

XIII. Gonadotropes Hormon und Hodenstoffwechsel

von W. Schuler¹⁾.

(16. X. 41.)

Der Einfluss der gonadotropen Inkretfunktion des Hypophysenvorderlappens auf die männlichen Keimdrüsen äussert sich im Tierversuch, besonders nach Hypophysektomie oder bei Behandlung hypophysenloser Tiere mit gonadotrop wirksamen Hypophysenextrakten, in so starken Veränderungen des Wachstums und der Gewebsstruktur des Hodens, dass die Frage aufgeworfen wurde, ob sich hierbei nicht auch Änderungen des Stoffwechsels des Hodens in Abhängigkeit von der Hypophysenfunktion oder von gonadotrop wirksamen Hypophysenextrakten erfassen und näher analysieren lassen. Diese Frage ist von allgemeinerem Interesse, denn unsere Kenntnisse über die Beziehungen zwischen der morphogenetischen Wirkung eines Hormones auf ein Organ und dessen Stoffwechsel sind sehr mangelhaft.

I.

Versuche, Veränderungen des Hodenstoffwechsels in Abhängigkeit von der Inkretfunktion der Hypophyse nachzuweisen, sind schon 1933 von *M. Reiss* c. s.²⁾, sowie neuerdings von *R. Meier* und mir³⁾ an Hoden normaler und hypophysenloser erwachsener Ratten durchgeführt worden. Wir haben uns bei diesen Versuchen — wie in allen, im folgenden beschriebenen — auf die Untersuchung des oxydativen Teiles des komplexen Stoffwechselgeschehens beschränkt und die Atmung des isolierten Hodengewebes nach *Warburg* bestimmt. In voller Bestätigung der unter gleichen Versuchsbedingungen von *M. Reiss* c. s. (l. c.) erhobenen Befunde fanden wir in glucosehaltiger *Ringer*-Lösung die Atmung des Hodengewebes hypophysenloser Ratten gegenüber der Hodenatmung normaler Ratten wesentlich herabgesetzt (vgl. Fig. 1). Es steht somit fest, dass die Inkretfunktion der Hypophyse neben Wachstum und Gewebsstruktur auch den Gewebsstoffwechsel des Hodens beeinflusst.

Zur Beantwortung der Frage, ob auch gonadotrop wirksame Hypophysenextrakte den Stoffwechsel des Hodengewebes nachweisbar beeinflussen, haben *R. Meier* und ich (l. c.) hypophysenlose und normale erwachsene Ratten mit einem von Dr. *Benz* in unseren chemischen Laboratorien dargestellten und von anderen glandotropen

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen auf der 121. Jahresversammlung der Schweiz. Naturforschenden Gesellschaft in Basel, 6.—8. Sept. 1941.

²⁾ *M. Reiss, H. Druckrey, A. Hochwald*, Endokrinologie **12**, 243 (1933).

³⁾ *R. Meier und W. Schuler*, Helv. Med. Acta **7**, Suppl. VI (1940/41).

Hormonen gereinigten, gonadotrop stark wirksamen Hypophysenextrakt behandelt und nach verschieden langer Behandlungszeit die Hodenatmung in glucosehaltiger *Ringer*-Lösung bestimmt. Wir fanden die bei hypophysenlosen Ratten herabgesetzte Hodenatmung im Laufe der Behandlung bis zu Atmungswerten von Hoden normaler Ratten ansteigen (vgl. Fig. 1), die Hodenatmung normaler Ratten nach gleicher Behandlung unverändert. Gonadotrop wirksame, gereinigte Hypophysenextrakte beeinflussen somit neben Wachstum und Gewebsstruktur auch den Stoffwechsel des Hodens hypophysenloser Ratten, nicht aber — im Rahmen unserer Versuchsanordnung — die Hodenatmung normaler Tiere.

Die bisherigen Befunde, dass nach Hypophysektomie ein starker Abfall der Hodenatmung, nach Behandlung hypophysenloser Ratten mit gonadotrop wirksamen, gereinigten Hypophysenextrakten ein Anstieg der Hodenatmung zu normalen Werten erfolgt, verleiten zu der Annahme, dass die Substitution des nach Hypophysektomie fehlenden gonadotropen Hormons zur Wiederherstellung des normalen Hodenstoffwechsels — auch in qualitativer Beziehung — geführt hat. Dass dies nicht der Fall ist, beweisen folgende Versuche, welche den Atmungsstoffwechsel des Hodengewebes etwas weitergehend analysieren.

II.

Um einen Einblick in den der Hodenatmung zugrunde liegenden oxydativen Stoffumsatz zu gewinnen, schien es uns zunächst notwendig, festzustellen, welche Bedeutung die der Suspensionslösung in den bisherigen Versuchen zugesetzte Glucose für die Atmung des Hodengewebes hat. Wir haben daher die Atmung des Hodengewebes in glucosefreier *Ringer*-Lösung bei normalen, hypophysenlosen sowie bei hypophysenlosen mit gonadotrop wirksamen Hypophysenextrakten behandelten Ratten bestimmt. Die in glucosefreier *Ringer*-

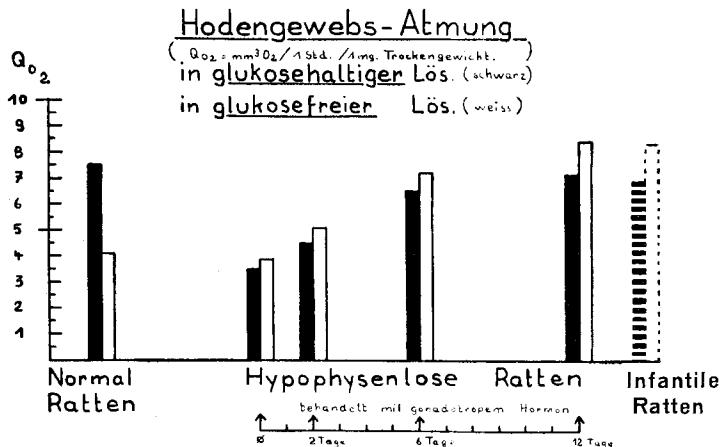


Fig. 1.

Lösung gefundenen, im Versuchsteil einzeln angeführten Atmungswerte sind in der Figur S. 120 als Mittelwerte graphisch aufgetragen und zwar jeweils neben den in glucosehaltiger Lösung gefundenen Mittelwerten.

Der Vergleich dieser Atmungswerte ergibt folgende Befunde:

Das Hodengewebe normaler erwachsener Ratten atmet in glucosefreier *Ringer*-Lösung wesentlich geringer als in glucosehaltiger Lösung. Wir bezeichnen die Hodenatmung in glucosefreier *Ringer*-Lösung, die auf dem oxydativen Umsatz zelleigenen Materials beruhen muss, als „Grundatmung“. Die stärkere Atmung bei Zusatz von Glucose besagt vielleicht, dass normales Hodengewebe diese oxydativ zu verwerten vermag.

Das Hodengewebe hypophysektomierter, erwachsener Ratten atmet — einige Wochen nach erfolgter Operation — mit und ohne Glucosezusatz entsprechend der Grundatmung normaler Hoden. — Der Ausfall der Inkrettfunktion der Hypophyse hat also keinen Einfluss auf die Grundatmung und somit auf den oxydativen Umsatz von zelleigem Material des Hodens, scheint aber die oxydative Verwertung zugesetzter Glucose zu verhindern.

Bei relativ kurzer, 12-tägiger Behandlung hypophysenloser Ratten mit einem gonadotrop wirksamen, gereinigten Hypophysenextrakt steigt im Laufe der Behandlungszeit die ursprünglich gegenüber der Norm herabgesetzte Hodenatmung in glucosehaltiger *Ringer*-Lösung, wie schon erwähnt, zu Werten, die etwa den bei normalen Hoden gefundenen entsprechen. Dass dies aber nicht als Normalisierung des Hodenstoffwechsels gedeutet werden darf, ergibt sich daraus, dass auch in glucosefreier Lösung die nach Hypophysektomie gegenüber der Norm unverändert gebliebene Hodenatmung im Laufe der Behandlungszeit ansteigt und zwar um 100 %, demnach zu höheren Werten, als normales Hodengewebe mit Glucose aufweist. — Das gonadotrope Hormon bewirkt also in den ersten 12 Tagen eine zunehmende Steigerung der Grundatmung des Hodengewebes und damit des oxydativen Umsatzes zelleigenen Materials, die durch Glucosezusatz wenig, aber deutlich gehemmt wird; es resultiert ein Atmungsstoffwechsel, der von dem des normalen Hodengewebes deutlich verschieden ist.

Bei gleich langer und gleichartiger Behandlung normaler, gleich schwerer Ratten haben wir Atmungswerte des Hodengewebes gefunden, die sich innerhalb der Fehlergrenze von denen normaler, unbehandelter Tiere nicht unterscheiden. Sie sind in der Figur nicht eingetragen. Das gonadotrope Hormon bewirkt also bei normalen Ratten in gleicher Versuchsanordnung keine Veränderung der Hodenatmung.

Tabelle 1.
Normalratten.
Hodenatmung in Ringer-Warburg-Lösung ohne Glucose.

Protokoll-Nr.	Tierzahl	Gesamt-Hodengewicht		% Hoden-Trocken-Gewicht nach 1-stündigem Warburg-Versuch			QO ₂			Feuchtgewicht	
		gew. g	pro 100 g Tier	Sofort Ge-samt A	mit Pin-zette ent-nommen I	dann Lösung zentrifugiert II	Zentri-fugat III	1+II	I+II +III		
566	1	120	1,48	1,23	12,25	6,55	1,3	—	7,85	—	
539	1	121	1,65	1,36	13,10	5,33	3,6	2,9	8,93	11,83	
569	1	135	1,45	1,07	12,55	8,00	2,1	2,3	10,10	12,40	
542	1	155	1,69	1,25	12,70	8,13	1,3	2,6	9,43	12,03	
539A	1	156	1,85	1,19	12,60	7,90	1,7	2,7	9,60	12,30	
543	1	185	2,00	1,08	13,10	8,00	1,0	3,25	9,00	12,25	
564	1	143	1,60	1,12	12,65	9,15	1,2	2,15	10,35	12,50	
525	1	146	1,90	1,31	12,30	6,60	2,1	3,2	8,70	11,90	

Tabelle 2.
Hypophyschlose Ratten. Hodenatmung in *Ringer-Warburg-Lösung* ohne Glucos.

Protokoll-Nr.	Tierzahl	Tiergew. g	Gesamt-Hodengewicht pro 100 g Tier	% Hoden-Trocken-Gewicht nach 1-stündigem Warburg-Versuch				Q ₀ , bezogen auf Trockengewichte nach I+II + III				Feuchtge wicht	Zeit nach Operation		
				Sofort mit Pinzette entnommen	I	II	III	I+II	I+III	A	I	I+II			
546	3	128	0,334	0,261	17,00	11,30	1,53	3,75	12,83	16,58	4,77	7,15	6,34	0,810	
500	1	138	0,352	0,255	16,5	10,70	1,77	3,95	12,47	16,42	4,30	6,83	5,85	0,730	
499	1	95	0,270	0,284	15,1	—	—	—	—	—	4,40	—	—	0,73	
503	1	115	0,270	0,235	15,3	—	—	—	—	—	3,80	—	—	0,64	
441	2	120	0,310	0,258	17,3	—	—	—	6,20	10,9	17,10	3,00	—	0,94*	
442	2	127	0,368	0,290	17,75	—	—	—	5,80	11,5	17,30	2,76	—	0,52	
502	1	140	0,500	0,367	14,50	—	—	—	—	—	3,31	—	—	0,49	
583	3	136	0,317	0,233	17,40	11,60	1,00	3,65	12,55	16,20	4,57	6,90	6,35	0,57	
542	3	147	0,340	0,232	15,90	11,00	1,25	3,95	12,85	16,80	4,12	6,18	5,57	0,57	
585	1	126	0,248	0,197	15,50	11,75	0,75	—	12,50	14,40	4,06	5,36	5,04	0,630	
450	1	116	0,170	0,146	17,40	—	—	—	4,50	11,20	16,70	2,07	—	3,22	0,360
435	2	134	0,218	0,163	16,70	—	—	—	4,10	9,8	13,90	1,86	—	3,16	0,310
569	3	146	0,343	0,235	18,80	—	—	—	—	—	—	3,66	—	0,690	
440	2	110	0,234	0,212	18,20	—	—	—	6,90	11,70	18,60	2,21	—	3,50	0,410
474	1	114	0,144	0,126	16,50	—	—	—	—	—	—	—	—	0,530	
477	1	136	0,370	0,272	16,30	—	—	—	—	—	—	4,90	—	0,800	
457	1	150	0,128	0,085	17,60	—	—	—	5,00	12,40	17,40	2,85	—	4,09	0,500
437	4	120	0,150	0,125	17,10	—	9,90	0,90	6,30	11,70	18,00	2,12	—	3,10	0,360
528	1	169	0,150	0,089	—	—	—	—	4,02	10,80	14,82	—	6,40	5,87	0,634
Mittelwerte:	(34)	133	0,278	0,212	16,80	11,20	1,09	4,56	11,81	16,81	3,95	6,45	4,83	0,654	

Tabelle 3.

Hypophysenlose Ratten, behandelt:
 täglich 2mal mit gonadotrop wirksamem Hypophysenextrakt Op. 125.
 Hodenatmung in Warburg-Ringer-Lösung ohne Glucose.
 (Mittelwerte)

Behandlungszeit	Protokoll-Nr.	Tierzahl	gew. g	Gesamt-Hodengewicht pro 100 g Tier	% Hoden-Trocken-Gewicht nach 1-stündigem Warburg-Versuch			Q _{O₂} bezogen auf Feuchtigkeit		
					Sofort mit Pinzette entnommen		dann Lösung zentrifugiert	Trockengewichte nach 1+II + III		A I I+II I+III
					A	I	II	III	I+II	I+III
Unbehandelt Tab. 2	(34)	133	0,278	0,212	16,80	11,20	1,09	4,56	11,81	3,95 6,45 4,83 3,53 0,654
Behandelt: 2 Tage	546/580	(4)	128	0,48	0,38	12,63	7,32	1,30	3,16	8,61 11,78 5,15 8,96 7,57 5,53 0,654
6 Tage	450/539	(6)	130	0,77	0,59	12,45	9,26	0,38	3,7	8,75 12,47 7,24 10,80 10,30 7,23 0,904
12 Tage	539A/582	(7)	135	1,15	0,85	12,00	7,23	0,91	3,13	8,1 11,27 8,45 14,03 12,36 8,97 1,010
Normal Ratten, behandelt:										
Unbehandelt Tab. 1	(23)	143	1,64	1,16	12,59	7,43	1,75	2,97	9,58 12,35 4,14 7,20 5,63 4,14 0,520	
Behandelt: 3 Tage	455	(2)	140	2,10	1,50	11,80		2,35	9,05 11,5 3,41 — 4,45 3,50 0,402	
6 Tage	456	(2)	130	1,70	1,32	11,85		2,35	9,85 12,2 4,61 — 5,54 4,47 0,545	
12 Tage	543	(2)	145	2,10	1,45	12,85	8,30	1,20	3,30 9,5 12,8 4,72 7,31 6,38 4,73 0,606	

III.

Die im Vorstehenden beschriebenen Befunde decken die überraschende Tatsache auf, dass die 12-tägige Behandlung hypophysenloser Ratten mit gonadotrop wirksamen Hypophysenextrakt den nach Hypophysektomie veränderten oxydativen Stoffumsatz des Hodengewebes nicht normalisiert, sondern zu einem prinzipiell andersartigen Atmungsstoffwechsel des Hodens führt. Wir können diese Tatsache heute noch nicht mit Sicherheit deuten. Es besteht die Möglichkeit, dass für die Normalisierung des Hodenstoffwechsels hypophysenloser Ratten ausser dem gonadotropen Hormon noch ein weiterer Hypophysenfaktor nötig ist, der in unseren gereinigten Extrakten fehlt, doch scheint uns eine zweite Möglichkeit wahrscheinlicher zu sein. *R. Meier* und ich (l. c.) haben schon früher darauf hingewiesen, dass Stoffwechseländerungen des Hodengewebes nicht direkt von der gonadotropen Hormonwirkung, sondern von der durch das gonadotrope Hormon bedingten Wachstums- und Strukturänderung des Gewebes abhängig zu sein scheinen. Bei der relativ kurzdauernden Behandlung könnten die nach Hypophysektomie atrophischen und weitgehend entdifferenzierten Hodenzellen erst teilweise wieder differenziert worden sein und deshalb einen von ausdifferenziertem Hodengewebe abweichenden Stoffwechsel aufweisen. In diesem Zusammenhang war von Interesse zu untersuchen, welche Atmungswerte wenig ausdifferenziertes Hodengewebe, z. B. solches von infantilen Ratten, aufweist. Wir haben entsprechende Versuche durchgeführt und die gefundenen Atmungsmittelwerte in die Abbildung eingetragen: Das Hodengewebe infantiler Ratten atmet in glucosehaltiger Lösung etwa wie der Hoden erwachsener Ratten. Die Atmung in glucosefreier Lösung dagegen, die Grundatmung, ist bei infantilen Rattenhoden gegenüber der Grundatmung der Hoden erwachsener Ratten um ca. 100 % erhöht. Der Atmungsstoffwechsel des Hodens infantiler Ratten gleicht somit weitgehend dem des Hodengewebes hypophysenloser, behandelter Ratten.

Versuchsteil.

Die Atmung des Hodengewebes wurde nach der bekannten Methode von *Warburg* bestimmt. Als Suspensionslösung diente die Atmungs-*Ringer*-Lösung nach *Warburg* ohne Zusatz von Traubenzucker. Einzelheiten sind von *R. Meier* und mir früher eingehend beschrieben worden, so dass wir hier nicht mehr auf diese einzugehen brauchen. Auch haben wir seinerzeit ausführlich darauf hingewiesen, dass bei dem Vergleich der Atmung morphogenetisch uneinheitlichen Gewebes — z. B. Hodengewebe normaler und solches hypophysenloser Ratten — die Frage Schwierigkeiten macht, welches Trocken-

gewicht man als Bezugsgrösse wählen soll. Es ist bei uns üblich, den Sauerstoffverbrauch pro Stunde sowohl auf das Feuchtgewicht, wie auch auf die aus den Tabellen ersichtlichen und früher beschriebenen Trockengewichte zu beziehen. Die in der Abbildung im Text eingetragenen Mittelwerte der Hodenatmung (Q_{O_2}) sind auf das gesamte, sofort an einem aliquoten Teil des Hodens bestimmte Trocken- gewicht (in den Tabellen Spalte A) bezogen.

Tabelle 4.
Infantile Ratten.

Pro- tokoll- Nr.	Tier- zahl	Tier- gew. g	Sofort Ge- samt	% Hoden-Trocken-Gewicht nach 1-stündigem Warburg- Versuch						Q_{O_2}				
				A	I	II	dann Lösung zentrifugiert	Zentri- fugat	Rest- lösung	I+II	I+II +III	A	I	I+II
In Warburg-Ringer-Lösung ohne Glucose														
561	6	28	14,2	—	—	—	—	—	—	9,6	—	—	—	
555	2	31	15,2	—	—	—	—	—	—	9,4	—	—	—	
557	4	35	14,8	—	—	—	—	—	—	7,9	—	—	—	
597	5	25	15,1	11,4 10,4	0,6 0,9	2,3 2,8	12,0 11,3	14,3 14,1	8,1 7,9	10,7 11,5	10,0 10,5	1,2 1,2		
598	5	25	15,1	11,0 11,4	1,0 1,3	2,6 3,4	12,0 11,7	14,7 15,1	8,0 7,9	11,0 11,5	10,0 10,0	1,2 1,2		
600	5	30	14,7	10,4 10,2	1,4 1,8	2,9 2,7	11,7 12,0	14,6 14,5	7,6 8,0	10,8 11,5	9,5 9,8	1,1 1,2		
										8,3	11,2	10,0	1,2	
In Warburg-Ringer-Lösung mit Glucose														
555	2	31	15,3	—	—	—	—	—	—	8,2	—	—	—	
557	4	35	15,6	—	—	—	—	—	—	7,2	—	—	—	
597	5	25	15,1	11,0 10,8	1,8 1,8	1,8 1,1	12,9 12,6	14,7 13,7	6,6 6,6	9,0 9,2	7,8 8,0	1,0 1,0		
598	5	25	15,1	10,9	1,6	1,8	12,5	14,2	6,6	9,1	8,0	1,0		
600	5	30	14,7	10,0 10,0	2,0 2,3	2,0 2,5	12,0 12,4	14,0 14,9	6,3 6,4	9,3 9,4	7,7 7,6	0,9 0,9		
	(48)	30	15,0	10,7	1,5	2,4	12,1	14,4	7,0	9,2	7,8	0,96		

Wissenschaftliche Laboratorien der Gesellschaft
für Chemische Industrie in Basel.