

## ZUR HYPOTHALAMISCHEN STEUERUNG DER GONADOTROPHEN FUNKTION DER HYPOPHYSE

B. Flerkó

(Eingegangen am 28. Dezember 1953)

### I. Einleitung

Trotz sehr eingehenden experimentellen Studien seitens zahlreicher Autoren kann die Frage der zentral-nervösen Steuerung der Hypophysenfunktion nichts weniger als gelöst betrachtet werden. Atrophische Erscheinungen der Geschlechtsorgane nach Unterbrechung des Hypophysenstiels oder Läsionsherden des Tubercinereum wurden im früheren Schrifttum (bezüglich dessen wir hier auf die zahlreichen handbuchmässigen Darstellungen dieses Gegenstandes hinweisen müssen) als Beweise der Existenz von hypothalamischen Nervenzentren betrachtet, die unmittelbar an der Steuerung der gonadotropen Hypophysenfunktion beteiligt sind. Eingehendere Beschäftigung mit der portalen Gefässversorgung der Hypophyse (Green, [14]; Harris, [19] und [20]; Green—Harris, [16]; Green, [15]; Greep—Barnett, [18]) zeigten jedoch, dass die genitalatrophischen Erscheinungen bei den meisten hypothalamischen Eingriffen auf Störungen der Blutversorgung des Hypophysenvorderlappens beruhen. Immerhin wurde durch Annahme oder Nachweis (Green, [15]; Nowakowski, [27]) von nervösen (effferenten oder afferenten) Verbindungen zwischen den vor die Portalgefässe geschalteten speziellen Kapillarschlingen und der Eminentia medialis die Möglichkeit einer neurohumoralen Steuerung aufrechterhalten.

Einer viel eingehenderen Beachtung würdig sind Versuchsergebnisse, die sich auf Zerstörungsherde in Hypothalamusgebieten beziehen, die eine Störung des Hypophysenkreislaufes ausschliessen, oder jene mit spezifischen, auf nervöse Verbindungen einwirkenden Pharmaka.

Interessanterweise wurden bei tuber- und hypophysenstielfernen Läsionsherden durch Dey [8] am Meerschweinchen, Hillarp, [21] an der Albinoratte und Flerkó [13] am Kaninchen nicht allgemein genitalatrophische, sondern Erscheinungen beschrieben, die auf ein Versagen der Produktion des luteinisierenden Faktors (LH) der Hypophyse hindeuten.

Von entscheidender Bedeutung für diese Frage sind die Untersuchungen von Everett und Mitarbeitern, bei denen durch den Geschlechtsakt beim Kaninchen [30, 31], durch Östrogen bei der Ratte [29] hervorgerufene oder dem natür-



lichen Zyklus entsprechende spontane [11] Abgabe von LH durch Verabreichung antiadrenergischer, anticholinergischer Stoffe (z. B. Dibenamin, Atropin), ja sogar mittels Barbituraten [10] verhindert werden konnte, falls die Pharmaka im geeigneten Zeitpunkt verabreicht wurden. *Everett* und Mitarbeiter nehmen an, dass die Abgabe von LH durch die Hypophyse nicht allein durch einen gewissen Östrogenspiegel des Blutes, sondern auch durch Vermittlung eines hypothalamischen nervösen Mechanismus hervorgerufen wird. Schon früher schlossen *Hohlweg* und *Junkmann* [22] aus der Beobachtung in die Niere transplantierte — also ihrer nervösen Zusammenhänge beraubter — Hypophysen, in denen nach operativer Entfernung der Geschlechtsdrüsen sich keine Kastrationszellen ausbilden, dass hierzu nervöse Einflüsse notwendig seien. Sie nehmen an, dass der Blutspiegel an Sexualhormonen seinen Einfluss auf den Vorderlappen über ein hypothetisches Nervenzentrum ausübt. Mit diesem hypothetischen Zentrum beschäftigt sich *Hohlweg* [23] auch in einer späteren Arbeit ohne jede anatomische Lokalisation.

Auf Grund unserer teils veröffentlichten [12, 13], teils orientierenden unveröffentlichten Untersuchungen und auch der obenerwähnten Angaben des Schrifttums ist als vorläufige Arbeitshypothese der Gedanke naheliegend, dass die Gegend der *Regio supraoptica hypothalami*, besonders die nächste Umgebung des *Nucleus paraventricularis*, unumgänglich notwendig für die bekannte Rückwirkung ovarieller Hormone auf die gonadotrophe Funktion der Hypophyse (vor allem Produktion von LH) ist. Ob es sich hierbei um einen echten nervösen Rückmeldungsmechanismus handelt, durch den der Blutspiegel an ovariellen Hormonen an die Hypophyse weitergemeldet wird, oder ob dieses Gebiet lediglich die »Reizschwelle« der Hypophyse für ovarielle Hormone beeinflusst (auch weitere Mechanismen wären denkbar), bleibe vorläufig dahingestellt.

Die Brauchbarkeit dieser Arbeitshypothese versuchen wir in vorliegender Arbeit an Hand einer Versuchsserie nach zwei Richtungen einer Prüfung zu unterziehen. Einesteils wurde die Rückwirkung ovarieller Hormone durch Transplantation eines der entfernten Ovarien in die Milz verhindert. Bei Richtigkeit unserer Arbeitshypothese muss das histologische Bild der in die Milz transplantierten Ovarien mit jenen von Tieren mit Läsionen im vorderen Hypothalamusgebiet übereinstimmen, dabei ersteren durch Abbau der ovariellen Hormone in der Leber, bei letzteren infolge Zerstörung der zur Rückwirkung nötigen nervösen Gebiete eine Rückwirkung auf die Hypophyse unmöglich wurde. In einer zweiten Versuchsanordnung wurde eine Anzahl von teils normalen, teils im vorderen Hypothalamusgebiet lädierten Tieren täglich mit einer grösseren Dosis von Östrogen behandelt. Bei Richtigkeit unserer Arbeitshypothese müssten sich grundlegende Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigen.



## II. Untersuchungsmaterial und Methodik

Zu den Untersuchungen wurden aus gleicher Zucht stammende erwachsene virginelle weibliche Albinoratten verwendet. Die Tiere wurden in 5 Versuchsgruppen eingeteilt:

a) *Normalkontrollen.*

b) *Kastrierte, ein Ovar in die Milz transplantiert.*

Bei dieser Gruppe ist auf Grund der von Lipschutz (25) ausgearbeiteten Methode durch Abbau der ovariellen Hormone in der Leber ihre Rückwirkung auf die Hypophyse verhindert, dagegen die Wirkung der Hypophysenhormone auf den transplantierten Eierstock histologisch abzulesen.

c) *Im vorderen Hypothalamusgebiet lädierte Tiere.*

Symmetrische Läsionen wurden mittels eines modifizierten Horsley—Clarkeschen Apparates auf elektrolitischem Wege hervorgerufen (Anode 3 MA, 16" Einwirkungsdauer). Die genaue Lokalisation der Läsionsherde wurde an Schnittserien des Hypothalamus ermittelt.

d) *Intakte, mit Follikelhormon behandelte Tiere.*

In der jeweils tabellarisch angegebenen Menge und Zeitdauer wurde ein Östrogenpräparat (Akrofollin sec. Chinoin) in 0,1 ml Sesamöl gelöst verabreicht.

e) *Im vorderen Hypothalamusgebiet lädierte und mit Follikelhormon behandelte Tiere.* Eingriffe wie bei Gruppe c) und d) kombiniert.

In jede Versuchsgruppe wurden je 10 Tiere aufgenommen. Da man nach Hypothalamusläsion mit einer ziemlich grossen Mortalität rechnen musste, wurden während der ersten 5 Tage nach dem Eingriff eingegangene Tiere durch neu operierte ersetzt. Später eingegangene Tiere konnten nicht mehr ersetzt werden.

Die untersuchten Organe wurden sogleich nach Tötung der Tiere mit Leuchtgas mittels einer Torsionswaage nach sorgfältiger Reinigung von peritonealen Anhängen gewogen. Uteri wurden am Übergang in die Tuben und an der cervico-vaginalen Grenze abgetrennt und mitsamt der darin enthaltenen Flüssigkeit gewogen.

Zur histologischen Aufarbeitung wurden Eierstöcke und Uteri in 10% Formol fixiert. Eierstöcke wurden in Gefrierschnitte zerlegt, die teils mit Hämatoxylin-Eosin, Scharlach-R-Hämatoxylin und nach der Methode von Schultz behandelt. Es wurden alle gewinnbaren Schnitte aufgearbeitet. — Uteri wurden in Zelloidin-Paraffin eingebettet und aus den Hörnern 8  $\mu$  dicke Schnitte hergestellt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

## III. Beschreibung der Befunde

Die Befunde der einzelnen Tiergruppen sind in gesonderten Tabellen dargestellt. Tiere mit der gleichen Versuchsdauer sind in den verschiedenen Tabellen unter der gleichen Nummer eingesetzt. Eine Untersuchung des Vaginalabstriches wurde täglich nur bei der zweiten Hälfte der Versuchsserien ausgeführt.

### a) *Normalkontrollen*

Tabelle I bringt die Gewichtsverhältnisse von Hypophyse, Ovarien und Uterus sowie das histologische Bild der Ovarien und des Uterus von 10 Normaltieren, die gemeinsam mit den operierten und behandelten Tieren gehalten und getötet wurden. Bei den Tieren Nr. 6—10 wurde die Vaginalschleimhaut fortlaufend kontrolliert und festgestellt, dass sämtliche einen normalen Zyklus zeigten. Das bei Tötung bestehende Stadium ist in der Tabelle angegeben.

### b) *Kastrierte Tiere, ein Ovar in die Milz autotransplantiert*

Aus Tabelle II geht hervor, dass bei diesen Tieren der normale östrische Zyklus fehlte. Für das histologische Bild des transplantierten Eierstockes sind neben früh-, mittel- und überreifen schon zystisch erweiterten Follikeln, zahl-

TABELLE I  
Versuchsgruppe a. Normalkontrollen

No	Gewicht bei Tötung (g)	Gewicht von		Histologisches Bild des Eierstockes		Gewicht des Uterus (mg)	Histologisches Bild des Uterus	Vaginalabstrich
		Hypophyse (mg)	Ovarium (mg)	Follikelapparat	Luteinapparat*			
1.	—	10	56	Follikel im Frühstadium der Reifung	30—50 St. alte Corpora lutea	424	Ruhende Schleimhaut	—
2.	185	10	86	Zahlreiche nahezu reife Follikel	Funktionstüchtige Corpora lutea	468	Schleimhaut in Schwellung	—
3.	195	12	88	Follikel im Frühstadium der Reifung	Gut vaskularisierte Corpora lutea	530	Schleimhaut in mässiger Schwellung, gewundene Drüsenschläuche	—
4.	170	10	52	Früh- und mittelreife Follikel	Funktionstüchtige Corpora lutea	322	Ruhende Schleimhaut	—
5.	155	7	48	Zahlreiche nahezu reife Follikel	«	346	In Schwellung begriffene Schleimhaut	—
6.	190	13	94	Follikel im Frühstadium der Reifung	Gut vaskularisierte Corpora lutea	426	Schleimhaut in mässiger Schwellung; gewundene Drüsenschläuche	Normaler Zyklus, vor Tötung Diöstrus-Abstrich
7.	175	10	64	Früh- und mittelreife Follikel	Funktionstüchtige Corpora lutea	438	Ruhende Schleimhaut	«
8.	160	8	43	«	«	293	«	«
9.	159	9	48	Follikel im Frühstadium der Reifung	25—30 St. alte Corpora lutea	335	Schleimhaut in Schwellung; gewundene Drüsenschläuche; erweiterte Lichtung	Normaler Zyklus, vor Tötung metaöstrischer Abstrich
10.	160	8	45	Früh- und mittelreife Follikel	Funktionstüchtige Corpora lutea	222	Ruhende Schleimhaut	Normaler Zyklus, vor Tötung Diöstrus-Abstrich

\* Die Angaben beziehen sich auf die jüngste Corpus luteum-»Generation«



TABELLE II  
Versuchsgruppe b. Kastrierte, ein Ovar in die Milz autotransplantiert

Nr.	Versuchsdauer (Tage)	Gewicht bei Tötung (g)	Gewicht von		Histologisches Bild des Eierstockes		Gewicht des Uterus (mg)	Histologisches Bild des Uterus	Vaginalabstrich
			Hypophysse (mg)	Ovarium (mg)	Follikelapparat	Luteinapparat*			
1	22	160	7	—	Früh-, mittelreife, reife und zystisch erweiterte Follikel	Persistierende Corpora lutea übernormaler Grösse	115	Vollkommen atrophisch	—
2	34	175	8	—	«	«	234	Ruhende Schleimhaut; geringfügige Atrophie	—
3	70	185	14	—	«	Persistierende Corpora lutea übernormaler Grösse und in Organisation begriffene Corpora lutea	621	Ruhende Schleimhaut; geringe Hypertrophie**	—
4	77	259	16	—	Implantiertes Ovar resorbiert		258	Vollkommen atrophisch	—
5	100	165	10	—	Früh-, mittelreife, reife und zystisch erweiterte Follikel	Persistierende Corpora lutea übernormaler Grösse	151	Atrophisch	—
6	52	155	—	—	«	«	122	Vollkommen atrophisch	7 Tage vor Tötung konst. Diöstrus
7	60	164	—	—	Implantiertes Ovar resorbiert		118	Vollkommen atrophisch	—
8	60	164	10	—	Follikel in früher Reife	Normale Corpora lutea	99	Vollkommen atrophisch	—
9	58	160	8	—	Früh-, mittelreife, reife und zystisch erweiterte Follikel	Persistierende Corpora lutea übernormaler Grösse	629	Ruhende Schleimhaut**	Unregelmässiger Zyklus, am 44. und 53. Tag des Versuches Oestrus, sonst Diöstrus
10	67	154	12	—	«	«	420	Verdickte Schleimhaut; gewundene Drüsenschläuche**	Unregelmässiger Zyklus, am 46., 62. und 65. Tag des Versuches Östrus, sonst Diöstrus

\* Die Angaben beziehen sich auf die jüngste Corpus luteum-»Generation«

\*\* Peritoneale Verwachsungen zwischen Milz und Bauchwand



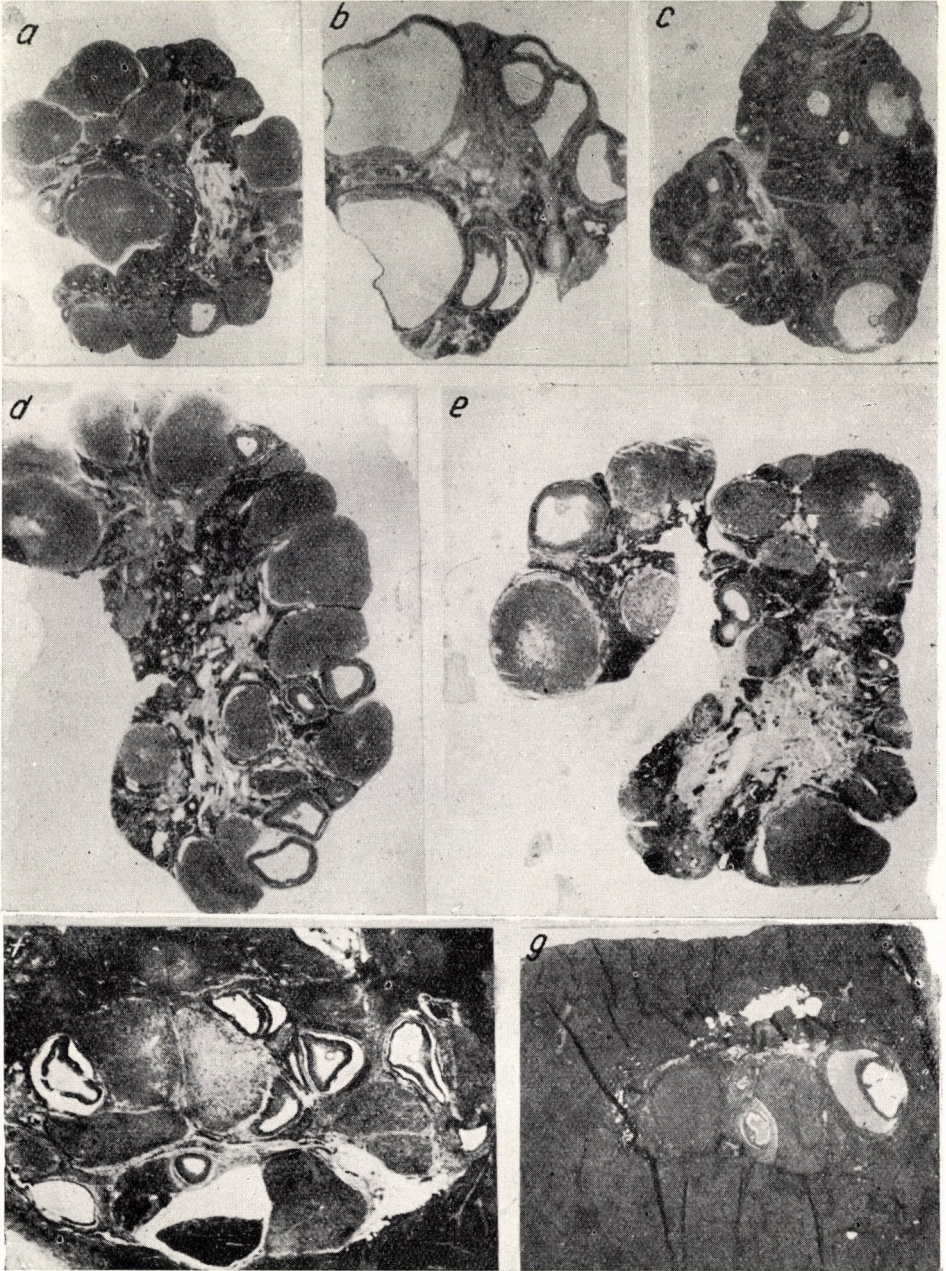




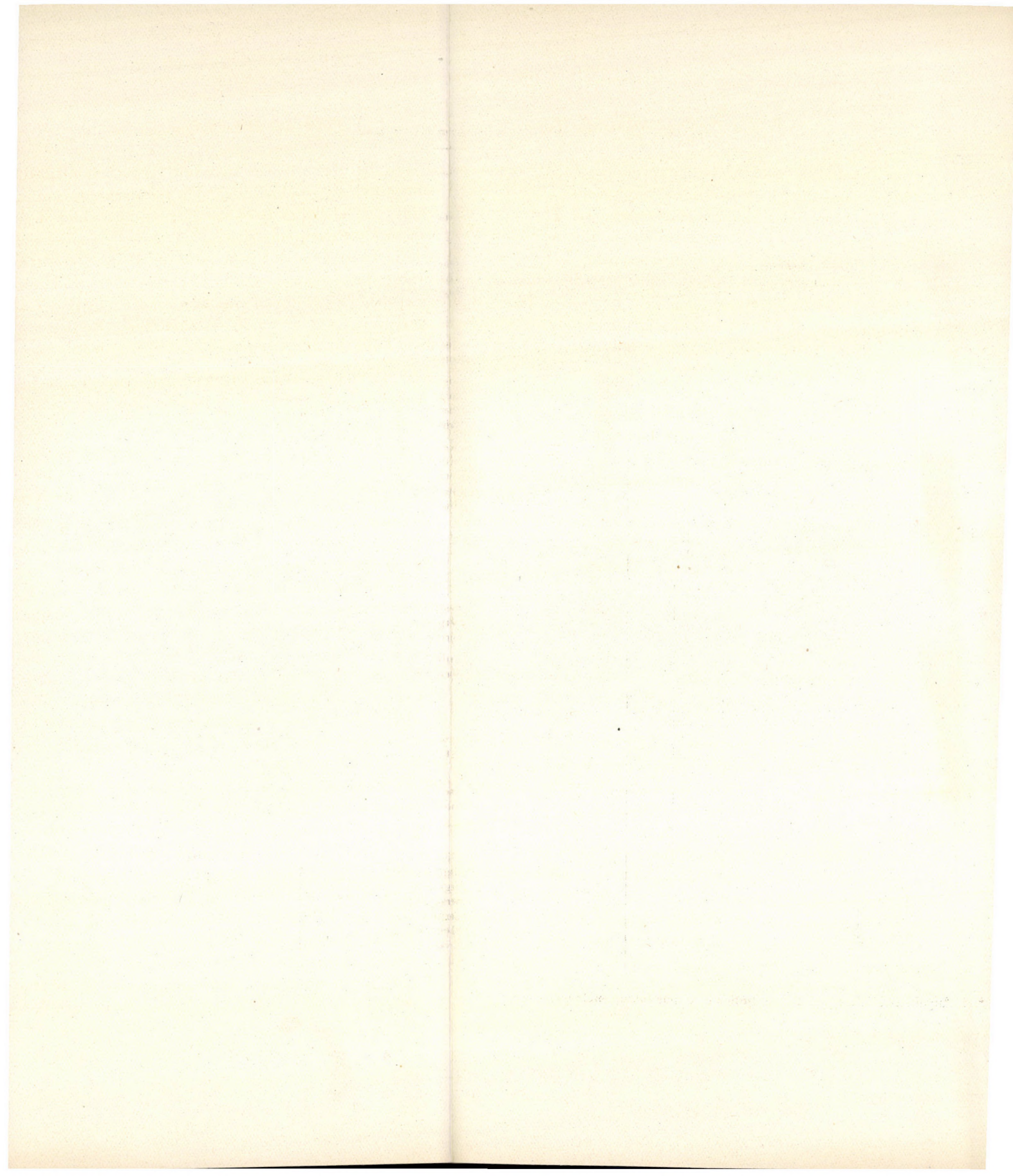
TABELLE III

Versuchsgruppe e. Läsionsherde im vorderen Hypothalamus

Nr.	Versuchsdauer (Tage)	Gewicht bei Tötung (g)	Lokalisation der Läsionen	Gewicht von		Histologisches Bild des Eierstockes		Gewicht des Uterus (mg)	Histologisches Bild des Uterus	Vaginalabstrich
				Hypophyse. (mg)	Ovarium (mg)	Follikelapparat	Luteinapparat*			
1	22	222	Regio supraoptica; area paraventricularis lädiert	12	59	Zahlreiche nahezu reife, reife u. zystisch-erweiterte Follikel	Degenerierte Corpora lutea-Reste	633	Hohes Epithel; erweiterte Lichtung; zystisch erweiterte Drüsenschläuche	—
2	34	203	«	12	61	«	Persistierende Corpora lutea	978	Gewundene Drüsenschläuche	—
3	70	230	«	12	83	Früh-, mittelreife u. nahezu reife Follikel	Persistierende Corp. lutea übernormaler Grösse	633	Mässig gewundene Drüsenschläuche	—
4	77	395	Läsion wegen Fehler in der Einbettungstechnik nicht lokalisierbar	17	84	«	Persistierende gut vaskularisierte Corp. lutea übernormaler Grösse	520	«	—
5	100	175	R. prae + supraoptica + tuberalis; area paravent. lädiert	10	80	«	«	475	Gewundene Drüsenschläuche	—
6	27	227	Regio supraoptica; area paraventricularis lädiert	20	108	Nahezu reife und reife Follikel	Persistierende Corp. lutea übernormaler Grösse	708	«	—
7	7	103	R. supraoptica + tuberalis; sehr grosser Läsionsherd. (Allgemeine Atrophie.)	9	50	Vor Erreichung der Reife atretisierte Follikel	Degenerierte Corpora lutea	383	In Atrophie begriffene Schleimhaut	—
8	60	158	Regio supraoptica, area paraventricularis lädiert	8	50	Früh- und mittelreife Follikel	Gut vaskularisierte Corpora lutea	159	Ruhende Schleimhaut	Letzte 8 Tage konst. Diöstrus
9	58	183	R. prae + supraoptica; area paraventricularis lädiert	12	30	Zahlreiche nahezu reife und reife Follikel	Keine Corpora lutea	314	Hohes Epithel, erweiterte Lichtung	Letzte 8 Tage konst. Östrus
10	67	180	«	16	73	Follikel im Frühstadium der Reifung	25–30 St. alte in Organisation begriffene u. persistierende Corpora lutea übernormaler Grösse	390	Gewundene Drüsenschläuche	Während der letzten 26 Tage 3 × Östrus (je 2 Tage) sonst konst. Diöstrus

\*Die Angaben beziehen sich auf die jüngste Corpus luteum-Generation«







reiche sogenannte »persistierende Corpora lutea« von übernormaler Grösse (Abb. 1., f und g) und wie zum Beispiel bei Tier Nr. 3 daneben noch frische, in Organisation begriffene Corpora lutea zu beobachten.

Diese persistierenden Gelbkörper zeigten keinerlei Zeichen von Regression, ihre Funktionstüchtigkeit wird auch durch den diöstrischen Charakter des Vaginausstriches bei Tieren Nr. 6, 9 und 10 angezeigt. Insbesondere das histologische Bild der Uterusschleimhaut von Nr. 10 mit stark gewundenen Drüsenschläuchen deutet auf eine starke Progesteronwirkung, die wegen vaskularisierten Verwachsungen der Milz mit der Bauchwand unmittelbar in den allgemeinen Kreislauf gelangen konnte. Ähnliche Verwachsungen geringeren Grades waren bei Nr. 3 und 9 zu beobachten. Bei den übrigen Tieren zeigt die schwere Atrophie des Uterus, dass die ovariellen Hormone weitgehend inaktiviert wurden. Charakteristisch für die transplantierten Ovarien ist der fast vollständige Mangel an Interstitialgewebe, was darauf hindeutet, dass wegen permanenter LH-Sekretion alle zur Reifung gelangten Follikel luteinisiert werden. Das histologische Bild des transplantierten Eierstockes mit gleichzeitigen funktionierenden, in Organisation begriffenen und persistierenden Corpora lutea deuten auf eine permanente Abgabe des luteinisierenden und luteotropen Faktors der Hypophyse, die gleichzeitig bestehenden Follikel verschiedener Reife zeugen von einer wahrscheinlich erhöhten Abgabe des follikelstimulierenden Hormons (FSH). Auch das Fehlen von Follikelatresie, der normalen Quelle des Interstitialgewebes, deutet ebenfalls auf eine gleichzeitige permanente und erhöhte Sekretion von LH und FSH der Hypophyse.

Abb. 1. Albinoratte: Ovarien; Gefrierschnitte; Schnittdicke: 15  $\mu$ ; Färbung: Hämatoxylin-Scharlach-R; mit gleicher Vergrösserung (12 $\times$ ) aufgenommene Übersichtsbilder  
a) Normalkontrolle (Serie a, Nr. 7); in früher und mittelreife befindliche Follikel; funktionstüchtige Corpora lutea; normales Interstitialgewebe; dem diöstrischen Stadium des normalen Zyklus entsprechendes histologisches Bild

b) *Beiderseitige hypothalamische Läsionsherde in der Umgebung des Nucleus paraventricularis* (Serie c, Nr. 1) nahezu reife, reife und zystische erweiterte Follikel; keine Corpora lutea (!), auch keine degenerierten Reste; reduziertes Interstitialgewebe

c) *Beiderseitige hypothalamische Läsionsherde in der Umgebung des Nucleus paraventricularis* (Serie c, Nr. 9) nahezu reife und reife Follikel; keine Corpora lutea (!), noch deren degenerierte Reste; übernormal ausgebildetes Interstitialgewebe

d) *Beiderseitige hypothalamische Läsionsherde in der Umgebung des Nucleus paraventricularis* (Serie c, Nr. 6); hypertrophisches Ovar; nahezu reife und reife Follikel; persistierende Corpora lutea übernormaler Grösse; verhältnismässig reduziertes Interstitialgewebe

e) *Beiderseitige hypothalamische Läsionsherde in der Umgebung des Nucleus paraventricularis* (Serie c, Nr. 3) hypertrophisches Ovar; früh-, mittelreife und nahezu reife Follikel; persistierende Corpora lutea übernormaler Grösse; verhältnismässig reduziertes Interstitialgewebe

f) *Kastriertes Tier, ein Ovar in die Milz autotransplantiert* (Serie b, Nr. 9). Hypertrophie des transplantierten Ovars; früh-, mittelreife, reife und zystisch erweiterte Follikel; persistierende Corpora lutea übernormaler Grösse; Interstitialgewebe fehlt praktisch

g) *Kastriertes Tier, ein Ovar in die Milz autotransplantiert* (Serie b, Nr. 1), früh-, mittelreife, reife und zystisch erweiterte Follikel; persistierende Corpora lutea übernormaler Grösse; Interstitialgewebe fehlt



### c) Tiere mit Hypothalamusläsion

Tabelle III fasst die Befunde der Tiere mit Hypothalamusläsionen zusammen. Vom Gesichtspunkt der Lokalisation der Läsionsherde muss Tier Nr. 7 ausgeschieden werden, da sich der Herd vorwiegend im Gebiet des Tuberculum cinereum befindet, was bekanntlich eine allgemeine Genitalatrophie zur Folge hat, wie es allerdings in nicht zu hohem Grade auch für dieses Tier zutrifft. In allen anderen Fällen waren die Läsionsherde im vorderen Hypothalamus lokalisiert und zeigten als gemeinsames Merkmal eine totale oder teilweise Zerstörung der Umgebung des Nucleus paraventricularis. Bezüglich des Befundes der Genitalorgane können diese Fälle in drei Gruppen eingeteilt werden:

1. Nr. 8. zeigt im Eierstock und Uterus keine wesentlichen histologischen Veränderungen, höchstens eine leichtere Atrophie. Der Vaginalabstrich zeigte eine nicht charakteristische Störung des Zyklus.

2. Tiere Nr. 3, 4, 5, 6, 10, nicht ganz charakteristisch Nr. 2.

3. Tiere Nr. 1 und 9

Gruppe 1 ist für die eingangs aufgeworfene Frage nicht brauchbar. Die Tiere der Gruppe 2. zeigen eine ziemlich weitgehende Ähnlichkeit mit den in die Milz transplantierten Ovarien von Serie b. Auffallend sind (Abb. 1, d und e) die persistierenden Corpora lutea von übernormaler Grösse, was schon im verhältnismässig grossen Gewicht der Ovarien zum Ausdruck kommt (61—108 mg). Ihre Funktionstüchtigkeit wird durch die auf Progesteronwirkung hindeutenden stark gewundenen Uterusdrüsen erwiesen. Diese Erscheinungen deuten auf eine protrahierte Sekretion des luteinisierenden und luteotropen Faktors. Die gleichzeitig vorhandenen Follikel verschiedener, besonders aber fortgeschrittener Reifungsstadien weisen auf eine gleichzeitige Abgabe von FSH hin. Das Interstitialgewebe ist verständlicherweise — ähnlich wie bei Serie b. aus gleichen Gründen ziemlich reduziert.

Ein diametral entgegengesetztes histologisches Bild zeigen die Tiere der Gruppe 3 (Nr. 1 und 9). Neben vielen annähernd oder vollkommen gereiften Follikeln finden sich (besonders bei Nr. 1) sehr zahlreiche zystische Follikel (Abb. 1, b und c). Corpora lutea sind überhaupt nicht (Nr. 9) oder nur deren späte degenerierte Reste (Nr. 1) nachzuweisen. Das Interstitialgewebe ist sehr gut ausgebildet. Nach diesen histologischen Erscheinungen ist anzunehmen, dass bei erhaltener (oder gar erhöhter) Sekretion von FSH, zur Erscheinung eines luteinisierenden Effektes ungenügende Menge von LH abgegeben wird. Die Uterusschleimhaut deutet entschieden auf einen Östrogeneffekt und Progesteronmangel (bei Nr. 1 eine ausgesprochene glandulär-zystische Hyperplasie) ebenso bei Nr. 9 auch der gegen Ende der Versuchsperiode konstante Östrus der Vaginalschleimhaut.



#### d) Mit Östrogen behandelte Tiere

Aus Tabelle IV geht hervor, dass innerhalb 22 Tagen verabreichte 3000 I. E. (Nr. 1) und innerhalb 34 Tagen verabreichte 6000 I. E. (Nr. 2) den normalen Zyklus nicht oder kaum beeinflussten. Im letzteren Falle zeigen jedoch die neben zahlreichen nahezu reifen, in Atresie übergehenden Follikeln bestehenden Corpora lutea atretica, dass neben normaler LH-Sekretion die Abgabe von FSH gehemmt ist und so die Follikel, ohne ganz zu reifen, in Luteinisation übergehen. Dieser Effekt verstärkt sich mit steigender Dosis und Zeitdauer der Verabreichung (Nr. 3 und 4) und ist bei den letzten sechs Tieren dieser Serie voll ausgebildet: neben wenig im frühen Reifungsstadium befindlichen Follikeln finden sich sehr zahlreiche atretische Follikel und keine oder degenerierte Reste von Corpora lutea (Abb. 2, d, e und f). Dies deutet auf einen beinahe kompletten Mangel von FSH, als dessen Folge die Follikel nicht über mittlere Reifungsstadien hinausgelangen und trotz gegenwärtigem LH infolge Mangels an gereiften Follikeln nichts zu luteinisieren ist.

Die Uteri zeigen eine durch Progesteronwirkung nicht ausgeglichene exzessive Östrogenwirkung. Ihr Gewicht ist teils infolge Hypertrophie, teils infolge der inneren Flüssigkeitsansammlung stark erhöht, das Lumen ausgeweitet, das Epithel hoch, teilweise mehrzeilig, die Drüsen nicht gewunden, sondern weit, stellenweise fast zystisch ausgeweitet.

#### e) Tiere mit Hypothalamusläsion und Östrogenbehandlung

Die Befunde dieser Serie sind in Tabelle V zusammengefasst. Bezüglich des Effektes können ebenso wie bei Serie c 3 verschiedene Gruppen unterschieden werden.

1. Tiere Nr. 1 und 2 müssen wegen der zu geringen Östrogen-Dosis ausgeschieden werden, da sich die verabreichte Menge in Serie d als ungenügend zum Hervorbringen eines eindeutigen histologischen Effektes erwies.

2. Bei Tieren Nr. 4, 5, 6, 7, 8, 9 war die Läsion nicht entsprechend lokalisiert oder zu gross, als dass die bei Serie c gefundenen Veränderungen zu erwarten gewesen wären. Bei einigen Fällen war das Gebiet des Tuber cinereum so weit in Mitleidenschaft gezogen, dass die atrophisierende Wirkung der Tuber- und Hypophysenstielläsion zu erwarten ist, bei anderen war das in dieser Beziehung wichtigste Gebiet des Nucleus paraventricularis nicht zerstört.

3. Eine vom Gesichtspunkt der aufgeworfenen Frage ganz entsprechende Läsion fand sich nur bei zwei Tieren (Nr. 3 und 10), wo nicht zu grosse Läsionsherde die unmittelbare Gegend des Nucleus paraventricularis zerstörten.

Beide Tiere der Gruppe 3 zeigen einen übereinstimmenden und in Serie d in keinem Falle beobachteten Befund. (Sollte man also auch die Trennung der



TABELLE IV  
Versuchsgruppe d. Intakte, mit Östrogen behandelte Tiere

Nr.	Verabreichte Östradiol-Menge in I. E.	Versuchsdauer (Tage)	Gewicht bei Tötung (g)	Gewicht von		Histologisches Bild des Eierstockes		Gewicht des Uterus (mg)	Histologisches Bild des Uterus	Vaginalabstrich
				Hypophyse. (mg)	Ovarium (mg)	Follikelapparat	Luteinapparat*			
1	3000 I. E.	22	164	10	43	Mittlereife normale und nahezu reife atretische Follikel	10—15 St. alte in Organisation begriffene Corp. lutea	504	Hohes Epithel, etwas ausgeweitetes Lumen, weite Drüsen	—
2	6000 I. E.	34	210	8	63	«	Neben normalen Corp. lutea Corp. lutea atretica	493	Verdickte Schleimhaut, mässig gewundene Drüsen-schläuche	—
3	17 000 I. E.	70	200	14	41	In früher Reife befindliche normale und mittelreife atretische Follikel	Degenerierte Reste von Corp. lutea und Corp. lutea atretica	489	Hohes mehrzeiliges Epithel, weite Drüsen-schläuche	—
4	17 000 I. E.	77	193	14	45	«	Degenerierte Corp. lutea-Reste	654	Hohes Epithel, etwas gewundene Drüsen-schläuche	—
5	33 000 I. E.	100	162	27	28	Wenige normale u. viele atretische Follikel früher Reifestadien	Degenerierte Corp. lutea-Reste und Corp. lutea atretica	973	Hohes Epithel, weite Drüsen-schläuche, verdickte Wand	—
6	27 000 I. E.	60	173	23	20	«	Keine Corp. lut.	2450	Hohes Epithel, ausgeweitete Lichtung, verdickte Wand	Letzte 6 Tage konst. Östrus
7	—	Am 7. Tag der Behandlung eingegangen					—	—	—	—
8	27 000 I. E.	60	153	28	15	Wenige normale u. viele atretische Follikel früher Reifestadien	Keine Corpora lutea	919	Verdickte Wand und Epithel, weite Lichtung und Drüsen-schläuche	Letzte 8 Tage konst. Östrus
9	23 000 I. E.	52	162	57	22	«	Degenerierte Reste von Corp. lutea	840	«	Letzte 10 Tage konst. Östrus
10	27 000 I. E.	60	135	25	15	«	«	2950	Sehr ausgeweitetes Lumen, verdünnte Wand	Letzte 18 Tage konst. Östrus

\*Die Angaben beziehen sich auf die jüngste Corpus luteum-»Generation«



TABELLE V

Versuchsgruppe e. Läsionsherde im vorderen Hypothalamus + Östrogenbehandlung

Nr.	Verabreichte Östradiol-Menge in I. E.	Versuchsdauer (Tage)	Gewicht bei Tötung (g)	Lokalisation der Läsionen	Gewicht von		Histologisches Bild des Eierstockes		Gewicht des Uterus (mg)	Histologisches Bild des Uterus	Vaginalabstrich
					Hypophyse (mg)	Ovarium (mg)	Follikelapparat	Luteinapparat*			
1	3 000 I. E.	22	135	Regio supraoptica u. tuberalis	11	36	Mittelreife, reife Follikel grösstenteils atretisch	Degenerierte Corpora lutea	572	Hohes Epithel; etwas ausgeweitete Lichtung u. Drüsenschläuche	—
2	6 000 I. E.	34	125	Regio supraoptica (kaudalwärts Ausdehnung nicht ablesbar)	10	41	Mittelreife, reife Follikel zum Teil atretisch	Normale Corpora lutea	306	Mittelhohes Epithel, etwas ausgeweitete Lichtung u. Drüsenschläuche	—
3	17 000 I. E.	70	180	R. supraoptica u. tuberalis; Area paraventricularis lädiert	13	62	In früher Reife befindliche Follikel	30—53 St. alte Corpora lutea	595	Hohes Epithel, ruhende Schleimhaut	—
4	17 000 I. E.	77	292	Regio tuberalis	21	30	Frühe und mittelreife Follikel grösstenteils atretisch	Degenerierte Corpora lutea	853	Hohes Epithel, weite Drüsenschläuche	—
5	33 000 I. E.	100	135	Regio tuberalis	16	32	Nur atretische Follikel	Degenerierte Corpora lutea	741	«	—
6	27 000 I. E.	60	183	R. prae + supraoptica; grosser Herd	27	24	Frühe Follikel grösstenteils atretisch	Degenerierte Corpus luteum-Reste	591	«	Letzte 5. Tage konst. Östrus
7	27 000 I. E.	60	180	Regio supraoptica u. tuberalis (sehr grosser Herd)	30	29	«	«	2400	«	Letzte 7 Tage konst. Östrus
8	27 000 I. E.	60	140	Regio prae + supraoptica	48	10	«	Keine Corpora lutea	2525	Hohes Epithel, weite Drüsenschläuche, verdünnte Wand	Letzte 8 Tage konst. Östrus
9	17 000 I. E.	43	125	Regio supraoptica u. tuberalis	40	19	«	Regressive Corpora lutea	2815	Stark ausgeweitete verdünnte Wand, weite Drüsenschläuche	Letzte 13 Tage konst. Östrus
10	27 000 I. E.	60	125	R. prae + supraoptica u. tuberalis; Area paraventricularis lädiert	23	46	Frühe und mittelreife, zum Teil atretische Follikel	Normale funktionstüchtige Corpora lutea	513	Gewundene Drüsenschläuche	Während der letzten 18 Tage 2 × Östrus (1 Tag u. 2 Tage), sonst konst. Diöstrus

\*Die Angaben beziehen sich auf die jüngste Corpus luteum-»Generation«







Gruppen 2 und 3 lediglich auf Grund feinerer lokalisatorischer Unterschiede als unstatthaft und als Ergebnis subjektiver Urteilsbildung betrachten, können doch zwei positive Befunde, die vom Gesichtspunkt unserer Kenntnisse über die Rückwirkung des Östrogens auf die Hypophysenfunktion ganz absurd anmuten, nicht als bedeutungslos abgewiesen werden.) Wie aus Abb. 2/b ersichtlich, ent-

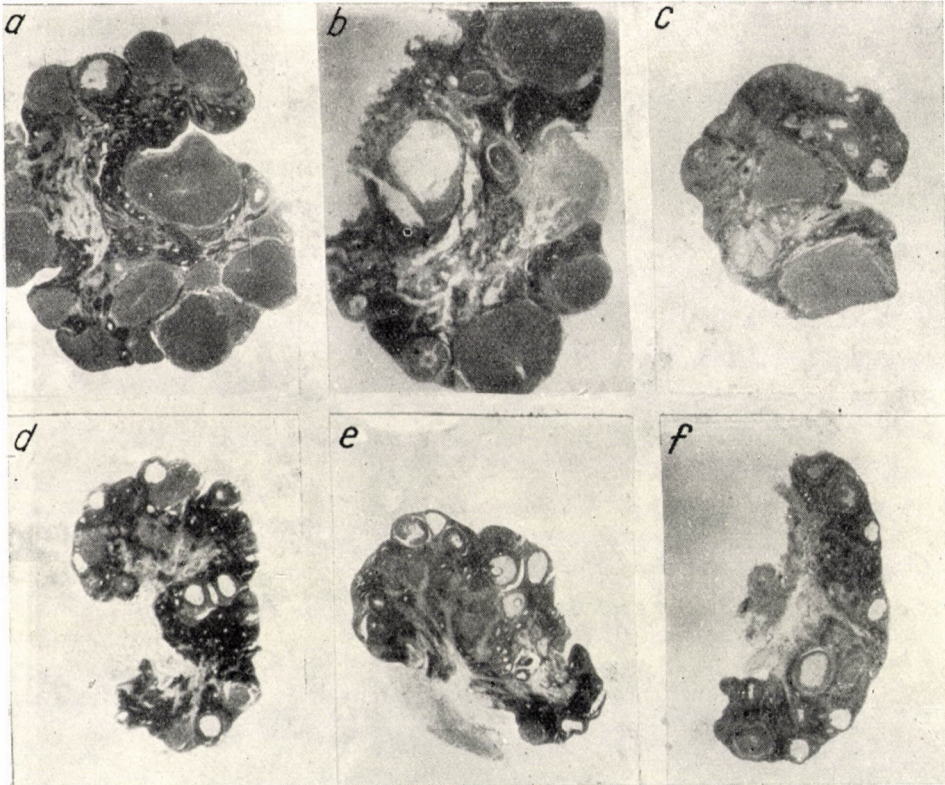


Abb. 2. Albinoratte: Ovarien; Gefrierschnitte; Schnittdicke, Färbung und Vergrößerung wie bei Abb. 1.

a) Normalkontrolle wie auf Abb. 1.

b) Beiderseitige hypothalamische Läsionsherde in der Umgebung des Nucleus paraventricularis + Östrogenbehandlung (Serie e, Nr. 3). Frühreife Follikel; 30–53 Stunden alte Corpora lutea

c) Beiderseitige hypothalamische Läsionsherde in der Umgebung des Nucleus paraventricularis + Östrogenbehandlung (Serie e, Nr. 10). Früh- und mittelreife, zum Teil atretische Follikel; 2 normale funktionstüchtige Corpora lutea

d), e), f) Normaltiere mit Östrogenbehandlung (Serie d, Nr. 5, 6, 10); sehr wenige normale Follikel früher Reifungsstadien, viele in frühen Reifungsstadien atretisierte Follikel; degenerierte Corpus luteum-Reste oder keine Corpora lutea

halten die Ovarien von Nr. 3 trotz Verabreichung von 17 000 I. E. Östradiol (im Verlaufe von 70 Tagen) neben persistierenden in frischer Luteinisation begriffene (35–50 Stunden alte) Corpora lutea. Ähnlich behandelte Tiere der



Serie d zeigen nur degenerierte Reste. Noch viel eindrucksvoller ist der Befund von Nr. 10, wo trotz innerhalb 60 Tagen verabreichter 27 000 I. E. Östradiol im Eierstock (Abb. 2/c) zwei normale Corpora lutea zu beobachten waren, deren Funktionstüchtigkeit durch die gewundenen Drüsenschläuche des Uterus sowie durch die Tatsache erwiesen wird, dass bei diesem Tiere während einer fortlaufenden Beobachtungsdauer von 18 Tagen nur zweimal für einen bzw. für zwei Tage ein Östrusabstrich, sonst ein konstanter Diöstrus beobachtet werden konnte. Die im Eierstock befindlichen Corpora lutea konnten also die ungeheure tägliche Dosis von 600 I. E. Östradiol kompensieren und eine Verhornung des Vaginalepithels verhindern.

Ein Vergleich dieser Serie mit den Ergebnissen der Serie d zeigt, dass während bei normalen Tieren infolge der durch das im Überfluss verabreichte Östrogen gehemmten Sekretion von FSH die Reifung von Follikeln und deswegen auch die Ausbildung von Corpora lutea unterbleibt, bei Tieren mit Läsionen des Paraventricularisgebietes bei gleicher Dosis die Follikelreifung und Ausbildung von Corpora lutea erhalten bleiben kann.

#### IV. Besprechung der Befunde

Aus den experimentellen Untersuchungen zahlreicher Autoren geht es klar hervor, dass ein gewisser Östrogen-Blutspiegel die FSH-Sekretion der Hypophyse hemmt und zugleich jene von LH auslöst. Über eine Hemmungswirkung des Progesteron-Blutspiegels auf die LH-Sekretion des Vorderlappens sind die Meinungen geteilt. Es scheinen jedoch die neueren Arbeiten von *Lipschutz* und Mitarbeitern [26] frühere bejahende Angaben anderer Autoren [6, 7, 33, 34] weitgehend zu unterstützen. In Kenntnis dieser grundlegenden Gesetzmässigkeiten der Hypophysen-Ovarien-Korrelation sind die Folgen einer Replantation des Eierstockes in die Milz kastrierter Ratten und ihre Bedeutung für die Beurteilung der veränderten gonadotropen Funktion der Hypophyse verständlich. Das durch die in der Milz befindlichen Ovarien produzierte Östrogen wird durch die Leber, — wie aus den grundlegenden Arbeiten von *Biskind* [5], *Segaloff* [32], *Lipschutz* und Mitarbeitern [3, 24] bekannt — inaktiviert. In Ermangelung von in den allgemeinen Kreislauf gelangendem Östrogen, das normalerweise zur Hypophyse gelangt und dessen FSH-Produktion hemmt, wird dasselbe in erhöhter Menge und kontinuierlich sezerniert. Hierauf deuten die in den replantierten Ovarien stets zahlreichen, in verschiedensten Reifungsstadien befindlichen Follikel. Neben reifen Follikeln gleichzeitig nachweisbare junge, in Organisation begriffene und persistierende funktionstüchtige Corpora lutea deuten auf die gleichzeitige Sekretion der luteinisierenden und luteotropischen Faktoren des Vorderlappens.

Im Zusammenhang mit dieser Auffassung erheben sich zwei Fragen. Vor allem ist es, falls Östrogen durch die Leber quantitativ inaktiviert werden



sollte, fraglich, was im Vorderlappen die zur Luteinisation unbedingt nötige LH-Sekretion auslöst. Wie darauf auch die Untersuchungen von *Bernstorff* [4] hindeuten, ist es keineswegs gewiss, dass die Leber durch den Portalkreislauf zugeführtes Östrogen vollkommen inaktiviert. Andererseits ist nach *Smith* [35, 36] das *Westerfeld-Lacton*, ein synthetisches Oxydationsprodukt des kristallinen Östrogens, bezüglich LH-Sekretion auslösender Wirkung auf die Hypophyse viel wirksamer als Östrogen selbst. Diese Beobachtungen legen den Gedanken nahe, dass auch normalerweise weniger Östrogen selbst als ein durch in der Leber erfolgte Inaktivierung entstandenes Oxydationsprodukt für die Auslösung der LH-Sekretion des Vorderlappens verantwortlich sei. In dem Falle wäre es ohne weiteres verständlich, dass durch in die Milz replantierte Ovarien von Kastraten produziertes Östrogen, in der Leber infolge Oxydation inaktiviert, seine Hemmungswirkung auf die FSH-Sekretion nicht, dagegen seine LH-Sekretion auslösende Wirkung beibehält.

Eine andere Frage ist, warum das sezernierte LH die funktionierenden Corpora lutea nicht destruiert, wo doch allgemein bekannt ist, dass auch beim normalen Zyklus das LH, das die Ovulation und die Luteinisation der gesprungenen Follikel auslöst, zugleich auch eine Regression der Corpora lutea des vorhergehenden Zyklus hervorruft. Auch können die Corpora lutea der Schwangerschaft und Pseudoschwangerschaft durch eine am 5. Tage der Schwangerschaft verabreichte einzelne Dosis von LH zur Rückbildung gebracht werden (*Everett*, [9]; *Greep*, [17]). Eine Erklärung dieser Frage bringt die Beobachtung von *Everett* [9], dass eine grössere Menge von Luteotrophin die destruiende Wirkung von LH auf die Corpora lutea zu hemmen vermag. Bei den in die Milz implantierten Ovarien deuten die für Wochen funktionstüchtig persistierenden Corpora lutea gerade auf eine wahrscheinlich erhöhte und konstante Sekretion von Luteotrophin, wie dies vor allem *Achilles* und *Sturgis* [1] hervorheben. Auch *Astwood* [2] zeigte, dass am hypophysektomierten Tiere die vor der Hypophysektomie ausgebildeten Corpora lutea mittels täglicher Gaben von LH nicht zur Rückbildung gezwungen werden können, wenn gleichzeitig eine entsprechende Menge von Luteotrophin eingeführt wird. Eine erhöhte Sekretion von luteotrophischem Faktor wäre aus dem infolge Inaktivierung durch die Leber eingetretenen Mangel einer Rückwirkung von Progesteron auf den Vorderlappen zu erklären. Dass Progesteron durch die Leber inaktiviert wird, geht aus den Untersuchungen von *Lipschutz* [26] und *Achilles* und *Sturgis* [1] hervor. Hierauf deutet auch der Nachweis von Pregnandiol in der menschlichen Galle durch *Rogers* und *McLellan* [28].

Die Gewebsveränderungen in die Milz von Kastraten replantierter Ovarien zeigen, dass in Ermangelung einer Rückwirkung der ovariellen Hormone auf den Vorderlappen — dem Kastrationseffekt entsprechend — dieser seine gonadotropen Hormone in erhöhten Mengen abgibt. — Das gleiche zeigen aber auch die Ovarien von Tieren mit Läsionen (Serie c.) im Gebiet des Nucleus paraventricularis. In den Tieren Nr. 2, 3, 4, 5, 6 und 10 enthielten die Ovarien neben frischen



und persistierenden Corpora lutea von übernormaler Grösse zahlreiche vollkommen reife Follikel, was auf eine gleichzeitige Sekretion von LH, des luteotropen Faktors und FSH hindeutet. Dies kann, ebenso wie im Falle der Transplantation in die Milz nur dadurch erklärt werden, dass die Rückwirkung der ovariellen Hormone auf den Vorderlappen verhindert ist. Unter den vorliegenden Versuchsbedingungen muss dieser Schluss zur Annahme führen, dass die ovariellen Hormone ihre Rückwirkung nicht unmittelbar, sondern unter Vermittlung (oder wenigstens Beihilfe) eines nervösen Mechanismus auf die gonadotrophe Funktion der Hypophyse ausüben. Für die Existenz eines solchen Mechanismus sprechen bezüglich der Zusammenhänge zwischen Östrogen-Rückwirkung — LH-Sekretion-Auslösung die schon eingangs erwähnten Untersuchungen von *Everett* und Mitarbeitern [29, 30, 31, 11, 10]. Über die Natur dieses Mechanismus lässt sich auf Grund dieser Experimente vorläufig nichts Genaueres aussagen, als dass die Rückwirkung der ovariellen Hormone auf den Vorderlappen an das Intaktsein der näheren Umgebung des Nucleus paraventricularis gebunden ist. Es lässt sich neben anderen Möglichkeiten auch daran denken, dass es in diesem Gebiete selbst (oder irgendwo sonst im Nervensystem) spezifische, für ovarielle Hormone empfindliche rezeptorische Elemente gibt, die dann von diesem Gebiete aus (oder durch dieses Gebiet durchlaufend) auf dem Wege einer »nervösen Rückmeldung« die gonadotrophe Funktion des Vorderlappens zu hemmen vermögen. Freilich kann auch angenommen werden, dass die Rückwirkung der ovariellen Hormone auf den Vorderlappen unmittelbar erfolgt, jedoch nur im Beisein eines neuralen hypothalamischen Mechanismus wirksam ist. — Der Enderfolg der Versuchsserien b und c auf die Ovarien ist also im Prinzip der gleiche. Der Unterschied ist lediglich der, dass bei Transplantation von Ovarien in die Milz die Rückwirkung auf die Hypophyse durch Inaktivierung der Hormone in der Leber, bei vorderen Hypothalamusläsionen durch Ausschaltung eines zur Rückwirkung nötigen nervösen Mechanismus verhindert ist.

Bei den Tieren Nr. 2, 3, 4, 5, 6 und 10 (Serie c) kann jedoch offenbar die Rückwirkung des Blutspiegels an ovariellen Hormonen nicht vollkommen verhindert, sondern lediglich — je nach Lokalisation der Läsionen — in höherem oder geringerem Masse gehemmt worden sein. Dieser Schluss folgt dringend aus der schon im vorhergehenden besprochenen Tatsache, dass im Falle einer vollkommenen Verhinderung der Rückwirkung von Östrogen auf den Vorderlappen nach einer Zeit kein LH durch denselben sezerniert werden dürfte, da die LH-Produktion der Hypophyse gerade durch eine gewisse Höhe des Östrogen-Blutspiegels ausgelöst wird. *Wäre es daher möglich, mittels geeignet lokalisierter Läsionen eine Rückwirkung des Östrogens auf den Vorderlappen vollkommen zu verhindern, so müsste in solchen Fällen das im Überfluss sezernierte FSH wohl reichlich Follikel zur Reifung bringen, Follikelsprung und Ausbildung von Corpora lutea müsste aber in Ermangelung von LH-Sekretion vollkommen fehlen.* Diesen theoretischen Erwägungen entsprechen zwei Tiere unserer Serie c vollkommen. Bei Nr. 1 und 9



waren neben zahlreichen nahezu reifen, reifen oder überreifen (zystischen) Follikeln in einem Falle (Nr. 1) nur degenerierte Reste, im anderen mit längerer Zeitdauer (Nr. 9) nicht einmal solche von Gelbkörpern zu beobachten. Letzteres zeigte zum Zeichen der konstanten, mittels Progesteron unausgeglichene Östrogenproduktion einen konstanten Östrus, ersteres Tier wurde nicht hierauf untersucht. Die Uteri zeigten an beiden Tieren mit Progesteron nicht kompensierte Östrogenwirkung, in einem Falle sogar der glandulär-zystischen Hyperplasie ähnliche Veränderungen.

Es gibt also nach Hypothalamusläsionen Krankheitsbilder, die infolge hohen Östrogen-Blutspiegels und schweren Mangels an Progesteron-Produktion zu glandulär-zystischen Hyperplasien der Uterusschleimhaut führen, wie dies *Dey* [8] zuerst am Meerschweinchen, wir selbst [13] am Kaninchen beobachteten. *Hillarp* beobachtete [21] unseren Fällen Nr. 1 und 9 (Serie c) weitgehend ähnliche Erscheinungen an Albinoratten nach verhältnismässig kleinen bilateralen Läsionen im Gebiet des Nucleus paraventricularis, die ebenfalls mit kontinuierlichem Östrus einhergingen. — *Hillarp* spricht von einem Zentrum, das speziell die LH-Sekretion des Vorderlappens kontrollieren soll. Die Annahme eines solchen LH-sekretorischen Zentrums kann jedoch die zwei ganz gegensätzlichen Symptomkomplexe nach so ähnlich lokalisierten Läsionen keineswegs erklären.

Mittels unserer Rückwirkungshypothese lassen sich beide Folgeerscheinungen zwanglos erklären. Als primäre Ursache der Veränderungen ist in beiden Fällen die erfolglose Rückwirkung des Östrogens auf den Vorderlappen anzunehmen, woraus eine ungehemmte und konstante Produktion von FSH, folglich kontinuierliche Follikelreifung erfolgt. Ist nun die Lokalisation und Ausbreitung der Herde derart, dass der demzufolge erhöhte Östrogenspiegel selbst zur Auslösung einer LH-Sekretion der Hypophyse nicht genügt, so entsteht das Bild der Tiere Nr. 1 und 9 von Serie c wo es durch verstärkte Follikelreifung und vollkommenen Mangel an Luteinisation sowie konstanten Östrus beherrscht wird. Ist dagegen die Rückwirkung des Östrogen-Blutspiegels wohl ungenügend, um die FSH-Sekretion zu hemmen, aber die Auslösung der LH- und Luteotrophin-Sekretion erhalten, so entsteht das andere Krankheitsbild mit gleichzeitig bestehenden gereiften Follikeln und frischen sowohl als persistierenden Corpora lutea. Die langdauernde Persistenz funktionstüchtiger Corpora lutea muss ebenso, wie im Falle der in die Milz implantierten Ovarien auf den Mangel einer Rückwirkung des Progesterons auf den Vorderlappen erklärt werden, als dessen Folge die Sekretion des luteotropen Faktors nicht wie normalerweise gehemmt wird. — Es muss also angenommen werden, dass ein hypothalamischer nervöser Mechanismus nicht nur zur Rückwirkung des Östrogens, sondern auch der des Progesterons auf die Hypophyse vorhanden sein muss.

Die theoretische Grundlage unserer zweiten Versuchsanordnung bildet die bekannte Tatsache, dass während längerer Zeitdauer verabreichtes Östrogen seine schwere Atrophie der Ovarien zur Folge hat. Neben schwer atrophischem



Follikelapparat sind auch keine Corpora lutea im Eierstock nachzuweisen. Infolge des grossen eingeführten Östrogenquantums ist an normalen Tieren die FSH-Sekretion fast vollständig gehemmt, weshalb es keine zur Reifung gelangten Follikel und deshalb auch bei unveränderter LH-Sekretion kein Gewebe im Eierstock gibt, das luteinisiert werden könnte. Ist unsere Hypothese von dem zur erfolgreichen Rückwirkung der ovariellen Hormone notwendigen nervösen Mechanismus richtig, so muss nach Läsionen im vorderen Hypothalamus erwartet werden, dass von aussen eingeführtes Östrogen keine atrophisierende Wirkung auf den Eierstock ausübt. Trotz der von uns angewandten äusserst grossen Dosen zeigten sich in zwei Fällen (Nr. 3 und 10, Serie e) funktionstüchtige Corpora lutea, was bei unverletzten Tieren nie zu beobachten war. Diese Versuchsserie (Serie e) ist allerdings weniger beweiskräftig als Serie c, da bei einer Reihe der Tiere die Läsionen nicht gut lokalisiert, oder zu gross und deshalb selbst eine ovarielle Atrophie hervorzurufen in der Lage waren. Die Tatsache jedoch, dass nach einer so langdauernden Östrogenbehandlung mit so hoher Dosierung bei Tieren mit Läsionsherden im Gebiet des Nucleus paraventricularis normale Follikelreifung und funktionstüchtige Corpora lutea nachweisbar sind, kann — wenn man die im endokrinologischen Schrifttum allgemein anerkannte Gesetzmässigkeit der FSH-Sekretion hemmenden Wirkung des Östrogens in Betracht zieht — nicht anders als mit der Annahme erklärt werden, dass *die in Frage stehenden Hirnverletzungen die hemmende Rückwirkung des Östrogens auf die FSH-Sekretion ausser Wirkung setzen.* — Es ist aus diesen Versuchen auch noch nicht ganz klar, ob geeignete Hirnläsionen unabhängig von der Höhe des Östrogenpiegels die Rückwirkung auf den Vorderlappen verhindern können (hierfür spräche Fall Nr. 10) oder ob Hypothalamusläsionen lediglich die Reizschwelle des Vorderlappens für die ovariellen Hormone erhöhen. Im letzteren Falle wäre die von uns verabreichte Menge Östrogen zu hoch, wodurch noch einige erfolglose Fälle zu erklären wären. Eine unter exakten Versuchsbedingungen ausgeführte Bearbeitung dieser Frage ist gegenwärtig im Gange.

#### Zusammenfassung

Beiderseitige Läsionsherde in unmittelbarer Umgebung der Nuclei paraventriculares (hervorgerufen mittels der stereotaktischen Methode von *Horsley—Clarke*) an geschlechtsreifen weiblichen Albinoratten verursachen an den Genitalien zwei verschiedene charakteristische Krankheitsbilder:

1. Bei einem Teil der Tiere sind in den Ovarien gleichzeitig zahlreiche gereifte oder nahezu reife Follikel und frische sowie persistierende, funktionstüchtige Corpora lutea von übernormaler Grösse vorzufinden. Die Tiere zeigen einen gestörten östrischen Zyklus mit vorwiegendem Diöstrus. — Bezüglich der Ovarien sind die histologischen Veränderungen praktisch identisch mit jenen, die an in die Milz kastrierter Ratten replantierten Ovarien infolge erhöhter gonadotropher Funktion der Hypophyse eintreten (und aus dem neueren Schrifttum bekannt sind), was also die in der Einleitung exponierte erste Voraussetzung unterstützt.

2. Bei einem anderen Teil der Tiere — die während des Lebens einen konstanten Östrus zeigen — finden sich zahlreiche gereifte und zystische Follikel; Follikelsprung und Luteinisation fehlen dagegen vollkommen. Die Uterusschleimhaut zeigt eine durch Mangel an Progesteronsekretion unausgeglichene, durch Östrogen hervorgerufene Hypertrophie. — Die Verschiedenheit



der beiden Folgeerscheinungstypen wird auf Grund unserer Arbeitshypothese dadurch erklärt, dass im ersten Falle die Rückwirkung der ovariellen Hormone nur teilweise, im zweiten Falle vollkommen verhindert ist.

3. Die zweite Voraussetzung unserer Einleitung wird durch die beiden Fälle unterstützt, bei denen trotz grosser Dosen von Östrogen im Eierstock von Tieren mit entsprechend lokalisierten Hypothalamusläsionen Follikelreifung und funktionstüchtige Corpora lutea nachzuweisen waren, was bei gleich behandelten Kontrollen niemals der Fall war. Auf Grund dieser Vorversuche kann angenommen werden, dass beiderseitige Herde in der Gegend des Nucleus paraventricularis die FSH-Sekretion hemmende Wirkung des Östrogens ausser Aktion setzen kann, welcher Effekt jedoch weiter exakterer Beweise bedarf.

4. Aus diesen Befunden wird der Schluss gezogen, dass bei der bekannten Rückwirkung der durch die Ovarien produzierten Hormone auf die gonadotropische Funktion der Hypophyse ein nervöser Mechanismus (eventuell nervöse Rückmeldung) nötig ist, dessen Funktion an das Intaktsein der Umgebung der Nuclei paraventriculares gebunden ist.

#### LITERATUR

1. Achilles, W. E., Sturgis, S. H.: (1951) The effect of the intrasplenic ovarian graft on pituitary gonadotropins. (*Endocrinology*, 49, 720.)
2. Astwood, E. R.: (1941) The regulation of corpus luteum function by hypophysial luteotrophin. (*Endocrinology*, 28, 309.)
3. Barahona, M., Bruzzone, S., Lipschutz, A.: (1950) On the control of follicular development in intrasplenic ovarian grafts by minute quantities of estrogen. (*Endocrinology*, 46, 407.)
4. Bernstorff, E. C.: (1951) Incomplete hepatic inactivation of hormone produced by the intrasplenically grafted ovary in the mouse. (*Endocrinology*, 40, 302.)
5. Biskind, M. S., Biskind, G. R.: (1942) Effect of vitamin B complex deficiency on inactivation of estrone in the liver. (*Endocrinology*, 31, 109.)
6. Dempsey, E. W.: (1937) Follicular growth rate and ovulation of the various experimental procedures in the guinea-pig. (*Am. J. Physiol.* 120, 126.)
7. Dempsey, E. W., Hertz, R., Young, W. C.: (1936) The experimental induction of estrus (sexual receptivity) in the normal and ovariectomized guinea-pig. (*Am. J. Physiol.* 116, 201.)
8. Dey, F. L.: (1941) Changes in ovaries and uteri in guinea-pigs with hypothalamic lesions. (*Am. J. Anat.* 69, 61.)
9. Everett, J. W.: (1947) Hormonal factors responsible for deposition of cholesterol in the corpus luteum of the rat. (*Endocrinology*, 41, 364.)
10. Everett, J. W., Sawyer, Ch. H.: (1950) A 24-hour periodicity in the »LH-release apparatus« of female rats, disclosed by barbiturate sedation. (*Endocrinology*, 46, 198.)
11. Everett, J. W., Sawyer, Ch. H., Markes, J. F.: (1949) A neurogenic timing factor in control of the ovulatory discharge of luteinizing hormone in the cyclic rat. (*Endocrinology*, 44, 234.)
12. Flerkó, B.: (1951) Einfluss experimenteller Hypothalamusläsionen auf das Eileiterepithel. (*Acta Morph. Hung.* I. 5.)
13. Flerkó, B.: (1953) Einfluss experimenteller Hypothalamusläsionen auf die Funktion des Sekretionsapparates im weiblichen Genitaltrakt. (*Acta Morph. Hung.* III, 65.)
14. Green, J. D.: (1947) Vessels and nerves in the hypophysial stalk and median eminence in man. (*Anat. Rec.* 97, 338.)
15. Green, J. D.: (1951) The comparative anatomy of the hypophysis with special reference to its blood supply and innervation. (*Am. J. Anat.* 88, 225.)
16. Green, J. D., Harris, W.: (1949) Observations of the hypophysio-portal vessels of the living rat. (*J. Physiol.* 108, 359.)
17. Greep, R. O.: (1938) The effect of gonadotropic hormones on the persisting corpora lutea in hypophysectomized rats. (*Endocrinology*, 24, 154.)
18. Greep, R. O., Barnett, R. J.: (1951) The effect of pituitary stalk-section on the reproductive organs of female rats. (*Endocrinology*, 49, 172.)
19. Harris, G. W.: (1947) The blood vessels of the rabbit's pituitary gland and the significance of the pars and zona tuberalis. (*J. Anat.* 81, 343.)
20. Harris, G. W.: (1950) Oestrous rhythm. Pseudopregnancy and pituitary stalk in the rat. (*J. Physiol.* 111, 347.)
21. Hjalp, N. A.: (1949) Studies on the localisation of hypothalamic centres controlling the gonadotrophic function of the hypophysis. (*Acta Endocrinol.* 2, 11.)
22. Hohlweg, W., Junkmann, K.: (1932) Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens. (*Klin. Wschr.* 321.)
23. Hohlweg, W.: (1936) Der Mechanismus der Wirkung von gonadotropen Substanzen auf das Ovar der infantilen Ratte. (*Klin. Wschr.* 1832.)
24. Iglesias, R., Lipschutz, A., Rojas, G.: (1950) Experiments with the local action of oestrogen on the intrasplenic ovarian graft. (*Endocrinology*, 46, 413.)
25. Lipschutz, A.: (1946) Study of the gonadotropic activity of the hypophysis in situ. (*Nature*, 157, 551.)
26. Mardones, E., Bruzzone, S., Iglesias, R., Lipschutz, A.: (1951) The non-concomitancy of the progestational and antiluteinizing actions of steroids. (*Endocrinology*, 49, 817.)
27. Nowakowski, H.: (1950) Zur Auslösung der Ovulation durch elektrische Reizung des Hypothalamus beim Kanin-



chen und ihre Beeinflussung durch Rückenmarkdurchschneidung (Acta Neuroveg. I, 13.) 28. Rogers J., McLellan F.: (1951) Isolation of pregnanediol from human bile after oral administration of progesterone. (J. Clin. Endocrin. 11, 246.) 29. Sawyer, Ch. H., Everett, J. W., Markee, J. E.: (1949) A neural factor in the mechanism by which estrogen induces the release of luteinizing hormone in the rat. (Endocrinology. 44, 218.) 30. Sawyer, Ch. H., Markee, J. E., Hollinshead, W. H.: (1947) Inhibition of ovulation in the rabbit by the adrenergic-blocking agent dibenamine. (Endocrinology. 41, 395.) 31. Sawyer, Ch. H., Markee, J. E. — Townsend, B. F.: (1949) Cholinergic and adrenergic components in the neurohumoral control of the release of LH in the rabbit. (Endocrinology. 44, 18.) 32. Segaloff, A., Segaloff, A.: (1944) The role of the vitamins of the B-complex in oestrogen metabolism. (Endocrinology. 34, 346.) 33. Selye, H.: (1939) The effects of progesterone on the mouse ovary as influenced by gestation. (Anat. Rec. 75, 59.) 34. Selye, H., Browne, J. S. L., Collip, J. B.: (1936) Effect of large doses of progesterone in the female rats. (Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 34, 472.) 35. Smith, O. W.: (1944) The pituitary responses of mature male rats to an oxidative inactivation product of estrone. (Endocrinology. 35, 146.) 36. Smith, O. W.: (1945) Further studies on pituitary responses to an oxidative inactivation product of estrone. (Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 59, 242.)

## К ВОПРОСУ О ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ГОНАДОТРОПНОЙ ФУНКЦИИ ГИПОФИЗА

Б. Флерко

Резюме

Двусторонние очаги повреждения, вызванные у половозрелых крыс-самок в непосредственной окружности nucleus paraventricularis с помощью стереотактического прибора Хорсли—Кларка (Horsley—Clarke) вели к возникновению двух разных картин болезни со стороны половых желез.

1. В яичниках некоторых животных кроме многочисленных зрелых или почти зрелых фолликулов одновременно наблюдалось наличие новообразованных, продолжающих функционировать желтых тел сверхнормальной величины. В цикле данных животных наблюдалось нарушение с преобладанием признаков диэстрального периода. Гистологические изменения в яичниках являлись практически тождественными с изменениями, возникающих в яичниках, пересаженных в селезенку кастрированных крыс, под действием повышенной гонадотропной активности гипофиза, описанной в современной литературе.

2. У других животных, у которых эстральный период оставался неизменным, при наличии многочисленных зрелых и кистообразно расширенных фолликулов, полностью отсутствовали овуляция и лутеинизация. В слизистой матки наблюдалась гипертрофия, вызванная действием эстрогена и компенсирована выделением прогестерона.

Двустороннее повреждение области nucleus paraventricularis подбугровой области защищает яичник против атрофизирующее действие больших доз эстрогена.

Из вышеизложенных наблюдений мы сделали вывод, что к осуществлению известного обратного действия гормонов, выделенных яичниками на гонадотропную функцию гипофиза, требуется нервный механизм (возможно в виде афферентных импульсов), который функционирует только при сохранении целостности окружности nucleus paraventricularis подбугровой области.

Разница в результатах, получаемых при повреждении данной области, объясняется тем, что в первом случае обратное действие гормонов яичников на гонадотропную функцию гипофиза затормозилось полностью, а во втором случае только частично.