

Über die Einwirkung des Desoxycorticosteronacetats auf die Hoden normaler und hypophysektomierter weißer Ratten*.

Von

CLAUS OVERZIER.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. August 1951.)

Seit den Untersuchungen von RÖSSLE und ZAHLER (1938) ist die Möglichkeit einer Einwirkung auf die Hoden mit hodeneigenem Hormon bekannt geworden. Je nach der Menge des zugeführten Testosteronpropionats erfolgt eine Förderung des Epithels der Samenkanälchen oder eine Hemmung bis zur völligen Atrophie, wie Tierversuche und klinische Beobachtungen erweisen: RÖSSLE und ZAHLER (1938), KORRENCHESKY und HALL (1939), ISAJI (1941), ZAHLER (1944 und 1947), SEITZ (1949), SCHNEIDER und HOHLWEG (1950), HELLER (1950) u. a. Andererseits weisen ZIZINE und SIMPSON (1950) eine Vergrößerung der infolge Hypophysektomie atrophischen Nebennierenrinde durch Testosteronpropionat nach. Es ist daher naheliegend auch umgekehrt die Einwirkung des chemisch verwandten Desoxycorticosteronacetats auf die Hoden zu prüfen, um so mehr, als hieraus Rückschlüsse auf die Wechselbeziehungen zwischen Nebennierenrinden und Hoden erhofft werden können.

Die Annahme einer Wechselbeziehung zwischen Nebennierenrinden und Keimdrüsen, bzw. einer Überordnung der Nebennierenrinden über die Keimdrüsen, gründet sich einerseits auf die nahe Verwandtschaft der Steroidhormone und andererseits auf klinische, pathologisch-anatomische und anatomisch-experimentelle Beobachtungen. Hierbei spielt die Frage, ob die Nebennierenrinden auch direkt, d. h. ohne Mitwirkung der Hypophyse, die Keimdrüsen beeinflussen können, eine hervorragende Rolle. Ihre Beantwortung wird durch die Tatsache erschwert, daß eine Hypophysektomie sowohl eine schwere Atrophie der Nebennieren als auch der Gonaden zur Folge hat, wie dies SMITH (1927) als erster beschreibt. So findet unter anderen STAEMMLER (1949) die „direkte hormonale Beeinflussung des Hodens durch die Nebenniere bisher nicht bewiesen“. Gesicherte Tatsachen sind jedoch anzuführen, daß eine Wechselwirkung besteht, sei sie nun direkt oder ausschließlich indirekt.

* Herrn Professor Dr. RÖSSLE, meinem verehrten Lehrer, zur Vollendung seines 75. Lebensjahres in Dankbarkeit gewidmet.

Bei M. Addison sind Menstruationsanomalien, vollkommene Amenorrhoe, Sterilität und Virilisierung bekannt. Keimdrüsenhypoplasie bis zur Atrophie der Ovarien, seltener der Hoden, tritt ein (MATHIAS 1922, THADDEA 1935 u. a.). Nebennierenrindentumoren lösen bei Kindern vorzeitige Geschlechtsreife aus und erzeugen bei Erwachsenen heterosexuelle Merkmale. Hierbei wird männliches Hormon vermehrt ausgeschieden (ZIMMERMANN 1938 u. a.). Schließlich lassen sich anatomische Veränderungen an der Nebennierenrinde in Abhängigkeit vom Alter und Störungen der Keimdrüsentätigkeit nachweisen (STIEVE 1947). LEUPOLD (1920) findet beim Manne schwere Nebennieren bei schweren Hoden.

Beim Tier weist unter anderem der Geschlechtsunterschied der Nebennieren, die bei männlichen Ratten durchschnittlich 37,06 mg, bei weiblichen hingegen 23,07 mg wiegen (CUTLRY 1936) und der Zonenunterschied in den Entwicklungsstadien der männlichen und weiblichen Maus (HOWARD-MILLER 1927, HETT (1928) auf die Beziehung zwischen Nebennieren und Keimdrüsen hin. Auch sollen sich die Nebennierenrinden nach allerdings widersprechenden Angaben in der Gravidität verändern (TAMURA 1926, HOWARD-MILLER 1927).

Da die totale Epinephrektomie mit dem Leben nicht vereinbar ist, können Tierversuche mit Nebennierenentfernung entweder nur sehr kurzfristig oder unter gleichzeitiger Gabe des nebennierenrindenwirksamen Hormons durchgeführt werden. LEUPOLD (1920) beschreibt bei 6 Katzen, die 1—3 Tage nach einer zweizeitig durchgeführten Epinephrektomie starben, eine Degeneration des Samenepithels und hierbei „fädige oder auch schollige Gerinnungsmassen in den Hodenkanälchen oder auch Veränderungen in den Zellen selbst. Diese zeigen einmal Pyknose ihres Kernes, in anderen kommt es zur Karyorrhexis, wobei man die Trümmer des Chromatins meist als Chromatinfäden frei im Zelleib oder auch in den fädigen Gerinnseln finden kann.“ Die Sertoli-Zellen und Zwischenzellen findet er nicht betroffen. BONKE zögerte den Tod epinephrektomierter Ratten durch eine einmalige Gabe von 1 mg Desoxycorticosteronacetat um 6 Tage hinaus. Er findet eine gut erhaltene Spermiogenese in der Mehrzahl der Kanälchen, hingegen eine Abstoßung von Spermatiden in der Minderzahl der Kanälchen, wobei teils regressive Prozesse mit siegelringartiger Aufblähung der Kerne auftreten. Die Spermatozyten, Sertoli-Zellen und Leydig-Zellen zeigen jedoch keinen pathologischen Befund. Es besteht im ganzen eine Herabsetzung der Spermiogenese mit der Tendenz zur Abstoßung unreifer Zellen. — Beim Rattenweibchen wird durch eine Epinephrektomie der Brunstzyklus unterbrochen (MARTIN und KROC 1933), bei Gravidität die Frucht abgetötet und die Lactation verhindert (WYMAN 1928, BRITTON und SILVETTE 1932, BRITTON und KLINE 1938). Hoden, Samenbläschen und Prostata junger epinephrektomierter Ratten bleiben zurück, und zwar um so deutlicher, je jünger die Tiere sind (NOVAK 1914).

Normale männliche weiße Ratten zeigen, wie STAEMMLER (1949) nach unveröffentlichten Untersuchungen seines Doktoranden BONKE mitteilt, nach Desoxycorticosteronacetat eine hochgradige Verkleinerung der Kanälchen, wobei die Spermien völlig fehlen. Spermatiden sind nur ganz spärlich vorhanden und ins Lumen abgestoßen. Die Spermatogonien sind erhalten und zeigen keinen wesentlichen krankhaften Befund. Auch die Sertoli-Zellen und das Zwischengewebe mit den Leydig-Zellen sind nicht verändert. Der mitgeteilte Versuch ging über 116 Tage, wobei im ganzen 84,5 mg Desoxycorticosteronacetat gegeben wurde.

Interessant ist auch der Nachweis von Sexualhormonen in der Nebennierenrinde (ENGELHARDT 1932, HOFFMANN 1937, 1938, 1940, CALLOW und PARKES 1936, FISCHER und ENGEL 1938) ungeachtet dessen, ob sie in der Nebennierenrinde gebildet werden oder lediglich Abbauprodukte der Nebennierenrindenhormone

darstellen, wie dies VERZÄR (1941) annimmt. Hier dürfte auch die hormonale Grundlage der paradoxen Fettsucht zu suchen sein (OVERZIER 1948, 1949, 1950).

Bei sehr hoher Dosierung entfalten die Nebennierensteroido eine Sexualwirkung. So berichten MIESCHER, FISCHER und TSCOPP (1938) und andere über eine progesteronartige Wirkung des Desoxycorticosteronacetats im *Clauberg-Test*. Bei infantilen weißen Mäusen läßt sich ein Daueröstrus mit Cortin auslösen (SCHIRRMAYER 1940) und am Kapaun kann die androgene Wirkung hoher Desoxycorticosteronacetatdosen bewiesen werden (HOOKER und COLLINS 1940).

In der Nebennierenrinde verursacht 1 mg Desoxycorticosteronacetat täglich gegeben nach 3 Wochen bei männlichen weißen Ratten einen mit Hyperämie verbundenen Umbau der Zona fasciculata und reticularis mit Kernpyknosen in der Zona fasciculata (OVERZIER 1950), 2 mg täglich eine leichte Rindenatrophie (SELYE und DOSNE 1940).

Neben der speziellen Wirkung auf die endokrinen Drüsen und die Erfolgsorgane der Nebennierenrinde entwickelt das Desoxycorticosteronacetat eine besondere geweberhaltende Wirkung, die sich im Verhalten des Rest-N, der Leistungssteigerung des Muskels und in der Überlebensdauer diphtherietoxinvergifteter Meerschweinchen äußert (SWINGLE 1931, PFIFFNER 1932, BOMSKOV und BAHNSEN 1935 u. a.). Unter Desoxycorticosteronacetatschutz sind die Glykogenreserven des Herzens schwer erschöpfbar (SCHIMMERT 1948).

Nach Hypophysektomie atrophieren die Nebennieren und Hoden (SMITH 1927). Die Atrophie der Nebennierenrinde wird durch die Gabe von 1 mg Desoxycorticosteronacetat, 3 Wochen lang täglich, noch in charakteristischer Weise verstärkt (OVERZIER 1950). Die Hodenatrophie beginnt, wie SMITH 1930, WEHFFRITZ und GIERHAKE 1933 beschreiben, bei der Ratte 5 Tage nach der Hypophysektomie und erreicht ihre stärkste Ausbildung am 25.—30. Tage mit $\frac{1}{6}$ der ursprünglichen Größe. Es bleiben dann nur noch 2 Schichten Spermatogonien, zum Teil mit Mitosen, erhalten, keine Spermatiden oder Spermatozoen. Das Zwischengewebe wird nur geringgradig atrophisch. Zur Erreichung dieses Effektes muß mehr als 90% der Hypophyse entfernt sein. Bleibt mehr als 10% erhalten, so tritt nur eine zeitweilige Atrophie ein, bei mehr als 30% überhaupt keine.

Die Hodenatrophie ist das sicherste Merkmal einer einwandfrei durchgeführten Hypophysektomie. Andererseits ist eine gute Hypophysektomie die Voraussetzung für die Beurteilung jeder weiteren Einwirkung auf den atrophierenden Hoden, wenn Täuschungen durch angebliche Behandlungserfolge vermieden werden sollen. Eine weitere Möglichkeit für Täuschungen bietet die Wartung, insbesondere die Verpflegung der Tiere. Vitamin-A-Mangel verursacht bereits nach kurzer Zeit eine Hodenatrophie (ABDERHALDEN 1919, EVANS und BISHOP 1922, KÜTTNER 1940 und ZAHLER 1947). In den hier vorgelegten Untersuchungen wurde besonders auf diese Täuschungsmöglichkeiten geachtet.

Fragestellung.

Es soll die Einwirkung des Desoxycorticosteronacetats auf die Hoden der weißen Ratte unter Bedingungen geprüft werden, die nach eigenen, Untersuchungen eben ausreichen um morphologisch faßbare Veränderungen an den Nebennierenrinden zu erzeugen (1 mg täglich

3 Wochen lang bei 100 g schweren Tieren), d. h. jener Desoxycorticosteronacetatmenge, die in diesem Sinne sozusagen als Grenzwert für die Nebennierenrinde aufzufassen ist.

In ebenso angeordneten Versuchen mit hypophysektomierten Ratten soll versucht werden, einen Einblick in die direkten Beziehungen zwischen Nebennierenrinden und Hoden durch Rückschluß zu gewinnen.

Versuchsanordnung.

Junge, aber ausgewachsene und geschlechtsreife, 100 g schwere männliche weiße Ratten werden mit *Cortiron* (Desoxycorticosteronacetat der Firma *Schering*¹ in gesättigter, oestrogenfreier ölgiger Lösung) durch subcutane Injektion von 1 mg 3 Wochen lang täglich unter die Rückenhaut behandelt und am Tage nach der letzten Injektion durch Dekapitation getötet.

1. Gruppe: Normale männliche weiße Ratten, mit *Cortiron* behandelt. (Als Kontrolle dienen unbehandelte männliche weiße Ratten, die im übrigen gleich gehalten werden.)

2. Gruppe: Hypophysektomierte männliche weiße Ratten, mit *Cortiron* behandelt. (Als Kontrolle dienen unbehandelte hypophysektomierte männliche weiße Ratten, die im übrigen gleich gehalten werden.)

Die Tiere werden in Einzelkäfigen bei bester Verpflegung mit ausreichender Eiweiß-, Leber- und Lebertranzulage gehalten. Nach der Tötung durch Dekapitation werden Bauch und Schädel eröffnet und die Tiere enthäutet in Sublimat-Formalin-Eisessig (STIEVE) eingelegt. Es werden Paraffinschnitte in Stufen vom linken Hoden angefertigt und mit Hämalaun-Eosin und Azan gefärbt. Die Sella der hypophysektomierten Tiere wird auf Hypophysenreste überprüft.

Insgesamt werden 66 Ratten für die Versuche gebraucht.

Befunde.

Das äußere Verhalten der unoperierten Tiere, ihre Bewegung und Freßlust, wird durch *Cortiron* nicht beeinflußt. Die hypophysektomierten Tiere scheinen sich bei der *Cortiron*-behandlung schneller von der Operation zu erholen. Die Gewichtskontrolle der Ratten ergibt sowohl bei den unoperierten als auch bei den hypophysektomierten Tieren nach *Cortiron*-behandlung keinen verwertbaren Unterschied gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren. Das Gewicht der unoperierten Ratten nimmt stetig zu, das Gewicht der hypophysektomierten Tiere entspricht, nach zeitweiligem Absinken, am Ende der Beobachtungszeit dem Gewicht vor der Operation oder ist um ein geringes

¹ Der Firma *Schering* (West-Berlin) möchte ich auch an dieser Stelle für die bereitwillige Hilfe, insbesondere auch für *Cortiron* und einer größeren Anzahl Versuchstiere, danken.

niedriger. Die Sektion ergibt makroskopisch keinen Unterschied zwischen den mit Cortiron behandelten und den unbehandelten Tieren.

Das histologische Verhalten der Hoden zeigt bei gleicher Behandlung der Tiere eine so weitgehende Übereinstimmung, daß nur einige Beispiele mitgeteilt zu werden brauchen:

1. Gruppe: Abb. 1 und 2.

a) Normale, unbehandelte Ratten.

N 2: Der linke Hoden hat etwa die Größe und Form einer Bohne. Das Samenepithel ist in den Kanälchen normal hoch. *Sertoli*-Zellen sind gut abzugrenzen. Entlang der Basalmembran liegen 2 Schichten Spermatogonien. Hierauf folgen zum Lumen hin die Spermatocyten 1 und 2, ohne besondere Anordnung in Schichten, und schließlich die Spermatiden auf der Oberfläche des Samenepithels. Die Zellarten sind gut zu unterscheiden. Die Zellgrenzen sind scharf. Die Kerne der Spermatogonien sind mit Hämalaun-Eosin sehr intensiv gefärbt, die der anderen Zellen deutlich geringer. Verschiedentlich befinden sich Kerne in der Teilung. Das Plasma aller Zellen ist mit Hämalaun-Eosin und Azan homogen gefärbt. Das Lumen der Kanälchen ist dicht mit Samenfäden ausgefüllt. In dem ziemlich gleichmäßig mit Hämalaun-Eosin und Azan gefärbten Interstitium setzen sich die *Leydig*-Zellen scharf ab.

b) Unoperierte, mit Cortiron behandelte Ratten.

C 7: Der linke Hoden ist etwa von der gleichen Größe und Form wie der unbehandelter Tiere. Die Kanälchen sind normal weit und etwa kreisrund. Die Basalmembran ist glatt. Auf ihr liegt eine Schicht normal geformter und mit Hämalaun-Eosin und Azan gut gefärbter Spermatogonien, auf die eine zweite, weniger regelmäßig angeordnete Schicht folgt. Die nun anschließenden Spermatocyten 1 und 2 und die Spermatiden liegen nicht, wie normal, in einem etwa gleichmäßigen Verband, sondern annähernd säulenförmig, wobei deutlich Lücken zwischen den 2—3 Zellen breiten Säulen bestehen bleiben, die mit einer homogenen, mit Hämalaun-Eosin leicht rosa färbbaren Masse ausgefüllt sind. Die Zellen selbst, besonders die Spermatiden, sind etwas kleiner als normal, wie der Meßvergleich ergibt. Die Kerne einiger Spermatiden, etwas häufiger der Spermatocyten 1 und 2, sind gering intensiver mit Hämalaun gefärbt, das Chromatin ist verklumpt und die Kernoberfläche unregelmäßig. Das Plasma der Zellen färbt sich mit Hämalaun-Eosin und Azan gleichmäßig. Die *Sertoli*-Zellen sind gut abzugrenzen und zeigen keine Besonderheiten. Das Kanälchenlumen ist normal weit. Es enthält wenig Spermien, in einzelnen Kanälchen so wenig, daß sie mühelos beim Überblick gezählt werden können. Im Lumen einiger

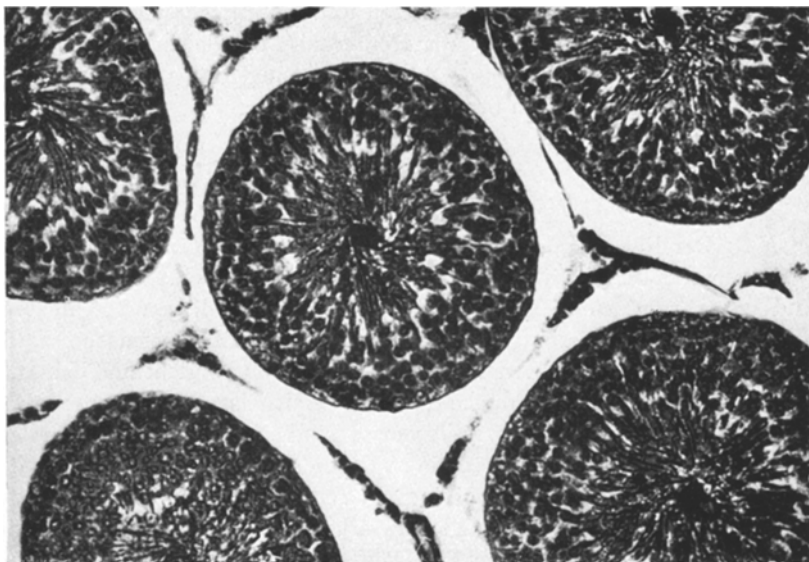


Abb. 1. Normaler Rattenhoden. Hämalaun-Eosin. Vergrößerung 540fach.

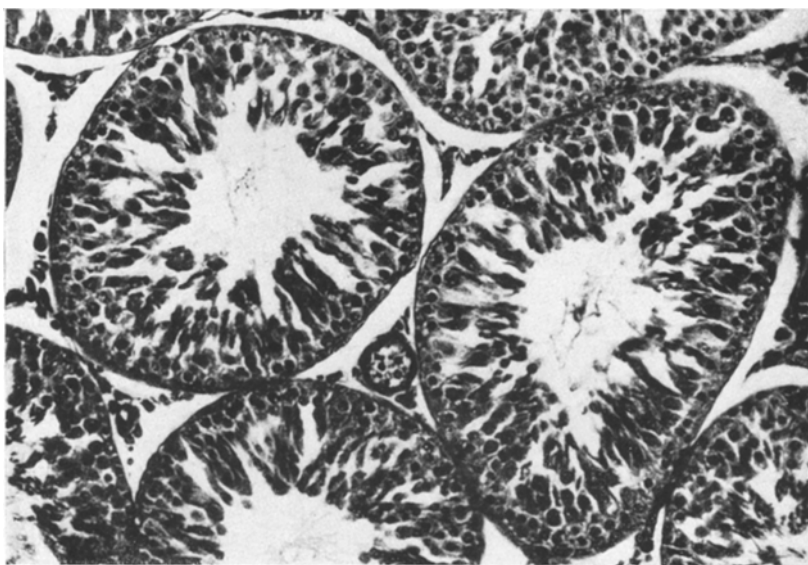


Abb. 2. Rattenhoden nach Behandlung mit 1 mg Cortiron 3 Wochen lang täglich: Atrophie 2. Stadium. Hämalaun-Eosin. Vergrößerung 540fach.

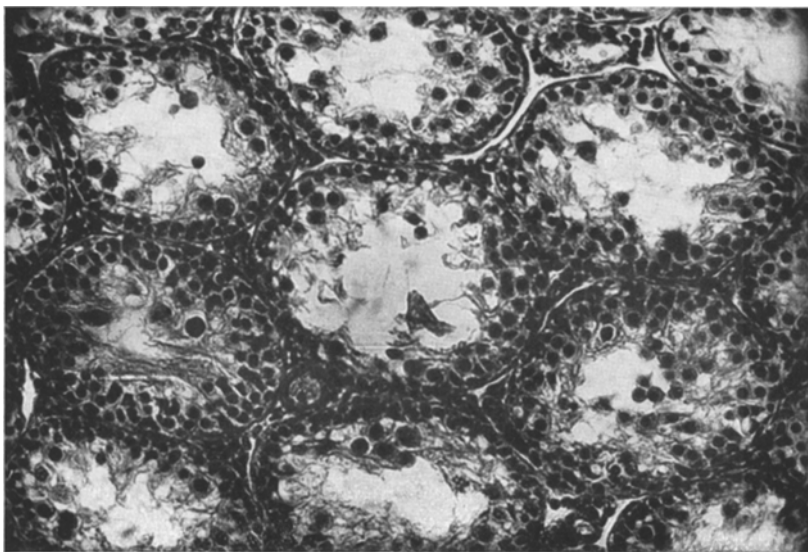


Abb. 3. Rattenhoden 3 Wochen nach Hypophysektomie: Atrophie 4. Stadium. Hämalaun-Eosin. Vergrößerung 540fach.

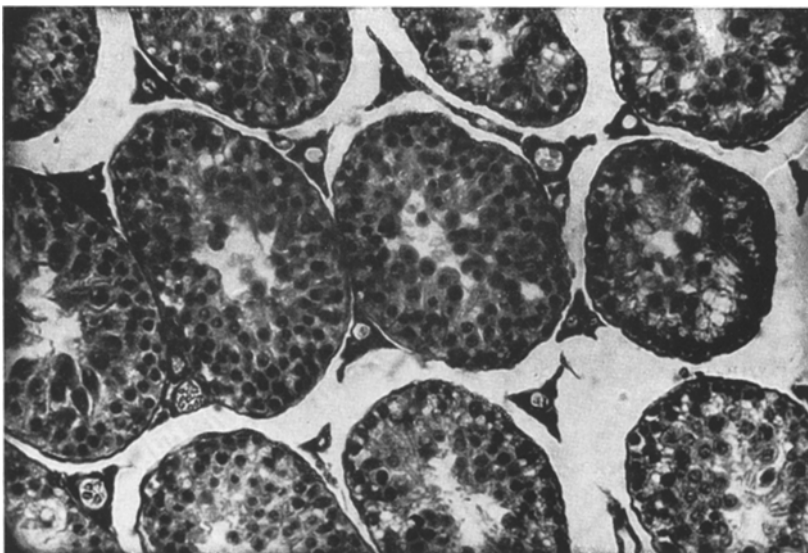


Abb. 4. Rattenhoden 3 Wochen nach Hypophysektomie bei gleichzeitiger Behandlung des Tieres mit 1 mg Cortiron täglich: Atrophie 3. Stadium. Hämalaun-Eosin. Vergrößerung 540fach.

Kanälchen liegen Riesenzellen, jedoch nie mehr als jeweils eine, 3—5 Kerne enthaltend. — Das Zwischengewebe, insbesondere auch die *Leydig*-Zellen, zeigen keine Besonderheiten.

2. Gruppe: Abb. 3 und 4.

a) *Hypophysektomierte, unbehandelte Ratten.*

H 3: Der linke Hoden ist wesentlich kleiner als normal. Die Kanälchen haben nur etwa den halben Durchmesser der normalen. Sie sind deutlich entrundet. Die Basalmembran ist wellig. Ihr liegt eine ziemlich lückenlose Schicht von Spermatogonien auf, deren Kerne vereinzelt Chromatinverklumpung und unregelmäßige Oberfläche zeigen. Die überwiegende Mehrzahl der Kerne ist aber gut erhalten. Das Plasma ist mit Hämalaun-Eosin und Azan gleichmäßig gefärbt. Allerdings sind die Zellen etwas verkleinert und, entsprechend der Kanälchenverengung, etwas zusammengedrückt. In einigen Kanälchen ist auch noch eine 2. Schicht Spermatogonien nachzuweisen. Was jedoch hierauf lumenwärts folgt sind nur vereinzelt, unregelmäßig gelagerte und ins Lumen abgestoßene Zellen mit mehr oder weniger unregelmäßig begrenzten Kernen und verklumptem Chromatin. Zum Teil sind diese Zellen noch als untergehende Spermatocyten oder Spermatiden anzusprechen, meist ist ihre Herkunft aber nicht sicher zu bestimmen. Relativ gut sind die *Sertoli*-Zellen herauszufinden. Diese ganzen Zellen sind in eine mit Hämalaun-Eosin rosa bis zart violett färbbare, etwas faserige Masse eingelagert. Das Lumen ist frei und verhältnismäßig weit. Spermien sind in keinem Kanälchen zu finden. — Die Kanälchen stoßen dicht aneinander, so daß Zwischengewebe kaum nachweisbar ist. Die *Leydig*-Zellen sind nicht sicher verändert.

b) *Hypophysektomierte, mit Cortiron behandelte Ratten.*

HC 12: Die Hodengröße entspricht etwa der Größe jener Hoden, die bei den hypophysektomierten, unbehandelten Tieren gefunden wurde. Der Kanälchendurchmesser beträgt etwa die Hälfte des normalen Durchmessers. Die Kanälchenquerschnitte sind mehr oder weniger stark entrundet. Die Basalmembran ist stark wellig. Auf ihr liegen zwei, nicht ganz regelmäßig angeordnete Schichten von Spermatogonien. Die Kerne der Spermatogonien zeigen vereinzelt eine wellig begrenzte Oberfläche und mäßige Chromatinverklumpungen. Ihr Plasma ist mit Hämalaun-Eosin etwas dunkler gefärbt als normal. Die Spermatocyten 1 und 2 und die Spermatiden sind nacheinander in gut zusammenhängendem Verband lumenwärts gelagert. Die Zellgrenzen lassen sich an einigen Stellen schlecht bestimmen und erscheinen im ganzen verwaschen, an anderen Stellen sind sie aber deutlich und

scharf. Die Zellarten sind durchweg gut zu erkennen. Nur bei wenigen Zellen ist die Einteilung schwierig und zweifelhaft. Ganz vereinzelt finden sich Kernteilungen, häufiger regressive Veränderungen an den Kernen. Die *Sertoli*-Zellen heben sich besonders deutlich ab. Es bleibt nur ein kleines Kanälchenlumen, in dem einige abgestoßene Zellen, fast ausschließlich Spermatiden, liegen. Spermien sind nicht nachzuweisen. Das Zwischengewebe ist wenig verschmälert. Die *Leydig*-Zellen sind gut ausgebreitet und zeigen normale Gesamtform und runde Kerne.

Ergebnisse.

Die Hoden der unoperierten, mit 1 mg Cortiron 3 Wochen lang täglich behandelten Ratten zeigen Veränderungen, die etwa dem 2. Stadium der klassischen Einteilung der Atrophie nach GOETTE und OBERNDORFER entsprechen: Die Gesamtgröße der Hoden ist normal oder gering verkleinert. Auch die Hodenkanälchen zeigen bei der Durchmusterung der Präparate von allen Ratten keine sichere Abweichung in der Größe gegenüber dem Normalen. Hingegen ist der Zellaufbau deutlich und regelmäßig gestört: Das Samenenepithel ist aufgeteilt in 2—3 Zellen breite Säulen, zwischen denen mehr oder weniger breite Zwischenräume bestehen. Die einzelnen Zellen lassen sich gut gegeneinander abgrenzen. Ihre durchschnittliche Größe hat etwas abgenommen. In allen Schichten findet man vereinzelt Kernpyknosen in den Spermatiden und Spermatocyten. In einigen Präparaten sind in verschiedenen Kanälchen Riesenzellen mit 3—5 Kernen an der Oberfläche des Samenenepithels oder im Kanälchenlumen nachzuweisen. Die Zahl der Samenfäden ist erheblich gegenüber der Norm vermindert. Im allgemeinen enthalten die Kanälchen nur einige wenige Spermien. Die Spermatogonien sind nicht verändert. Sie liegen in zwei gut färbaren Reihen entlang der Basalmembran. Die *Sertoli*-Zellen lassen sich gut abgrenzen. Sie sind frei von Samenfäden. Das Zwischengewebe ist in einigen Präparaten etwas schmal, zeigt aber sonst keine Besonderheiten. Die *Leydig*-Zellen lassen sich klar darstellen.

Nach Hypophysektomie zeigen die Hoden das nach der Beschreibung von SMITH (1927), WEHEFRITZ und GIERHAKE (1933) bekannte Bild der schweren Atrophie.

Die, beginnend mit dem Tage der Hypophysektomie, mit 1 mg Cortiron 3 Wochen lang täglich behandelten hypophysektomierten Ratten zeigen jedoch ein hiervon erheblich abweichendes Hodenbild: Während die Hodenatrophie nach Hypophysektomie dem 4. Stadium nach GOETTE und OBERNDORFER entspricht, findet man nach Cortironbehandlung der hypophysektomierten Tiere etwa das 3. Stadium. Der Querschnitt der Kanälchen ist ungefähr ebenso verkleinert wie nach

Hypophysektomie ohne Cortironbehandlung, hingegen ist das Samenepithel wesentlich besser erhalten. Die Spermatogonien bilden zwei fast lückenlose Säume entlang der Basalmembran. Ein Teil ihrer Kerne ist pyknotisch. Spermatocyten 1 und 2 und Spermatiden lassen sich deutlich unterscheiden. Sie liegen in zusammenhängendem Verband. Die meisten Zellen zeigen mehr oder weniger starke Kernpyknosen, andere erscheinen normal. Vereinzelt findet man Kernteilungen. Die Sertoli-Zellen sind wenig verändert. Die Lichtung der Kanälchen ist klein. Spermien sind nicht zu finden. Das Zwischengewebe ist schmal, jedoch deutlich breiter als bei den unbehandelten hypophysektomierten Tieren. Die Leydig-Zellen sind nicht verändert.

Besprechung der Ergebnisse.

Die Befunde zeigen, daß es möglich ist den Hoden normaler Ratten bereits mit einer Desoxycorticosteronacetatmenge histologisch zu beeinflussen, die eben ausreicht an den Nebennierenrinden regelmäßig die ersten deutlichen Veränderungen hervorzurufen. Die Samenentwicklung der unoperierten Tiere wird gehemmt, das Epithel atrophiert. Der hemmende und degenerative Einfluß kann an dem empfindlichen, jugendlichen und in ständiger Vermehrung befindlichen Samenepithel besonders gut angreifen. Die Nebennierenrinde junger Mäuse ist auch wesentlich empfindlicher auf Desoxycorticosteronacetat als die älterer Tiere (OVERZIER 1950).

Die Versuche mit den unoperierten Tieren bieten folgende 3 Möglichkeiten einer Erklärung: 1. Das Desoxycorticosteronacetat wirkt direkt hemmend auf das Samenepithel, 2. es wirkt hemmend auf die sicher bekannte gonadotrope Funktion der Hypophyse, und 3. es wirkt hemmend auf eine hierfür anzunehmende gonadotrope Funktion der Nebennierenrinde.

An sich zeigt das Desoxycorticosteronacetat eine gewebsschützende Eigenschaft, wie EPPINGER (1939) und viele andere Untersucher nachgewiesen haben. Hingegen muß man bei dem Samenepithel in Betracht der nahen chemischen Verwandtschaft des Desoxycorticosteronacetats mit dem Testosteronpropionat mit einer besonderen, hodenhormonähnlichen Eigenschaft des Desoxycorticosteronacetats rechnen, entsprechend den Versuchen von HOOKER und COLLINS (1940) und anderen. Hierfür dürfte aber die hier angewandte Dosierung nicht ausreichen, besonders deshalb nicht, weil der erreichte Effekt in einer Hemmung und nicht in einer Förderung besteht. Hierbei ist zu erwähnen, daß 1 mg Desoxycorticosteronacetat täglich „nur“ eine 3–4fache Überdosierung darstellt, weil die Erhaltungsdosis für Ratten mit 0,3 mg täglich im Vergleich zu den beim Menschen bekannten Werten relativ hoch liegt.

Eine hemmende Einwirkung auf die gonadotrope Wirkung der Hypophyse wäre nach diesem Teilergebnis der Versuche möglich. Die Stellungnahme zu dieser Frage muß der Besprechung der Ergebnisse nach Hypophysektomie vorbehalten bleiben.

Die Nebennierenrinde selbst wird durch Desoxycorticosteronacetat im Sinne des Umbaus und der leichten Atrophie verändert. Es wäre möglich, daß sie damit ihre Fähigkeit auf den Hoden einzuwirken, einbüßt, jedoch muß auch diese Frage, besonders aber die Frage des Weges — direkt oder über die Hypophyse — bis zur Besprechung der Hypophysektomieversuche offengelassen werden.

Nach der Hypophysektomie ist nun der Desoxycorticosteronacetat-effekt entgegengesetzt: Hier wird die nach Ausfall der gonadotropen Hypophysenwirkung zu erwartende schwere Hodenatrophie wesentlich gemildert. Dies kann 1. durch die allgemein gewebserhaltende Wirkung des Desoxycorticosteronacetats und 2. durch eine spezielle Nebennierenrinden-Hormonwirkung erklärt werden.

Wie bereits erwähnt, ist die gewebsschützende Wirkung des Desoxycorticosteronacetats bekannt und beruht im wesentlichen auf einer Herabminderung des Sauerstoffbedarfs der Zelle und einer Förderung der Glykogenbildung. REISS, DRUCKREY und HOCHWALD (1933) weisen aber nach, daß der Sauerstoffverbrauch und die anaerobe Glykolysefähigkeit des Hodengewebes der Ratte nach Hypophysektomie herabgesetzt ist. Für einen besonderen Schutz dieser Zelleistungen liegt also keine Notwendigkeit vor. Der Grund für die samenewebs-erhaltende Wirkung des Desoxycorticosteronacetats ist also, wie zu erwarten, auf hormonalem Gebiet zu suchen.

Die Hypophysektomie verursacht auch eine erhebliche Atrophie der Nebennierenrinde (SMITH 1927), die durch Desoxycorticosteronacetatgaben in der hier angewandten Dosierung noch verstärkt wird (OVERZIER 1950). Es ist nun nicht zu erwarten, daß die noch verstärkt atrophische Nebennierenrinde ein samenepithelförderndes Hormon abgibt während, eine durch einfache Atrophie nach Hypophysektomie veränderte Nebennierenrinde dazu nicht in der Lage sein soll. Andererseits kann man nicht annehmen, daß die Nebennierenrinde durch die verstärkte Atrophie (durch Hypophysektomie und Desoxycorticosteronacetat) an der Produktion eines das Samenepithel hemmenden Hormons gehindert wird, da dann auch eine Epinephrektomie einen fördernden, und nicht, wie tatsächlich, einen hemmenden Einfluß auf die Hoden haben müßte.

Man muß also eine spezifische Hormonwirkung des zugeführten Desoxycorticosteronacetats auf das Samenepithel annehmen, die bei der angewandten Dosierung in einem Schutz des Samenepithels besteht, jedoch bei erhaltener Hypophyse durch gleichzeitige Hemmung der

gonadotropen Hypophysenwirkung nicht zur Auswirkung kommt, vielmehr hierdurch sogar atrophierend wirkt.

Eine direkte Einwirkung der Nebennierenrinden auf die Hoden ist demnach unter physiologischen Bedingungen anzunehmen.

Zusammenfassung.

Die Einwirkung des Desoxycorticosteronacetats auf die Hoden geschlechtsreifer weißer Ratten wird unter einer Dosierung untersucht, die eben ausreicht, histologisch deutliche Veränderungen an den Nebennierenrinden hervorzurufen (1 mg Cortiron täglich 3 Wochen lang subcutan). Hierdurch wird das Samenepithel unoperierter Ratten gehemmt, während die nach Hypophysektomie zu erwartende vollständige Atrophie des Samenepithels verhindert wird.

Die schützende Wirkung des Desoxycorticosteronacetats auf das Samenepithel der hypophysektomierten Tiere wird als spezifische Hormonwirkung angesehen, die bei erhaltener Hypophyse durch gleichzeitige Hemmung der gonadotropen Hypophysenleistung aufgehoben und durch Überwiegen letzterer sogar umgekehrt wird.

Eine direkte Einwirkung der Nebennierenrinden auf die Hoden ist daher unter physiologischen Bedingungen anzunehmen.

Literatur.

- ABDERHALDEN: E. Arch. f. Physiol. **175**, 187 (1919). — BAHNSEN: Siehe BOMSKOV. — BISHOP: Siehe EVANS. — BOMSKOV, C., u. K. BAHNSEN: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **178**, 1 (1935). — BONKE: Zit. nach M. STAEMMLER, Virchows Arch. **316**, 476 (1949). — BRITTON, S. W., and R. F. KLINE: Amer. J. Physiol. **115**, 627 (1936); **123**, 701 (1938). — BRITTON, S. W., and H. SILVETTE: Amer. J. Physiol. **101**, 13 (1932). — CALLOW, R. K., and A. S. PARKES: J. of Physiol. **87**, 28P (1936). — COLLINS: Siehe HOOKER. — CUTULY, E.: Anat. Rec. **66**, 119 (1936). — DOSNE: Siehe SELYE. — DRUCKREY: Siehe REISS. — ENGEL: Siehe FISCHER. — EPPINGER, H.: Wien. klin. Wschr. **1939**, 276. — EVANS, H. M., and K. S. BISHOP: Anat. Rec. **23**, 17 (1922). — FISCHER et ENGEL: Rev. franç. Endocrin. **1938**, 400. — FISCHER: Siehe MIESCHER. — GIERHAKKE: Siehe WEHEFRITZ. — GOETTE, K.: Veröff. Kriegs- u. Konstit. path. **1921**, H. 9. — HELLER, C. G.: J. Clin. Endocrinol. **10**, 816 (1950). — HETT, J.: Z. mikrosk.-anat. Forschg. **13**, 428 (1928). — HOCHWALD: Siehe REISS. — HOFFMANN, FR.: Z. Geburtsh. **115**, 416 (1937). — Zbl. Gynäk. **1938**, 2694; **1940** 1075; **1947**, 43. — HOHLWEG: Siehe SCHNEIDER. — HOOKER, D. R., and D. A. COLLINS: Endocrinology **26**, 269 (1940). — HOWARD-MILLER, E.: Amer. J. Anat. **40**, 2592 (1927). — ISAJI: Zit. nach ZÄHLER. — KLINE: Siehe BRITTON. — KORRENCHEWSKY u. HALL: Zit. nach ZÄHLER. — KROC: Siehe MARTIN. — KÜTTNER, H.: Frankf. Z. Path. **54**, 133 (1940). — LEUPOLD, E.: Veröff. Kriegs- u. Konstit. path. **1920**, H. 4. — MARTIN, S. J., and R. L. KROC: Amer. J. Physiol. **105**, 71 (1933). — MATHIAS, E.: Virchows Arch. **236**, 446 (1922). — MIESCHER, K., W. H. FISCHER and E. TSCHOPP: Nature (Lond.) **142**, 435 (1938). — NOVAK, J.: Arch. Gynäk. **101**, 36 (1914). — OBERNDORFER, S.: HENKE-LUBARSCHE Handbuch der Pathologie, Bd. VI/3, S. 610. 1931. — OVERZIER, C.: Ärztl. Wschr. **1948**, 135; **1949**, 4; **1950**, 507 — Z. mikrosk.-anat.

Forschg **56**, 267 (1950). — PARKES: Siehe CALLOW. — PFIFFNER, J. J.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **29**, 449 (1932). — REISS, M., H. DRUCKREY u. A. HOCHWALD: Endokrinol. **12**, 243 (1933). — RÖSSLE, R., u. H. ZÄHLER: Virchows Arch. **302**, 252 (1938). — SCHIMERT, G.: Med. Mschr. **1948**, 532. — SCHIRRMESTER, S.: Endokrinol. **22**, 377 (1940). — SCHNEIDER, J. A., u. W. HOHLWEG: Z. inn. Med. **1950**, 412. — SELYE, H., and CHR. DOSNE: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **44**, 165 (1940). — SEITZ, W.: Klin. Wschr. **1949**, 601. — SILVETTE: Siehe BRITTON. — SIMPSON: Siehe ZIZINE. — SMITH, P. E.: J. Amer. Med. Assoc. **88**, 158 (1927). — Amer. J. Anat. **45**, 205 (1930). — STAEMMLER, M.: Virchows Arch. **316**, 476 (1949). STIEVE, H.: Z. Geburtsh. **127**, 209 (1947). — Forschgn u. Fortschr. **1947**, Nr 13 bis 15. — SWINGLE, W. W.: Science (Lancaster, Pa.) **73**, 683 (1931). — TAMURA, J.: J. of Exper. Biol. **4**, 1 (1926). — TSCHOPP: Siehe MIESCHER. — THADDEA, S.: Z. Geburtsh. **110**, 225 (1935). — VERZÄR, F.: Schweiz. med. Wschr. **1941 II**, 1329. — WEHEFRITZ, E., u. E. GIERHAKKE: Endokrinol. **11**, 241 (1932). — WYMAN, L. C.: Amer. J. Physiol. **86**, 529 (1928). — ZÄHLER, H.: Virchows Arch. **312**, 138 (1944); **314**, 23, 45 (1947). (Siehe auch RÖSSLE.). — ZIMMERMANN, W.: Klin. Wschr. **1938 II**, 1103. — ZIZINE, L. A., and M. E. SIMPSON: Endocrinology **47**, 97 (1950).

Dozent Dr. CLAUD OVERZIER, Berlin-Dahlem, Gößlerstraße 30.