

Aus dem Institut für pathologische Anatomie und Histologie der Universität von Florenz (Direktor: Prof. A. COSTA)

Wirkung der Implantation von Hypophysenvorderlappen trächtiger und nichtträchtiger Tiere in der Nähe der Nebennieren

Von

R. STIGLIANI und P. MARCHI

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 12. April 1957)

Man nimmt allgemein an, daß der Hypophysenvorderlappen der Ratte während der Trächtigkeit eine starke Hyperfunktion aufweise. Es bestehen jedoch gegensätzliche Meinungen über das cytologische Aussehen des Vorderlappens während dieses Zustandes.

Der Verfasser hat mit seinen Mitarbeitern MARCHI und TREVES kürzlich (1956) bei 4 Ratten in eine künstliche Tasche, die zwischen dem oberen Pol der linken Niere und der Nebenniere angelegt wurde, die Hypophyse einer normalen Ratte eingepflanzt und bei weiteren 4 Ratten eine Hypophyse einer trächtigen Ratte zu Ende der Tragzeit. Die Tiere wurden 15 Std nach dem Eingriff getötet. Man bemerkte bei den Ratten der 1. Gruppe eine mäßige Gewichtszunahme der linken Nebennieren und histologisch eine Verschmälerung der glomerulären Zone, Fehlen der chromophoben Zone, größere Ausdehnung und ziemlich starke Sudanophilie der Fasciculata, Hyperämie und Nekrobiosenzonen. Die gleichen Befunde wurden noch deutlicher ausgeprägt in den linken Nebennieren der Tiere der 2. Gruppe erhoben. Die rechten Nebennieren der beiden Gruppen wiesen stets ein geringeres Gewicht auf als die linken Nebennieren der beiden Gruppen, hin und wieder Blutungen, niemals jedoch nekrobiotische Zonen.

Diese Befunde schienen uns interessant, weil sie zu beweisen schienen, daß tatsächlich die Menge von ACTH in der Schwangerschaftshypophyse größer ist als in der Hypophyse nichtschwangerer Ratten. Zweck der vorliegenden Untersuchung ist, an Hand eines noch umfangreicheren Untersuchungsgutes festzustellen, ob die adrenocorticotrope Wirkung der Hypophyse der trächtigen tatsächlich größer ist, als die der Hypophyse nichtträchtiger Ratten. Wenn dies mit Klarheit zu beweisen wäre, dann könnte die Erhöhung des Gehaltes an ACTH als Stütze für die Befunde jener Untersucher dienen, die glauben, daß die Hypophyse während der Schwangerschaft eine vorwiegend acidophile Umwandlung erfahre. Auch spräche dies für die Ansicht, daß die Zellen, welche im Hypophysenvorderlappen während der Schwangerschaft beobachtet

werden, ACTH produzieren und daß ihr besonderes Aussehen mit ihrer Hyperaktivität während dieser Periode in Zusammenhang stehen könnte.

Versuchsordnung: 38 weibliche Ratten wurden unter Ätheranaesthesie laparotomiert und eine Hypophyse einer nichtträchtigen oder trächtigen weiblichen Ratte am Ende der Tragzeit in eine künstliche Tasche eingebracht, die zwischen der linken Nebenniere und dem oberen Pol der linken Niere jedes Tieres angelegt wurde. Ein Teil der Hypophysen wurde im ganzen eingepflanzt, die anderen waren vorher in einem kleinen Mörser zu Brei zerrieben worden. Die rechten Nebennieren dienten als Kontrolle. Bei 5 Ratten weiblichen Geschlechtes wurde zur Kontrolle ein Fragment eines frischen Muskels von den Dimensionen einer Rattenhypophyse eingepflanzt. 15 Std nach der Implantation wurden die Tiere getötet, die Nebennieren für 48 Std in 10%igem Formalin fixiert und anschließend, nach vollkommener Entfernung des umgebenden Fetts und des Implantates, gewogen. Jede Nebenniere wurde in zwei Hälften geteilt: eine Hälfte wurde in Serienschnitte zerlegt und mit Hämatoxylin-Eosin, die andere Hälfte mit Sudan III gefärbt. Die 43 Ratten wurden in folgende 5 Gruppen aufgeteilt:

Gruppe	Zahl und Nummer der Ratten	Implantat an der linken Nebenniere
I	8 (1—8)	ganze Hypophyse einer nichtträchtigen Ratte
II	8 (9—16)	ganze Hypophyse einer trächtigen Ratte
III	11 (17—27)	Brei einer Hypophyse einer nichtträchtigen Ratte
IV	11 (28—38)	Brei einer Hypophyse einer trächtigen Ratte
V	5 (39—43)	Fragment eines frischen Muskels von der Größe einer Hypophyse

Befunde

I. Gruppe: Implantation von Hypophysen nichtträchtiger Ratten

a) Die glomeruläre Zone erscheint in den rechten Nebennieren normal oder leicht verschmälert, in den linken Nebennieren mehr oder weniger gleichförmig verschmälert. (Ratten Nr. 2—3 und 7);

b) die subglomeruläre Zone war bei allen linken Nebennieren und bei drei rechten verschwunden; sie war vorhanden — wenn auch verringert — in den restlichen fünf;

c) die äußere Fasciculata der linken Nebennieren war stärker und reicher an Spongocyten im Vergleich zu den rechten Nebennieren (Abb. 1a und 1b); die innere Fasciculata war überall gut sichtbar; die Reticularis schien stets sehr kernreich und zuweilen in der linken Nebenniere verschmälert;

f) mehrfach herdförmige blutige Durchsetzung zusammen mit erweiterten Capillaren in der Zona reticularis und inneren Zona fascicularis linkerseits;

g) in der Fasciculata von vier linken Nebennieren (Ratten Nr. 1, 2, 3, 6) kleine Gebiete geschädigter Zellen;

h) sudanophiles Material oft verringert (Anwesenheit von „leeren“ Vacuolen) in der äußeren Fasciculata der linken Nebennierenrinde.

II. Gruppe: Implantation von Hypophysen trächtiger Ratten

a) Die Glomerulosa war normal oder etwas weniger ausgedehnt in den rechten Nebennieren, während sie in fünf linken Nebennierenrinden kaum auffindbar war

(Ratten Nr. 11, 12, 13—15 und 16), war sie in den anderen drei nicht mehr unterscheidbar;

b) die subglomeruläre Zone war nicht vorhanden in der linken Corticalis aller Tiere, während sie noch in sechs Nebennieren rechts vorhanden war;

c) die äußere Fasciculata schien stets sehr reich an Spongiocyten mit vergrößerten Kernen in der Corticalis links; es bestand ein ausgesprochener Unterschied in der Dicke bei jeder Ratte, insofern als die Corticalis links viel stärker war (Abb. 2a und b);

d) eine innere gut erkennbare und in ihrer Dicke verminderte Fasciculata in den linken Nebennieren;

e) die Reticularis reich an Kernen, ihre Dicke in den Nebennierenrinden links oft vermindert;

f) erweiterte Capillaren und hämorrhagische Zonen fand man stets in der Reticularis und häufig in der Fasciculata der linken Nebennieren;

g) weite Zonen von Zellen in Degeneration (Abb. 3) fanden sich in der äußeren und inneren Fasciculata von fünf linken Nebennieren (Ratten Nr. 9, 10, 12, 15 und 16); Gebiete mittleren und kleinen Umfangs waren außerdem in der

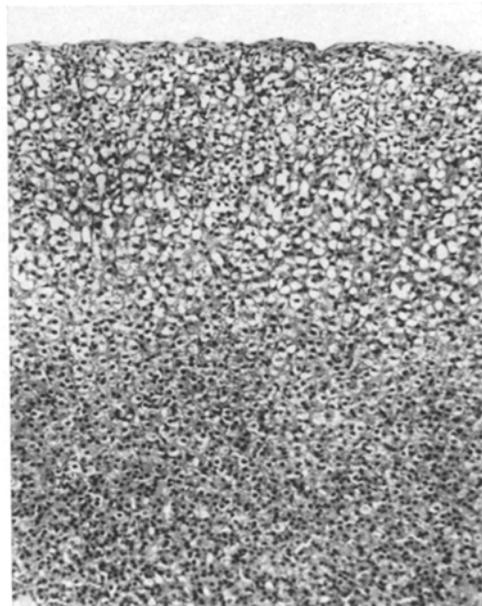
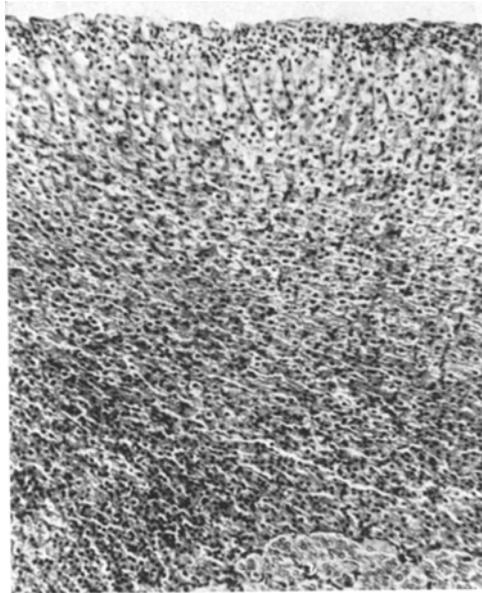


Abb. 1a u. b. a Rechte Nebenniere der Ratte Nr. 3 (I. Gruppe). Die glomeruläre Zone erscheint verschmälert und kompakt, gut gegen die Fasciculata abgegrenzt, keine subglomeruläre Zone. Hämät.-Eos. Vergr. 100 ×. b Linke Nebenniere der gleichen Ratte. Die Glomerulosa unterscheidet sich nicht von der äußeren Fasciculata, die im Vergleich zu der rechten Corticalis breiter erscheint. Hämät.-Eos. Vergr. 100 ×

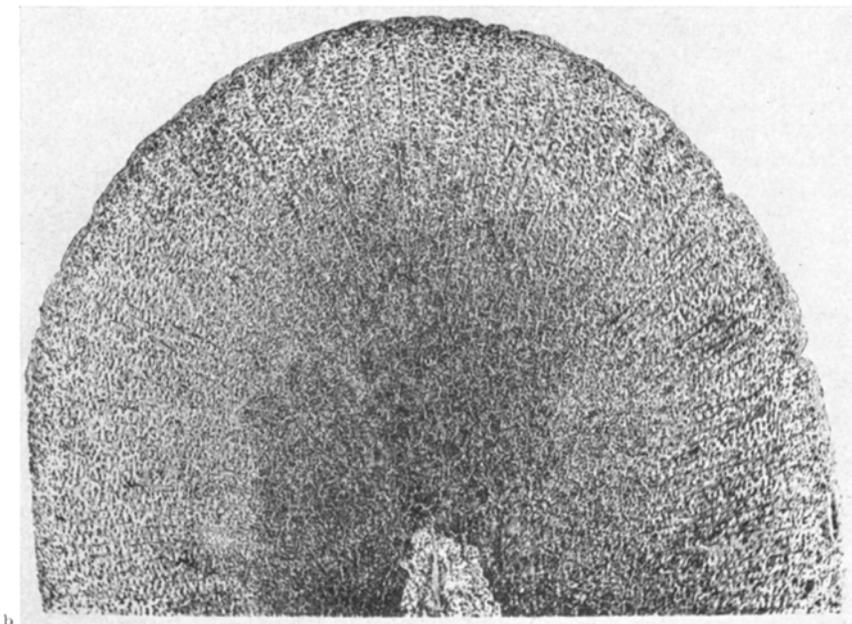
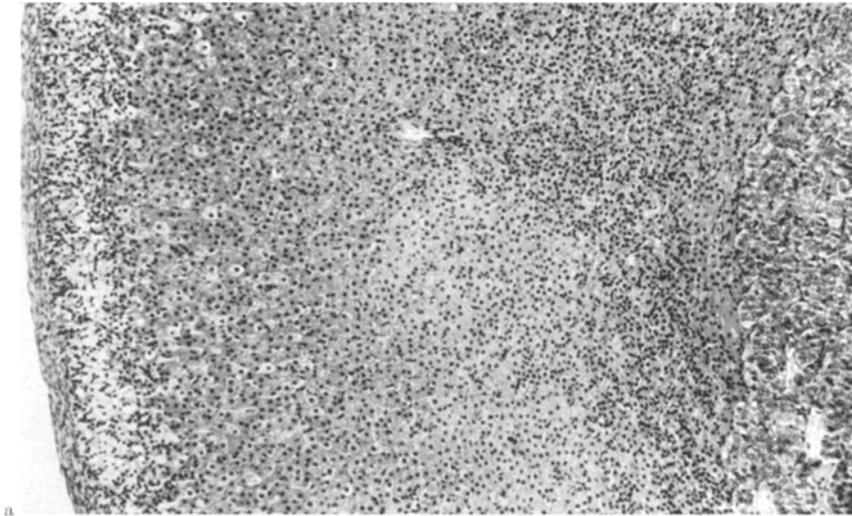


Abb. 2a u. b. a Rechte Nebenniere der Ratte Nr. 11 (II. Gruppe). Die Glomerulosa ist gut sichtbar, desgleichen die subglomeruläre Zone; relativ wenige Spongiocyten in der äußeren Fasciculata. Hämät.-Eos. Vergr. 90 ×. b Linke Nebenniere der gleichen Ratte. Sehr breite Fasciculata, reichliche Spongiocyten, Glomerulosa eben noch sichtbar. Erweiterte Capillaren in der Reticularis und in der inneren Fasciculata. Hämät.-Eos. Vergr. 50 ×

Fasciculata der anderen Nebennieren verstreut; sie waren nie in den rechten Nebennieren zu finden;

h) der Verlust der eosinophilen Substanz war oft ausgesprochen in der Rinde der linken Nebennieren, zuweilen in der Glomerulosa und in der Fasciculata, zuweilen vorwiegend in dieser letzteren.

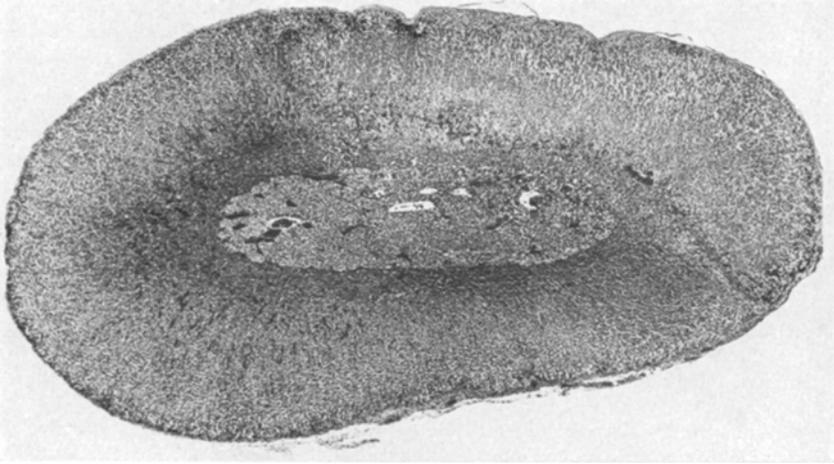


Abb. 3. Linke Nebenniere der Ratte Nr. 9 (II. Gruppe). Breite Nekrose der Fasciculata, Hyperämie und kleine hämorrhagische Infiltrationen der Reticularis. Hämat.-Eos. Vergr. 25 ×

III. Gruppe: Implantation von Hypophysen von weiblichen, nicht trächtigen Ratten in Breiform

a) Die Glomerulosa war immer sichtbar, so sehr sie auch in allen Fällen verringert war; sie erschien gleichförmig verschmälert in beiden Nebennieren von sechs Tieren, bei den andern war sie links stärker verschmälert;

b) eine chromophobe Zone wurde zweimal in der rechten Nebenniere beobachtet;

c) die äußere Fasciculata erschien in beiden Nebennieren aller Ratten gut entwickelt, in vier Fällen war sie in der Rinde links besser sichtbar und reicher an Spongicyten;

d) die innere Fasciculata zeigte leichte Unterschiede zwischen den beiden Drüsen jeder Ratte, die Reticularis wies keine auffallenden Veränderungen auf;

f) erweiterte Capillaren waren überall in der Reticularis und der inneren Fasciculata links, aber auch rechts zu finden;

g) kleine Zonen geschädigter Zellen wurden in der Fasciculata von drei linken Nebennieren gefunden;

h) Verlust an sudanophilem Material fand man hier und da, intensiver in der äußeren Fasciculata links, wo sich Gruppen zahlreicher „leerer“ Vacuolen fanden.

IV. Gruppe: Implantation von zerriebenen Hypophysen trächtiger Ratten

a) Die Glomerulosa hatte mehr oder weniger überall an Breite eingebüßt; in acht Fällen war sie fast nicht von der äußeren Fasciculata links zu unterscheiden;

- b) die subglomeruläre Zone war gut aufzufinden in zwei Fällen, einmal in beiden Nebennieren und einmal nur rechts;
- c) die äußere Fasciculata war immer sehr breit und in sieben Fällen erschien sie links breiter und reicher an Spongiocyten;
- d) die innere Fasciculata war in jenen Nebennieren weniger ausgedehnt, deren äußere Zone breiter war; die Reticularis erschien stets viel reicher an Kernen;
- f) weite und ausgeweitete Capillaren fanden sich in der Reticularis der rechten Rinde; sie waren von kleinen, spärlichen hämorrhagischen Infiltrationen in der Reticularis und der inneren Fasciculata einiger linker Nebennieren begleitet;
- g) kleine Zonen beginnender Zelldegeneration waren in vier Fällen auf die Fasciculata links beschränkt;
- h) Verlust von sudanophilen Tropfen wurde oft unregelmäßig verteilt in der Fasciculata beider Nebennieren beobachtet, zuweilen in höherem Ausmaß links.

V. Gruppe: Implantation eines Muskelfragments

- a) Die glomeruläre Zone erschien normal und von gleicher Stärke in sämtlichen Nebennieren;
- b) die chromophobe Zone war, so dünn sie sein mochte, in beiden Nebennieren von vier Ratten gut sichtbar;
- c) die äußere Fasciculata war überall gut sichtbar, große Vacuolen beobachtete man in den mehr außen, nahe der Glomerulosa gelegenen Zellen oder an der chromophoben Zone;
- d) die innere Fasciculata war relativ ausgedehnt und normal angeordnet;
- e) die Reticularis zeigte keine Modifikationen der Dicke und des Aussehens;
- f) man beobachtete keine hämorrhagischen Infiltrationen oder Zonen geschädigter Zellen;
- g) die Glomerulosa und die Fasciculata wiesen kein besonders reichliches sudanophiles Material auf, es war zum größten Teil durch feine Granula in den verschiedenen Schichten vertreten; große Vacuolen waren selten.

Die hier beschriebenen Versuche wurden in der Periode Frühjahr—Sommer durchgeführt. Weitere 10 Ratten wurden wie die vorigen behandelt, bloß wurden 5 derselben *zwei* normale zerriebene Hypophysen und den anderen 5 *zwei* zerriebene Hypophysen trächtiger Tiere in der Zeit zu Ende Herbst und Anfang Winter eingepflanzt.

Die makroskopischen und die mikroskopischen Befunde entsprachen ganz den oben beschriebenen, so daß sich deren Wiedergabe erübrigt. Allerdings waren die nekrotischen Zonen niemals so ausgedehnt wie in den Befunden an den Ratten, denen eine einzige Hypophyse eines trächtigen Tieres eingepflanzt worden war.

Diskussion

Das *Gewicht der linken Nebennieren* war größer als das der rechten, dieser Befund war konstant, der Unterschied (bis zu 16 mg) stets viel beträchtlicher bei denjenigen Tieren, bei denen eine Schwangerschaftshypophyse implantiert worden war, während der Unterschied geringer war, wenn eine Hypophyse einer nichtträchtigen Ratte eingepflanzt wurde (höchstens 10—12 mg); andere Male dagegen war der Unterschied minimal oder fehlte ganz, besonders bei jenen Nebennieren, die mikroskopisch Nekrosen und Hämorrhagien zeigten. Auch wenn man die möglichen Variationen des Gewichtes der Nebennieren berücksichtigt,

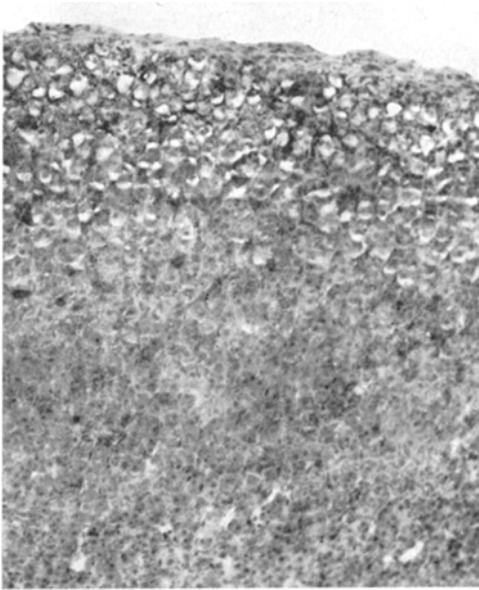
sind diese Tatsachen dennoch von Bedeutung, wenigstens in jenen Beobachtungen, in denen der Gewichtsunterschied beträchtlich war. In ähnlicher Weise hat der Verfasser in Zusammenarbeit mit L. MAGGI und M. FANFANI eine Gewichtszunahme der Nebennieren beobachtet bei Tieren, die mit eosinophilen Granula behandelt wurden, welche man durch Ultrazentrifugierung von frischen Rinderhypophysen erhalten hatte. Wichtig schien uns diese Zunahme auch deshalb, weil sie bereits 15 Std nach der Hypophysenimplantation augenfällig war.

Aus den histologischen Untersuchungen kann geschlossen werden, daß die Nebenniere auf die Einpflanzung von Hypophysen antwortet mit dem *Verschwinden der chromophoben Zone*, der Entspeicherung sudanophilen Materials hauptsächlich in der Fasciculata, mit der Verbreiterung dieser Zone, die in äußersten Fällen nicht von der Glomerulosa unterschieden werden kann, mit Hyperämie und Nekrobiosen bis zu echten Nekrosen. Einige dieser Befunde, wie das Verschwinden der chromophoben Zone, die Abnahme der Ausdehnung der glomerulären Zone und die Hyperämie waren den Nebennieren beider Seiten gemeinsam. Allerdings wurden in der rechten Nebenniere niemals Zeichen so intensiver Stimulierung festgestellt, wie in der linken, besonders der Ratten der zweiten Gruppe und, wenn auch in geringerem Maß, der vierten Gruppe.

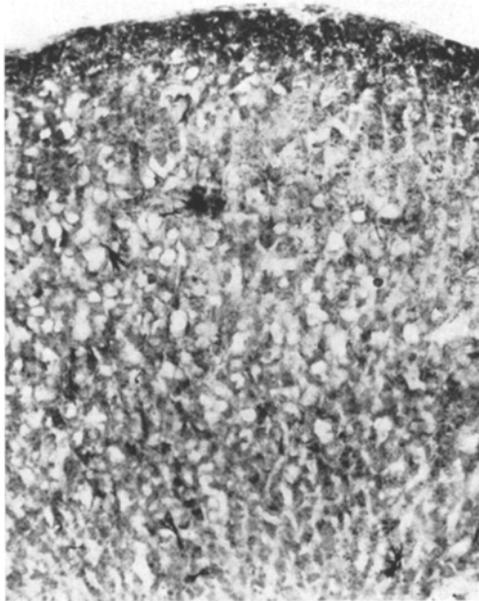
Ein wichtiger Punkt ist unseres Erachtens *Ausdehnung der Fasciculata auf Kosten der Glomerulosa*, mit anderen Worten: die Grenze zwischen den beiden Schichten wird undeutlich und zeigt die Tendenz, sich gegen die Kapsel zu verschieben, während die Zellen der Glomerulosa im Begriff sind, die cytologischen Kennzeichen der Spongicyten der Fasciculata anzunehmen. Diese Umformung war sehr häufig, besonders in den linken Nebennieren der zweiten und vierten Gruppe der Ratten und steht im Einklang mit dem Begriff der progressiven Transformation von E. TONUTTI (1953). Der Verfasser betrachtet die Fasciculata als den einzigen Teil der Nebennierenrinde, der funktionell aktiv ist, während die Glomerulosa und die Reticularis Umwandlungsfelder sind, die nur im Falle der Notwendigkeit aktiviert werden und die fähig sind, zu ihrem ursprünglichen Zustand zurückzukehren, wenn die Beanspruchung der Nebennieren aufhört.

Es ist nicht leicht, die *Bedeutung der Blutungen* und der Nekrobiosen der Fasciculata in der linken Nebenniere zu erklären, so sehr die Tatsache ihres Vorhandenseins nur links (und nicht in jenen mit Muskelimplantaten) und ihr Befund nur in der Fasciculata den Schluß nahelegt, daß sie mit der Hypophysen-Implantation in Zusammenhang stehe.

Die Nebennierenrinde vermag ihre Funktion nur dann zu erhöhen, wenn eine entsprechende Menge von ACTH vorhanden ist. E. TONUTTI (1954) hat nachgewiesen, daß das Diphtherietoxin Rindenhämorrhagien



a



b

und Nekrosen nur bei intakten Ratten hervorrufen, jedoch nicht bei solchen mit exstirpierten Hypophysen; diese Nebennieren reagieren nur nach Verabreichung von ACTH. Hämorrhagien und corticale Nekrosen der Ratten wurden auch von H. SELYE (1952) nach langdauernder Verabreichung von Hypophysenvorderlappen-Extrakt und von H. TUCHMANN-DUPLEXIS und C. LEVASSEUR (1953) nach Verabreichung von oestrogener Substanz an intakte Ratten beobachtet, nicht jedoch bei solchen mit exstirpierter Hypophyse. H. SELYE hat dies als die Wirkung einer Panarteritis nodosa in der Gegend der Nebennieren interpretiert, während die französischen Verfasser glauben, daß die Gefäß- und Parenchymläsion die Wirkung einer intensiven hypophysären Aktivierung durch die oestrogenen Substanzen sei.

Abb. 4a u. b. a Mit Sudan III gefärbte Schnitte der linken Nebenniere der Ratte Nr. 14 (II. Gruppe). Fasciculata arm an sudanophilen Tropfen, Zellen der äußeren Schicht mit solchem Material beladen. Vergr. 100 ×. b Mit Sudan III gefärbte Schnitte der linken Nebenniere der Ratte Nr. 11 (II. Gruppe). Die äußeren corticalen Schichten sind zum Teil ihres sudanophilen Materials beraubt; die Vacuolen werden gegen die mittleren Schichten der Rinde immer seltener; im umfangreichen Cytoplasma staubförmige sudanophile Tropfen. Vergr. 100 ×

Unsere Befunde könnten also als das Ergebnis einer intensiven Hyperämie, vasculärer Läsionen und der Erschöpfung des Parenchyms bis zur Nekrose gedeutet werden, hervorgerufen durch den Stimulus der Hypophysenvorderlappenimplantation.

Wie erwähnt zeigten die linken Nebennieren in den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten (konstant in der zweiten und vierten Gruppe der Tiere) ein mehr oder weniger vollständiges Verschwinden der typischen Glomerulosa. Mit Sudan III kann man zuweilen einen Unterschied in der *Verteilung des sudanophilen Materials* zwischen der äußeren und inneren Corticalzone bemerken. Zuweilen weist die Fasciculata einen Verlust von sudanophilen Tropfen auf, während die Glomerulosa mit großen Tropfen vollgepfropft ist (Abb. 4a). In anderen Nebennieren beobachtet man das entgegengesetzte Phänomen: die äußere Corticalschicht scheint mehr oder weniger an Fetttropfen verarmt, während das Cytoplasma der darunter befindlichen Schicht mit feinsten staubförmigen Granula angefüllt erscheint (Abb. 4b). Diese verschiedenen Bilder erzeugen den Eindruck, daß die Glomerulosa

sich mit der Fasciculata zu einer sekretorischen Funktionseinheit vereinigen kann und so mit dieser letzteren Schicht an der verstärkten Tätigkeit teilnimmt, die von der Drüse unter entsprechenden Umständen verlangt wird. Die nekrotischen Stellen betreffen die Glomerulosa nie primär und sind stets frei von sudanophilem Material (Abb. 5), offenbar haben es die Zellen vor der Nekrobiose abgegeben.

Auf Grund aller dieser Tatsachen kommen wir zu dem Schluß, daß die Fasciculata-Zone am stärksten auf den corticotropen Einfluß des Implantates reagiert; wenn der Reiz genügend intensiv ist, wird auch die Glomerulosa betroffen, indem sie ihre im allgemeinen scharfen Grenzen gegen die darunterliegenden Zonen verliert und mehr oder weniger durch dem Aussehen nach ähnliche Elemente ersetzt wird, die

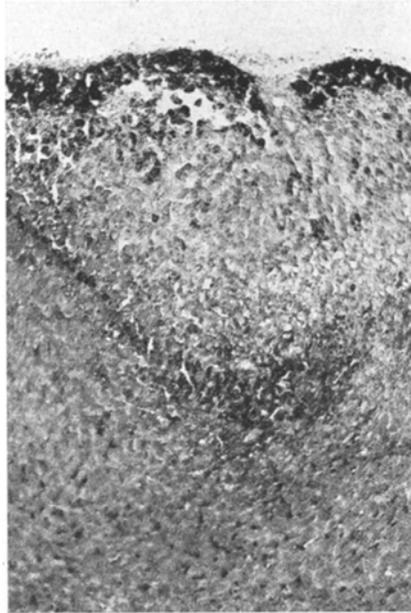


Abb. 5. Nekrobiotische Zone von mittleren Dimensionen der fast vollständig von sudanophilem Material entblößten Zone. Sudan III, Vergr. 65 ×

ihrem Verhalten nach denen der äußeren Fasciculata ähneln (spongocytäre Elemente, Entspeicherung von sudanophilen Substanzen).

Wenn man das histologische Aussehen der linken Nebennieren der ersten mit der zweiten Gruppe und vielleicht auch der dritten mit der vierten Gruppe vergleicht, haben wir Anlaß zu vermuten, daß der Hypophysenvorderlappen die Nebennierenrinde während der Schwangerschaft intensiver stimuliert.

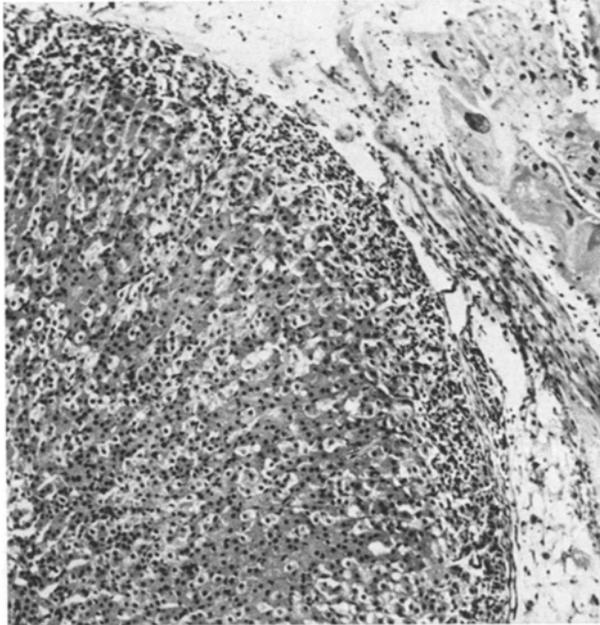


Abb. 6. Linke Nebenniere, bei der ein Placentafragment eingepflanzt wurde, das in dem oberen Winkel rechts sichtbar ist. Es sind keine wesentlichen Veränderungen der Drüsenstruktur zu beobachten. Hämät.-Eos., Vergr. 100 ×

Wir glaubten, daß der *Hypophysenbrei* einen intensiveren morphologischen Effekt auf die Nebennierenrinde ausüben würde, aber die Versuche haben unsere Erwartungen nicht bestätigt; der Hypophysenbrei von trächtigen und nichtträchtigen Tieren scheint die Nebenniere nicht intensiver zu stimulieren als die Drüse als Ganzes. Dies hängt wahrscheinlich mit der leichteren und vermehrten Diffusion der Hormone des Hypophysenbreies in den umliegenden Geweben zusammen, wo sie rasch absorbiert werden; für diese Erklärung sprechen auch die häufigen und offensichtlichen Zeichen einer Aktivierung der rechten Nebenniere.

Verschiedene Verfasser haben das Vorhandensein von ACTH in der menschlichen *Placenta* nachgewiesen (J. W. JAILER und A. I. KNOWLTON (1951), C. TARANTINO (1951), J. C. OPSHAL und C. N. LONG (1951), N. S. ASSALI und J. HARMENESZ (1954). Wir haben daher getrachtet, mit unserer Versuchstechnik festzustellen, ob

die Placenta der Ratte ähnlich auf die Nebenniere wirkt wie die Hypophysenimplantation. Ein Fünftel einer Placenta einer Ratte am Ende der Tragzeit wurde mit der gleichen Technik fünf weiblichen Ratten implantiert; wir haben aber kein Zeichen von kortikaler Aktivierung (Abb. 6) beobachtet.

Da also die Hypophyse der Ratte eine größere Menge von corticotropem Hormon während der Schwangerschaft erzeugt, scheint uns die Annahme begründet, daß sie hauptsächlich für die Nebennieren-Aktivierung während der Schwangerschaft verantwortlich ist. Sie unterliegt bekanntlich während der Schwangerschaft einer beträchtlichen Umwandlung, die zum Teil durch das Vorhandensein von zahlreichen großen Zellen („Schwangerschaftszellen“) bedingt ist. Es besteht nun keine Einstimmigkeit darüber, ob diese Zellen acidophile hyperaktivierte Zellen sind oder ein neuer Typus von chromophoben Zellen. Injektionen von natürlichen und synthetischen oestrogenen Substanzen erzeugen eine ähnliche cytologische Umwandlung wie die Schwangerschaft. Neueste Untersuchungen haben gezeigt, daß die acidophilen Granula der Hypophyse mit dem ACTH zusammenhängen. Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß die adrenocorticotrope Tätigkeit der Hypophyse der trächtigen Ratte größer ist als die der nichtträchtigen Ratte weiblichen Geschlechts. Dies scheint uns dafür zu sprechen, daß die sog. Schwangerschaftszellen hyperaktivierte Acidophile sind und daß sie hauptsächlich corticostimulierende Hormone sezernieren. Mit anderen Worten, wir glauben, daß die morphologische hypophysäre Umwandlung, die für die Schwangerschaft charakteristisch ist, nicht zur Gänze für die Sekretion des Prolactins verantwortlich sei; wir haben auch keinen Grund anzunehmen, daß die Stimulierung der Nebennierenrinde während der Schwangerschaft einem placentaren Corticotropin zuzuschreiben sei.

Es sei schließlich daran erinnert, daß auch bei der Frau im Laufe der Schwangerschaft gelegentlich in der Nebennierenrinde Hämorrhagien und Nekrosen vorkommen (CRAWFORD 1951). Dabei wurden sehr oft keine Venenthrombosen gefunden, die diese Nebennierenrindenläsionen hätten erklären können.

Uns erscheint es naheliegend, zu fragen, ob nicht auch in der menschlichen Pathologie die Nekrosen und die Hämorrhagien der Nebennierenrinde im Verlaufe der Schwangerschaft — wenigstens bei den Beobachtungen, bei denen man keine andere Ursache findet — durch eine Hypersekretion von ACTH zu erklären seien.

Zusammenfassung

Bei 38 weißen weiblichen Ratten wurde mittels Laparotomie eine künstliche Tasche in der Nähe der linken Nebenniere angelegt und in diese die Hypophyse einer trächtigen oder nichtträchtigen Ratte implantiert. Die Nebennieren rechts dienten als Kontrolle. Bei weiteren 5 Ratten wurde ein Stückchen frischen Muskels eingepflanzt. Alle Tiere wurden 15 Std nach dem Eingriff getötet.

Histologisch ergab sich, daß die Rinde der linken Nebenniere mehr oder weniger intensiv aktiviert wurde (Verschwinden der subglomerulären Zone, Verschmälerung der glomerulären Zone, Verdickung der Fasciculata, beträchtliche Hyperämie, hämorrhagische Infiltrationen der Reticularis und der Fasciculata und nekrobiotische Stellen in der Fasciculata). Diese Befunde waren besonders ausgesprochen, wenn die Hypophyse einer trächtigen Ratte eingepflanzt worden war.

Je 5 Ratten wurden *zwei* normale und *zwei* Schwangerschaftshypophysen eingepflanzt. Die histologischen Befunde entsprachen den eben beschriebenen.

5 Ratten wurde ein Fragment einer Placenta von einer Ratte am Ende der Schwangerschaft eingepflanzt; es konnte keine Aktivierung der Nebennierenrinde festgestellt werden.

Auf Grund dieser Beobachtungen möchten die Verfasser schließen, daß die Hypophyse die Sekretion von ACTH während der Schwangerschaft erhöht und daß die cytologische Umwandlung der Hypophyse während der Schwangerschaft mit dieser erhöhten ACTH-Sekretion in Zusammenhang zu bringen ist.

Literatur

- ASSALI, N. S., and J. HARMENESZ: Adrenocorticotropic substances from human placenta. *Endocrinology* **55**, 561—567 (1954). — CRAWFORD, M. D.: Suprarenal haemorrhage and necrosis in pregnancy. *J. of Path.* **63**, 365—376 (1951). — DESCLIN, L.: The physiological meaning of the histological picture of the anterior hypophysis characteristic of castration, pregnancy and thyroidectomy. *Ciba Found. Coll. Endocrin.* **4**, 21—32 (1952). — EVERETT, N. B., and B. L. BAKER: Distribution of cell types in anterior hypophysis during late pregnancy and lactation. *Endocrinology* **37**, 83—88 (1945). — GASTALDI, A.: Contributo all'istochimica dell'ipofisi gravidica. *Riv. ital. Ginec.* **34**, 143—170 (1952). — GEMZELL, C. A.: Increase in formation and secretion of ACTH in rats following administration of oestradiolmonobenzoate. *Acta endocrinol. (Copenh.)* **11**, 221—228 (1952). — HATERIUS, H. O.: Relation of pregnancy cells in pituitary of rat to reproductive cycle. *Anat. Rec.* **54**, 343—353 (1932). — HERLANT, M.: Séparation des activités du lobe antérieur de l'hypophyse par la méthode des centrifugations différentielles. *Ann. d'Endocrin.* **13**, 611—623 (1952). — La corticotrophine est bien élaborée par les cellules acidophiles de l'hypophyse. *Ann. d'Endocrin.* **14**, 64—70 (1953). — Les granulations acidophiles de l'hypophyse et leur signification physiologique. *C. r. Soc. Biol., Paris* **146**, 1280—1282 (1952). — JAILER, J. W., and A. I. KNOWLTON: Stimulated adrenocortical activity during pregnancy in an Addisonian patient. *J. Clin. Invest.* **29**, 1430—1436 (1950). — KRAUS, E. J.: Durch welche endokrinen Vorgänge wird das Einschießen der Milch post partum ausgelöst? *Klin. Wschr.* **1935**, 1718—1719. — LEHMAN, J.: Über das Strukturbild der Hypophyse nichtkastrierter und kastrierter Ratten unter dem Einfluß parenteral und enteral zugeführter Placentarsubstanzen. *Virchows Arch.* **268**, 346—373 (1928). — OPSAHL, J. C., and N. H. LONG: Identification of ACTH in human placental tissue. *Yale J. Biol. a. Med.* **24**, 199—209 (1955). — SCHENK, F.: Über die Veränderungen der Rattenhypophyse in der Gravidität. *Z. ges. Anat., Abt. 2*, **12**, 705—711 (1926). — SELVE, H., J. B. COLLIP, and D. L. THOMPSON: Effect of oestrin on ovaries and

adrenals. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **32**, 1377—1381 (1935). — STIGLIANI, R.: L'autonomia della sindrome di Waterhouse-Friederichsen nel quadro delle sepsi meningococciche; con un contributo alla istopatologia ipofisaria nella sofferenza delle surrenali. Riv. Clin. pediatr. **44**, 385—409 (1946). — STIGLIANI, R., e E. LENZI: Derivazione della cellule ipofisaria cosiddetta gravidica e critica della sua specificità. Arch. „De Vecchi“ (Firenze) **8**, 1013—1064 (1947). — STIGLIANI, R., L. MAGGI e M. FANFANI: Ricerche sperimentali sulla genesi dell'ormone corticotropo. Effetti della somministrazione di granuli ipofisari eosinofili e basofili nel ratto ipofisectomizzato. Arch. „De Vecchi“ (Firenze) **22**, 821—846 (1954). — STIGLIANI, R., L. MAGGI, e P. MARCHI: Patologia sperimentale delle surreni e correlativo quadro istologico ipofisario in un contributo sulla genesi dell'ormone corticotropo. Arch. „De Vecchi“ (Firenze) **22**, 507—546 (1954). — STIGLIANI, R., P. MARCHI e G. TREVES: Sul contenuto ormonico delle cellule acidofile ipofisarie, in particolare dell'ipofisi gravidica. Ricerche istochimiche e sperimentali. Arch. „De Vecchi“ (Firenze) **23**, 391—455 (1955). — STIGLIANI, R., e CL. PUCCINI: Alcune osservazioni sopra il significato dei singoli lineamenti del quadro ipofisario in corso di eclampsia. Arch. „De Vecchi“ (Firenze) **12**, 985—1009 (1948). — SUPPLEE, G. C., R. C. BENDER and O. J. KAHLBERG: Interrelated vitamin requirements: kidney damage, adrenal hemorrhage and cardiac failure correlated with inadequacy of pantothenic acid. Endocrinology **30**, 355—364 (1942). — TARANTINO, C.: Sulla presenza di ACTH nella placenta. Fol. endocrinol. (Pisa) **4**, 197—201 (1951). — TONUTTI, E.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie der Nebennierenrinde. Verh. dtsch. Ges. Path. **36**, 123—158 (1953). — Spezifische Auswirkungen des Diphtherietoxins und anderer bakterieller Giftstoffe bei der Entstehung örtlicher Krankheitserscheinungen. Med. Klin. **1954**, 281—285. TUCHMANN-DUPLESSIS, H., et C. LEVASSEUR: L'action des oestrogenes naturels et de synthèse sur le cortex surrenal du rat. Bull. Microbiol. et Morph. Appl. **3**, 9—11 (1953). — WOLFE, J. M., and R. CLEVELAN: Pregnancy changes in anterior hypophysis of albino rat. Anat. Rec. **56**, 33—45 (1933).

DR. RAFFAELE STIGLIANI,
Istituto di Anatomia e Istologia Patologica dell'Università
Via Alfani 37, Florenz, (Italien)
