

des Organs zu sein. Die röntgenologische Kontrastdarstellungsmethode der Milz-Leber, wie sie zuletzt von PAFENHOLZ und SCHÜRMEYER⁷ bei Menschen zwecks Beobachtung der Einwirkung verschiedener Pharmaca auf die Milz verwendet wurde, ist somit nicht fehlerfrei, insofern, als unter gewissen Bedingungen einerseits Größenschwankungen des Organs im Röntgenbilde nicht veranschaulicht werden und andererseits im Röntgenbilde verzeichnete Größenschwankung jenen des Organs in bezug auf Projektion nicht entsprechen.

Zusammenfassung: An Hand eigener Beobachtungen besprechen die Verf. den Wert der neuen röntgenologischen Methode der Kontrastdarstellung der Leber-Milz (mittels intravenöser Thorotrasteinspritzungen) in bezug auf Bestimmung künstlich verursachter Größenschwankungen der Milz.

Bei Kaninchen zeigt sich diese Methode als nicht brauchbar, da die Kaninchenmilz infolge besonderer Konfiguration und Topographie imstande ist, Lage und Form zu verändern und dadurch schon spontan ohne jegliche experimentelle Einwirkung Größenschwankungen des röntgenprojizierten Milzschattens verzeichnen kann.

Obwohl beim Menschen weitaus günstigere Verhältnisse vorliegen, kann diese Methode zuweilen auch hier nicht eindeutige Ergebnisse geben, da infolge individuell abweichender Lagenverhältnisse Größenschwankungen der Milz im Röntgenprojektionsbilde nicht proportionell dargestellt zu werden brauchen oder sogar entgehen können.

Literatur: ¹ TH. NAEGELI u. C. v. SCANZONI, Dtsch. Z. Chir. 228/6, 397 (1930). — ² H. BAUMANN u. C. SCHILLING, Klin. Wschr. 1931, 1249. — ³ W. KÖNIG u. F. R. WEBER, Klin. Wschr. 1931, 2123. — ⁴ KADRKA, S., u. J. ROSSIER, Acta radiol. (Stockh.) 12, 369 (1931). — ⁵ KADRKA, Med. Ges. Genf 15. I. 1931. — Schweiz. med. Wschr. 61, Nr 18, 425 (1931). — ⁶ S. KADRKA, Fortschr. Röntgenstr. 44, H. 1, 9 (1931). — ⁷ W. PAFENHOLZ u. SCHÜRMEYER, Klin. Wschr. 1931, 2076.

SIND DIE HEUTIGEN ANDROKININTESTE (HAHNEN- UND MÄUSETEST) UNSPEZIFISCH?

Bemerkungen zu der Mitteilung von O. O. Fellner in Jg. 1932, S. 447 dieser Wochenschrift.

Von

S. LOEWE und H. E. VOSS.

Aus dem Hauptlaboratorium der Städt. Krankenanstalten Mannheim.

I. FELLNER kommt in seiner Mitteilung zu dem Schluß: „Es gibt spezifische sekundäre Geschlechtsmerkmale, die nur auf ein Hormon reagieren, und nichtspezifische, die auf beide Hormone, aber in quantitativ verschiedener Weise, reagieren.“

Für spezifisch, d. h. nur durch Androkinin auslösbar, hält FELLNER die Regeneration des Kastratenpenis des Kaninchens; für unspezifisch, d. h. sowohl durch Androkinin als auch durch Thelykinin auslösbar, hält er gerade die Beeinflussung „derjenigen sekundären Geschlechtsmerkmale, die derzeit am meisten berücksichtigt werden“, nämlich die Kambildung beim Kapaunen und die Wiederherstellung der Samenblasen beim kastrierten Mäuserich, also die Grundlagen des Koch-McGeeschen Hahntestes und des C.R.-Tests von LOEWE und Voss auf Androkinin.

FELLNER sieht seine Ansicht dadurch bewiesen, daß er einem Kaninchen den präpuberalen Penis durch sein „Oestranin-Feminin“ nicht zur puberalen Entwicklung bringen konnte, während er durch das gleiche Präparat einem kastrierten Mäuserich die Samenblasen regenerieren konnte.

II. FELLNERS Versuche erhalten aber eine andere und viel einfachere Deutung, wenn man drei wichtige Grundtatsachen der Sexualhormonologie nicht übersieht, nämlich 1. das „Nebeneinander der beidgeschlechtlichen Sexualhormone“; 2. die „Gewichtsregel“ der Pharmakondosierung; 3. die „Differentialschwellen“ der verschiedenen Angriffspunkte eines Wirkstoffes.

Zu 1. Die von LOEWE und Voss eingehend studierten Tatbestände des „Nebeneinanders“ der beiden Sexualhormone zeigen, daß jede Zubereitung des weiblichen Follikelhormons (Thelykinins), ob sie nun aus Eierstock, Placenta oder Schwangerenharn bereitet ist, stets auch mit männlichem Hormon = Androkinin „verunreinigt“ ist. Um so stärker, je unreiner überhaupt das untersuchte Präparat ist. Kristallinisches Progynon enthält auf 600 Mäusineinheiten noch je eine Mäusericheinheit. 10fache Umkrystallisation verringert diesen Quotienten des Gehalts an beiden Hormonen von

1 : 600 auf 1 : 20000. Rohzubereitungen von Thelykinin hingegen können sogar Quotienten von 1 : 100 aufweisen, also schon auf je 100 Mäusineinheiten eine Mäusericheinheit enthalten.

Zu 2. Die höchst banale „Gewichtsregel“ besagt, daß ceteris paribus die größere Tierart, von nicht vorherzusehenden Ausnahmen abgesehen, auch die größere Hormondosis braucht. Diese Regel hat sich gerade bei den Sexualhormonen sehr weitgehend bestätigt, ganz besonders beim Thelykinin. Hier handelt die ganze heutige Dosierungspraxis nach der Erfahrung, daß die Frau eine rund 100fache höhere Kurdosierung braucht als die kastrierte Mäusine. Und auch im Tierversuch braucht das Meerschweinchen wesentlich mehr als die Maus, das Kaninchen wesentlich mehr als das Meerschweinchen.

Zu 3. Das „Gesetz der Differentialschwellen“ PÉZARDS ist der Ausdruck der gleichfalls recht banalen Tatsache, daß die verschiedenen Angriffspunkte eines und desselben Wirkstoffes unterschiedliche Hormonempfindlichkeit besitzen. Zur vollen Kammerregeneration beim Kapaunen braucht man z. B. als Tagesdosis, und zwar eine ganze Reihe von Tagen hindurch, mindestens 20, unter Umständen sogar nicht weniger als 500 Mäusericheinheiten der cytologischen Samenblasenregeneration. Für die Glans des großen Kaninchens sind vergleichsweise sehr hohe Dosen und lange Behandlungsdauer nötig; das haben LOEWE und VOSS schon vor langer Zeit hervorgehoben und betont, daß daher die Verwendung dieser Kaninchenorgane als Androkinintest höchst unratsam wäre.

III. Unter Berücksichtigung dieser drei Leitsätze stellen sich FELLNERS Versuche folgendermaßen dar:

Nach 1., dem Satz vom „Nebeneinander“, enthält FELLNERS „Oestranin-Feminin“ bestimmt ebenfalls neben dem weiblichen auch männliches Hormon. Wirkt seine Hormonzubereitung auf die Samenblase des kastrierten Mäuserichs, so ist die Wirkung ihrem Androkinin gehalt und nicht ihrem Thelykinin bzw. „Feminin“ zuzuschreiben. (Es sei denn, der Ausdruck „Feminin“, den FELLNER schon auf eine ganze Reihe von untereinander verschiedenen Hormonen angewandt hat, solle nach FELLNERS Absicht auch die begleitende „Verunreinigung“ Androkinin mitbezeichnen.)

Ja, es läßt sich nun sogar unschwer berechnen, wieviel Androkinin in diesem von FELLNER benutzten Präparat weiblichen Hormons enthalten ist. FELLNER hat mit täglich 30, insgesamt 270 Mäusineinheiten einen Erfolg erzielt, der (da auch schon makroskopisch faßbar) merklich mehr als 1 Mäuserich-E. Androkinin entspricht. Bei korrekter Testierung würde sich also im „Oestranin-Feminin“ wohl ein Gehalt von je 1 Mäuserich-E. auf etwa 100 Mäusineinheiten finden.

Daß der maskulierende Erfolg am Kaninchenpenis ausblieb, erklärt sich schon nach Satz 2, der „Gewichtsregel“. Denn das 50fach schwerere Kaninchen erhielt als Gesamtdosis nur 23mal mehr als die Maus, dazu noch in ungeeigneter Verteilung. Die Tagesdosis, die einen besseren Vergleich erlaubt, war für das 50fach schwerere Kaninchen nur 3mal größer als für die Maus gewählt.

Nach Satz 3 von den Differentialschwellen braucht die Penisregeneration aber überhaupt mehr Hormon als die Regeneration der sehr viel hormonempfindlicheren Samenblase. Es ist also nicht verwunderlich, daß die eine M.-E. Androkinin, die FELLNER täglich gab, am Kaninchen noch keinen Erfolg zeitigte.

IV. FELLNERS Versuche können also nicht im geringsten als Gegenbeweise gegen die Spezifität und Brauchbarkeit der heutigen Tests auf Androkinin gelten. Ebenso wenig beweisen sie, daß die als langsam und schlecht meßbar bekannte Wachstumsreaktion des eunuchoiden Kaninchenpenis einen brauchbaren Test auf Androkinin abgeben kann. Hingegen beweisen FELLNERS Versuche eindeutig, daß das zu seinen Versuchen benutzte Präparat „Oestranin-Feminin“ Verunreinigungen enthält, die FELLNER zu einer ganz unzutreffenden Deutung seiner Versuchsergebnisse geführt haben.

ERWIDERUNG.

Von

OTFRIED O. FELLNER.

Aus dem Universitätsinstitute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien.

Es ist mir nicht bekannt, daß LOEWE und VOSS oder irgendein anderer Autor vor mir das vollkommene Fehlen der Glans bei unreifen Kaninchen und die Ausbildung derselben nach Maskulininjektionen beschrieben hat. LOEWE und VOSS sprechen nur von der Rückbildung des Penis bei kastrierten Kaninchen und dem Wachstum desselben nach Maskulininjektionen, was anatomisch etwas Grundverschiedenes ist. Das Fehlen der Glans ist ihnen offenbar nicht aufgefallen, und doch ist dies sehr bemerkenswert, da alle anderen unreifen Tiere eine entsprechend große Glans aufweisen.

Es dürfte ferner LOEWE und VOSS schwerfallen, nachzuweisen, daß ich den Ausdruck Feminin auf eine ganze Reihe von unter-

einander verschiedenen Hormonen angewandt habe. Ich habe ausschließlich das von mir erstmalig vor 20 Jahren dargestellte und mit allen physiologischen Eigenschaften (mit Ausnahme des Allen Doisy-Testes) beschriebene feminine Sexualhormon als Feminin bezeichnet, für das viele Jahre später LOEWE, als er damit zu arbeiten begann, den Namen Thelykinin erfunden hat.

Dieses Feminin gibt nun, wie die eignen Versuche lehren, auch einen positiven Samenblasentest. LOEWE und Voss suchen nun in einem richtigen Circulus vitiosus meine Schlußfolgerungen zu widerlegen. Sie haben auch gefunden, daß selbst die reinsten Femininzubereitungen einen positiven Samenblasentest ergeben. Sie schließen aus diesem Versuchsergebnis nicht, was eigentlich das Logische wäre, daß auch das Feminin einen positiven Samenblasentest ergeben kann, sondern daß selbst die reinsten, kristallinisch dargestellten Präparate noch Maskulin enthalten. Und doch muß es den Autoren bekannt sein, daß die Femininpräparate, auch das von mir verwandte, bei sehr hoher Temperatur hergestellt werden, daß aber andererseits bei diesen Temperaturen das Maskulin zerstört wird. Es ist daher auszuschließen, daß diese Zubereitungen insbesondere nach der Vakuumdestillation noch merkliche Mengen von Maskulin enthalten; wahrscheinlich enthalten sie überhaupt kein Maskulin, wie gleich nachgewiesen werden soll. In Fortsetzung ihrer Gedankenassoziation behaupten LOEWE und Voss, daß der positive Ausfall bei meinen Samenblasenversuchen mit Feminin auch auf die Beimischung von Maskulin zurückzuführen ist. Dagegen sprechen gerade meine von LOEWE und Voss angeführten Versuche am unreifen Kaninchen. Das 50mal schwerere Kaninchen erhielt das 23fache der Dosis, welche die Maus erhalten hatte. LOEWE und Voss machen mich hier auf die „höchst banale Gewichtsregel“ aufmerksam. Sie ist mir wohl bekannt. War ich doch einer der ersten, der auf sie hingewiesen hat. Ich kann wohl die beiden Autoren auf eine andere „höchst banale Regel“ aufmerksam machen, die besagt, daß ein und dieselbe Dosis eine wesentlich gesteigerte Wirkung entfaltet, wenn sie auf eine größere Anzahl von Einzeldosen verteilt wird. Das Kaninchen erhielt die viel größere Dosis in 63 Einzeldosen, die Maus die viel kleinere in 10. Aber

selbst wenn man annehmen wollte, daß das Kaninchen der Gewichtsregel entsprechend eine Dosis erhalten hat, die nur die Hälfte der Wirkung, wie bei der Maus hervorrufen kann, so hätte doch, da die Maus eine so starke Wirkung aufwies, das Kaninchen wenigstens den Beginn einer Glansbildung zeigen müssen, was nicht der Fall war. Der Versuch zeigt wohl deutlich, daß der Unterschied in der Wirkung nicht darauf beruht, daß das Kaninchen relativ viel weniger erhalten hatte als die Maus, sondern darauf, daß die Samenblase auf Feminin reagiert, die Glans des Kaninchens aber nicht, was ich eben in meiner Arbeit behauptet habe. Ich habe seither zahllose Versuche an jungen weiblichen Meerschweinchen gemacht. Junge Meerschweinchen weisen nach Injektion ganz geringer Dosen von Maskulin den Ansatz zur Klitorishypertrophie in Form eines kleinen runden roten Fleckes in der klaffenden Urethra auf. Solchen Tieren wurden durch 2 Monate täglich je 300 M.E. Feminin injiziert, im ganzen 18000 M.E.; also sicherlich eine Dosis, die nach der Ansicht von LOEWE und Voss eine ganz erhebliche Anzahl von Maskulineinheiten enthalten müßte. Aber ich habe auch nicht die Spur einer beginnenden Klitorishypertrophie gesehen; die Urethra blieb geschlossen. Es war demnach auch der Klitoristest bei Feminin negativ. Meine Versuche lehren demnach, daß *das von mir benutzte Präparat kein durch spezifische Teste nachweisbares Maskulin enthielt*, daß die Deutung, die ich meinen Versuchen gab, die richtige ist, daß hingegen die Deutung, welche LOEWE und Voss ihren und meinen Versuchen geben, unzutreffend ist. *Der Samenblasentest ist also in qualitativer Hinsicht unzuverlässig. Er ist es leider auch in quantitativer Hinsicht.* Ich habe durch $1\frac{1}{2}$ Jahre fast ausschließlich mit diesem Test gearbeitet, mußte ihn aber aufgeben, obwohl er sehr bequem ist, weil 1. das Wachstum der Samenblase kein konstantes Verhältnis zur Größe der Dosis aufweist und weil 2., wie LAQUEUR hervorhebt und ich bestätigen kann, auch mit den größten Dosen keine Restitutio ad integrum zu erzielen ist. Es müssen beim Samenblasenteste noch Faktoren eine Rolle spielen, die uns unbekannt sind und die wir deshalb nicht mit in Rechnung ziehen können. Daher die große Unsicherheit des Samenblasentestes.

KURZE WISSENSCHAFTLICHE MITTEILUNGEN.

EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER RESPIRATORISCHEN BLUTDRUCKSCHWANKUNGEN (PULSUS PARADOXUS).

Von

ADOLF SCHOTT, Bad Nauheim und Frankfurt a. M.

Bei der inspiratorischen Verkleinerung und expiratorischen Vergrößerung des arteriellen Pulses — dem „Pulsus paradoxus“ — unterscheidet man zweckmäßigerweise nach dem Vorgehen von WENCKEBACH folgende 3 Arten: 1. Die extrathorakale Form des Pulsus paradoxus: hierbei kommt die inspiratorische Pulsverkleinerung durch Kompression einer abnorm verlaufenden Art. subclavia zwischen Clavicula und erster Rippe während der inspiratorischen Hebung des Thorax zustande; die Kenntnis dieser Form des Pulsus paradoxus ist nur zur Vermeidung von Verwechslungen mit den beiden anderen im folgenden genannten Formen wesentlich; 2. die mechanische Form des Pulsus paradoxus: sie ist pathognomonisch für die adhäsive Mediastinoperikarditis; 3. die dynamische Form des Pulsus paradoxus. Die 3 Formen lassen sich durch genaue Analyse der zeitlichen Beziehungen zwischen dem Auftreten der verschieden großen Pulse zu den Respirationsphasen trennen.

Unter den Bedingungen, die zu dem Auftreten eines dynamischen Pulsus paradoxus führen, wird in der einschlägigen Literatur u. a. Atonie, Muskelschwäche, geringe Füllung des Herzens, also Herzschwäche, sowie starke Dilatation des Herzens angeführt (WENCKEBACH, WENCKEBACH und WINTERBERG). Andererseits ist von verschiedenen Autoren (RIST und WALSER, FISCHER und SCHUR u. a.) festgestellt, daß man beim *Gesunden* die respiratorischen Größenänderungen des Pulses dann graphisch darstellen kann, wenn man proximal der Registrierstelle mit einer Manschette die Art. brachialis mit einem Druck komprimiert, der etwa 10 mm Hg unterhalb des systolischen Druckes liegt. Es lag daher der Gedanke nahe, das Phänomen des Pulsus paradoxus dynamicus zu einer Herzfunktionsprüfungsmethode zu verwerten; denn es stand zu erwarten, daß bei Zuständen

beginnender und noch wenig ausgeprägter Herzmuskelschwäche ein dynamischer Pulsus paradoxus schon dann nachweisbar würde, wenn der Kompressionsdruck in der Oberarmmanschette niedriger als 10 mm Hg unterhalb des systolischen Druckes ist.

Dieser Versuch erwies sich aus dem Grunde als nicht durchführbar, weil die in der Literatur angegebene Tatsache des Vorkommens eines Pulsus paradoxus dynamicus an den von uns untersuchten Kranken mit ausgesprochener Herzschwäche nicht bestätigt werden konnte.

Daraufhin angestellte Versuche an Hunden ergaben das Resultat, daß es nicht gelingt, bei direkter Blutdruckregistrierung eine Verstärkung der normalen respiratorischen Blutdruckschwankungen durch Schädigung des Herzens mittels Chinin ($\frac{1}{2}$ –2 ccm, 20proz. Lösung) oder Chlorkalium (1 ccm, 5proz. Lösung) trotz beträchtlicher Senkung des Blutdruckes herbeizuführen.

Es wurden deshalb vergleichende Untersuchungen der respiratorischen Blutdruckschwankungen bei direkter blutiger Registrierung des Druckes aus der einen Carotis und indirekter unblutiger Registrierung bei verschiedenen Kompressionsdrücken bei uneröffnetem Gefäß an der anderen Carotis vorgenommen.

Die indirekte Registrierung geschah dabei mit einem zu diesem Zweck konstruierten Druckplethysmographen, welcher gestattete, die Volumschwankungen eines 5 cm langen Stückes der A. carotis bei beliebigem Kompressionsdruck einwandfrei optisch zu registrieren. Die Kapsel ist so konstruiert, daß sich die Volumschwankungen der Arterie auf einen dünnen, im Innern einer Metallschale befindlichen Gummifingerling übertragen, welcher mit beliebigem, genau feststellbarem Drücken die Arterie komprimiert; die Druckänderungen, die sich während eines jeden Pulses im Innern des Gummifingerlinges vollziehen, werden mit einer Differentialkapsel optisch auf denselben Film wie der Druck der anderen Carotis und wie die Atmung registriert.

Als Resultat ergab sich, daß bei indirekter Registrierung des Pulses bei uneröffnetem Gefäß die Größe der dargestellten respiratorischen Blutdruckschwankungen bei Gleichbleiben der direkt registrierten Blutdruckschwankungen abhängig