben, daß die im Verhältnis zu späteren Veröffentlichungen wesentlich günstigeren Berichte aus der Anfangszeit der Hormonbehandlung dieses Leidens nicht auf einem größeren Enthusiasmus und auf einer geringeren Kritik, sondern auf einer besseren Wirkung der damals allein zur Verfügung stehenden schwachen Androgene beruhen. Es dürfte der Mühe lohnen, diese Fragen in experimenteller und klinischer Arbeit weiter zu verfolgen.

Es ist der Erwähnung wert, daß große Östrogengaben neben der bekannten Epithelmetaplasie in dem von dieser verschonten Teil der

Prostata einen schwachen, aber doch unverkennbaren androkinetischen Effekt hervorrufen. Eine ähnliche Beobachtung wurde schon von KORENCHEVSKY und DENNISON³⁷ erwähnt. Mit REISCHAUER⁴⁵ einen örtlich vom Stroma ausgehenden proliferativen Einfluß auf das Epithel zu vermuten, ist hier schon aus Gründen der Lokalisation der Veränderungen ausgeschlossen. Vielmehr berechtigen die vorgelegten Befunde zu der Annahme, daß diese Wirkung des Östradiols, das nach allgemeiner Auffassung ein rein östrogenes Wirkstoff ist, auf mittelbarem Wege durch die Bildung von körpereigenem Androgen außerhalb des Hodens hervorgerufen wird. Diese Beobachtung gewinnt im Zusammenhang mit der Behandlung des Prostatacarcinoms mit weiblichen Wirkstoffen insofern eine Bedeutung, als es notwendig sein wird festzustellen, in welcher Größenordnung die Gaben liegen, die solche unerwünschten Nebenwirkungen hervorrufen. Auch ein Teil des androkinetischen Erfolgs übergroßer Progesterongaben ist augenscheinlich auf eine zusätzliche Mobilisierung von endogenem Androgen zurückzuführen.

Endlich ergibt sich einwandfrei, daß die verbundene Anwendung von Progesteron und Östrogen eine viel stärkere androkinetische Wirkung entfaltet, als der Summation dessen entspricht, was jeder der beiden Wirkstoffe allein unmittelbar oder mittelbar zu leisten imstande ist. Aus einer Reihe von Umständen, insbesondere durch die Tatsache, daß diese Verstärkung der androkinetischen Leistung kombinierter Gaben an die Gegenwart der Hypophyse geknüpft ist, ergibt sich mit Sicherheit, daß sie durch eine extratestikuläre, durch die Hypophyse vermittelte Bildung von körpereigenem Androgen verursacht wird. Als Quelle solcher Wirkstoffe kommt allein die Nebenniere in Frage. In der Tat ist der Erfolg stets von einer Gewichtszunahme des genannten Organs begleitet, die vermißt wird, wenn mit der vollständigen Entfernung der Hypophyse auch die Leistungssteigerung der Kombination an den Prostataepithelien entfällt. Über die weiteren Einzelheiten werden die einschlägigen histologischen Befunde Auskunft geben, die einer gesonderten Beschreibung vorbehalten sind. Auf jeden Fall scheint bewiesen, daß durch die verbundene Zufuhr gewisser Steroidhormone hinreichend corticotropes Hormon mobilisiert wird, um eine hinsichtlich Ausmaß und Dauer ins Gewicht fallende Inkretion von androgenen Rindensteroiden zu bewirken. Vergegenwärtigt man sich die Tatsache, daß die durch das Corticotrophin verursachte Mehrausschüttung stoffwechselwirksamer, glucocorticoider Wirkstoffe von einer ebensolchen androgenen Faktoren aus der vergrößerten Nebenniere begleitet ist⁴⁶⁻⁴⁹, so liegt es nahe, umgekehrt aus der Zunahme der androgenen auch auf eine solche der glucocorticoiden Nebennierenrindensteroiden zu schließen. Schon eine solche Wahrscheinlichkeit würde den Versuch rechtfertigen, auch in der Klinik durch die Kombination zweier wohlfeiler und leicht verfügbarer Wirkstoffe eine

Aktivierung der Nebennierenrinde zu erreichen und so auf mittelbarem Wege zu Ergebnissen zu kommen, die anderenfalls nur mit einem großen Aufwand erreichbar sind.

Zusammenfassung.

1. Die Befunde geben den Untersuchern recht, die eine schwache, im wesentlichen auf die Prostata beschränkte Wirkung des Progesterons gefunden haben. Eine stärkere Beeinflussung ist nur bei infantilen Tieren möglich und an die Anwendung ungewöhnlicher Gaben gebunden. Es bestätigt sich die Vermutung, daß günstigere, nicht reproduzierbare Ergebnisse einiger Untersucher mit der Verunreinigung der verwandten Präparate mit Östrogen im Zusammenhang stehen. Es ist ferner richtig, daß auch chemisch reinem Progesteron eine nur unter gewissen Voraussetzungen manifest werdende östrogene Wirkung anhaftet. Durch die Eigenart des Zusammenwirkens der Hemmung der androgenen Inkretion des Hodens und der schwachen androkinetischen Wirkung des Progesterons ist es möglich, den Innenteil der Prostata zur Rückbildung zu bringen und ihren Außenteil zu erhalten.

2. Ein Teil der androkinetischen Wirkung übergroßer Progesteronmengen und der androkinetische Effekt großer Östrogengaben dürften ein mittelbares Ergebnis einer endogenen, extratesticulären Androgenmobilisierung sein. Dies gilt mit Sicherheit für die Verstärkung der androkinetischen Wirkung, die sich durch die Kombination beider Stoffe in überzeugender Weise herbeiführen läßt. Das Verhalten hypophysektomierter Tiere zeigt, daß die Ursache dieser Erscheinung in einer durch die Hypophyse vermittelten Ausschüttung von androgenen Steroiden aus der Nebennierenrinde zu suchen ist.

3. Die histologischen Einzelheiten der bei den Versuchen gefundenen Veränderungen der männlichen Anhangsorgane werden beschrieben.

4. Die für die Klinik wesentlichen Schlußfolgerungen werden besprochen.

Literatur.

- ¹ STEINACH u. KUN: Pflügers Arch. **227**, 226 (1931). — ² GUYÉNOT, POSE et WIETRZYŃSKA: C. r. Acad. Sci. Paris **194**, 1051 (1932). — ³ PAPANICOLAOU and FALK: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 750 (1934). — ⁴ BRADBURY and GAENSBAUER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **41**, 128 (1939). — ⁵ TUFFIER: C. r. Acad. Med. **1914**, 726. — MASSON, M.: Zit. nach COSACESCO u. Mitarb., Presse méd. **1931**, 1264. — ⁷ COSACESCO u. Mitarb.: Presse méd. **1931**, 1264. — ⁸ SCHILLER: Arch. Gynäk. **160** (1936). — ⁹ BERGSTRAND: Zit. nach F. BANG, Acta path. scand. (Københ.) **38**, 91 (1938). — ¹⁰ MAYER, I.: Virchows Arch. **309**, 625 (1942). — ¹¹ STEINACH u. KUN: Wien. klin. Wschr. **1936**, Nr 6/7. — ¹² ALBRIEUX, ENGEL u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1936**, 206. — ¹³ LAMAR: Anat. Rec. **70**, 45 (1937). — ¹⁴ GREENE, BURRILL and IVY: Endocrinology **24**, 351 (1939). — ¹⁵ GREENE, BURRILL and THOMSON: Endocrinology **27**, 469 (1940). — ¹⁶ CLAUSEN: Endocrinology **31**, 187

(1942). — ¹⁷ CLAUSEN: Anat. Rec. **79**, 14 (1941). — ¹⁸ GROS, BENOIT, KEHL et PARIS: C. r. Soc. Biol. Paris **1942**, 535. — ¹⁹ BENOIT, GROS, PARIS et KEHL: C. r. Soc. Biol. Paris **136**, 678 (1942). — ²⁰ COURRIER et JOST: C. r. Soc. Biol. Paris **130**, 726, 1162 (1939). — ²¹ RÉGNIER: C. r. Acad. Sci. Paris **213**, 537 (1941). — ²² COURRIER: C. r. Soc. Biol. Paris **137**, 53 (1943). — ²³ COURRIER et BENNETZ: C. r. Soc. Biol. Paris **135**, 825 (1941). — ²⁴ CHAMORRO: C. r. Soc. Biol. Paris **137**, 110 (1943). — ²⁵ MASSON and SELYE: Amer. J. Path. **19**, 1 (1943). — ²⁶ MASSON: Amer. J. med. Sci. **209**, 324 (1945). — ²⁷ COURRIER et POUMEAU-DELILLE: C. r. Soc. Biol. Paris **136**, 360 (1942). — ²⁸ BUTENANDT u. JAKOBI: Hoppe-Seylers Z. **218**, 104 (1933). — ²⁹ SELYE: Canad. med. Assoc. J. **42**, 113 (1940). — ³⁰ BURROWS: Nature (Lond.) **138**, 164 (1936). — ³¹ DE JONGH, QUERIDO and STOLTE: Arch. internat. Pharmacodynamie **62**, 390 (1939). — ³² ZUCKERMANN and PARKES: J. of Anat. **70**, 323 (1936). — ³³ RUSH: Endocrinology **21**, 511 (1937). — ³⁴ ZUCKERMANN: J. of Anat. **72**, 264 (1938). — ³⁵ MASSON and SELYE: Amer. J. Path. **19**, 1 (1943). — ³⁶ BOMSKOV: Methodik der Hormonforschung, Bd. II, S. 403. — ³⁷ KORENCHEVSKY and DENNISON: J. of Path. **41**, 323 (1935). — ³⁸ BURRILL and GREENE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **40**, 327 (1939). — ³⁹ BURRILL and GREENE: Endocrinology **26**, 645 (1940). — ⁴⁰ PRICE: Physiologic Zool. **14**, 145 (1941). — ⁴¹ STÄHLER: Neue med. Welt **1950**, 11. — ⁴² RÖSSLE u. ZÄHLER: Virchows Arch. **302** (1938). — ⁴³ KORENCHEVSKY and HALL: Brit. med. J. **1939**, 4. — ⁴⁴ ZÄHLER: Virchows Arch. **305** (1939). — ⁴⁵ REISCHAUER: Z. Urol. **43**, H. 9/10 (1950). — ⁴⁶ DAVIDSON and MOON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **35**, 281 (1936). — ⁴⁷ DAVIDSON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **36**, 703 (1937). — ⁴⁸ LYONS: Vortrag 17. Juli 1950, Berlin, Westend Krankenh. — ⁴⁹ HEILMEYER: Neue med. Welt **5**, (1951).

Prof. Dr. HEINRICH ZÄHLER, Berlin W 15, Fasanenstr. 71.