

E 232/28

Die Wirkung von E-Vitamin auf die Hypertrophie des Uterus (Inkretion und Avitaminose.) XII. Mitteilung

Von

F. Verzár

Mit 1 Textabbildung

Sonderabdruck aus
**Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie
des Menschen und der Tiere**
227. Band. 4. Heft



Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin

1931

Pflügers
Arch.

In „Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere“ können alle solche Forschungsergebnisse veröffentlicht werden, welche die Physiologie in ihrem weitesten Sinn als die Lehre von den Lebenserscheinungen zu fördern geeignet sind. Entsprechend den drei Hauptarten der methodischen Behandlung physiologischer Fragen wird die Herausgabe der Beiträge durch die drei unterzeichneten Herausgeber besorgt.

Das Archiv erscheint zwanglos, in einzeln berechneten Heften.

Beiträge mit vorwiegend chemischer Fragestellung und Methodik (insbesondere auch Arbeiten über Stoffwechsel, Verdauung, Fermente, Vitamine und Inkrete) sind an *E. Abderhalden, Halle a. S., Physiologisches Institut,*

Beiträge mit vorwiegend physikalischer, operativer oder rein beobachtender Methodik an

A. Bethe, Frankfurt a. M.-Süd, Theodor-Stern-Haus, Weigertstraße 3,

Beiträge mit vorwiegend physikalischer oder physikalisch-chemischer Fragestellung und Methodik an

R. Höber, Kiel, Physiologisches Institut
zu richten.

Die von den Herausgebern angenommenen Arbeiten gelangen, mit dem Datum des Einganges versehen, so schnell wie irgend möglich zur Veröffentlichung, und zwar in der Reihenfolge des Einganges. Ausnahmen von dieser Reihenfolge können bei längeren Arbeiten, bei solchen mit technisch schwierigen Abbildungen und bei verzögerter Erledigung der Korrekturen durch den Verfasser eintreten. Die erforderlichen Abbildungen werden im allgemeinen ohne Kosten für den Verfasser beigegeben.

Arbeiten, welche einen Vermerk des Autors „Kurze Mitteilung“ tragen, werden sobald als möglich außerhalb der Reihenfolge des Einganges abgedruckt. Ihr Umfang darf 4 Druckseiten nicht überschreiten; die Beigabe von Abbildungen ist nur in Ausnahmefällen angängig. Ein Honorar wird dafür nicht gezahlt.

Das Honorar beträgt RM 40.— für den 16seitigen Druckbogen. An Sonderdrucken werden den Herren Mitarbeitern von jeder Arbeit im Umfange von nicht mehr als 24 Druckseiten bis 100 Exemplare, von größeren Arbeiten bis zu 60 Exemplare kostenlos geliefert. Doch bittet die Verlagsbuchhandlung, nur die zur tatsächlichen Verwendung benötigten Exemplare zu bestellen. Über die Freixemplarzah hinaus bestellte Exemplare werden berechnet. Die Herren Mitarbeiter werden jedoch in ihrem eigenen Interesse dringend ersucht, die Kosten vorher vom Verlage zu erfragen.

Die Herausgeber:

Abderhalden. Bethe. Höber.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24

Fernsprecher: Sammel-Nrn. Kurfürst 6050 u. 6326

Gekürzte Aufnahmebedingungen*)

1. Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Sie darf noch nicht — ganz oder teilweise — in einer der vier Weltsprachen veröffentlicht sein. Bloße Bestätigungen bereits anerkannter Befunde können höchstens in kürzester Form Aufnahme finden. Vorläufige Mitteilungen sind unerwünscht. Polemiken sind auf Richtigstellung des Tatbestandes zu beschränken. Aufsätze rein spekulativen Inhalts werden nur ausnahmsweise dann aufgenommen, wenn sie geeignet sind, die Experimentalforschung anzuregen.

2. Die Darstellung muß kurz und in fehlerfreiem Deutsch gehalten sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Es genügt in der Regel, wenn durch wenige Sätze die behandelte Fragestellung klargestellt und durch einige Literaturnachweise der Anschluß an frühere Untersuchungen hergestellt wird. Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methode nur dann Wert, wenn die Methodik wesentlich Neues enthält.

3. Mit der Beigabe von Abbildungen ist so sparsam wie möglich zu verfahren. Nach Möglichkeit sollten sich die Vorlagen, die in reproduktionsfähigem Zustand einzuliefern sind, für Strichätzung eignen. Die Vorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern. Die Unterschriften zu den Abbildungen sind nicht auf den Vorlagen anzubringen, sondern dem Text auf besonderen Blättern beizufügen.

4. Jeder Arbeit ist am Schluß eine kurze Zusammenfassung der wesentlichsten Ergebnisse anzufügen. Sie soll den Raum einer Druckseite im allgemeinen nicht überschreiten.

5. Bei der Einsendung des Manuskriptes ist vom Autor anzugeben, ob der Inhalt der Arbeit schon an anderer Stelle mitgeteilt oder ob das Manuskript bereits einer anderen Zeitschrift zum Abdruck angeboten wurde. Fehlt die Erklärung, so geht dem Autor ein Fragebogen zu.

6. Literaturangaben sind bei Zeitschriftenaufsätzen ohne Titel, aber mit Angabe von Band, Seite und Jahreszahl, bei Büchern mit Titel, Verlagsort und Jahreszahl anzugeben.

7. Methodisches, Nebensächliches und Protokolle sind vom Autor für Kleindruck anzumerken.

8. Doppeltitel von Arbeiten, insbesondere solche, bei denen im Obertitel ein anderer Autorname genannt ist als im Untertitel, sind aus bibliographischen Gründen tunlichst zu vermeiden.

9. Das Institut, aus dem die Arbeit hervorgegangen ist, ist über dem Titel anzugeben.

Die Herausgeber:

Abderhalden.

Bethe.

Höber.

*) Ungekürzt abgedruckt in diesem Archiv Bd. 221, S. VII.

(Aus dem Physiologischen und allg. pathologischen Institut der Universität in Debrecen.)

Die Wirkung von E-Vitamin auf die Hypertrophie des Uterus. (Inkretion und Avitaminose.)

XII. Mitteilung.

Von

F. Verzár.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 1. März 1931.)

Vitamin E oder, wie es auch bezeichnet wird, das Fertilitätsvitamin, ist, wie seit seiner Entdeckung durch *Evans*¹ bekannt, für Ratten unentbehrlich, damit sie sich normal vermehren. Fehlt diese Substanz in der Nahrung, so wird weder das Wachstum, noch der Ernährungszustand, noch irgendwelche andere Funktion der Tiere gehemmt. Es tritt auch Konzeption ein. Die Frucht wird jedoch nicht ausgetragen. Der Embryo stirbt etwa in der Mitte der Trächtigkeit ab und wird nun wieder resorbiert. Das äußert sich auch an der Gewichtskurve der Tiere, welche mit der beginnenden Trächtigkeit in charakteristischer Weise ansteigt und dann, wenn der Embryo abstirbt und resorbiert wird, wieder abnimmt.

Es ist bisher nicht geklärt, ob die Ursache für dieses Absterben des Embryos darin zu suchen ist, daß etwas den E-vitaminfreien Diäten mangelt, was zur Entwicklung des Embryos unbedingt nötig ist, oder ob eine Funktion des Muttertieres leidet, welche es zum Austragen der Schwangerschaft unfähig macht.

Ausgehend von dem Gedanken, den wir bereits in mehreren Arbeiten verfolgt haben, daß zwischen der Wirkung von Inkreten und Vitaminen ein innerer Zusammenhang besteht², haben wir uns die Frage gestellt, ob nicht die Ursache für die Unterbrechung der Schwangerschaft in einer inkretorischen Störung des Muttertieres zu suchen sei.

Wir haben³ die Aufmerksamkeit darauf geleitet, daß die Sterilität der ohne E-Vitamin ernährten Tiere sich nicht so entwickelt, daß plötz-

¹ *Evans and Burr*, The antisterility Vitamine. Fat soluble E. Berkeley 1927.

² *Verzár u. Mitarbeiter*, Pflügers Arch. **206**, 659; **214**, 421 — Biochem. Z. **192**, 370; **205**, 434 usw.

³ *F. Verzár*, Magy. orv. Arch. **1931**.

lich Resorption der Embryonen eintritt, sondern, daß zuerst die Tiere die Aufzucht der Jungen verweigern, dann Totgeburten und Aborte folgen und erst schließlich die Resorptionssterilität erscheint. So hatten in unserer Zucht 19 normal gefütterte Rattenweibchen 100 Trächtigkeiten (durchschnittlich 5,3 pro Tier), wovon 47% von den Müttern aufgezogen wurden. Ohne E-Vitamin ernährte 19 Mütter hatten 85 Trächtigkeiten (4,4 pro Tier), und haben davon nur 13%, und zwar ausschließlich den 1. Wurf aufgezogen. Die 2. Generation, 13 E-frei ernährte Muttertiere, hatte zwar immer noch 37 Trächtigkeiten und darunter noch 20 Würfe, die lebend geboren wurden. Diese Tiere haben jedoch in keinem Falle (0%) die Aufzucht ihrer Jungen versucht, trotz sonst normaler Gesundheit. Auch Milchsekretion war vorhanden. Wesentlich erscheint mir deshalb, daß sich zuerst im Verhalten des Muttertieres Änderungen zeigen, die also darauf folgern lassen, daß wir es hier evtl. mit Inkretionsstörungen zu tun haben, die einesteils zum Verschwinden des Muttergefühles (Aufzuchtsfähigkeit), andererseits später zur Unfähigkeit des Austragens der Feten führt.

Man könnte daran denken, daß E-Vitamin zum Aufbau eines Sexualhormons nötig ist. Wenn es fehlt, dann könnten solche inkretorische Störungen auftreten, daß die Schwangerschaft unterbrochen wird. Wenn diese Annahme richtig ist, so kann erwartet werden, daß E-Vitamin enthaltende Extrakte ähnlich wie Sexualhormone wirken. Von diesem Gedanken ausgehend, hat in unserem Institut *Szarka*¹ untersucht, ob Injektionen von E-vitamin enthaltenden Extrakten bei infantilen Ratten Oestrus auslösen, also etwa so wirken, wie das Ovarialhormon. Seine Untersuchungen haben tatsächlich zu dem Resultat geführt, daß durch E-Vitamin der Oestrus ausgelöst werden kann.

Es sollte nun weiter untersucht werden, ob außer dem Oestrus auch eine tatsächliche Hypertrophie des Genitales sich nachweisen läßt. Über diese Untersuchungen wird im folgenden berichtet².

Versuche.

Zu den vorliegenden Versuchen sind 127 normale und 16 kastrierte weibliche, infantile Ratten benutzt worden. Sämtliche Tiere stammen aus der Zucht des Institutes und befanden sich im selben Raume unter sorgfältig kontrollierten gleichen Verhältnissen. Die Tiere waren gut ernährt, gesund und lebhaft. Parallel mit diesen 143 Versuchstieren wurden ebenso viele Kontrolltiere gehalten, die dasselbe Alter hatten und mit den entsprechenden Versuchstieren zugleich untersucht wurden.

¹ *Szarka, A.* Pflügers Arch. **223**, 657 (1929).

² *F. Verzár*, Eine vorläufige Mitteilung dieser damals bereits vollständig abgeschlossenen Untersuchungen fand in den Mitt. d. wiss. St. Tisza-Gesellschaft am 30. V. 1930 statt (Bd. 3, H. 4).

Für jeden Versuch haben wir gleich alte Tiere ausgewählt und bestimmten das Gewicht am Anfang und am Ende des Versuches. Starb das Versuchstier, dann wurde immer auch das entsprechende Kontrolltier getötet, sezirt und das Genitale verglichen. Wurde eine Hypertrophie gefunden, dann haben wir das Präparat in Formalin aufbewahrt und wiederholt demonstriert, dann auch photographiert und zum Teil histologisch aufgearbeitet.

Die Ernährung der Tiere war die gewöhnliche Normaldiät für Ratten: Brot, Milch, Mais, Hafer, Weizen, gelbe Rüben, Kartoffeln.

Die Herstellung von E-Vitamin in möglichst konzentrierter Form geschah nach der von *Evans* und *Burr*¹ angegebenen Methode: Weizenembryo wird mit Äther extrahiert, das Öl wird mit alkoholischer Kalilauge verseift und wieder mit Äther 5mal extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, der Äther abdestilliert und die unverseifbare Fraktion bei 70° im Vakuum eingengt. Dieses Extrakt enthält viel Sitosterin. Er wird deshalb in der 10fachen Menge Pentan gelöst und der unlösliche Rest so lange mit Pentan gewaschen, bis er ganz weiß ist. Auch aus dieser Pentanlösung setzt sich noch im Eiskasten Sitosterin ab, das abzentrifugiert wird. Das wird öfters wiederholt. Schließlich wird das Pentan abdestilliert. Es bleibt ein rötlichgelbes Öl, das neben der wirksamen Substanz immer auch noch Sitosterin enthält. Dieses relativ sitosterinfreie Öl wird zur Injektion benützt. Es entsprach etwa der 800fachen Menge Weizenembryo. Es wurden verschiedene Extrakte gemacht, die wahrscheinlich nicht gleichmäßig wirksam waren².

Zur Injektion wurde die Substanz erwärmt, sie wird dann dünnflüssig und kann leicht injiziert werden. In den ersten Versuchen haben wir die Substanz dreifach mit physiol. NaCl verdünnt injiziert. Die Dosierung war verschieden. Teilweise wurde die Substanz subcutan gegeben. Sie erwies sich dabei als sehr schlecht resorbierbar und hat große Lager im subcutanen Bindegewebe gebildet. Dagegen wird sie bei intraperitonealer Injektion gut resorbiert. Diese Methode gab die besten Erfolge.

Zahlreiche Vorversuche, die in dieser Arbeit nicht erwähnt sind, wurden ausgeführt, um die Tiere zum spontanen Fressen der Substanz zu gewöhnen. Sie wurde in Milch emulgiert. Die Tiere nehmen sie jedoch auch so sehr ungern. Größere Mengen lassen sich auf diese Weise nicht einführen. Dagegen gelingt es mit einiger Übung unschwer, die Substanz mittels Magensonde den Ratten mit einer Pravaz-Spritze in den Magen zu injizieren. Wir haben so monatelang täglich bis zu 1 ccm gegeben. Die folgenden Versuchsprotokolle sind nach Art der Dosierung gruppiert.

1. Intraperitoneale Injektion.

Es wurden insgesamt 56 Tiere injiziert. Davon waren positiv 34, negativ und fraglich 22. Von den 22 negativen haben jedoch 19 höch-

¹ *Evans* und *Burr*, l. c.


² Wir sind der István Gözmalom in Debrecen, sowie der Chinoin-Fabrik in Budapest für die Lieferung von Material zu großem Danke verpflichtet. 

Tabelle 1.

Tier Nr.	Körper- gewicht g	Zahl der Injektionen	Injiziert ccm	Wohin	Überlebte Tage	Resultat
274	55	3	0,1	Intraperitoneal	4	+
275	58	3	0,1	„	5	+
330	55	8	0,1	„	20	+
331	55	8	0,1	„	33	+
191	45	1	0,1	„	5	+
192	45	1	0,1	„	5	+
128	43	3	0,1	„	4	+
129	58	3	0,1	„	4	+
130	55	4	0,1	„	5	+
1203	54	1	0,1	„	5	+
1204	37	2	0,1	„	3	+
1153	24	1	0,1	„	3	+
1190	28	1	0,4	„	2	±
1191	28	1	0,4	„	2	±
1192	28	1	0,4	„	2	?
1150	24	1	0,1	„	2	—
1151	24	1	0,1	„	2	—
1152	24	1	0,1	„	2	—
1154	24	1	0,1	„	8	—
1155	24	1	0,1	„	9	—
194	50	2	0,1	„	2	—
195	50	2	0,1	„	2	—
277	45	8	0,2	„	10	?
200	29	2	0,1	„	2	—
201	27	2	0,1	„	3	—
278	45	8	0,2	„	11	+
333	52	3	0,2	„	6	+
170	32	1	0,2	„	2	+
171	34	1	0,2	„	3	+
1205	43	3	0,2	„	6	+
334	52	5	0,2	„	10	—
203	28	1	0,2	„	2	—
204	30	1	0,2	„	2	—
134	45	2	0,2	„	2	—
135	35	2	0,2	„	2	—
136	30	2	0,2	„	2	—
179	35	1	0,2	„	1	—
180	33	1	0,2	„	3	—

* Zuerst von III/3—III/31 jeden 2. Tag 0,1 g subcutan, dann intraperitoneal.

stens 1—2 evtl. 3 Tage die Injektionen überlebt. Hier war also keine Zeit zur Ausbildung der Hypertrophie vorhanden. Die Extrakte sind giftig, und fast alle Tiere gehen ein. Eine Hypertrophie kann sich selbstverständlich nur dann entwickeln, wenn die Tiere lange genug gelebt haben. Nur ein Tier zeigte trotz 10tägigem Überleben keine Hypertrophie. Das ist eigentlich der einzige Versager gegenüber 34 posi-

tiven Fällen, in welchen die Injektionen länger als 3 Tage überlebt wurden.

Auch 2 Kontrollversuche, in welchen anstatt des Extraktes Olivenöl intraperitoneal gegeben und die Tiere am 5. Tage getötet wurden, verliefen negativ. Es gab einzelne Versuche, in denen schon nach 2- oder 3tägigem Überleben eine Hypertrophie gesehen wurde. Wirksam war schon 0,1 ccm, an 3 nacheinander folgenden Tagen injiziert. Wir hatten aber auch Fälle, in welchen 0,2 ccm einmal injiziert, bereits eine Hypertrophie bewirkten. Wir können sagen, daß intraperitoneale Injektionen regelmäßig eine Hypertrophie des Uterus verursachen, wenn die Tiere mehr als 3 Tage überleben, damit die Hypertrophie sich entwickeln kann.

Subcutane Injektionen.

Subcutane Injektionen wurden in 39 Fällen ausgeführt. Davon war das Resultat nur 8mal positiv und 31mal negativ. Statistisch hat

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Tier Nr.	Körper- gewicht g	Zahl der Injektionen	Injiziert ccm	Wohin	Überlebte Tage	Resultat
537	51	3	0,3	Intraperitoneal	3	+
538	51	3	0,3	„	8	+
539	53	3	0,3	„	12	+
1156	30	1	0,3	„	2	—
1157	36	1	0,3	„	2	—
280	58	5	0,4	„	9	+
281	50	2	0,4	„	2	+
122	70	2	0,5	„	5	+
123	60	2	0,5	„	4	+
1200	28	3	0,5	„	5	+
1201	25	2	0,5	„	3	+
1202	25	1	0,5	„	2	+
350	30	1	0,5	„	2	+
351	29	1	0,5	„	2	+
124	65	2	0,5	„	3	±
352	34	1	0,5	„	5	?
176	52	1	0,5	„	4	±
177	47	1	0,5	„	1	—
315	50	28	0,5	per os	28	+
317	100	35	0,5	„ „	35	+
318	100	35	0,5	„ „	35	+
272	70	10	0,5	„ „	23	—
310	75	18	0,5	„ „	18	—
311	90	18	0,5	„ „	18	—
312	95	15	0,5	„ „	15	—
265	90	5	0,5	„ „	5	—
266	95	5	0,5	„ „	5	—
268	65	5	0,1	„ „	5	—
269	63	5	0,1	„ „	5	—

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Tier Nr.	Körper- gewicht g	Zahl der Injektionen	Injiziert ccm	Wohin	Überlebte Tage	Resultat
125	46	4	0,1	subcutan	4	—
126	50	4	0,1	„	4	—
127	38	4	0,1	„	4	—
1170	28	9	0,2	„	13	—
1172	28	9	0,2	„	18	—
131	30	4	-0,5	„	5	—
132	36	4	0,5	„	5	—
133	35	4	0,5	„	5	—

Die negativ verlaufenen weiteren 31 Fälle sind nicht besonders aufgeführt.

dieses Verhältnis nicht viel zu sagen, weil in manchen Fällen die Dosis wahrscheinlich nicht groß genug war, um überhaupt eine Wirkung zu geben. Besonders eine Fraktion schien subcutan gut wirksam zu sein. Später hergestellte Produkte waren unwirksam; vielleicht waren sie subcutan schlechter resorbierbar. Überhaupt führen wir das schlechte Resultat darauf zurück, daß die Substanz augenscheinlich sehr schlecht subcutan resorbiert wird.

Per os-Gaben.

Es ist gelungen auch durch per os verabreichtes E-Vitamin, Hypertrophie des Uterus zu bekommen. Das gelang jedoch nur in 3 Fällen, in welchen die Tiere 28—35 Tage lang täglich 0,5 g mit Magensonde erhielten. Hier war die Hypertrophie sehr deutlich.

In weiteren 10 Versuchen, in welchen die Tiere 5—23 Tage lang gefüttert worden waren, und zum Teil auch nicht täglich, war keine Hypertrophie vorhanden. Diese Fälle sind also nicht als Versager aufzufassen, sondern es handelt sich eben darum, wie lange die Fütterung fortgesetzt wird.

Versuche an kastrierten Tieren.

Parallel zu den Tieren der vorigen Versuchsreihe wurden Versuche an kastrierten Tieren ausgeführt. Die hierzu verwendeten Tiere wurden im Alter von 4 Wochen kastriert. Die Versuche begannen 7 Monate später.

Subcutane Injektionen hatten bei 8 kastrierten Weibchen keine Hypertrophie zur Folge. Nachdem aber die subcutanen Injektionen auch bei normalen Tieren nur etwa in $\frac{1}{5}$ der Fälle positive Wirkung hatten, so sagt diese Zahl wenig aus.

Wir machten deshalb eine weitere Versuchsreihe mit Fütterung per os. Parallel mit der oben erwähnten Versuchsreihe an normalen, per os

gefütterten Tieren erhielten 8 kastrierte Weibchen täglich 1 ccm E-Vitamin enthaltende Extrakt per os und wurden am 6., 8., 14., 15., 20., 55. und 83. Tage getötet. Parallel mit allen diesen Tieren wurde gleichzeitig ein ebenso altes, unbehandeltes Tier getötet. Das 20 Tage lang behandelte Tier zeigte eine Hypertrophie des Uterus. Bei der Sektion stellte sich jedoch heraus, daß ein Ovarium vorhanden war, daß es also versehentlich nur halbseitig kastriert war. Dieses Tier gehört also unter die normalen Tiere. Außer diesem hat noch ein 55 Tage lang gefüttertes Tier eine undeutliche, geringe Vergrößerung gegenüber seinem Kontrolltier gezeigt, die an sich nicht beweisend war. Dagegen zeigten die beiden, 82 Tage lang täglich gefütterten Tiere sicher keine Spur von Hypertrophie. Es ist nicht verwunderlich, daß die nur 6—15 Tage behandelten Tiere keine Hypertrophie zeigten.

Besprechung der Versuche.

Demnach ist es regelmäßig gelungen, mittels intraperitonealer Injektion bei infantilen Ratten eine Hypertrophie des Uterus zu verursachen, falls die Tiere mehr als 3 Tage die Injektion überlebten. 34 positiven Versuchen steht nur 1 Versager gegenüber.

Bei per os-Fütterung fanden wir in 3 Fällen, in welchen die Fütterung 28—35 Tage gedauert hatte, ebenfalls ausgesprochene Hypertrophie. Dagegen keine, wenn die Fütterung kürzer war.

Bei subcutaner Injektion zeigte sich nur in $\frac{1}{5}$ der Fälle eine Hypertrophie, aber einerseits sterben die Tiere häufig, noch ehe es zur Ausbildung einer Hypertrophie kommen kann, und andererseits ist die Substanz sehr schlecht resorbierbar.

In der Abb. 1 (S. 506) ist als Beispiel ein Fall wiedergegeben, der die Wirkung von intraperitonealen Injektionen zeigt. Neben dem eigentlichen Versuchstier, links, sieht man rechts das gleichzeitig getötete Kontrolltier. Es handelt sich um ein in der Tabelle erwähntes Tier, (Nr. 538), welches 3 mal 0,3 ccm Extrakt intraperitoneal erhielt und 8 Tage überlebte. Nr. 1071 ist das gleich alte, unbehandelte Kontrolltier.

Die Hypertrophie kann nur bei genügend langem Überleben beobachtet werden. Bei per os-Gaben mußte 4 Wochen lang täglich 0,5 g gegeben werden, um ein Resultat zu bekommen. Leider sind die Extrakte selbst toxisch, deshalb begegnen die Versuche mit subcutaner und intraperitonealer Injektion großen Schwierigkeiten. Es gelingt dabei nicht, die Tiere längere Zeit am Leben zu erhalten. Es ist selbstverständlich, daß eine Hypertrophie sich nur dann entwickeln kann, wenn dafür genügend lange Zeit zur Verfügung steht. Es ist zu hoffen, daß bei weiterer Reinigung und Konzentrierung der Substanz es gelingen wird, wirksame, gut resorbierbare, dabei aber nicht toxische Extrakte herzustellen. Solche haben uns bisher nicht zur Verfügung gestanden.

Bei einer Reihe von Tieren wurde auch eine histologische Untersuchung der Ovarien und Uteri durchgeführt. Die Erscheinungen an den Ovarien waren wenig auffallend. Die Uterushypertrophie ist stets deutlich ausgeprägt. An den Ovarien war niemals ausgesprochene Corpus luteum-Bildung zu sehen, wohl aber zahlreiche reife Follikel.

Eine Hypertrophie des Uterus kann durch Ovarial- oder Hypophysenvorderlappen-Hormone bedingt sein. Es fragt sich, ob die hier beobachtete Hypertrophie dem einen oder anderen Typus entspricht. Zur Differenzierung kann man benützen, daß Ovarialextrakte auch bei kastrierten, Hypophysenvorderlappenextrakte dagegen nur bei normalen infantilen Tieren Hypertrophie des Uterus verursachen. Wir wählen

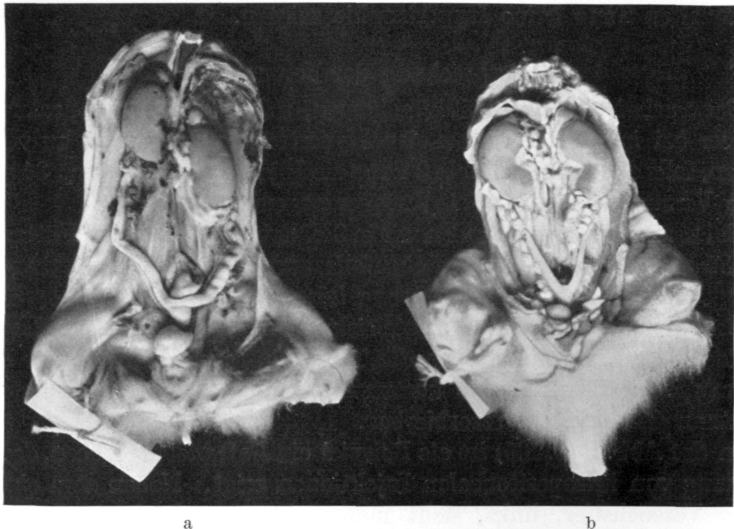


Abb. 1 a und b. a Genitale von Tier Nr. 538 mit Vitamin E intraperitoneal behandelt.
b Normales Kontrolltier Nr. 1071.

dieses sichere Differenzierungsmittel aus und gehen nicht weiter auf die noch in Diskussion stehenden anderen Erscheinungen ein, welche die Hypertrophie begleiten und für die ein- oder andersartige Wirkung für charakteristisch gehalten werden. Schon *Szarka*¹ hatte in unserem Institut die Beobachtung gemacht, und wir fanden es wieder —, daß E-Vitamin enthaltende Extrakte bei kastrierten Tieren keinen Oestrus hervorrufen im Gegensatz zu normalen, infantilen Tieren. In unseren Versuchen hat sich nun gezeigt, daß auch in keinem Fall an kastrierten Tieren eine Hypertrophie zu beobachten ist. Auch dann nicht, wenn die Fütterung so lange dauert, daß bei normalen Tieren sicherlich

¹ *Szarka*, l. c.

bedeutende Wirkungen bereits vorhanden wären. Damit also die Hypertrophie zustande kommt, ist es nötig, daß Ovarien vorhanden sind. Die Wirkung von E-Vitamin ist also ähnlich dem Hormon des Hypophysenvorderlappens, das gleichfalls auf diese Weise wirkt. Wir haben schon früher darauf hingewiesen, daß nach den Angaben von *Evans* gerade die Hypophyse sehr reich an E-Vitamin ist. So liegt der Gedanke nahe, im E-Vitamin eine Substanz zu sehen, die mit der Bildung des Hypophysenvorderlappen-Hormons, welches Uterushypertrophie verursacht, eng verbunden ist. Möglicherweise haben wir es hier mit der Grundsubstanz dieses Hormons zu tun.

Der Gedanke, daß E-Vitamin etwas mit den Sexualhormonen Gemeinsames hat, ist auch sonst schon aufgetaucht. *Dingemanse*¹ machte auch, wie wir nachträglich sehen, Injektionen mit E-Vitamin enthaltendem Öl und fand dabei das Auftreten von Oestrus bei Mäusen. Also dasselbe Resultat wie zur gleichen Zeit in unserem Institut *Szarka*.

Ferner hat noch *Adler* und *Böltink*² angegeben, daß durch Fütterung mit Vitamin E in Form des Präparates *Materna* bei Mäusen nach 9 Wochen Dauer — Oestrus auftrete. Nach O.H. trete das schon nach wenigen Tagen ein. Übrigens soll auch *Vigantol* die gleiche Wirkung haben.

Die Beobachtung, daß Extrakte aus Pflanzen Wirkungen wie O.H. haben, ist wohl zum erstenmal von *Dohrn*, *Faure*, *Poll* und *Blutevogel*³ gemacht worden, die aus Blüten, Samen, Kartoffelknollen, Petersilienwurzeln, Hefe usw. Extrakte herstellten, welche bei der kastrierten Maus dieselben Erscheinungen machten, wie das weibliche Sexualhormon (1926). Unabhängig von ihnen haben dieselbe Entdeckung auch *Loewe* und *Sporr*⁴ gemacht. Sie ist ferner bestätigt von *Fellner*⁵ und *Dingemanse*⁶ mit *Laqueur*.

Es scheint jedoch, daß die von *Dohrn* und Mitarbeitern beschriebenen Tokokinine nicht identisch sind mit den von uns untersuchten Extrakten, denn sie sollen auch bei kastrierten Tieren wirken, während unsere dies nicht tun. Es entsprechen also jene mehr dem O.H., während die E-Vitamin enthaltenden Extrakte Vorderlappenwirkung haben.

Auf eine andere Weise hat *Bisceglie*⁷ abgeleitet, daß zwischen E-Vitamin und dem O.H. ein Zusammenhang bestehen muß. Im Gegen-

¹ *E. Dingemannse*, Arch. néerl. Physiol. **14**, 268 (1929).

² *Adler* u. *Böltink*, Mschr. Geburtsh. **1928**, **1929**.

³ *Dohrn* usw., Med. Klin. **1926**, Nr 37.

⁴ *Loewe* u. *Sporr*, zit. nach *Vogt*.

⁵ *O. Fellner*, Med. Klin. **1926**, 49.

⁶ *Dingemanse* u. *Laqueur*, Arch. néerl. Physiol. **14**, 271 (1929).

⁷ *V. Bisceglie*, Boll. Soc. med.-chir. Modena **28**, H. 1, 41—60 (1927) — Ber. Physiol. **43**, 664 (1928) — Arch. di Sci. biol. **11**, 194 (1928) — Ber. Physiol. **47**, 749 (1929) — Riv. Pat. sper. **4**, 119—130 (1929) — Ber. Physiol. **53**, 507 (1930).

satz zu *Evans* findet er bei Mangel an E-Vitamin bei Ratten Degenerationerscheinungen in den Ovarien, Verschwinden der reifen Follikel und Verminderung des Heranreifens der Primärfollikel. Daneben findet er auch eine Hypertrophie der Schilddrüse, der Nebenniere, vielleicht auch der Hypophyse, welche sekundär von den Ovarienveränderungen aus bedingt sein sollen. Wichtiger aber ist die Angabe von *Bisceglie*, daß mittels Follikelhormon, das diesen E-frei ernährten Tieren injiziert wird, die Fortpflanzungsfähigkeit bestehen bleibe und reife Follikel und Corpus luteum sich bilden würden.

Wenn sich dieser Befund bestätigt, so läßt sich aus ihm trotzdem noch nicht schließen, daß Vitamin E mit O.H. identisch sei bzw. nahe Beziehungen dazu hat, denn falls Vitamin E unserer Annahme entsprechend eher mit dem Hypophysenvorderlappenhormon enge Beziehungen hat, dann wird natürlich auch O.H. das Vitamin E vertreten können, denn die Funktion der Ovarien wird eben abnehmen, wenn die Inkretion des Hypophysenvorderlappens vermindert ist.

Der Gegensatz zwischen dem Befunde von *Evans* und *Bisceglie* bez. der Follikelreifung in den Ovarien scheint wahrscheinlich dadurch bedingt zu sein, daß in späteren Stadien des E-Vitamin-Mangels auch die von *Bisceglie* beobachteten Veränderungen auftreten. Falls das primäre der Ausfall der Hypophyse ist, dann wird das eben erst ein Endstadium darstellen, und bereits lange vorher sind andere Ausfallserscheinungen vorhanden. Es hat also dann *Evans* recht, wenn er betont, daß man typische E-Avitaminose erhält, ohne daß Degenerationen am Ovarium zu sehen sind. Die Degenerationen dürften einem späteren Stadium entsprechen.

*Vogt*¹ hat darauf hingewiesen, daß zwischen den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Ovarialhormons, des Placentahormons und zwischen Vitamin E zahlreiche Übereinstimmungen bestehen. Das kann insbesondere auf Grund der Angaben von *Dingemannse*² behauptet werden, die ausführt, daß sowohl Vitamin E wie Ovarialhormon in Cerealienöl vorhanden sind. Sie weist ferner darauf hin, daß die Löslichkeit von Vitamin E und O.H. in vielen Beziehungen dieselbe ist. Beide sind in Äther löslich: dagegen Vitamin E unlöslich in Wasser, O.H. gut löslich und Vitamin E gut löslich in Petrol-Äther, O.H. fast unlöslich. Ferner sind beide thermostabil, verhalten sich gleich gegenüber Verseifung, sind widerstandsfähig gegen Sauerstoff, geben keine Reduktion durch Palladiumchlorid, dagegen durch Brom mit Eisessig.

Während, wie erwähnt, E-Vitamin in seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften weitgehende Ähnlichkeit mit O.H. zeigt, besteht mit dem Sexualhormon des Hypophysenvorderlappens kein solcher Par-

¹ *E. Vogt*, Arch. Gynäk. **137**, 207 (1929).

² *Dingemannse*, l. c.

allelismus. Nach der Darstellung von *Biedl*¹ ist letzteres in Alkohol, Aceton, Äther unlöslich, wird durch schwache Säuren extrahiert, durch starke Säuren und Basen sowie Oxydationsmittel zerstört und ist thermolabil, so daß es bereits bei 65° zerstört wird. Proteolytische Enzyme spalten es. Es wird angenommen, daß es ein Pepton mit wirksamer prosthetischer Gruppe ist.

Diese Unterschiede sind so tiefgreifend, daß man keinesfalls annehmen kann, daß E-Vitamin identisch mit Hypophysenvorderlappenhormon ist. Man könnte nur annehmen, daß im E-Vitamin solche Gruppen vorhanden sind, aus welchen dann das ganz andere chemische Eigenschaften zeigende Hypophysenvorderlappenhormon aufgebaut wird.

Die Annahme, daß Mangel an Vitamin E Störungen in der Inkretion des Hypophysenvorderlappens verursacht, läßt sich noch mit dem folgenden stützen: Daraus, daß die Gonaden von beiden Geschlechtern leiden, läßt sich auf eine gemeinsame Ursache folgern und es ist allgemein bekannt, daß der Hypophysenvorderlappen eine weitgehende Wirkung auf die Keimdrüsen beider Geschlechter hat. Nach Hypophysenexstirpation tritt beim männlichen Geschlecht Azoospermie ein, beim weiblichen unterbleibt die Bildung der Corpora lutea, und *Biedl* gibt ferner (S. 673) an: „Exstirpiert man graviden Hunden die Hypophyse, so kommt es zu frühzeitiger Unterbrechung der Schwangerschaft.“

Zusammenfassend können wir also sagen, daß nach unseren Untersuchungen die Injektion bzw. Fütterung von großen Gaben von Vitamin E enthaltenden Extrakten Uterushypertrophie bei infantilen Tieren bewirkt. Dagegen tritt diese nicht auf, wenn die Tiere kastriert sind. Damit ist in guter Übereinstimmung der von uns und anderen gemachte Befund über die Oestrus hervorrufoende Wirkung von E-Vitamin. Auch unsere Beobachtungen über den Verlauf und das Auftreten der Sterilität von E-frei ernährten Tieren, dann die Beobachtungen anderer Autoren über die Ovarialfunktion dieser Tiere weisen in der Richtung, daß hier Zusammenhänge bestehen. Schließlich wird auch darauf aufmerksam gemacht, daß Mangel an E auf Gonaden der beiden Geschlechter wirkt, also eine gemeinsame Ursache zu suchen ist. So kommen wir zu dem Resultat, daß E-Vitamin so wirkt, daß sich folgern läßt, daß es zum Aufbau von Sexualhormon, wahrscheinlich dem Hypophysenvorderlappenhormon, benötigt wird.

Zusammenfassung.

1. Die intraperitoneale Injektion von E-Vitamin enthaltenden Extrakten bewirkt in fast allen Fällen, wenn die Tiere länger als 3 Tage die Injektion überleben, eine Hypertrophie des Uterus von infantilen Ratten.

¹ *Biedl*, im Handbuch über Physiologie und Pathologie 16/1, 11/1, 471 (1930).

2. Subcutane Injektionen waren nur in $\frac{1}{5}$ der Fälle wirksam, was mit der schlechten Resorbierbarkeit der Substanz zusammenhängt.

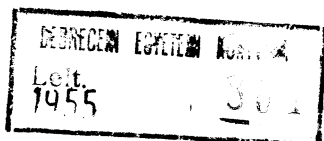
3. Per os gegebenes E-Vitamin in Dosen von 0,5 g pro Tag hat in 3 Fällen ebenfalls Hypertrophie verursacht.

4. Bei kastrierten Tieren kommt keine Hypertrophie zustande.

5. Demnach hat E-Vitamin eine Wirkung, ähnlich dem Hormon des Hypophysenvorderlappens, das auch an infantilen Tieren Hypertrophie des Uterus verursacht, bei kastrierten Tieren jedoch unwirksam ist.

6. Daraus wird auf die Rolle, die das Vitamin E im Stoffwechsel spielt, gefolgert.

Diese Untersuchungen sind mit Unterstützung der Széchényi Gesellschaft ausgeführt, welcher wir für die gewährte Hilfe unseren besten Dank aussprechen.



227. Band.

Inhaltsverzeichnis.4. Heft.
Seite

Wastl, H., und G. Leiner. Beobachtungen über die Blutgase bei Vögeln. I. Mitteilung. (Mit 11 Textabbildungen)	367
Wastl, H., und G. Leiner. Beobachtungen über die Blutgase bei Vögeln. II. Mitteilung. (Mit 15 Textabbildungen)	421
Wastl, H., und G. Leiner. Beobachtungen über die Blutgase bei Vögeln. III. Mitteilung. (Mit 8 Textabbildungen)	460
Matthies, Th. Erschöpfende Muskelarbeit im untrainierten und trainierten Zustande (Selbstversuche)	475
Karlik, L. N., und I. A. Robinson. Zur Frage der Korrelationsbeziehung zwischen Hypophyse und Tuber cinereum. Über die Unentbehrlichkeit der Hypophyse. (Ergebnisse von Experimenten aus den Jahren 1926—1930.) (Mit 7 Textabbildungen)	480
Verzár, F. Die Wirkung von E-Vitamin auf die Hypertrophie des Uterus. (Inkretion und Avitaminose.) XII. Mitteilung. (Mit 1 Textabbildung)	499
Verzár, F., und E. v. Kokas. Die Wirkung des Mangels an E-Vitamin auf das Haar-kleid der Ratten. (Inkretion und Avitaminose.) XIII. Mitteilung. (Mit 1 Textabbildung)	511
v. Hornbostel, E. M. Über Geruchshelligkeit	517

Vor kurzem erschien:

Die sexuellen Zwischenstufen

Von

Richard GoldschmidtDr. phil. nat. et med. h. c., Professor und Direktor am Kaiser Wilhelm-Institut
für Biologie in Berlin-Dahlem

Mit 214 Abbildungen. X, 528 Seiten. 1931. RM 45.—; gebunden RM 46.40

Die modernen Anschauungen über das Problem der Geschlechtsbestimmung sind in entscheidenden Punkten aus dem Studium der sexuellen Zwischenstufen abgeleitet, beginnend mit des Verfassers Entdeckung und Analyse des Phänomens der Intersexualität. Diese Untersuchungen sind nun nach zwanzigjähriger Arbeit abgeschlossen. Dies erschien als der richtige Zeitpunkt, unser ganzes Wissen von den sexuellen Zwischenstufen, von den Würmern bis zum Menschen, monographisch darzustellen und zu zeigen, daß eine einheitliche Betrachtungsweise für die ganze belebte Welt möglich ist. Die vererbungswissenschaftliche Seite des Problems wird dabei auch dem Nichtspezialisten ebenso verständlich wie die entwicklungsphysiologische Seite, und für die Hormonforscher wird die so sehr mißverstandene Stelle der Sexualhormone im Gesamtgeschehen der Geschlechtsbestimmung geklärt.

Selbststerilität und Kreuzungssterilität im Pflanzenreich und Tierreich. Von Dr. **Friedrich Brieger**, Privatdozent an der Universität Berlin. Mit 118 Abbildungen. XI, 395 Seiten. 1930. RM 32.—; gebunden RM 33.80

Das Problem der Zellteilung, physiologisch betrachtet. Von **Alexander Gurwitsch**, Professor der Histologie an der Ersten Universität in Moskau. Unter Mitwirkung von Lydia Gurwitsch. Mit 74 Abbildungen. VIII, 222 Seiten. 1926. RM 16.50

Körper und Keimzellen. Von **Jürgen W. Harms**, Professor an der Universität Tübingen. Zwei Teile. Mit 309, darunter auch farbigen Abbildungen. Erster Teil. X, 516 Seiten. 1926. Zweiter Teil. IV, 508 Seiten. 1926.

Jeder Teil RM 33.—; gebunden RM 34.50

(Beide Teile werden nur zusammen abgegeben.) (Band IX, XI, XXI und XXIII der Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere.)

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN

Pathologie und Klinik

in Einzeldarstellungen

Herausgegeben von

Geheimrat Prof. Dr. **L. Aschoff**-Freiburg i. Br., Prof. Dr. **H. Elias**-Wien, Prof. Dr. **H. Eppinger**-Köln a. Rh., Prof. Dr. **C. Sternberg**-Wien, Hofrat Prof. Dr. **K. F. Wenckebach**-Wien

Soeben erschien Band III:

Die Lebensvorgänge im normalen Knorpel und seine Wucherung bei Akromegalie

Von

Professor Dr. J. Erdheim

a. o. Professor an der Universität Wien

Mit 31 Abbildungen. VII, 160 Seiten. 1931

RM 18.—; gebunden RM 19.60

Inhaltsübersicht: I. Über die Lebensvorgänge im normalen Rippenknorpel: Das Perichondrium und die drei Rindenschichten des Rippenknorpels. — Der Kern des Rippenknorpels. — Knorpelmarkkanäle, Degenerationsherde und Sprünge im Rippenknorpel. — Heilung der Sprünge und asbestartigen Degeneration. — Mechanische Deutung der Vorgänge im Rippenknorpel. — Die Knochen-Knorpel-Grenze. — Zusammenfassung der Lebensvorgänge im normalen Rippenknorpel. — II. Über akromegale Veränderungen des Rippenknorpels: Der Anteil der einzelnen Knorpelschichten an der akromegalen Wucherung. — Einfluß der Akromegalie auf die regressiven Veränderungen des Rippenknorpels. — Heilung der Knorpelsprünge und asbestartigen Degeneration. — Die weiteren Schicksale des Füllknorpels. — Die Wiederaufnahme enchondralen Längenwachstums bei Akromegalie. — Über Knorpelumbau. — Die knöcherne Rippe. — Mechanische Vorkehrungen zur Sicherung der Knochen-Knorpel-Grenze. — Der akromegale Rosenkranz. — Zusammenfassung der akromegalen Veränderungen des Rippenknorpels. — III. Über akromegale Veränderungen des Gelenkknorpels: Über die normalen Gelenkanteile. — Geringgradige akromegale Gelenkknorpelveränderungen. — Höhergradige akromegale Gelenkknorpelveränderungen. — Zusammenfassung der akromegalen Arthritis deformans. — IV. Klinische Auswertung der anatomischen Ergebnisse. Sachverzeichnis.

Früher sind erschienen:

I. Der appendicitische Anfall. Seine Ätiologie und Pathogenese. Von Geheimrat Professor Dr. **Ludwig Aschoff**, Freiburg i. Br. Mit einem kurzen Beitrag über die Lymphgefäßverhältnisse am menschlichen Wurmfortsatz von Dr. H. Seng. Mit 36 Abbildungen. VII, 125 Seiten. 1930. RM 12.40; gebunden RM 14.—

II. Gewebsproliferation und Säurebasengleichgewicht. Von Dr. **Rudolf Bálint** †, o. ö. Universitäts-Professor, Direktor der I. Med. Klinik der Pázmány Péter-Universität in Budapest, und Dr. **Stefan Weiß**, Assistent der I. Med. Klinik, Budapest. Mit einem Vorwort von Baron A. von Korányi, o. ö. Universitäts-Professor, Direktor der III. Med. Klinik, Budapest. Mit 59 Abbildungen. VIII, 209 Seiten. 1930. RM 16.80; gebunden RM 18.40

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN UND WIEN