

Aus der Univ.-Frauenklinik, Breslau. Direktor: Prof. Dr. L. Fraenkel

## Zur Frage des Corpus luteum-Hormons und seines spezifischen Testes<sup>1</sup>

Von Erich Fels

Die Arbeiten der letzten Jahre über weibliche Sexualhormone hatten sich fast ausschließlich mit dem Follikelhormon als »dem« weiblichen Sexualhormon sowie dem Inkret des Hypophysenvorderlappens beschäftigt. Erst in neuester Zeit ist darin ein gewisser Wandel eingetreten insofern, als mehr und mehr das Hormon des Corpus luteum in den Vordergrund des Studiums und der Betrachtung tritt. Wie wir auf vielen Gebieten der Medizin gewisse wiederkehrende Wellenbewegungen der Forschungsrichtung und des Interesses beobachten können, so tritt uns auch hier kein vollständiges Novum entgegen. Die Untersuchungen, insbesondere von L. Fraenkel, dann von Herrmann und Fellner, hatten sich auch schon in früheren Zeiten mit dem Corpus luteum und seinem Inkret beschäftigt, und man hatte auch sicherlich zum Teil mit wirksamen Stoffen gearbeitet. Aber von einer reineren Darstellung und insbesondere von einer Trennung des Corpus luteum-Inkrets von dem Follikelhormon konnte bei den noch mangelhaften Kenntnissen keine Rede sein. Das mußte der Zeit vorbehalten bleiben, in der dank der Ausarbeitung eines spezifischen Testobjektes die Erforschung des Follikelhormons zu einem gewissen Abschluß gekommen war.

Daß heute in der Sexualhormonforschung das Corpus luteum, das eine Zeitlang über Gebühr vernachlässigt wurde, wieder mehr in den Brennpunkt des Interesses rückt, das ist in allererster Linie den Arbeiten von Allen und Corner zu verdanken, die im vorigen Jahre erschienen und sowohl hinsichtlich ihres biologischen wie auch chemischen Teils eine ausgezeichnete Unterlage für Nachprüfung und Weiterarbeit abgaben. Das ist auch der Grund, warum wir an der von diesen Autoren vorgeschlagenen Bezeichnung »Progesterin« für das Corpus luteum-Inkret festhalten möchten. Es versteht sich wohl ohne weiteres, daß sofort nach Bekanntwerden der amerikanischen Publikationen die Fraenkel'sche Klinik mit besonderem Eifer die Arbeit über das Inkret des Corpus luteum aufnahm.

Inzwischen sind zu dieser Frage weitere wertvolle Beiträge und Nachprüfungen von Clauberg erschienen. Wenn bisher über die Arbeiten der Breslauer Klinik nur kurz auf dem Internationalen Sexualforscherkongreß in London im August dieses Jahres berichtet wurde, so hatte dies seinen Grund darin, daß wir im wesentlichen die Angaben von Corner und Allen fast vollinhaltlich bestätigen, allerdings auch erweitern konnten. Da aber jetzt beinahe von Tag zu Tag der ganze Fragenkomplex immer aktueller wird, da insbesondere auch nun die Brauchbarkeit des Testobjektes in die Debatte gezogen wird (Clauberg, Knaus), halten wir es doch an der Zeit, auch unsere Erfahrungen zu publizieren.

Vorausschicken möchte ich, daß unsere ganzen Untersuchungen in engster Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. K. H. Slotta und H. Ruschig vom Chemischen Institut der hiesigen Universität vorgenommen werden, dergestalt, daß mir die biologische Verarbeitung der von ihnen hergestellten Corpus luteum-Extrakte zufällt.

<sup>1</sup> Die Durchführung unserer Arbeit wird uns durch die großzügige Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft ermöglicht.

Deshalb möchte ich mich auch über die chemischen Fragen hier nicht verbreiten, sondern dies einer späteren Veröffentlichung vorbehalten. Nur so viel soll hier betont werden, daß sowohl hinsichtlich des Ausgangsmaterials (Gelbkörper der Schweineovarien), wie der Aufarbeitung zunächst absolut getreu nach den Angaben von Allen und Corner vorgegangen, und erst allmählich durch gewisse Modifikationen eine ganz erheblich weitergehende Reinigung der Extrakte unter Entfernung verschiedener Ballaststoffe erzielt wurde. Ich gehe mit Clauberg völlig einig in der Ansicht, daß die bislang in Handel gewesenen Corpus luteum-Extrakte einen nachweisbaren Gehalt an spezifischem Inkret vermissen lassen, eine Feststellung, die wir ja in gleicher Weise bereits bei den Hormonpräparaten des Hypophysenvorderlappens nach Auffinden des spezifischen Testobjektes machen konnten. Einigermaßen überraschend war uns die weitere Tatsache, daß im Corpus luteum vom Schwein auch Follikelhormon, wenn auch nur in geringen Mengen, gefunden wird, überraschend deshalb, weil vergleichende Untersuchungen mit Implantation von Corpus luteum, die insbesondere von Gutman vor einigen Jahren in unserer Klinik vorgenommen wurden, ergeben hatten, daß nur das Corpus luteum des Menschen nachweisbar Follikelhormon enthält, sonst kein Gelbkörper irgendeiner anderen Tierart. Wir müssen heute, wenigstens für das Corpus luteum des Schweines, annehmen, daß auch hier Brunsthormon vorhanden ist, allerdings in so geringer Menge, daß es erst durch Extraktion nachgewiesen werden kann. Es ist dies eine gewisse Parallele zu der Tatsache, daß Zondek und Aschheim bei ihren Untersuchungen über das Follikelhormon solches gerade im Follikel des Kaninchen nicht finden konnten. Und doch kann gar kein Zweifel sein, daß auch im Kaninchenovar Brunsthormon produziert wird. Das sehen wir ja schon an den physiologischen Wirkungen, die sich mit künstlicher Zuführung von Brunsthormon bei diesem Tier erzielen lassen.

Nun zur Frage des Testes. Zweifellos das schärfste und beste Kriterium für die Wirksamkeit eines Corpus luteum-Extraktes ist die Erhaltung der jungen Schwangerschaft nach Wegnahme der Ovarien. Seit den Untersuchungen von L. Fraenkel wissen wir, daß für die Schwangerschaft des Kaninchens der Gelbkörper in der ersten Hälfte der Tragzeit unbedingt nötig ist. Seitdem es eine Corpus luteum-Forschung gibt, sind Corner und Allen die einzigen, denen es geglückt ist, nach Entfernung der Ovarien beim Kaninchen die Eier unter dem Einfluß des zugeführten Extraktes sowohl zur Einpflanzung und Entwicklung, wie auch zur völligen Ausreifung zu bringen. Clauberg berichtet nichts von solchen Erfolgen. Auch wir waren im Anfang nicht so glücklich. Erst in der letzten Zeit ist es uns einmal gelungen, bei einer Schwangerschaft von 11 Tagen nach Entfernung der Ovarien und Substituierung des Corpus luteum-Hormons durch die nach weiteren 4 Tagen erfolgte Relaparatomie das Weiterwachsen einer Eikammer zu sehen, und auch dies erst, als wir daran gingen, das Hormon bereits mehrere Stunden vor der Kastration zu injizieren. Auch bei einem Meerschweinchen ist es uns gelungen, eine junge Schwangerschaft, bei der die Eikammern etwa kirschkerngroß waren, nach Kastration 4 Tage zu erhalten. Nun müßte das kein absolut bündiger Beweis für die volle Wirksamkeit des Progestins sein, da es insbesondere nach den Untersuchungen von Herrik nicht sicher bewiesen ist, ob und wie lange das Meerschweinchen zum Schutze der Gravidität die Corpora lutea benötigt. Da aber in diesem Falle nach Aussetzen der Hormonapplikation die Schwangerschaft sich prompt zurückbildete, dürfen wir auch diesen Fall als Erfolg buchen. Sonst ist es uns bisher nicht gelungen, die Schwangerschaft zu erhalten, wenn wir auch stets

eine bedeutend verlangsamte Rückbildung sahen. Die Befunde von Allen und Corner jedoch, sowie unsere zwei eigenen Fälle beweisen, daß die Substitution der Gelbkörper durch Hormonextrakt prinzipiell möglich ist und der Erfolg sicherlich zum größten Teil von der Dosierung abhängt.

Wir sagten, daß die Erhaltung der Schwangerschaft beim Kaninchen das schärfste Kriterium für die Wirksamkeit der Hormonextrakte ist. Aber das schließt noch nicht in sich, daß damit zugleich auch der brauchbarste Test gegeben ist. Denn ein Test wird um so brauchbarer sein, je einfacher er ist und je weniger er — wenigstens zunächst einmal — quantitativer als qualitativer Test ist.

Diesen beiden Forderungen wird nun der Schwangerschaftstest nicht ganz gerecht. Wenn man bewußt auf den Rückhalt an der Industrie zunächst verzichtet, so ist es bei den beschränkten finanziellen Mitteln meist nicht ohne weiteres möglich, stets jung-schwangere Kaninchen in genügend großer Anzahl zur Verfügung zu haben und dann hängt zweifellos die Erhaltung der Schwangerschaft, wie schon

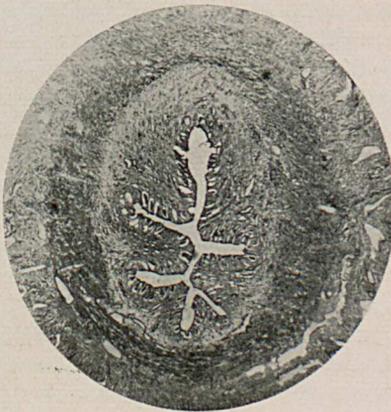


Fig. 1

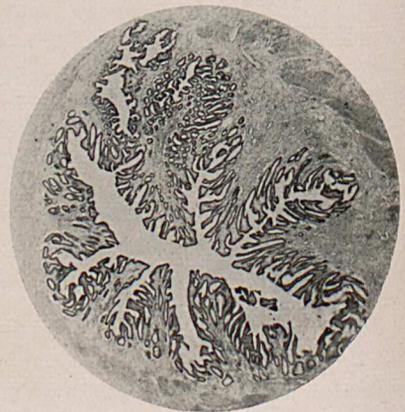


Fig. 2

Fig. 1. Kaninchenuterus 15 Stunden nach dem Deckakt

Fig. 2. Uterus desselben Kaninchens, 15 Stunden nach dem Deckakt kastriert; Resultat nach 5tägiger Progestinzufuhr

ausgeführt, ebenso sehr wie vom Vorhandensein wirksamer Corpus luteum-Substanz auch von der Dosierung ab. Es ist durchaus einleuchtend, wenn auch noch nicht exakt nachgewiesen, daß ein Zuviel an Hormon hier ebenso schädlich wie ein Zuwenig sein kann.

In dieser Beziehung bietet die von Bouin und Ancel zuerst beobachtete und beschriebene Proliferation der Uterusschleimhaut, die Corner jetzt als Test eingeführt hat, erheblich weniger Schwierigkeiten, zum mindesten in der Hinsicht, daß selbst ein Zuviel an zugeführtem Hormon die Wirkung nicht verwischen kann.

Nun hat Knaus gefunden, daß der überlebende Kaninchenuterus unter dem Einfluß des Corpus luteum-Hormons seine Reaktionsfähigkeit auf Hypophysenhinterlappensekret verliert. Während der Uterus sonst mit kräftigen Reaktionen antwortet, tut er dies nicht mehr, wenn das Corpus luteum-Inkret seine Wirkung entfaltet. Knaus hat vorgeschlagen, besser diese verminderte oder fehlende Reaktion als Test für das Corpus luteum-Hormon zu verwenden. Clauberg hat

kürzlich hierzu bereits in ablehnendem Sinne Stellung genommen. Wir können uns ihm nur anschließen. Wenn auch keineswegs verkannt werden soll, daß die von Knaus mitgeteilten Tatsachen sehr wertvolle Befunde darstellen, erscheint uns doch der Proliferationstest als der einfachere und sicherere. Einfacher deshalb, weil jedes Arbeiten am überlebenden Organ eine besondere Apparatur voraussetzt, und sicherer, weil der Ablauf intravitale Vorgänge, wie es die Proliferation der Schleimhaut ist, unabhängiger von anderen Momenten vor sich geht und das Resultat lange nicht soviel Fehlerquellen in sich birgt, als dies bei dem Knaus'schen Test der Fall sein kann.

Dabei ist es unserer Meinung nach von sekundärer Bedeutung, ob man zur Erzielung der Schleimhautproliferation das reife oder das von vornherein kastrierte oder, wie Clauberg dies jetzt vorgeschlagen hat, infantile Kaninchen benutzt.

Bekanntlich ist zur Prüfung des Corpus luteum-Hormons beim reifen Tier die Versuchsordnung derart, daß das Kaninchen gedeckt und, 10—20 Stunden nach dem Deckakt, also zu einer Zeit, wo der Uterus unter dem Einfluß des sich bildenden Corpus luteum tritt, die Kastration vorgenommen wird. Führt man nun Corpus luteum-Inkret zu, dann muß die Schleimhaut sich im Sinne einer Pseudogravidität weiter ausbilden. Nach dem Vorschlag von Allen und Corner wird die Menge Progesterin als Kanincheneinheit bezeichnet, die genügt, um in 5 Tagen eine volle Schleimhautproliferation zu erzielen.

Die Wirkung, die wir bei diesem Vorgehen mit unseren Extrakten hatten, sollen nebenstehende Bilder illustrieren (Fig. 1 u. 2).

Es ist dazu nicht viel zu sagen. Vergleicht man damit die Abbildungen von Corner und Clauberg, so wird man sehen, daß die Effekte vollkommen identisch sind. Jedenfalls haben wir hier Wirkungen vor uns, die absolut eindeutig zu erkennen sind.

Etwas anders muß die Versuchsordnung sein, wenn man mit von vornherein kastrierten oder infantilen Kaninchen arbeitet. Hier liegt nun ein Uterus vor, der nicht, wie bei dem nach dem Deckakt brünstigen Tier bereits durch das Brunsthormon für das Progesterin sensibilisiert ist. Das muß erst künstlich durch Zuführung von Follikelhormonpräparaten geschehen. Dann läßt sich auch hier der gleiche Effekt erzielen (Fig. 3, 4 u. 5).

Daß für das infantile Kaninchen bei gleicher Versuchsordnung das nämliche gilt, haben Allen und Clauberg gezeigt.

Es ist also prinzipiell kein Unterschied, ob man frisch gedeckte kastrierte oder infantile Tiere nimmt. Es scheint uns immer noch am vorteilhaftesten, Kaninchen der erstgenannten Art zu wählen, weil hier die immerhin etwa 1 Woche erfordernde Vorbehandlung mit Brunsthormon fortfällt und die Zeitersparnis auch nur von einigen Tagen bei längerer Zeit durchgeführten Untersuchungen doch schon ins Gewicht fällt. Außerdem braucht hier niemals, wie beim infantilen Tier, besonderes

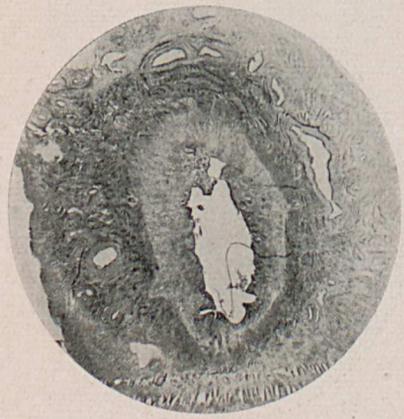


Fig. 3

Kaninchenuterus 3 Monate nach der Kastration

Augenmerk auf den Zustand der Ovarien gerichtet zu werden, weil ja keine mehr vorhanden sind, und so von vornherein irgendein eventueller Einfluß von Hypophysenvorderlappenhormon im Sinne einer vorzeitigen Eireifung ausgeschlossen werden kann.

Wir halten also zunächst daran fest, daß den besten Test das nach dem Deckakt kastrierte Kaninchen abgibt.

Bezüglich der Brauchbarkeit von Ratte und Maus als Testobjekt kommen wir zu gleichen Resultaten wie Clauberg. Die Unterschiede am Uterus sind bei diesen kleinen Nagern zu wenig in die Augen fallend, und was die Vagina anlangt, so sind die Resultate zu inkonstant, um einen geeigneten Test abzugeben. Wenn es so wäre, daß sich schon nach kürzerer Behandlung mit Progestin (also auch beispielsweise in etwa 5—6 Tagen) ein typisches Bild erzielen ließe, wie es etwa in der fortgeschrittenen Schwangerschaft durch die einwandfrei ausgebildete Schleimzellschicht bei den Tieren besteht, dann wäre dies genau so geeignet wie der

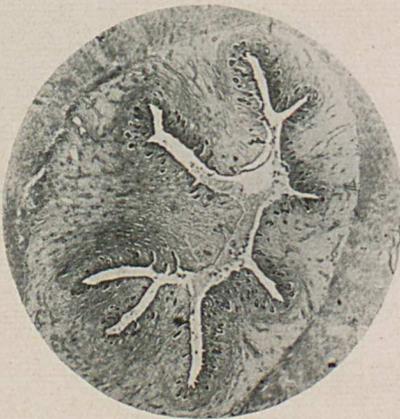


Fig. 4

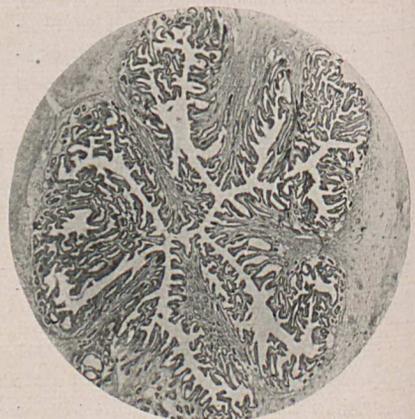


Fig. 5

Fig. 4. Kaninchenuterus nach 3monatiger Kastration und 5tägiger Zufuhr von je 50 ME-Menformon

Fig. 5. Uterus des gleichen Kaninchens noch weitere 5 Tage mit Progestin gespritzt

Proliferationstest. Dem ist aber nicht so. Bei nicht zu protrahierter Darreichung sind, wie Clauberg schon nachgewiesen hat, die Bilder nicht einwandfrei genug.

Als Beweis mögen die nächsten Abbildungen dienen, die erzielt wurden mit Extrakten, deren Wirkung vorher an der Uterusschleimhaut des Kaninchens sichergestellt war.

Nur Fig. 6 zeigt unter dem Einfluß des Progestins Verhältnisse, wie wir sie auch bei weiter fortgeschrittener Schwangerschaft kennen: Über einer Basalzellenreihe eine deutlich ausgebildete Schleimzellschicht.

Bei der zweiten Maus (Fig. 7) ist trotz gleicher Zeitspanne und gleicher Menge zugeführten Hormons der Abbau aus der östrischen Phase noch nicht so weit gediehen. Überall ist noch Verhornung zu sehen, und über dieser Verhornung hat sich die Schleimhautzellschicht entwickelt.

Fig. 8a könnte dem weniger Erfahrenen zunächst als Prooestrus imponieren, und erst bei genauerer Betrachtung (Fig. 8b) zeigt sich kein Aufbau der Zell-

schichten, sondern bereits eine beginnende Verschleimung des vorhandenen Epithels in den oberflächlichsten Lagen.

Wenn es also auch sicher ist, daß unter dem Einfluß des Corpus luteum-Hormons sich allmählich an der Vagina von Ratte und Maus bestimmte Verände-

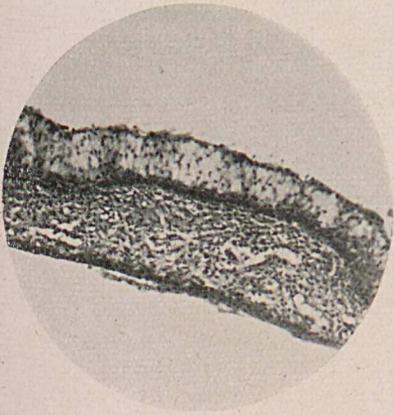


Fig. 6



Fig. 7

Fig. 6. Maus 2002, kastriert. Brunst durch Progynon, im Anschluß daran 7 Tage je 0,1 Progestin. Tötung am 8. Tag

Fig. 7. Maus 2001, kastriert. Gleiche Behandlung wie Fig. 6 (Maus 2002)



Fig. 8a

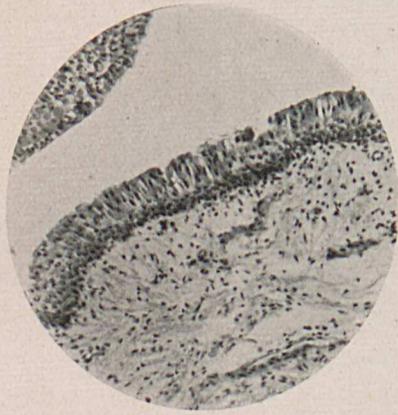


Fig. 8b

Fig. 8a. Ratte 14, kastriert. Brunst durch Progynon, darauf 7 Tage lang je 0,1 Progestin, 3 Tage lang je 0,2. Tötung am 11. Tag

Fig. 8b. Stärkere Vergrößerung von 8a

rungen (Verschleimung = Mucifikation) herausbilden, so geht doch dieser Prozeß sehr langsam und in seinem zeitlichen Ablauf individuell verschieden vor sich. Diese zwei Momente veranlassen uns, mit Clauberg diesen Test mindestens als alleinige Probe für das Corpus luteum-Hormon abzulehnen.

Es bleibt also nach wie vor als bester Test für das Inkret die Proliferation der Uterusschleimhaut des Kaninchens übrig, da dieser als spezifisch und zuverlässig anzusehen ist und in relativ kurzer Zeit erkennbar wird.

Ob das Hormon des Corpus luteum ebenso wie das Follikel- und Hypophysenvorderlappenhormon auch in der Placenta vorkommt, ist noch nicht erwiesen. Allen und Corner konnten es dort nicht finden, und auch uns war es nicht möglich, durch analog verarbeitete Extrakte reifer Placenten die demonstrierten Veränderungen an der Uterusschleimhaut zu erzielen, trotzdem wir an ein Kaninchen den Extrakt von 1900 g Placenta verspritzten. Und doch möchten wir annehmen, daß das Inkret auch in der Placenta zu finden sein muß, und zwar aus folgenden

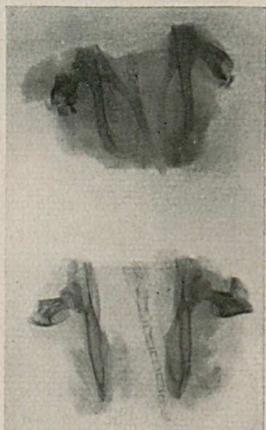


Fig. 9

Gründen: Wir wissen, insbesondere aus den schönen Untersuchungen von Granzow aus unserer Klinik, daß das von Hisaw zuerst beobachtete Auseinanderweichen der Meerschweinchensymphyse in der Schwangerschaft auch ohne Ovarien, also unter dem Einfluß der Placenta allein vor sich gehen kann. Daß man am nichtschwangeren Tier das gleiche mit unserem Corpus luteum-Extrakt erzielen kann, zeigt das nebenstehende Bild der Becken zweier Meerschweinchen (Fig. 9). Das erste Becken stammt von einem Tier, dem nach der Kastration noch 14 Tage hindurch Follikelhormon zugeführt wurde, das zweite von einem Tier, dem nach der Kastration 5 Tage Follikelhormon und dann 9 Tage Corpus luteum-Extrakt appliziert wurde. Der Unterschied in dem Klaffen der Symphyse ist wohl ohne weiteres ersichtlich.

Es geht daraus hervor, daß Placenta und Corpus luteum-Extrakt identische Wirkungen haben können, so daß wir also vermuten dürfen, daß in der Placenta das gleiche Hormon produziert wird, das vikariierend für das entfernte oder zurückgebildete Corpus luteum eintritt. Hierin wäre vielleicht auch der Grund zu suchen, warum sich die Schwangerschaft bei einzelnen Tierarten so verschieden gegenüber der Entfernung der Gelbkörper verhält. Das liegt wohl darin begründet, daß die Placenta, bei den einzelnen Arten zeitlich verschieden, das Corpus luteum ersetzen kann.

Abschließendes kann heute noch nicht gesagt werden. Die Dinge sind im Fluß. Wir dürfen aber die durchaus berechtigte Hoffnung hegen, daß es den jetzt mit Energie betriebenen Forschungen bald gelingen wird, auch bezüglich des Corpus luteum-Hormons Fortschritte zu erzielen, die den bisher erreichten Erfolgen auf dem Gebiete der Sexualhormone gleichwertig an die Seite zu stellen sind. Damit wäre uns dann der Schlüssel zur Erreichung besserer therapeutischer Erfolge beim Menschen in die Hand gegeben.