

Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Frankfurt a.M.

Direktor: Professor Dr. Dr. H. Guthmann

**Quantitative Beeinflussung
der Progesteroneffekte durch
synthetische Tocopherole
(Vitamin E).**

Wirkung auf die Transformation der Uterus-
schleimhaut und die Glykogenwanderung
bei Ratte und Kaninchen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

Vorgelegt von

BERNHARD PEHL

aus Frankfurt a.M.

März 1941

ISBN 978-3-662-26825-4 ISBN 978-3-662-28287-8 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-28287-8

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Johann-Wolfgang-Goethe-Univer-
sität zu Frankfurt am Main.

Referent: Dozent Dr. med. habil. Stähler.

Korreferent: Professor Dr. Dr. H. Guthmann

Dekan: Professor Dr. Dr. H. Guthmann

(Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Frankfurt a. M.
[Direktor: Professor Dr. Dr. H. Guthmann].)

Quantitative Beeinflussung der Progesteroneffekte durch synthetische Tocopherole (Vitamin E).

Wirkung auf die Transformation der Uterusschleimhaut und die Glykogenwanderung bei infantilen Ratten und Kaninchen.

Von

F. Stähler und B. Pehl.

Mit 5 Textabbildungen.

A. Versuche an infantilen Rattenweibchen.

Unsere klinischen und experimentellen Untersuchungen, die die praktische Verwendungsmöglichkeit des E-Vitamins und sein Verhältnis zu den weiblichen Sexualhormonen zum Gegenstand haben^{1, 2}, brachten uns zuletzt an 30 infantilen weiblichen E-arm ernährten Ratten die Erkenntnis, daß wir bei einer Verabreichung von Vitamin E in hohen Dosen 10fache Wirkungssteigerung des Gelbkörperhormons erzielen können. Als Test dienten der prägravide Umbau der Uterusschleimhaut sowie die Glykogenwanderung im Uterus. Auf der Suche nach dem Modus der E-Wirkung konnten an den Hypophysen keinerlei Veränderungen gefunden werden.

In einer neuen Versuchsreihe haben wir folgende Fragen weiter überprüft:

1. Wie wirkt das dl- α -Tocopherolacetat, wenn es nur während der Gelbkörperhormonphase gegeben wird?

2. Kann statt fehlender morphologischer eine funktionelle Änderung der Hypophyse nachgewiesen werden? Etwa vermehrte Ausscheidung von Vorderlappenhormon?

1. Methodik.

Wir verwenden 27 junge, infantile Rattenweibchen mit einem Gewicht um etwa 40 g, die möglichst aus der gleichen Familie stammen. Die Tiere erhalten alle eine E-arme Kost, bestehend aus in Wasser aufgeweichtem Weißbrot. Nach einer 6tägigen Vorbehandlung mit 0,001 mg Follikelhormon als Tagesdosis je Tier (reines Östradialbenzoat; Fabrikpräparat „Progynon“) legen wir eine Pause von 2 Tagen ein, damit die Resorption des in Sesamöl gelösten Follikelhormons auch gewährleistet ist, da Ratten innerhalb 6 Tagen nur etwa 0,2 cem Öl der Injektionen verarbeiten sollen (*Bomskov*³). Vom 9.—13. Tag einschließlich verabreichen wir ihnen dann verschiedene Dosen von Gelbkörperhormon (reines Progesteron; Fabrikpräparat „Proluton“).

Ein Teil der Tiere erhält ferner vom 7. Tag an Vitamin E entweder oral oder intramuskulär in Form des in Sesamöl gelösten dl- α -Tocopherolacetats. Der Ver-

gleich der Sekretionsphasen der mit Vitamin E behandelten Ratten mit den Kontrolltieren läßt uns den Wirkungsgrad des Vitamins erkennen. Während der Dauer des Experimentes werden die Tiere täglich genau beobachtet, ihr Körpergewicht wird kontrolliert; jeden Tag wird ein Vaginalabstrich gemacht, um das zyklische Verhalten der Rattenweibchen zu untersuchen, und während der letzten 5 Tage wird schließlich noch der Harn für die Schwangerschaftsreaktion nach *Aschheim-Zondek* gesammelt und im Eisschrank aufgehoben. Am 14. Tage werden die Tiere sämtlich getötet und die herausgenommenen Uterushörner wie die Ovarien einer genauen histologischen Untersuchung zugeführt. Wir bedienen uns hierzu bei den Ovarien und dem einen Uterushorn der Hämatoxylin-Eosinfärbung. Das andere Uterushorn wird zum Nachweis des Glykogens nach *Best* gefärbt.

Die Anordnung der Ratten zu unserem Versuch geschieht folgendermaßen: Wir teilen 27 Tiere in 3 Gruppen zu je 9 Tieren. Die 1. Gruppe ist die Kontrollgruppe und erhält kein Vitamin E, die 2. Gruppe bekommt vom 7. Tage ab 3,0 mg dl- α -Tocopherolacetat pro die zugefüttert, und die 3. Gruppe die gleiche Menge von 3,0 mg des Vitaminpräparates injiziert. Jede Gruppe wird nun nochmals in 3 Untergruppen zu je 3 Ratten unterteilt, um das Gelbkörperhormon in den drei verschiedenen Dosierungen 0,5 γ , 5,0 γ und 50 γ je Untergruppe als Gesamtdosis pro Tier verabreichen zu können. Es muß ferner noch erwähnt werden, daß wir großen Wert darauf gelegt haben, daß die verschiedenen Injektionsmischungen der mit Sesamöl verdünnten Präparate immer so berechnet worden sind, daß die tägliche Injektion eines jeden Präparates in 0,1 ccm Öl gelöst ist. Die folgende kurze Zusammenfassung wird die Übersicht über Anordnung der Tiere und tägliche Dosis erleichtern.

Tabelle 1. Gruppierungs- und Dosierungsschema.

Dosis		Östradiolbenzoat in γ						Pause		Progesteron in γ				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Ratten Nr.	1—3	1	1	1	1	1	1			0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
„	4—6	1	1	1	1	1	1			1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
„	7—9	1	1	1	1	1	1			10	10	10	10	10
Ratten Nr.	10—12	1	1	1	1	1	1			0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
„	13—15	1	1	1	1	1	1			1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
„	16—18	1	1	1	1	1	1			10	10	10	10	10
Ratten Nr.	19—21	1	1	1	1	1	1			0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
„	22—24	1	1	1	1	1	1			1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
„	25—27	1	1	1	1	1	1			10	10	10	10	10

Gruppe I (Tier Nr. 1—9) erhält kein Vitamin E.

Gruppe II (Tier Nr. 10—18) erhält Vitamin E per os vom 7.—13. Tag.

Gruppe III (Tier Nr. 19—27) erhält Vitamin E per inj. vom 7.—13. Tag.

Die Beobachtungen der Körpergewichte decken sich mit denen von *Demole*⁴ und *Stähler-Kaiser*². Auch wir beobachten bei der Gruppe II (orale Zufuhr des Vitaminpräparates) kurz nach der Verabreichung des dl- α -Tocopherolacetates etwa um den 8., mehr noch um den 9. Tag eine Gewichtsabnahme von 1—2 g, die bei keiner der zwei übrigen Gruppen nachzuweisen ist. Die Tiere der Gruppen I und III nehmen vielmehr weiter um täglich 1 g zu oder halten zumindest ihr Gewicht.

Bereits am 4. Tag sind sämtliche 27 Ratten im Oestrus. Die Abstriche sind voller großer Schollen. Leukocyten, abgestoßene Epithelien, Schleim oder Krissel sind dagegen schon nicht mehr nachzuweisen, wenn wir uns nach der Einteilung der wichtigsten Zyklusunterschiede von *Zondek*⁵ richten wollen. In der zweiten Hälfte des Versuches kommen 19 Tiere — also 69% — aus ihrer Brunstphase heraus. Die Ursache hierfür liegt entweder in einer spontanen Gelbkörperbildung oder ist bedingt durch die Umsetzung vom Follikelhormon auf das Progesteron.

Ferner sind Störungen möglich durch die langsame Resorption der in Sesamöl gelösten Hormon- und Vitaminpräparate, so daß sich ihre Wirkungen überdecken und teilweise aufzuheben scheinen. Hierbei hat die eingelegte Pause von 2 Tagen wenig geholfen. In der Literatur wird auf diese Schwierigkeit ziemlich häufig aufmerksam gemacht. So weisen *Deanesly*⁶ und *Doisy*⁷ darauf hin, daß noch nach 8 Tagen im Öldepot Follikelhormon zu finden sei. In unserem Versuch aber kommt es auf die Vergleiche zwischen Tiergruppen an, die alle dem gleichen eventuell möglichen methodischen Fehler unterliegen, so daß diese Frage in der Beurteilung der Effektwirkung wohl nur eine bedingte Rolle spielen kann.

2. Histologische Untersuchung der Ovarien.

Es kann nach dem eben Gesagten wohl erwartet werden, daß wir auch in den Ovarien viele Corpora lutea sehen. Wir beobachten die gelbkörperhaltigen Eierstöcke in der überwiegenden Mehrzahl der Ratten, die bereits aus dem Daueroestrus herausgekommen sind. Bemerkenswert erscheint uns hierbei die Tatsache, daß wir bei zwei Tieren Corpora lutea nachweisen können, obwohl sie bis zum Ende des Versuches in einem Brunststadium gewesen sind. Die 9 übriggebliebenen Tiere, die zur weiteren Auswertung herangezogen werden können, haben alle ein Körpergewicht unter 40 g. Sie verteilen sich auf die einzelnen Gruppen und Untergruppen wie folgt:

Tabelle 2. Übersicht über die im Versuch bleibenden Ratten.

	Gruppe I (Kontrolle)	Gruppe II (Vitamin oral)	Gruppe III (Vitamin intram.)
Gesamtdosis Progesteron 0,5 . .	Tier Nr. 3	Tier Nr. 10	0
„ „ 4	„ „ 4	„ „ 11	0
Gesamtdosis Progesteron 5,0 . .	„ „ 5	„ „ 13	0
Gesamtdosis Progesteron 50 . .	0	„ „ 16	Tier Nr. 26 „ „ 27

Drei Gruppen müssen also ganz ausfallen.

3. Histologische Untersuchung der Uteri.

Bei allen 9 Ratten, die auf Grund der Auswahl noch im Versuch bleiben, erreichen wir einen Umbau der Uterusschleimhaut nach der

pseudograviden Phase hin. Die Lumina der Organe sind meist weit bis mittelgroß, und das Endometrium ist wenig gefaltet. Die Organe der Kontrollgruppe (kein Vitamin E) besitzen alle noch keinerlei Zerfallsherde. Der Epithelsaum ist schmal, und die Kerne dieser Zellen sind meist dünn und klein, nur wenige beginnen sich aufzutreiben und blasig zu werden. Sie sind basisständig oder nur wenig von der Basalmembran nach dem Lumen zu gerückt. Das Stroma ist in allen Schnitten dieser Gruppe I bereits gut entwickelt. Wir finden vereinzelt Leukocyten. Innerhalb der Gruppe geht mit der Erhöhung der Progesterondosis auch eine leichte Steigerung in der Effektwirkung des Endometriums parallel.

Im Gegensatz zu den Ratten der Kontrollgruppe besitzen die Tiere, die Vitamin E erhalten haben, bereits höhere Entwicklungsstufen. Diese Steigerung der Effektwirkung der Tiere der Gruppe II (Vitamin E per os) und der Gruppe III (Vitamin E per injectionem) ist deutlich wahrnehmbar. Der Epithelsaum ist hier höher, und die Kerne stehen zwei- und dreireihig. Sie sind zahlreicher, dicker, aufgehellter und blasiger als die der Gruppe I.

Sie sind ferner weit von der Basalmembran und dem Stroma abgerückt. Zerfallsherde und Beginn der Abstoßung häufiger. Leukocyten in vielen Präparaten sehr zahlreich. Das Stroma ist noch stärker geworden. Wir sehen in ihm mehr Kerne, die ebenfalls größer und dicker geworden sind. Auch innerhalb der Gruppen II und III geht die Effektsteigerung der Uterusschleimhaut parallel mit der Erhöhung der Progesterongaben. Ein Unterschied zwischen der Gruppe II (Vitamin E per os) und der Gruppe III (Vitamin E per injectionem) wird nicht bemerkt. Da die Differenzen zwischen den einzelnen Ratten gering sind, wird auf eine genaue und ausführliche Beschreibung eines jeden Organes verzichtet und sich mit der Feststellung begnügt, daß wir eine Steigerung im Aufbau der Uterusschleimhaut der mit Vitamin E behandelten Rattenweibchen gegenüber den Tieren der Kontrollgruppe feststellen.

Die Unterschiede zwischen den Effektwirkungen der einzelnen Progesterondosen sind geringer als in den früher mitgeteilten Rattenversuchen (Stähler-Kaiser²). Das Vitamin E hat also vom 7.—13. Versuchstag eine zu kurze Anlaufzeit gehabt. Dieser Schluß muß gezogen werden, weil im übrigen die Versuchsbedingungen gleich waren.

Schon aus den ersten Versuchen mit dem Vitamin E von Evans⁸ geht hervor, daß die Rattenweibchen bei Vitamin E-freier Kost nur dann vor der Resorption ihrer Frucht geschützt werden können, wenn ihnen das Vitamin E spätestens am 5. Tage zugeführt wird.

Schließlich muß auch noch daran gedacht werden, daß gerade bei der Ratte die Unterschiede der einzelnen Phasen oft zu geringfügig und zu wenig ins Auge fallend sind, wie dies Clauberg⁹, Fels¹⁰ sowie Siegmund und Kammerhuber¹¹ beschrieben haben.

4. Glykogenauswertung der Uteri.

Die Glykogenbefunde bestätigen die Ergebnisse der morphologischen Auswertung der Rattenuteri. Innerhalb einer jeden Gruppe finden wir deutlich eine Vermehrung des Glykogens in den einzelnen Schichten. So besitzt z. B. der Uterus des Tieres Nr. 3 (niedrigste Progesterondosis) kein Glykogen, die Tiere der Nr. 4 und 5 (mittlere Progesterondosis) haben dagegen Glykogen im Peri-, Myometrium und Stroma, teilweise sogar auch in den Epithelzellen. Dieses Parallelgehen der Glykogenmengen mit den Gelbkörperhormongaben ist physiologisch. Ferner finden wir eine Steigerung der Glykogenmengen bei den Ratten, die zwar die gleiche Dosis Corpus luteum-Hormon erhalten, aber noch zusätzlich während der Dauer des Versuches Vitamin E entweder per os oder per injectionem bekommen haben. Die Unterschiede kommen nur in den Untergruppen der niedrigsten Progesterondosis zutage, während sie in der Untergruppe mit mittlerer und der mit hoher Progesterondosis bereits verwischt sind.

5. Prüfung der Ausscheidung von Hypophysenvorderlappenhormon im Harn.

Wegen der geringen Harnausbeute sind wir gezwungen, den Harn der drei Ratten einer jeden Untergruppe zusammenzuschütten. Die durchgeführten Untersuchungen zeigen bei allen Untergruppen als Ergebnis eine schwach positive Prolan A-Reaktion. *Zondek*¹² hat in einer großen Zahl von Versuchen feststellen können, daß die von ihm und *Ashheim* ausgearbeitete Schwangerschaftsmethode in der Tierwelt — eine Ausnahme bilden lediglich die Stute und das Affenweibchen — praktisch schlecht verwertbar sei. Daß aber der Einfluß des E-Vitamins über die Hypophyse geht, nimmt auf Grund theoretischer Überlegungen auch *Bach*¹³ an, der die Wirkung in einer Stimulierung des Hypophysenvorderlappens für wahrscheinlich hält. Belege für diese Annahme bringt *Bach* jedoch nicht. Bei hypophysektomierten Tieren hat *Reynolds*¹⁴ 4mal so große Gelbkörperhormondosen wie normal benötigt. Eine Parallele, die auch bei diesem Fragenkomplex berücksichtigt werden muß. *Bomskov* und *Schneider*¹⁴ haben an E-Mangeltieren trotz Ruhigstellung der Schilddrüsen normalen Gehalt an thyreotropen Hormonen der Hypophyse festgestellt.

6. Besprechung der Ergebnisse des Rattenversuches.

Die Ratten der Gruppe II, die also das dl- α -Tocopherolacetat in Sesamöl gelöst per os erhalten haben, zeigen sämtlich kurz nach Beginn der Darreichung einen Gewichtssturz, der aber schon nach 3—4 Tagen spätestens wieder ausgeglichen ist. Ob es sich hierbei um einen Gewichtsverlust, wie er bei gewöhnlichem Kostentzug eintritt, oder um eine Wasserentziehung der Gewebe handelt, kann bis heute noch nicht exakt ermittelt werden.

Bei der histologischen Untersuchung der Uteri kann man eine mäßige Steigerung der Uterusentwicklungsstadien der mit Vitamin E behandelten Ratten gegenüber den Kontrolltieren erkennen. Wir nehmen an, daß die Anlaufzeit des Vitamin E in unseren Versuchen zu kurz gewesen ist. Dadurch ist wohl auch der Unterschied gegenüber der stärkeren Wirkung in den Versuchen von *Stähler* und *Kaiser*² zu erklären, in denen das Vitamin vom ersten Tage an gegeben worden ist. Das zeitliche Verhältnis in bezug auf die Einwirkungsdauer beträgt 5 zu 13 Tagen.

B. Versuche an infantilen weiblichen Kaninchen.

1. Methodik.

Nach *Clauberg*⁹ ist es möglich, infantile Kaninchen in eine prägravid Phase zu bringen, wenn wir sie 8 Tage lang mit Follikelhormon zum Aufbau der Uteruschleimhaut (Proliferationsphase) und im Anschluß daran 5 Tage lang mit Corpus luteum-Hormon zur Erlangung der Sekretionsphase behandeln. Unser Versuch soll nun darin bestehen, daß wir bei verschiedener Dosierung des Gelbkörperhormons und gleichzeitiger Verabreichung des Vitamin E in Form des dl- α -Tocopherolacetates („Ephynal“) eine Steigerung des jeweiligen *Clauberg*-Effektes gegenüber den Kontrolltieren zu erreichen versuchen. Wir geben das Vitaminpräparat per os in Tabletten, um die geringen Bestandteile des Follikel- und Gelbkörperhormons der in Öl gelösten Präparate auszuschließen, eine Beobachtung, die wir *Carl Müller*¹⁶ verdanken.

Von diesem Versuch versprechen wir uns zweierlei:

1. die prozentuale Bestimmung der Wirkungssteigerung von Follikel- oder Gelbkörperhormon bei hoher Dosierung des E-Vitamins,
2. die Analysierung der Vitamin E-Wirkung auf das Follikel- oder das Gelbkörperhormon.

Was den Nachweis des Glykogens im Uterus angeht, so haben schon *Wegelin-Aschheim*¹⁷ 1911 festgestellt, daß Glykogen bei Schwangerschaften vermehrt im Uterus zu finden ist. Die Methode des Glykogenachweises bei der Ratte ist dann besonders von *I. H. Müller*¹⁸ ausgebaut worden und hat sich bei den Arbeiten an der hiesigen Klinik sehr gut bewährt. Sie soll nun an Kaninchen nachgeprüft werden. *I. H. Müller* hat bei seinen Versuchen feststellen können, daß Ratten unter der Wirkung des Gelbkörperhormons Glykogen speichern. Er sieht dies als eine spezifische Corpus luteum-Wirkung an, weil sich bei seinen Versuchen Glykogen nur dann nachweisen ließ, wenn er die Ratten mit Gelbkörperhormon behandelte. Wir benutzen bei unseren histologischen Untersuchungen die Carminfärbung nach *Best* und richten uns nach der in der Arbeit von *Stähler-Kaiser*² beschriebenen Methode.

Die Ovarien werden am Ende des Versuches zusammen mit dem Uterus herausgenommen, um das Fehlen der Corpus luteum-Bildung in den Ovarien feststellen und auch hier die Wirkung der Vitamin E-Dosen überprüfen zu können. Wir verwenden hierzu die einfache Hämatoxylin-Eosinfärbung.

Um bei der histologischen Auswertung keinem Fehler zu unterliegen, werden die Uterusschnitte der Übersichtsbilder und des Glykogenachweises immer aus drei verschiedenen Abschnitten genommen. Es wird immer der distale, der mittlere und proximale Abschnitt getrennt untersucht. Die Schnitte werden weiterhin so gelegt, daß sie senkrecht zu der Uteruslängsachse verlaufen. So schalten wir die von einer Reihe von Autoren berichteten Schwierigkeiten bei der Beurteilung aus. Die Fehlerquellen, die durch die subjektive Beurteilung der Uterusschnitte nach *Courrier* und *Kehl*¹⁹ und auch nach *Klein*²⁰ entstehen können, werden dadurch beseitigt, daß wir die wichtigsten histologischen Schnitte in der Arbeit als Photographie bringen. Die ferner noch von *Klein*²⁰ angeführten Spritzenabscesse, werden sorgfältig vermieden und treten bei keinem Tier auf.

Verwandt werden 12 infantile weibliche Kaninchen im Alter von durchschnittlich 5—6 Wochen und 720 g Gewicht. Das Mindestgewicht beträgt 595 g und das Höchstgewicht 920 g. Wir legen ferner besonderen Wert auf möglichst gleiche Rasse und gleichen Wurf der Tiere. Die Tiere werden in folgende drei Gruppen unterteilt:

Gruppe I: Vitamin E und Follikelhormon.

Gruppe II: Vitamin E, Follikelhormon und Gelbkörperhormon (Voll-dosis des Corpus luteum-Hormons).

Gruppe III: Vitamin E, Follikelhormon und Gelbkörperhormon (Halbdosis des Corpus luteum-Hormons).

Ad I. 2 fast gleichgewichtige Tiere (795 und 800 g), Nr. 1 und 2, erhalten 8 Tage lang täglich intramuskulär 2,5 γ Östradiolbenzoat in 0,1 ccm Sesamöl gelöst. Das zweite Tier erhält ferner noch täglich 3 Tabletten zu je 3,0 mg synthetisches dl- α -Tocopherolacetat per os. Am 10. Tag werden der Uterus und die beiden Ovarien exstirpiert.

Ad II. 5 Tiere (Nr. 3—7) im Gewicht von 700, 630, 760, 605 und 850 g. Sie erhalten alle während der ersten 8 Tage je 2,5 γ Östradiolbenzoat pro die intramuskulär in 0,1 ccm Sesamöl gelöst und dann bis zum 13. Tag einschließlich — also 5 Tage lang — 0,2 mg Progesteron je Tier täglich ebenfalls in 0,1 ccm Sesamöl gelöst und intramuskulär. Tier Nr. 3 ist Kontrolltier, Nr. 4 und 5 erhalten vom 9.—13. Tag — also nur während der Gelbkörperhormonzufuhr — und Nr. 6 und 7 während des ganzen Versuches täglich je 3 Tabletten = 9,0 mg Vitamin E per os zugeführt. Uterus- und Ovarixstirpation am 14. Tage.

Ad III. Nochmals 5 Tiere (Nr. 8—12) mit 690, 595, 750, 580 und 920 g Körpergewicht. Sie werden ebenso wie die Kaninchen der Gruppe I und II mit Follikelhormon vorbehandelt und erhalten vom 9.—13. Tag täglich 0,1 mg Progesteron in 0,1 ccm Sesamöl gelöst intramuskulär. Tier Nr. 8 ist wieder Kontrolltier und bekommt kein Vitamin E, Nr. 9 und 10 erhalten ab 9. Tag bis zum 13. Tag einschließlich und Nr. 11 und 12 vom 1.—13. Tag täglich je 9,0 mg dl- α -Tocopherolacetat per os in Tabletten:

Tabelle 3. Gruppierungs- und Dosierungsübersicht.

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Dosis	Östradiolbenzoat in γ								Progesteron in γ				
Tier Nr. 1	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5					
„ „ 2	2,5 + E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E					
Tier Nr. 3	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	200	200	200	200	200
„ „ 4	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	200 E	200 E	200 E	200 E	200 E
„ „ 5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	200 E	200 E	200 E	200 E	200 E
„ „ 6	2,5 + E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	200 E	200 E	200 E	200 E	200 E
„ „ 7	2,5 + E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	200 E	200 E	200 E	200 E	200 E
Tier Nr. 8	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	100	100	100	100	100
„ „ 9	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	100 E	100 E	100 E	100 E	100 E
„ „ 10	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	100 E	100 E	100 E	100 E	100 E
„ „ 11	2,5 + E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	100 E	100 E	100 E	100 E	100 E
„ „ 12	2,5 + E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	2,5 E	100 E	100 E	100 E	100 E	100 E

„E“ bedeutet Zufuhr von täglich 9,0 mg dl- α -Tocopherolacetat.

Uterus und Ovarien werden am 14. Tag — wie bei den Kaninchen der Gruppe II — herausgenommen.

Während des ganzen Versuches werden die Tiere täglich beobachtet. Sie sind immer lebhaft und zeigen gute Freßlust. Das Vitamin E in Form der „Ephynal“-Tabletten wird in Blätter eingewickelt fast ausnahmslos spontan gefressen. Sonst wird das Kaninchen durch Einführen der Tablette in das Maul und Nachgießen von etwas Wasser zum Schlucken gebracht.

Bei allen Tieren sind die Mamillen ab 3.—4., spätestens aber 5. Tag deutlich zu tasten und vergrößern sich unter der Follikelhormonbehandlung jeden Tag. Bemerkenswert hierbei ist die Tatsache, daß wir diesen Effekt durch die intramuskuläre Verabreichung des Hormons erzielen. Dies hat auch Zondek²¹ berichten können, der bei der oralen Applikation des Follikelhormons nie, bei der Injektionstechnik oder der Verreibung in die Haut der Brustdrüsen dagegen immer einen Erfolg beobachtet hat.

Bei der täglichen Kontrolle des Körpergewichtes kann keine Gewichtsabnahme der mit Vitamin E ernährten Kaninchen bemerkt werden, auch nicht während der ersten Tage, wie wir sie im Rattenversuch gefunden haben und wie sie von Demole⁴ und Stähler-Kaiser² ebenfalls beschrieben

Tabelle 4. Progesteroneinfluß auf die Körpergewichte.

Gruppe II Progesteronvoll dosis		Gruppe III Progesteronhalb dosis	
Tier Nr.	Zunahme in g	Tier Nr.	Zunahme in g
3	60	8	30
4	90	9	35
5	60	10	35
6	70	11	30
7	90	12	30
Durchschnittszunahme 74 g		Durchschnittszunahme 32 g	

gegenüber der Halbdosisgruppe ein Verhältnis von ungefähr 2:1. Eine kurze Tafel mag es erläutern (Tabelle 4).

worden ist. Im Gegensatz zu den Ratten hat bei den Kaninchen das dl- α -Tocopherolacetat keinen Einfluß auf das Gewicht. Die Gewichtszunahme scheint vielmehr bei den Kaninchen zu einem gewissen Grade von der Höhe der Progesterondosis abzuhängen, denn wir finden bei der Gruppe der Gelbkörperhormonvoll dosis

2. Histologische Auswertung der Uteri nach Clauberg.

Die Schnitte der drei verschiedenen Uterusabschnitte weisen keinerlei nennenswerte Unterschiede auf, so daß wir nur die Präparate des mittleren Drittels zur Beurteilung heranziehen.

Es folgt nun in aller Kürze die Beschreibung der histologischen Befunde der Uteri der einzelnen Tiere, wobei wir auch die Beschreibung von Ovar und Glykogenauswertung übersichtshalber vorwegnehmen.

Gruppe I. Vitamin E und Follikelhormon.

Tier Nr. 1. Kaninchen mit einem Gewicht von 805 g, kein Vitamin E, sondern nur 8 Tage lang mit Follikelhormon (täglich 2,5 γ), behandelt.

Uterus morphologisch. Organ von mittlerer Größe und Dicke, großes Lumen durch vier breite Falten gebildet. Peri- und Myometrium sowie Lamina propria gut formiert und ausgebildet, Mucosaentwicklung gering. Die Drüsenansätze sind gerade und nur in zwei Buchten etwas zahlreicher, auf den Zottenstrecken dafür um so spärlicher (Abb. 1). Nicht ganz Stufe 0.

Glykogen häufig im Peri- und Myometrium, in dem muscularisnahen Teil des Bindegewebes der Lamina propria selten. Proliferationsphase.

Ovarien zeigen keine Corpora lutea. Die Organe sind schmal-länglich und bestehen aus einer Unzahl von Primordialfollikeln mit wenig Formen höherer Entwicklungsstufen.

Tier Nr. 2. Das Tier hat ein Anfangsgewicht von 800 g und ein Operationsgewicht von 815 g. Follikelhormondosis wie Tier Nr. 1 und während der ganzen Versuchsdauer täglich 9 mg dl- α -Tocopherolacetat erhalten.

Uterus morphologisch. Größe und Dicke des Organes entspricht dem des vorigen Tieres. Das Lumen ist weit. Peri- und Myometrium gut formiert. Im Vergleich mit dem vorigen Tier sind die Drüsen schläuche vielleicht etwas zahlreicher, sicher aber länger und breiter und an den Zotten häufiger. Endometrium in seiner Gesamtheit dicker. Überschreitet etwas die Stufe 0 unserer Einteilung (Abb. 2).

Glykogen vereinzelt im Perimetrium, zahlreich in der Muscularis und auch in der Lamina propria etwas zahlreicher und bis an die Drüsen schläuche heranreichend. Proliferationsphase in einem ausgeprägteren Stadium!

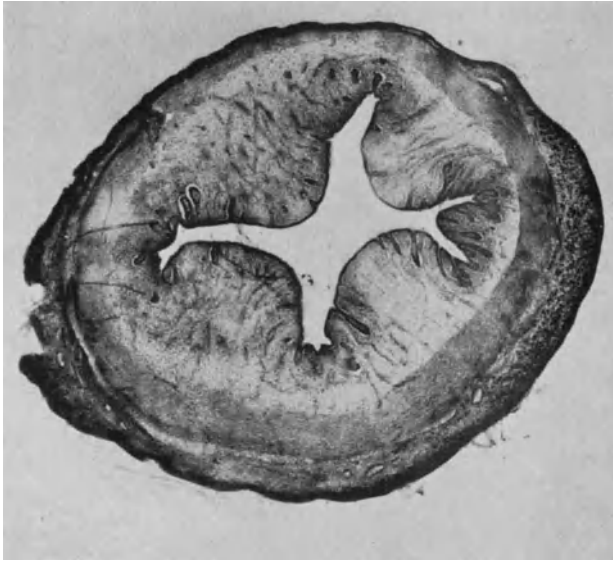


Abb. 1. Uterus Tier Nr. 1. Vergr. 1:22. Kein Vitamin E. 8 Tage täglich 2,5 γ Follikel-
hormon. Proliferation. Nicht ganz Stufe 0.

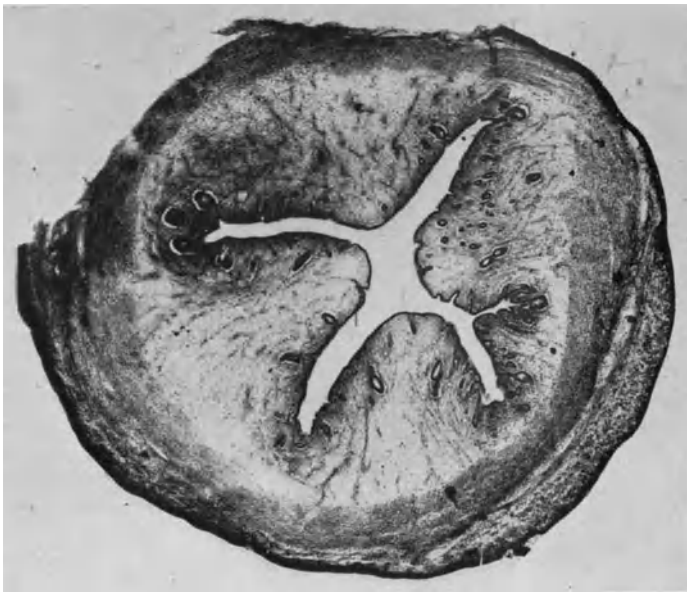


Abb. 2. Uterus Tier Nr. 2. Vergr. 1:22. 2,5 γ Follikelhormon und 9 mg dl- α -
Tocopherolacetat täglich 8 Tage lang. Etwas stärkere Proliferation als in Abb. 5. Stufe 0.

Ovarien sind frei von Corpora lutea. Massenhaft Primordialfollikel mit etwas mehr reiferen Follikelformen.

Tier Nr. 2 zeigt also gegenüber Tier Nr. 1 eine Steigerung des Effektes, die vielleicht durch den Einfluß des E-Vitamins bedingt sein kann.

Gruppe II. Vitamin E, Follikelhormon und Gelbkörperhormon (Voll dosis).

Tier Nr. 3 besitzt ein Anfangsgewicht von 700 g und ein Operationsgewicht von 760 g und ist das Kontrolltier dieser Gruppe. Es erhält deshalb kein Vitamin E, sondern nach einer Stägigen Vorbereitung mit täglich 2,5 γ Follikelhormon während der letzten 5 Tage eine Gesamtdosis von 1,0 mg Progesteron.

Uterus morphologisch. Organ von mittlerer Größe und Dicke. Das Lumen ist noch recht groß, wenn auch in den Buchten etwas enger und schmaler. Peri- und Myometrium überall intakt. Die Lamina propria strahlt noch tief und breit in die Zotten ein. Drüsenschläuche lang und gerade, nur in den Enden zweier Buchten Schlingelung eben angedeutet. Sekret vorhanden. Stufe I—II unserer Einteilung.

Glykogen in allen Schichten, am meisten jedoch im Drüsenepithel der Schleimhaut zu finden. Sekretionsphase.

Ovarien sind gut durchblutet. Keine Corpora lutea. Sehr viele Primordialfollikel und recht häufig differenziertere Formen.

Tier Nr. 4 hat ein Anfangsgewicht von 630 g und ein Operationsgewicht von 720 g. Hormondosierungen wie bei Tier Nr. 3. Erhält während der letzten 5 Tage die übliche Menge von 9 mg dl- α -Tocopherolacetat.

Uterus morphologisch. Uterus ebenso groß wie bei Tier Nr. 3. Lumen weit. Perimetrium überall vorhanden. Muscularis in der einen Hälfte des Organes stark ausgezogen. Das Stroma der Lamina propria strahlt in die Hälfte der Zotten ein und ist zwischen dem Myometrium und den Enden der Buchten nicht mehr so breit wie bisher. Die Drüsenschläuche sind zwar verhältnismäßig kurz, zeigen aber schon weit häufiger Zeichen der Schlingelung und füllen in ihrer Gesamtheit den Stromakeil der Zotten besser aus. Stufe II—III unserer Einteilung.

Glykogen ist überall zu finden, wenn auch nicht so zahlreich, am häufigsten im Stroma und Drüsenepithel, selten im Sekret.

Ovarien besitzen keine Corpora lutea. Längliche Organe mit viel angelegten Follikeln, häufig reifere Stufen. Entspricht dem Reifegrad von Nr. 3.

Tier Nr. 5 wiegt bei Versuchsbeginn 760 g und vor der Operation 820 g. Dosierungen wie bei Tier Nr. 4.

Uterus morphologisch. Organ von mittlerer Größe. Lumen noch weit, aber bereits etwas enger als bei dem zugehörigen Vergleichstier Nr. 4. Peri- und Myometrium gut ausgebildet und in der einen Hälfte des Schnittes ausgezogen. Das Stroma strahlt in alle Zotten, größtenteils recht breit, ein. Drüsenschläuche zahlreich. Sie beginnen eben mit der Fältelung. Nach unserer Einteilung Stufe II.

Glykogen in sämtlichen Schichten auffindbar. Am meisten vertreten in den Drüsenschläuchen und häufig im Sekret.

Ovarien zeigen keine Corpora lutea. Verhältnismäßig viel reifere Follikelstadien.

Tier Nr. 6 zeigt bei Versuchsbeginn ein Gewicht von 605 g und bei Versuchsende 660 g. Hormondosierungen wie bei Tier Nr. 3. Es erhält aber während des ganzen Versuches täglich Vitamin E.

Uterus morphologisch. Ein dem Gewicht und Alter des Tieres entsprechendes kleines Organ. Andere Züchtung und Rasse! Die Muscularis ist auffällig stark entwickelt und das Perimetrium überall erhalten. Das Lumen ist mittelweit. Der Bindegewebssaum und -keil ist schmal und eng. Drüsen zahlreich und fast immer geschlingelt. Stufe II—III unserer Einteilung.

Glykogen ist in allen Schichten zu finden. Am häufigsten in den Drüsenepithelien und dem Sekret.

Ovarien besitzen keine Corpora lutea. Zwei breite, aber kleine Organe. Höheres Reifestadium durch eine größere Anzahl reiferer Follikel besonders deutlich.

Tier Nr. 7 hat ein anfängliches Gewicht von 850 g und wiegt vor der Operation 940 g. Dosierungen wie bei Tier Nr. 6.

Uterus morphologisch. Organ von mittlerer Größe und Dicke. Das Perimetrium ist gut entwickelt, die Muscularis ebenso, jedoch stellenweise wegen der Drüsenbildungen stark ausgezogen. Die Drüsenschläuche sind überall lang und stark geschlängelt. Der Stromakeil in den Zotten ist nur noch schmal und ganz kurz. Die Drüsen erreichen an vielen Stellen sofort das Myometrium. Sekret vorhanden. Nach unserer Einteilung Stufe III.

Glykogen gut sichtbar in dem Myometrium, im Stroma der Lamina propria, den Drüsenzellen und dem Sekretspiegel.

Ovarien sind lang und breit mit sehr viel angelegten Follikeln. Höhere Entwicklungsstufen ausgesprochen zahlreich. Keine Corpora lutea.

Gruppe III. Vitamin E, Follikelhormon und Gelbkörperhormon (Halbdosis).

Tier Nr. 8. Das Anfangsgewicht beträgt 690 g und das Operationsgewicht 720 g. Es erhält kein Vitamin E. Nach einer 8tägigen Vorbehandlung mit täglich 2,5 g



Abb. 3. Uterus Tier Nr. 8. Vergr. 1:22. 8 Tage Follikelhormon, 5 Tage Progesteronhalbdosis (0,5 mg). Kein Vitamin E. Schleimhautumwandlung mittleren Grades Stufe I—II.

Follikelhormon wird in den 5 folgenden Tagen Progesteron in einer Gesamtdosis von 0,5 mg gespritzt.

Uterus morphologisch. Organ von mittlerer Größe, dessen Schichten alle vorhanden sind. Die Stromakeile in den 6 Zotten sind breit, auch stoßen die Drüsen nicht sehr tief in das Bindegewebe der Lamina propria vor. Nach unserer Einteilung Stufe I—II (Abb. 3).

Glykogen im Perimetrium noch häufig, in der Muskelschicht dagegen schon spärlicher, und ganz vereinzelt in der Schleimhaut und im Sekret.

Ovarien sind lange, dünne und noch sehr unentwickelte Organe. Keine Corpora lutea nachzuweisen.

Tier Nr. 9 wiegt bei Versuchsbeginn 595 g und bei Versuchsende 630 g. Hormondosierungen wie bei Tier Nr. 8. Es erhält ferner während der letzten 5 Tage täglich 9 mg dl- α -Tocopherolacetat.

Uterus morphologisch. Organ von mittlerer Länge und Breite. Peri- und Myometrium — wenn auch an einer Stelle bereits ausgezogen — gut ausgebildet. In der Lamina propria noch viel Bindegewebe. Drüsenschläuche etwas länger und bereits deutliche Zeichen von Schlängelung sichtbar. Lumen bereits recht eng. Nach unserer Einteilung Stufe II.

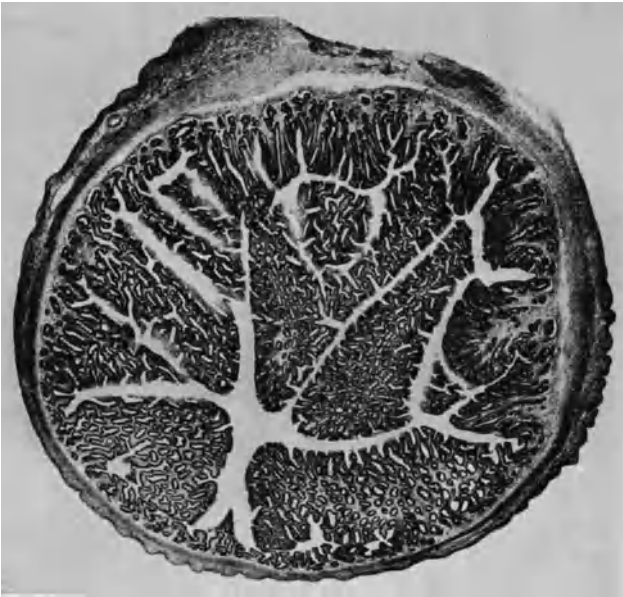


Abb. 4. Uterus Tier Nr. 11. Vergr. 1:22. 8 Tage Follikelhormon, 5 Tage Progesteronhalbdosis (0,5 mg) und während der ganzen Versuchsdauer täglich 9 mg dl- α -Tocopherolacetat. Übertransformation der Schleimhaut. Lumen spaltförmig, nur noch stark geschlängelte Drüsen und kein Stroma mehr. Stufe IV.

Glykogen reichlich im Myo- und auch Perimetrium zu finden. Im Stroma der Lamina propria nur vereinzelt und im Sekret höchst selten.

Ovarien sind breit und lang. Es finden sich unzählig viel Primordialfollikel höhere Stadien äußerst spärlich vorhanden. Keine Corpora lutea.

Tier Nr. 10 hat ein Anfangsgewicht von 750 g und ein Gewicht am Ende des Versuches von 785 g. Hormondosierungen und Vitamin E-Zufuhr wie bei Tier Nr. 9.

Uterus morphologisch. Von mittlerer Größe, etwa 9 cm lang. Lumen mittelweit. Peri- und Myometrium gut formiert, wenn auch in der einen Hälfte des Organes etwas ausgezogen. Stromaanteil der Lamina propria recht stark. Drüsenschläuche beginnen mit der Schlängelung. Nach unserer Einteilung Stufe II.

Glykogen in allen Schichten zu finden, im Sekret schwer nachweisbar.

Ovarien zeigen keine Corpora lutea. Ein Ovar ist bald doppelt so groß wie das andere. Massenhaft Follikel aller Reifestadien, auch der höher differenzierteren Formen, zu finden.

Tier Nr. 11. Das Gewicht beträgt zu Beginn des Versuches 580 g und vor der Operation 610 g. Hormondosierungen wie bei Tier Nr. 8. Erhält ferner während der ganzen Versuchsdauer täglich 9 mg dl-*a*-Tocopherolacetat zugeführt.

Uterus morphologisch. Ebenfalls mittelgroßes Organ. Das Lumen ist nur spaltbreit. Perimetrium gut sichtbar, das Myometrium ist dagegen stark ausgezogen und von den vorhandenen Drüsen überall restlos verdrängt. Das Stroma der Lamina propria ist nicht sichtbar. Das Drüsengewebe ist so ausgeprägt, daß es die Zotten restlos erfüllt. Stufe IV unserer Einteilung (Abb. 4).

Glykogen findet sich massenweise und am häufigsten im Epithel der Drüsen und im Sekret.

Ovarien schmale und verhältnismäßig kurze Organe, in denen die höheren Follikelstufen bald die Hälfte eines jeden Organes ausmachen.

Tier Nr. 12 wiegt bei Beginn des Versuches 920 g und vor der Operation 950 g. Hormondosierungen und Vitamin E-Zufuhr wie bei Tier Nr. 11.

Uterus morphologisch. Organ ist mittelgroß. Das Lumen ist schmal. Peri- und Myometrium sind überall stark ausgezogen. Das Stroma ist nur noch in den Zottenkeilen zu finden. Die Drüsen sind stark geschlängelt. Stufe III unserer Einteilung.

Glykogen fast ausnahmslos in den Drüsenepithelien und dem Sekret zu finden.

Ovarien sind zwei recht ungleiche Organe. Ein langes schmales und ein fast doppelt so großes Ovar. In dem größeren Ovar sehr viel Follikel höherer Reifestadien. Keine Corpora lutea in beiden Ovarien!

Fassen wir noch einmal die wichtigsten Ergebnisse zusammen und erleichtern uns die Übersicht durch eine klare Definition und Beschreibung der einzelnen Effekstufen der Uterusübersichtsbilder.

Stufe 0. *Proliferationsphase.* Das Organ ist gekennzeichnet durch das starke Hervortreten des Stromas und die geringe Anzahl von kleinen, kaum entwickelten Drüsenschläuchen. Das Lumen ist groß und weit. Peri- und Myometrium sind gut ausgebildet.

Stufe I. *Beginn der Transformationsphase.* Der Uterus besitzt einen vollständigen Saum von langen und geraden Drüsen. Die Schlingelung fehlt oder ist nur eben vereinzelt nachzuweisen. Das Lumen ist von mittlerer Weite. Der Stromakeil der Zotten ist noch sehr breit und tief, die Muscularis kräftig, ebenso das Perimetrium.

Stufe II. *Mittlere Transformationsphase.* Der Drüsensaum ist dichter geworden. Überall sind Schlingelung und Drüsenverzweigungen deutlich wahrnehmbar. Der Stromakeil nimmt auf Kosten der gebildeten Drüsen ab, er ist also nicht mehr so breit und tief. Das Lumen kann bereits stellenweise eng sein. Peri- und Myometrium vorhanden.

Stufe III. *Starke Transformationsphase.* Die Dichte und die Schlingelung der Drüsen sind viel stärker geworden. Der Stromakeil hat weiter abgenommen. Peri- und Myometrium wird dünner und ist meist schon ausgezogen.

Stufe IV. *Übernormale Transformationsphase.* Das Stroma der Lamina propria ist völlig verschwunden und das Lumen kaum zu erkennen. Das Organ ist ganz ausgefüllt mit Drüsengewebe. Peri- und Myometrium sind sehr stark ausgezogen.

Wie wir aus der graphischen Darstellung entnehmen, muß das E-Vitamin teilweise eine recht erhebliche Steigerung der Hormonwirkung verursachen. Diese Effekterhöhung wird ersichtlich durch die Beobachtungen der Gruppe II (Progesteronvolldosis 1,0 mg), noch besser aber durch die in der Gruppe III (Progesteronhalbdosis 0,5 mg) erzielte Wirkung (Abb. 5).

Daß die Kaninchen mit den Nr. 4, 5 und Nr. 9, 10, die also das Vitamin E nur vom 9.—13. Tag bekommen haben, geringere Effektsteigerungen besitzen, führen wir auf die kürzere Anlaufzeit des dl- α -Tocopherolacetates zurück. Das Vitamin E scheint erst dann seine spezifische Wirkung entfalten zu können, wenn der Organismus eine bestimmte Menge Tocopherol besitzt.

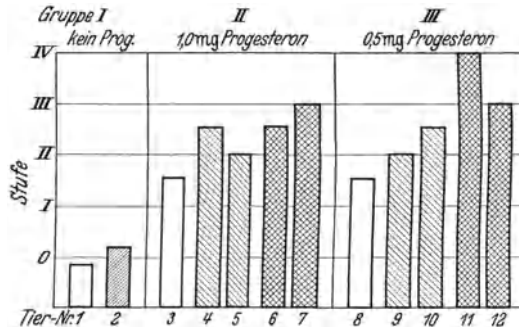


Abb. 5. Übersicht über die erzielten Schleimhauteffekte. Weiße Säulen: Kontrolltiere erhalten kein Vitamin E. Schraffierte Säulen: Tiere erhalten Vitamin E vom 9.—13. Tag. Doppelt schraffierte Säulen: Tiere erhalten Vitamin E vom 1. Tag ab.

Auch die Kaninchen der Gruppe I (Vitamin E und Follikelhormon) lassen schon einen gewissen Unterschied in der Proliferation erkennen. Daß das Vitamin E diese fördernde Wirkung auf das Follikelhormon hat, hat auch *Schneider*²² gefunden, der bei kastrierten Tieren mit wesentlich niedrigeren Dosen von Follikelhormon Brunst erzeugen konnte, wenn Vitamin E zugesetzt wurde.

3. Auswertung der Glykogenbefunde.

Die Auswertung der Glykogenschnitte zeigt eine Parallele zu der histologisch-morphologischen Beurteilung der Uteri.

Die gleiche Differenzierung wie bei den Rattenuteri gelingt uns dagegen bei den Kaninchen nicht. Der Test trifft in der von *I. H. Müller*¹⁸ geschilderten Form nur für die Ratten zu. Eine Bestätigung der Befunde *Müllers* geben unsere eigenen Rattenversuche. Bei den Kaninchen liegen die Verhältnisse insofern völlig anders, als auch ohne Zufuhr von Gelbkörperhormon nach einfacher Proliferation der Uterusschleimhaut mit Follikelhormon schon Glykogen im Perimetrium, der Muskulatur und stellenweise im Stroma nachzuweisen ist. In diesem Stadium fehlt es

Tabelle 5. Glykogenmengen in den einzelnen Uterusschichten.

Dosis		Tier	Perimetr.	Myometr.	Stroma	Drüsen	Sekret
Progest.	Vit. E						
Ohne	ohne 8 Tage E	1	+++	++	+		
		2	+	+++	++		
1,0 mg	ohne 5 Tage E	3	+	+	+++	++	+
		4	+	+	++	+++	+
	13 Tage E	5	+	+	+	++	++
		6	+	+	+	++	++
0,5 mg	ohne 5 Tage E	7	+	+	+	++	+
		8	+++	++	+	+	
	13 Tage E	9	++	++	+	+	(+)
		10	+	+	+	+	(+)
13 Tage E	11	+	+	+	+++	++	
	12		(+)	+	+++	++	

jedoch in den Drüsen und im Sekret. Erst durch die Wirkung des Gelbkörperhormons wird die Wanderung des Glykogens in das Drüsenepithel und das Sekret eingeleitet. Diese Vorgänge der Wanderung werden anscheinend durch das Vitamin E gefördert. Jedenfalls sprechen dafür die Ergebnisse unseres Kaninchenversuches wie sie in Tabelle 5 zusammengestellt sind.

Die Übersicht zeigt Unterschiede im Glykogengehalt der Drüsen und ihres Sekretes. Ohne Progesteronzufuhr bleiben diese ganz frei. Niedrige Progesteronzufuhr (0,5 mg) bewirkt bei den ganz ohne E-Zusatz oder kurzfristig mit E gefütterten Tieren sehr geringe Glykogenwanderung in die Drüsen und ihr Sekret. Dagegen erzielt die gleiche Menge Progesteron (0,5 mg) bei den langfristig mit E gefütterten Tieren eine auffallend starke Glykogenwanderung.

Es fiel auf, daß bei den Tieren mit Progesteron die Körnelung des Glykogens nicht mehr deutlich nachweisbar war. Meist zeigte sich statt dessen eine gleichmäßig verteilte Rotfärbung der betreffenden Partien. Im gleichen Maße wie das ganze Uterusgewebe unter dem Einfluß des Gelbkörperhormons saftiger wird und im histologischen Bild gleichsam gequollen aussieht, verteilt sich die Rotfärbung.

Wir glauben deshalb, daß das Glykogen gemäß der Steigerung in den Uterusumwandlungsphasen auch immer häufiger in den lumen-nahen Epithel- und Bindegewebsschichten vorkommt, gewissermaßen im Hinblick auf die Schwangerschaft nach dem Lumen des Uterus in Richtung zum Ei und zur Placenta hin wandert und ausgeschwemmt wird. Diese Annahme einer Glykogenwanderung wird auch durch die Beobachtungen von *Brunelli*²³ unterstützt, der bei Follikelhormongaben eine Verminderung, bei Corpus luteum-Behandlung dagegen eine Vermehrung des Prozentgehaltes an Glykogen im Uterus feststellen konnte. Ähnliche Feststellungen hat auch *Guthmann*²⁵ gemacht, der bei jungen

Schwangerschaften einen höheren Glykogengehalt im mütterlichen Gewebe gefunden hat. Bei älteren Schwangerschaften war dagegen das Glykogen im kindlichen Organismus stärker vermehrt.

4. Histologische Untersuchung der Ovarien.

Die Ovarschnitte zeigen bei allen Kaninchen das Stadium der Infantilität. Corpora lutea sind auf keinem der histologischen Schnitte nachzuweisen. Vergleichen wir aber die Präparate der einzelnen Tiere miteinander, so können wir doch gewisse Unterschiede in der Entwicklung und in der Reife der Ovarien feststellen. Die Eierstöcke der Tiere nämlich, die vom 1.—13. Tag zusätzlich Vitamin E erhalten haben, lassen deutlich eine Vermehrung der reiferen Follikelformen gegenüber den Ovarien der Kontrolltiere erkennen. Diese Wirkung kann nicht in Zusammenhang gebracht werden mit der des Gelbkörperhormons, das nach den Angaben von *Portmann*²⁴ das Follikelwachstum in den Ovarien fördern soll.

Zusammenfassung.

1. Das Vitamin E (dl- α -Tocopherolacetat) hat auf beide weiblichen Sexualhormone einen fördernden Einfluß. Während diese Wirkung bei dem Follikelhormon nur gering ist, erreicht sie beim Gelbkörperhormon eine erhebliche Steigerung des normalen Effektes der durch den *Clauberger*-Test umgewandelten Uterusschleimhaut.

2. Der beste Effekt wird dann erzielt, wenn wir $\frac{2}{3}$ der gewöhnlichen Corpus luteum-Hormondosis zusammen mit hohen Vitamin E-Gaben verabreichen, denn wir erreichen mit einer Gesamtdosis von 0,5 mg Progesteron plus dl- α -Tocopherolacetat eine volle *Clauberger*-Einheit.

3. Die Gewichtszunahme der infantilen Kaninchen während der Dauer des Versuches scheint in Zusammenhang mit den verabreichten Progesterondosen zu stehen.

Bei Rattenweibchen tritt nach der Darreichung von Vitamin E per os ein plötzlicher Gewichtssturz ein, der nach kurzer Zeit wieder ausgeglichen ist.

4. Nach den Feststellungen des Ratten- wie des Kaninchenversuches scheint die Anlaufzeit des dl- α -Tocopherolacetates mindestens etwa 5 Tage zu betragen, weil wir eine geringe Effektsteigerung schon bei den Tieren erreicht haben, die nur 5 Tage das Vitamin E-Präparat erhalten haben. Nach 13 Tagen Zufütterung war die Wirkung am stärksten.

5. Der Nachweis des Glykogens im gesamten Uterus ist beim Kaninchen — im Gegensatz zur Ratte — kein spezifischer Test für die Progesteronwirkung. Bei einer durch Follikelhormongaben hervorgerufenen Proliferation der Uterusschleimhaut beim Kaninchen finden wir Glykogen schon grobkörnig im Peri-, Myometrium und Stroma. Während der Sekretionsphase ist es dann auch, und zwar hauptsächlich, in den Drüsenepithelien und dem Sekret sichtbar, feinkörnig oder schon diffus verteilt.

Das Glykogen scheint sich während der Sekretionsphase stärker zu verteilen und nach dem Uteruslumen hin zu wandern und ausgeschwemmt zu werden.

6. Das dl- α -Tocopherolacetat wirkt auch fördernd auf das Heranreifen der Primordialfollikel im Ovar.

7. Die Überprüfung der Ausscheidung von Hypophysenvorderlappenhormonen — im Harn der Rattenweibchen durchgeführt — ergibt kein positives Ergebnis.

Literaturnachweis.

1. Allgemeine:

Ammon-Dirscherl: Fermente, Hormone, Vitamine und ihre Beziehungen zueinander. Leipzig: Georg Thieme 1938. — *Bomskov*: Methodik der Hormonforschung, Bd. II. Leipzig: Georg Thieme 1939. — *Clauberg*: Die weiblichen Sexualhormone in ihren Beziehungen zum Genitalzyklus und zum Hypophysenvorderlappen. Berlin: Julius Springer 1933. — *Kunz*: Fertilitätsvitamin E. Aus Praxis, Schweiz. Rdsh. Med. 1938, Nr 48. — *Veit-Stöckel*: Handbuch der Gynäkologie, Bd. 9.

2. Spezielle:

¹ *Stähler, Hebestreit u. Fladung*: Arch. Gynäk. 170, 142 (1940). — ² *Stähler u. Kaiser*: Arch. Gynäk. 171, 118 (1941). — ³ *Bomskov*: Methodik der Hormonforschung, Bd. II, S. 115. Leipzig: Georg Thieme 1939. — ⁴ *Demole*: Z. Vitaminforsch. 8, H. 4 (1939). — ⁵ *Zondek*: Hormone des Ovars und des Hypophysenvorderlappens, S. 93f. Berlin: Julius Springer 1935. — ⁶ *Deanesly*: J. of Physiol. 78, 155 (1933). — ⁷ *Doisy*: Endocrinology 12, 760 (1928). — ⁸ *Evans*: Science (N. Y.) 56, 650 (1922). — ⁹ *Clauberg*: Klin. Wschr. 1930 II, 2004. — Zbl. Gynäk. 54, 2757 (1930). — Verh. 2. internat. Kongr. Sexualforsch. 1931, 345. — ¹⁰ *Fels*: Zbl. Gynäk. 1931, 518. — ¹¹ *Siegmund*: Zbl. Gynäk. 1931, 521. — ¹² *Zondek*: Dtsch. med. Wschr. 1930 I. — ¹³ *Bach*: Klin. Wschr. 1940 I, 263. — ¹⁴ *Reynolds*: Endocrinology 20, 681 (1936). — ¹⁵ *Bomskov-Schneider*: Arch. f. exper. Path. 191, 714 (1939). — ¹⁶ *Müller, C.*: Arch. Gynäk. 169, 483 (1939). — ¹⁷ *Wegelin-Aschheim*: Zbl. Path. 22 (1911). — ¹⁸ *Müller, J. H.*: Endokrinol. 17, 36 (1936). — ¹⁹ *Courrier et Kehl*: C. r. Soc. Biol. Paris 120, 1263 (1936). — ²⁰ *Klein*: Soc. Biol. 112, 819 (1933). — ²¹ *Zondek*: Klin. Wschr. 1926 II, 1224. — ²² *Schneider, E.*: Med. Klin. 1939 I, 499. — ²³ *Brunelli*: Arch. internat. Pharmacodynamie 49, 212 (1934). — ²⁴ *Guthmann*: Arch. Gynäk. 158, 314 (1934). — ²⁵ *Portmann*: Diss. Kopenhagen 1935.

Für die Ueberlassung des Themas und die gegebenen Anregungen während des Versuches und der Abfassung der Arbeit sowie für die Uebernahme des Referates möchte ich an dieser Stelle Herrn Dozent Dr. med. habil. F. Stähler, Oberarzt an der Universitäts-Frauenklinik zu Frankfurt am Main, meinen besonderen Dank aussprechen.