

ZUR MEDIZINGESCHICHTE

300 Jahre Kaiserlich Leopoldinisch-Karolinische
Deutsche Akademie der Naturforscher

Von W. L. v. Brunn

Am 1. Januar 1652 gründete in Schweinfurt der Stadtphysikus Dr. med. Johann Lorenz Bausch zusammen mit den Ärzten Fehr, Metzger und Wohlfarth eine „Naturforscherakademie“, nachdem im Laufe des 16. Jahrhunderts in Italien eine große Zahl kleiner, örtlich beschränkter Vereinigungen — J. C. Poggendorff berichtet von etwa 550 — geschaffen worden waren, die mit nur seltenen Ausnahmen, wie etwa der *Academia dei lincei*, keine bestimmten Forschungsziele verfolgten.

Diese ursprünglich als private Gesellschaft in der freien Reichsstadt Schweinfurt begründete „*Academia naturae curiosorum*“ erhielt 1672 ihre Bestätigung durch Kaiser Leopold I. Ihr Name wurde in der kaiserlichen Urkunde vom 3. August 1677 festgelegt als „*Sacri Romani Imperii Academia Naturae Curiosorum*“. Die deutsche Bezeichnung hat im Laufe der Zeit kleine Änderungen erfahren; heute lautet sie: „Deutsche Akademie der Naturforscher (*Academia Caesarea Leopoldina*)“. Sie ist die älteste unter den großen Akademien der Welt; 1662 folgte ihr die „*Royal Society*“, 1665 die „*Académie des Sciences*“ und erst 1701 die Preußische Akademie der Wissenschaften, heute „Deutsche Akademie der Wissenschaften“.

Die „*Leopoldina*“, wie sie allgemein genannt wird, ist also schon seit 1672 Deutsche Reichsakademie gewesen. Insbesondere wurde sie durch eine Urkunde vom 7. August 1687 als solche anerkannt und mit außerordentlichen Vorrechten ausgestattet. Den gesamtdeutschen Charakter, der ihr damit gegeben war, hat sie bis heute festgehalten. Hunderte der bedeutendsten Naturforscher und Ärzte gehörten ihr an, darunter Linné, Alexander v. Humboldt, Herschel, Goethe, Berzelius, Johannes Müller, Virchow, Darwin, Faraday.

Der Sitz der *Leopoldina* wechselte zunächst mit dem Wohnort des Präsidenten. Erst 1878 wurde Halle endgültig gewählt, weil die Bibliothek einen so großen Umfang angenommen hatte, daß es unzumutbar erschien, an dem bisherigen Brauch festzuhalten.

Der erste Weltkrieg mit der darauf folgenden Inflation stellte die Fortexistenz der Akademie in Frage. Doch auch diese Gefahr wurde noch einmal überwunden. Es fanden sich zahlreiche Förderer, um der alten Akademie zu Hilfe zu kommen. Die Veröffentlichungen kamen wieder und damit der Gewinn aus ihrem Vertrieb. Das 1904 erbaute eigene Haus konnte erhalten bleiben.

Finanziell hat die *Leopoldina* fast immer nur aus Eigenem gelebt, abgesehen von bescheidenen Zuschüssen der öffentlichen Hand. Der Vertrieb ihrer berühmten Publikationen bildete die Grundlage ihrer wirtschaftlichen Existenz, der Tauschverkehr mit Hunderten von Bibliotheken in aller Welt brachte der Bibliothek der Akademie große Vorteile. Die *Leopoldina* hat schon im Jahre 1670 die erste naturwissenschaftliche Zeitschrift der Welt ins Leben gerufen, die nach mehrfachem Wechsel des Titels seit 1757 den Namen „*Nova Acta Leopoldina*“ führt.

Wenn man heute von der *Leopoldina* spricht, so gedenkt jedermann des letzten Präsidenten, der am 5. August 1950 nach schwerem Leiden in seiner schweizerischen Heimat verstarb, Emil Abderhalden, der die Akademie zur höchsten Höhe geführt hat. Er widerstrebt grundsätzlich der Richtung, die *Leopoldina* zu einer örtlichen Akademie werden zu lassen, wie es etwa in Göttingen und Heidelberg der Fall ist. Abderhalden hat den Gedanken der Reichsakademie bejaht und zu vollem Erfolg geführt.

Der zweite Weltkrieg hat auch für die *Leopoldina* verheerende Folgen gehabt. Alle Geldmittel — zum Teil noch von Abderhalden für die 300-Jahr-Feier vorausschauend gesammelt — sind fast restlos verloren. Von den Beständen der Bibliothek ist Wertvolles verschwunden.

Bis 1937 waren 4140 Mitglieder aufgenommen worden; in jenem Jahre waren es im ganzen 905 Mitglieder, darunter 487 Deutsche.

Man wird die Hoffnung nicht aufgeben, daß mit der Besserung der allgemeinen Verhältnisse ein Wiederaufleben der alten *Leopoldina* möglich wird; sie hat im Laufe dieser drei Jahrhunderte so manchen Tiefstand glücklich überwunden, getreu ihrem Wahlspruch: „*Nunquam otiosus!*“

(Ansch. d. Verf.: Dr. W. L. v. Brunn, Stuttgart O, Payerstr. 5)

DISKUSSION

Aus dem Staatl. Medizinal-Untersuchungsamt Koblenz-Horchheim
(Direktor: Präsidialrat Dr. E. Reißland)

Schwangerschaftstest mittels Jodverbindungen

Von W. Radetzky

Auf Grund einer Veröffentlichung in Heft 49/1950 von Schlor über Adsorptionsverbindungen von Jod im Schwangerenurin haben wir bei etwa 50 Personen neben der Aschheim-Zondekschen Reaktion im Tierversuch diesen chemischen Test einer Prüfung unterzogen.

Methodik des Jodtestes: Bei der Absättigung des Frühharns, welcher saure Reaktion aufweisen muß, werden 5 ccm Harn tropfenweise mit offizineller Jodtinktur beschickt und unter Schütteln die Anzahl der verbrauchten Tropfen Jod beobachtet, bis eine hellbraune Jodfärbung den Grad der Absättigung anzeigt. Bei Harn von Nichtschwangeren tritt diese Absättigung bereits bei 3 Tropfen ein. Liegt eine Schwangerschaft vor, werden über 3—10 Tropfen benötigt. Wird diese abgesättigte Probe jetzt erhitzt, so tritt bei Nichtschwangeren ein Umschlag nach strohgelb ein. Bei Vorliegen einer Schwangerschaft tritt ein Umschlag nach himbeerrot ein. Dieser rote Farbumschlag ist nicht beständig und geht nach einigen Sekunden in hellbraun über. Eine Ausnahme bilden Harn von Frauen im Anfang des Klimakteriums, wo der Hormonhaushalt bereits in Unordnung geraten ist. Hier werden zur Absättigung stets über 5 Tropfen Jod benötigt und der Umschlag bei der Kochprobe wird rotbraun. Ebenso zeigt der Harn von Patienten mit Blasenmole und Chorionepitheliom eine stark positive Reaktion nach rot.

Da die offizinelle Jodtinktur bei längerer Aufbewahrung unbeständig wird und ein Teil des Jods zu Jodwasserstoff, Jodäthyl und anderen Verbindungen umgewandelt wird, ist für Zwecke der Diagnostik eine stabilisierte Jodlösung herausgebracht worden, welche in Verbindung mit einem Vergleichsröhrchen, welches den Grad der Jodabsättigung anzeigt, als Diagnostikbesteck bezogen werden kann.

Die Ursache der erhöhten Absättigung mit Jod sowie der chemische Charakter des Umschlages bei der Kochprobe konnte nicht ergründet werden. Welche Adsorptions- oder Additionsverbindungen mit Jod bei Vorhandensein von größeren Mengen Hypophysenvorderlappenhormon hier auftreten, ist unklar. Der Umschlag nach rot ist nicht beständig und hält nur einige Sekunden an. Je stärker die Absättigung mit Jod bis zur leichten Jodfärbung, um so deutlicher rot ist der Umschlag bei der Kochprobe. Beim Erhitzen wechselt die Farbe bei leichter Absättigung von leicht braun über gelb nach rot. Nach dem Erhitzen wechselt die Farbe wieder nach gelb bis braun. Wenn der Harn alkalisch ist, wird sowohl mehr Jod verbraucht, als auch der Umschlag bei der Kochprobe verändert. An Stelle eines himbeerroten Umschlages zeigt sich eine rotbraun ähnliche Farbe wie bei klimakterischen Harnen.

Die Isolierung des Wirkstoffes aus dem Gravidenharn brachte keine Klärung. Bei der Kohleabsorption reagierten Alkoholextrakt, Ätherextrakt und der wässrige Extrakt negativ. Die Alkoholextraktion mit Gravidenharn zeigte bei der Auflösung der gefällten Eiweißkörper keine Reaktion, ebenso die ätherlösliche Phase aus dem Alkoholfiltrat. In allen Fällen war eine schnelle Absättigung mit Jod zu beobachten. Ebenso zeigten Alkohol- und Ätherextrakte nach Zusatz der fehlenden Mineralien keine Reaktion. Im Zellophanbeutel vorgenommene Dialyse gegen Wasser und anschließende Einengung auf das Ausgangsvolumen zeigte keine Reaktion; lediglich das Dialysat wies bei schneller Jodabsättigung eine rotbraune Färbung auf, welche als negativ gewertet wurde.

Da anzunehmen war, daß die Reaktion durch die Anwesenheit einer genügenden Menge gonadotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens (HVL) stattfindet, wurden Versuche in dieser Richtung unternommen.

Das gonadotrope Hormon des HVL wird während der Schwangerschaft in größeren Mengen im Harn ausgeschieden. Die Ausscheidung ist bereits wenige Tage nach der Konzeption sehr stark und steigt von Woche zu Woche an und erreicht nach Lorraine (2) zwischen dem 40. bis 80. Tag die Höchstmenge von

¹ Pharmaz. Fabrik W. Dembach & Co., Bad Ems.

20 000—40 000 IE pro 24 Stunden Gesamtharn. Nach der Geburt verschwinden die Gonadotropine ganz aus dem Harn. In noch größerer Konzentration, oft in Mengen von etwa 100 000 ME pro Liter, werden Prolan A+B im Harn von Patienten mit Chorionepitheliom ausgeschieden. Bei einer Blasenmole finden sich Werte bis zu 500 000 ME pro Liter.

Im Gegensatz hierzu beginnt die Ausscheidung des Follikelhormons nicht sofort nach der Eiimplantation; sie steigt in den ersten acht Schwangerschaftswochen nur allmählich an, nimmt dann aber bis zur Geburt stetig zu. Die Herkunft der im Gravidenharn ausgeschiedenen Hormone ist z. Z. noch umstritten. Von manchen Autoren wird die Hypophyse als Bildungsort angesehen, die meisten glauben jedoch, daß die Chorionzotten der Plazenta für die Bildung des im Harn ausgeschiedenen Gonadotropins verantwortlich zu machen sind. Aschheim (3) und Zondek (4) unterscheiden ein Follikelreifungshormon (Prolan A) und ein Luteinisierungshormon (Prolan B), welche sich chemisch sehr nahestehen. Eine Trennung der beiden Komponenten konnte noch nicht durchgeführt werden. Gegen die Annahme der Dualität des Gonadotropins spricht, daß sich mit einer Reihe völlig inaktiver Eiweißstoffe die gonadotrope Wirkung verstärken ließ. Das Prolan ist sehr empfindlich und thermolabil und wird auch von proteolytischen Fermenten zerstört. Diese Beobachtung konnten wir bei der AZR im Tierversuch machen. Stark bakteriell zersetzter Nachtsammelharn zeigte selbst nach steriler Filtration und sogenannter Entgiftung mit Äther einen giftigen Charakter, so daß die Versuchstiere interkurrent eingingen. Überlebende Tiere zeigten keine Follikelreifung und ergaben ein unklares Bild. Es ist anzunehmen, daß durch die starke bakterielle Zersetzung sowohl eine starke Toxinbildung, als auch eine fermentative Zerstörung des gonadotropen Hormons eintritt. Es ist dies ein wesentlicher Faktor bei der Prüfung im Tierversuch, und es erscheint angebracht, daß stark zersetzter Harn von der Aschheim-Zondek-Prüfung ausgeschlossen wird.

Bei der Prüfung mit gereinigten Hormonpräparaten, welche normalem Nichtschwangerenharn zugesetzt wurden, zeigten 100 E Prolan keine Reaktion, 500 E Prolan zeigten eine schwache Reaktion und 2000 E eine deutliche starke Reaktion. Versuche mit dem Follikelhormon Perlatan ergaben bei 1000 E keine Reaktion. Eine schwache Reaktion wurde mit dem Corpus luteum Hormon Flavolutan 30 mg hervorgerufen².

Das Vorhandensein genügender Mengen Prolan und Corpus-luteum-Hormon scheint für den Umschlag bei der chemischen Reaktion maßgebend zu sein, besagt aber nicht, daß diese Hormone allein genügen. Folglich dürfte ein Gravidenharn nach starker Erhitzung keine Reaktion zeigen. Bei unseren Versuchen konnten wir dies nicht beobachten. Nach der Absättigung mit Jod zeigte der Harn bei der Kochprobe noch eine deutliche, positive Reaktion. Ebenso zeigte sich bei einer Probe Gravidenharn, welcher das Hormon durch Alkohol-fällung (25 ccm Harn + 75 ccm Alkohol) entzogen war und durch Einengung auf das Ausgangsvolumen gebracht wurde, ein deutlicher Farbumschlag in rot bei der Kochprobe, folglich eine positive Reaktion.

Die Anzahl der verbrauchten Tropfen Jod entsprach der unbehandelten Probe. Das ausgefällte Hormon, welches mit Äther gereinigt und in saurem Aqua dest. gelöst wurde, zeigte nach der Absättigung mit 3 Tropfen Jod, bei der Kochprobe schwache, Rotfärbung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß nicht nur das gonadotrope Hormon bei der Bildung des Farbumschlages im Absättigungsverfahren ausschlaggebend ist.

Wenn auch der chemische Charakter dieser Jodprobe als Schwangerschaftstest noch nicht geklärt ist, so stellt diese Reaktion doch eine wesentliche Bereicherung im kleinen Diagnostikum der ärztlichen Praxis dar. Die Methode ist einfach und billig und zeigt in den ersten Schwangerschaftswochen ein einwandfreies Resultat, welches mit den zeitraubenden Tierversuchen übereinstimmt.

Schrifttum

- (1) Schlör, W.: Dtsch. med. Wschr. 75 (1950), 49: 1666. — (2) Loraine: J. Endocrinologie 1950, 6. — (3) Aschheim, S.: Hormone des Ovariums, 2. Aufl. (Springer 1935). — (4) Zondek, B.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 61 (1946): 140

² An dieser Stelle den Firmen Bayer, Leverkusen und Boehringer in Mannheim noch besonderer Dank für die Überlassung der Hormonproben.

ÜBERSICHT DER SCHRIFTLICHER LEITUNG

Lymphatisches System und Antikörperbildung

Wenn auch die Aufgaben der Lymphozyten und des lymphatischen Systems heute noch nicht bis in alle Einzelheiten geklärt sind, so haben die Forschungen der letzten Jahre hier doch Wesentliches geleistet. Bereits 1915 hatte Hektoen die Vermutung ausgesprochen, daß das lymphatische System an der Antikörperbildung beteiligt sei. Obgleich sich auch andere Autoren (2, 3) später dieser Ansicht angeschlossen, so fehlte doch bis vor wenigen Jahren ein schlüssiger Beweis dafür. In der Mitte der dreißiger Jahre gaben dann eine Reihe von Forschern (4, 5, 6, 7) Untersuchungsergebnisse bekannt, die hier eine gewisse Klarheit erbrachten. Sie wiesen an Mäusen und Kaninchen nach, daß nach Injektion von bakteriellen Antigenen, Hammelerythrozyten, Ovalbumin usw. die zugehörigen Antikörper im entsprechenden regionären Lymphknoten eher und in größerer Konzentration als im Blutserum nachweisbar waren. Injizierte man gleichzeitig am gleichen Tier an verschiedenen Körperstellen zwei verschiedene Antigene A und B, so waren die Antikörper A im Lymphknoten der Injektionsstelle von A und die Antikörper B im zugehörigen Lymphknoten der Injektionsstelle von Antigen B früher nachweisbar und in höherer Konzentration vorhanden als im Blutserum und im gegensinnigen Lymphknoten (4). Damit war der Nachweis erbracht, daß die Antikörper im Lymphknoten selbst gebildet werden und daß die höhere Konzentration im regionären Lymphknoten nicht einfach auf eine stärkere Anreicherung der Antikörper infolge der entzündlichen Veränderungen in diesem Gebiet zu beziehen war. Damit war aber gleichzeitig die nächste Frage gegeben, nämlich nach den Zellen, die an der Antikörperbildung beteiligt sind; denn an der zellulären Bildung der Antikörper kann heute kein Zweifel mehr bestehen. Erich und Harris (8) dachten zunächst dabei an die Lymphozyten selbst, eine Annahme, die sich im Laufe der weiteren Untersuchungen jedoch nicht bestätigte und von diesen Autoren selbst später revidiert wurde (9). Der größte Teil der kompetenten Autoren nimmt heute an, daß es bestimmte Zellen des lymphatischen Retikulums sind, die sich an der Antikörperbildung beteiligen. Vor allem war es Fagraeus (10), die nachweisen konnte, daß eine Immunisierung mit bestimmten Antigenen zu einer signifikanten Vermehrung von jungen Plasmazellen in der roten Pulpa der Rattenmilz führte. Diese Autorin vermutete daher, daß gerade diese Zellen, die sich aus den Retikulumzellen über sogenannte „transitional cells“ entwickeln sollen, vorwiegend an der Antikörperbildung beteiligt seien. Tatsächlich konnte sie die antikörperbildende Funktion dieser Zellen auch in Kulturversuchen bestätigen. Doch werden neuerdings von anderen Autoren, die etwa die gleiche Versuchsanordnung wie Fagraeus wählten (11), neben den Plasmazellen auch noch andere lymphatische Elemente für die Antikörperbildung verantwortlich gemacht. Wir selbst glauben auf Grund eigener klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen, daß neben den Plasmazellen bestimmte Zellen des lymphatischen Retikulums, die wahrscheinlich mit den Keimzentrumszellen identisch sind, an der Antikörperbildung beteiligt sind (12). Vielleicht kommen für die verschiedenen Antikörper auch verschiedene Bildungszellen in Betracht (13). Die Rolle der Lymphozyten selbst ist bisher noch nicht geklärt. Ihre Zunahme bei jeder parenteralen Zufuhr von Antigenen zu einem Zeitpunkt, an dem auch der Antikörpertiter ansteigt, läßt jedoch vermuten, daß auch sie in den komplizierten Prozeß der Antikörperbildung irgendwie eingeschaltet sind. Darüber hinaus ist anzunehmen, daß die in den letzten Jahrzehnten zu beobachtende Zunahme der Lymphozytenwerte beim Gesunden, auf Änderungen in der Immunitätslage zurückzuführen sind.

Die Erkenntnis, daß das lymphatische System in hervorragendem Maße an der Antikörperbildung beteiligt ist, wird auch in unserer Einstellung zu bestimmten Krankheitsbildern ihren Niederschlag finden. Es ist zu vermuten, daß ein über das normale Maß an Einwirkungszeit und -intensität gehender Reiz zur Antikörperbildung, eine bestimmte Disposition vorausgesetzt, zu krankhaften Veränderungen des lymphatischen Systems führen muß. Wir selbst möchten annehmen, daß auf diese Weise Krankheitsbilder wie das großfollikuläre Lymphoblastom und vielleicht auch die Lymphogranulomatose pathogenetisch zu erklären sind. Tatsächlich kann man für diese Annahme mikro-morphologische Beobachtungen und sehr häufig auch anamnestiche Angaben ins Feld führen. Doch ist hierüber das letzte Wort noch nicht gesprochen. Immerhin scheint