

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
(Vorstand: Prof. Dr. phil. et med. F. Flury.)

Beiträge zum Vorkommen und zur Wirkung der weiblichen Sexualhormone.

Von

Hans Schwerdtfeger.

(Eingegangen am 15. X. 1931.)

Die nachfolgend beschriebenen Versuche wurden angestellt im Zusammenhang mit Untersuchungen auf dem Gebiet der weiblichen Sexualhormone, die seit längerer Zeit im Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg ausgeführt werden.

I. Untersuchung verschiedener Tierarten auf Gehalt an östrogenen Stoffen.

Zum Nachweis der weiblichen Sexualhormone dient heute vor allem der sogenannte Allen-Doisy-Test. Dieser beruht darauf, daß bei kastrierten kleinen, weiblichen Nagetieren nach Zufuhr von weiblichem Sexualhormon ganz bestimmte Veränderungen im Aufbau der Scheidenschleimhaut sowie im Scheidensekret auftreten, und daß es schließlich zu einer vollkommenen Brunst (Östrus) kommt. Substanzen, die einen solchen Östrus hervorrufen, finden sich nicht nur bei weiblichen Warmblütern, sondern nach Loewe und Mitarbeitern sowie nach Steidle auch bei niederen Tieren. Ich sollte nun verschiedene Arten niederer Tiere auf Gehalt an derartigen östrogenen Substanzen prüfen.

Methode.

Bei meinen Versuchen diente als Test das erwähnte, von Allen und Doisy angegebene Verfahren.

Verwendet wurden erwachsene weiße, weibliche Mäuse und Ratten. Die Kastration erfolgte in Äthernarkose vom Rücken aus.

Frühestens 6 Wochen nach der Operation wurden die Tiere in Versuch genommen, nachdem sie 14 Tage vorher nur das für den Diöstrus typische Abstrichbild der Scheide gezeigt hatten. Das Scheidensekret wurde täglich zur gleichen Zeit, während der Versuchstage zweimal täglich, entnommen. Hierzu verwendete ich eine Platinöse, die vor Entnahme des Sekretes mit einem Tropfen destillierten Wassers benetzt wurde. Die in der Flamme fixierten Abstriche wurden mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt.

Der Beurteilung der Ausstrichpräparate legte ich das von Laqueur angegebene Schema zugrunde.

Die zu prüfenden Auszüge wurden den Tieren subkutan einverleibt.

A. Cölenteraten.

Zunächst wurden zwei Tierarten aus dem Stamm der Cölenteraten untersucht, und zwar eine aus der Klasse der Korallentiere (*Actinia equina*) und eine aus der Klasse der Rippenquallen (*Pleurobrachia pileus*).

1. *Actinia equina* L.

Zur Untersuchung standen 37 lebende, von der Biologischen Anstalt auf Helgoland bezogene Aktinien zur Verfügung.

Ein erster alkoholischer Auszug aus vier Aktinien (einschließlich ihrer Tentakeln) erwies sich als ziemlich giftig. Mehrere Mäuse gingen nach subkutaner Injektion unter Auftreten von Lähmungserscheinungen zugrunde. Über die Giftigkeit von Aktinien liegt eine Reihe von Mitteilungen von P. Portier und Ch. Richet vor. Neuerdings wurden von D. Ackermann, gemeinsam mit F. Holtz und H. Reinwein, eine kurareartig wirkende Base, das „Tetramin“, isoliert.

Es wurden dann bei 22 Aktinien die Tentakeln nach Möglichkeit mit der Schere entfernt. Die grob zerschnittenen und in der Reibschale zerriebenen Tiere wurden hierauf mehrere Tage lang in einem Kühlschrank (*Frigidaire*) mit 75%igem Alkohol extrahiert. Das Filtrat wurde kastrierten weiblichen Mäusen subkutan injiziert.

Versuchsprotokoll 1.

Kastrierte weibliche Maus Nr. 407.

Die Maus war am 13. III. 1931 kastriert worden. Vom 1.—18. V. bestand dauernd Diöstrus. Um die Reaktionsfähigkeit des Tieres auf weibliches Sexualhormon zu prüfen, injizierte ich am 18. und 19. V. insgesamt 4 Mäuseeinheiten Progynon. Darauf trat am 21. V. nachmittags Vollöstrus auf. Nachdem das Diöstrusstadium wieder eingetreten war und am 20. VI. vormittags noch bestand, nahm ich die Maus in Versuch.

Am. 20. VI. nachmittags injizierte ich subkutan 0,2 cem des obigen Filtrates, am 21. VI. vormittags und nachmittags nochmals je 0,2 cem, so daß insgesamt 0,6 cem Filtrat, entsprechend etwa einer Aktinie, gegeben wurden.

20.—22. VI. 1931: Diöstrus.

23. VI. vormittags: Diöstrus.

23. VI. nachmittags: Proöstrus.

24. VI. vormittags: Proöstrus.

24. VI. nachmittags: Östrus.

25. VI. und folgende Tage: Diöstrus.

Bei verschiedenen anderen Mäusen hatte das Filtrat zum Teil eine Vermehrung der Epithelien und Auftreten kernloser Epithelien im Abstrich zur Folge, rief aber in keinem Falle mehr einen vollkommenen Östrus hervor. Das gleiche gilt auch für einen mit Olivenöl bereiteten Auszug aus Aktinien.

Ein wässriger Auszug aus abgeschnittenen Tentakeln hatte bei kastrierten weiblichen Ratten keine östrogene Wirkung.

2. *Pleurobrachia pileus* Fabr.

Zur Untersuchung waren von der Biologischen Anstalt auf Helgoland 21 lebende Tiere geschickt worden. Die frei beweglichen Enden der beiden Tentakeln wurden jeweils möglichst mittels einer Pinzette entfernt. Dann wurde ein alkoholischer Auszug aus den Tieren bereitet. Dieser hatte bei kastrierten Mäusen wohl eine Vermehrung der Epithelien und Auftreten kernloser Epithelien im Scheidensekret zur Folge, in keinem Falle aber einen einwandfreien Östrus.

Angefügt sei noch, daß ein aus den abgeschnittenen Tentakeln hergestellter wässriger Auszug bei einer weißen Maus, subkutan injiziert, keine Giftwirkungen entfaltete.

B. Mollusken.

Chiton marginatus Penn.

Ein alkoholischer Auszug aus einigen lebenden, von der Biologischen Anstalt auf Helgoland geschickten Tieren hatte bei kastrierten weißen Mäusen keine östrogene Wirkung.

C. Arthropoden.

Vom Stamm der Arthropoden wurden Hautflügler (Hornissen) und Spinnen untersucht.

1. *Vespa crabro* L.

Bei einer weiblichen Hornisse wurde der Stachel samt den anhängenden Drüsen ausgezogen und auf einem Objektträger an der Luft

getrocknet. Am nächsten Tag wurde ein Auszug mit destilliertem Wasser hergestellt und das Filtrat (0,5 ccm) einer kastrierten weiblichen Maus subkutan auf einmal einverleibt. Nach 5 Tagen kam es bei dem Tier zu einem vorübergehenden Östrus.

2. Spinnen.

Aus 135 lebenden einheimischen Spinnen verschiedenster Art und Größe (Kreuzspinnen waren nicht darunter) wurde ein Auszug mit 75%igem Alkohol bereitet. Das klare, goldgelbe Filtrat (9 ccm) wurde an Mäusen auf östrogene Wirkung geprüft.

Versuchsprotokoll 2.

Kastrierte weibliche Maus Nr. 410.

13. III. 1931: Kastration.

1.—18. V.: Diöstrus.

18. und 19. V.: Insgesamt 4 Mäuseeinheiten Progynon subkutan.

21. V. nachmittags: Vollöstrus.

1.—22. VI.: Diöstrus.

20. VI. nachmittags bis 22. VI. nachmittags: 5 malige subkutane Injektion von je 0,2 ccm des obigen Filtrats.

23. VI. nachmittags: Proöstrus.

24. VI. vormittags: Östrus.

25. VI.: Metöstrus.

Bei einer anderen Maus hatte das Filtrat nur Vermehrung der Epithelien und Auftreten kernloser Epithelien zur Folge.

II. Über die Wirkung des weiblichen Sexualhormons auf den isolierten Uterus.

Methode.

Überlebende Uterusteile wurden in 50 ccm etwa 38° warmer, ständig mit Luft durchpflerter Ringerlösung suspendiert und die Bewegungen auf einem Kymographion registriert.

Versuchsprotokoll 3.

Ein Stückchen eines Meerschweinchenuterus zeigte keine Bewegungen.

4 Tropfen Progynon [Schering] (1 ccm=100 Mäuseeinheiten) und 0,4 ccm Progynon waren ohne Wirkung.

Schließlich wurden 4 Tropfen Hypophen [Gehe] gegeben, worauf eine starke Kontraktur erfolgte.

Versuchsprotokoll 4.

Ein Stück von einem Kaninchenuterus bewegte sich spontan nicht. Auch nach Zusatz von 0,5 ccm Progynon (=50 Mäuseeinheiten) traten keine Bewegungen auf.

Hierauf wurden 2 Tropfen einer 1promilligen Suprareninlösung zugegeben. Es erfolgte eine schwache Kontraktur.

Versuchsprotokoll 5.

Ein etwa 2,5 ccm langer Streifen vom Uterus eines Schweines machte regelmäßig in Abständen von 3—4 Minuten einige Kontraktionen.

Nach Zusatz von 1 ccm Progynon (=100 Mäuseeinheiten) wurden nach einigen Minuten die Kontraktionen kleiner; sie erfolgten auch nur mehr alle 5—6 Minuten.

0,2 ccm einer 1promilligen Suprareninlösung war jetzt ohne Wirkung.

Dann wurde Azetylochin gegeben, worauf eine schwache Kontraktur des Uterus erfolgte.

Weitere Versuche mit einigen anderen Schweineuteri hatten ganz ähnliche Ergebnisse.

Nach den angeführten Versuchen löst das weibliche Sexualhormon beim spontan sich nicht bewegenden Uterus keine Kontraktionen aus. In der Literatur findet sich allerdings eine gegenteilige Beobachtung von Laqueur und Mitarbeitern. Bei isolierten Uteri, die sich regelmäßig kontrahieren, werden durch das weibliche Sexualhormon die Bewegungen seltener und kleiner. Unsere Befunde stimmen hier mit kürzlich publizierten Ergebnissen von Siegert gut überein. Das festgestellte Streben des weiblichen Sexualhormons, den Uterus ruhigzustellen, könnte bei seiner Aufgabe für die Einbettung des Eies in die Uterusschleimhaut zu sorgen, von Bedeutung sein.

Zusammenfassung.

1. Es wurden verschiedene niedere Tierarten auf Gehalt an östrogenen Substanzen untersucht. Dabei wurde zum ersten Male das Vorkommen solcher Stoffe bei Cöloenteraten aufgedeckt, und zwar bei Nesseltieren (*Actinia equina*). Außerdem wurden östrogene Substanzen bei einigen Arthropoden (Hornissen und Spinnen) nachgewiesen. Ob diese Stoffe mit dem weiblichen Sexualhormon höherer Tiere identisch sind, müssen weitere Versuche klären.

2. Nach Versuchen mit Progynon am isolierten Uterus verschiedener Tierarten kommt, wie es scheint, dem weiblichen Sexualhormon ein ruhigstellender Einfluß auf den Uterus zu.

Literatur.

1. F. Flury, Tierische Gifte und ihre Wirkungen. In Handb. d. norm. u. pathol. Physiol., herausgeg. von Bethe, v. Bergmann, Emden und Ellinger 1929, Bd. 13, S. 102. —
 2. E. Laqueur, Klin. Wochenschr. 1927, 6. Jahrg., Nr. 9. —
 3. Derselbe, Die Naturwissenschaften 1927, 15. Jahrg., S. 412. —
 4. E. Laqueur, P. C. Hart, S. E. de Jongh und J. A. Wijsenbeek, Dtsch. med. Wochenschr. 1926, 52. Jahrg., S. 54. —
 5. F. Siegert, Klin. Wochenschr. 1931, 10. Jahrg. S. 734. —
 6. H. Steidle, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1930, Bd. 157, Verhandlungen S. 89. —
 7. Loewe, Voß, Lange und Spohr, Endokrinologie 1928, Bd. 1, S. 39. —
 8. Loewe, Lange und Käer, Ebenda 1929, Bd. 5, S. 177.
-