

des Hormongleichgewichts, wie sie länger dauernde und womöglich überdosierte Thyreoidindarreichung ohne Zweifel erzeugt, den Zustand und die Funktion der Bildungsstätten der roten und weißen Blutzellen direkt empfindlich beeinflussen können. Zu der oben angenommenen *allgemeinen* Resistenzverminderung des Organismus tritt also noch die *spezielle* *homogene* Schädigung des leukopoëtischen Systems. Unter dieser Summation von Einflüssen kann — so dürfen wir wohl vermuten — bei einem zur Leukämie irgendwie disponierten Organismus die Erkrankung leichter und früher zum Ausbruch gelangen, als ohne diese Einwirkungen.

Diese Erklärung bezieht sich auf unsere 3 ersten Fälle mit Ausbruch der Leukämie nach Thyreoidinkuren. Warum auch die ohne Schilddrüsensubstanz vollzogene Entfettungskur im 4. Fall zur Leukämie führte, ist schwer zu sagen. Vielleicht ist an folgendes zu denken: Patient 4 war, wie alle meine Fälle, konstitutionell fettleibig, hatte also eine Konstitution, die bereits primär zum mindesten eine ungünstige Abartung der inkretorischen Anlage darstellt; eine Abartung, die zu Gleichgewichtsstörungen dieses Systems erfahrungsgemäß leichter disponiert als normalere Konstitutionsformen. Dazu kommt, wie Klinik und Experiment gezeigt haben, daß radikale Hungerkuren auf die endokrinen Drüsen somatisch und funktionell erheblich einwirken; vor allem gilt dies bekanntlich von der Schilddrüse. Durch diese Umstände wird es vielleicht verständlicher, wenn bei einer derartigen Konstitutionsform die Entfettungskur durch Hunger und Durst allein den Ausbruch der Leukämie förderte. Voraussetzung für diese pathogenetischen Vorstellungen ist natürlich stets eine gewisse (für unsere diagnostische Erkenntnis noch nicht faßbare) *Prädisposition* zur Leukämie. Eine solche Prädisposition ist keine ganz vage Vorstellung mehr. Für die Polycythämie, den hämolytischen Ikterus, ja sogar die Biermerische Anämie kennen wir heute tatsächlich (besonders bei Mitgliedern von Familien mit der betreffenden Erbkrankheit) Zustände, die wir mit einiger Sicherheit als Phasen der Krankheitsbereitschaft, der Kompensation der bereits im Organismus tätigen Störung oder der „initialen Latenz“ des Leidens ansehen dürfen. Bei der Leukämie kennen wir solche Zustände der leidlichen Kompensation des Blutschadens noch nicht. Vielleicht kommen wir aber noch so weit, sie auch hier feststellen zu können.

Wenn in einer solchen Phase der noch kompensierten initialen Latenz der brutale Eingriff einer womöglich mit Thyreoidin arbeitenden Zehrkur einsetzt, so können wir uns (insbesondere auf Grund der Untersuchungen von H. ZONDEK) wohl vorstellen, daß hierdurch ein Leiden ausgelöst wird, dessen Ausbruch ohne eine solche Störung der kompensatorischen Faktoren des hormonalen und hämatopoëtischen Gleichgewichts noch lange (vielleicht sogar dauernd) ausgeblieben wäre.

Angesichts der negativen Literatursausbeute habe ich mich noch an eine Reihe von besonders beschäftigten Klinikern und speziellen Hämatologen mit der Frage gewandt, ob ihnen aus eigener Kenntnis oder aus einer (von mir vielleicht übersehenen) Stelle der Literatur vom Ausbruch leukämischer Erkrankungen nach Entfettungskuren etwas bekannt geworden sei. Ich habe darauf von sämtlichen befragten Kollegen, u. a. von v. NOORDEN, UMBER, SCHLAYER, C. HIRSCH, MORAWITZ, HANS HIRSCHFELD, NAEGELI, N. ORTNER, H. SCHLESINGER, die Auskunft erhalten, daß keiner von ihnen etwas Derartiges beobachtet habe, noch aus der Literatur kenne.

Literatur: ¹⁾ Folia haematol. 26. 1921 und 29. 1923 und Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Abt. 1, Orig. 46. 1908. — ²⁾ Berlin. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 7. — ³⁾ Zit. nach MORAWITZ, Handbuch von VON BERGMANN und STAEHELIN II. Aufl., Bd. IV, 1. Teil, S. 167 (Fußnote). — ⁴⁾ Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 56, 21. 1904 (zit. nach MORAWITZ). — ⁵⁾ Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 1. — ⁶⁾ Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 20.

DAS HORMON DES HYPOPHYSENVORDERLAPPENS*).

I. Testobjekt zum Nachweis des Hormons.

Von

Prof. Dr. BERNHARD ZONDEK und Dr. S. ASCHHEIM.

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Charité zu Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. K. FRANZ †).

Die Erforschung der spezifischen Sekretionsprodukte der endokrinen Drüsen ist nur möglich, wenn man über ein einwandfreies Testobjekt verfügt. Die von den Fabriken schematisch hergestellten Organextrakte der verschiedenen Drüsen haben sich, wie der eine von uns (B. ZONDEK) experimentell bewiesen hat, als wirkungslos erwiesen. Hierbei hatte die Darstellung der Extrakte des Hypophysenhinterlappens die Forschung auf einen falschen Weg geführt. Man kann den Hinterlappen der Hypophyse durch Kochen, kolloidales Eisen oder auf andere Weise entweißen, ohne daß man die spezifisch auf den Uterus wirkenden Substanzen zerstören kann. Nun glaubte man, daß man die Darstellungsweise der wirksamen Hypophysenhinterlappenextrakte auch auf die anderen Drüsen übertragen könne. Aber was für den Hypophysenhinterlappen gilt, gilt, wie ZONDEK zeigen konnte, nicht für die anderen Drüsen. Stellt man z. B. auf dieselbe Weise wie ein Hinterlappenextrakt ein Extrakt aus dem Pankreas dar, so enthält dies nicht Insulin. Jedes Hormon kann nur an einer spezifischen Wirkung geprüft werden. Die Entdeckung des Thyroxins durch KENDALL wäre nicht möglich gewesen ohne das Gubernatsche Testobjekt der Kaulquappenmetamorphose. Die Entdeckung des Insulins durch BANTING und BEST basiert auf dem Nachweis der hypoglykämischen Reaktion und des hypoglykämischen Schocks. Die Darstellung des wasserlöslichen Ovarialhormons Folliculin durch B. ZONDEK und BRAHN ist nur möglich gewesen durch den Nachweis der hormonalen Wirkung am Scheidensekret der Nagetiere (STOCKARD und PAPANICOLAOU, LONG und EVANS, ALLEN).

Im folgenden wollen wir über ein Testobjekt zum Nachweis des Hormons des Hypophysenvorderlappens berichten. Der Ausgangspunkt waren unsere Studien über den Wirkungsmechanismus des Ovarialhormons, worüber wir in dieser Zeitschrift wiederholt berichtet haben (1925, Nr. 29, 51; 1926, Nr. 10, 22, 27, 47).

Implantiert man einer *kastrierten* Maus hormonhaltiges Gewebe (Thecazellen, Corpus luteum der Blüte, Placenta), so wird das Tier durch das im Gewebe enthaltene Ovarialhormon brünstig. Injiziert man dem kastrierten Tier das Hormon selbst (Folliculin), so geschieht dasselbe. Führt man einer *infantilen*, kaum dem Muttertier entwachsenen Maus Ovarialhormon zu, so wird die infantile Maus ebenfalls brünstig. Die Scheide ist in typischer Weise aufgebaut, die polygonalen Zellen haben sich verhornt und abgestoßen, so daß man im Scheidensekret das reine Schollenstadium findet. Der Uterus ist vergrößert, enthält Sekret. Durch dauernde Zuführung von Folliculin kann man eine Dauerbrunst auslösen. Untersucht man die Ovarien dieser durch Hormon künstlich in sexuelle Frühreife gebrachten infantilen Tiere, so sieht man relativ geringe Veränderungen an den Ovarien. Bisweilen findet man einen oder einige vergrößerte Follikel, nirgends aber finden sich vollreife Follikel, nirgends ein Corpus luteum. Aus diesen Versuchen sahen wir, daß das dem Körper zugeführte Ovarialhormon direkt am Erfolgsorgan angreift, daß aber die Reifungsprozesse im Ovarium selbst nicht durch das Ovarialhormon vollendet werden können. Wir fragten uns nun: Wodurch wird die Entstehung des Ovarialhormons ausgelöst, wie kommt die Ovarialfunktion in Gang? Es mußte versucht werden, bei infantilen Mäusen die Ovarialfunktion anzuregen. Hierbei waren ausgedehnte Vorversuche notwendig, da die Möglichkeit bestand, durch irgendwelche unspezifische Mittel eine sexuelle Frühreife bei der Maus

* Nach einem Vortrag, gehalten in der Berliner Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie am 22. Januar 1926 und auf dem I. internationalen Kongreß für Sexualforschung in Berlin (Oktober 1926).

herbeizuführen. Wir hatten festgestellt, daß Mäuse frühestens bei einem Gewicht von rund 12 g spontan in die Brunst kommen können, weshalb wir zu unseren Versuchen wesentlich jüngere, 3—5 Wochen alte, 6—8 g schwere Mäuse verwandten. An 150 Tieren wurden folgende Flüssigkeiten bzw. Gewebe geprüft: unspezifisches Eiweiß, biogene Amine, Organextrakte und Preßsäfte, körpereigene Flüssigkeiten wie Inhalt von Ovarialcysten, Hydrosalpinxflüssigkeit, Lumbalflüssigkeit, Serum von nichtschwangeren Frauen. Implantiert wurde Leber und Milz des Menschen, Uterusmuskulatur, Uterusschleimhaut, Wand von Ovarialcysten, Ovarialcarinome usw. Sämtliche Versuche waren negativ, d. h. *es gelingt durch unspezifische Mittel nicht, bei einer infantilen Maus die Ovarialfunktion in Gang zu bringen.*

Es war naheliegend, daß eine Beeinflussung des Ovariums im Organismus, wenn überhaupt, nur durch eine andere endokrine Drüse möglich war. Auf Grund klinischer Beobachtungen scheint es, daß fast alle Drüsen Beziehungen zum Ovarium oder umgekehrt haben können.

Nach der Kastration gehen nach BIACH und HULLES in der Zirbeldrüse regressiv Veränderungen vor sich. In der Schwangerschaft tritt eine Formveränderung der Zirbeldrüse auf (ASCHNER), die sich in deutlicher Verdickung, Verkürzung und Kalkablagerung äußert. Bei Ausfall der Epiphyse (Tumor) treten Allgemeinveränderungen auf, die sich in abnormem Längenwachstum, geistiger und sexueller Frühreife äußern (v. FRANKL-HOCHWART, MARBURG u. a.). So ist ähnlich wie bei Nebennierentumoren Menstruatio praecox mit starker Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere bei Kindern beobachtet worden.

Allgemein bekannt ist das Krankheitsbild der Dystrophia adiposo-genitalis (FRÖHLICH), das Beziehungen zwischen dem Hypophysenvorderlappen und den Sexualorganen erkennen läßt. Nach Exstirpation von Teilen bzw. der ganzen Hypophyse sahen BIEDL und ASCHNER regressiv Erscheinungen an den Sexualorganen.

Während der Schwangerschaft hypertrophiert der Vorderlappen der Hypophyse, wobei sich die Hauptzellen stark vermehren, während die eosinophilen und basophilen Zellen an Zahl zurücktreten (Schwangerschaftszellen nach ERDHEIM). Tritt eine über das physiologische Maß hinausgehende Hypertrophie des Vorderlappens in der Schwangerschaft ein, so kann, worauf TANDLER und GROSS hinweisen, eine Akromegalie ausgelöst werden. Auch die in der Schwangerschaft am Skelett auftretenden Knochenwucherungen werden von LUDWIG SEITZ mit den Hypophysenveränderungen in Zusammenhang gebracht.

EVANS und LONG führten bei Ratten fein zerriebene Hypophysenvorderlappensubstanz intraperitoneal monatlang zu. Sie konnten auf diese Weise Riesenwachstum erzeugen, so daß die Tiere nach 11 Monaten das doppelte Gewicht wie die Kontrolltiere hatten. Sämtliche Organe waren vergrößert, nur die Uteri waren im Wachstum zurückgeblieben. Hingegen waren die Ovarien doppelt so schwer als bei den Kontrolltieren und enthielten massenhaft Luteingewebe um die Eier in ungeplatzen normalen und atretischen Follikeln. Der Oestrus trat bei diesen Tieren entweder in ungewöhnlich langen Intervallen auf oder fehlte ganz. EVANS sah auch bei jungen Tieren durch Zuführung von Vorderlappensubstanz Bildung von Corpora lutea. Er glaubt, daß im Vorderlappen zwei verschiedene Stoffe vorhanden seien, ein wachstumsbeschleunigender und ein ovulationshemmender Stoff. Damit stimmen auch die Untersuchungen von WALKER überein, der bei langdauernder Zufuhr von Hypophysenvorderlappensubstanz bei Hühnern feststellte, daß die Ovulation aufhört und die Legetätigkeit sich vollständig einstellt. Im Gegensatz dazu sah GOETSCH*) nach 6wöchiger Fütterung mit Extrakten aus dem Hypophysenvorderlappen und dem Corpus luteum

*) GOETSCH fütterte die Tiere mit einem getrockneten Extrakt (Dried powdered extract) des Hypophysenvorderlappens. Daraus darf wohl geschlossen werden, daß er bei Injektion keine Erfolge hatte. GOETSCH begann mit der Fütterung bei Ratten im Alter von 30 Tagen und fütterte die Tiere 42 Tage. Am 72. Tage wurden die Tiere getötet. In einem Falle sah er bei einem Tier reife Ovarien.

Reifeerscheinungen an den Ovarien, was LONG und EVANS sowie HOFSTÄTTER in ihren Fütterungsversuchen nicht bestätigen konnten. Hingegen sah HOFSTÄTTER durch Injektion von Extrakt aus dem Hypophysenhinterlappen (Pituitrin, Pituglandol) Reifeerscheinungen an den Follikeln. Wir sehen also, wie widersprechend die experimentellen Ergebnisse sind. Erwähnt seien noch die Versuche von FRAENKEL und GELLER, die nach Röntgenbestrahlung der Hypophyse beim Kaninchen Hypoplasie der Genitalien sahen. HOFBAUER versuchte an der Döderleinschen Klinik, durch Bestrahlung der Hypophyse Myome und Carcinome des Uterus therapeutisch zu beeinflussen.

Ähnliche Wechselwirkungen hat man klinisch auch zwischen Nebenniere und Ovarien beobachtet. Tumoren der Nebennieren oder Entwicklungsstörungen führen zur Frühreife, abnormer Behaarung bzw. zu genitaler Hypoplasie mit heterosexuellem Einschlag. Exstirpation der Nebenniere soll nach NOVAK eine geringe Hypoplasie des Genitalapparates bewirken. Hierbei werden an den Ovarien Corpora lutea nicht gesehen. Die Follikelreifung war spärlich, die interstitiellen Zellen mangelhaft ausgebildet. In der Schwangerschaft besteht eine erhöhte Bereitschaft zu Adrenalinglykosurie. Anatomisch findet man in der Gravidität eine Hyperplasie des faszikulären und reticulären Teiles der Nebennierenrinde (STOERK und v. HABERER).

Wir wissen, daß die Schilddrüse vor oder während der Menstruation und während der Schwangerschaft an Größe zunimmt (H. FREUND). Die Volumenzunahme der Schilddrüse während der Schwangerschaft beruht nicht auf erhöhter Blutzufuhr, sondern, wie ENGELHORN zeigen konnte, auf einer durch die Gravidität bedingten typischen Hypertrophie des Organs, wobei die Kolloidabsonderung erhöht, die Follikel erweitert sind.

Klinisch lassen sich in der Gravidität einzelne Abweichungen feststellen, die mit einer Labilität der Epithelkörperchenfunktion in Zusammenhang gebracht werden können. So fand NEUMANN eine Erhöhung der Sehnenreflexe. KEHRER konnte bei einem Drittel aller Schwangeren das Chvostekische Facialisphänomen auslösen, SEITZ sah in 80% der Fälle eine Steigerung der elektrischen Erregbarkeit. Sie ist in den letzten Schwangerschaftsmonaten besonders deutlich, erreicht intra partum ihr Maximum, um im Wochenbett wieder langsam zu verschwinden. Wir sehen also, daß in der Schwangerschaft latent tetanische Zustände relativ häufig sind.

Der Thymus zeigt mit dem Einsetzen der Ovarialfunktion in der Pubertät starke Rückbildung. PATON fand nach Thymusexstirpation bei Meerschweinchen eine Vergrößerung, SOLI bei Hähnen eine Verkleinerung der Hoden.

Wir sehen also, daß in dem Betrieb der endokrinen Drüsen, die funktionell sämtlich miteinander in Verbindung stehen, die verschiedenartigsten Beziehungen zum Ovarium bestehen. Hat nun eine Drüse eine führende Stellung? Wir prüften die Wirkung von fast allen endokrinen Drüsen. Wir implantierten bzw. verfütterten Schilddrüse von Mensch und Tier. Wir implantierten menschlichen und tierischen Thymus, Nebennierenrinde und Nebennierenmark. Wir injizierten Adrenalin. Wir implantierten Zirbeldrüse, Hinterlappen der Hypophyse und injizierten Extrakte des Hinterlappens (Pituglandol, Pitugan). Sämtliche Versuche waren eindeutig negativ. Durch Zuführung von endokrinen Stoffen gelingt es also nicht, die Ovarialfunktion beim infantilen Tier in Gang zu bringen und damit die sexuelle Frühreife auszulösen. *Hiervon gibt es nur eine Ausnahme: Implantiert man einer infantilen, 6—8 g schweren Maus ein kleines Stück eines frischen Hypophysenvorderlappens der Kuh, so kommt die Ovarialfunktion in Gang. Nach 90—100 Stunden tritt bei dem kleinen Tier die Brunst auf. Das gleiche Ergebnis wird erzielt durch Implantation von*

Wie wir durch die ausgedehnten Untersuchungen von LONG und EVANS wissen, kann die erste Ovulation bei einer Ratte bereits im Alter von 45 Tagen auftreten. Hierbei zeigt sich in der Scheide das typische Oestrusbild. Wenn GOETSCH in dem einen Versuch am 72. Tage reife Ovarien fand, so ist das nicht verwunderlich, weil Tiere in dem Alter oft spontan ovulieren. Die Wirkung nach einem 6wöchigen Fütterungsversuch ist also nicht beweisend.

menschlichem Hypophysenvorderlappen, wobei es ebenso wie beim Tier gleichgültig ist, ob die Hypophyse von einem männlichen oder weiblichen Organismus stammt. Wir begnügen uns

4. Das Hypophysenvorderlappenhormon ist bei Mensch und Tier identisch. Das Hormon findet sich in der Hypophyse des männlichen und weiblichen Organismus.



Abb. 1. Genitalien einer 8 g schweren, infantilen Maus.



Abb. 2. Genitalien einer 8 g schweren, infantilen, durch Hypophysenvorderlappen in sexuelle Frühreife gebrachten Maus.

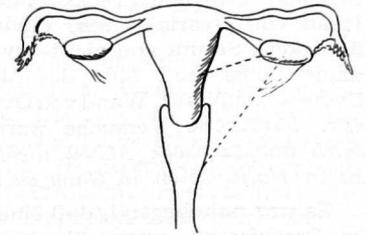


Abb. 3. Wirkung des im Ovarium gebildeten Ovarialhormons auf das Erfolgsorgan.

hier mit der kurzen Wiedergabe unserer Resultate, die ausführliche Mitteilung und Literaturangabe erfolgt im Archiv für Gynäkologie.

Unsere Versuche ergeben:

1. Die Ovarialfunktion kann auf unspezifische Weise nicht angeregt werden.

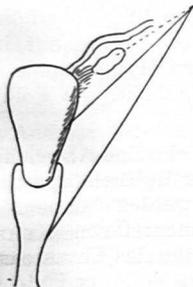


Abb. 4. Wirkung des dem Körper zugeführten Ovarialhormons (Folliculin) auf das Erfolgsorgan (Uterus, Scheide) und auf das Ovarium.

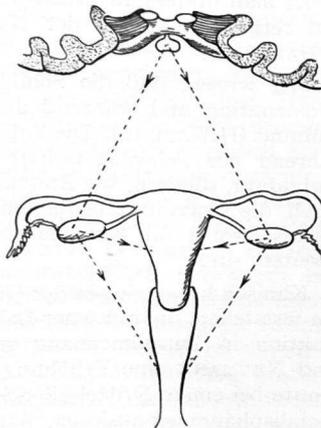


Abb. 5. Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons auf das Ovarium. Das im Ovarium mobilisierte Ovarialhormon wirkt auf sein Erfolgsorgan (Uterus, Scheide).

2. Auch durch Zuführung von endokrinen Drüsenstoffen gelingt es nicht, die Ovarialfunktion in Gang zu bringen.

3. Nur durch Implantation des Hypophysenvorderlappens (der Hinterlappen ist unwirksam), d. h. durch die Resorption

5. Das Hypophysenvorderlappenhormon ist das übergeordnete, das allgemeine Sexualhormon. Der Hypophysenvorderlappen ist der Motor der Sexualfunktion.

Durch unsere Implantationsversuche ist der exakte experimentelle Beweis geglückt, daß zwei endokrine Drüsen (Hypophysenvorderlappen und Ovarium) funktionelle Beziehungen haben, daß das Hormon einer endokrinen Drüse (Hypophysenvorderlappen) eine andere endokrine Drüse (Ovarium) zur Hormonproduktion anregt.

Welche Wirkung löst das Hypophysenvorderlappenhormon beim infantilen weiblichen Tier aus?

1. An der Scheide treten im Verlauf von etwa 90—100 Stunden die makroskopisch sichtbaren Veränderungen der Brunst auf. Die Vulva verdickt sich, wird trocken, abschilfernd. Der Scheideneingang wird weit. Im Scheidensekret die typischen Brunstveränderungen. Der Schleim verschwindet. Nach 48 bis 60 Stunden findet man fast nur Epithelien (Prooestrus), nach 72—100 Stunden das reine Schollenstadium als Zeichen der Brunst. Histologisch zeigt ein Schnitt durch die Scheide, daß das Schleimepithel abgestoßen ist, daß 8—10 Reihen polygonaler Zellen aufgebaut sind, und daß die obersten verhornten Schichten sich ins Scheidenumen abstoßen (Schollen).

2. Bei der Sektion sieht man einen stark vergrößerten Uterus, der seiner Größe nach gar nicht zu dem infantilen Organismus paßt. Während der Uterusschlauch gleich alter Kontrolltiere die Dicke eines Zwirnsfadens hat, hat das Versuchstier einen Uterus von der Dicke eines dünnen Notizbuchleistiftes. Es handelt sich nicht um ein so starkes Wachstum des Uterus, sondern der Uterus ist mit Sekret gefüllt, das beim Durchschneiden tropfenweise abläuft. Die Schleimhaut des Uterus zeigt die für die Brunst charakteristischen Veränderungen.

3. Die Ovarien sind schon makroskopisch deutlich vergrößert. An ihrer Oberfläche sieht man häufig, aber nicht immer, 1—2 kleine braunrote Hervorwölbungen (Blutungen). Mit der Lupe sieht man bisweilen miliare gelbe Punkte (Corpora lutea).

Abb. 1 zeigt die Genitalien einer infantilen Maus, Abb. 2 zeigt die Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormones bei der infantilen Maus.

Wir haben gezeigt, daß die Zuführung des Ovarialhormons sowohl kastrierte, wie nichtkastrierte, erwachsene und infantile Mäuse in die Brunst bringt. Wie unterscheidet sich nun das Ovarialhormon vom Hypophysenvorderlappenhormon?

Das Hypophysenvorderlappenhormon wirkt beim kastrierten Tier nicht, sondern vermag nur die Brunst auszulösen, wenn im Organismus Ovarien vorhanden sind, auch wenn diese Ovarien noch nicht bzw. nicht mehr funktionieren. Das Hormon des Hypophysenvorderlappens wirkt also nur auf dem Wege über die Ovarien.

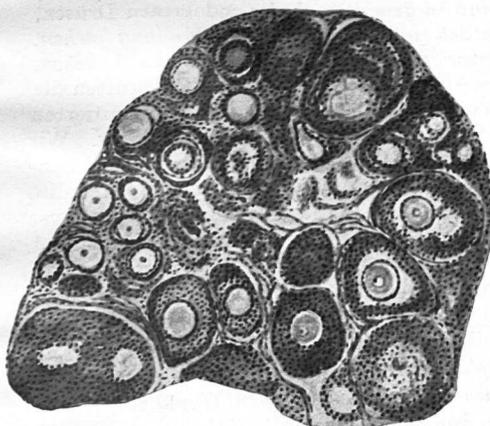


Abb. 6. Teil eines Ovariums einer infantilen, 11 g schweren Maus.

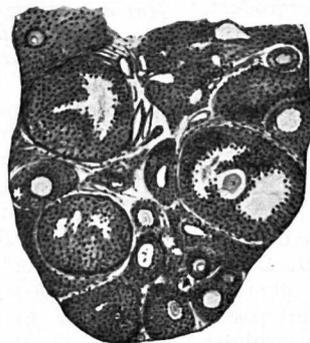


Abb. 7. Teil eines Ovariums einer infantilen, durch Ovarialhormon-Folliculin in die Brunst gebrachten Maus.

der wirksamen Substanz, des Vorderlappenhormons, wird die Ovarialfunktion beim infantilen Tier schnell in Gang gebracht.

Abb. 3—5 zeigen schematisch die Wirkung des Ovarialhormons und des Hypophysenvorderlappenhormons.

Abb. 3 zeigt die Wirkung des in den Ovarien entstehenden Ovarialhormons. Das Hormon wirkt auf die Erfolgsorgane, d. h. auf Uterus und Scheide.

Abb. 4 demonstriert die Wirkung des von außen (parenteral) zugeführten Ovarialhormons (Folliculin). Das Hor-

injiziert man infantilen Mäusen Ovarialhormon bzw. Vorderlappenhormon, so tritt beim Ovarialhormon nach rund 72 Stunden, beim Vorderlappenhormon aber erst nach rund 100 Stunden die Brunst auf. Das Ovarialhormon wirkt direkt auf Uterus und Scheide und löst hier die Brunstveränderungen aus. Das Vorderlappenhormon wirkt aber zunächst auf das Ovarium und mobilisiert erst hier das Ovarialhormon, so daß

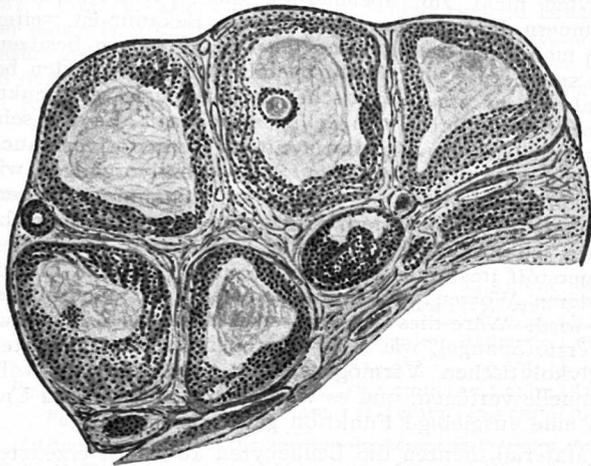


Abb. 8. Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons 72 Std. nach der Implantation des Vorderlappens. Übergang vom Prooestrus zum Oestrus. Reife Follikel.

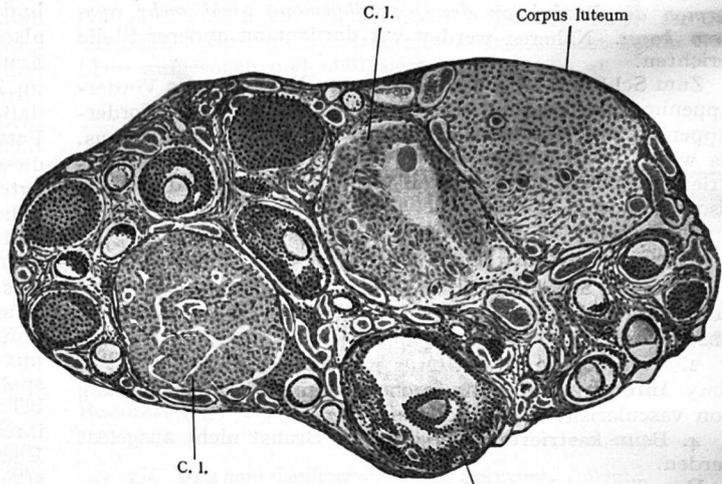


Abb. 9. Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons 100 Std. nach der Implantation des Vorderlappens. Höhepunkt der Brunst. Im Ovarium 1 reifender Follikel und 3 Corpora lutea.

mon wirkt im wesentlichen auf das Erfolgsorgan, d. h. Uterus und Scheide, in geringem Maße auch auf das Ovarium.

Abb. 5 erklärt die Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons. Dieses bringt zunächst die Ovarialfunktion in Gang, dann wirkt sekundär das Ovarialhormon wie bei Abb. 3.

Wie wirkt nun das Hypophysenvorderlappenhormon auf die Ovarien? *Untersucht man die Ovarien der durch das Vorderlappenhormon vorzeitig in die Brunst gebrachten Tiere, so sieht man einen elektiven Einfluß auf den folliculären Apparat. Während durch das Ovarialhormon nur eine geringe Vergrößerung der Follikel erzielt wird, löst das Hypophysenvorderlappenhormon die Reifeerscheinungen des folliculären Apparates, des Eies sowie die Bildung des Corpus luteum aus.*

Die Abb. 6—10 veranschaulichen besser als eine Beschreibung die Wirkung der beiden Hormone.

Abb. 6 stellt einen Durchschnitt durch das Ovar einer infantilen, 11 g schweren Maus dar. Man sieht sehr zahlreiche kleine Follikel.

Abb. 7. Das Ovarium stammt von einer infantilen, 11 g schweren Maus, die durch 14tägige Zufuhr von Folliculin in Dauerbrunst gebracht worden ist. Man sieht am Ovarium relativ geringe Veränderungen, und zwar nur einige größere, aber nicht reife Follikel.

In den nächsten Abbildungen sehen wir den charakteristischen Einfluß des Hypophysenvorderlappenhormons. 48—60 Stunden nach der Implantation von Hypophysenvorderlappen finden wir in der Scheide als Zeichen des Prooestrus nur Epithelien. Zu dieser Zeit haben wir im Ovarium eine ausgesprochene Wirkung an den Follikeln. Die Follikel haben sich vergrößert, es hat sich ein deutlicher Cumulus oophorus gebildet. Mit dem Fortschreiten der Hypophysenwirkung, wenn in der Scheide sich der Übergang vom Prooestrus zum Oestrus zeigt, sehen wir (Abb. 8) das Ovarium gefüllt von reifenden Follikeln. Auf dem Höhepunkt der Brunst — nach durchschnittlich 100 Stunden — wenn die Scheide das reine Schollenstadium zeigt, haben sich im Ovarium stark vaskularisierte Corpora lutea gebildet (Abb. 9).

Nach unseren weiteren Versuchen scheint es von der Quantität des zugeführten Vorderlappenhormons abzuhängen, ob es zur Ausbildung von sprungreifen Follikeln mit einem Ei kommt, das eine Reifungsspindel aufweisen kann, oder ob eine überstürzte Luteinzellenbildung mit Retention des Eies im Corpus luteum eintritt. Wir werden in unserer ausführlichen Arbeit die histologischen Bilder, die wir gefunden haben, genau besprechen.

die durch das Vorderlappenhormon bewirkte Brunstreaktion in Uterus und Scheide 24 Stunden später auftritt als bei Zufuhr des Ovarialhormons.

Das Vorderlappenhormon bringt also den folliculären Apparat in Gang. Das Vorderlappenhormon führt die Follikelreifung herbei, was durch das Ovarialhormon nicht gelingt. Wir haben bei durch Vorderlappenhormon in sexuelle Frühreife gebrachten Tieren die Tuben untersucht, und es ist uns gelungen, *Eier in den Tuben nachzuweisen*. Abb. 10 zeigt ein reifendes, mit Kernspindeln versehenes Ei im Lumen einer Tube.

Nebenbei sei erwähnt, daß man auch bei erwachsenen, alten sowie sexuell degenerierten Tieren, die keine spontane Brunst mehr haben, durch das Hypophysenvorderlappenhormon die ruhende Ovarialfunktion wieder in Gang bringen und damit die Brunst auslösen kann.

Zusammenfassend ergibt sich über den Sexualvorgang folgendes:

Das Hypophysenvorderlappenhormon ist der Motor der Sexualfunktion. Das Vorderlappenhormon ist das Primäre, das Ovarialhormon das Sekundäre. Das Vorderlappenhormon bringt den folliculären Apparat in Gang, löst die Follikelreifung aus und mobilisiert sekundär in den folliculären Zellen das

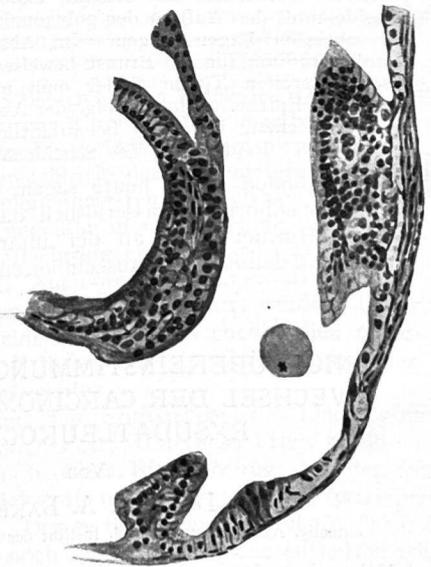


Abb. 10. Eireifung durch Vorderlappenhormon. Reifendes Ei auf dem Weg durch die Tube.

Ovarialhormon. Dieses wirkt in spezifischer Weise auf das Erfolgsorgan, d. h. den Uterus und die Scheide.

Das Ei spielt hierbei nicht die Hauptrolle. Es ruft nicht die Hormonproduktion im folliculären Apparat hervor. Zerstört man die Eier im Ovarium durch Röntgenstrahlen*), so geht die Hormonproduktion noch wochenlang z. T. cyclisch weiter. Diese hört erst auf, wenn der folliculäre Apparat durch Röntgenstrahlen so stark geschädigt ist, daß das Vorderlappenhormon die Produktion des Ovarialhormons nicht mehr auslösen kann. Näheres werden wir darüber an anderer Stelle berichten.

Zum Schluß sei das Testobjekt zum Nachweis des Vorderlappenhormons zusammenfassend geschildert. Das Vorderlappenhormon löst bei der infantilen Maus die Brunst aus. Es wirkt im Gegensatz zum Ovarialhormon nicht beim kastrierten Tier. Zum Nachweis des Hormons verlangen wir also folgendes:

Versuchstier ist die infantile, 6—8 g schwere Maus.

Nach durchschnittlich 100 Stunden muß eintreten:

1. In der Scheide Aufbau der polygonalen Zellen und Verhornung der obersten Lagen. Im Scheidensekret reines Schollenstadium.
2. Vergrößerung des Uterus mit Sekretanfüllung.
3. Im Ovarium Reifungserscheinungen der Follikel; Bildung von vascularisierten Corpora lutea.
4. Beim kastrierten Tier darf die Brunst nicht ausgelöst werden.

Das Testobjekt für das Ovarialhormon ist die Scheide der kastrierten Maus. Das Testobjekt für das Vorderlappenhormon ist das Ovarium und die Scheide der nichtkastrierten, infantilen Maus.

Die Ovarien sind in Serienschnitten zu untersuchen. Über die Untersuchungstechnik ist folgendes zu sagen:

Bei der Kürze der Scheide der infantilen Maus kann das Scheidensekret durch Abstreichen von Vulvaschollen falsche Schollen zeigen. Deshalb ist auch Einführung von Wasser in die Scheide zur Entnahme des Sekrets oder Vermengung des Scheidensekrets mit dem Harn der Maus wegen Gefahr der Abschwemmung von Vulvaschollen streng zu vermeiden. Wir haben bei allen positiven Versuchen die Scheide histologisch untersucht. Die Scheide muß den Aufbau der polygonalen Zellen mit Verhornung der obersten Lagen zeigen. Im Abstrich ist nur das reine Schollenstadium für die Brunst beweisend. Bei infantilen, nicht geschlechtsreifen Tieren findet man nicht selten im Vaginalsekret ein Epithelstadium infolge der Abstoßung der mucicarminpositiven Zellen. Daher ist bei infantilen Tieren besondere Vorsicht bei der Beurteilung des Scheidenabstrichs notwendig.

Wir können schon heute sagen, daß das Hypophysenvorderlappenhormon wasserlöslich dargestellt werden kann.

Das Hormon wird an der infantilen Maus biologisch titriert und damit nach Mäuseeinheiten quantitativ eingestellt.

EINIGE ÜBEREINSTIMMUNGEN IM STOFFWECHSEL DER CARCINOMZELLEN UND EXSUDATLEUKOCYTEN.

Von

Dr. med. A. BAKKER,

damalig. Assistent am Physiol. Institut der Universität Groningen.

Bei meinen Versuchen¹⁾ über physiologische Unterschiede zwischen polynucleären und mononucleären Exsudatzellen stellte sich heraus, daß diese Zellen zahlreiche Differenzen zeigten in bezug auf phagocytäres Vermögen, amoeboiden Bewegungen, fermentative Eigenschaften, Glykogengehalt usw. Besonders was das Letzte anbetrifft, zeigen die mononucleären Leukocyten einen großen Unterschied gegenüber den polynucleären, die in ihrem Zellkörper eine ziemlich große Quantität von diesem Kohlenhydrat aufweisen (bis zu mehreren Prozenten). Bei den mononucleären Zellen dagegen konnte chemisch niemals auch nur eine Spur Glykogen nachgewiesen werden, obgleich sie bisweilen mit phagocy-

tierten polynucleären Leukocyten strotzend gefüllt waren. Trotzdem zeigten die mononucleären Exsudatleukocyten fast immer eine positive Jodreaktion. Setzte man nämlich zu einer Suspension von diesen Zellen ein Tröpfchen der Lugolschen Lösung, so sah man öfters eine Fülle von schwärzlich-braunen Körnchen im Protoplasma. Dadurch wird aufs Neue bewiesen, daß die mikrochemische Glykogenbestimmung durchaus unzulänglich für den Nachweis von Kohlenhydrat in der Zelle ist. Aus der chemischen Analyse folgt also, daß die Phagocytose von glykogenreichen polynucleären Leukocyten nicht zur Speicherung dieses Kohlenhydrates im Zellinnern der mononucleären führt. Bekannt ist weiter, daß die mononucleären Leukocyten das Vermögen besitzen, Fett zu speichern. Aller Wahrscheinlichkeit nach finden bei diesen also mehr assimilatorische, bei polynucleären Leukocyten mehr dissimilatorische Zellprozesse statt. Es war sehr naheliegend zu untersuchen, inwieweit der Sauerstoffverbrauch und damit zusammenhängende Stoffwechselfvorgänge, wie z. B. die Milchsäurebildung, mit dieser Annahme in Übereinstimmung zu bringen sind. Außerdem schien es mir nicht unwichtig, zu untersuchen, ob die Leukocyten bei Fehlen von Sauerstoff imstande sein würden, Milchsäure zu bilden, mit anderen Worten: ob Traubenzucker auch anaerob gespalten wird. Wäre dies der Fall, so würden die Zellen auch bei Sauerstoffmangel, wie z. B. in großen Exsudaten, mittels ihres glykolytischen Vermögens über eine sehr wertvolle Energiequelle verfügen, und es würde auch unter diesen Umständen eine ausgiebige Funktion gewährleistet sein.

Als Material dienten die Leukocyten aus steril erzeugten Exsudaten in der Bauchhöhle von Kaninchen [Methode von DE HAAN²⁾]. Der Vorteil dieser Arbeitsmethode liegt darin, daß die Versuchstiere zu wiederholten Malen verwendet werden können. Meistens injizierte ich eine sterile physiologische Kochsalzlösung. Hatte ich die Absicht, vorwiegend mononucleäre Zellen im Exsudat zu bekommen, so injizierte ich 50 ccm Paraffinum liquidum oder Milch-Kochsalzverdünnungen. Diese werden weniger leicht resorbiert als eine physiologische NaCl-Lösung und erzeugen eine chronische Entzündung, wobei hauptsächlich die mononucleäre Zelltype auftritt. Auch durch Einverleibung reiner Kochsalzlösungen vermag man eine Leukocytensuspension³⁾ zu erzeugen, die zu 100% aus mononucleären Zellen besteht. Von einer elektiven chemotaktischen Einwirkung der Fettsubstanzen auf die lymphocytären Elemente, wie BERGEL³⁾ berichtet, kann also nicht die Rede sein.

Die Versuchsanordnung war kurz folgende: In die Peritonealhöhle eines Kaninchens wurden 300 ccm NaCl 0,9% injiziert. Nach einigen Stunden oder mehreren Tagen (je nachdem, ob wir vorwiegend poly- oder mononucleäre Zellen wünschten) wurden nochmals 300 ccm NaCl 0,9% einverleibt. Nach einigen Minuten wurde dann diese Flüssigkeit mit den darin suspendierten Zellen abgehebert und in einem Gemisch von Kochsalz und Natrium citricum aufgefangen, um einer Gerinnung vorzubeugen. Die Leukocyten wurden hierauf schnell mittels einer Zentrifuge in NaCl 0,9% ausgewaschen, worauf ein bestimmter Teil in die Tonometer überführt wird, mit deren Hilfe der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäurebildung bestimmt werden.

Der Tonometer hat ein Volumen von ungefähr 10 ccm und besteht aus einem zylinderförmigen Glasrohre, um dessen eines Ende ein Schlauch aus Hartgummi von ca. 4 cm Länge geschoben ist. Durch diesen Gummischlauch ist ein Glasstab wie ein Kolben bewegbar. Das andere Ende des Zylinders ist capillar ausgezogen. Dieses Capillarrohr macht einen stumpfen Winkel mit der Längsachse des Zylinders. Nachdem der Tonometer ganz mit der Leukocytensuspension und der Flüssigkeit, die als Atmungsmilieu dienen soll, gefüllt ist, saugen wir eine Luftblase von bestimmter Größe auf, indem wir den Glasstab ein wenig ausziehen. Die Anfangsspannung⁴⁾ der Gase in der zu verwendenden Lösung wird von vornherein ohne Anwesenheit von Leukocyten in einem Kontrolltonometer bestimmt. Regelmäßig, z. B. nach Ablauf jeder Stunde, wird die Luftblase analysiert mittels des Kroghschen Mikrogasanalysenapparates und so der Sauerstoffverbrauch resp. die Kohlensäurebildung festgestellt.

Die Untersuchungen ergaben keine wesentlichen Unterschiede zwischen mononucleären und polynucleären Exsudatzellen; nur war der Gasaustausch bei den ersteren durch-

¹⁾ Darüber wird Herr v. SCHUBERT demnächst ausführlich berichten.