

Aus dem Laboratorium der Chirurgischen Klinik der Charité zu Berlin
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. SAUERBRUCH).

Über die Wirkung eines hochgereinigten luteinisierenden Hormons auf den Rattenhoden.

Von

HEINRICH ZAHLER.

(Eingegangen am 13. April 1949.)

Die Veröffentlichung des Prüfungsergebnisses eines hochgereinigten luteinisierenden Hormons (L.H.) wird durch die Bedeutung gerechtfertigt, welche die dabei erhobenen Befunde für die Theorie der Korrelation zwischen Hypophyse und männlicher Keimdrüse besitzen.

Das Präparat wurde im Laboratorium der Scheringwerke in Berlin hergestellt. Die getrockneten Vorderlappen wurden fein zerrieben und das erhaltene Pulver bei schwach alkalischer Reaktion extrahiert. Durch fraktionierte p_H -Verschiebung wurden verschiedene Stoffe erhalten, die durch fraktionierte Aussalzung mit Ammoniumsulfat weiter zerlegt wurden. Fraktionen mit hoher luteinisierender Wirkung wurden vereinigt und einer nochmaligen Behandlung in der eben geschilderten Weise unterzogen. Durch weitere Reinigungsprozesse, insbesondere durch Umfällen mit Alkohol, wurde schließlich ein Präparat gewonnen, das bei der Testierung an hypophysektomierten infantilen Rattenweibchen eine hohe luteinisierende Wirkung aufwies (HOHLWEG). Die Luteinisierungseinheit war in 0,4 mg enthalten. Das Präparat verursachte in Gaben bis zu 20 mg kein Follikelwachstum und keine Gewichtszunahme der Ovarien infantiler Ratten. Es enthielt keine nachweisbaren Mengen des thyreotropen und corticotropen Hormons.

Versuchsergebnisse.

Versuche mit Normaltieren. Die Versuchstiere erhielten 3 Wochen lang jeden zweiten Tag 5 mg L.H. injiziert.

Infantile Ratten von ungefähr 20 g Ausgangsgewicht zeigten eine geringfügige Steigerung der Gewichte von Hoden und Anhangsorganen. Eine Vermehrung der Zwischenzellen kam nicht zustande, dagegen war der Anteil großer wabiger Formen mit aufgeblähten lichten Kernen deutlich erhöht. Das germinative Epithel reichte in vielen Kanälchen nur bis zur Spermiogoniengrenze, während es bei den Vergleichstieren durchweg hoch aufgebaut war.

Bei *juvenilen* Tieren von ungefähr 65 g Ausgangsgewicht hatte das Gewicht der Anhangsorgane im Vergleich zu den Hodengewichten unverhältnismäßig zugenommen. Die Zwischenzellen waren gegenüber den Kontrolltieren vermehrt. Die Hemmungsscheinungen am Keimepithel waren in geringerem Umfang aufgetreten.

Auf die Hoden *erwachsener* Tiere hatte das Präparat keine nachweisbare Wirkung.

Versuche mit hypophysektomierten Tieren. Es gelangten nicht voll ausgereifte Ratten von 90—100 g zur Verwendung. Die Tiere erhielten vom 5. Tag nach der Hypophysektomie tägliche Injektionen von 5 mg L.H., die bis zu 10 Tagen ausgedehnt wurden. Bei den Versuchstieren betrug das Hodengewicht 1,2 g, das

Gewicht der Anhangsorgane 0,4 g gegenüber 1,4 g und 0,5 g bei gleichschweren Vergleichstieren. Das Präparat war demnach in der Lage, die Hoden hypophysektomierter Ratten annähernd auf dem Ausgangsgewicht zu erhalten, ohne dabei ein unverhältnismäßiges Wachstum der Anhangsorgane zu verursachen. Jedoch genügte der kleinste Hypophysenrest, um letzteres Ereignis herbeizuführen. Neben großen aktiven Zwischenzellen fanden sich zahlreiche kleinere Formen mit hyperchromatischen oder pyknotischen Kernen. Das germinative Epithel war entweder bis zur Spermidengrenze aufgebaut oder bis zur Bildung von Spermen gelangt. Dieses Ergebnis entsprach dem Befund, der sich an den Hoden gleichschwerer Kontrolltiere erheben ließ.

Es war also mit dem verwandten Präparat möglich, bei hypophysektomierten Tieren Zwischenzellen, germinatives Epithel und Anhangsorgane gleichmäßig zu beeinflussen. Bei infantilen Normaltieren führte dasselbe Präparat zu einer Stimulierung der Zwischenzellen und zu einem dementsprechenden Wachstum der Anhangsorgane; dabei entfaltete es eine hemmende Wirkung auf das Keimepithel. Die geringe zur Verfügung stehende Menge des Präparates erlaubte es nicht, noch weitere Einzelheiten zu klären. Es erscheint aber mehr als wahrscheinlich, daß das unverhältnismäßige Wachstum der Anhangsorgane und das Auftreten von Hemmungserscheinungen am germinativen Epithel an die Gegenwart der eigenen Hypophyse gebunden war.

Besprechung.

Hinsichtlich der Physiologie der korrelativen Beziehungen zwischen Hypophyse und Keimdrüse sind zwei verschiedene Auffassungen möglich. Nach der einen Meinung findet eine direkte Beeinflussung der beiden Zellarten des Hodens durch zwei getrennte Fraktionen des gonadotropen Wirkstoffes statt, wobei das follikelstimulierende Hormon (F.S.H.) für die Trophik des germinativen Epithels und das L.H. für diejenige der Zwischenzellen in Anspruch genommen wird. Die andere Ansicht unterstellt, daß das unter der Einwirkung der Hypophyse abgesonderte Androgen der Zwischenzellen den gametokinetischen Faktor darstellt, der das Wachstum des Keimepithels beeinflußt.

Die erste Anschauung gründet sich auf die Untersuchungen von EVANS, PENCHARZ und SIMPSON¹, GREEP, FEVOLD und HISAW² und FEVOLD³. Es steht aber fest, daß auch L.H. auf die Spermiogenese Einfluß nimmt (FEVOLD⁴). Andererseits kann hochgereinigtes F.S.H. die Spermiogenese und das Hodengewicht nicht vollständig erhalten (SIMPSON und EVANS⁵, NALBANDOV, MEYER und McSHAN⁶). Auch die Wirkungslosigkeit des F.S.H. auf die Zwischenzellen ist in Zweifel gezogen worden (FEVOLD⁷, ZECKWER⁸). Die zweite Annahme einer indirekten Beeinflussung des Keimepithels stützt sich auf die zuerst von WALSH, CUYLER und McCULLAGH⁹ beobachtete und von vielen anderen bestätigte Tatsache, daß androgene Wirkstoffe das Keimepithel hypophysektomierter Tiere erhalten können, während die Zwischenzellen atrophieren. DVOSKIN^{10, 11} und SMITH¹² konnten durch Implantation des Andogens in den Hoden die Vorstellung von der direkten gametokinetischen Wirkung des männlichen Sexualhormons weiter unterbauen.

Ist die Auffassung richtig, daß die gonadotrope Wirkung der Hypophyse durch das von den LEYDIGSchen Zellen abgesonderte Inkret vermittelt wird, so müßte es gelingen, das Keimepithel durch Androgengaben zu erhalten, die kein übermäßiges Wachstum der Anhangsorgane hervorrufen. Dieser Forderung ist durch die Ergebnisse von HOHLWEG und ZAHLER¹³ Genüge geleistet, die bei intratestikulärer Anwendung eine harmonische Beeinflussung beider Organe erreichen konnten. Auf der anderen Seite müßte es möglich sein, durch gonadotropen Wirkstoff Zwischenzellen und Keimepithel hypophysektomierter Tiere gleichmäßig zu beeinflussen und ein regelrechtes Gewicht der Anhangsorgane zu sichern. Diese Forderung wird offenbar durch die vorliegenden Versuchsergebnisse weitgehend erfüllt. Insoweit zeigt das hier verwandte L.H. Ähnlichkeit mit dem von SIMPSON, LI und EVANS^{14, 15} sowie SIMPSON und EVANS⁵ beschriebenen zwischenzellenstimulierenden Hormon. Die Beobachtung, daß F.S.H. das Keimepithel beeinflussen kann, bevor eine Entwicklung der Zwischenzellen und ein Wachstum der Anhangsorgane eintritt, bedeutet keinen wesentlichen Einwand, wenn man berücksichtigt, daß bei direkter Kontaktwirkung auch kleinste Androgenmengen wirksam werden, die, auf den gesamten Körper verteilt, bedeutungslos bleiben. Wesentlich schwerer wiegt die Tatsache, daß Extrakte, die die luteinisierende Fraktion enthalten, eine unverhältnismäßige Stimulierung der Zwischenzellen und eine entsprechende Hypertrophie der Anhangsorgane hervorrufen können, während das Keimepithel weit hinter dieser Entwicklung zurückbleibt. Dieser Widerspruch würde eine Lösung finden, wenn man die bei den vorliegenden Versuchen gefundene Atrophie des Keimepithels infantiler Normaltiere dahin deutet, daß L.H. unter gewissen Voraussetzungen eine antagonistische Wirkung auf das germinative Epithel entfalten kann. Das regelrechte Verhältnis beider Zellarten des Hodens würde demnach durch das Zusammenwirken fördernder und hemmender Einflüsse zustande kommen. Es mag in diesem Zusammenhang daran erinnert werden, daß nach den Angaben von BUNDE und HELLBAUM¹⁶ sowie von FEVOLD und FISKE¹⁷ durch Extrakte mit luteinisierender Wirkung bei weiblichen Versuchstieren eine Hemmung der Follikelreifung erreicht werden kann.

Zusammenfassung.

1. Hochgereinigtes Luteinisierungshormon beeinflußt gleichmäßig Zwischenzellen und germinatives Epithel der Hoden hypophysektomierter Ratten. Es kann bei infantilen Normaltieren eine Hemmung des Keimepithels hervorrufen.
2. Die Bedeutung dieser Befunde für die Physiologie der männlichen Keimdrüse wird erörtert.

Literatur.

- ¹ EVANS, PENCHARZ and SIMPSON: Endocrinology (Am.) **18**, 607 (1934). —
² GREEP, FEVOLD and HISAW: Anat. Rec. (Am.) **65**, 261 (1934). — ³ FEVOLD: Cold Spring Harbor Symp. on Quant. Biol. **5**, 93 (1937). — ⁴ GREEP and FEVOLD: Endocrinology (Am.) **21**, 611 (1937). — ⁵ SIMPSON and EVANS: Endocrinology (Am.) **39**, 5 (1946). — ⁶ NALBANDOV, MEYER and McSHAN: Endocrinology (Am.) **39**, 91 (1946). — ⁷ GREEP: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **44**, 214 (1940). — ⁸ ZECKWER: Amer. J. Physiol. **128**, 169 (1939). — ⁹ WALSH, CUYLER and McCULLAGH: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **30**, 848 (1933). — ¹⁰ DVOSKIN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **54**, 111 (1943). — ¹¹ DVOSKIN: Amer. J. Anat. **75**, 289 (1944). — ¹² SMITH: Yale J. Biol. a. Med. (Am.) **17**, 281 (1944). — ¹³ HOHLWEG u. ZAHLER: Z. inn. Med. **1** (1946). — ¹⁴ SIMPSON, LI and EVANS: Endocrinology (Am.) **30**, 969 (1942). — ¹⁵ SIMPSON, LI and EVANS: Endocrinology (Am.) **35**, 96 (1944). — ¹⁶ BUNDE and HELLBAUM: Amer. J. Physiol. **125**, 290 (1939). — ¹⁷ FEVOLD and FISKE: Endocrinology (Am.) **24**, 823 (1939).