Aus den Laboratorien der I. Frauenklinik Hofrat Schauta
in Wien.

Placenta, Fötus und Keimdrüse in ihrer Wirkung auf die Milchsekretion.

Von

Dr. B. Aschner und Dr. Chr. Grigoriu.

(Hierzu Tafel XXI.)

Nachdem zuerst Halban in besonders eingehender Weise auf klinischem Wege den Zusammenhang zwischen Placenta und der Funktion der weiblichen Brustdrüse dargetan hatte, befasste sich eine Reihe von Autoren nicht nur mit der klinischen, sondern auch mit der experimentellen Erforschung dieser Frage. Ohne zunächst auf genaue Details dieser Theorie einzugehen, wollen wir vorläufig nur darauf hinweisen, dass von den klinischen Beobachtern Mandl seinerzeit nicht der Placenta, sondern dem Fötus die milchauselösende Wirkung zugesprochen hat.

Von den experimentellen Untersuchern war es vor allem Starling gelungen, durch Einspritzung von Embryonenbrei bei jungfräulichen Kaninchen eine spärliche Kolostrumsekretion und eine histologisch nachweisbare geringe Hypertrophie der Brustdrüsen zu erzielen, während er durch Einverleibung von artgleicher Placentarsubstanz kein Resultat erhielt.

Zu demselben Ergebnis kamen in jüngster Zeit Biedl und Königstein, ebenso Foà.

Basch hingegen gelang es, bei solchen Tieren, die schon früher einmal Milch gehabt hatten, durch Einspritzung von wässrigem Placentarextrakt Milch zu erzeugen, bei virginalen Tieren hingegen im allgemeinen nicht, ausgenommen dann (ein Versuch an einem Hunde), als er zuvor die Ovarien eines anderen, graviden Hundes dem Versuchstier implantiert hatte.

Mit fötalem Material bekam er keine Milch.

Auf dem VIII. Internationalen Physiologenkongress in Wien, September 1910, haben ferner Lederer und Przibram über Ver-

suche an Ziegen berichtet, in welchen sie die momentane Steigerung der Milchsekretion bei schon laktierenden Ziegen nach intravenöser Einspritzung von Placentarextrakt zeigen konnten.

Da unsere eigenen Versuche damals schon weit vorgeschritten waren, konnten wir in der Diskussion zu diesem Vortrage schon die meisten unserer jetzigen Ergebnisse demonstrieren.

Unsere Absicht ging dahin, 1. die bisher existierenden einander vielfach widersprechenden Versuche auf ihre Stichhaltigkeit nachzuprüfen und 2. wenn möglich denjenigen Bestandteil der Placenta bzw. des Fötus oder der Ovarien, welcher die Milchsekretion anregt, ausfindig zu machen und seine chemische Natur näher zu bestimmen.

Wir begannen zunächst mit der Untersuchung der Placentarwirkung, da diese uns am aussichtsreichsten erschien. Die Versuche wurden an etwa 100 Meerschweinchen ausgeführt, einer Tiergattung, die sich wegen des für die Beobachtung günstigen anatomischen Verhaltens der nur in der Zweizahl vorhandenen Brustdrüsen ganz besonders dazu eignet. Einwirkungen auf die Brustdrüse, die sich z. B. bei Kaninchen auf eine ganze Reihe von Drüsen zu verteilen haben, können sich beim Meerschweinchen auf nur 2 Drüsen konzentrieren und deshalb stärker in Erscheinung treten.

Es stellte sich bald heraus, dass die Wirkung der injizierten Substanzen eine verschiedene war, je nachdem es sich um Tiere handelte, die schon eine Laktation durchgemacht hatten (Muttertiere), oder ob es virginalen Tiere waren.

Die Untersuchung an Muttertieren führte am frühesten zu positiven Resultaten: Spritzten wir nämlich solchen Muttertieren mehrmals menschlichen Placentarbrei unter die Rückenhaut (nicht in die Gegend der Mammae, wie dies aus unten näher zu bestimmenden Gründen fälschlich frühere Untersucher taten), so bekamen sie am 3. bis 4. Tage schon Kolostrum und am Ende der ersten Woche reichlich Milch. (Versuch 4—7.)

Dasselbe gelang mit dem wässerigen filtrierten Extrakt von Placenta. (Versuch 1—3.)

Bis hierher bildeten unsere Versuche nur eine Bestätigung der Experimente von Basch.

Wir bekamen aber bei Muttertieren auch Milch nach Injektion von alkoholischem Placentarextrakt und konnten so zeigen, dass das sekretionserregende Agens durch 24stündige Einwirkung von

Alkohol nicht zerstört wird, und ausserdem in die alkoholische Lösung übergeht. (Vers. 8—9.)

Verwendeten wir den aus wässrigem Extrakt durch Alkohol-fällung entstandenen Niederschlag zur Injektion, so bekamen wir gleichfalls Milch, (Vers. 10) während der gelöst bleibende Teil kein Resultat ergab. (Vers. 11.)

Einstündiges Erhitzen des wässrigen Extraktes oder Breies auf 50°, (Vers. 12) ja sogar Aufkochen desselben während 10 Minuten verhinderte die Wirkung nicht. (Vers. 13—18.)

Angesichts dieser überraschenden Resultate mussten wir uns die Frage vorlegen, ob wir hier nicht die Allgemeinwirkung von nicht spezifischen Abbauprodukten des Körpers wie Cholesterin und Lecithin, Cholin (Löslichkeit in Alkohol), oder von Fermenten (teilweise Fällbarkeit durch Alkohol aus wässrigen Lösungen), oder endlich von Eiweisspaltungsprodukten (Hitzebeständigkeit), welche Leukocytose erzeugen, also der Gruppe der Lymphagoga angehören, vor uns haben.

Daraufhin angestellte Versuche mit reinem Cholesterin, Lecithin, Cholin und glykocholsaurem Natrum fielen negativ aus. (Vers. 19—23.)

Als Beispiel eines Fermentes wurde Trypsin gewählt; dasselbe musste intraperitoneal injiziert werden, da es subkutan durch seine verdauende Wirkung tötliche Nekrosen verursachte. Es gelang aber schliesslich auch damit einmal Milch zu erzielen, jedoch wie wir glauben auf indirektem Wege (siehe unten.) (Vers. 24—30.)

Als Beispiel für ein Leukostimulans nahmen wir eine 2 proz. Lösung von Nukleinsäure, nach deren Anwendung in wenigen Tagen Milch auftrat, (Vers. 31—35) ebenso mit Pepton (Witte), welches ebenfalls ein starkes Lymphagogum darstellt. (Vers. 36.)

Auch die Wirkung des Trypsins auf die Milchsekretion erklären wir uns so, dass es lokale Entzündung mit Temperatursteigerung und allgemeiner Leukocytose erzeugt.

Wir kamen demnach zu dem Schlusse, dass bei milchfreien Tieren, die früher einmal Milch gehabt hatten, ein starkes Leukostimulans id est Lymphagogum genügt, um wieder Milch auftreten zu lassen. Bis zu einem gewissen Grade kommt dieser Vorstellung die Tatsache zur Hilfe, dass ja die von stillenden Frauen mit mehr oder minder Erfolg verwendeten Laktagoga eigentlich auch nichts anderes sind als den Lymphstrom beschleunigende Substanzen, also Lymphagoga.

Nach Pilocarpin, welches bekanntlich die meisten Drüsen und

besonders die Hautdrüsen zur Sekretion anregt, nach den Untersuchungen von Eckhardt auch eine bereits bestehende Milchsekretion zu steigern imstande ist, bekamen wir bei gegenwärtig milchfreien Muttertieren keine Milch. (Vers. 37—38.)

Mit dem antagonistisch wirkenden Adrenalin und mit Mitteln, welche Leukopenie erzeugen (Lipoide), war der Erfolg schon von vornherein nicht zu erwarten.

Mit Rücksicht auf die milchauslösende Wirkung der verschiedensten körperfremden Substanzen bei Muttertieren, brauchte die diesbezügliche Wirkung der Placenta also keine spezifische zu sein.

Anders verhält es sich beim vaginalen Tier.

Hier, wo wir noch vollkommen unentwickelte Brustdrüsen vor uns hatten, fielen alle Versuche, mit nicht spezifischen Mitteln Milchsekretion zu erzeugen, negativ aus. (Vers. 29, 30, 35, 38, 42.)

Dagegen gelang es uns, im Gegensatz zu allen bisherigen Autoren (ohne vorherige Einwirkung von Ovarialsubstanz — Basch), durch Einspritzung von Placentarbrei bei vaginalen Meer-schweinchen reichliche Milchsekretion hervorzurufen. Wir konnten ein solches Tier schon in der erwähnten Diskussion auf dem letzten Physiologenkongress demonstrieren. (Vers. 44, 45—55.)

Das betreffende Tier hatte 10 Tage vorher kleine, kaum tastbare Brustdrüsen gehabt, und die Brustwarzen waren nur 2 bis 3 mm lang. Durch tägliche Einspritzung von Placentarbrei jedoch wuchsen die Mammae zusehends. (Vgl. Taf. XXI, Fig. 1 u. 2.)

Wir vermieden dabei sorgfältig alles überflüssige Drücken an denselben, obwohl wir in Kontrollversuchen uns überzeugt hatten, dass durch blosses Ausdrücken ebensowenig wie durch Kochsalz-infusionen unter die Rückenhaut oder in die Brustdrüsengegend weder bei Muttertieren, noch bei vaginalen Tieren Milchsekretion erzeugt werden könne. (Vers. 39—43.)

Am 4. bis 5. Tage der Behandlung entleerten sich auf Druck einige Tröpfchen wasserklarer Flüssigkeit aus den Brustdrüsen, die in den nächsten zwei Tagen schon leicht getrübt waren. Am 10. Tage waren die Warzen stark erigiert und auf Druck entleerte sich Milch im Strahle.

Die Injektion von filtrierten wässerigen Placentarextrakten führt, wenn auch bedeutend langsamer, so doch zu demselben Ziele. (Vers. 56.)

Die übrigen Arten von Placentarextrakten, also die alkoholischen Extrakte und der aus wässrigem Extrakt mit Alkohol

gefällte Niederschlag, führen gleichwie der auf 100° erhitze wässrige Extrakt zu leichter Anschwellung der Brustdrüsen infolge Hyperämie derselben und zur Ausscheidung von reichlichen wässrigen, manchmal sogar leicht getrübten Sekreten. (Vers. 57—63.)

Besonders eingehend wurde der analog dem Starlingschen Pankreassekretin durch Auskochen von Placentabrei hergestellte Extrakt auf seine Wirkungen untersucht.

Es wäre ja sicher für die chemische Charakterisierung des die Milchsekretion anregenden Körpers sehr günstig, wenn man denselben in einen Organdekokt in noch wirksamer Form hineinbekommen könnte. Man hätte dann eine von Eiweiss und Ferment befreite Lösung vor sich, die das nach Art des Adrenalins hitzebeständige Hormon enthalten müsste. Eine weitere Trennung zum Zwecke der näheren Analyse wäre dann etwa durch Extrahieren mit Alkohol und Aether oder fraktionierte Ausfällung mit Ammonsulfat usw. sehr leicht durchführbar. Aber leider müssen wir nach unseren Versuchen feststellen, dass die Wirkung eines auf diese Weise hergestellten „Placentarsekretins“ keine Milchsekretion bei virginalen Tieren zu erzeugen imstande ist, sondern im besten Fall nur zu spärlicher Kolostrumsekretion ohne jede Brustdrüsenhypertrophie führt, ein Verhalten, das durchaus keine spezifische, für Placenta charakteristische Wirkung darstellt. Es wird ja auch in neuerer Zeit an der Spezifität des Starlingschen Pankreassekretins gezweifelt, denn es ist trotz der relativen Hitzebeständigkeit eines sehr bekannten Hormons, des Adrenalins, im allgemeinen überhaupt sehr schwer anzunehmen, dass Kochextrakte von Organen noch ihre Spezifität in biologisch wirksamer Weise behalten können. Vielmehr dürfte die Wirkung aller dieser Dekokte, die ja der Hauptsache nach wässrige Lösungen von Extraktivstoffen, Aminosäuren, Salzen usw. repräsentieren, im wesentlichen eine lymphagoge Wirkung sein und im Gefolge davon auch zugleich mit der Beschleunigung des Lymphstromes die sekretorischen Vorgänge in den Drüsen anregen.

Starling selbst hat in seinen Untersuchungen über das Brustdrüsenhormon auch solche Kochextrakte von Föten verwendet und damit Kolostrumsekretion bekommen, die er für eine spezifische Wirkung hält. Wie in unseren Untersuchungen aber auch des weiteren noch ausgeführt werden soll, bedarf es zur Erzeugung von Kolostrumsekretion nicht erst einer spezifischen Hormonwirkung.

Wir haben also bisher gesehen, dass bei nicht laktierenden Muttertieren jedes Lymphagogum imstande ist, Milchsekretion zu erzeugen. Beim virginalen Tier wird durch Placentarbrei und filtrierten wässerigen Placentarextrakt Milchsekretion, durch die anderen erwähnten Placentarextrakte (in nicht spezifischer Weise) leichte Anschwellung und Hyperämie der Brustdrüsen sowie Kolostrumsekretion erzeugt.

Unsere nun folgenden Versuche mit Injektion von Fötalbrei sollten der von Mandl auf klinischem Wege, von Kreidl und Mandl auch experimentell erhärteten These nähertreten, dass nicht die Placenta sondern der Fötus die Quelle der Milchsekretion sei.

Ferner sollte diese Serie von Versuchen eine Ergänzung der Befunde von Starling, Biedl und Königstein, Foà und Basch bilden, von denen letzterer negative Resultate mit fötalem Material erhielt. Von den ersteren Autoren hatte bekanntlich Starling bei virginalen Tieren mit Einspritzung von Fötalextrakt schwach positive Resultate, bestehend in histologisch nachweisbarer geringer Brustdrüsenhypertrophie und in Kolostrumsekretion, niemals aber in wirklicher Milchsekretion, Ergebnisse, die wohl bezüglich der Hypertrophie, nicht aber bezüglich der Kolostrumsekretion spezifisch zu sein brauchten.

Starling selbst gibt ja auch am Schlusse seiner Arbeit zu, dass er wegen Mangels an Material die Untersuchung nicht erschöpfend durchführen konnte, und bezeichnet die aus der relativ geringen Zahl gelungenen Versuche sich ergebenden Schlussfolgerungen als durchaus nicht zwingend dafür, dass der Fötus allein die Reizkörper zur Anregung der Milchsekretion produziere. Merkwürdigerweise schrieben die späteren Untersucher ihm diese Schlussfolgerung zugunsten des Fötus zu, und es wurde dadurch die Richtung der weiteren Versuche in einseitiger Weise beeinflusst.

So haben Biedl und Königstein von vornherein ihr Hauptaugenmerk auf die Wirkung der fötalen Reizstoffe gerichtet. Sie erhielten durch Einverleibung solcher bei virginalen Tieren eigentlich niemals wirkliche Milchsekretion, sondern nur Kolostrumsekretion und histologisch nachweisbare geringe Wucherung der Drüsensubstanz.

Nach unseren Erfahrungen glauben wir sagen zu dürfen, dass nebst dem Umstand, dass Meerschweinchen sich zu diesen Versuchen besonders gut zu eignen scheinen, die Art der Einverleibung

in den Versuchen von Biedl und Königstein Schuld daran war, dass ihre Resultate keine ausgesprochenen gewesen sind.

Um nämlich die natürlichen Verhältnisse der Resorption von fötalem Material durch das Muttertier nachzuahmen, beabsichtigten die beiden Autoren ein Depot von Embryonalsubstanz dem mütterlichen Körper einzuverleiben, welches Depot kontinuierlich und allmählich resorbiert werden sollte. Sie implantierten zu diesem Zwecke ganze Föten, auch solche von beträchtlicher Grösse, durch einfaches Versenken in die Bauchhöhle der vaginalen Versuchstiere (Kaninchen). Wie die Autoren selbst zugeben, war diese Art der Einverleibung keine befriedigende, denn es fand dabei eine Resorption nur in höchst geringem Ausmasse statt; vielmehr trat eher die Tendenz zur Abkapselung der implantierten Substanz hervor. Die Beeinflussung der vaginalen Brustdrüse war daher auch eine sehr geringe. Wirkliche mit freiem Auge sichtbare Milchsekretion hatten sie nämlich niemals zu verzeichnen. Ein solches Depot lässt sich nach unserer Erfahrung viel wirksamer durch aseptische, subkutane oder intraperitoneale Einspritzung von Embryonenbrei erreichen, denn ein solcher Organbrei wird einerseits nicht so rasch resorbiert wie ein filtrierter wässriger Extrakt und kann daher konform den natürlichen Verhältnissen kontinuierliche Wirkung entfalten, andererseits gestattet der hohe Grad von Zerkleinerung des Materials eine ungleich ausgiebigere Resorption, als dies bei Implantation der ganzen Embryonalkörper der Fall ist. Ausserdem injizierten wir meist täglich oder jeden zweiten Tag, was auch die Wirkung gegenüber anderen Versuchen, in welchen oft in wochenlangen Intervallen injiziert wurde, gesteigert haben mag. Subkutane Injektionen werden bei grösserer Häufigkeit und längerer Dauer weitaus besser vertragen als intraperitoneale Injektionen.

Wir verwendeten sowohl menschlichen Fötalbrei als auch filtrierten wässrigen Extrakt davon und bekamen auf beide Arten bei vaginalen Tieren nach 8—14tägiger Behandlungsdauer reichliche Milchsekretion. Die Milch wurde auch durch mikroskopische Untersuchung als solche identifiziert. Eine Ausbildung von Drüsenacinis lässt sich in diesem Falle ebenso wie nach Anwendung von Placentarbrei histologisch nachweisen. (Vers. 65—67.)

Es ist somit zumindest für das Tierexperiment einwandfrei bewiesen, dass Placenta und Fötus in gleicher Weise die Milchsekretion auslösen können.

Auch klinisch lässt sich nach unserer Meinung diese Trennung

zu ausschliesslichen Gunsten des einen oder des anderen kaum aufrechterhalten; denn so überaus eingehend und überzeugend Halban auch nachgewiesen hat, dass die Placenta als solche die Milchsekretion auslösen kann, ebensowenig zwingend ist sein Beweis, dass der Fötus als Quelle der Milchsekretion ausgeschlossen werden kann.

Es dürfte demnach dem Tatsächlichen am besten entsprechen, nicht die Placenta oder den Fötus getrennt, sondern das Ei als Ganzes als Quelle der Milchsekretion anzusprechen, ein Standpunkt, den Hildebrandt und Schauta seit jeher vertreten haben. Man müsste also in Erweiterung der Halbanschen Theorie sagen, dass das Ei als Ganzes protektiv assimilierend die Brustdrüse zum Wachstum während der Gravidität anregt, solange es im mütterlichen Körper lebt und dass erst der funktionelle Ausfall des Eies den dissimilatorisch-sezernierenden Reiz auf die Brustdrüse entstehen lässt.

Durch die Arbeiten von Hegar, Kehler, Knauer, Halban, Foges, Cramer u. a. wurde ferner der protektive Einfluss des Ovariums auf die Brustdrüse (gleichwie auf die übrigen sekundären Geschlechtscharaktere) klinisch und experimentell festgestellt, derart, dass nur bei Anwesenheit von funktionsfähigen Ovarien die Brustdrüse ihre normale Entwicklung bei virginalen Individuen nehmen kann.

Im einzelnen hat Halban sehr eingehend dargelegt, dass der wachstumsanregende resp. Hyperämie erzeugende Impuls für die Mamma zur Zeit der Pubertät und Menstruation vom Ovarium ausgeht. Doch auch während des Wachstums der Brustdrüsen in der Gravidität könnte man an eine protektive Funktion des Ovariums mit einer gewissen Berechtigung denken, zumindest für die allererste Zeit, während welcher das Ei selbst noch unter dem Schutze des Ovariums steht und zu seiner Nidation desselben bedarf. In seltenen Fällen wird auch Milchsekretion bei virginalen Individuen zur Zeit der Menstruation, also unter dem Einfluss der Ovarialsubstanzen beschrieben (Scanzoni, Gauthier).

Dass die Tätigkeit des Ovariums und der Placenta auch sonst vielfach eine gleichsinnige ist, dafür finden sich ja zahlreiche Hinweise; der wichtigste davon dürfte wohl sein, dass sowohl die Placenta als auch das Ovarium hyperämisierend auf das Genitale und auf die Mamma wirkt, eine Tatsache, die klinisch besonders von Halban postuliert wurde. Dass man auch experimentell durch künstliche Einverleibung von Placenta- oder Ovarialsubstanz starke

Hyperämie der Mamma und insbesondere des Genitales bei vaginalen Tieren hervorrufen könne, wurde im Verlaufe der vorliegenden Untersuchungen gezeigt. Des genaueren soll diese Detailfrage in einer besonderen Arbeit besprochen werden.

Im Rahmen dieses Themas bleibend mussten wir uns die Frage vorlegen, ob mit Rücksicht auf die eben angedeuteten weitgehenden biologisch-chemischen und funktionellen Analogien zwischen Placenta und Ovarium Injektionen von Ovarialextrakt imstande seien, virginale Brustdrüsen zum Wachstum und zur Sekretion anzuregen.

Wir verwendeten zu diesem Zweck frisch bereitete wässrige Extrakte von Rinderovarien. Die Herstellung derselben war folgende: Die Ovarien wurden frisch aus dem Schlachthaus bezogen, von den Anhangsgebilden befreit und gereinigt, dann wurden sie in der Mitte durchschnitten und die sehr häufig vorhandenen meist über haselnussgrossen Corpora lutea ausgeschält; letztere wurden dann separat verwendet. Die Ovarien selbst wurden nun mit dem Wiegemesser zerkleinert und dann mit der vierfachen Menge destillierten Wassers versetzt. Nach 24 stündigem Stehen im Eisschrank wurde der so erhaltene wässrige Extrakt filtriert und subkutan injiziert. Es gelang damit in allen Fällen bei vaginalen Tieren deutliche Hyperämie, manchmal auch Hämorrhagie der Brustdrüsen (Taf. XXI, Fig. 3) und Sekretion von Kolostrum, in einem Falle sogar wirkliche Milchsekretion und histologisch nachweisbare Hypertrophie der Brustdrüsen zu erzeugen. (Vers. 68—74.)

Dass nicht bei allen Tieren die Ovarialinjektion zu wirklicher Milchsekretion führte, hat darin seinen Grund, dass die verwendeten Präparate vielleicht nicht immer gleich stark wirksam waren. Auch die Widerstandskraft der Tiere gegen die immerhin sich geltend machende Giftwirkung des injizierten artfremden Eiweisses, war nicht immer die gleiche. Manche Tiere (das gilt übrigens für alle unsere Versuche mit Organpräparaten) erlagen schon nach einer bis mehreren Injektionen; manche wieder vertrugen die tägliche Einspritzung mehrere Wochen hindurch.

Von ähnlichen Gesichtspunkten geleitet unternahmen wir Versuche mit den in gleicher Weise hergestellten Extrakten von Corpora luteum der Kuh.

Bekanntlich wird ja von einem Teil der Autoren, insbesondere von L. Fränkel das Corpus luteum (menstruationis und graviditatis) als Drüse mit innerer Sekretion aufgefasst, welche die Aufgabe

hat, die Menstruation herbeizuführen und auch bei der Laktation eine bedeutende Rolle zu spielen.

Im Gegensatz dazu vertritt eine andere Gruppe von Forschern (Skrobansky, Sandes, Prénant, Loeb) die Ansicht, dass das Corpus luteum die Menstruation hemme (Eintreten der Menstruation nach Entfernung des Corpus luteum beim Rinde durch die Tierzüchter, beim Menschen nach Ovariectomie).

In unseren Experimenten bekamen wir durch Einspritzung von Corpus luteum-Brei oder -Extrakt bei vaginalen Tieren geringe Hyperämie und Kolostrumsekretion, die aber weit hinter dem mit Ovarium erzielten Effekt zurückbleibt. Zu wirklicher Milchsekretion kam es dabei niemals. (Vers. 76—83.)

Der Ausfall dieser Versuche mit Corpus luteum würde also eher gegen die Fränkelsche und für die Loebische Theorie der Corpus luteum-Funktion sprechen, in dem Sinne, dass das Corpus luteum nicht derjenige Teil des Ovariums ist, der die positiv menstruations- und hyperämiebefördernden Eigenschaften vertritt, sondern eher das hemmende Prinzip darstellt.

Analog wie die Hyperämie- und Kolostrumsekretion, welche durch Sekretin und eiweissartige Substanzen überhaupt hervorgerufen wird, dürfen wir auch die mit Corpus luteum bewirkten geringgradigen Veränderungen der Brustdrüsen nicht als spezifische bezeichnen.

Die mit Ovarialinjektionen erzielten Resultate führen zu der Frage, ob und inwieweit das eigene Ovarium des Versuchstieres bei der Auslösung der Milchsekretion im Spiele ist; ob nicht vielleicht die Hypertrophie und die Sekretion der Brustdrüse zufällig auftretende oder durch die Injektion provozierte Brunsterscheinungen sind. Bei Meerschweinchen tritt ja bekanntlich die Brunst spontan in etwa dreiwöchentlichen Intervallen auf. Auf die oben erwähnten seltenen Fälle von Milchsekretion während der Menstruation beim Menschen und auf die bei Tieren ebenfalls beschriebenen Sekretionserscheinungen zur Zeit der Brunst in manchen Fällen soll hier nochmals hingewiesen werden.

Bei unseren zahlreichen Kontrollversuchen mit nicht spezifischem Injektionsmaterial haben wir niemals solche auf das Vorhandensein einer Brunst hindeutende Erscheinungen erhalten.

Es gab aber für uns, von diesem negativen Beweis abgesehen, noch zwei weitere Wege, um diese Eventualität auszuschliessen. Der eine wäre gewesen, die Versuchstiere vor der Injektionsbehand-

lung zu kastrieren oder ihre Ovarien zu schädigen (Biedl und Königstein); wir haben diesen Weg vorläufig nicht betreten.

Einen anderen Weg, der viel bequemer und einfacher zu dem Ziele führt, das Ovarium auszuschalten, hat uns Hofrat Schauta angeraten, nämlich den, diese Injektionsversuche auch an männlichen Tieren zu machen. Wir verwendeten dazu nur Placentarbrei als das wirksamste Präparat, und zwar bei neugeborenen und dreiwöchentlichen Männchen einerseits, andererseits bei dreimonatlichen geschlechtsreifen und erwachsenen etwa einjährigen Meerschweinchen.

Bei den dreimonatlichen und erwachsenen Männchen haben wir durch Injektion von Placentarbrei Hyperämie und Kolostrumsekretion erzeugt. (Vers. 89—91.)

Die ganz jungen Tiere, neugeborene bis dreiwöchentliche Männchen, mit ihren noch nicht zurückgebildeten, allenfalls gar noch unter der Schwangerschaftsreaktion stehenden Brustdrüsen, reagierten mit ausgesprochener Milchsekretion. (Vers. 95—99.)

Es war somit bewiesen, dass die Anwesenheit des Ovariums für die Erzeugung der Milchsekretion nicht unbedingt nötig ist.

Man könnte aber hier noch den Einwand machen, dass in diesem Falle vielleicht die männliche Keimdrüse die protektive Rolle des Ovariums übernommen hat und so wie dieses mittelbar oder unmittelbar an der Milchsekretion nach Zufuhr von Placentarsubstanz beteiligt sein könnte (analog wie bei den Gynäkomasten).

Es war demnach von einem gewissen Interesse, zu versuchen, ob nicht Injektion von Hodenextrakt auch Milchsekretion erzeugen könne. Die Versuche mit Injektion von Rinderhodenbrei und -extrakt haben uns vom Gegenteil überzeugt. Wir erhielten dabei wohl analog wie bei Anwendung von Corpus luteum, Sekretin usw., die als nicht spezifisch zu bezeichnende Hyperämie und Kolostrumsekretion der Mamma, aber durchaus keine Vermehrung der Drüsenacini oder gar Milchsekretion. (Vers. 100, 101.)

Placenta, Fötus und Ovariumbrei und -extrakt riefen also bei virginalen Tieren Proliferation der Brustdrüsensubstanz und deutliche Milchsekretion hervor. Alkoholische Placentarextrakte und ihre Derivate, Placentardekokt (Sekretin im Sinne Starlings), Corpus luteum- und Hodenextrakt erzeugten mässige Hyperämie der Brustdrüse und Absonderung von nur geringen Mengen klaren oder leicht milchig getrübbten Sekretes. Dass der letztere Symptomenkomplex nicht durch die genannten Organprodukte allein bedingt sein braucht, wurde durch Kontrollversuche bewiesen, in denen

wir durch Milzbrei, Muskelbrei und Leberbrei dieselben Effekte bekamen, nämlich Hyperämie und Kolostrumsekretion. (Vers. 84 bis 88.)

Auf Grund histologischer Untersuchungen in verschiedenen Stadien der Injektionsbehandlung konnten wir feststellen, dass auch die spezifische Drüsenproliferation und Milchsekretion immer durch Hyperämie und Kolostrumsekretion eingeleitet wird. Man kann sich demnach vorstellen, dass auch die spezifischen Eigenschaften der Placentar-, Fötus- und der Ovarialextrakte nur eine besonders gesteigerte Form der allen Proteinsubstanzen zukommenden Eigenschaften, lymphagog und hyperämisierend zu wirken, darstellt.

Im Experiment sind von diesen eben besprochenen Allgemeinwirkungen der Organextrakte die Wirkungen bei lokaler Applikation in die Gegend der Mammae auseinanderzuhalten. Schon Starling warnt davor, die Einspritzung der Organextrakte derart vorzunehmen, dass die eiweisshaltigen Flüssigkeiten sich in der Gegend der Brustdrüse lokal anhäufen und so gewissermassen die Drüse in ein Bad von eiweisshaltiger Flüssigkeit getaucht werden könne. Es würde dies einen Reiz ausüben, der allein genügte, um Wachstum und Funktion der Mamma zu steigern. Wir begegneten diesem Fehler dadurch, dass wir in der Regel die subkutanen Injektionen (intraperitoneale Injektionen werden in ähnlicher Häufigkeit und Dauer schlecht vertragen) unter die Rückenhaut der Halsgegend machten, so dass eine Senkung der injizierten Substanz bis in die Gegend des hinteren Bauchendes, woselbst sich die einfach paarigen Mammae beim Meerschweinchen befinden, nicht möglich war.

In einigen Fällen, wo wir ausnahmsweise die Injektion am hinteren Rückenende machten, so dass sich die eiweisshaltige Flüssigkeit bis in die Brustdrüsengegend senken konnte, bekamen wir Oedem der Bauchhaut mit starker Anschwellung der Brustdrüsen und serösem fibrinösem und sogar hämorrhagischem Exsudat. Regelmässig konnte dabei auch Austritt von wässrigem, manchmal auch milchig getrübtetem Sekret bei Druck auf die Brustdrüsen beobachtet werden (Transsudat in die Drüsengänge).

Hierher gehört auch ein Vorkommnis, das Biedl und Königstein in ihrer Arbeit beschreiben, dass nämlich gelegentlich einer Eiterung in der Umgebung der Brustdrüse eines Kaninchens wirkliche Milchsekretion in der betreffenden Brustdrüse auftrat.

So erscheint es auch plausibel, dass in den Versuchen von Basch, bei welchen er Placentarextrakt in die Nähe der Brust-

drüsen injizierte, die Milchsekretion in denjenigen Drüsen am ehesten und stärksten auftrat, welche der Injektionsstelle am nächsten lagen.

Es können also nicht nur in der Blutbahn kreisende Stoffe, sondern auch lokale, Oedem, Hyperämie und Entzündung erzeugende Prozesse die Sekretion und vielleicht auch das Wachstum der virginalen Brustdrüse anregen. Auf diese Weise liessen sich zwanglos die Fälle von Milchsekretion bei virginalen Individuen gelegentlich von Entzündungen, Eiterungen und Verbrennungen in der Brustdrüsengegend erklären. Hierher gehören auch die Fälle, wo Milchsekretion bei Männern und alten Frauen durch den hyperämisierenden Reiz des Saugens beschrieben wird. F. Novak erhielt übrigens bei Graviden durch systematisches Saugen mit der Milchpumpe wohl sehr reichliches Kolostrum aber keine Milchsekretion.

Nebst der mit freiem Auge sichtbaren Sekretion und Anschwellung der Brustdrüse wurden als massgebendes Kriterium auch die histologischen Veränderungen der Brustdrüsen verwendet. Insbesondere nach Injektion von Placentar- und Fötalextrakt, in schwächerem Grade nach Ovarialextrakt konnte im Vergleiche mit nicht vorbehandelten Kontrolltieren desselben Wurfes gezeigt werden, dass die virginalen behandelten Tiere in den Anfangsstadien der Behandlung Hyperämie der kleineren und grösseren Gefässe, Erweiterung der Ausführungsgänge und spärliches Sekret in denselben aufwiesen. In weiterer Ausbildung zeigt sich dann unverkennbare Zunahme der Verzweigung der Drüsengänge und Neubildung von Drüsenacini. Die Lumina aller dieser Drüsenelemente waren erweitert und schliesslich mit dickem Sekret erfüllt. Die Epithelien derselben zeigten Abstossung in das Drüsenlumen und stellenweise auch deutliche Zellteilungsfiguren.

Auch bei den jungen männlichen Tieren liessen sich diese Erscheinungen, wenn auch in viel schwächerem Grade, verfolgen. Kam es nur zu Kolostrumsekretion, wie z. B. bei Verwendung nicht spezifischer Mittel, so konnte man histologisch wohl Hyperämie, Rundzelleninfiltration und spärliches Sekret in den Drüsengängen sehen, niemals aber Vermehrung der Acini. Diese scheint bei noch nicht gravid gewesenen Tieren die unerlässliche Vorbedingung für die wirkliche Milchsekretion zu sein und wurde in unseren Versuchen auch nur nach Injektion von Placentar-, Fötus- und Ovariumextrakt nachgewiesen.

Mit der (erweiterten) Halbanschen Theorie scheinen unsere Versuche insofern in einem gewissen Widerspruch zu stehen, als

nach der ersteren die Milchsekretion erst eintritt, wenn die Produktionsstätte der Hormone, das Ei, den mütterlichen Organismus verlassen bzw. in demselben zu funktionieren aufgehört hat. In unseren Versuchen hingegen tritt Milchsekretion noch während der Zufuhr der Reizkörper auf. Hierzu ist zu bemerken, dass auch wir in manchen Fällen den Eindruck hatten, als ob die Milchsekretion am stärksten immer einige Tage nach dem Aussetzen der Injektion auftrat, um dann nach einigen weiteren Tagen wieder zu verschwinden. Unter den natürlichen Verhältnissen im mütterlichen Körper dürften aber doch noch andere in neuerer Zeit mit Unrecht wieder unterschätzte Momente hinzukommen, so die Aenderung der Zirkulation nach der Geburt nicht nur rein mechanisch, sondern vielleicht auch im Sinne Hildebrandts, dass nämlich die Nahrungsstoffe des Blutes, die früher das Ei für sich in Anspruch genommen hat, jetzt hauptsächlich der Milchdrüse zugute kommen. Ferner der nach den Versuchen von Ribbert, Goltz u. a. gewiss entbehrliche nervöse Einfluss auf die Milchsekretion, der aber, wie die Versuche früherer Autoren (Eckhardt u. a.) beweisen, durchaus nicht immer zu vernachlässigen ist (Reizung des autonomen Systems).

Die geschilderte experimentelle Erzeugung der Milchsekretion wird uns vielleicht instand setzen, der bis jetzt noch dunklen Physiologie der Laktation näherzukommen und die dabei in Erscheinung tretenden Veränderungen im Körperhaushalt (Kalkstoffwechsel, Laktosurie, Laktosämie) einer Erklärung zuzuführen.

Vielleicht wird sich auch ähnlich den im Voranstehenden versuchten Erklärungen für abnorme Milchsekretion auch eine Erklärung für die pathologische Laktation bei Veränderungen des Genitales, wie Myom, Ovarialkystome usw., finden lassen.

Besonders die bei Placentarretention und beim Chorionepitheliom bekannte Milchsekretion dürfte ebenso wie die dabei stattfindenden Blutungen aus dem Genitale durch denselben Mechanismus zu erklären sein (vgl. Cristofoletti u. Hitschmann).

Ob die von vornherein als wenig wirksam zu erwartende Zufuhr der besprochenen Hormone per os (Bouchacourt) imstande ist, bei virginalen Individuen Milchsekretion zu erzeugen, müsste nochmals versucht werden.

Ferner erübrigt noch die Untersuchung, ob neben der in dieser Arbeit studierten äusseren Sekretion der Mamma auch eine innere Sekretion derselben besteht (Sellheims Eklampsietheorie), und

inwieweit dieselbe von den Vorgängen am Genitale im allgemeinen, von den Keimdrüsen und dem wachsenden Ei im besondern beeinflusst wird.

Bei unseren mit Organextrakten behandelten Tieren wurden ausser den Veränderungen an den Brustdrüsen und der auch schon erwähnten Hyperämisierung des Genitales, auch noch andere den Schwangerschaftsveränderungen ähnliche Befunde an den inneren Organen konstatiert, so z. B. hochgradige Hypertrophie der Nebennierenrinde auf Kosten des Markes, fettige Infiltration der Leber und der Nieren, der Hypophysis, der Epithelkörperchen und des Pankreas, Vergrösserung der Milz, alles Dinge, welche in das Gebiet der in jüngster Zeit von Neumann und Hermann wieder bearbeiteten Lipoidanreicherung des Körpers in der Schwangerschaft gehören. Die Erklärung der Schwangerschaftstoxikosen wird sich mit diesen Befunden zu befassen haben.

Zusammenfassung.

1. Bei milchfreien Tieren, die früher einmal laktiert haben (Muttertiere) genügt jedes Lymphagogum in subkutaner Anwendung, um deutliche Milchsekretion herbeizuführen.

2. Bei vaginalen Tieren rufen Placentarbrei und Fötalbrei oder wässrige Extrakte davon wirkliche Milchsekretion und Hypertrophie der Blutdrüsen hervor.

3. In geringerem Grade kommt diese Fähigkeit auch frisch bereiteten Ovarialextrakten zu.

4. Das Corpus luteum besitzt diese Eigenschaft nicht.

5. Das die Milchsekretion und Brustdrüsenhypertrophie erzeugende Agens ist in Wasser löslich, wird aber durch Alkohol und Hitze (im Gegensatz zu Starlings Behauptung) zerstört.

6. Die Kochextrakte aus den genannten Organen (Sekretine im Sinne Starlings) wirken ebenso wie Eiweisslösungen und deren Spaltungsprodukte überhaupt lymphagog und hyperämisierend, in der Mamma speziell erzeugen sie mässige Hyperämie und Kolostrumsekretion.

7. Nach den Prinzipien der Organotherapie überhaupt ist auch die Milchsekretion nicht nur durch arteigene, sondern auch durch artfremde Hormone auslösbar.

8. Das Ovarium der Versuchstiere ist zur Auslösung der Milchsekretion nicht erforderlich und es können auch Brunsterscheinungen als Ursache derselben in unseren Versuchen ausgeschlossen werden.

Versuchsprotokolle.

I. Versuche an Muttertieren.

A. Placentarinjektionen.

Versuch 1. 2 kg schweres Kaninchen. Multipara.
Derzeit kein Sekret in den Brustdrüsen. Subkutane Injektion von wässerigem Placentarextrakt.

8. VI. 1910. 5 ccm Placentarextrakt injiziert.

9. VI. 5 ccm.

10. VI. bis 17. VI. 5 ccm täglich.

18. VI. 5 ccm; Spur von Kolostrum¹⁾.

19. VI. —

20. VI. Reichlich Kolostrum.

21. VI. Milch.

22. VI. Milch.

25. VI. Kolostrum.

1. VII. bis 6. VII. 10 ccm täglich.

7. VII. Milch reichlich.

Versuch 2. Meerschweinchen. Muttertier. Injektion von wässerigem Placentarextrakt.

17. VII. bis 29. VII. Täglich 10 ccm injiziert.

29. VII. Kolostrum.

7. VIII. Kolostrum verschwunden.

Versuch 3. Meerschweinchen. Muttertier. Injektion von wässerigem Placentarextrakt.

11. VIII. 10 ccm injiziert.

12. VIII. 10 ccm injiziert.

13. VIII. 10 ccm injiziert.

14. VIII. 10 ccm injiziert.

17. VIII. Milch.

18. VIII. Milch reichlich.

19. VIII. Milch reichlich.

Versuch 4. Meerschweinchen. Muttertier. Injektion von Placentarbrei.

24. VIII. 10 ccm injiziert.

27. VIII. Tot, milchig getrübbtes Kolostrum. Starke Hyperämie des Uterus.

Versuch 5. Muttertier. Placentarbrei.

24. X. bis 30. X. Täglich 5 ccm injiziert.

2. XI. Milch.

4. XI. Tot, Kolostrum. Uterus dunkelrot verfärbt.

Versuch 6. Muttertier. Placentarbrei.

9. XII. bis 11. XII. Täglich 10 ccm injiziert.

1) Im folgenden bezeichnet:

Milch = opakes reichliches Sekret, das leicht, oft im Strahle spritzend, ausdrückbar ist;

Kolostrum = grauweissliches oder gelbliches mehr wässriges, leicht getrübbtes Sekret;

wässriges Sekret = wasserklare Tröpfchen.

13. XII. Tot, wässeriges Brustdrüsensekret. Mammae und Genitale hyperämisch.

Versuch 7. Muttertier. Placentarbrei intraperitoneal.

6. I. 7 ccm injiziert.

9. I. Tot, wässeriges Brustdrüsensekret. Mammae und Genitale stark hyperämisch.

Versuch 8. Muttertier. Alkoholischer Placentarextrakt.

16. VII. bis 8. VIII. Täglich 10 ccm injiziert.

25. VII. Kolostrum reichlich.

31. VII. Kolostrum spärlich.

7. VIII. Kolostrum deutlich.

8. VIII. Milch.

Versuch 9. Muttertier. Alkoholischer Placentarextrakt.

25. VIII. bis 1. IX. Täglich 5 ccm injiziert.

30. VIII. Kolostrum.

31. VIII. Milch.

1. IX. Milch.

Versuch 10. Muttertier. Aus wässerigem Placentarextrakt mit Alkohol gefällter Niederschlag (gelöst).

17. IX. bis 28. IX. 5 ccm täglich injiziert.

2. X. Kolostrum.

5. X. 5 ccm injiziert.

6. X. 5 ccm injiziert. Kolostrum.

11. X. 5 ccm injiziert. Kolostrum.

15. X. Milch.

17. X. Milch.

20. X. Wässeriges Sekret.

Versuch 11. Muttertier. Wässeriger Extrakt mit Alkohol gefällt, das Filtrat wird injiziert.

7. IX. bis 21. IX. Täglich 10 ccm injiziert. Kein Sekret in den Brustdrüsen.

Versuch 12. Muttertier. Wässeriger Placentarextrakt auf 50° erhitzt.

26. VIII. bis 2. IX. Täglich 10 ccm injiziert.

30. VIII. Kolostrum.

3. IX. Milch.

4. IX. Milch.

Versuch 13. Muttertier. Placentarsekretin. (Placentarbrei in Wasser gekocht und die filtrierte Flüssigkeit injiziert.)

8. VII. 3 ccm.

9. VII. 5 ccm.

10. VII. 8 ccm.

11. VII. bis 17. VII. Täglich 10 ccm injiziert.

14. VII. Kolostrum beiderseits deutlich.

20. VII. Tot, Kolostrum deutlich, Genitale blass.

Versuch 14. Muttertier. Placentarsekretin.

31. VIII. bis 13. IX. Fast täglich 10 ccm injiziert.

7. IX. Kein Sekret in den Brustdrüsen.

12. IX. Kolostrum.

13. IX. Milch.

Versuch 15. Muttertier. Placentarsekretin.

22. IX. bis 28. IX. 10 ccm täglich injiziert.

28. IX. Milch.

Versuch 16. Wässriger filtrierter Placentarextrakt gekocht und der ausfallende Niederschlag injiziert.

22. IX. bis 28. IX. und 5. X. bis 8. X. Täglich 5 ccm injiziert.

28. IX. Kein Sekret.

8. X. Milch in grossen Tropfen.

Versuch 17. Muttertier. Placentarsekretin.

15. XII., 18. XII., 23. XII., 27. XII., 29. XII., 31. XII., 2. I., 3. I., 5. I. Je 10 ccm injiziert. Kein Sekret.

6. I. bis 18. I. Jeden 2. Tag 10 ccm injiziert.

9. I. Wässriges Sekret in Spuren.

10. I. Deutliches wässriges Sekret.

19. I. bis 26. I. Nichts injiziert.

26. I. Milch. Keine Schwellung und kein Oedem in der Umgebung der Brustdrüsen.

27. I. Milch im Strahle ausdrückbar.

Versuch 18. Muttertier. Placentarsekretin. 3 Wochen nach dem Wurfe. Wässriges Sekret.

4. XII. bis 9. XII. Täglich 10 ccm injiziert.

9. XII. Milch.

B. Versuche mit nichtspezifischen Mitteln.

Versuch 19. Muttertier. Lecithinemulsion.

8. IX. bis 23. IX. Täglich 2 ccm injiziert. Kein Sekret in den Brustdrüsen.

Versuch 20. Muttertier. Lecithinemulsion.

8. IX. bis 23. IX. Täglich 5 ccm injiziert. Kein Sekret in den Brustdrüsen.

Versuch 21. Muttertier. 2proz. Lösung von Cholin (Merck).

26. IX. bis 13. X. Zirka jeden 2. Tag 5 ccm injiziert. Kein Sekret. Exitus am 13. X.

Versuch 22. Kaninchen. Muttertier. 5proz. Lösung von glykocholsaurem Natron.

19. VIII. bis 29. VIII. Täglich 10 ccm injiziert. Kein Sekret.

Versuch 23. Meerschweinchen. Muttertier. 5proz. Lösung von glykocholsaurem Natron.

30. VIII. 10 ccm injiziert.

31. VIII. bis 2. IX. 5 ccm täglich.

6. IX. 10 ccm injiziert.

7. IX. Exitus. Kein Sekret.

Versuch 24. Muttertier. 2proz. Trypsinlösung.

18. VIII. 2 ccm subkutan.

19. VIII. 5 ccm subkutan.

20. VIII. Exitus. Grosse Hautnekrose, wässriges Sekret.

Versuch 25. Muttertier gravid. 2proz. Trypsinlösung.

19. VIII. Abends 5 ccm subkutan.

20. VIII. Früh Exitus. Kein Sekret.

Versuch 26. Muttertier. 1proz. Trypsinlösung.

21. VIII. 5 ccm subkutan.

22. VIII. 5 ccm.

23. VIII. 5 ccm.

24. VIII. Exitus. Hautnekrose, wässeriges Sekret.

Versuch 27. Muttertier. 1proz. Trypsinlösung. Vorher kein Sekret.

22. VIII. bis 3. IX. Täglich 10 ccm intraperitoneal injiziert.

26. VIII. Kolostrum.

3. IX. Kolostrum deutlich.

Versuch 28. Muttertier. Trypsinlösung 0,1:30,0. Vorher kein Sekret.

20., 21., 22., 23., 25., 26., 28. IX. Je 5 ccm intraperitoneal.

1. X. Milch. Kein Oedem der Bauchdecken.

Versuch 29. Virginales Meerschweinchen. Trypsinlösung 0,1:30,0.

5., 7., 8., 10., 12. IX. Je 5 ccm intraperitoneal injiziert.

13. IX. Exitus. Kein Sekret. Peritoneum fast reaktionslos.

Versuch 30. Virginales Meerschweinchen. Trypsin 0,1:30,0.

1. X. bis 6. X. täglich, 6., 8., 11., 12., 15. X. je 5 ccm intraperitoneal.

15. X. Kein Sekret.

Versuch 31. Kaninchen. Muttertier. 2proz. Nucleinsäure. Vorher kein Sekret in den Brustdrüsen.

9. VIII. bis 27. VIII. Fast täglich 5 bis 10 ccm Nucleinsäurelösung subkutan.

30. VIII. Milch in den Brustdrüsen.

Versuch 32. Meerschweinchen. Muttertier. 2proz. Nucleinsäure

29. VII. 3 ccm subkutan injiziert.

31. VII. 5 ccm subkutan injiziert.

1. VIII. 8 ccm subkutan injiziert.

2. VIII. 5 ccm subkutan injiziert.

3. VIII. 5 ccm subkutan injiziert.

4. VIII. 5 ccm subkutan injiziert; wässeriges Sekret.

7. VIII. 5 ccm subkutan injiziert; Milch.

11. VIII. Kolostrum.

12. VIII. Wässeriges Sekret.

17. VIII. Kein Sekret mehr.

Versuch 33. Muttertier. 2proz. Nucleinsäure. Vorher kein Sekret.

11. VIII. 3 ccm injiziert.

12. VIII. 5 ccm injiziert.

13. VIII. 5 ccm injiziert.

14. VIII. 4 ccm injiziert; Kolostrum.

15. VIII. 4 ccm injiziert.

17. VIII. Milch.

18. VIII. Kolostrum.

19. VIII. Kein Sekret.

Versuch 34. Muttertier. 2proz. Nucleinsäure.

20. IX. bis 26. IX. Täglich 5 ccm.

27., 28. IX. und 2. X. Je 10 ccm injiziert. Kein Sekret.

4. X. 5 ccm.

10. X. Milch (nach mehrtägiger Injektionspause).

Versuch 35. Virginales Meerschweinchen. 2proz. Nucleinsäure.

30. VIII. bis 8. IX. Täglich 5ccm injiziert. Kein Sekret.

10. IX. Kein Sekret.

Versuch 36. Muttertier. 2proz. Peptonlösung (Witte).

26., 27., 28. IX., 2., 5., 6., 8., 10., 11., 13., 15. X. Je 5 ccm injiziert.

2. X. Kolostrum spärlich.

8. X. Kolostrum reichlich.

Versuch 37. Muttertier. Pilocarpin 0,1:50,0. Vorher kein Sekret.

20. IX. 3 ccm.

21. IX. 3 ccm.

22. IX. 3 ccm.

23. IX. 4 ccm.

25. IX. 2 ccm einer Lösung von 0,25:50,0.

26. IX. 4 ccm.

27. IX. 4 ccm. Kein Sekret.

28. IX. 5 ccm. Kein Sekret.

Versuch 38. Virginales Meerschweinchen. Pilocarpin. Dosierung wie in Versuch 37. Kein Sekret.

Versuch 39. Muttertier. Melken beider Mammæ.

29. VII. bis 8. VIII. Täglich leichtes Ausstreichen beider Mammæ Anfangs kein Sekret.

2. und 3. VIII. Spur wässerigen Sekrets.

Vom 4. VIII. an kein Sekret mehr.

Versuch 40. Muttertier. Physiol. Kochsalzlösung unter die Rückenhaut.

3. X. bis 15. X. Täglich 10 bis 20 ccm subkutan injiziert. Kein Sekret in den Brustdrüsen.

Versuch 41. Muttertier. Physiol. Kochsalzlösung subkutan in die Brustdrüsengegend.

31. XII. 50 ccm.

2. I. 50 ccm. Spur wässerigen Sekrets beiderseits.

3. I. 60 ccm in die rechte Mammargegend.

4. I. Rechts wässeriges Sekret in Spuren, links 0.

6. I. 50 ccm auf beide Seiten verteilt.

9. I. 50 ccm auf beide Seiten verteilt. Kein Sekret.

10. I. Winzige klare Tröpfchen ausdrückbar.

Versuch 42. Virginales Meerschweinchen. Physiol. Kochsalzlösung. Genau dieselbe Versuchsanordnung wie Versuch 41. Keine Spur von Sekret.

Versuch 43. 1 Muttertier und 1 virginales Tier.

10. I. bis 24. I. Tägliches Aufsetzen von kleinen Bierschen Saugglocken durch je 2 Minuten auf jede Mamma.

Das Muttertier zeigt nach 5 Tagen wässrige Tröpfchen, die nach 4 Tagen wieder verschwinden.

Das virginalle Tier zeigt kein Sekret.

II. Injektion von Placentarpräparaten bei virginalen Tieren.

Versuch 44. Virgo. Placentarbrei. Vorher kein Sekret.

16. bis 18. IX. Täglich 10 ccm.

19. bis 25. IX. Täglich 5 ccm.

19. IX. Kolostrum in Spuren.

22. IX. Kolostrum deutlich.

25. IX. Mammae deutlich vergrößert, milchig getrübbes Kolostrum.

26. IX. Milch.

27. IX. Milch reichlich.

28. IX. Milch reichlich.

Das Tier wurde auf dem VIII. internationalen Physiologenkongress demonstriert.

1. X. wird getötet.

Hyperämie und Hämorrhagien am Uterus. Mammae deutlich vergrößert. Mikroskopisch: reiche Ausbildung von Drüsenacinis. Sekret in den Drüsengängen. Fettinfiltration der inneren Organe.

Versuch 45. Virgo. Placentarbrei.

28. IX. bis 3. IX., 4., 5., 6., 8., 10. X. je 5 ccm injiziert.

6. X. Kolostrum in Spuren.

8. X. Kolostrum reichlich.

10. X. Milch; wird getötet.

Brustdrüsen gross und hart. Mikroskopisch: Reiche Verzweigung und Neubildung der Drüsenelemente. Sekret. Innere Organe wie bei Versuch 45. Besonders stark die Hypertrophie der Nebennierenrinde mit Schwund des Markes.

Versuch 46. Virgo. Placentarbrei von dreimonatiger Gravidität.

16., 17. IX. je 10 ccm.

19., 20. IX. je 5 ccm.

21. IX. Exitus. Starke Hautnekrose an der Injektionsstelle, ähnlich wie nach Trypsin (Fermentreichum?) Kein Sekret in den Brustdrüsen.

Versuch 47. Virgo. Placentarbrei von dreimonatiger Gravidität.

23., 25., 26., 27., 28. IX., 4., 6. 8. X. je 5 ccm injiziert.

26. IX. Kein Sekret.

6. X. Milch.

8. X. Milch, getötet.

Hypertrophie und Sekretion der Brustdrüsen. Fettige Degeneration der inneren Organe.

Versuch 48. Virgo. Placentarbrei fast unverdünnt.

1. XII. 5 ccm.

3. XII. 5 ccm.

4. XII. Exitus. Kein Sekret.

Uterus hochgradig cyanotisch. Blase und Darm blass. Hyperämie der Brustdrüsen.

Versuch 49. Virgo. Placentarbrei unverdünnt.

2. XII. 5 ccm injiziert.

4. XII. Exitus. Grauweissliches Tröpfchen ausdrückbar.
Geringe Hyperämie des Uterus.

Versuch 50. Virgo. 3 wöchentlich. Placentarbrei, dick.

14. bis 19. XII. Täglich 1 ccm injiziert.

20. XII. Exitus. Kolostrum.

Mässige Hyperämie des Uterus. Hyperämie und Erweiterung der Drüsengänge durch Sekret in der Mamma.

Versuch 51. Virgo. 6 Wochen alt, Placentarbrei.

21. bis 24. XII. Täglich 2 ccm injiziert.

23. XII. Trüb milchiges Kolostrum. Brustdrüsenschwellung.

24. XII. Exitus.

Hyperämie und Hämorrhagie der Mammæ. Oedem der Bauchdecken. Senkung der Injektionsmasse. Mikroskopisch: Infiltration und mässige Sekretion der Drüse. Uterus bloss.

Versuch 55. Virgo. Placentarbrei 20 fach verdünnt.

10. I. 3 ccm.

12. I. 3 ccm, milchig getrübbtes Tröpfchen.

14. I. 5 ccm, milchig getrübbtes Tröpfchen.

16. I. 4½ ccm. Milch reichlich im Strahle ausdrückbar.

18. I. Milch reichlich.

20. I. Wässeriges Sekret; getötet.

Hypertrophie der Brustdrüsen (Fig. 2) besonders im Vergleich zu (Fig. 1), welche die Brustdrüse eines nicht vorbehandelten vaginalen Tieres von gleichem Wurf zeigt. Genitale leicht hyperämisch.

Versuch 56. Virgo. Wässeriges Placentarextrakt (filtriert).

22. bis 28. IX. Täglich 5 ccm injiziert.

29. IX. Wässeriges Kolostrum.

4., 6., 8., 10., 11., 12., 14. X. je 10 ccm injiziert.

6. X. Milchig getrübbtes Kolostrum.

15. X. Milch.

21. X. getötet. Wässeriges Sekret.

Uterus im unteren Abschnitt hyperämisch. Brustdrüse sehr gross.
Mikroskopisch: Neubildung von Drüsenacinis und Sekret in der Mamma.

Versuch 57. Virgo. Aus wässerigem Extrakt mit Alkohol gefällter Niederschlag aufgelöst und injiziert.

17. bis 28. IX. Täglich 5 ccm.

2. X. Kolostrum.

5., 6. X. 5 ccm; leicht getrübbtes Kolostrum.

11. X. 5 ccm; Kolostrum.

Versuch 58. Virgo. Placentarsekretin.

22. bis 28. IX. Täglich 10 ccm injiziert.

28. X. Wässeriges Sekret.

2., 4., 5., 6., 8., 10., 11., 12. X. je 10 ccm injiziert.

8. X. Trübes Sekret, Mamma leicht angeschwollen.

12. X. Wässeriges Sekret.

Versuch 59. Virgo. Wässeriges Placentarextrakt auf 100° erhitzt und der Niederschlag davon injiziert.

22. bis 2. IX. Täglich 5 ccm injiziert.

5., 6., 8., 10., 11. X. Täglich 5 ccm injiziert.

28. IX. Kein Sekret.

8. X. Kolostrum.

Versuch 60. Virgo. Placentarsekretin.

8. bis 19. X. fast täglich 10 ccm injiziert.

15. X. Kolostrum.

19. X. Kolostrum.

Versuch 61. Virgo. Placentarsekretin am hinteren Rückenende injiziert.

12. bis 18. XII. Täglich 10 ccm injiziert.

18. XII. Exitus. Wässeriges Kolostrum.

Oedem der Bauchdecken. Infiltration der Brustdrüse. Mikroskopisch: Hyperämie und Infiltration der Mamma.

Versuch 62. Virgo. Placentarsekretin.

15., 18., 23., 27., 29., 31. XII., 2., 3. I. je 5 ccm injiziert.

3. I. Kein Sekret. Tier abgemagert, kachektisch.

5. I. Exitus.

Versuch 63. Virgo, sehr kräftiges Tier, Placentarsekretin.

27., 29., 31. XII., 2., 3., 5., 6. I. je 10 ccm injiziert.

31. XII. Wässriges Sekret, kein Oedem.

3. I. Sehr reichlich wässeriges Sekret.

6. I. Sehr reichlich wässeriges Sekret, leichte Anschwellung der Brustdrüsen.

7. I. 10 ccm injiziert.

9. I. 10 ccm injiziert.

10. I. Sehr reichlich wässeriges Sekret.

11. I. Exitus.

Mikroskopisch: Leichte Hyperämie der Brustdrüsen, wenig Sekret.

III. Injektion von Fötalsubstanz.

Versuch 65. Virgo. Fötalbrei (menschlicher Embryo im 3. Monat). Vorher kein Sekret.

8., 10., 11., 12., 14., 15., 16., 17., 18., 19., 22., 23., 25., 26. X. je 10 ccm injiziert.

12. X. Kolostrum.

23. X. Milch reichlich.

26. X. Milch.

11. XI. Wässeriges Sekret, 10 ccm injiziert.

13. XI. getötet. Hypertrophie der Brustdrüsen. Genitale leicht hyperämisch.

Versuch 66. Virgo. Wässriger Fötalextrakt. Vorher kein Sekret.

16. X. bis 11. XI. Täglich 10 ccm injiziert.

21. X. Kolostrum.

7. XI. Milch.

13. XI. Milch. Getötet. Hypertrophie der Brustdrüsen. Hyperämie des Genitales kaum angedeutet.

Versuch 67. Virgo. Fötalbrei wenig verdünnt.

8. XI. bis 27. XI. Ungefähr jeden 2. Tag je 5 ccm injiziert.

12. XI. Wässeriges Sekret.

19. XI. Kolostrum.

26. XI. Milch. Getötet. Brustdrüsen deutlich vergrößert.

Mikroskopisch: Zahlreiche Verzweigungen der Drüsengänge, Acini gut ausgebildet. Reichlich Sekret in den Drüsengängen. Genitale leicht hyperämisch.

IV. Injektion von Ovarialextrakt.

Versuch 68. Virgo. Ovarialextrakt.

25. bis 28. X. Täglich 10 ccm Ovarialextrakt injiziert.

29. X. Exitus, reichlich wässeriges Sekret. Genitale leicht hyperämisch.

Mikroskopisch: Hämorrhagien der Mamma, Hyperämie in derselben.

Versuch 71. Virgo. Ovarialextrakt.

20., 21., 23., 25., 27. XII. je 10 ccm injiziert.

23. XII. Wässeriges Sekret.

28. XII. Exitus, reichlich milchig getrübbtes Sekret in den Brustdrüsen.

Mikroskopisch: Vermehrung der Acini, Hyperämie, Sekretion. Hämorrhagien (Fig. 3). Beide Uterushörner in fingerdicke Hämatometren umgewandelt.

Versuch 73. Virgo. Ovarialextrakt.

29. XII. bis 10. I. ca. jeden 2. Tag 10 ccm injiziert.

31. XII. Spur eines wässerigen Sekretes.

9. I. Kein Sekret.

12. I. Exitus. Kein Sekret. Keine Oedeme.

Mikroskopisch: Deutliche Hyperämie der Mammæ und Hämorrhagien.

Versuch 74. Virgo. Ovarialextrakt.

12. I. 5 ccm.

14. I. 10 ccm. Kein Sekret.

16. I. 10 ccm. Reichlich wasserklare Flüssigkeit.

18. I. 10 ccm. Reichlich wasserklare Flüssigkeit.

19. I. 10 ccm.

20. I. 12 ccm.

21. I. 10 ccm.

23. I. 10 ccm. Milch reichlich.

24. I. 10 ccm. Milch reichlich, aber mehr wässrig.

25. I. Schwach milchige Flüssigkeit in grossen Tropfen.

27. I. Kleine milchige Tröpfchen.

28. I. Getötet. Genitale deutlich hyperämisch, Mammæ vergrößert und härter als die eines Kontrolltieres von gleichem Wurf.

Mikroskop. Mässige Vermehrung der Acini. Sekret in den Drüsenlumea.

V. Injektion von Corpus luteum-Substanz.

Versuch 76. Virgo. Corpus luteum-Brei.

22. X. bis 14. XI. Fast täglich 5 ccm injiziert.

27. X. Wässeriges Brustdrüsensekret.

15. XI. Getötet. Genitale blass, Mammæ nicht vergrößert.

Versuch 80. Virgo. Corpus luteum-Brei.

15. XII. 10 ccm subkutan.

18. XII. 10 ccm subkutan. Reichlich wässeriges Sekret.

19. XII. 10 ccm.

20. XII. Exitus. Reichlich wässeriges Sekret. Genitale blass, Mammae etwas vergrößert.

Mikroskopisch: Starke Hyperämie und Rundzelleninfiltration der Mammae. Keine Vermehrung der Acini. Wenig Sekret.

Versuch 82. Virgo. Wässriger filtrierter Extrakt des Corpus luteum.

29. XII. 10 ccm.

31. XII. 10 ccm.

2. I. 10 ccm.

3. I. Kein Sekret.

6. I. 10 ccm. Kein Sekret.

7. I. Exitus. Genitale blass, Mammae nicht vergrößert.

Versuch 83. Virgo. Wässriger filtrierter Extrakt des Corpus luteum.

12. I. 5 ccm.

14. I. 10 ccm. Kein Sekret.

16. I. 10 ccm.

18. I. 10 ccm.

19. I. 10 ccm.

20. I. 12 ccm. Wässeriges Tröpfchen.

21. I. 12 ccm. Reichlich wässeriges, fast trübes Sekret, kein Oedem.

23. I. Exitus. Genitale blass, Mammae leicht hyperämisch.

VI. Kontrollversuche mit Organbrei.

Versuch 84. Virgo. Brei von Rindermuskel.

20. XII. bis 31. XII. Täglich 5 ccm injiziert.

2. I. Exitus. Kein Sekret. Mammae nicht vergrößert. Genitale blass.

Mikroskopisch: Leichte Hyperämie, spärliches Sekret.

Versuch 85. Virgo. Brei von Rinderleber.

28. XII. bis 3. I. Täglich 3 ccm injiziert. Kein Sekret exprimierbar.

4. I. Exitus. Grosse Hautnekrose (Fermentwirkung?), Brustdrüsen leicht geschwellt, Genitale blass.

Mikroskopisch: Deutliche Hyperämie, Ausführungsgänge durch Sekret etwas erweitert.

Versuch 86. Virgo. Brei von Rindermilz.

20. XII. 5 ccm.

21. XII. 5 ccm.

22. XII. Exitus. Leichtgetrübtes Sekret, Genitale blass.

Mikroskopisch: Deutliche Hyperämie.

Versuch 88. Virgo. Milzbrei, 20fach verdünnt.

12. I. 5 ccm.

14. I. 7 ccm. Kein Sekret.

16. I. Wässeriges Tröpfchen.

18. I. 5 ccm. Kein Sekret.
19. I. 5 ccm. Kein Sekret.
20. I. 5 ccm. Kein Sekret.
22. I. Exitus. Mammae nicht vergrössert, Genitale normal.
Mikroskopisch: Andeutung von Hyperämie.

VII. Placentarinjektion bei Männchen.

Versuch 89. 3 monatiges Männchen. Placentarbrei.

12. X. bis 18. X. Täglich 5 ccm injiziert.
17. X. Wässeriges Sekret.
25. X. 6 ccm.
26. X. 10 ccm. Wässeriges Sekret.
31. X. Exitus. Mammae leicht hyperämisch, Genitale deutlich hyperämisch.

Mikroskopisch: Geringe Hyperämie, Sekret in den grossen Gängen.

Versuch 91. Erwachsenes zirka 1jähriges Männchen. Placentarbrei.

20. X. bis 23. X. Je 5 ccm.
25. und 26. X. Je 10 ccm. Wässeriges Sekret.
31. X. Exitus. Genitale blass, Mammae nicht vergrössert.
Mikroskopisch: Andeutung von Hyperämie und Sekretion.

Versuch 95. 10 Tage altes Männchen. Placentarbrei.

20. X. bis 27. X. Täglich 5 ccm injiziert.
26. und 27. X. Trübes Sekret.
28. X. Exitus. Genitale blass.

Mikroskopisch: Mammae hyperämisch, geringe Sekretion.

Versuch 98. 3wöchiges Männchen. Placentarbrei.

13. XII. 3 ccm.
15. XII. 3 ccm.
17. XII. 3 ccm. Milchig getrübes Sekret.
19. XII. 4 ccm. Wässeriges Sekret.
21. XII. Exitus. Hoden leicht hyperämisch, Mammae deutlich angeschwollen.

Mikroskopisch: Hyperämie und Sekretion derselben.

Versuch 99. 3wöchiges Männchen. Placentarbrei.

20. XII. 3 ccm.
21. XII. 3 ccm.
22. XII. 3 ccm. Milch deutlich.
24. XII. Tier schwächlich, wird getötet. Hoden hyperämisch, Mammae vergrössert.

Mikroskopisch: Hyperämie, Erweiterung der Drüsengänge durch reichliches Sekret.

Fig. 3. Vergleiche Fig. 4, normales 3wöchiges Männchen vom gleichen Wurf. Tier No. 99a.

VIII. Injektion von Rinderhoden.

Versuch 100. Virgo. Rinderhodenbrei.

19. I. 12 ccm. Kein Sekret.
20. I. 12 ccm.
21. I. 12 ccm. Wässeriges Tröpfchen.

23. I. 10 ccm.

24. I. 7 ccm.

26. I. 5 ccm. Kein Sekret.

29. I. Exitus. Kein Sekret. Uterus blass, Mammae nicht vergrößert.

Mikroskopisch: Keine Vermehrung der Acini, Sekret kaum angedeutet, Spur von Hyperämie.

Versuch 101. Virgo. Filtrierter wässriger Hodenextrakt.

3. II. bis 19. II. Jeden 2. Tag 10 ccm injiziert.

7. II. Wässeriges Sekret deutlich.

15. II. Wässeriges Sekret deutlich.

19. II. Gelbliches Sekret, leicht getrübt.

20. II. Getötet. Uterus blass, Mammae kaum vergrößert.

Mikroskopisch: Keine Vermehrung der Acini, geringe Hyperämie, Sekret in den Ausführungsgängen.

L i t e r a t u r.

Basch, *Ergeb. d. Phys.* 1903. Bd. 1. S. 325. *Monatsschr. f. Kinderh.* Juni 1909. Bd. 8. S. 513.

Biedl und Königstein, *Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.* 1910. Bd. 8. H. 2.

Bouchacourt, *Cont. rend. Soc. de biol.* Bd. 54. S. 133.

Cramer, *Münch. med. Wochenschr.* 1906. No. 39. 1909. No. 30.

Cristofoletti und Hitschmann, *Zur Pathologie des Chorioepithelioms.* Wiener klin. Wochenschr. 1911.

Eckhardt, *Beitr. z. Anat. u. Phys.* 1855. H. 1.

Foà, *Arch. di Fisiol.* Vol. 5. 1910.

Foges, *Wiener klin. Wochenschr.* 1908. No. 5. *Zentralbl. f. Phys.* 1905. Bd. 19. S. 233.

L. Fraenkel, *Dieses Archiv.* 1903.

Gauthier, *Zentralbl. f. Gyn.* 1904. Ref.

Halban, *Wiener klin. Wochenschr.* 1899. S. 1243. *Monatsschr. f. Geburtsh. u.*

Gyn. Bd. 12. S. 496. *Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. i. Wien.* Bd. 110.

Arch. f. Geburtsh. u. Gyn. 1903. *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn.* Bd. 53.

Wiener klin. Wochenschr. 1905. No. 3 u. 4. *Dieses Arch.* Bd. 75. S. 353.

Hegar, *Die Kastration.* 1878.

Hildebrandt, *Hofmeisters Beitr.* Bd. 1904. S. 413.

Kreidl und Mandl, *Wiener klin. Wochenschr.* 1905. No. 3 u. 4.

Knauer, *Dieses Arch.* Bd. 60. 1900.

Kehrer, *Beitr. z. Geburtsh. u. Gyn.* Bd. 4. 1901.

Lederer und Przibram, *VIII. internat. Physiol.-Kongr. i. Wien.* Sept. 1910.

Pflügers Arch. Bd. 134.

Loeb, *Zentralbl. f. Phys.* Bd. 22. No. 16. *Deutsch. med. Wochenschr.* 1911. No. 11.

Mandl, *Wr. klin. Wochenschr.* 1905. Nr. 3 u. 4.

Neumann und Herrmann, *Wiener klin. Wochenschr.* 23. März 1911.

Prénant, *zit. n. Halban.*

Scanzoni, *Schmidts Jahrb.* Bd. 39. 1853.

Skrobansky, Münch. med. Wochenschr. 1903.

Starling und Claypon, Proc. of the R. Soc. of London. 1906. Bd. 77. S. 505.

Starling und Bayliss, Ergeb. d. Phys. 1906. S. 664.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XXI.

Figur 1. Schnitt durch die Brustdrüse eines normalen virginalen Meerschweinchens; Kontrolltier von gleichem Wurf. Hauptsächlich Drüsengänge. Acini noch nicht gut ausgebildet.

Figur 2. Reiche Entwicklung der Acini mit Sekretion nach Injektion von Placentarbrei bei einem virginalen Tier. Makroskopisch reichliche Milchsekretion.

Figur 3. Hyperämie und Hämorrhagie der Mamma nach Injektion von wässrigen Ovarialextrakt bei einem virginalen Tier.

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3