

fassung vertritt, die Neigung zum Frühergrauen des Haupthaares käme durch eine „Hypobasophilie“ der Hypophyse zustande. Jedenfalls scheint eine Insuffizienz des ergotrop-sympathikotonen Reaktionsmechanismus, die bei unserem Patienten wohl auch Ursache seiner mangelhaften körperlichen Leistungsfähigkeit ist, in einem geringen Grade auch zur Konstitution der Menschen zu gehören, welche früh ergrauen.

Wir haben aus diesen Erwägungen heraus unserem Patienten vier Kalbshypophysen implantiert und hierdurch in kurzer Zeit eine deutliche Kräftigung und eine Gewichtszunahme um 3 kg erreicht. Ferner injizierten wir ihm ein Hormonpräparat mit gonadotroper Wirkung (Chorioman), um möglichst seine Störung der Keimdrüsenfunktion auszugleichen. Diese Behandlung hat erst begonnen, so daß ein Erfolg noch nicht zu erwarten war.

Wenn wir nun auch versucht haben, das Krankheitsbild unseres Patienten pathologisch-physiologisch zu deuten, so bleibt das klinische Bild trotzdem im höchsten Maße erstaunlich, besonders der totale Pigmentverlust. Das plötzliche Ergrauen der Haare ist ja an sich schon sehr merkwürdig. Die Kombination mit akutem Pigmentverlust der Haut, mit allgemeiner Vitiligo, ist in der hier vorliegenden Form anscheinend noch nicht beschrieben worden, sondern nur Fälle von langsamer auftretendem allgemeinem Pigmentverlust (Gougerot, Carteaud und Basset, Golden, Lewis). Besonders erstaunlich ist die Veränderung der Augenfarbe von Braun auf Graublau. Es besteht eine größere Literatur über die Abhängigkeit der Augenfarbe vom Sympathikus, über einseitige Sympathikusläsionen mit Heterochromie des zugehörigen Auges. Auch experimentell ist eine Heterochromie eines Auges durch Exstirpation des obersten Ganglions des Sympathikus bzw. andere Eingriffe am gleichseitigen Grenzstrang von einigen Forschern erzielt, von anderen wieder bestritten worden (Bistis, von Herrenschwand, Passow, Benett, Hausberger, Wardenburg, Heine u. a.). Es ist nach diesen Untersuchungen wahrscheinlich, daß der N. sympathicus zum Pigmentbestand der Iris Beziehungen hat, daß eine halbseitige Sympathikusläsion nach relativ langer Zeit zu einer Heterochromie mit Hellerwerden der gleichseitigen Iris führen kann. Eine Änderung der Augenfarbe auf beiden Augen im Zusammenhang mit einem totalen Pigmentverlust, wie bei unserem Patienten, dürfte aber eine große Seltenheit sein. Das gesamte Syndrom, der totale Pigmentverlust mit hypogonadotroper Hodenatrophie und den übrigen vegetativen Symptomen, ist wohl als eine Einheit anzusehen.

Es bleibt zunächst ganz unverständlich, wie das Verschwinden der dunkelblonden Haarfarbe und des Hautpigmentes vor sich gehen konnte. Eine einfache Unterbrechung des Stoffwechsels der Haare infolge nervöser oder hormonaler Störung kommt als Erklärung nicht in Betracht. Wenn man eine dunkle Haarlocke abschneidet, so behält sie bekanntlich viele Jahre ihre Farbe, obwohl die nervöse und hormonale Versorgung völlig „abgeschnitten“ ist. Es muß also der akute Pigmentverlust auf einer plötzlichen „aktiven“ Zerstörung des Pigments bzw. einer Umwandlung desselben in ein farbloses Produkt beruhen. Wie das geschehen könnte, ist unbekannt.

Es ist nicht erstaunlich, daß unser Patient seit jener Nacht, in der er weißhaarig wurde, auch auf einige Ärzte gestoßen ist, welche erklärt haben, es sei unmöglich, daß er plötzlich weiß und die Haut hell geworden sei, daß seine Augen ihre Farbe geändert hätten. Nun, unmöglich sind niemals die vor Augen liegenden Tatsachen, sondern unmöglich sind unsere theoretischen Vorstellungen, wenn sie nicht mit den Tatsachen in Einklang zu bringen sind. Es kann für uns nicht die Regel Palmström-Morgensterns gültig sein, daß „nicht sein kann, was nicht sein darf“, sondern gültig ist immer noch die Mahnung des Paracelsus: „Die Natur die macht den Textum, der Arzt die Glossen über dasselbige Buch. Nun siehe, wie reimt es sich zusammen, Dein Gloss und der Elementen Text?“

### Schrifttum

- Bistis, J.: Arch. Augenhk., München 75 (1913), S. 302. — Böger, A. Wezler, K.: Zschr. exper. Med. 102 (1937), S. 134. — Golden, Lewis, A.: Arch. Dermat. Syph., Chicago 24 (1931), S. 1059. — Gomer, J.: Zschr. menschl. Vererb.-Konstit.lehre 37 (1953), S. 359. — Gougerot, Carteaud, Basset: Bull. Soc. fr. dermat. syph. 47 (1940) S. 308. — Heine, L.: Klin. Wschr. 1923, S. 345. — v. Herrenschwand: Klin. Wschr. 1923, S. 1059. — Hoff, F.: Dtsch. med. Wschr. 1950, S. 478. — Hoff, H., Riehl: Arch. Dermat. Syph. 176 (1937). — Holzgraefe, A.: Nervenarzt, Berlin 134, 1947. — Jores, A.: Klinische Endokrinologie, 2. Aufl. (Springer 1949). — Müller, L. R.: Die Lebensnerven, 3. Aufl. (Springer 1951). — Passow, A.: Arch. Augenhk., München 107 (1933), S. 1; 108 (1933), S. 137; Klin. Mbl. Augenhk., Stuttgart 116 (1950), S. 561. — Weicker, B.: Dtsch. Arch. klin. Med. 196 (1949), S. 502; 198 (1951), S. 440. — Wezler, K.: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.forsch. 15 (1949), S. 18.

Aus der Universitäts-Frauenklinik Göttingen  
(Direktor: Prof. Dr. H. Martius)

## Zur Frage der praktischen Bedeutung der Spermahyaluronidase<sup>1</sup>

Von R. K. Kepp und H. W. Vasterling

Der Sterilitätsberatung und -behandlung kommt in der täglichen Sprechstunde eine nicht geringe Bedeutung zu. Immer wieder wird mit Nachdruck betont, daß im Hinblick auf die Häufigkeit männlicher Fertilitätsstörungen die möglichen Ursachen der Sterilität bei beiden Ehepartnern geprüft werden müssen. Unter den von uns untersuchten kinderlosen Ehepaaren findet sich bei etwa 40% der Ehemänner eine verminderte Fruchtbarkeit. Von sicherer Sterilität des Mannes kann, streng genommen, nur gesprochen werden, wenn sich bei wiederholten, eingehenden Untersuchungen im Ejakulat keine Spermien finden. Die klinische Sterilität ist aber nur zu einem kleinen Teil durch die relativ leicht zu diagnostizierende Aspermie oder Azoospermie bedingt. Von größerer Bedeutung sind solche Veränderungen des Spermas, die nicht zu einer absoluten Sterilität, sondern nur zu einer herabgesetzten Fertilität führen. Sie sind schwerer zu erkennen und zu beurteilen.

Es ist dringend davor zu warnen, auf Grund eines einzelnen, von der Norm abweichenden Spermabefundes wie z. B. einer verminderten Spermienzahl, von einer Sterilität des Mannes zu sprechen. Wenn auch die Befruchtungsaussichten immer geringer werden, je mehr die Spermienzahlen unter den durch Erfahrung ermittelten Wert von 60 Millionen pro ccm absinken, so kann doch auch bei sehr niedrigen Spermienzahlen nur von einer herabgesetzten Fertilität, nicht aber von einer Sterilität gesprochen werden (Martius) (36). Es finden sich in der Literatur Berichte über Konzeptionen bei stark herabgesetzten Spermienzahlen. K. W. Schultze (59) beobachtete eine Befruchtung bei 4 Millionen Spermien pro ccm Ejakulat, und Michelson (38) sah 5 Befruchtungen, davon einmal das Eintreten einer Zwillingschwangerschaft, bei Spermienkonzentrationen unter 1 Million pro ccm und 2 Konzeptionen bei Spermienzahlen unter 500 000 pro ccm. Auch von Bauer (4) wird über Konzeptionen bei Spermienzahlen unter 1 Million pro ccm berichtet.

Wir untersuchten das Sperma eines seit 2 Jahren kinderlos verheirateten Mannes und fanden 3 Mill. Spermien pro ccm bei einer Ejakulatmenge von 5½ ccm. Auf Grund des Gesamtbefundes mußte die Befruchtungswahrscheinlichkeit als sehr gering angesehen werden. Die Ehefrau hatte ihre letzte Periode 19 Tage vor der Untersuchung des Ehemannes gehabt. Der letzte eheliche Verkehr war 4 Tage vor der Untersuchung erfolgt. 14 Wochen nach der Untersuchung des Ehemannes wurde bei der Frau eine Gravidität etwa in der 12. Woche

<sup>1</sup> Nach einem Vortrag in der Medizinischen Gesellschaft Göttingen am 7. Januar 1954.

festgestellt. Die Pat. klagte über Blutungen seit der letzten Periode und teilte uns wenig später mit, daß es zur Fehlgeburt gekommen sei.

Bereits Tyler (69) hat darauf hingewiesen, daß **nach Konzeptionen mit spermienarmen Ejakulaten eine erhöhte Abortgefahr** besteht. In diesem Zusammenhang erscheinen uns die Feststellungen von Niendorf (43, 44) von Interesse, der bei 18 Frauen mit habituellen Aborten, deren Ursachen nicht bekannt waren, das Sperma der Ehemänner untersuchte. In 15 Fällen wurde eine Oligospermie mit Hypofermentie festgestellt. Nur 2 normale Spermabefunde wurden erhoben, während sich in einem Fall eine Normospermie mit einer Hypofermentie fand. Niendorf (43, 44) mißt der im normalen Sperma des Menschen konstant vorkommenden Hyaluronidase eine besondere Bedeutung für die Frühentwicklung des Eies bei und hält eine ungenügende Hyaluronidasekonzentration in der Tube bei der Entstehung von Spontanaborten für ursächlich sehr bedeutsam.

#### Das physiologische Verhalten der Spermahyaluronidase

Bei der **Hyaluronidase** handelt es sich um einen Fermentkomplex, dessen spezifische Substrate Muzine mesodermaler Herkunft wie die Hyaluronsäure sind. Die Hyaluronsäure ist als Aminopolysaccharid ein Hauptbestandteil des Mesoderms. Sie findet sich im wesentlichen in den Binde- und Stützgewebsgrundsubstanzen als extrazelluläre Füll- oder Kittsubstanz. Die Hyaluronidasen bewirken Hydrolyse der hyaluronsäurehaltigen Muzine, deren Viskositätsabnahme sowie das Auftreten reduzierender Substanzen. Eine zusammenfassende diesbezügliche Darstellung findet sich in einer Arbeit von Gibian (20).

Die größte Hyaluronidasekonzentration ist im Hoden des Menschen und bestimmter Säugetiere, und im engen Zusammenhang damit in deren Sperma nachweisbar. Die Hyaluronidase wird im Hoden selbst gebildet und ist in maximaler Konzentration bereits zum Zeitpunkt des Auftretens von Spermatozyten vorhanden (Riisfeldt) (50, 51, 52).

Im Ejakulat besteht eine starke **Korrelation zwischen der Spermienzahl und der Hyaluronidasekonzentration** (5, 16, 19, 24, 25, 26, 31, 32, 39, 45, 51, 53, 54, 56, 57, 60, 66). In eigenen viskosimetrischen Untersuchungen, die wir gemeinsam mit Heinrichs (23) ausführten, fanden wir im Bullensperma im Bereich von 0,27 bis 1,6 Millionen Spermien pro ccm eine fast lineare Abhängigkeit der Hyaluronidaseaktivität von der Spermienzahl. Im menschlichen Sperma ließ sich im Bereich von 30 bis 200 Millionen Spermien pro ccm eine starke Korrelation zwischen Spermienkonzentration und Hyaluronidaseaktivität feststellen, die sich in einer potenzfunktionalen Abhängigkeit äußert. Eine Korrelation zwischen der Hyaluronidaseaktivität des Spermas und der Morphologie und Motilitätsintensität der Spermien wurde, ebenso wie von anderen Untersuchern, auch von uns nicht festgestellt. Berechnet auf 1 Million Spermien ist beim Bullen die Hyaluronidasekonzentration etwa 300mal größer als beim Menschen.

Michelson (40), Ballerio (3) und Ciulla (11) fanden bei zahlreichen Aspermien eine meßbare Hyaluronidaseaktivität. Auch wir ermittelten in einem spermienfreien Ejakulat eine leichte Fermentaktivität, haben aber niemals in einem normalen Sperma eine Afermentie nachweisen können.

Bei 1143 viskosimetrischen Spermauntersuchungen wurde von Michelson (37) und von Ballerio (3) nur in 3 Fällen bei Anwesenheit von Spermien das Fehlen von Hyaluronidase festgestellt. In 2 dieser Fälle betrug die Spermienzahl weniger als 3,2 Millionen pro ccm, so daß sich hier der Hyaluronidasegehalt möglicherweise dem Nachweis entzogen hat.

Auch bei turbidimetrischen Untersuchungen fanden Perloff (48) und Leonard (32) kein Fehlen des Fermentes in spermienhaltigen Ejakulaten. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen berichtete Kurzrok (31) über 13 von 58 Ejakulaten mit über 50 Millionen Spermien pro ccm, bei denen turbidimetrisch kein Hyaluronidasegehalt nachgewiesen werden

konnte. Solange die Bestätigung dieser Ergebnisse durch andere Untersucher fehlt, dürfte es verfrüht sein, aus diesen Feststellungen Konsequenzen für die praktische Seminologie zu ziehen.

Hyaluronidase ist in den Spermien und im Samenplasma vorhanden. Zahlreiche Untersucher ermittelten, daß nach der Ejakulation die extrazelluläre Hyaluronidase laufend zunimmt, während die Hyaluronidase in den Spermien abnimmt und dieser Vorgang mit einer **Motilitätsverringerung der Spermien einhergeht** (5, 13, 14, 18, 27, 47). Bei der Zunahme der extrazellulären Hyaluronidase handelt es sich nicht um eine Fermentproduktion durch die Spermien, sondern um die Diffusion präformierter Hyaluronidase in das Samenplasma (5, 14, 18, 21, 27, 47, 64, 67).

#### Die Wirkungsweise der Spermahyaluronidase

Die Größe und Konstanz des Hyaluronidasevorkommens im Hoden und Sperma des Menschen sprechen dafür, daß diesem Fermentkomplex eine mittelbare oder unmittelbare Bedeutung für die Befruchtung zukommt. Die heute — in Anlehnung an die 1942 von McClean und Rowlands (12) ausgesprochene Anschauung — am meisten vertretene Ansicht ist, daß die Hyaluronidase eine partielle **Ablösung bzw. Lockerung** der das Ei umgebenden und durch Hyaluronsäure verbundenen **Kumuluszellen** bewirkt und so die Penetration eines Spermiums ermöglicht. Um die erforderliche Hyaluronidasekonzentration am Ei zu erreichen, sind demnach in dessen Umgebung zahlreiche Spermien erforderlich, die ihre eigene Hyaluronidase abgeben, dadurch ihre Motilität verlieren und so als Wegbereiter einem nachfolgenden Spermium das Eindringen in das Ei erlauben, ohne daß durch die Hyaluronidase die Eihaut selbst angegriffen wird (McClean und Rowlands) (12). Die in vitro durch Hyaluronidase erzielbare vollständige Denudation des Eies dürfte für die Befruchtung nicht erforderlich sein, da in-vivo-Versuche ergeben haben, daß bei noch erhaltenen Kumuluszellen männliche Vorkerne oder Spermien im Ei oder im perivitellinen Raum gefunden werden können (1, 2, 7, 9, 16, 33, 34, 42, 65, 68). Es ist auch fraglich, ob die physiologische Hyaluronidasekonzentration am Ei für eine vollständige Denudation ausreicht, da ja nur ein Bruchteil der bei der Kopulation deponierten Spermien bis an das Ei gelangt.

Neben der bereits erwähnten Theorie von Eichenberger (15) und Niendorf (43, 44) wird eine dritte Möglichkeit der Hyaluronidasewirkung von Kurzrok (31) erwogen. Nach diesem Autor soll das Ferment die **Nidation des Eies** begünstigen.

Die Spermahyaluronidase soll aber nicht nur bei der Befruchtung und der frühen Entwicklung des Eies eine Rolle spielen. Es wird auch darauf hingewiesen, daß dieses Ferment für die **Passage der Spermien durch den zervikalen Schleimpfropf** erforderlich sei. Pommerenke (49), Kurzrok (29), Dalgaard-Mikkelsen (14) und Pellizari (46) fanden aber, daß hinsichtlich der Penetration der Spermien durch den zervikalen Schleimpfropf kein Unterschied zwischen ungewaschenen und gewaschenen, also hyaluronidaseärmeren Spermien besteht, und daß ein den Schleimpfropf auflösendes Spermaenzym nicht mit Hyaluronidase identisch ist.

Wie schon erwähnt, geht die Abgabe der Spermienhyaluronidase in das Samenplasma mit einer Motilitätsverringerung der Spermien einher. Wir vermuteten daher, daß diesem Fermentkomplex neben den genannten Wirkungsmöglichkeiten auch eine intraseminale Aufgabe zukommen dürfte. Das Ziel unserer gemeinsam mit Heinrichs (23) ausgeführten Untersuchungen war, zu ermitteln, ob sich durch **Hyaluronidasezusatz zum Ejakulat** eine Verlängerung der **Bewegungsdauer der Spermien** herbeiführen läßt, wobei die Bewegungsdauer als das wesentliche Kriterium der Lebensdauer zu gelten hat.

Nach Hyaluronidasezusatz haben wir eine Verkürzung der Lebensdauer bei den Spermien beobachtet, deren Lebensdauer

in der Kontrolle über der bei zahlreichen Spermaproben ermittelten durchschnittlichen Lebensdauer lag. Eine Verlängerung der Lebensdauer war dagegen bei den in der Kontrolle unterdurchschnittlich kurzlebigen Spermien festzustellen. Nicht in jedem Falle läßt sich somit durch Hyaluronidasezusatz eine Aktivierung der Spermien erreichen, was bei der praktischen Anwendung der Hyaluronidase zur Verbesserung der Konzeptionsaussichten beachtet werden muß.

Die durch Hyaluronidasezusatz erzielbare Lebensdauererweiterung der kurzlebigen Spermien ist so zu erklären, daß die Spermien durch die höhere Hyaluronidasekonzentration im Samenplasma gehindert werden, ihre Eigenhyaluronidase abzugeben und dadurch ihre Motilität frühzeitig zu verlieren. Wie auch Perlman (47) und Favilli (18), möchten wir auf Grund unserer Untersuchungen annehmen, daß aus widerstandsfähigeren Spermien in der gleichen Zeiteinheit weniger Ferment in das Samenplasma diffundiert, und daß nur sterbende Spermien ihre Hyaluronidase freigeben. Danach müßte es sich bei Spermien mit kurzer Bewegungsdauer um weniger widerstandsfähige Spermien handeln, deren Lebensdauer aber durch eine künstliche Erhöhung der Hyaluronidasekonzentration im Samenplasma verlängert werden kann. Warum die Lebensdauer der primär überdurchschnittlich langlebigen Spermien durch Hyaluronidasezusatz nicht noch weiter verlängert werden kann, ja sogar verkürzt wird, läßt sich noch nicht erklären.

Die vorliegenden Untersuchungen sprechen dafür, daß die Spermahyaluronidase durch die Spermien selbst transportiert wird und daß bei einem labilen Fermentverhältnis zwischen Spermien und Samenplasma immer dort am meisten extrazelluläre Hyaluronidase zur Verfügung steht, wo am meisten Spermien zugrunde gehen. Ein bei niedrigen Spermienzahlen oder kurzlebigen Spermien vorgenommener Hyaluronidasezusatz könnte dadurch zu einer Erhöhung der Fermentkonzentration am Ei führen, daß die Spermien durch Hemmung der Abgabe ihrer Eigenhyaluronidase länger beweglich bleiben und ihr Ferment in höhere Abschnitte des weiblichen Genitaltraktes bringen können als bei kürzerer Lebensdauer. Es ist kaum anzunehmen, daß zugesetzte Hyaluronidase direkt an das Ei gelangt, da das Blut eine Hemmwirkung auf die Hyaluronidase ausübt und der Kanalweg für das Vordringen der Hyaluronidase bis an die Eizelle nicht in Betracht kommen dürfte.

#### Therapeutische Versuche mit Hyaluronidase

Ungeachtet der noch offenstehenden Fragen der Wirkungsweise der Spermahyaluronidase wurde dieses Ferment bereits therapeutisch bei der durch den männlichen Faktor hervorgerufenen Sterilität verwendet. Auf Grund der Versuchsergebnisse von Rowlands (55), der feststellte, daß bei Zugabe von hyaluronidasehaltiger Samenflüssigkeit nur  $\frac{1}{6}$  der sonst erforderlichen Spermien für die Befruchtung des Kaninchens ausreichte, bemühte sich Kurzrok (28, 30), eine Verbesserung der Befruchtungsergebnisse zu erzielen, indem er Hyaluronidase vor der Kohabitation in die Vagina einbrachte oder bei künstlichen Besamungen dem Sperma zusetzte. Es wurde mit diesem Vorgehen eine Steigerung der Befruchtungsrate erreicht. Von zahlreichen anderen Autoren konnten durch Hyaluronidasezusatz bei künstlichen Besamungen aber keine besseren Ergebnisse erzielt werden (6, 17, 22, 25, 41, 61, 74).

Die der Hyaluronidase für die Befruchtung zuerkannte Bedeutung führte auch zu Versuchen mit einem der Sterilitätsbehandlung entgegengesetzten Ziel. So wurden zur Konzeptionsverhütung Substanzen herangezogen, durch welche die Hyaluronidaseaktivität gehemmt wird. Nach Sieve (63), der bei 300 Ehepaaren an beide Partner phosphoryliertes Hesperidin oral verabreichte, verhindert diese Substanz auf Grund einer Hyaluronidaseinhibition mit Sicherheit ungewollte Schwangerschaften. Experimentell erzielte Martin (15) durch orale und intraperitoneale Applikation von phosphoryliertem

Hesperidin bei weiblichen Ratten einen Rückgang der Fertilität auf 20%. Drei Wochen nach Absetzen der Medikation wurden 80% der Tiere wieder trüchtig. Die Behandlung der männlichen Tiere führte zu keinem Erfolg. Siegel (62) konnte die Ergebnisse von Martin (35) nicht bestätigen, und auch Chang und Pincus (10) gelang es bei Kaninchen und Ratten nicht, durch phosphoryliertes Hesperidin Sterilität zu erreichen. W. Schultz (58) und Westing (73) beobachteten die von Sieve (63) geschilderten Ergebnisse nicht und stellten während der Hesperidinbehandlung schon sehr bald ungewollte Schwangerschaften fest. Ganz abgesehen von der Einstellung zu einer oralen kontrazeptionellen Methode überhaupt läßt sich demnach zur Zeit die Aussage machen, daß eine sichere Konzeptionsverhütung mit oral verabreichten Hyaluronidaseinhibitoren, deren Unschädlichkeit noch zu beweisen wäre, zumindest sehr zweifelhaft ist.

Die vaginale Applikation von Hyaluronidaseinhibitoren, die experimentell und in praxi von Buchner, Herbrand und Röckl (8) zur Konzeptionsverhütung herangezogen wurde, soll erfolgversprechende Ergebnisse gezeitigt haben. Bei dem bereits im Handel befindlichen Präparat handelt es sich um eine Polysaccharidverbindung, „die an mehreren Stellen gleichzeitig in den Konzeptionsmechanismus einzugreifen vermag“ und nicht eine ausschließliche Antihyaluronidasewirkung entfaltet. Da der Hyaluronidase nach unseren Untersuchungsergebnissen nicht zuletzt auch eine intraspermale Aufgabe zukommen dürfte, ist es denkbar, daß durch einen Hyaluronidaseinhibitor die Motilität der Spermien und damit die Befruchtungswahrscheinlichkeit herabgesetzt werden kann.

Physiologischerweise findet sich im Blut ein Inhibitionsfaktor gegen die Hyaluronidase. Es muß daher bei künstlichen Inseminationen darauf geachtet werden, daß es nicht zu Blutungen kommt, die die Konzeptionsaussichten vermindern können.

#### Schlußfolgerungen

Unter Berücksichtigung der heute noch relativ geringen Kenntnisse über die Wirkungsweise der Spermahyaluronidase können die vorliegenden Untersuchungsergebnisse gewisse Hinweise für praktische Folgerungen geben.

Die starke Korrelation zwischen Spermienkonzentration und Hyaluronidaseaktivität und die Unwahrscheinlichkeit des Vorkommens einer Hypofermentie bei sonst normalem Spermabefund machen die routinemäßige Hyaluronidasebestimmung zur Feststellung der Sterilitätsursache überflüssig. Ein im Rahmen der Untersuchung des Ehemannes in der üblichen Weise erhobenes Spermioogramm gibt immer noch den besten Aufschluß über die Zeugungsfähigkeit.

Oligospermien pflegen mit einer Hypofermentie einherzugehen, der als solche eine Bedeutung für die herabgesetzte Fertilität zukommen dürfte. Bei niedrigen Spermienzahlen und bei kurzlebigen Spermien kann der Versuch gemacht werden, durch Hyaluronidasezusatz eine Verbesserung der Befruchtungsaussichten zu erreichen. Über die Aussichten eines solchen Vorgehens läßt sich wegen der zu geringen praktischen Erfahrungen noch keine Aussage machen.

Die Häufigkeit von Oligospermien mit Hypofermentie bei habituellen Aborten sollte eine Veranlassung dazu sein, in entsprechenden Fällen das Ejakulat des Ehemannes zu untersuchen.

Der Nachweis einer Fermentaktivität bei Aspermie kann vielleicht als Test für die Durchgängigkeit des Vas deferens nutzbar gemacht werden, da die im Hoden gebildete Hyaluronidase nur bei freier Passage im Ejakulat auftreten kann (39, 40, 41).

Die Aussichten, durch einen Hyaluronidaseinhibitor allein die Befruchtung zu verhindern, sind als gering anzusehen, da die Hyaluronidase doch wohl nur ein die Befruchtung unterstützender Faktor im Konzeptionsgeschehen sein dürfte.

### Zusammenfassung

Nach Hinweis auf die Notwendigkeit der Berücksichtigung des männlichen Faktors bei der Sterilitätsbehandlung wird auf die Bedeutung der Spermahyaluronidase für die Befruchtung eingegangen.

Die Wirkungsweise dieses Fermentkomplexes wird an Hand der aufgestellten Theorien erörtert und die starke Korrelation zwischen Hyaluronidaseaktivität und Spermienkonzentration hervorgehoben.

Der Hyaluronidase dürfte nach eigenen Untersuchungen auch eine intraspermale Aufgabe zukommen.

Es ist möglich, durch Hyaluronidasezusatz zum Ejakulat die Lebensdauer kurzlebiger Spermien zu verlängern.

Die aus den vorliegenden Ergebnissen zu ziehenden praktischen Folgerungen werden besprochen.

### Schrifttum

- (1) Amoroso, E. C.: Zit. nach 2. — (2) Austin, C. R.: Nature, London 162 (1948), S. 63. — (3) Ballerio, C., Giarola, A.: Ann. ostetr. ginec., Milano 72 (1950), S. 383. — (4) Bauer, A. W.: Wien. med. Wschr. 102 (1952), S. 877. — (5) Bergenstaal, D. M., Scott, W. W.: J. Amer. Med. Ass. 137 (1948), S. 1507. — (6) Bishop, G.: Intern. Kongr. f. Gynäk., Juni 1947, Dublin. — (7) Blandau, R. L., Odor, D. L.: Anat. Rec., Philadelphia 103 (1949), S. 96. — (8) Buchner, P., Herbrand, W., Röckl, W.: Dtsch. med. Wschr. 78 (1953), S. 907. — (9) Chang, M. C.: Ann. N.Y. Acad. Sc. 52 (1950), S. 1192. — (10) Chang, M. C., Pincus, G.: Science 117 (1953), S. 274. — (11) Ciulla, U., Gandola M.: Boll. Ist. sieroterap. milan. 27 (1948), S. 201. — (12) McClean, D., Rowlands, I. W.: Nature, London 150 (1942), S. 627. — (13) Dalgaard-Mikkelsen, S.: Nord. vet. med. 1 (1949), S. 769. — (14) Dalgaard-Mikkelsen, S., Kvorning, S. A., Rasbech, N. O.: Skand. vet.-tskr. 37 (1947), S. 661. — (15) Eichenberger, E.: Gynaecologia, Basel 121 (1946), S. 288. — (16) Eichenberger, E.: Experientia, Basel 5 (1949) S. 241. — (17) Farris, E. J.: Transact. Conf. Steril. Infert. 3 (1947), S. 112. — (18) Favilli, G.: Comm. I. Congr. Intern. di Fisiopatologia della Riproduzione, Milano 1948, S. 1. — (19) Giarola, A., Ballerio, C.: Ann. ostetr. ginec. (Milano) 72 (1950), S. 1449. — (20) Gibian, H.: Angew. Chemie 63 (1951), S. 105. — (21) Greenberg, B. E., Werthessen, N. T., Berman, S., Gargill, S. L.: J. Urol., Baltimore 54 (1945), S. 571. — (22) Halbrecht, I.: Schweiz. med. Wschr. 80 (1950), S. 679. — (23) Heinrichs, E.: Diss., Göttingen 1953. — (24) Joel, C. A.: Schweiz. med. Wschr. 78 (1948), S. 203. — (25) Joel, C. A.: Studien am menschlichen Sperma, 2. Auflage. (B. Schwabe, Basel 1953.) — (26) Joel, C. A., Eichenberger, E.: Schweiz. med. Wschr. 75 (1945), S. 601. — (27) Johnston, I. E., Mixner, I. P. J.: Anim. Sci. 7 (1948), S. 440. — (28) Kurzrok, R.: Chem. Eng. News, Easton, Pa. 27 (1947), S. 29. — (29) Kurzrok, R.: Amer. J. Clin. Path. 18 (1948), S. 491. — (30) Kurzrok, R.: Ann. N.Y. Acad. Sc. 52 (1950), S. 1180. — (31) Kurzrok, R., Leonard, S. L., Conrad, H.: Amer. J. Med. 1 (1946), S. 491. — (32) Leonard, S. L., Perlman, P. L., Kurzrok, R.: Endocrinology, Springfield, Ill., 39 (1946), S. 261. — (33) Leonard, S. L., Perlman, P. L., Kurzrok, R.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N.Y. 66 (1947), S. 517. — (34) Lewis, W. H., Wright, E. S.: Contr. Embryol. Carnegie Inst., Washington 25 (1935), S. 113. — (35) Martin, G. I., Beiler, I. M.: Science, N.Y. 115 (1952), S. 402. — (36) Martius, H.: Lehrbuch der Gynäkologie, 3. Aufl. (Thieme-Verlag 1953.) — (37) Michelson, L., Transact. Conf. Steril. Infert. 3 (1947), S. 112. — (38) Michelson, L.: J. Amer. Med. Ass. 146 (1951), S. 314. — (39) Michelson, L., Haman, J. O., Koets, P.: J. Urolog., Baltimore 61 (1949) S. 799. — (40) Michelson, L., Koets, P.: J. Urolog., Baltimore 61 (1949), S. 803. — (41) Moench, G. L.: Seitz-Amreich: Biolog. u. Pathol. d. Weibes, III, 3 (1952), S. 307. (Verlag Urban & Schwarzenberg.) — (42) Moricard, R.: Rev. Ginec., Rio 2 (1948), S. 615; Ref. Exc. med. Sect. II, 3 (1950), S. 208. — (43) Niendorf, F.: Arch. Gynäk. 180 (1951), S. 234. — (44) Niendorf, F.: Münch. med. Wschr. 95 (1953), S. 366. — (45) Nodine, J. H., Perloff, W. H.: Fertility and steril., N.Y., 1 (1950) S. 400. — (46) Pellizari, C. R.: Atti Soc. med. chir. Padova 21 (1943), S. 400. — (47) Perlman, P. L., Leonard, S. L., Kurzrok, R.: Endocrinology, Springfield III, 42 (1948), S. 26. — (48) Perloff, W. H., Nodine, J. H.: Fertility and steril., N.Y. 1 (1950), S. 373. — (49) Pommerenke, W. T., Viergiver, E.: Proc. Soc. exper. Biol. Med., N.Y. 66 (1944), S. 161. — (50) Riisfeldt, O.: Nature, London 163 (1949), S. 874. — (51) Riisfeldt, O.: Nord. med. 42 (1949), S. 1892. — (52) Riisfeldt, O.: Zschr. Vitamin-, Hormon-, Fermentforsch., Wien 3 (1949), S. 66. Ref. Exc. med., Sect. II, 3 (1950), S. 1022. — (53) Rizatti, E.: Boll. Soc. med.-chir., Modena 41 (1941) S. 230. — (54) Rizatti, E.: Boll. Soc. med.-chir., Modena 41 (1941) S. 321. — (55) Rowlands, I. W.: Nature, London 154 (1944), S. 332. — (56) Sallman, B., Birkeland, J. M.: Amer. J. Physiol. 152

- (1948), S. 271. Ref. Chem. Abstr. 42 (1948), S. 5980. — (57) Sallman, B., Birkeland, J. M.: Ann. N.Y. Acad. Sc. 52 (1950), S. 1186. — (58) Schultz, W.: Nordwestdtsh. Gyn.-Kongr., Hamburg, Nov. 1953. — (59) Schultze, K. W.: Zschr. ärztl. Fortbild., Berlin 46 (1952), S. 31. — (60) Shurber, D. A., Birnberg, C. H., Kurzrok, R.: Endocrinology 42 (1948), S. 20. — (61) Siegler, S. L.: Transact. Conf. Steril. Infert. 3 (1947), S. 98. — (62) Siegel, Nordwestdtsh. Gyn.-Kongr., Hamburg, Nov. 1953. — (63) Sieve, B. F.: Science, N.Y. 116 (1952), S. 373. — (64) Stary, Z., Tekman, S.: Münch. med. Wschr. 93 (1951), Nr. 30/31. — (65) Swyer, G. I. M.: Lancet, London 251 (1946), S. 755. — (66) Swyer, G. I. M.: Biochem. J., Liverpool 41 (1947), S. 409. — (67) Swyer, G. I. M.: Biochem. J., Liverpool 41 (1947), S. 413. — (68) Swyer, G. I. M.: Nature, London 159 (1947), S. 873. — (69) Tyler, T.: J. Amer. Med. Ass. 146 (1951), S. 307. — (70) Vandelli, J.: Boll. Ist. sieroterap. milan. 26 (1947), S. 109. — (71) Vandelli, J.: Boll. Soc. med. chir. Modena 47 (1947), S. 9. — (72) Werthessen, N. T., Berman, S., Greenberg, B. E., Gargill, S. L.: J. Urol., Baltimore 54 (1945), S. 565; Ref. Chem. Abstr. 42 (1948), S. 7357. — (73) Westing, I.: Dtsch. med. Wschr. 78 (1953), S. 1607. — (74) Wetterdal, P.: Acta obstetr. gynec. Scand. 30, Suppl. 7 (1950), S. 259.

Aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie an der Medizinischen Akademie Düsseldorf (Direktor: Professor Dr. W. Kikuth)

## Staublungenerkrankungen und Verhütungsmaßnahmen

Von Walter Kikuth und Hans-Werner Schlipköter

Die große hygienische Bedeutung des Staubes erklärt sich aus den vielen Staubschädigungen in den gewerblichen Betrieben und im Bergbau. Wir kennen einmal die berufsallogischen Asthmaerkrankungen, die durch Einatmen solcher Staube verursacht werden, die als Allergene zu wirken vermögen (Hansen). Diese allergischen Reaktionen nehmen aber nur einen geringen Teil der Staubschädigungen ein, denn im Vordergrund stehen heute die Staublungenerkrankungen. Es handelt sich hierbei, wie auf der 3. Internationalen Tagung in Sydney 1950 festgelegt wurde, um „diagnostizierbare“ Erkrankungen der Lunge, die durch Einatmung irgendwelcher Staubarten — außer Staub lebender Organismen — verursacht worden sind. Von den verschiedenen Pneumokoniosen wird nur die Silikose abgegrenzt, während statt von Asbestose nur von einer Asbestpneumokoniose gesprochen, die Talkose nur noch als Talkumpneumokoniose bezeichnet werden sollte usw. Die Staublungenerkrankungen sind so recht als Krankheiten des maschinellen Zeitalters infolge fortschreitender Industrialisierung in den Vordergrund getreten, wenn sie auch schon seit Jahrhunderten im Bergbau als Bergsucht bekannt waren. Die große Zahl der im In- und Ausland erschienenen Arbeiten lassen das Interesse an dem Staublungengeschehen deutlich in Erscheinung treten, besonders mahnen aber die hohen Erkrankungs- und Sterblichkeitsziffern, dieses Problem intensiv zu bearbeiten, die Pathogenese und Prophylaxe zu erforschen.

### Die Ursache der Steinstaublung

liegt also in der Einatmung von schädigendem Staub, der bei den meisten Arbeiten im Bergbau und in den verschiedenen gewerblichen Betrieben anfällt. Auf einer mittleren Zeche im Ruhrgebiet werden z. B. täglich mehr als 1000 kg allein an Bohrstaub erzeugt (Rolshoven). Dieser Staub besteht aus den verschiedensten Mineralien, und man weiß, daß der Gehalt an freier Kieselsäure mit der Silikosegefährlichkeit parallel geht. Die Zusammensetzung des Staubes ist einer der wichtigsten Faktoren, die bei der Staubbewertung eine Berücksichtigung finden müssen (Landwehr). Es ist möglich, abgesehen von chemischen und kristallographischen Untersuchungen, auch durch Tierversuche an Mäusen, Ratten, Kaninchen oder Hunden direkt zu bestimmen, ob der vorliegende Staub die Auslösung einer Steinstaublung bewirken kann (King und Mitarbeiter, Miller und Sayers, Rüttner, Policard und Collet, Jötten und andere).