

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

## Die Wirkung der Hypophyseninkretion auf Geschwülste.

Von

Hermann Druckrey.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. XI. 1935).

### I.

Die alte Anschauung von der vollkommenen Autonomie des Geschwulstwachstums fand eine weitgehende Einschränkung, als Beziehungen zu humoralen Regulationen nachgewiesen wurden. Damit ergab sich nicht nur eine neue Möglichkeit der Betrachtung des Krebsproblems, sondern vor allem die Aussicht, durch Beeinflussung der Inkretion auf Entwicklung und Wachstum der Geschwulst Einfluß zu nehmen.

Reiss<sup>1</sup> konnte bereits vor mehreren Jahren das Wachstum des Jensen-Sarkoms durch Prolan weitgehend hemmen und diesen Befund durch Stoffwechselfmessungen am behandelten Sarkom nach Warburg<sup>2</sup> und durch histologischen Nachweis sicherstellen. Eine geradezu absolute Abhängigkeit der Impftumoren ergab sich bei späteren gemeinsamen Untersuchungen<sup>3</sup> gegenüber dem Evansschen Wachstumshormon. Während bei Ausschaltung dieses Inkretes durch die Hypophysektomie jedes Geschwulstwachstum ebenso aufhörte wie das Körperwachstum, ließ es sich durch seine Applikation am selben Tier nach Belieben steigern. So konnten wir verschiedene Beziehungen zwischen dem Inkretsystem und dem Tumor feststellen, und damit Gründe gegen die Autonomie des Geschwulstwachstums beibringen.

Unsere Befunde mit dem Evansschen Wachstumshormon wurden von einer ganzen Reihe Autoren ausnahmslos bestätigt, die nicht nur das Körper- und Geschwulstwachstum nach Exstirpation oder Bestrahlung der Hypophyse vollkommen gehemmt fanden, sondern auch die Wachstumssteigerung durch Wachstumshormon reproduzieren konnten<sup>4-7</sup>. Ferner zeigte Engel<sup>8</sup> in umfangreichen Versuchen, daß das dem Wachstumshormon entgegenwirkende Inkret der Epiphyse auch das Geschwulstwachstum einschränkt.

Die Hemmung durch Prolan fand dagegen durch andere Autoren nur zum Teil eine Bestätigung. Während zunächst H. Zondek, B. Zondek und Hartoch<sup>9</sup> und besonders Engel<sup>8</sup> und von Ries<sup>10</sup>, ferner Murphy<sup>11</sup> und Krehbiel<sup>12</sup> das Geschwulstwachstum durch Prolan weitgehend einschränken konnten, auch

<sup>1</sup> Reiss, M. u. A. Hochwald: *Med. Klin.* **40** (1932). — <sup>2</sup> Warburg, Otto: *Über den Stoffwechsel der Tumoren*. Berlin 1926. — <sup>3</sup> Reiss, M., H. Druckrey u. A. Hochwald: *Z. f. exper. Med.* **90**, 408 (1933). — <sup>4</sup> Mc Euen: *Proc. soc. of exper. biol.* **30**, 928 (1933). — <sup>5</sup> Mc Euen u. D. L. Thomson: *Brit. J. Path.* **14**, 384 (1933). — <sup>6</sup> Bischoff, Fr., L. C. Maxwell u. H. J. Ullmann: *Amer. J. Cancer* **21**, 329 (1934). — <sup>7</sup> Engel, Paul: *Z. f. Krebsf.* **41**, 281—291 (1934). — <sup>8</sup> Engel, Paul: *Ebenda* **41**, 488 (1935). — <sup>9</sup> Zondek, H., B. Zondek u. Hartoch: *Klin. Wschr.* **1932**, S. 1785. — <sup>10</sup> Ludwig u. v. Ries: *Schweiz. Med. Wschr.* **I**, S. 141 (1934). — <sup>11</sup> Murphy, J. B. u. E. Sturm: *J. exper. Med.* **60**, 293, 305 (1934). — <sup>12</sup> Krehbiel, Cushman, Haagensen u. Platenga: *Amer. J. of Ca.* **21**, S. 346 (1934).

Kriesch<sup>13</sup> sowie Stöckl<sup>14</sup> sogar bei Patienten über positive Ergebnisse berichteten, fanden andere Autoren<sup>15 16 17 18</sup> nach Behandlung mit Vorderlappensexualhormon eine Steigerung des Geschwulstwachstums. Auch der Befund von Borst<sup>19</sup>, der durch hohe Dosen Follikelhormon atypische Uterusschleimhautwucherungen erzeugte, und der von Burrows<sup>20</sup>, der ähnliche Metaplasien in der Gerinnungsdrüse der Maus durch östrogene Substanzen hervorrufen konnte, läßt zunächst an eine entgegengesetzte Wirkung des gonadotropen Hormons denken, da ja in vivo die Hyperfunktion der Keimdrüsen durch eine Mehrbildung dieses Hormons veranlaßt wird. Die experimentellen Verhältnisse sind in diesen Fällen jedoch gänzlich andere. Die exzessiv hohen Dosen östrogenen Substanzen bewirken eben nicht allein Proliferation in den Genitalorganen, sondern schränken vor allem gleichzeitig die Funktion der übergeordneten regulierenden Hypophyse ein<sup>21 22</sup>. Der Vermehrung des einen „peripheren“ Hormons steht hier also die gleichzeitige Störung des „zentralen“, die Korrelationen vermittelnden Organs gegenüber. Eine solche schwere endokrine Störung ist in vivo gar nicht vorstellbar. Daß sie auch zu einer Unordnung der Proliferationsvorgänge führt, kann nicht verwundern. Beide Befunde sprechen also in gleicher Weise für die große Bedeutung der Hypophyse als regulierendes Organ und für Beziehungen zwischen Inkretionsstörung und Gewebsentartung.

## II.

Bei der grundsätzlichen und speziellen Bedeutung einer Abhängigkeit der Geschwulstentwicklung von der gonadotropen Inkretion\* habe ich mich bemüht, den Widersprüchen nachzugehen und exakte Unterlagen für die eine oder andere Ansicht zu schaffen.

Methodik: Die Untersuchungen wurden sämtlich an Ratten vorgenommen, die mit Jensen-Sarkom oder Flexner-Jobling-Carcinom geimpft wurden. Die Impfung geschah durch subcutane Injektion von etwa 0,4 ccm eines in 4 Teilen Ringer-Lösung suspendierten Geschwulstbreies.

Bei der außerordentlichen Neigung der Geschwülste, sich zu infizieren und damit der Nekrose anheim zu fallen, war daran zu denken, daß bei der Impfung des Tumorbreies zugeführte pathogene Keime „Hemmungswirkungen“ vortäuschen konnten. Aus diesem Grunde wurde peinlichste Asepsis beachtet und das Sarkom durch mehrere Tierpassagen so weit reingezüchtet, bis spontane Nekrosen in frisch verimpften Tumoren nicht mehr zu beobachten waren und auch die mikroskopische und bakterio-

---

\* Da an der Einheitlichkeit der gonadotropen Hormone berechnete Zweifel bestehen, und eine endgültige Aussage darüber, welchem Faktor oder Komplex eine Wirkung im fraglichen Sinne zukommt, erst gemacht werden kann, wenn die Kenntnis der chemischen und biologischen Eigenschaften in der notwendigen Weise erreicht ist, ist eine genauere Kennzeichnung unmöglich.

<sup>13</sup> Kriesch, L. u. v. Koloman: Zbl. f. Gyn. **1934**, S. 2370. — <sup>14</sup> Stöckl: Z. f. Krebsf. **41**, 292 (1934). — <sup>15</sup> Hübscher: Z. f. Gyn. **1933**, S. 1575. — <sup>16</sup> Zeldenrust, J.: Acta brev. neerl. Physiol. etc. **4**, 182 (1935). — <sup>17</sup> Julius, H. W.: Ebenda **4**, 74—78 (1934). — <sup>18</sup> Yano, Y.: Acta dermat. (Kyoto) **22**, 140 (1933). — <sup>19</sup> Borst: Wiss. Woche Frankfurt II, S. 1 (1934). — <sup>20</sup> Burrows, H.: Amer. J. Cancer **23**, 490—512 (1935). — <sup>21</sup> Dohrn u. Hohlweg: Klin. Wschr. **1932**, S. 233. — <sup>22</sup> Kuschinsky, G.: Arch. f. exper. Path. **162**, 183 (1931); **170**, 510 (1933).

logische Kontrolle eines Abstrichs keine Mikroorganismen mehr erkennen ließ<sup>23</sup>. Da ferner auch durch die parenterale Applikation von Hormonpräparaten, besonders solchen, die wegen ihrer Thermolabilität nicht sterilisierbar sind, Erreger zugeführt werden können, die sich im Tumor als locus minoris resistentiae bevorzugt niederlassen, Nekrosen hervorrufen und damit ebenfalls eine Wirkung vortäuschen können, habe ich versucht, die Inkretion der gonadotropen Hormone im Tier selbst anzuregen. Dies geschah durch die Kastration.

Die an den einzelnen Inkretsystemen oft erhobene und an eine Regel erinnernde Beobachtung, daß die Inkretion einer Drüse durch den Grad der Reaktion ihres Erfolgsorgans humoral gesteuert wird<sup>21 22</sup>, läßt sich besonders für das gonadotrope Hormon an Kastraten zeigen<sup>24 25 26</sup>. Die Menge des in der Hypophyse dieser Tiere vorhandenen gonadotropen Hormons wurde durch Implantation der Hypophyse auf infantile weibliche Ratten in Anlehnung an die Aschheim-Zondeksche Schwangerschaftsreaktion bestimmt. In häufig wiederholten Versuchen wurde festgestellt, daß bei einmaliger Implantation recht gleichmäßig 4 bis 6 normale weibliche Rattenhypophysen für die Erzeugung einer positiven Reaktion notwendig waren, bei fraktionierter zweimal täglich erfolgender Applikation etwa 3. Nach der Kastration stieg der Hormongehalt beträchtlich an. Bereits nach 2 Monaten genügte die einmalige Implantation einer einzigen Hypophyse, nach 3 Monaten von  $\frac{1}{2}$ , nach 4 Monaten von  $\frac{1}{4}$  Hypophyse (Tabelle 1). Diese Werte entsprechen den Beobachtungen anderer Autoren<sup>27 28</sup>. In einem Teil der Fälle nahm der Hormongehalt bis zum 6. Monat weiter zu, in einem anderen blieb er auf dieser Höhe, um dann, beginnend mit dem 7. Monat nach der Kastration, wieder auf einen dem Normalen nahekommenden Wert abzusinken. Die Funktionssteigerung der Hypophyse durch die Kastration ist also nicht beständig. Der Hormongehalt der Hypophysen seniler Tiere war ziemlich gleichmäßig doppelt so hoch wie der normaler. In sämtlichen Fällen wurde in Bestätigung der Befunde anderer Autoren<sup>29</sup> eine vorwiegend Follikelreifung erzeugende Wirkung der implantierten Hypophyse beobachtet.

Da sich eine so wesentliche und langdauernde Änderung der Inkretionsquantität auch im Gewicht der Drüsen kennzeichnen müßte, wurden Wägungen der Hypophysen und Epiphysen vorgenommen (Tabelle 2). Die Hypophysen kastrierter und seniler Tiere waren durchweg schwerer als die normaler Tiere, während die Hypophysen von Tumortieren ein etwas geringeres Gewicht zeigten. Auch bei den Implantationsversuchen

<sup>23</sup> Druckrey, H.: *Med. Welt* **38** (1934). — <sup>24</sup> Meyer, R. K., S. L. Leonard, F. H. Hisaw u. S. J. Martin: *Endocrin.* **16**, 655 (1932). — <sup>25</sup> Friedl: *Z. Geb. Gyn.* **105**, 226 (1933). — <sup>26</sup> Clauberg u. Breipohl: *Klin. Wschr.* **1935**, S. 119. — <sup>27</sup> Evans, H. M. u. M. E. Simpson: *Amer. J. of Phys.* **89**, 371 (1929). — <sup>28</sup> Allison, E. T. u. J. M. Wolfe: *Endocrin.* **18**, 555 (1934). — <sup>29</sup> Voss: *Ebenda* **14**, 301 (1934).

Tabelle 1.  
Einmalige Hypophysen-Implantationen auf infantile Ratten (25 g).

Zahl	Spenderatte	Uterus	Follik.	C. lutea
1	Normal . . . . .	—	—	—
2	" . . . . .	—	—	—
3	" . . . . .	—	—	—
4	" . . . . .	±	—	—
5	" . . . . .	+	±	—
6	" . . . . .	+	+	—
1	Kastrat, operiert vor 45 Tagen . . .	—	—	—
1	" " " 60 " . . .	+	—	—
1	" " " 75 " . . .	+	+	—
1/2	" " " 75 " . . .	±	—	—
1/2	" " " 90 " . . .	+	+	—
1/4	" " " 90 " . . .	+	—	—
1/4	" " " 120 " . . .	+	+	—
1/4	" " " 180 " . . .	+	+	—
1/2	" " " 210 " . . .	—	—	—
1	" " " 240 " . . .	—	—	—
2	" " " 240 " . . .	+	+	—

Tabelle 2. Hypophysen und Epiphysengewichte.

Tierart		Gewicht g	Hypophyse		Epiphyse	
			mg	mg/kg	mg	mg/kg
Normal . . . . .	u.	85	3,9	46,1	0,40	6,55
	m.	113	5,2		0,74	
	o.	160	8,1		1,16	
Tumor . . . . .	u.	108	3,8	42,0	0,53	6,55
	m.	136	5,7		0,88	
	o.	190	8,5		1,50	
„Alt“ Kastrat . . .	u.	140	7,4	55,2	0,77	5,30
	m.	200	11,3		1,06	
	o.	300	16,4		1,55	
Senil . . . . .	u.	200	8,2	56,0	0,58	4,80
	m.	212	11,9		1,02	
	o.	230	16,6		1,54	

Zeichenerklärung: u. untere, o. obere Grenzen, m. Mittel.

hatte sich ergeben, daß die Hypophysen der Tumortiere keinen erhöhten, sondern eher einen etwas herabgesetzten Hormongehalt besaßen. Die häufig erhobene Feststellung, daß Tumorträger eine erhöhte Ausscheidung von Prolan zeigen<sup>30, 31</sup>, steht hierzu nicht im Widerspruch. Als Bildungsstätte dieses ausgeschiedenen Hormons wird nach neueren Untersuchungen allgemein die undifferenzierte und damit pluripotente Tumorzelle selbst angenommen<sup>32, 33</sup>. Lediglich im Fall der Keimdrüsen-

<sup>30</sup> Zondek, B.: Tung-Chi 10, 1—9 (1934). — <sup>31</sup> Aron, M.: C. r. Soc. Biol. Paris 118, 88 (1935). — <sup>32</sup> Baudler, U.: Arch. f. Gyn. 159, 101 (1935). — <sup>33</sup> Siebke, H.: Z. f. d. ges. Naturwiss. 1, 70—71 (1935).

tumoren<sup>34-38</sup> dürfte für die vermehrte Hormonausscheidung eine Inkretionssteigerung der Hypophyse verantwortlich zu machen sein, die ja der Ausschaltung der Keimdrüsen notwendigerweise folgt. Es ist daher voreilig, in der Vermehrung der Prolanausscheidung eine Abwehrfunktion des Organismus gegen die Geschwulst im Sinne Zondeks<sup>9</sup> zu sehen.

Die Unterschiede in den Epiphysengewichten lassen keine Schlüsse zu. Hierbei ist zu bedenken, daß das Gewicht einer Inkretedrüse nur mit äußerstem Vorbehalt als Ausdruck ihres Funktionszustandes angesehen werden kann, denn durch Speicherung und Ausschüttung des Inkretes werden weit einschneidendere und plötzlichere Gewichtsänderungen erzeugt, als durch Größenveränderungen der Gewebsbestandteile.

### III.

Nachdem in diesen Versuchen die Quantität der gonadotropen Inkretion der Kastratenhypophyse eindeutig bestimmt war, wurden an einem Material von ungefähr 200 meist weiblichen kastrierten Ratten zu verschiedenen Zeiten Impfversuche vorgenommen. Zur Verimpfung kam stets die im methodischen Teil angegebene Menge Sarkombrei, die nach langjähriger Erfahrung an einem Tiermaterial von mehreren tausend Ratten in praktisch 100 % der Fälle eine Geschwulst erzeugte. Bald nach der Kastration geimpfte Ratten verhielten sich in ihrer Empfänglichkeit wie normale. Das Wachstum der Geschwulst war jedoch beschleunigt. Normale Ratten gingen durchschnittlich nach 40 Tagen am Tumor zugrunde, frischkastrierte dagegen bereits nach 28—35 Tagen.

Wurde das Sarkom aber erst zu einer späteren Zeit nach der Kastration verimpft, so waren die zu beobachtenden Wachstums- und Entwicklungsvorgänge gänzlich andere, obwohl das Alter und Gewicht dieser Tiere dem der Kontrollen entsprach. Im 4. Monat nach der Kastration gingen die Tumoren zwar in allen Fällen noch an, das Wachstum war jedoch deutlich verlangsamt, stellenweise erfolgte vollkommene Rückbildung. Bei Tieren, deren Kastration noch länger, bis zu 6 Monaten, zurücklag, kam es zum Teil überhaupt nicht mehr zur Tumorentwicklung, zum Teil bildete sich die Geschwulst wieder zurück, so daß schließlich die Zahl der am Tumor zugrunde gehenden Ratten auf 50 % sank. Beispiele sind in der Tabelle 3 angeführt. In einigen Fällen ließ sich die Tumoresistenz durch die Applikation größerer Mengen Impfbreies durchbrechen. Ruhigstellung der Hypophyse durch Progynonbehandlung in physiologischen Dosen vermochte die Wirkung nicht vollkommen aufzuheben.

Trächtige Ratten, deren erhöhter Hormongehalt bekannt ist, sind nicht aufgeführt, da die — übrigens auch von mir gefundene — Einschränkung des Geschwulstwachstums während der Gravidität seit der ersten Beobachtung durch

<sup>34</sup> Aschheim: *Klin. Wschr.* **1928**, S. 1453. — <sup>35</sup> Evans, Simpson, Austin u. Ferguson: *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.* **31**, 21 (1933). — <sup>36</sup> Ferguson, R. S.: *Amer. J. of Röntg. u. Radiumther.* **1934**, S. 336. — <sup>37</sup> Blümel: *Bruns Beitr.* **159** (1934). — <sup>38</sup> Saphir, W.: *Endocrin.* **18**, 191 (1934).

Tabelle 3.  
Impfung von Jensen-Sarkombrei auf senile und kastrierte Ratten.

Tag	Kastration und Behandlung	Zahl der Tiere				
		geimpft	nicht ange- gangen	Rück- bildung	Todesursache	
					Tumor	sonstige
29. V. 1934	„Frisch“ kastriert . . . . .	10			10	
4. VI. 1934		8			8	
3. VIII. 1934		18			16	2
27. IX. 1934		9			9	
28. XI. 1934		10			10	
	insgesamt 100% . . . . .	55			53	2
12. II. 1935	vor 3 Mon. kastriert . . . . .	8			8	
12. III. 1935	„ 4 „ „ . . . . .	8		2	6	
22. III. 1935	„ 6 „ „ . . . . .	8	2	1	5	
30. III. 1935	„ 6 „ „ . . . . .	8	3	1	4	
3. VIII. 1934	„ 6 „ „ . . . . .	18	6	5	7	
13. VIII. 1934	„ 6 „ „ . . . . .	9	3	6		
27. IX. 1934	„ 8 „ „ . . . . .	10	1	4	5	
12. IV. 1935	„ 8 „ „ . . . . .	3	3			
21. IV. 1935	„ 8 „ „ . . . . .	7	3	1	3	
	insgesamt 48% . . . . .	79	21	20	38	
13. III. 1935	„alt“ kastriert, mit Pro- gynon behandelt	4		1	3	
12. IV. 1935		4		1	3	
28. XI. 1934		5		2	3	
	insgesamt . . . . .	13		4	9	
11. I. 1935	senile Ratten . . . . .	12	1		10	1
26. I. 1935		5			5	
6. II. 1935		6	1	1	4	
	insgesamt . . . . .	23	2	1	19	1

Paul Ehrlich<sup>39</sup> von zahlreichen Autoren<sup>40-48</sup> immer wieder festgestellt wurde. Die Hemmung der Geschwulstentwicklung bei senilen Tieren kann nicht ohne weiteres auf eine Wirkung des gonadotropen Hormons bezogen werden, sondern dürfte auch mit der herabgesetzten Wachstumshormonbildung in Verbindung zu bringen sein.

Bei der histologischen Untersuchung der Geschwülste von kastrierten Ratten, und zwar auch der beschleunigt wachsenden von „frisch kastrierten“ Tieren fielen diffuse Nekrosen auf. An einigen Stellen war die Kernfärbbarkeit verlorengegangen, an anderen auffällig verstärkt,

<sup>39</sup> Ehrlich u. Apolant: Berl. klin. Wschr. 1905, S. 871. — <sup>40</sup> Haaland: Ann. Inst. Pasteur 19, 165 (1905). — <sup>41</sup> Ehrlich, P.: Z. f. Krebsf. 5, 59 (1907). — <sup>42</sup> Fichera: A. Méd. exper. 5 (1909). — <sup>43</sup> Uhlenhuth u. Weidanz: Arb. ksl. Gesundheitsamt 30, 434 (1909). — <sup>44</sup> Cuénot u. Mercier: C. r. Acad. Soc. Paris 149, 1012 (1909). — <sup>45</sup> Graff, E. v.: Wien. klin. Wschr. 1914, S. 7. — <sup>46</sup> Slye, M.: J. Cancer Res. 5, 25 (1920). — <sup>47</sup> Kok, F.: Zbl. f. Gyn. 21 (1924). — <sup>48</sup> Yano, Y.: Acta dermat. (Kyoto) 23, 18—19 (1934).

so daß die Schnitte merkwürdig gefleckt erschienen (Abb. 1). Diese Fleckung war bei den langsam wachsenden Geschwülsten „altkastrierter“ Ratten so ausgeprägt (Abb. 2), daß sie bereits makroskopisch im Tumorschnitt hervortrat.

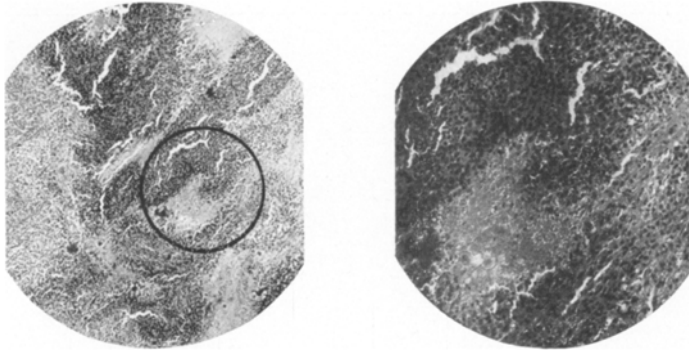


Abb. 1. Diffuse Nekrosen in einem Jensen-Sarkom von einer vor 4 Monaten kastrierten Ratte. Rechts Ausschnitt bei stärkerer Vergrößerung.

Das verschiedene Verhalten des Geschwulstwachstums je nach der Verimpfung auf ein frisch- oder spätkastriertes Tier fand bei der Stoffwechselformung an Gewebsschnitten nach der Warburgschen Methode eine interessante Parallele. Der Atmungsstoffwechsel der schnellwachsenden Tumoren von frischkastrierten Ratten war zum Teil erheblich und über die Fehlergrenze hinaus gesteigert. Bei den verlangsamt wachsenden Sarkomen der vor mehr als 3 Monaten kastrierten Ratten zeigte sich dagegen fast in allen Fällen ein nach anfänglicher Steigerung stark herabgesetzter Sauerstoffverbrauch, der in einzelnen Fällen sogar dem Nullpunkt nahelag (Tabelle 4). Diese nicht mehr im Besitz des Atmungsvermögens befindlichen Sarkome waren in keinem Falle mehr verimpfbar. Der Spaltungsstoffwechsel dieser Schnitte zeigte unabhängig von der Quantität der Atmung und unabhängig von der Wachstumsgeschwindigkeit stets gleichbleibende Werte, selbst in den Fällen, in denen ein Verbrauch gasförmigen Sauerstoffs und eine Verimpfbarkeit nicht mehr festgestellt werden konnte. An Leberschnitten dieser „altkastrierten“ Sarkomratten fiel ein oft erheblich gesteigerter Atmungsstoffwechsel auf, der bei unbehandelten Tumorratten nicht in diesem Umfange zu beobachten war.

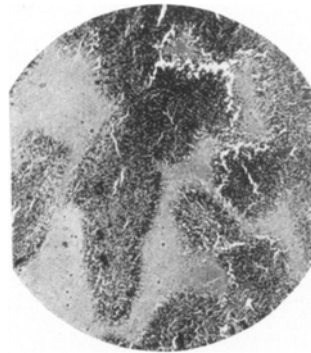


Abb. 2. Starke diffuse Nekrose aus einem nicht mehr wachsenden Sarkom. Ratte vor 5 Monaten kastriert.

Tabelle 4. Stoffwechsel von Jensen-Sarkom und Leber an normalen und kastrierten Ratten.

Tage nach Impfung	Tierart	Gewicht des Tumors	Tumor			Leber						
			$Q_{O_2}$	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$	$Q_{O_2}$	$Q_{CO_2}$	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$			
22	normal . . . . .	25	9,8	25,7	32,0	9,6	8,6	0,8	2,0			
27		40	8,6	26,8	35,0	11,2						
32		85	9,6	27,0	33,0	14,1				13,9		
34	„frisch“ kastriert	60	13,0	34,0	39,1	14,5	13,6	0,5	3,7			
34		65	14,7	27,5	32,0	15,0	10,4					
16		5	11,6	33,0	40,1	14,1	11,5					
20	„alt“ kastriert (vor mehr als 3 Monaten)	25	14,6	32,3	37,0	11,5	5,8	0,6	2,0			
40		55	4,1	34,3	33,0	9,8						
42		50	4,3	17,1	25,4					23,7	1,6	1,6
45		55	0,3	32,6	39,6					10,1	2,7	3,5
46		55	4,5	30,4	36,6					26,0	0,6	2,1
50		60	5,9	21,1	34,6					9,8	5,8	2,0
51		55	4,1	29,3	36,5					17,6	3,0	2,8
36	6	0	23,2	39,0	12,5		2,8	1,8				
29	senil . . . . .	15	7,5	24,5	36,8	9,8	5,8	0,6	2,0			
29		25	0,7	24,0	36,0							
30		35	24,2	26,3	32,0							

Es zeigte sich also, daß trotz der gleichmäßig zunehmenden gonadotropen Inkretion und trotz der gleichmäßig ansteigenden Nekroseneigung sich vorübergehend ein gesteigertes Geschwulstwachstums beobachten läßt, das auch in einem gesteigerten Stoffwechsel klar zum Ausdruck kommt. Erst unter der Wirkung der stärkeren Hormonproduktion nehmen Stoffwechsel und Wachstum der Sarkome ab.

Der von mir an mechanisch geschädigtem Gewebe erhobene und anderenorts mitgeteilte Befund<sup>49</sup>, daß der Schädigung zunächst ein Stoffwechsellanstieg folgen kann, läßt daran denken, daß auch hier die anfängliche Stoffwechselsteigerung bereits als erstes Kennzeichen der Schädigung zu werten ist. Auch Reiss erwähnte auf dem Physiologenkongreß in Rom (1932), daß nach parenteraler Applikation von Prolan sich zwar stets Nekrosen im Tumor beobachten ließen, daß aber meist eine anfängliche Stoffwechselsteigerung und stellenweise auch eine Wachstumssteigerung festzustellen war. Ob auch die verstärkte Färbbarkeit der Zellkerne am Rande der Nekrosen in dieser Richtung zu deuten ist, soll hier nicht erörtert werden.

Stets entsprach in diesen quantitativen Versuchen kleinen Hormondosen ein gesteigertes, größeren oder sehr großen Dosen dagegen ein unter Umständen weit herabgesetztes Wachstum. Die widersprechenden Befunde anderer Autoren dürften demnach dadurch bedingt sein, daß die Hormondosen zu klein oder die Applikationsdauer zu kurz gewählt waren.

<sup>49</sup> Druckrey, H.: Arch. f. exper. Path. **180**, 231 (1936); Naturw. **47**, 769 (1935).





stellen ließ. Danach ist anzunehmen, daß die vorhandene Geschwulst die Inkretion des übergeordneten gonadotropen Hormons ändert oder seine Wirkung hemmt.

Die bei männlichen Tieren erhobenen Befunde sind entsprechend. Die Hoden atrophieren in den wenigen Wochen nach der Tumorrmpfung stellenweise bis zu 15 % ihres Normalgewichtes (Tabelle 6). Im histologischen

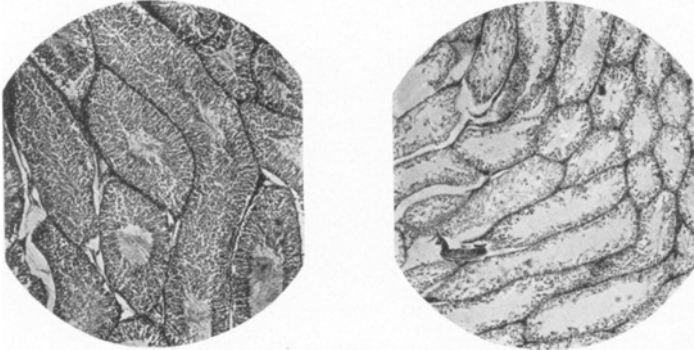


Abb. 4. Rattenhoden. Links normal, rechts von einer vor 25 Tagen mit Jensen-Sarkom geimpften Ratte.

Bild fällt bald eine schwere Störung der Spermatogenese und schließlich ein weitgehender Verlust des samenbildenden Epithels auf (Abb. 4). Der Stoffwechsel der Hoden wurde in inaktiviertem Pferdeserum nach

Tabelle 6. Hodenstoffwechsel von Tumorratten.

Gewichte			Tierart	$Q_{O_2}$	$Q_{CO_2}$	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$
Hoden in mg	Tier in g	Tumor in g					
1625	230		normal . . .	7,2	9,1	0,6	7,1
1050	172			9,6			5,1
1190	204			10,1			6,7
960	145			10,2			8,1
950	120	25	Tumor . . .	15,2	9,9	4,4	7,3
920	180	45		9,7			7,6
920	210	55		9,7			6,0
820	180	55		8,8			6,0
820	180	60		9,9			6,5
800	160	60		9,5			7,3
800	160	60		12,0			6,9
750	190	65		10,4			7,5
680	190	65		11,0			8,7
600	110	50		12,1			11,3
530	110	50		20,0			8,8
370	140	30		8,8			6,7
330	110	35		12,8			6,6
300	220	65		6,6			5,6
250	150	40		7,7			8,2
190	180	60	9,7	8,5			

der Methode von Warburg<sup>2</sup> gemessen, in dem Hodengewebe unter normalen Bedingungen einen respiratorischen Quotienten von etwa 0,9—1,0 hat und nur selten eine „aerobe Glykolyse“ zeigt. Hierbei ließen sich neben exzessiv hohen Werten an anderen Stellen weit herabgesetzte Werte für den Sauerstoffverbrauch beobachten. Stets aber war eine stellenweise beträchtliche aerobe Glykolyse vorhanden, deren Auftreten nach meinen, an anderer Stelle mitgeteilten Untersuchungen<sup>49</sup> als Kennzeichen der Schädigung aufgefaßt werden kann (Tabelle 6). Eine durch den bestehenden Tumor bedingte Kachexie läßt sich für diese Wirkung nicht verantwortlich machen, da Leber und Nieren keine so schweren Stoffwechselstörungen zeigen, und auch nur die Hoden einem derartigen Gewichtssturz anheimfallen, während das Tier selbst sich nicht nur wohl befindet, sondern auch beträchtliche Körpergewichtszunahme zeigt.

Nach diesen Befunden ist die Störung ebenfalls im Wirkungsbereich des gonadotropen Hormons zu suchen. Die Einschränkung der Keimdrüsenfunktion war nach den Befunden von Mac Euen, Selye und Thomson<sup>50</sup>, die regelmäßig degenerative Prozesse in der Hypophyse von Tumortieren fanden, zu erwarten. Auch ich fand den Hormongehalt der Hypophyse von Tumortieren herabgesetzt (siehe S. 370). So war lediglich zu prüfen, ob auch die Wirkung des gonadotropen Hormons auf die Gonaden durch die Geschwulst beeinflußt wird. Infantile weibliche Ratten aus mehreren Würfen wurden nach Erreichen eines Gewichtes von 8 g zum Teil mit Jensen-Sarkom geimpft, zum Teil als Kontrollen belassen und sämtlich mit einem standardisierten Vorderlappensexualhormon in der Anordnung der Aschheim-Zondek-Reaktion gespritzt, wobei die geringste wirksame Dosis bestimmt wurde. Da die Geschwulst bei diesen stark wachsenden Tieren so rapide wuchs, daß sie in 14 Tagen zum Tode führte, mußte die Wirkungsprüfung bereits am 6. Tage nach der Impfung beginnen, zu einer Zeit also, in der der Tumor wenig über erbsgroß war und damit schon mengenmäßig nur wenig Einfluß haben konnte. Trotzdem war bei den krebseimpften Ratten die doppelte bis dreifache Hormonmenge für die positive Reaktion erforderlich.

Um weiter zu prüfen, ob auch mit stofflichen Einflüssen der Geschwulst auf die Hormonwirkung zu rechnen ist, habe ich aus dem wässerigen Extrakt von Sarkombrei durch Adsorption an Benzoesäure und weitere Reinigung durch Acetonfällung eine Proteinfraction gewonnen, die, da die gleichen Extraktions- und Reinigungsmethoden verwendet wurden wie bei der Herstellung der gonadotropen Hormone, diese und ähnlich gebaute Proteinkörper enthalten mußte. Selbst hochkonzentrierte Fractionen dieser Art erwiesen sich nicht nur als nicht gonadotrop, sondern vermochten sogar bei gleichzeitiger Applikation mit Prolan dessen Wirkung weit herabzusetzen (Tabelle 7).

<sup>50</sup> Mc Euen, H. Selye u. D. L. Thomson: Brit. J. exper. Path. **15**, 221 (1934).

Tabelle 7. Hemmung der gonadotropen Wirkung von Vorderlappenhormon durch ein Benzoessäureadsorbat aus Sarkombrei (100 Stunden Reaktion). Hormontrockenpulver = 20 RE in 1 mg.

Harmonlösung in NaCl 0,9 % . . . . .	6 mal 0,4	++
	0,6	+++
Dass. + Adsorbat in NaCl 0,9 % . . . . .	0,8	—
	1,0	+
	1,2	++
	1,5	+++

Eine Ruhigstellung der Hypophyse durch etwa von der Geschwulst gebildetes gonadotropes oder östrogenes Hormon kommt also nicht in Frage, zumal sich auch in weiteren Extraktionsversuchen aus Jensen-Sarkom keines der beiden Hormone in auch nur im entferntesten in Betracht kommenden Mengen gewinnen ließ. Die oben erwähnte, von anderen Autoren<sup>50</sup> beobachtete depressive Beeinflussung der Hypophysenfunktion selbst muß also auf andere Zellprodukte zurückgeführt werden, wofür von ihnen auch Beweisgründe angegeben werden.

#### V.

Um die Frage zu prüfen, ob etwa andere Hormone der Kastratenhypophyse für die beobachtete Wirkung verantwortlich zu machen sind, habe ich ihren Gehalt an thyreotropem Hormon durch Testierung an juvenilen Meerschweinchen bestimmt und keinen nennenswerten Mehrgehalt feststellen können. Die Schilddrüsen der Empfängertiere zeigten weder histologisch noch gewichtsmäßig eine verschiedene Reaktion. Die beobachtete Wirkung der Kastration auf die Geschwulstentwicklung läßt sich auch nicht auf einen Mangel an Wachstumshormon in der Kastratenhypophyse zurückführen, denn bei Bestimmung der Gewichtskurven von 40 normalen und kastrierten Ratten ergab sich für die Kastraten ein sogar etwas steilerer Verlauf. Die Beziehungen zu den Sexualhormonen stehen durchaus im Vordergrund.

#### VI.

Da es sich hier, wie bei den früheren gemeinsamen Untersuchungen mit Reiss<sup>3</sup> um die Wirkung eines Hypophysenvorderlappenhormons trotz Fehlens der Keimdrüsen handelt, bleibt der zunächst abwegig erscheinende Gedanke an eine Wirkung auf die Geschwulstzelle selbst. Das bedeutet scheinbar einen Bruch mit der Vorstellung, daß nur ein ganz bestimmtes Gewebe spezifisch auf ein Hormon zu reagieren vermag. Wir wissen aber bereits, daß das gonadotrope Hormon auf die weibliche und männliche Keimdrüsenzelle trotz ihrer strukturellen Verschiedenheit wirkt. Wenn es sich bei der Geschwulst auch nicht um Keimzellen oder embryonale Zellen handelt, die ja gerade durch die Fähigkeit zu geordnetem Wachstum gekennzeichnet sind, so ist doch beiden Zellarten der geringe Differenzierungsgrad gemeinsam.

Einen wichtigen Befund, der für die direkte Wirkung des Prolans auf eine undifferenzierte Zelle spricht und eine Nachprüfung verdient, haben Ludwig und von Ries<sup>51</sup> vor kurzem bei ihren Untersuchungen über die Beeinflussung der Entwicklung des Seeigeleies durch Prolan an der Zoologischen Station in Neapel erhoben. Sie fanden, daß bereits geringe Mengen Prolan die Entwicklung von Seeigeleiern geradezu spezifisch hemmen und stören. Gleiche, nahezu vollständige Wachstumshemmung zeigte sich bei analogen Versuchen der gleichen Autoren an Weizen und an Kulturen von Krebszellen. Lendle<sup>52</sup> konnte an der gleichen Stelle ebenfalls eine Hemmung der Entwicklung befruchteter Seeigeleier durch Hypophysentrockenpulver beobachten, hält die Wirkung aber für unspezifisch. Weiter ist an die Befunde von Wermel, Portugalow und Ignatjewa<sup>53, 54</sup> zu denken, die bei der Untersuchung der Kernplasmarelationen eine starke „differenzierende Wirkung“ des Prolans feststellten.

Nach diesen Untersuchungen muß an eine direkte und vielleicht elektive Wirkung dieses gonadotropen Hormons auf undifferenzierte Zellen gedacht werden, denn der Stoffwechsel ausgereifter Organzellen wird durch die vorliegende Änderung des Inkretmilieus nicht derart verändert.

Diese Beziehungen werden noch klarer, wenn wir daran denken, daß Prolan aus dem Schwangerenharn bei längerer Applikation oder bei Verwendung höherer Dosen auch an den Keimdrüsen schwere Schädigungen verursacht. Da ferner vor allem durch Siebke<sup>33</sup> bekannt ist, daß Geschwulstzellen in einigen Fällen mit Sicherheit genau so in der Lage sind, gonadotropes Hormon zu bilden wie ein Chorionepithelium, normales Plazentagewebe oder die Hypophyse selbst, muß die Vorstellung fallen, daß die Fähigkeit zur Bildung gonadotroper Hormone nur einem spezifischen Gewebe zukommt; wir finden sie in den verschiedensten Zellen, sofern nicht die abgeschlossene Differenzierung eine Pluripotenz ausschließt. Hormone sind daher weder nach ihrer Herkunft noch nach ihrer Wirkung so spezifisch, wie es zunächst den Anschein hatte. Der besonders von Fischer-Wasels<sup>55</sup> erhobene Einwand, es sei ein wesentliches Kennzeichen der Hormone, nur auf eine bestimmte Zellart spezifisch zu wirken, steht unabhängig von diesen Überlegungen im Widerspruch zu zahlreichen gesicherten Erfahrungen der Endokrinologie, wie besonders das Beispiel des Schilddrüsenhormons zeigt.

## VII.

Bei weiteren anschließenden Versuchen, durch parenterale Zufuhr eines hochgereinigten (in 1 mg 20 Ratteneinheiten) gonadotropen Hormons aus Schwangerenharn auf das Geschwulstwachstum einzuwirken, ergab sich die interessante Feststellung, daß die Wirkung im Vergleich zu weniger gereinigten Extrakten aus Schwangerenharn oder Rinderhypophysen nur

<sup>51</sup> Ludwig, Fritz u. J. v. Ries: Schweiz. med. Wschr. **1**, 5 (1935). —  
<sup>52</sup> Lendle, L.: Arch. f. exper. Path. **161**, 523 (1931). — <sup>53</sup> Wermel, E. u. Portugalow: Z. f. Zellf. **20**, 36 (1933). — <sup>54</sup> Wermel, E. u. Ignatjewa: Ebenda **20** (1934). — <sup>55</sup> Fischer-Wasels: Wege zur Verhütung der Entstehung und Ausbreitung der Krebskrankheit. Berlin, Verlag Julius Springer, 1934.

gering war. Bei der oft festgestellten offensichtlichen Uneinheitlichkeit<sup>56</sup> der gonadotropen Hormone, die uns je nach dem verwendeten Ausgangsmaterial gänzlich verschiedene Wirkungen zeigen, sind zur Entscheidung der Frage, welcher Fraktion die beobachtete Wirkung zukommt, weitere Untersuchungen notwendig.

### VIII.

Die vorliegende Arbeit erhebt keinen Anspruch, neuartige Zusammenhänge aufgedeckt zu haben, sondern will lediglich das Bestehen bestimmter wechselseitiger Beziehungen zwischen Geschwulst und humoralen Regulationen zahlenmäßig nachweisen. Damit mag auch der alte Befund, daß sich die Entwicklung des Mammacarcinoms bei Mäusen durch vorherige Kastration oft verhindern läßt, eine gewisse Aufklärung finden. Borst<sup>57</sup> bezeichnet ihn als eines der wenigen, wenn nicht das einzige positive Ergebnis auf dem Gebiet einer möglichen Krebstherapie.

Für die Herstellung und Beurteilung eines großen Teiles der histologischen Präparate habe ich Herrn Prof. Krauspe (jetzt in Königsberg) zu danken.

#### Zusammenfassung.

1. Nach der Kastration steigt bei jungen weiblichen Ratten der Gehalt der Hypophyse an gonadotropem Hormon in 4 Monaten auf das 15–20fache an, um nach dem 7. Monat wieder abzusinken. Die thyreotrope Wirkung dieser Hypophysen zeigte sich nicht wesentlich verändert.

2. Bei maximal gesteigerter Inkretion der Kastratenhypophyse ist die Entwicklung und das Wachstum von Impfgeschwülsten gehemmt. Der Nachweis erfolgte neben makroskopischer Beobachtung durch histologische Untersuchung und Messung des Gewebsstoffwechsels.

3. Der „Sauerstoffverbrauch“ dieser Tumoren ist nach anfänglicher Steigerung in zahlreichen Fällen weit, unter Umständen bis zum Nullwert, herabgesetzt.

4. Tumoren, die nicht mehr im Besitz des Atmungsvermögens sind, sind nicht mehr verimpfbar.

5. Zwischen Hypophyse und Geschwulst werden Wechselbeziehungen nachgewiesen.

6. Da die beobachteten Einflüsse vom Vorhandensein der Keimdrüsen unabhängig sind, muß eine direkte Wirkung des Hormons auf die Geschwulstzelle selbst angenommen werden.

7. Die Möglichkeit einer elektiven Wirkung gonadotroper Hormone auf undifferenzierte Zellen wird erörtert.

8. Die Geschwulst steht unter dem Einfluß humoraler Regulationen und vermag auch ihrerseits auf Inkretdrüsen zu wirken.

<sup>56</sup> Tage Kemp u. H. Okkels: Endokrinologie. Leipzig 1935. — <sup>57</sup> Borst: Münch. med. Wschr. 1931, S. 41.