

sämtlichen Untersuchungen wieder. Zusatz von Zucker bis zum Fünfzehnfachen des im Medium vorhandenen Zuckers ergibt keine Änderung des Bildes weder bei Fibroblasten noch bei Carcinomen. Orientierende Untersuchungen lassen die Annahme berechtigt erscheinen, daß die hier gefundene Wachstumshemmung des Carcinoms in tieferen Schichten bedingt ist durch die erhöhte Glykolyse bei Anaërobie (WARBURG)¹⁶.

Zusammenfassung. Aus den in dieser Arbeit angeführten Tatsachen kann man schließen, daß einer der Gründe, warum Krebszellen im Organismus zwischen den ruhenden Zellen unbegrenzt proliferieren, darin zu suchen ist, daß sie ihren Zellkörper aus Substanzen im Serum allein aufbauen können (*humorale Prinzipien*) und aus Substanzen von normalen Zellen, mit denen sie in Berührung kommen (*celluläre Prinzipien, Desmone*).

1. Das Wachstum eines permanenten Stammes vom Ehrlichschen Mäusecarcinom ist unter für die normalen Zellen optimalen Bedingungen bedeutend geringer als das von normalen Zellen.

2. Carcinomzellen setzen ihre Proliferation in Serum allein fort, wo normale Zellen ihr Wachstum schnell einstellen.

3. Carcinomzellen proliferieren lebhaft in Embryonalgewebe, der 1 Stunde bei 56° inaktiviert ist, ein Prozeß, der den Embryonalextrakt für normale Zellen unbrauchbar macht. Carcinomzellen können also den Embryonalextrakt anders verwerten als normale Zellen.

4. Carcinomzellen überwuchern alle Arten von homologen Gewebszellen.

5. Carcinomzellen entfalten ein größeres Wachstum, wenn sie in Kontakt mit normalen Gewebszellen kommen, in Nährböden, die für normale Zellen protektiv sind.

6. Bösartige Epithelzellen können die sonst zellspezifischen intercellulären Prinzipien von Bindegewebszellen ausnutzen.

7. Bösartige Geschwulstzellen sind gegenüber erhöhter wie gegenüber erniedrigter Sauerstoffspannung empfindlicher als normale Zellen.

8. Das Wachstum von Carcinomzellen hört bei niedriger Sauerstoffspannung vollständig auf, wo normale Gewebszellen wie bei gewöhnlicher Sauerstoffspannung noch proliferieren.

Literatur: ¹ A. FISCHER, Gewebezüchtung. München: Verlag Müller & Steinicke 1927. — ² A. FISCHER, Zeitschr. f. Krebsforsch. 25, 89. 1927. — ³ A. FISCHER, Klin. Wochenschr. 6, 1. 1927. — ⁴ A. CARREL und A. H. EBELING, Journ. of exp. med. 34, 317. 1921. — ⁵ A. CARREL, Journ. of exp. med. 38, 407. 1923; A. H. EBELING, Journ. of exp. med. 34, 231. 1921. — ⁶ A. FISCHER und H. LASER, Zeitschr. f. Krebsforsch. (im Druck). — ⁷ A. FISCHER und H. LASER, Zeitschr. f. Krebsforsch. (im Druck). — A. CARREL und L. BAKER, Journ. of exp. Med. 44, 503. 1927. — ⁸ A. FISCHER, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 97, 1379. 1927; A. FISCHER, Zeitschr. f. Krebsforsch. (im Druck). — ⁹ A. FISCHER, Zeitschr. f. Krebsforsch. (im Druck). — ¹⁰ A. FISCHER, Zeitschr. f. Krebsforsch. 25, 482. 1927. — ¹¹ A. FISCHER, Acta pathol. e. microbiol. scandinav. 2, 7. 1925; Journ. of med. science 1927, S. 173, 562. — ¹² A. CARREL, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 97, 19. 1927. — ¹³ A. FISCHER und E. BUCH-ANDERSEN, Zeitschr. f. Krebsforsch. 23, 12. 1926. — ¹⁴ F. WIND, Biochem. Zeitschr. 179, 384. 1926. — ¹⁵ O. WARBURG, Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin: Julius Springer 1926.

SCHWANGERSCHAFTSDIAGNOSE AUS DEM HARN (DURCH HORMONNACHWEIS).

Von

S. ASCHHEIM und BERNHARD ZONDEK.

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Charité zu Berlin.

In dieser Wochenschr. 1927, Nr. 28, haben wir berichtet, daß im Harn der Schwangeren die beiden Sexualhormone, d. h. das Hormon des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums, in großen Mengen ausgeschieden werden.

Wir haben erwähnt, daß wir damit beschäftigt sind, den Hormonnachweis in geringen Harnmengen (1–2 ccm) als biologische Schwangerschaftsdiagnose auszubauen. Wir können heute folgendes sagen:

Der Nachweis von Ovarialhormon* im Harn eignet sich nicht zur biologischen Schwangerschaftsdiagnose, weil dieses Hormon in 1–2 ccm Harn frühestens von der 8. bis 10. Schwangerschaftswoche und auch dann nicht immer mit absoluter Sicherheit nachgewiesen werden kann. Außerdem kann das Ovarialhormon bisweilen auch bei Nichtschwangeren, und zwar bei funktionellen Störungen, insbesondere im Klimakterium, im Harn in großer Menge ausgeschieden werden.

Hingegen ist der Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons im Harn der Menschen**, in ausgezeichneter Weise als biologisches Schwangerschaftsdiagnosticum, insbesondere zur Frühdiagnose, zu verwerten.

Der Nachweis des Vorderlappenhormons geschieht nach der von uns angegebenen Methode (Dtsch. med. Wochenschr. 1926, S. 343; Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 90. 1926; diese Wochenschr. 1927, Nr. 6; Arch. f. Gynäkol. 130, H. 1).

Zur Prüfung werden 1–2 ccm Morgenurin direkt 5 infantilen Mäusen injiziert und die Wirkung auf das Ovarium geprüft. Zur Kontrolle werden 4 ccm Harn einer erwachsenen kastrierten Maus injiziert, wodurch die Unterscheidung zwischen Ovarialhormon und Hypophysenvorderlappenhormon möglich ist.

Wir weisen, das sei nochmals besonders hervorgehoben, keinen für die Schwangerschaft spezifischen Stoff nach, sondern das Hypophysenvorderlappenhormon, also einen in jedem Organismus gebildeten Stoff. Für die Schwangerschaft charakteristisch ist lediglich die ungeheure Vermehrung des Vorderlappenhormons und die starke Ausscheidung im Harn. Es mußte daher genauestens geprüft werden, ob nicht unter physiologischen und vor allem pathologischen Bedingungen außerhalb der Schwangerschaft diese Mehrproduktion des Vorderlappenhormons einsetzt. In den verschiedenen menstruellen Phasen ist dies nicht der Fall. Besondere Aufmerksamkeit schenken wir den endokrinen Krankheiten, weil hier am ehesten bei dem Ineinandergreifen der Drüsen die Funktion des Hypophysenvorderlappens gestört sein könnte.

Unter 16 Fällen schwerster endokriner Erkrankung*** fiel die Reaktion 3mal schwach positiv aus, und zwar bei 2 Fällen von schwerem Myxödem und einem Fall von Akromegalie. Da derartige Fälle leicht auszuschließen, äußerst selten sind und bei ihnen Konzeption meist nicht auftritt, kommen sie als Fehlerquellen für die Schwangerschaftsdiagnose schwerlich in Betracht.

Besonders prüften wir eine Krankheit, bei der im Körper ebenso wie in der Schwangerschaft schnelle Wachstumssteigerung des Gewebes vor sich geht, das Carcinom (22 Fälle). Auch hierbei kann man eine positive Reaktion erhalten, wobei wir bemerken möchten, daß wir ein positives Ergebnis meist nur bei den Genitalcarcinomen der Frau fanden. Aber auch beim Genitalcarcinom ist die Reaktion nur in rund 1/5 der Fälle positiv. Das Zusammentreffen von Carcinom und Gravidität gehört zu den größten Seltenheiten, auf etwa 10000 Patienten einer Gynäkologisch-geburtshilflichen Klinik kommt ein derartiger Fall. Auch diese Fehlerquelle kommt für die Schwangerschaftsdiagnose kaum in Betracht.

Wir haben bisher 315 Harne von Schwangeren, Nichtschwangeren und Kranken geprüft. Meist handelte es sich um Patienten unserer klinischen Beobachtung. Bei unklaren Diagnosen haben wir nur diejenigen Fälle untersucht, bei denen nachträglich durch die Operation die Diagnose geklärt wurde.

* Das Ovarialhormon wird am Scheidensekret der kastrierten Maus oder Ratte nachgewiesen (STOCKARD und PAPANICOLAOU, LONG und EVANS, ALLEN).

** Beim Tier liegen die Verhältnisse anders. Näheres in unserer ausführlichen Publikation.

*** Das Material stammt aus der Station für endokrin Kranke der I. Inneren Abteilung des Urban-Krankenhauses (Prof. H. Zondek).

Wir haben 78 Fälle von Schwangerschaft untersucht. Bei 76 Fällen war die Reaktion einwandfrei positiv, in 1 Fall fiel die Reaktion erst bei der zweiten Prüfung einwandfrei aus, in 1 Fall war die Reaktion unsicher. Erwähnt sei, daß wir 5 Tage nach Ausbleiben der Menses entscheiden konnten, ob eine Schwangerschaft besteht oder nicht. Diese Fälle wurden besonders genau beobachtet.

Unter den 236 Kontrollen befanden sich — neben den 16 endokrinen Krankheiten und den 22 Carcinomfällen — die verschiedenen menstruellen Phasen, gutartige Geschwülste (Myom, Cyste) sowie leicht entzündliche Erkrankungen. Außerdem Gesunde, bei denen sicher keine Gravidität vorlag. In diesen 198 Kontrollfällen war die Reaktion 2mal positiv. In 1 Falle handelte es sich um eine 47jähr. Frau, bei der weder eine Schwangerschaft noch eine endokrine Störung festgestellt werden konnte. Im zweiten Fall um einen Männerharn, der differentialdiagnostisch ausscheidet.

Die Fehlerquelle unserer Methode beträgt bisher 4%. Die Methode hat also eine Exaktheit, wie man sie von einer biologischen Methode nicht besser verlangen kann.

Nachdem wir gesehen haben, daß unsere Methode im klinischen Gebrauch Gutes leistet, nachdem wir uns von dritter Seite haben kontrollieren lassen, halten wir uns für berechtigt, den Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons in 1—2 ccm Harn als Schwangerschaftsdiagnosticum anzugeben.

Über die Einzelheiten der Technik, die Beurteilung der Reaktion usw., werden wir ausführlich berichten.

DIE KORRELATIVEN VERÄNDERUNGEN AN DER HYPOPHYSE DES MENSCHEN.

Von

Prof. W. BERBLINGER.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Jena.

Die vielfach festgestellten Veränderungen in der zelligen Zusammensetzung, im geweblichen Aufbau der Hypophyse, wie sie in der Schwangerschaft regelmäßig auftreten, bei verminderter Tätigkeit oder nach aufgehobener Tätigkeit bestimmter innersekretorischer Drüsen recht häufig vorkommen, haben durch Poos in einem in Nr. 40 dieser Wochenschr. 1927 erschienenen Aufsatz „Zur Physiologie und Pathologie der Hypophyse“ eine Betrachtung erfahren, welche den bisherigen, sich vielfach widersprechenden Befunden eine einheitliche Erklärung zu geben versucht. Diese deckt sich in manchem mit dem, was ich in meinen früheren Arbeiten niedergelegt habe. Um im folgenden auch für diejenigen Leser verständlich zu bleiben, denen die morphologische Seite der behandelten Frage ferner liegt, schicke ich in aller Kürze die normalanatomischen Verhältnisse des Hirnanhangs der von Poos für seine Untersuchungen verwerteten Tiere (Hund, Kaninchen, Ratte) und des Menschen voraus, erst dann kann die Erörterung derjenigen geweblichen Veränderungen erfolgen, die als korrelative bezeichnet werden.

Bei den genannten Tieren ist die Unterscheidung eines Vorder-, Mittel- und Hinterlappens möglich, beim Menschen nur während der embryonalen Entwicklung und postuterin im frühesten Kindesalter, solange die embryonale Hypophysenhöhle in Form eines einheitlichen Spaltes vorhanden ist. Für den Erwachsenen habe ich einen besonders gebauten Zwischenlappen nie anerkennen können, und auch ERDHEIM wie sein Schüler DAYTON haben sich kurz dahin ausgesprochen, daß der menschliche Hirnanhang keinen Zwischenlappen hat, ebenso wie auch KRAUS die Markschiebe der Hypophyse als dem Zwischenlappen der Tiere unvergleichbar erklärt. Zu der gegenteiligen Ansicht von SCHOENIG habe ich mich an anderer Stelle geäußert. Weder vergleichend anatomisch (POKORNY), noch entwicklungsgeschichtlich (HOCHSTETTER), noch morphologisch (BENDA, BERBLINGER, KRAUS, SOYER) sind ausreichende Unterlagen gegeben, um beim erwachsenen Menschen Vorder- und Mittel-lappen in eine Wachstums- und Stoffwechsellappe nach BIEDLS Vorgehen trennen zu können. Die Struktur der Neurohypophyse bedarf keiner besonderen Beschreibung. Der Vorderlappen der genannten Tiere enthält die Hauptzellen (plasmaarm und granula-

frei) und die chromophilen Zellen, als eosinophile und basophile Epithelien bekannt. Für den Vorderlappen des Menschen gilt, daß physiologisch die Zahl der Eosinophilen diejenige der Basophilen und auch die der Hauptzellen übertrifft. Bei der Ratte, beim Kaninchen treten die Basophilen gegenüber den Eosinophilen und Hauptzellen an Zahl sehr erheblich zurück. Die Elemente des Zwischenlappens der Tiere sind morphologisch von Vorderlappenzellen verschieden. Aus den Hauptzellen gehen die Eosinophilen wie die Basophilen hervor, aus diesen können wieder granulafreie Elemente vom Aussehen der Hauptzellen entstehen (KRAUS). In jedem Hirnanhang findet man Zellen, die sich mit keiner der genannten Zellformen völlig vergleichen lassen. Kolloid enthalten oft einzelne Follikel des Vorderlappens, weit häufiger die Rathkeschen Cysten, die Reste der embryonalen Hypophysenhöhle. Auf die Kolloidfrage kann hier nicht eingegangen werden, ich darf auf die Darstellungen bei KRAUS und bei KASCHÉ verweisen. Umstritten ist, ob die Eosinophilen und Basophilen nur verschiedene Sekretionsstadien der Hauptzellen darstellen, oder ob jeder Chromophilenform eine besondere sekretorische Leistung eigen ist. Übergangszellen (KRAUS) zwischen Hauptzellen und Basophilen, zwischen granulierten und entgranulierten Zellen kommen vor und erschweren die Beurteilung des Zahlenverhältnisses der einzelnen Zellformen.

Wenn also bestimmte Veränderungen in der zelligen Zusammensetzung des Vorderlappens (Hypophysenreaktion) von der veränderten Tätigkeit einer anderen innersekretorischen Drüse abhängig erklärt werden, so müssen jene Veränderungen mit einer gewissen Regelmäßigkeit auftreten und so eindeutig sein, daß sie erheblich über die Breite physiologischer Schwankungen hinausgehen.

Was sollen wir unter korrelativen Veränderungen verstehen, unter welchen Bedingungen treten überhaupt am Hirnanhang celluläre Reaktionen auf? Die Wechselwirkung — die Organkorrelation — zwischen Hypophyse und Keimdrüse, zwischen Schilddrüse und Keimdrüse, zwischen Nebennieren und Keimdrüse, Nebennieren und Schilddrüse kann man kaum anzweifeln. Ich erinnere nur als Beispiel an den Einfluß von Hypophyse, Schilddrüse und Keimdrüse auf das Längenwachstum. Bekannt ist die Steigerung der Adrenalinwirkung durch das Schilddrüseninkret, bekannt die Aufhebung der gesteigerten Wärmebildung beim nebennierenlosen Tier durch die Schilddrüsenentfernung. Nach völliger Ausschaltung einer dieser endokrinen Drüsen, in geringerem Grade auch bei ihrer herabgesetzten Funktion, kommt es zu Stoffwechselstörungen, bei denen auch der Eiweißumsatz verändert ist. Die Inkrete der genannten Drüsen wirken alle auch auf das sympathische Nervensystem, auf die Stoffwechselzentren. Man könnte versucht sein, den Einfluß auf das Wachstum, den diese endokrinen Drüsen haben, auf die mit ihrer Funktionsänderung verbundene Stoffwechselstörung zurückzuführen, und doch ist mir fraglich, ob allein dieser Zusammenhang angenommen werden muß. Bekanntlich kann sich z. B. nach Ausschaltung der Schilddrüse die Veränderung im Stoffwechsel in ganz kurzer Zeit ausgleichen, während die Wachstumsverzögerung bestehen bleibt. Das scheint mir noch auf eine besondere Wirkung der Inkrete hinzuweisen, die unabhängig von ihrem Einfluß allein auf den Stoffwechsel sein dürfte. Mit der Erklärung eines kompensatorischen Eintretens einer anderen innersekretorischen Drüse kommt man bei dem erwähnten Beispiel nicht aus; denn wenn sich beim Menschen mit Hypothyreose eine Veränderung des Hypophysenvorderlappens feststellen läßt, wie ich sie 1921 beschrieb, wenn diese Veränderung der Schwangerschaftshypophyse gleicht, so würde man die Möglichkeit zur Überwindung der Wachstums-hemmung als gegeben erwarten, solange man in der Schwangerschaftsveränderung des Hirnanhangs den Ausdruck erhöhter Zellenleistung erblickt.

Worin bestehen die korrelativen Veränderungen? Hier müssen die mikroskopischen Befunde, die beim Menschen erhoben werden konnten, und die Erfahrungen, welche im Tierexperiment gesammelt wurden, getrennt behandelt werden, weil, wie gesagt, der Bau des Hirnanhangs bei Mensch und Tier verschieden ist. Die Befunde beim Tier zu beschreiben, ist hier nicht möglich, geschähe es nur in Kürze, so würde ein klarer Überblick nicht gegeben sein; denn tatsächlich sind die Angaben über die *geweblichen Reaktionen* am Hirn-