

sonstigen Bestrahlungen des Auges, da Schädigungen der Hornhaut, Linse und der Netzhaut wegen der Erblindung nicht sehr ins Gewicht fallen. Durch 2 oder 3 Bestrahlungen ist fast regelmäßig eine Schmerzfreiheit erzielt, Erfahrungen, die von verschiedener Seite gemacht wurden und sich auch mit eigenen Beobachtungen decken. Erneute Strahlenanwendung nach mehreren Monaten kann jedoch notwendig

werden. Man sollte daher stets eine solche Behandlung versuchen, bevor man zu der sonst unvermeidlichen Enucleation schreitet. Auch beim Glaucoma haemorrhagicum, das einer medikamentösen und operativen Therapie nicht zugänglich ist, wurde die Röntgenbestrahlung versucht. Die bisherigen, wenig ermutigenden Erfolge erlauben kein abschließendes Urteil.

ORIGINALIEN.

DAS HORMON DES HYPOPHYSENVORDERLAPPENS.

Darstellung, chemische Eigenschaften, biologische Wirkungen.

Von

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

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Charité zu Berlin.

Vor über 2 Jahren haben wir in einem Vortrag in der Berliner Gynäkologischen Gesellschaft¹ über die Beziehungen des Hypophysenvorderlappens zum Ovarium genau berichtet. Wir hatten gefunden, daß man durch das Ovarialhormon² (Follikulin Zondek) den Eierstock selbst nicht beeinflussen kann, d. h. daß das Ovarialhormon die Eireifung und Bildung des gelben Körpers am infantilen Tier nicht auslösen kann. Der Motor der Sexualfunktion mußte an anderer Stelle liegen. Mit Hilfe der Implantationsmethode³ prüften wir die verschiedenartigen Gewebe, insbesondere die endokrinen Drüsen. In den Jahren 1924/1925 fanden wir folgendes: Durch unspezifische Mittel (verschiedenartige Eiweißkörper, biogene Amine usw.), durch Implantation verschiedenartiger Gewebe (Muskel, Bindegewebe, Schleimhäute, Carcinomgewebe usw.), durch handelsfertige Extrakte aus endokrinen Drüsen, durch Implantation von Drüsen (Leber, Milz), sowie durch Implantation aller endokrinen Drüsen kann man den Reifungsprozeß im Ovarium nicht auslösen. Hiervon gibt es nur eine Ausnahme. Implantiert man einem infantilen Tier (1. Versuch am 8. Juli 1925) ein Stückchen Hypophysenvorderlappen* (es genügt schon $\frac{1}{100}$ g), von Mensch oder Tier, aus einem männlichen oder weiblichen Organismus, so gehen im Verlauf von 100 Stunden stürmische Reifungserscheinungen am Ovarium vor sich: die Follikel wachsen, es bildet sich eine Follikelhöhle mit einem Cumulus ophorus; der Follikel reift, und im reifenden Follikel wird das Ovarialhormon gebildet, das seinerseits am Uterus und der Scheide die für das Ovarialhormon spezifischen (LONG und EVANS, ALLEN) Brunstwirkungen auslöst (Wachstum und Sekretfüllung des Uterus, Aufbau der Scheidenschleimhaut mit Verhornung der obersten Zellagen, reines Schollenstadium im Scheidenabstrich). Wir konnten zeigen, daß die Follikel platzen, daß die Eier in die Tube gelangen, daß es zur Bildung von vascularisierten gelben Körpern kommt. Außerdem kommt es häufig zu einer Luteinisierung der Thecazellen, ferner zu einer partiellen oder vollkommenen Luteinisierung der Granulosazellen des Follikels, wobei sich Corpora lutea mit eingeschlossenem Ei bilden (Corpora lutea atretica). Besonders hervorgehoben werden müssen noch die Massenblutungen in die vergrößerten Follikel, bisweilen auch in Corpora lutea, die makroskopisch sichtbar sind, und die wir als Blutpunkte bezeichnet haben (kleine, scharf umgrenzte, braunrote Knötchen). Wenn LONG und EVANS⁴ in ihrer ausgezeichneten Arbeit durch fortdauernde Injektion von Preßsäften bzw. eiweißhaltigen Extrakten aus dem Hypophysenvorderlappen eine ovulationshemmende Wirkung festgestellt, also das Gegenteil von dem gesehen hatten, was

wir erreichten, so liegt dies unseres Erachtens daran, daß sie durch zu große Dosen und chronische Zuführung die von uns gefundenen wesentlichen Wirkungen auf das Follikelwachstum nicht erzielt haben. Unsere Befunde berühren sich mit denen von LONG und EVANS in der spezifischen Wirkung der Luteinisierung und der Bildung der Corpora lutea atretica.

Die von uns gefundene spezifische Wirkung des Hypophysenvorderlappens auf das Ovarium haben wir zu einem Testobjekt für den Nachweis des Hormons⁵ ausgearbeitet. Damit war es möglich, in einem kurzdauernden Versuch von 100 Stunden das Vorderlappenhormon identifizieren zu können. Wir haben in unseren früheren Publikationen geschrieben: „Das Testobjekt für das Hypophysenvorderlappenhormon ist das Ovarium und die Scheide der infantilen Maus.“ Uns hat unsere weitere Erfahrung an mehreren tausend Tieren gelehrt, daß es zweckmäßiger heißen muß: „Das Testobjekt für das Hypophysenvorderlappenhormon ist das Ovarium und sekundär die Scheide der infantilen Maus.“ Die Vergrößerung und Reifung des Follikels, die Auslösung der Ovarialhormonbildung im reifenden Follikel des infantilen Tieres und die dadurch sekundär bedingte Brunstreaktion ist eine spezifische Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons. In der praktischen Auswertung unseres Testobjekts hat sich aber gezeigt, daß diese Brunstscheidenveränderungen häufig so schnell ablaufen, daß sie übersehen werden können, so daß bei nicht genügend häufigem Abstrich dadurch eine positive Wirkung als negativ gebucht werden kann. Wir sahen bisweilen auch, daß als Reaktion der infantilen Ovarien nur partielle oder totale Luteinisation der Follikel auftritt, ohne daß es zu Follikelreifung und der damit verbundenen Produktion von Ovarialhormon und Brunstreaktion der Scheide kommt. Daher verwenden wir als Testobjekt das Ovarium, der Scheidenabstrich ist uns ein wichtiger Wegweiser. Wir verlangen, daß im Ovarium gefunden werden muß:

1. Follikelwachstum bzw. Reifung, sekundär Brunstreaktion (Uterus, Scheide),
2. Follikelblutung, makroskopisch als Blutpunkt erkennbar,
3. Bildung von Corpora lutea atretica.

Zur Identifizierung des Hormons genügt bereits die Feststellung eines Blutpunktes im vergrößerten Follikel oder eines Corpus luteum atreticum. Der in der mikroskopischen Untersuchung der Mäuseovarien Erfahrene wird die Vorderlappenwirkung schon aus der partiellen Luteinisation von Follikeln erkennen. Die Wirkungen müssen 100 Stunden nach Beginn der Hormonzuführung erzielt sein.

Es muß ausdrücklich hervorgehoben werden, daß man am kastrierten infantilen wie kastrierten erwachsenen Tier keine Wirkung auf das Genitale erzielen darf (keine Brunstreaktion), da der Angriffspunkt für das Hormon, das Ovarium, fehlt.

Erzielt man am infantilen nichtkastrierten Tier eine positive Brunstreaktion (Vergrößerung des Uterus, reines Schollenstadium im Scheidenabstrich), während man am kastrierten Tier trotz Erhöhung der Dosis um das Zwei- bis Vierfache keine Brunstreaktion auslöst, so ist dies ein Wegweiser für das Vorderlappenhormon. Im Ovarium muß dann die Einwirkung auf das Follikelwachstum festzustellen sein.

* Wir haben diese Befunde zuerst in unserem Vortrag am 22. Januar 1926 mitgeteilt. Der Vortrag ist referiert in der Dtsch. med. Wochenschr. vom 19. Februar 1926, Nr. 8. Die ausführliche Mitteilung des Vortrags erschien in der Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 90, S. 372/80 u. 387/92. 1926.

SMITH hat 10 Monate nach uns — im November 1926 — unabhängig von uns gleichartige Befunde wie wir am Ovarium der Ratte erhoben (Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Nov. 1926, 24, H. 2).

Darstellung.

Mit Hilfe unseres Testobjektes war es uns möglich, genaue Studien über das Vorkommen des Hypophysenvorderlappenhormons im Organismus zu machen und den wirksamen Stoff darzustellen. Wir haben schon in unserem Vortrag in der Berliner Medizinischen Gesellschaft³ (24. November 1926) und unserer Publikation im Februar 1927⁴ mitgeteilt, daß das Hypophysenvorderlappenhormon aus der Hypophyse in wasserlöslicher Form dargestellt werden kann. Die bisher im Handel befindlichen, ohne Prüfung an einem Testobjekt hergestellten Vorderlappenextrakte enthalten kein Hormon. EVANS benutzte bei seinen Untersuchungen die von ihm gefundene allgemeine Wachstumswirkung und den ovulationshemmenden Effekt als Prüfungsobjekt, wobei die Injektionen wochenlang durchgeführt werden mußten. EVANS erhielt eiweißhaltige Extrakte, mit denen er die eben beschriebenen Wirkungen auslösen konnte. Durch Behandlung mit Alkohol konnte er die Wachstumswirkung zerstören, während die ovulationshemmende Wirkung bestehen blieb. EVANS kommt daher zu dem Ergebnis, daß im Vorderlappen zwei verschiedene Hormone existieren, ein ovulationshemmendes und ein wachstumssteigerndes.

Wir haben dann weiter gefunden, daß das Hormon eine besondere Rolle in der Schwangerschaft* spielt, daß z. B. die Placenta große Mengen Hormon enthält. Schon durch Implantation von etwa 0,1 g der frischen menschlichen Placenta, besonders der ersten Monate, erhält man eine positive Wirkung, so daß die Placenta mehrere tausend Einheiten enthalten muß. Wir konnten weiter zeigen, daß die Schwangerschaft geradezu charakterisiert ist durch eine kolossale Übersättigung des Gesamtorganismus mit Hypophysenvorderlappenhormon, so daß man schon bei direkter Injektion von 0,5, bisweilen schon von 0,1 ccm Schwangerenserum die Vorderlappenreaktion auslösen kann. Besonders wichtig erscheint uns aber unsere Feststellung⁶, daß in der Schwangerschaft, und zwar gleich nach der Befruchtung, der Hypophysenvorderlappen explosivartig das Hormon produziert, und daß das für den schwangeren Organismus bestimmte, im Überschuß produzierte Hormon im Harn zur Ausscheidung gelangt. Diese Ausscheidung ist so charakteristisch, daß wir auf dem Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons in 1–2 ccm Harn unsere biologische Schwangerschaftsdiagnose aufgebaut haben⁷.

Die Feststellung der Ausscheidung des Hormons im Schwangerenurin hat unsere Kenntnis über das Hormon sehr gefördert. Im Harn wird das Hypophysenvorderlappenhormon in bereits gelöster Form ausgeschieden, so daß die Darstellung des Hormons aus dem Harn wesentlich leichter ist als aus den eiweißhaltigen Geweben (Hypophyse, Placenta). Im Harn der Schwangeren wird aber auch, wie wir zeigen konnten, das Ovarialhormon in großen Mengen ausgeschieden. Wir konnten auch dieses Hormon aus dem Harn leicht darstellen⁸. Will man beide Hormone voneinander isolieren, so ist es am zweckmäßigsten, den Harn aus den ersten 8 Schwangerschaftswochen zu benutzen. Das Studium der Ausscheidungsverhältnisse des Ovarial- und Hypophysenvorderlappenhormons im Urin der Schwangeren hat uns folgendes gelehrt: 1. In den ersten 8 Schwangerschaftswochen werden im Liter Harn ausgeschieden etwa 3000–5000 Einheiten Hypophysenvorderlappenhormon und ca. 300–600 Einheiten Ovarialhormon. 2. Vom 3.–7. Schwangerschaftsmonat werden ausgeschieden ca. 3000–6000 Einheiten Hypophysenvorderlappenhormon und ca. 5000–7000 Einheiten Ovarialhormon. 3. Vom 7.–10. Schwangerschaftsmonat werden ausgeschieden ca. 2000–3000 Einheiten Hypophysenvorderlappenhormon und ca. 6000–10 000 (und mehr) Einheiten Ovarialhormon.

* TEEL hat auf Veranlassung von EVANS dessen Vorderlappenextrakte trächtigen Ratten während der ganzen Dauer der Gravidität intraperitoneal injiziert. Durch diese Versuche hat T. festgestellt, daß außer stärkerer Gewichtszunahme der Feten die Implantation der Eier um einige Tage verspätet erfolgte, daß die Schwangerschaft selbst mit Totgeburt der Feten 2–6 Tage nach dem normalen Geburtstermin endete, wobei der Tod der Feten wohl auf Placentarablosung zurückzuführen ist. Er fand in den stark vergrößerten Ovarien sehr zahlreiche Corpora lutea, und zwar neben denen der Gravidität solche, die noch das Ei einschlossen. TEEL bezeichnet die Ovarien treffend als maulbeerartig.

Die besten Verhältnisse für die Darstellung und die geringste Störung durch das Ovarialhormon erhält man also im Harn der ersten 8 Wochen.

Die Darstellung des Hypophysenvorderlappenhormons aus Harn ist wesentlich leichter als aus der Hypophyse und Placenta. Der Schwangerenurin wird mit Essigsäure schwach angesäuert, filtriert und im Vakuum bei niedriger Temperatur (40°) auf etwa die Hälfte konzentriert. Durch nochmalige Filtration (Bodensatz) erhält man eine klare Harnlösung, die evtl. durch ein Klärungsmittel noch gereinigt wird. Jetzt wird der Harn mit großen Mengen eines Lipoidlösungsmittels (am besten Äther) mehrmals geschüttelt, um auf diese Weise das Ovarialhormon zu entfernen. (Eine restlose Entfernung des Ovarialhormons gelingt nur schwer.) Der ätherlösliche Teil wird nicht verwandt, da das Hypophysenvorderlappenhormon in Lipoidlösungsmitteln nicht löslich ist. Der ätherunlösliche Teil wird der Dialyse unterworfen. Wir hatten gefunden, daß das Hypophysenvorderlappenhormon — dasselbe konnte B. ZONDEK⁹ auch beim Ovarialhormon im Harn nachweisen — aus dem Harn schneller dialysiert als viele andere Harnbestandteile, z. B. der Harnfarbstoff. Bei der Darstellung wird die Dialyse in dem Augenblick unterbrochen, wo der Harnfarbstoff durch die Membran hindurchzutreten beginnt. Die Dialysierflüssigkeit wird bei niedriger Temperatur zur Trockne gebracht und das Hormon dadurch weiter gereinigt, daß es zunächst mit Äther behandelt wird, um das noch eventuell vorhandene Ovarialhormon zu extrahieren. Durch weitere Reinigung erhält man als Trockensubstanz ein feines, weißgelbliches, amorphes Pulver, das, in Wasser gelöst, eine klare Lösung gibt.

Chemische Eigenschaften.

Das Hypophysenvorderlappenhormon ist wasserlöslich, es dialysiert durch Kollodium- wie Schleicher-Schüllmembrane.

Das Hypophysenvorderlappenhormon ist frei von Eiweiß. In unseren Hormonlösungen erhält man mit Sulfosalicylsäure keine Trübung. Auch die Biurettreaktion ist negativ, desgleichen sind biogene Amine nicht vorhanden.

Das Hypophysenvorderlappenhormon ist ein empfindlicher Körper. Durch Behandlung mit starker Säure und starkem Alkali wird es zerstört. Das Hormon ist hitzeempfindlich, so daß schon Temperaturen über 60° das Hormon schädigen. Durch Kochen kann es zerstört werden. In Lipoidlösungsmitteln (Äther, Chloroform usw.) ist das Hypophysenvorderlappenhormon nicht löslich. Das Ovarial- und Hypophysenvorderlappenhormon stehen biologisch in naher Beziehung. Das Ovarialhormon wird, wie wir gezeigt haben, durch das Hypophysenvorderlappenhormon in dem reifenden Follikel erst mobilisiert, das Ovarialhormon entsteht also durch die Wirkung des Vorderlappenhormons. Trotzdem besteht in den chemischen Eigenschaften ein großer Unterschied zwischen den beiden Hormonen, sie haben, wie aus der Tabelle ersichtlich, in wesentlichen Punkten ganz entgegengesetzte Eigenschaften.

Chemische Eigenschaften des Ovarialhormons (Follikulin) und des Hypophysenvorderlappenhormons.

	Ovarialhormon (Follikulin)	Hypophysenvorderlappenhormon
Temperaturempfindlichkeit	Unempfindlich bis 200° und darüber	Empfindlich (schon bei 60° geschädigt)
Empfindlichkeit gegen Säure u. Alkali	Praktisch unempfindlich (wird auch durch starke Säure und starkes Alkali nicht zerstört)	Empfindlich (durch starke Säure und starkes Alkali leicht zerstörbar)
Löslichkeit in Wasser	Löslich	Löslich
Löslichkeit in Lipoidlösungsmitteln	Leicht löslich	Unlöslich

Wir heben diese Unterschiede besonders hervor, weil FELLNER¹⁰ vor kurzem behauptet hat, daß das Ovarial-

hormon und Hypophysenvorderlappenhormon identisch sind. Davon kann, wie die chemischen Unterschiede beweisen, gar keine Rede sein.

Biologische Auswertung.

Das Hormon wird an der 6–8 g schweren, 3–4 Wochen alten infantilen Maus ausgewertet. Die Hormonlösung wird auf 6 Portionen verteilt, im Verlauf von 48 Stunden injiziert. Wird der Versuch am Montag begonnen, so erhält das Tier je eine Dosis Montag mittags und abends, je eine Dosis Dienstag früh, mittags und abends, und die letzte Dosis am Mittwoch früh. Bei den Tieren wird von Mittwoch an der Scheidenabstrich früh und abends kontrolliert. Am Freitag vormittags werden die Tiere getötet. Jede Auswertung muß mindestens an 6, besser an 8 infantilen Tieren ausgeführt werden, weil die individuelle Reaktionsempfindlichkeit schwankt. Sie ist größer als z. B. beim Ovarialhormon. Es kann sogar vorkommen, daß man bei demselben Tiere an den beiden Ovarien einen verschiedenen Reaktionsablauf sieht.

Als eine Mäuseinheit definieren wir diejenige Menge von Hypophysenvorderlappenhormon, die imstande ist, bei der infantilen, 6–8 g schweren weißen Maus, auf 6 Portionen verteilt, 100 Stunden nach Beginn der Hormonzufuhr auszulösen: 1. nicht nur eine Vergrößerung und Reifung des Follikels, Mobilisierung des Ovarialhormons und dadurch sekundär Brunstauslösung (Vergrößerung des Uterus, Sekretfüllung, Aufbau der Scheide, Schollenstadium = Allentest); 2. sondern auch Erzeugung von Blutpunkten im Ovarium sowie Bildung von Corpora lutea atretica.

Es genügt die Feststellung von *einem* Blutpunkt (Blutung in vergrößerten Follikel) oder einem Corpus luteum atreticum.

Es kann vorkommen, daß die unter 1. genannten, durch das Vorderlappenhormon ausgelösten Wirkungen schnell ablaufen, so daß sie übersehen werden. Bei der individuellen Reaktionsempfindlichkeit der Tiere können sie zuweilen auch fehlen.

Die Erzeugung der Blutpunkte ist an Tausenden von infantilen Kontrolltieren von uns bisher lediglich als Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons gesehen worden, so daß wir die Erzeugung der Blutpunkte als spezifisch ansehen können, während wir sie früher vorsichtshalber nur als unsicheres Zeichen bezeichnet haben.

Kann man makroskopisch die Blutpunkte und die Corpora lutea nicht mit Sicherheit als solche erkennen, so ist eine Serienuntersuchung der Ovarien unbedingt erforderlich!

Biologische Wirkungen.

Mit dem von uns dargestellten Hypophysenvorderlappenhormon haben wir folgende Wirkungen erzielt:

I. Injiziert man einem infantilen Tier (3–4 Wochen alte Maus) eine Einheit des Hormons, so erzielt man eine völlige sexuelle Reife des Tieres. Im einzelnen sieht man folgendes:

a) *Ovarium*: Das Ovarium ist hyperämisch, die blaßgelbe Farbe des infantilen Ovariums ist in eine rosarote umgewandelt. Das Ovarium ist vergrößert. Die Oberfläche wird überlagert von ein oder mehreren Blutpunkten und Corpora lutea. Die Serienuntersuchung der Ovarien zeigt große Follikel mit Cumulus oophorus, Vergrößerung (Luteinisierung) der Thecazellen, partielle Luteinisierung der Granulosazellen des Follikels, Blutungen in die vergrößerten Follikel und Corpora lutea atretica. Follikelsprung, wie bei der Implantation von frischer Hypophyse mit Eiaustritt und anschließender Corpus-luteum-Bildung in dem geplatzen Follikel, haben wir bisher nicht beobachten können. Ob dies vielleicht an der Dosierung liegt, wird zur Zeit geprüft. Es sei betont, daß man die eben beschriebenen Veränderungen nicht immer in einem Ovarium sieht, sondern daß wir die verschiedenen Reaktionsabläufe aus vielen Ovarien beschreiben. So sieht man an einem Ovarium vielleicht nur die Follikelblutungen (Blutpunkte), an einem anderen Ovarium die Thecaluteinisierung und ein Corpus luteum atreticum. Die Fettfärbung der Ovarien ergab mäßige Ansammlung von sudanophilen Substanzen in den Theca- und Granulosazellen des vergrößerten Follikels, reichlicheres

Vorkommen in den Zellen der Corpora lutea. Auch in den interstitiellen Zellen fanden sich Fettsubstanzen.

b) *Uterus und Scheide*: Durch unser Hypophysenvorderlappenhormon wird das Ovarialhormon im reifenden Follikel gebildet, das seinerseits die Brunstveränderungen auslöst. Infolgedessen sieht man unter der Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons einen vergrößerten, mit Sekret gefüllten Uterus, Erweiterung und Vergrößerung der Schleimhautdrüsen des Uterus; in der Scheide den typischen Brunst-aufbau mit Verhornung der obersten Zellagen, im Scheidenabstrich das reine Schollenstadium.

II. Injiziert man unser Hypophysenvorderlappenhormon einer kastrierten infantilen oder einer kastrierten erwachsenen Maus, so sieht man keinerlei Wirkung auf Uterus und Scheide. Das Hypophysenvorderlappenhormon hat also am kastrierten Organismus keine Brunst- und Wachstumswirkung auf die Genitalien.

III. Chronische Zufuhr unseres Hormons (14 Tage lang täglich 2–4 Einheiten gespritzt) bewirkt:

A. am infantilen Tier (Maus):

1. *Chronische Zuführung nur des Hypophysenvorderlappenhormons*. Nach 100 Stunden tritt der Oestrus auf, der von einem Metoestrus wieder abgelöst wird. Bei den weiteren Injektionen tritt noch ein- bis zweimal im Verlauf der 14 Tage der Oestrus auf. Während man durch dauernde Follikulininjektion bei der infantilen Maus einen Daueroestrus mit Sicherheit erzeugen kann, kann man durch Hypophysenvorderlappenhormon dies nicht erreichen. Wir haben ab und zu eine lange Oestralperiode (5–6 Tage) gesehen, aber nicht so sicher wie beim Follikulin. Auf die Genitalorgane übt die Dauerinjektion (14 Tage) eine ganz ungeheure Wirkung aus. Die Uteri sind groß und dick, nicht durch Sekretfüllung, sondern durch Massenzunahme der Muskulatur. Die Uterushörner haben eine violettrote (livide) Farbe und kontrahieren sich beim Öffnen des Bauches sofort. Die Ovarien sind groß, hochrot, mit Blutpunkten und gelben Körnern besetzt.

2. *Chronische Zuführung des Vorderlappenhormons. Wirkung der Kohabitation bei den künstlich geschlechtsreif gemachten, infantilen Tieren.*

Die infantilen Tiere wurden durch Vorderlappenhormon in sexuelle Reife gebracht, und dann zu jedem Tier ein geschlechtsreifer Bock gesetzt. Das Vorderlappenhormon wurde weiter injiziert (täglich 2–4 Einheiten). Jetzt sahen wir nach 14 Tagen bei den inzwischen 12–14 g schweren infantilen Tieren Geschlechtsorgane, die eigentlich in den infantilen Organismus gar nicht hineinpaßten. Die Uteri sind stark verdickt, blaurot verfärbt, bei der Eröffnung des Bauches sich wie Regenwürmer kontrahierend. *Die Genitalien machen den Eindruck, als ob eine junge Gravidität bestände.*

In der Scheide findet man bisweilen einen epithelialen Aufbau, der an die Schwangerschaft erinnert (hohes Schleim-epithel). Die Ovarien haben die 3–4fache Größe, sind dunkelrot und mit Blutpunkten und Corpora lutea durchsetzt. Bei Serienschritten sieht man eine ungeheure Luteinisierung mit bisweilen fehlender Abgrenzung der Corpora lutea.

Die histologische Untersuchung der Uteri ergibt eine verdickte Muskulatur. Auffallend ist die hier besonders verdickte Schleimhaut, wobei hohe polypöse Falten in das Scheidenlumen hineinragen. Sie erscheinen zum Teil hellgefärbt (Ödem) und sind reichlich mit Capillaren versehen. Die Stromazellen liegen oft weit auseinander, einzelne weisen reichlich Protoplasma auf und erscheinen so ähnlich Decidua-zellen. Die Epithelien sind durch besonders reichliche Mitosen ausgezeichnet.

3. *Chronische Zuführung von Vorderlappenhormon und Ovarialhormon (Follikulin) bei infantilen Tieren.*

Injiziert man 10 Tage lang täglich 2–4 Einheiten Vorderlappenhormon und 2–4 Einheiten Follikulin, so erhält man eine Dauerbrunst, die sich durch ein dauerndes Schollenstadium in der Scheide auswirkt. Die Uteri sind durch die Wirkung des parenteral zugeführten Follikulins und des

im Ovarium unter der Wirkung des Vorderlappenhormons endogen gebildeten Follikulins besonders groß und schön blaurot verfärbt. Die Ovarien sind gefüllt mit Blutpunkten und gelben Körpern als Ausdruck der Wirkung des Vorderlappenhormons.

B. Bei der erwachsenen geschlechtsreifen Maus: Die chronische Zufuhr unseres Hormons macht an den Genitalorganen so große Veränderungen, wie wir sie bisher noch nicht gesehen haben. Auch hier wieder zeigt der Uterus ein Bild wie bei einer jungen Gravidität. *Die Ovarien sind in geradezu monströse Gebilde umgewandelt.* Wer die Versuche zum erstenmal sieht, würde die Gebilde nicht für Ovarien halten können. Die Ovarien sind auf das 10–15fache gewachsen; sie haben die Größe einer gequollenen Erbse. Sie zeigen ein farbenprächtiges Bild. Ziegelrot die Oberfläche, und diese besetzt von massenhaften, eng aneinanderstehenden gelben Knötchen (Corpora lutea). Das Ovarium ist in ein Massengebilde von gelben Körpern umgewandelt, deren Zahl man in beiden Ovarien zusammen auf vielleicht 100 schätzen kann (normaliter 2–8 Corp. lutea). Die Ovarien lassen sich am besten in ihrer Größe und im Aussehen mit Walderdbeeren vergleichen.

Bei Fettfärbung zeigen die Ovarien eine ungeheure Anhäufung von sudanophilen Substanzen in dem luteinisierten Gewebe. Bei schwacher Vergrößerung sehen die Präparate fast wie eine rote Fläche aus.

IV. Bei der geschlechtsreifen kastrierten Maus ist das Hormon auch bei chronischer Zuführung ohne Wirkung.

V. *Wirkung des Vorderlappenhormons auf das alte, sexuell degenerierte Tier.*

Implantiert man einer alten Maus, die wochen- bzw. monatelang nicht mehr brünstig war (Kontrolle durch Scheidenabstrich), ein Stückchen Hypophysenvorderlappen (s. unsere Arbeit im Arch. f. Gynäkol. 130, H. 1. 1927), so werden die degenerierten Ovarien zu neuem Leben erweckt. Die Follikel reifen wieder, und die alten Tiere werden wieder brünstig. In Gemeinschaft mit Dr. HOFMANN, Philadelphia, konnten wir zeigen, daß eine einmalige Zuführung von Vorderlappenhormon genügt, um diese alten Tiere wieder in eine *regelmäßige Brunst* zu bringen. Auch durch Injektion unseres Hormons haben wir, wenn wir diesen Ausdruck gebrauchen dürfen, die verjüngende, neubelebende Wirkung auf das Ovarium des sexuell degenerierten Tieres festgestellt.

VI. Wir haben früher durch die Implantationsmethode gefunden, daß man durch reichliche Zuführung des Vorderlappenhormons am schwangeren Tier die ruhende Ovarialfunktion durchbrechen kann. Wir konnten in den Eierstöcken von trächtigen Tieren Neureifung von Eiern erzeugen mit Austreten der Eier in die Tuben und mit Bildung junger Corpora lutea. Ob wir dieselbe Wirkung auch mit unserem Hormon erzielen können, wird zur Zeit geprüft.

VII. *Einfluß des Vorderlappenhormons auf die männlichen Geschlechtsorgane.*

Wir schrieben in unseren früheren Arbeiten: „Das Hypophysenvorderlappenhormon ist der Motor der Sexualfunktion.“ „Das Hypophysenvorderlappenhormon ist das allgemeine Sexualhormon.“ Den Beweis konnten wir erbringen durch die ungeheuren funktionellen und anatomischen Veränderungen, die das Vorderlappenhormon im Ovarium auslöst. Auf Grund des Krankheitsbildes der Dystrophia adiposo-genitalis bei Mann und Frau liegt es nahe, daß die Hypophyse bei Mann und Frau in gleicher Weise wirkt. Diese klinisch bekannte Tatsache mußte aber experimentell auch für den Hoden geklärt werden. So haben wir seit Beginn unserer Hypophysenstudien – zum Teil in Gemeinschaft mit H. ZONDEK und UCKO – gleichartige Versuche wie an infantilen weiblichen Mäusen auch an infantilen Böcken ausgeführt. Wir implantierten frischen Hypophysenvorderlappen in die Oberschenkelmuskulatur. Obwohl wir die Hodenuntersuchungen an einer großen Reihe von Tieren ausgeführt haben, können wir uns zu einem abschließenden Urteil über die Einwirkung bei einer *einmaligen* Zuführung von Hypophysenvorderlappenhormon durch Implantation

nicht entschließen. Man löst keine dem Ovarium entsprechenden, so in die Augen fallenden morphologischen Veränderungen am Hoden aus. Die Beurteilung der Größen- und Gewichtszunahme der Hoden, des Beginnes oder der Verstärkung der Spermatogenese nach so *kurzdauerndem* Versuch bieten reichlich Fehlerquellen. Wir haben deshalb diese Versuche bisher nicht publiziert.

BIEDL¹¹ hat in seinem Vortrag auf dem Gynäkologenkongreß unsere Angaben über den Einfluß des Hypophysenvorderlappens auf das Ovarium bestätigt. Beim männlichen Organismus fand er aber einen *hemmenden* Einfluß des Hypophysenvorderlappens auf den Genitalapparat. SMITH¹² und seine Mitarbeiter sahen bei einmaliger Implantation von Hypophysenvorderlappen ebenso wie wir keinen einwandfreien, mit dem Ovarium vergleichbaren Effekt. Bei wiederholter Implantation (8–10 Tage) konnten sie aber eine Vergrößerung des Hodens und vor allem der Nebenorgane feststellen. Ob die Größenzunahme der Hoden auf Vermehrung des interstitiellen oder spermatogenen Gewebes zurückzuführen ist, können die Autoren nicht entscheiden. FELS fußte bei seinen Versuchen auf dem von uns erhobenen Befund, daß das Serum der schwangeren Frau Hypophysenvorderlappenhormon enthält. Nach wiederholter Injektion des Schwangerenserums bei infantilen Tieren fand er eine Verkleinerung des Hodens, dabei aber Zunahme des interstitiellen Gewebes. Die Nebenorgane waren deutlich vergrößert. Die Verkleinerung des Hodens führt FELS selbst auf das im Schwangerenserum auch vorhandene Ovarialhormon zurück. Zur Klärung dieser Frage ist es unzweckmäßig, mit einem Gemisch von Hormonen zu arbeiten, die sich außerdem im Serum befinden, das eine Fülle unspezifischer Substanzen enthält. Die Eindeutigkeit solcher Ergebnisse wird dadurch in Frage gestellt.

Während wir durch die Implantation von Hypophysenvorderlappen keine deutliche Reaktion erhielten, sind wir durch Verwendung unseres wasserlöslichen, eiweißfreien Hormons weiter gekommen. Bei Injektion von *einer* Einheit Hormon fanden wir keinen sichtbaren Effekt auf das Genitale des männlichen Tieres. Injizierten wir aber mehrere Tage lang mehrere Einheiten (2–4), so ergab sich eine einwandfreie Wirkung auf den Sexualapparat*. Während die Hoden an Größe und Gewicht nur etwas zunehmen, sind die Nebenorgane ganz auffallend vergrößert. Dies gilt besonders für die Samenblasen, die nach sechstägiger Injektion an Breite und Länge eine Zunahme um das Zwei- bis Dreifache, nach 10–14 tägiger Injektion eine Zunahme um etwa das Fünffache erfahren. Die Samenblasen erhalten ein hahnenkammähnliches Aussehen. Da das Hypophysenvorderlappenhormon beim kastrierten Bock ebensowenig wirkt wie bei der kastrierten Maus, besteht eine völlige Analogie in der Art der Wirkung: das Vorderlappenhormon wirkt nur auf dem Wege über die eigentlichen Sexualdrüsen, d. h. über Ovarium und Hoden. Wir können demnach unsere früheren Folgerungen wiederholen: *Das Vorderlappenhormon ist das allgemeine, das übergeordnete, das geschlechtsspezifische Sexualhormon.*

VIII. *Einfluß des Vorderlappenhormons auf das allgemeine Wachstum.*

Ob unser Hormon auch eine allgemeine Wachstumssteigerung im Sinne von EVANS ausübt, wird zur Zeit von uns geprüft.

Klinische Untersuchungen sind im Gange.

Zum Schluß sei besonders hervorgehoben, *daß die Dosierungsfrage beim Hypophysenvorderlappenhormon** von ausschlaggebender Bedeutung ist.*

* Anmerkung bei der Korrektur: Wie uns STEINACH vor einigen Wochen schriftlich mitgeteilt hat, konnte er die von uns am weiblichen Tier erhobenen Befunde auch am Männchen bestätigen. STEINACH sah unter der Wirkung des Hypophysenvorderlappens eine ganz intensive Wirkung auf den Sexualapparat des männlichen Tieres, Befunde, die STEINACH bereits in der Akademie der Wissenschaften in Wien mitgeteilt hat (s. Akademischer Anzeiger). Im Verein mit den oben ausgeführten Ergebnissen dürfte die Frage der Wirkung des Vorderlappenhormons auf die männlichen Sexualorgane im Prinzip entschieden sein.

** Die Frage, ob im Hypophysenvorderlappen ein oder mehrere Hormone vorhanden sind, müssen wir vorläufig unerörtert lassen.

Unsere Hypophysenstudien sind — einschließlich unserer Schwangerschaftsreaktion, die auf dem Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons beruht — an über 5000 infantilen Mäusen ausgeführt worden. Sämtliche Tiere wurden nach Abschluß des Versuches getötet und die Genitalorgane makroskopisch genau untersucht. Bei einer großen Zahl wurde Uterus und Scheide histologisch, zum Teil in Serienschritten untersucht. Außerdem wurden 790 Ovarien in Serienschritten zerlegt und histologisch studiert. Für die Serienschritte steht uns ein elektrisch betriebenes Mikrotom zur Verfügung, für dessen Konstruktion wir Herrn Dr. v. SCHUBERT zu Dank verpflichtet sind. Bei der Durchführung der Arbeit sind wir von unseren technischen Assistentinnen mit großem Verständnis unterstützt worden. Wir möchten auch an dieser Stelle Fräulein FRANK, LEISERING, SEIDLITZ und KUPFERBERG bestens danken.

Wir werden unsere interessanten histologischen Befunde ausführlich im Archiv für Gynäkologie publizieren.

Literatur: ¹ Vortrag in der Berliner Gynäkologischen Gesellschaft, gehalten am 22. Januar 1926; Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 90, 372/80 u. 387/92. 1926; Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 8, S. 343. — ² Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 29; Arch. f. Gynäkol. 127, H. 1. 1925; Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 51; 1926, Nr. 10, 22, 27, 47. — ³ Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 90, 372. 1926; Med. Klinik 1926, Nr. 53; 1927, Nr. 13; Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 5; Arch. f. Gynäkol. 130, H. 1. 1927. — ⁴ Proc. of the nat. acad. of sciences (USA) 8, 38. 1922; Harvey Lectures 1925. — ⁵ Vgl. ¹ und ³. — ⁶ Vortrag auf dem Gynäkologen-Kongreß Bonn, Pfingsten 1927; Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 28; Arch. f. Gynäkol. 132. 1927. — ⁷ Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 1. — ⁸ Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 11. — ⁹ Vgl. ⁸. — ¹⁰ Zentralbl. f. Gynäkol. 1927, Nr. 51. — ¹¹ Arch. f. Gynäkol. 132, 175. — ¹² Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 24, 337—338. 1927. — ¹³ Arch. f. Gynäkol. 132, 206.

den Substanzen, d. h. von dem Verhältnis dieser beiden Komponenten zueinander, wobei außerdem die Peristaltik eine gewisse Rolle spielt, da eine Beschleunigung derselben die Gärung nicht zu Ende kommen läßt und daher „saure Stühle“ bedingt, eine Verlangsamung der Peristaltik aber das Gegenteil bewirkt.

Daß die oben genannten Autoren, die ihre Untersuchungen an Erwachsenen anstellten, zu einem abweichenden Ergebnis kamen, kann einmal an einem unterschiedlichen Verhalten zwischen Erwachsenen und Säuglingen in diesem Punkte beruhen, kann aber auch an der Methodik liegen. Sie bestimmten nämlich die (H') der Faeces mittels Indicatoren und mußten, um klare, vergleichbare Flüssigkeiten zu erhalten, die Faeces sehr stark bis $\frac{1}{1000}$ verdünnen.

Es ist von besonderem Interesse, diesen Einfluß der Verdünnung auf solche Extrakte kennenzulernen. Er läßt sich aus folgender, von uns neu aufgestellter Tabelle elektrometrischer Bestimmungen (Chinhydronelektrode) von Faecesverdünnungen leicht erkennen.

Verdünnungen	Frauenmilch-stuhl p_H	Kuhmilch-stuhl p_H	Eiweißmilchstuhl p_H
$\frac{1}{5}$	5,68	7,67	7,88
$\frac{1}{10}$	5,82	7,57	7,60
$\frac{1}{20}$	5,89	7,55	7,38
$\frac{1}{40}$	6,00	7,45	6,98
$\frac{1}{80}$	6,15	7,26	6,74
$\frac{1}{160}$	6,43	7,18	6,46
$\frac{1}{320}$	6,92	7,10	6,27
$\frac{1}{640}$	—	—	6,06
$\frac{1}{1280}$	—	—	5,88
Angewandtes Wasser	7,00	6,95	5,62

Bei großen Verdünnungen mißt man also lediglich den p_H des Verdünnungswassers, das, je nach seinem CO_2 -Gehalt, ziemlich stark in seinem p_H schwankt. Um einwandfreie Resultate zu erzielen, darf man höchstens also in ganz schwachen etwa $\frac{1}{5}$ -Verdünnungen messen, und dies ist nur möglich mit der elektrometrischen Methode, der Gaskette.

Durch diese Messungen wird allerdings nicht der p_H der Faeces selbst, die ja ein heterogenes System von unlöslichen Stoffen und solchen in Lösung (Phasenspufferung Klinke) darstellen, bestimmt, sondern nur der p_H des löslichen Anteils.

Um zu prüfen, ob hier Veränderungen vorgehen bei peroraler Zufuhr von H- resp. OH-Ionen, veranlaßte ich Herrn KATZENSTEIN*, die Frage noch einmal einer Prüfung zu unterziehen.

Die Untersuchungen wurden am gesunden Säugling vorgenommen, da hier infolge der Gleichmäßigkeit der Ernährung viel leichter zu überblickende Bedingungen herrschen.

In einer ersten Serie von Untersuchungen wurde nach vorhergehender längerer Beobachtung immer eine einmalige

BETEILIGT SICH DIE DARMWAND AN DER AUSSCHIEDUNG DER H-IONEN AUS DEM KÖRPER?

Von

Prof. K. SCHEER.

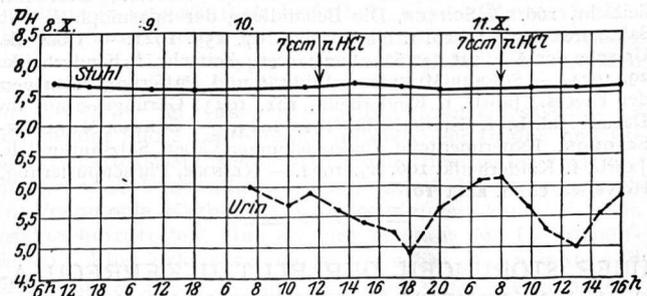
Aus der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. v. METTENHEIM).

Bekanntlich häufen sich im Organismus dauernd saure Valenzen an, teils infolge direkter Aufnahme mit der Nahrung, teils durch Neubildung als Zwischen- und Abbauprodukte des intermediären Stoffwechsels. Zur Erhaltung des Säurebasengleichgewichtes muß der Körper einen Teil der H-Ionen dauernd eliminieren. Dazu stehen ihm zwei große Organe zur Verfügung, die Lungen für die Kohlensäure und hauptsächlich die Nieren, durch die ein großer Teil der H-Ionen in Form von primären Phosphaten ausgeschieden wird.

Vor einiger Zeit teilte LOEFFLER an dieser Stelle („Die Darmwand als Mitregulator der Wasserstoffionenkonzentration im Organismus“, Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 5), gestützt auf Untersuchungen von HELZER und SCHAUDT mit, daß auch die Darmwand an der Ausscheidung der H-Ionen beteiligt sei, und zwar würde nach Zufuhr von Säuren kurze Zeit nachher der Stuhl saurer, nach Zufuhr von Natrium bicarbonat. alkalischer.

Diese Anschauungen stehen im Gegensatz zu Befunden, die ich früher anlässlich von Untersuchungen mit Salzsäuremilch bei Spasmophilie erheben konnte (Jahrb. f. Kinderheilk. 97, 135; 106, 89) und ebenso zu Untersuchungen, die ich mit MÜLLER über den Mechanismus der Gärungsvorgänge im Darm anstellte.

Wir konnten damals u. a. feststellen, daß bei Darreichung von großen Mengen HCl bis zu 6—7 ccm nHCl pro Dosi in Form von Salzsäuremilch bei Säuglingen der wässrige Extrakt des Stuhles durchaus nicht saurer wurde (elektrometrisch gemessen), während der Urin sehr prompt reagierte und bis zu p_H 5 angesäuert wurde. In weiteren Untersuchungen stellten wir fest, daß die Acidität der Faecesextrakte abhängig ist von dem Gehalt der Nahrung an gärfähigen und an puffer-



Kurve 1. H. O. B.
Einwirkung großer Dosen HCl 1,37 ccm nHCl pro kg auf die Acidität von Stuhl und Urin. Der Stuhl zeigt keinerlei Einfluß, der Urin ist stark angesäuert.
↓ = Zeitpunkt der Säuregaben.

größere Dose von HCl in Milch gereicht, durchschnittlich 7—10 ccm nHCl. Alle Untersuchungen fielen ganz eindeutig aus entsprechend der Kurve 1.

* Erscheint in der Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.