

## **Wachstumsstörungen durch Geschlechtshormone, nach Untersuchungen an Gewebekulturen.**

Vortrag in der Freiburger Naturforschenden Gesellschaft  
am 12. Juni 1941.

Von

**W. von Möllendorff,**  
Zürich.

Mit 5 Abbildungen.

Wachstum im weiteren Sinne ist die Substanzzunahme und Ausgestaltung eines Organismus in der Entwicklungszeit; das Wachstum setzt sich zusammen aus verschiedenen Teilfaktoren, der Zellenvermehrung, der Zelldifferenzierung und dem Aufbau der interzellulären Substanzen.

Die Gewebekultur ermöglicht es, aus dem gesamten Wachstumsprozeß den ersten Faktor, die Zellvermehrung, gewissermaßen herauszunehmen, und die Gesetze der Zellvermehrung für sich zu betrachten. Weniger geeignet ist die Gewebekultur für das Studium der Zelldifferenzierung und für die Interzellulärsubstanzbildung. Die Fragen der Zellenvermehrung sind testmäßig bisher nur an Kulturen von Bindegewebszellen mit ihrer schrankenlosen Vermehrungstendenz zu untersuchen. Ein besonderer Vorteil ist es, daß die Kulturen vom Organismus, damit auch von allen nervösen, zirkulatorischen und hormonalen Regulationen unabhängig sind.

Die Untersuchungen zur Aufklärung von Wachstumsvorgängen streben stets nach einer quantitativen Erfassung der Zusammenhänge. Zumeist beurteilt man das Wachstum der Gewebekulturen nach planimetrischen Ausmessungen der Zuwachsareale, welche man für bestimmte Zeiteinheiten berechnet. Dies Verfahren ist aber, auch wenn alle Fehlerquellen berücksichtigt werden, sehr ungenau. Ein absolutes Maß für das echte Wachstum würde gewonnen werden, wenn es möglich wäre, den absoluten Zellenzuwuchs in der Zeiteinheit zu bestimmen. Das ist in gewissen Grenzen mit Hilfe des Zeitrafferfilms durchzuführen. Mit diesem Verfahren sind zwei wesentliche Faktoren genau zu erfassen: die Teilungsrate und die Ablaufsdauer der Einzelmitosen.

Als Teilungsrate bezeichnen wir die pro Stunde und 100 Zellen beginnenden Mitosen. Die Ablaufsdauer läßt sich nicht nur für die gesamte Mitose bestimmen, sondern, was für die Beurteilung von Störungsmechanismen besonders wichtig ist, auch für die einzelnen Mitosenphasen. Dadurch kann man mit der quantitativen Filmauswertung neben einer überzeugenden Wachstumskurve (Abb. 1)

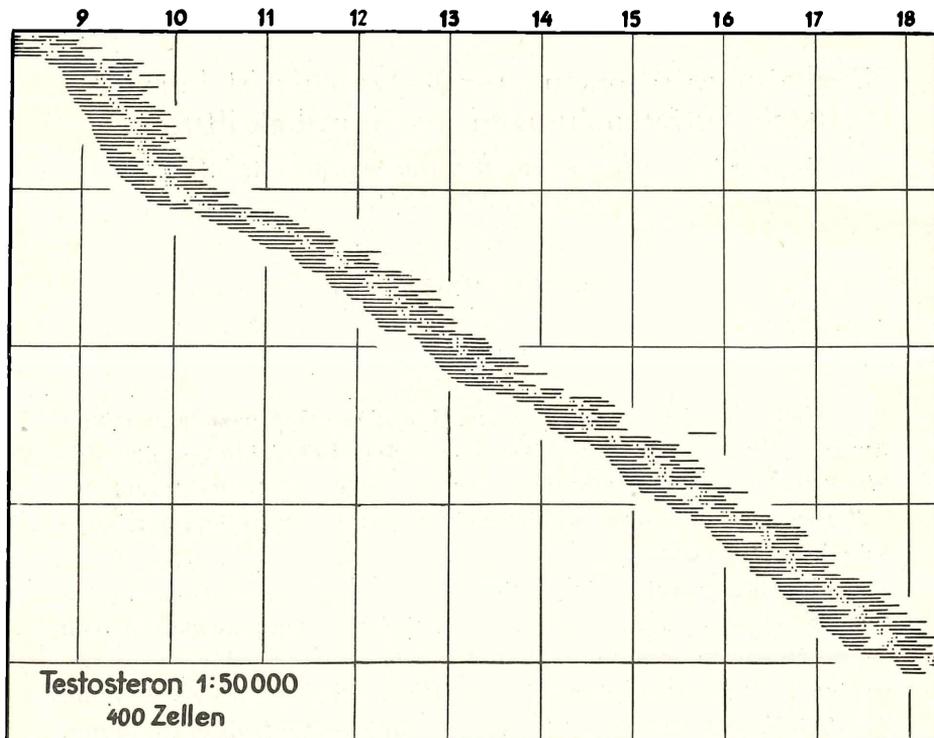


Abb. 1. Mitosenkurve, durch quantitative Auswertung eines Zeitrafferfilmes gewonnen. Kaninchenfibrozytenkultur, behandelt mit Testosteron 1:50000. Horizontal die Versuchsstunden. Die kurzen Striche lassen ablesen: Beginn und Ende jeder Mitose, sowie die Zeldurchschnürung (Lücke). Aus der Kurve ergibt sich, daß pro Stunde annähernd gleich viele Zellen zur Teilung schreiten, und daß alle Teilungen (mit wenigen Ausnahmen) etwa gleich lange dauern. Die Versuchslösung hat also weder die Teilungsrate, noch die Ablaufsdauer der Einzelteilungen wesentlich beeinflusst.

oft sehr wertvolle Einblicke in die Dynamik einer störenden Wirkung tun. Aus technischen Gründen haben wir uns auf die Beobachtung von Gesichtsfeldern mit 2–400 Zellen und auf eine Versuchsdauer von 9–10 Stunden beschränkt.

Die allgemeine Filmmethodik wird durch Vorführung einiger unserer Experimentalfilme und von deren Auswertungsergebnissen erläutert.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Technik, Ergebnisse und Schrifttumsnachweise finden sich in: Zur Kenntnis der Mitose. I. W. VON MÖLLENDORFF, Arch. exper. Zellforschg 21 (1937); II. der-

Die Gewebekultur ermöglicht nun auch mit einfacher Technik die Anstellung von Reihenuntersuchungen, um den Wirkungsmodus von Substanzen auf die Zellteilung, sowohl in gestaltlicher wie in quantitativer Hinsicht zu erforschen. Wir füllen bei allen Versuchen die Lösungen in die Luftkammer des Präparates blasenfrei ein, so daß die Substanzen durch das Plasmamedium hindurch unmittelbar zu den Zellen Zutritt gewinnen. Für jede Substanz werden je nach Bedarf die verschiedensten Konzentrationen untersucht. Da die Steroide durchweg im Wasser fast unlöslich sind, werden Stammlösungen in Alkohol oder besser in Azeton angesetzt. Die meisten Steroide lösen sich hierin zu 1%<sup>0</sup> glatt auf. Die weiteren Verdünnungen werden mit Tyrode angesetzt, wobei sorgfältig auf die  $p_H$  geachtet wird. Die stärksten untersuchten Konzentrationen sind durch den Alkohol bzw. Azetongehalt begrenzt. Da 1%<sup>0</sup> ige Alkohol- bzw. Azetonlösungen als unschädlich gelten können, ist die obere Konzentrationsgrenze der Steroide mit etwa 1 : 10 000 anzusetzen.

Während des Versuches wurden im Schleier der Kultur die Mitosen 5—6 mal gezählt. Nach 9 Stunden wird konserviert. In den fixierten Kulturen werden dann die Mitosen unter Berücksichtigung der pathologischen Formen differenziert ausgezählt. Abb. 2 diene als Beispiel, es ist das Ergebnis einer derartigen Bestimmung für Methyltestosteron.

Mit dieser kombinierten Methodik ist es gelungen, eine Wachstumsstörung zu definieren, welche spezifisch ist und nur bei einer gewissen Gruppe von Substanzen vorkommt. Die Teilungsrate bleibt unverändert, der Ablauf der Mitosen wird nur bei starken Konzentrationen erschwert, aber nicht gestoppt. Durch einen weiten Konzentrationsbereich besteht die einzige Unregelmäßigkeit darin, daß bei einem gewissen Prozentsatz der Mitosen nicht alle Chromosomen auf die Tochterzellen gehälftet verteilt werden, so daß nach öfterer Wiederholung dieser Vorkommnisse der Chromosomenbestand sehr ungleich wird.

Filmuntersuchung und morphologische Auswertung zeigen, daß die Chromosomenabsprengung bei den spezifisch wirksamen Sub-

---

selbe, Z. Zellforschg **27** (1937); III. derselbe und G. LAQUEUR, ebenda **28** (1938); IV. M. VON MÖLLENDORFF, ebenda **28** (1938); V. H. KRANTZ, ebenda **28** (1938); VI. O. BUCHER, ebenda **29** (1939); VII. W. VON MÖLLENDORFF und M. OSTROUCH, ebenda **29** (1939); VIII. W. VON MÖLLENDORFF, ebenda **29** (1939); IX. O. BUCHER, ebenda **30** (1940); X. W. VON MÖLLENDORFF, ebenda **31** (1940). Ein Teil der neuere Ergebnisse in W. VON MÖLLENDORFF, Schweiz. med. Wschr. **71** (1941).

stanzen in einem Konzentrationsbereich vorkommen, in welchem die Teilungen plasmatisch ungestört sind und ebenso zahlreich wie unter normalen Verhältnissen. Stärkere Konzentrationen bedingen

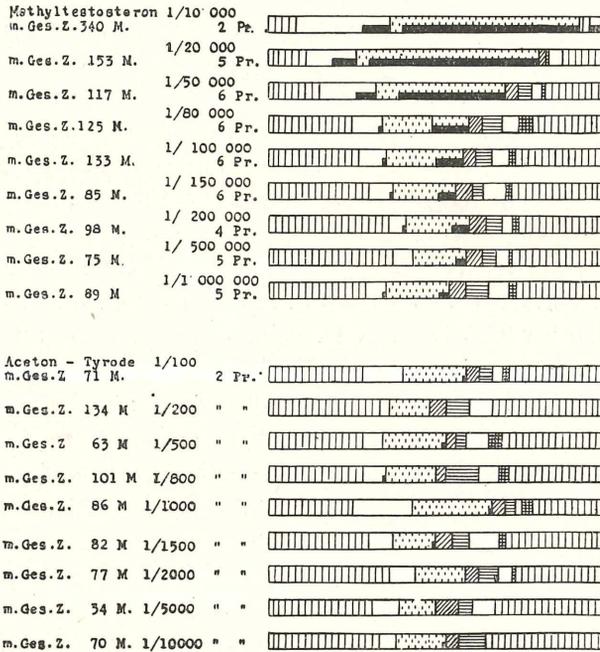


Abb. 2. Statistische Auswertung der Zellteilungsphasen in fixierten Gewebekulturen, welche mit verschiedenen Konzentrationen von Methyltestosteron, bzw. den Kontrollösungen 9 Stunden lang behandelt worden sind. Jeder Stab ist das mittlere Ergebnis von einer Anzahl von Versuchen (2—6 Pr.). Die Konzentration ist im Bilde angegeben, ebenso die mittlere Mitosenzahl (m. Ges. Z.). Es bedeuten in jedem Prozentstab: am Anfang = Prophase, am Schluß = Rekonstruktionsphase, am Anfang = frühe Metaphase, vor dem Schluß = späte Telophase, = späte Metaphase (Äquatorialplatte), = Anaphase, = frühe Telophase (Zellendurchschnürung). Wo in den Phasenfeldern unten ein dicker schwarzer Strich gezogen ist, gibt dieser die pathologischen Formen in den einzelnen Phasen an. Das Ergebnis: die Substanz greift von 1:80000 an verzögernd in die späte Metaphase ein und bewirkt bis zur stärksten Verdünnung einen gewissen Prozentsatz pathologischer Äquatorialplatten (abgesprengte Chromosomen).

dann auch einen erschwerten Teilungsablauf bei einem Teil der Mitosen (Abb. 3), meist aber nicht einen absoluten Mitosenstopp.

Die Chromosomenabspregung läßt sich am deutlichsten im Äquatorialplattenstadium, oft schon vor Bildung derselben, dann

auch in der Anaphase erkennen. Wie schon W. H. und M. LEWIS (1931<sup>1)</sup>) betonten, werden einzelne abgesprengte Chromosomen wahrscheinlich rasch aufgelöst; kommt es dagegen zur Absprengung ganzer Chro-

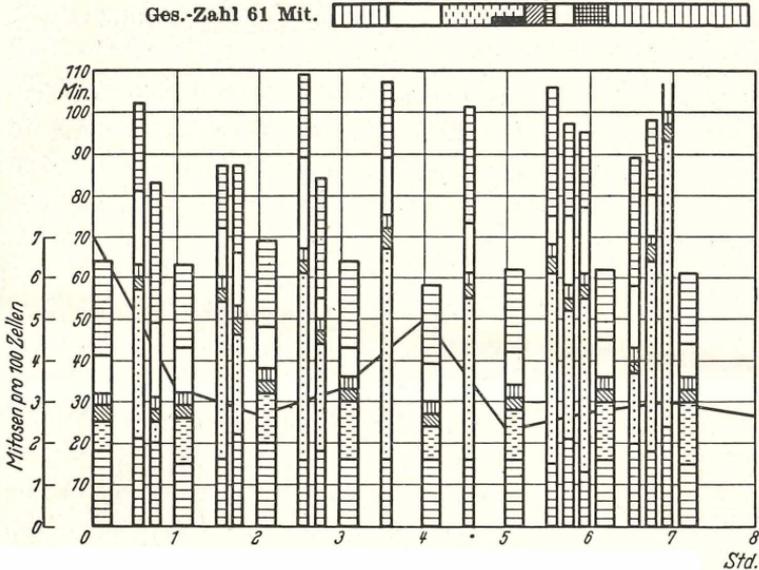


Abb. 3. Teilungsrate (ausgezogene Linie) und pro Stunde berechnete mittlere Mitosendauer (senkrechte Stäbe) unter der Einwirkung von Testosteron 1:50000 auf eine Gewebekultur. Ausgewertet aus einem Zeitrafferfilm. In den Mitosenstäben folgen von unten nach oben: Prophase, Äquatorialplatte, Anaphase, Zelldurchschnürung, späte Telophase, Rekonstruktion. Die Breite der Mitosenstäbe richtet sich nach der Zahl der der Durchschnittsberechnung zugrunde liegenden Einzelmitosen. Ergebnis: Die Substanz hat die Teilungsrate kaum wesentlich geändert, die Ablaufsdauer eines Teiles der Mitosen nicht unbedeutlich, am meisten den Bestand der Äquatorialplatte, verlängert. Der horizontal stehende Mitosenstab oben im Bilde stellt das Phasenprozentverhältnis in der nach der Filmaufnahme fixierten Kultur dar: 44% der Äquatorialplatten hatten abgesprengte Chromosomen.

mosomengruppen, so bilden sich dieselben zu kleinen Teilkernen um und erzwingen oft eine Zellzerschnürung in mehr als zwei Teilhälften.

Die Chromosomenabsprengung ist nun die hervorstechendste Störung des Teilungslaufes bei den Steroiden. Sie ist aber nicht für diese allein charakteristisch. Schon lange kennt man diese Teilungsstörung vom Äthylalkohol und von Chloralhydrat; ich selbst beobachte sie häufig bei Einwirkung von hypo- und hypertonen Lösungen. Für alle diese Fälle ist aber von uns nachgewiesen worden, daß die Chromosomenabsprengung in erheblichem Umfange

<sup>1)</sup> M. R. LEWIS und W. H. LEWIS, Amer. J. Canc. **16** (1931).

nur dann vorkommt, wenn entweder wie bei Chloralhydrat und Hypertonie die Teilungsrate stark herabgesetzt, wenn nicht ganz aufgehoben wird, oder wie bei Hypotonie und Äthylalkohol der ganze Mitosenmechanismus am Ablauf gehindert wird. In allen Fällen ist hier die Chromosomenabsprengung mit einer schweren allgemeinen Wachstumsstörung verbunden.

Demgegenüber ist bei den wirksamsten Sterioden selbst dann eine wesentliche Wachstumshemmung nicht zu beobachten, wenn 30—50 % der Teilungen abgesprengte Chromosomen besitzen. Mit diesem Verhalten ordnen sich die Steroide in eine andere Gruppe von Substanzen und Einwirkungen ein. Und diese stehen alle näher oder ferner mit dem Problem des bösartigen, des Krebswachstums in Verbindung. Durch unzählige Untersuchungen ist uns bekannt, daß bei bösartigen Geschwülsten fast immer gestaltliche Veränderungen im Zellkern und in den Teilungsbildern vorkommen. Unter vielen Kernen mit normaler Chromosomenzahl kommt ein wechselnder Prozentsatz von solchen vor, welche entweder zu wenig oder zu viele Chromosomen besitzen. Unter den Teilungsstörungen spielen neben größeren Eingriffen in den Teilungsmechanismus mehrpolige Mitosen und solche mit abgesprengten Chromosomen eine hervorragende Rolle. Ich habe — ich kann hier nicht näher darauf eingehen — diesen Verhältnissen eine besondere Untersuchung gewidmet<sup>1)</sup> und bin zu der Überzeugung gekommen, daß auch bei den malignen Tumoren die Chromosomenabsprengung eine primäre Störung ist, welche zu einem Teil die unregelmäßigen Chromosomenzahlen bewirkt.

Weitgehend analog der Steroidwirkung ist das Auftreten der Chromosomenabsprengung ohne Beeinträchtigung der Teilungsrate nach Einwirkung von Röntgen- und Radiumstrahlung; PERK<sup>2)</sup> hat dies neuerdings an Gewebekulturen eingehend untersucht. Mein Schüler BUCHER<sup>3)</sup> hat den gleichen Wirkungsmechanismus bei Arsen, GLOOR<sup>4)</sup> bei Scharlachrot nachweisen können. Ich selbst habe mich vom Vorherrschen dieser Störung bei kanzerogenen Kohlenwasserstoffen Benzpyren, Dibenzanthrazen und Methylcholanthren überzeugen können, wo schon MAURER<sup>5)</sup> auf pathologische Mitosen hin-

<sup>1)</sup> W. VON MÖLLENDORFF, Zur Kenntnis der Mitose. X. Z. Zellforschg **31** (1940).

<sup>2)</sup> PERK, bisher nicht gedruckte Preisarbeit der Universität Zürich.

<sup>3)</sup> O. BUCHER, Zur Kenntnis der Mitose. IX. Z. Zellforschg **30** (1939).

<sup>4)</sup> W. GLOOR, bisher nicht veröffentlicht.

<sup>5)</sup> G. MAURER, Arch. exper. Zellforschg **21** (1938).

gewiesen hatte. Wir konnten auch zeigen, daß 3 nicht kanzerogene Kohlenwasserstoffe, Pyren, Methylbenzpyren und Benzanthrazen auch in Gewebekulturen unwirksam sind.

Durch diese Umstände gewinnt der Befund unserer Wachstumsstörung bei den Steroiden erhöhte Bedeutung. Ich berichte zunächst an Hand einer Übersicht über die bei den untersuchten Substanzen erzielten Ergebnisse. Ich möchte hierbei dankbar meiner Mitarbeiter, besonders der technischen Assistentinnen gedenken, weiter der Züricher wissenschaftlichen Stiftungen, welche die Durchführung dieser Arbeiten ermöglichten. Die Substanzen schenkten: Das organisch-chemische Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich, die Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel und besonders auch die Gesellschaft für chemische Industrie in Basel.

Quantitativ läßt sich die Störung am besten erfassen, wenn man die gestörten Äquatorialplatten als Prozente sämtlicher Äquatorialplatten bestimmt. In der Tabelle (Abb. 4) habe ich diese Zahl für die Konzentrationen 1 : 20 000, 1 : 50 000, 1 : 100 000 und 1 : 200 000 dargestellt. Für diese wirksamen Substanzen wurden noch weitere, besonders auch schwächere Konzentrationen untersucht, für die unwirksamen haben wir uns meist auf wenige Konzentrationen, besonders stärkere natürlich, beschränkt. Die untersuchten Substanzen ordne ich in einzelne Gruppen.

1. Cholesterin und Cholestenon sind absolut unschädlich.

2. Progesteron und Desoxycorticosteron bewirken in mäßigem Grade unsere Störung durch einen großen Konzentrationsbereich, haben aber in stärkerer Konzentration die Eigentümlichkeit, die Teilungsrate herabzusetzen, ja die Zellen überhaupt an der Teilung zu verhindern. Dadurch nehmen das Nebennierenrindenhormon und das Produkt des Corpus luteum eine Sonderstellung ein.

3. Die untersuchten Hormone der weiblichen Reihe sind alle mitosenschädlich. Dabei sind Östradiol und Östriol dem Östron weit überlegen. Östradiol ist für die Gewebekulturen so ziemlich der schädlichste Stoff unter den Steroiden. Das Stilboestrol, welches bekanntlich chemisch mit den Steroiden nichts zu tun hat, aber ein außerordentlich wirksamer östrogenen Stoff ist, ist in den in der Tabelle dargestellten Konzentrationen außerordentlich mitosenschädigend, ohne bei 1 : 200 000 die Teilungsrate merklich herabzusetzen.

Unter den Hormonen der männlichen Reihe ist nur das Methyltestosteron hinsichtlich seiner schädigenden Wirkung dem

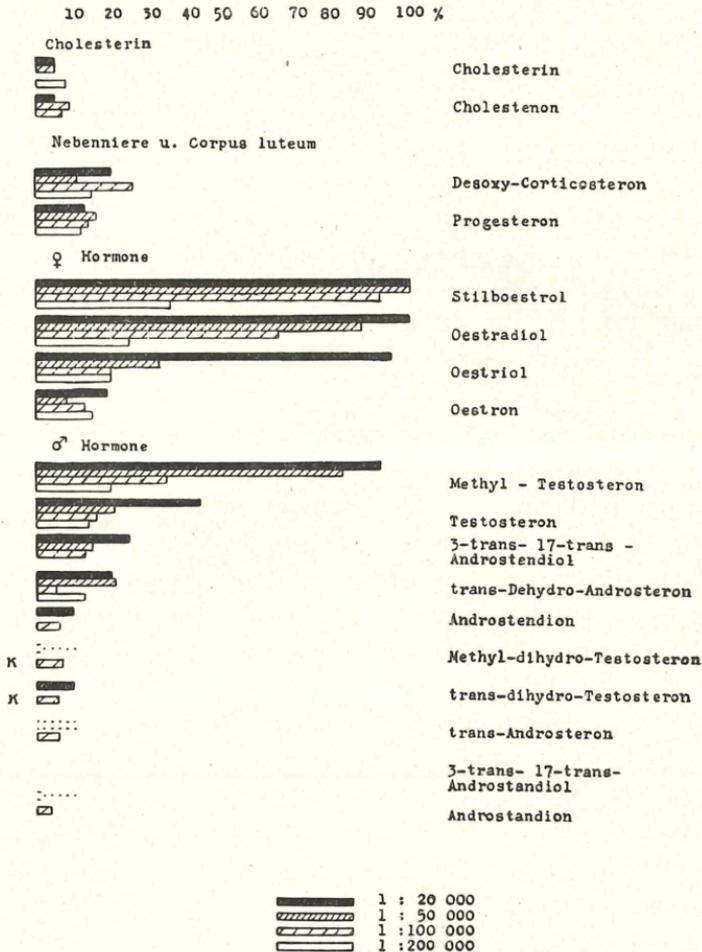


Abb. 4. Vereinfachte Übersicht über die bisher auf Mitosenschädigung untersuchten Steroide. Die Stäbe bedeuten die auf 100 Äquatorialplatten gefundenen pathologischen Äquatorialplatten (Chromosomenabsprengung); dargestellt sind die Befunde für die Konzentrationen 1:20 000, 1:50 000, 1:100 000 und 1:200 000, soweit untersucht. „K“ am linken Rande bedeutet, daß die gefundenen Werte von den Kontrollen nicht abweichen, also nicht auf die Substanzwirkung bezogen werden dürfen.

Östradiol vergleichbar. Deutlich wirksam sind Testosteron, Androstendiol, trans-Dehydro-androsteron, während Androstendion nur schwach wirksam ist. Hydriertes Testosteron und Methyltestosteron sind unwirksam, ebenso wie Androsteron und Androstandien.

Die Tatsache, daß Cholesterin und Cholestenon keine schädliche Wirkung auf die Wachstumsvorgänge in Gewebekulturen ausüben,

könnte auf die Vermutung führen, daß die hormonspezifische Wirkung der Steroide und die Mitosenschädigung parallel gehen. Soviel wir bisher sagen können, ist das aber keineswegs

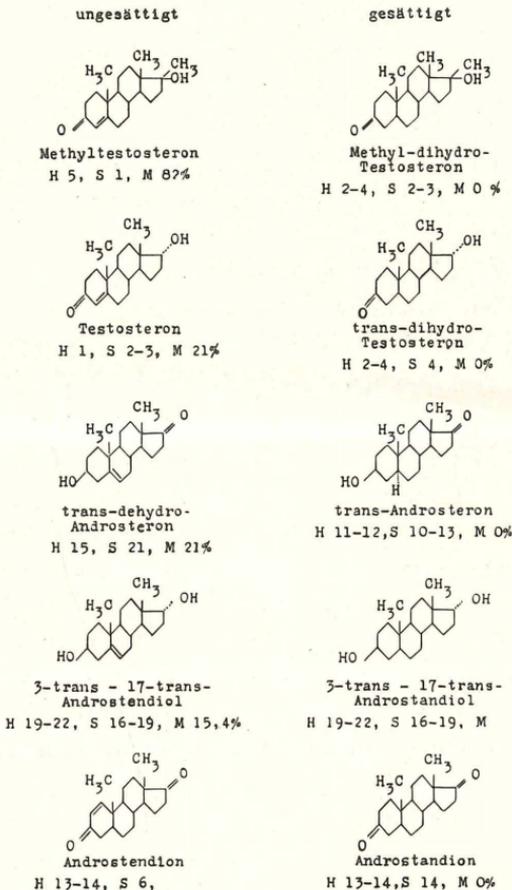


Abb. 5. Formeln der untersuchten Steroide der männlichen Reihe. H = Hahnenkammtest, S = Samenblasentest (nach GOLDBERG, 1939), M = Prozente pathologischer Aquatorialplatten bei der Konzentration 1:50000.

der Fall. Für das Corpus luteum-Hormon und das Nebennierenrinden-Hormon haben wir bisher keine Untersuchung darüber durchgeführt, ob ihnen Verwandte gleich oder verschieden wirksam sind. Auch die Hormone der weiblichen Reihe können aus dem gleichen Grunde zur Beantwortung dieser Frage nicht herangezogen werden. Dagegen geben unsere Ergebnisse aus den Untersuchungen von Substanzen der männlichen Hormonreihe hierüber eine bündige Auskunft. In Abb. 5 haben wir zu den Formeln der untersuchten Substanzen die Ziffern hinzugesetzt, welche nach der Tabelle von

GOLDBERG (1939<sup>1)</sup>) die Reihenfolge der Wirksamkeit im Hahnenkammtest (H) und im Samenblasentest angeben, außerdem die Prozente der pathologischen Äquatorialplatten, welche bei einer Anwendung der Konzentration 1 : 50 000 ermittelt wurden. Am auffallendsten ist unter anderen, daß Methyltestosteron und Dihydro-methyltestosteron, welche als Hormone fast gleich stark wirken, auf die Mitosen geradezu gegensätzlich einwirken: das hydrierte Präparat ist ganz unschädlich, während Methyltestosteron 82 % der Äquatorialplatten unvollständig gebildet werden läßt. Ähnlich verhält sich Testosteron zu Dihydrotestosteron.

Wir können also aus diesen Ergebnissen wohl mit Sicherheit den Schluß ziehen, daß die hormonspezifische Wirksamkeit von der Schädigungswirkung unabhängig ist, daß mithin die Wachstumsschädigung eine hormon unspezifische Nebenwirkung ist.

Um so mehr verdient die hier dargestellte Wachstumsschädigung unsere Aufmerksamkeit in verschiedener Richtung. Die erste Frage, welche sich aufdrängt, ist naturgemäß, ob sich ein Strukturelement im chemischen Aufbau der Substanzen nachweisen läßt, welches mit der schädigenden Wirkung in Verbindung gebracht werden kann. Wir stehen in dieser Frage sicher noch am Anfang unserer Kenntnis. Immerhin kann ich heute für die Substanzen der männlichen Reihe (Abb. 5) auf eine Struktureigentümlichkeit der wirksamen Substanzen hinweisen. Herr Direktor Dr. MIESCHER von der Ciba machte mich auf den Umstand aufmerksam, daß die wirksamen unter den Hormonen sämtlich ein ungesättigtes Grundmolekül besitzen, während dasselbe bei den unwirksamen Substanzen abgesättigt sei. Daraufhin habe ich noch weitere Substanzen untersucht und diese Beobachtung bestätigt gefunden. Für die männliche Reihe gibt die gezeigte Aufstellung der Strukturformeln genügend Auskunft. Es mag darauf hingewiesen werden, daß das Molekül der weiblichen Reihe 3 Doppelbindungen, das Stilboestrol deren sogar 5 enthält. Tatsächlich sind die wirksamen Substanzen durchweg mit wenigstens einer Doppelbindung ausgestattet. Daß aber dieser Umstand allein nicht ausschlaggebend ist, zeigt das Verhalten von Cholesterin und Cholestenon, welche trotz einer Doppelbindung im Molekül völlig unschädlich sind. Auch kann man nicht sagen, daß die Zahl der Doppelbindungen die schädigende Wirkung steigert, denn Methyltestosteron mit einer Doppelbindung ist fast so schädlich

<sup>1)</sup> GOLDBERG, Erg. d. Vitamin- u. Hormonforschg **1** (1939).

wie Östradiol und Östriol mit drei Doppelbindungen. Wir fassen den Befund über die chemische Besonderheit noch in folgender Weise zusammen. An Gewebekulturen stören 5 mit einer Doppelbindung versehene männliche Hormone das Wachstum, während deren hydrierte Substanzformen, ohne wesentlich ihre Hormonspezifität zu verlieren, von der schädigenden Nebenwirkung befreit sind.

Es bedarf keines besonderen Hinweises, daß diese für die männliche Hormonreihe gefundene chemische Eigenart der wirksamen Substanzen nur ein erster Einblick in das chemische Wesen der Wirksamkeit bedeutet. Welche Eigenschaften innerhalb der Reihe der ungesättigten Verbindungen über die Stärke der Mitosenschädigung entscheiden, wird erst eine mühsame weitere Experimentalarbeit ergeben.

Soweit können heute die Befunde als Tatsachen gelten. Wir kommen nun schließlich zu der Frage, ob und inwieweit den an der Gewebekultur erhobenen Tatsachen eine allgemeinere Geltung zugesprochen werden darf. Vor allem muß uns vom ärztlichen Standpunkt aus interessieren, ob es denkbar ist, daß auch im Organismus unter Umständen schädliche, Wachstumsvorgänge beeinflussende Nebenwirkungen von Geschlechtshormonen erwartet werden können.

Hierbei spielt zunächst die absolute Dosis in unseren Versuchen eine Rolle; sie läßt sich überschläglich berechnen. Wir haben z. B. mit Östradiol 1:2 000 000 noch 13 % Äquatorialplatten mit abgesprengten Chromosomen gefunden. Bei unserer Versuchsanordnung sind mit der Gewebekultur etwa 0,1  $\gamma$  der Substanz in Berührung gekommen. Ein Vergleich mit den im Organismus wirksamen Dosen ist wegen den ganz andersartigen Bedingungen natürlich nicht durchzuführen.

Die Wirkung ist auch nicht auf die Fibrozyten, welche außerhalb des Organismus leben, beschränkt. Versuche an Froschlaich haben mir gezeigt, daß auch hier in erstaunlichem Umfange durch Östradiol und Methyltestosteron Chromosomenabsprengung bewirkt wird, TOENDURY<sup>1)</sup> hat gezeigt, daß sehr eigenartige Entwicklungsstörungen bei Tritonkeimen durch Steroide hervorgerufen werden können. Versuche an Feuerbohnenkeimlingen sind noch im Gange, zeigen aber, daß auch hier mit dieser spezifischen Störung zu rechnen ist.

<sup>1)</sup> G. TOENDURY, Rev. suisse de Zool. **47** (1940).

Dagegen muß ich bisher erklären, daß meine Versuche, die Störung bei erwachsenen Mäusen nachzuweisen, bisher nicht glücklich sind. Sie scheitern vor allem an der Schwierigkeit, einen Moment zu treffen, wo in geeigneten Organen eine genügende Anzahl Mitosen vorhanden ist, um eine statistische Auswertung der Mitosen zu ermöglichen. Die Versuche werden aber fortgesetzt. Ich persönlich bin nach dem, was ich bis jetzt gesehen habe, zu der Annahme geneigt, daß unter geeigneten Versuchsbedingungen auch im Organismus durch geeignete Steroide pathologische Mitosen hervorgerufen werden können.

Im erwachsenen Organismus gibt es nun vor allem einen Wachstumsvorgang, welcher das leidenschaftliche Interesse aller Forscher und der Menschheit erweckt, das bösartige Gewächs. Es handelt sich hierbei um ein so komplexes Problem, welchem schon so viele theoretische Betrachtungen gewidmet worden sind, daß wir unsere Befunde nur mit äußerster Vorsicht in das Problem des krebssigen Wachstums einbauen wollen. Zunächst kann die Erfahrung an der Gewebekultur nur so definiert werden. Treffen bestimmte Steroide auf eine Gemeinschaft von sich teilenden Zellen, so bringen sie eine Unordnung in den Chromosomenbestand eines Teiles dieser Zellen. Da wir gezeigt haben, daß die Steroide diese Eigenschaft mit sehr vielen Einwirkungen, welche krebsiges Wachstum hervorrufen können, gemein haben, so liegt der Schluß nahe, daß bestimmte Steroide beim malignen Wachstum irgendwie eine Rolle spielen. Hierbei ist keineswegs der Schluß berechtigt, daß die normalen Geschlechtshormone ein krebsiges Wachstum veranlassen können, also zu den sog. kanzerogenen Substanzen zu rechnen sind. Wir können aber mit einiger Sicherheit sagen, daß das sehr häufige Auftreten von pathologischen Mitosen und unregelmäßigen Chromosomenzahlen in Krebsen sehr wohl auf das Vorhandensein von Substanzen zurückgeführt werden kann, welche dem Steroidstoffwechsel entstammen und die Eigenschaften besitzen, welche wir hier dargelegt haben. Dieser in pathologischen Kernzuständen morphologisch erfaßbare Erscheinungskomplex bei malignen Tumoren, kann aber sehr gut nur eine Begleiterscheinung des malignen Wachstums sein; er braucht keineswegs identisch mit der *causa efficiens* zu sein. Daß wir aber über diesen Punkt wenigstens eine gewisse Sicherheit bekommen haben, scheint mir ein, wenn auch bescheidener, Beitrag zum Krebsproblem zu sein, welchen wir den quantitativ durchgeführten Untersuchungen an der Gewebekultur verdanken.

Damit will ich nicht sagen, daß die Rolle, welche der Steroidstoffwechsel beim malignen Wachstum spielt, damit unbedingt erschöpft sein muß. Wir müssen uns nur abgewöhnen, in einem so komplexen Problem wie es das maligne Wachstum ist, mit Schlagworten, wie z. B. kanzerogene Substanz, zu operieren. Es gibt Anhaltspunkte genug, welche eine Verbindung des Tumorwachstums mit dem Steroidstoffwechsel herstellen. Daß in einer Reihe von Fällen zwischen den Keimdrüsen und dem Wachstum, bzw. der Entstehung von Tumoren Beziehungen bestehen, ist sowohl durch klinische Erfahrungen (siehe F. SAUERBRUCH und E. KNAKE, 1935<sup>1)</sup>) wie durch zahlreiche tierexperimentelle Erfahrungen nahegelegt worden (siehe auch G. DOMAGK, 1939<sup>2)</sup>). In neueren Mitteilungen (AUCHINCLOSS und HAAGENSEN, 1940<sup>3)</sup>, MCBRYDE, A. GEMELL und JEFFCOATE, 1939<sup>4)</sup>) wird geradezu vor zu reichlicher Hormonbehandlung gewarnt, weil danach bei disponierten Patienten Tumoren gebildet werden können. Bei Mäusen (A. LACASSAGNE, 1939<sup>5)</sup>) kann man durch Östron, Östradiol, Equilin, Equilenin in belasteten, aber auch in unbelasteten Stämmen mit ziemlicher Sicherheit Brustkrebs erzeugen, während die rechtzeitige Kastration die Entstehung des Krebses bei hochbelasteten Stämmen verhindert. Geschlechtsunspezifische Tumoren bilden sich aber erst nach längerer Hormonbehandlung und in einem viel geringeren Prozentsatz (E. L. BURNS, V. SUNTZEFF und L. LOEB, 1938<sup>6)</sup>, MCEUEN, SELYE und COLLIP, 1936<sup>7)</sup>, MCEUEN, 1938, 1939<sup>8)</sup>, CH. GESCHICKTER, 1939<sup>9)</sup>). Bei Meerschweinchen bilden sich nicht maligne Fibrome in der Bauchhöhle, besonders wenn die Hormonbehandlung mit der Kastration verbunden wird (A. LIPSCHÜTZ und Schule, 1938—1940<sup>10)</sup>, R. MORICARD und J. CAUCHOIX, 1938<sup>11)</sup>). F. SAUERBRUCH und E. KNAKE (1935) wiesen nach, daß kastrierte Ratten und Parabioseratten mehr zur Tumorbildung neigen

<sup>1)</sup> F. SAUERBRUCH und E. KNAKE, Z. Krebsforschg **44** (1935).

<sup>2)</sup> G. DOMAGK, Z. Krebsforschg **48** (1939).

<sup>3)</sup> H. AUCHINCLOSS und C. D. HAAGENSEN, J. amer. med. Assoc. **114** (1940).

<sup>4)</sup> MCBRYDE, A. GEMELL and T. JEFFCOATE, J. amer. med. Assoc. **112** (1939).

<sup>5)</sup> A. LACASSAGNE, Erg. d. Vitamin- u. Hormonforschg **2** (1939).

<sup>6)</sup> E. L. BURNS, V. SUNTZEFF and L. LOEB, Amer. J. Canc. **32** (1938).

<sup>7)</sup> C. S. MCEUEN, H. SELYE and J. B. COLLIP, Lancet **1926**, I.

<sup>8)</sup> C. S. MCEUEN, Amer. J. Canc. **34** (1938), **36** (1939).

<sup>9)</sup> CH. GESCHICKTER, Science (N. Y.) **1939**, I.

<sup>10)</sup> LIPSCHÜTZ und Schüler, C. r. Soc. Biol. **129** (1938), **130** (1939); Lancet **1940**, I.

<sup>11)</sup> R. MORICARD et J. CAUCHOIX, C. r. Soc. Biol. **129** (1938).

als normale Tiere. I. W. MU (1938)<sup>1)</sup> beobachtete, daß der Brown-Pearce-Tumor des Kaninchens früher angeht und reichlicher Metastasen bildet, wenn man die Tiere mit den spezifischen Substanzen des Schwangerenharnes behandelt.

Die konstitutionelle Verwandtschaft der Geschlechtshormone mit den kanzerogenen Kohlenwasserstoffen, die Tatsache, daß einige der kanzerogenen Kohlenwasserstoffe auch östrogen wirken (J. W. COOK, E. C. DODDS, C. L. HEWETT und W. LLWSON, 1933, 1934<sup>2)</sup>) hat immer wieder den Verdacht gestützt, daß auch die Geschlechtshormone den kanzerogenen Stoffen zugezählt werden müssen. Diese Frage hat eine, teilweise sehr erregte Diskussion hervorgerufen, weil sie begreiflicherweise entscheidend ist, wenn man es wagt, den Menschen mit Geschlechtshormonen zu behandeln.

Ich kann in dieser Frage nicht Stellung nehmen und verweise auf die Äußerungen kompetenter Beurteiler, wie A. BUTENANDT (1937)<sup>3)</sup>, welcher die Formulierung kanzerogene Substanz für die Geschlechtshormone ablehnt. Die in den Tierversuchen angewandten Dosen gehen gewaltig über die physiologisch für eine geschlechtsspezifische Wirkung erforderlichen Mengen hinaus; zudem besteht in der Wirkung der stark krebserzeugenden Kohlenwasserstoffe, wie in derjenigen des Benzpyrens und des Methylcholanthrens und der krebefördernden Wirkung von Geschlechtshormonen ein gewaltiger Unterschied.

Es wäre aber gewiß falsch, bei dem gegenwärtigen Stande, in welchem sich sowohl unsere Kenntnis vom Hormonstoffwechsel, wie auch unsere Kenntnis von den Stoffwechseleigentümlichkeiten des krebserkrankten Organismus, wie endlich auch unsere Kenntnis vom Wirkungsmechanismus der kanzerogenen Kohlenwasserstoffe befindet, den Gedanken an eine krebefördernde Wirksamkeit der Steroide völlig aufzugeben. Es wäre z. B. denkbar, daß die Steroide als körpereigene Substanzen vom normalen Organismus ihrer giftigen Nebenwirkungen entkleidet werden, während die gleichen Stoffwechselkräfte der Zellen den körperfremden Kohlenwasserstoffen machtlos gegenüberstehen. Vielleicht ist es kein Zufall, daß die Form, in welcher männliche Geschlechtshormone im Harn ausgeschieden werden, vorzugsweise hydrierte Produkte sind: Androsteron

---

<sup>1)</sup> J. W. MU, Amer. J. Canc. **34** (1938).

<sup>2)</sup> J. W. COOK, E. C. DODDS, C. L. HEWETT and W. LAWSON, Proc. roy. Soc. Lon. **114** (1934).

<sup>3)</sup> A. BUTENANDT, Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Krebskrankheiten. Hirzel, 1937.

und 3-epi-Oxy-ätiocolan (GOLDBERG, 1939), während man aus dem Hoden als Wirkstoff das nicht hydrierte Testosteron gewinnt. Das Corpus-luteumhormon Progesteron wird als Pregnandiol, also als zu kurz gesättigte Verbindung ausgeschieden. Man könnte in diesem auffälligen Befunde eine Entgiftungserscheinung erblicken.

Zwischen dem Verhalten der Steroide und der kanzerogenen Kohlenwasserstoffe besteht aber, soweit ich dies beurteilen kann, noch eine weitere interessante strukturelle Parallele. Wie COOK (1939)<sup>1)</sup> betont, verlieren die aromatischen Substanzen ihre kanzerogenen Eigenschaften durch eine Hydrierung des Ringes. So berichtet H. E. BACHMANN (1936)<sup>2)</sup>, daß ein 9-10-Dihydro-dibenzanthrazen nicht kanzerogen sei, während bekanntlich das Dibenzanthrazen stark krebserzeugend wirkt. Das stärkste krebserzeugende Mittel, Methylcholanthren haben WIELAND und SCHLICHTING durch fortgesetzte Dehydrierung aus dem nicht kanzerogenen Dehydronorcholen hergestellt. J. W. COOK sagt bei der Besprechung des Methylcholanthrens: bis jetzt ist eine ausgesprochen kanzerogene Wirksamkeit in polyzyklischen Verbindungen, welche hydrierte Ringe haben (mit Ausnahme des Sonderfalles der östrogenen Steroide) nicht gefunden worden. Es hat deshalb den Anschein, daß die Umwandlung normal vorkommender polyzyklischer Verbindungen in karzinogene Substanzen die Dehydrierung zu einer vollständig aromatischen Struktur zur Voraussetzung hat.

Wie wir vorher berichtet haben, entscheidet bei den Verbindungen der männlichen Hormonreihe anscheinend die Frage, ob der Grundring des Moleküls eine Doppelbindung besitzt oder ob diese durch Wasserstoff abgesättigt ist, über die Zuordnung zu den mitosenschädigenden Substanzen; hierin sehe ich ein den Verhalten der krebserzeugenden Kohlenwasserstoffe parallel gehendes Verhalten. Wie aber bei den kanzerogenen Kohlenwasserstoffen weitere Struktureigentümlichkeiten über die krebserzeugenden Eigenschaften entscheiden, wird auch bei den Steroiden die weitere Erforschung zu ergeben haben, welche Molekülbaueigenschaften die Mitosenschädigung zu steigern imstande sind. Dann erst wird es vielleicht auch möglich sein, zu entscheiden, ob die Parallele mit den Kohlenwasserstoffen ein Zufall ist oder ob diese Parallele uns der Aufklärung des Krebsproblems näher führt.

<sup>1)</sup> J. W. COOK, Erg. d. Vitamin- u. Hormonforsch. **2** (1939).

<sup>2)</sup> W. E. BACHMANN, J. org. Chem. **1** (1936).

Von anderen Erfahrungen ausgehend spielt in der Theorie von ROFFO das Cholesterin eine Rolle. Analog der Entstehung der Vitamine D aus 7-Dehydro-cholesterins durch Ultraviolettbestrahlung, glaubt ROFFO nachgewiesen zu haben, daß infolge Bestrahlung durch Oxydation bzw. Dehydrierung aus dem Cholesterin kanzerogene Substanzen entstehen. WINDAUS hat in seiner ASCHOEFF-Vorlesung im vorigen Jahre diese Anschauungen kritisch beleuchtet.

Weitere Hypothesen im Anschluß an unsere Befunde heranzuziehen, erscheint mir heute noch nicht erlaubt. Sicher werden durch die von uns festgestellten Tatsachen die Ansicht derjenigen Forscher gestützt, welche den Steroidstoffwechsel eine wichtige Rolle in der Theorie des krebsigen Wachstums zusprechen. Die experimentelle Zellforschung wird zu weiteren Aufklärung vielleicht noch diesen oder jenen bescheidenen Baustein beitragen. Klarheit wird erst gewonnen werden, wenn die Veränderungen im Stoffwechsel des krebserkrankten Organismus, die Einflüsse des inkretorischen Apparates des veränderten Eiweißstoffwechsels und vieles Andere viel genauer bekannt sind, als dies heute der Fall ist.

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://www.zobodat.at)

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Berichte der naturforschenden Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau](#)

Jahr/Year: 1942

Band/Volume: [37](#)

Autor(en)/Author(s): Möllendorff W. von

Artikel/Article: [Wachstumsstörungen durch Geschlechtshormone, nach Untersuchungen an Gewebekulturen 187-202](#)