

<i>Klinik und Laboratorium</i>		<i>Therapeutische Seite</i> . . . . .	85
<b>Erfahrungen mit der Papierelektrophorese.</b> Von G. Riva und V. Martini	73	<i>Nekrolog</i>	
<b>Détermination des protéines sériques par électrophorèse sur papier filtre.</b> Par R. Emmrich . . . . .	77	<b>Dr. Albert Lotz.</b> Von Achilles Müller. . . . .	85
<b>Zeekenencephalitis in Böhmen und Mähren.</b> Von L. Hloucal . . . . .	78	<i>Vereinsberichte</i>	
<b>L'ionisation du fer par le suc gastrique dans l'anémie de l'ankylostomiase.</b> Par C. Trincão, E. Gouveia, Almeida Franco et F. Parreira . . . . .	81	Société suisse d'Endocrinologie . . . . .	87
<i>Aus der Praxis für die Praxis</i>		<i>Zeitschriftenreferate</i> . . . . .	88
<b>Zur hormonalen Kosmetik der weiblichen Brust.</b> Von C. Müller . . . . .	81	<i>Kongresse und Tagungen in der Schweiz</i> . . . . .	95
		<i>Kleine Mitteilungen</i> . . . . .	96

Alle Manuskripte sind zu senden an den Verlag Benno Schwabe & Co · Basel 10

Der Abdruck von Originalarbeiten (auch in Uebersetzung) ist nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages gestattet.

Toute reproduction et traduction des travaux originaux n'est permise qu'avec l'autorisation expresse des éditeurs.

## Klinik und Laboratorium

Aus dem physiologischen Institut «Hallerianum» (Direktor: Prof. A. von Muralt) und der medizinischen Poliklinik (Direktor: Prof. W. Hadorn) der Universität Bern

### Erfahrungen mit der Papierelektrophorese

#### Vergleichende elektrophoretische Serumuntersuchungen nach Tiselius und auf Filterpapier

Von G. Riva und V. Martini<sup>1</sup>

Mit der Beschreibung der elektrophoretischen Fraktionierungsmethode durch *Tiselius* (19) im Jahre 1938 ist der Wunsch der klinischen Medizin nach einem zuverlässigen Verfahren für die systematische Analyse der Serum- und Plasmaproteine in Erfüllung gegangen. Einer breiten Anwendung der Methode auf praktisch medizinischem Gebiet stand allerdings bis vor kurzem der verhältnismäßig große technische Aufwand im Wege; denn nur wenige gut dotierte wissenschaftliche Institute können sich die Anschaffung und die sachgemäße Bedienung des großen *Tiselius*-Apparates leisten. Die Einführung der interferometrischen Mikroelektrophoreseverfahren durch *Labhart* und *Staub* (13) und durch *Antweiler* (1a und b) brachte eine sensible, jedoch nicht ausreichende Verbilligung und Vereinfachung der Elektrophoresetechnik.

Erst mit der Entdeckung der *Papierelektrophorese* (3, 4, 8a, 9, 10, 20, 21) ist eine Routinemethode geschaffen worden, welche dem Bedürfnis der praktischen Medizin nach einer einfachen und billigen Apparatur gerecht wird und von der erwartet werden darf, daß sie sich immer breiterer Verwendung im klinischen Laboratorium erfreuen wird.

Die *Papierelektrophorese* bietet folgende wesentliche Vorteile: Die Apparatur ist – wie schon betont – einfach und was den Kostenpunkt anbelangt, jedem kleineren Spital zugänglich. Im Vergleich zu den früher eingeführten Methoden nach *Tiselius* (19), *Labhart* und *Staub* (13) und *Antweiler* (1) ist die Durchführung der Analyse einfacher und weniger zeitraubend. Darüber hinaus ist die *Papierelektrophorese* eine ausgesprochene Mikromethode: 0,01 cm<sup>3</sup> Serum genügen für eine Bestimmung, was die Analyse von Sera kleinerer Versuchstiere ohne weiteres gestattet. Dazu muß allerdings einschränkend bemerkt werden, daß, auch wenn minimale Mengen der Untersuchungsflüssigkeit ausreichen, dieselbe eine nicht zu niedrige Eiweißkonzentration haben darf. Nach unserer Erfahrung ist ein Eiweißgehalt des Serums von 6–8 g% (oder mehr) als optimal zu betrachten. Bei Hypoproteinämien ist man gezwungen, größere Serummengen zu verwenden, was nur auf Kosten einer scharfen Trennung der Einzelkomponenten erfolgen kann. Daraus

geht hervor, daß sich die Methode nicht ohne weiteres für die Analyse des eiweißarmen Liquor cerebrospinalis eignet: hiefür ist eine vorhergehende schonende Eindickung des Nativproduktes unter besonderen Kautelen unerlässlich (*Erwerbeck* [5], *Schneider* und *Wunderly* [18]).

In der Literatur sind die Mitteilungen über Erfahrungen mit der *Papierelektrophorese* in den letzten 2 Jahren immer zahlreicher geworden (2, 6, 7, 9, 11, 12, 15, 18, 22 u. a. m.). Die meisten davon beschäftigen sich mit der Technik der Methode. Es gibt in der Tat verschiedene Verfahren der *Papierelektrophorese*, was zur Folge hat, daß ein Vergleich der Resultate verschiedener Autoren vorläufig noch nicht möglich ist. Das gilt ganz besonders für die Frage, welche das Thema der vorliegenden Arbeit darstellt. Es ist von großer praktischer Bedeutung zu prüfen, ob die *Papierelektrophorese* der klassischen Methode nach *Tiselius* ebenbürtig ist bzw. ob deren Zuverlässigkeit zumindest für klinische Zwecke ausreicht.

Die Frage kann nur auf Grund der Ergebnisse von Paralleluntersuchungen gleicher Sera mit den beiden Methoden beantwortet werden. Größere vergleichende Untersuchungsreihen sind erst in allerletzter Zeit bekannt gegeben worden (16, 12, 2, 8b); über einzelne Parallelbestimmungen berichteten schon früher *Cremer* und *Tiselius* (3), *Flynn* und *De Mayo* (7) und kürzlich *Macheboeuf* und Mitarb. (14) sowie *Fasoli* (6). Aus dem bisherigen Schrifttum geht hervor, daß sich die Resultate der *Papierelektrophorese* nicht genau mit den *Tiselius*-Werten decken. Ueber das Ausmaß und die Signifikanz der Abweichungen gehen die Meinungen der verschiedenen Autoren auseinander. *Caspani* und *Bernasconi* (2) fanden in 9 von 35 Fällen Diskrepanzen, welche Zweifel an der Zuverlässigkeit der *Papierelektrophorese* aufkommen lassen. *Köiv* und Mitarb. (12) kommen zum Schluß, daß die *papierelektrophoretische Methode* weniger zuverlässig ist als die klassische *Tiselius*sche Technik; sie glauben aber, daß sie für klinische Zwecke ausreichende Genauigkeit besitzt.

Es scheint uns wichtig, hervorzuheben, daß die eben zitierten Untersuchungsergebnisse mit verschiedenen Verfahren der *Papierelektrophorese* gewonnen wurden. Damit lassen sich die abweichen-

<sup>1</sup> Zur Zeit Gast des Theodor-Kocher-Instituts der Universität Bern.

Médiz, Moskva 1950. — *Panov, A. G.*: Névropathologija i Psihijatrija 1951, 2, 29. — *Petriščeva, P. A.*: Čas. lék. čes. 90, 534 (1951). — *Rampas und Gallia*: Čas. lék. čes. 88, 1179 (1949). — *Rivers, Th. M.*: Viral and rickettsial infections of man. — *van Rooyen, C. E.*, und *Rhodes, A. J.*: Virus diseases of man. Th. Nelson, New York 1948. — *Siede Werner*: Klin. Wschr. 27, 649 (1949). — *Schmidt, E. C. H.*: Virus myocarditis, 1947. — *Smorodincev, A.*: Arch. ges. Virusforsch. 1, 468 (1940). — *Smorodincev, A.*: Arch. ges. Virusforsch. 1, 549 (1940). — *Smorodincev, A. A.*, *Kaganová, N. N.*, *Levkovičová, E. N.*, und *Dankovskij, N. L.*: Arch. ges. Virusforsch. 2, 1 (1941). — *Solovjev, V. D.*: «Sovětskaja nauka». Moskva 1944. — *Sen, P. N.*, und *Drobyševskaja, A. J.*: Voprosy medicinskoj virusologii, Izdatelstvo AMN, Moskva 1948. — *Toušek, M.*: Čas. lék. čes. 88, 903 (1949). — *Zilber, L. A.*: Vosprosy medicinskich nauk. Moskva 1948.

Institut de Médecine Tropicale de Lisbonne, Section de Hématologie et Protozoologie — Prof. C. Trincão

## L'ionisation du fer par le suc gastrique dans l'anémie de l'ankylostomiase

Par C. Trincão, E. Gouveia, Almeida Franco et F. Parreira

L'étude du pouvoir ionisant du fer par le suc gastrique des malades d'ankylostomiase a un double intérêt et pour la pathogénie et pour la thérapeutique de leur affection, l'anémie de ces malades étant la conséquence de leur hyposidérose.

Plusieurs auteurs ont déjà entrepris l'étude du chimisme gastrique dans l'ankylostomiase. *Garin, Rousset et Gouthier*, chez 57 sujets parasités, n'ont pas constaté de trouble du fonctionnement gastrique, même dans les cas où l'anémie était plus intense. *Jolly*, lui aussi, a observé des valeurs normales de la sécrétion chlorhydrique chez un malade grave. *Limito*, à côté de plusieurs cas avec de hautes valeurs de l'acidité gastrique, a rencontré d'autres avec une hypochlorhydrie manifeste. A son tour, *Cotti*, sur 9 malades étudiés avec l'épreuve de la caféine, a aussi trouvé plusieurs cas d'hypochylie, quoique d'autres eussent des valeurs normales et même 1 de ces patients de l'hyperacidité. *Tronchetti*, après stimulation de la sécrétion gastrique par l'histamine, a obtenu, chez 2 patients, une réponse normale. *Chevallier et Brumpt* rapportent des examens gastroscopiques normaux sur 2 sujets atteints d'anémie ankylostomiasique grave dont l'un avec 1 000 000 et l'autre avec 700 000 globules rouges par mm<sup>3</sup>. *Tarsitano et Granata*, sur 30 malades de ankylostomiase, ont observé 23,33% des cas avec hypochlorhydrie, 23,33% sur la limite entre l'hypo- et la normochlorhydrie, 26,66 normochlorhydriques et 26,26% hyperacides. Aucun rapport n'était décelable entre les valeurs de l'acidité gastrique et le degré de l'anémie. *Astraldi* n'a rencontré de l'hypochlorhydrie que sur 1 de 4 cas examinés. Enfin, *Larizza et Ventura*, chez 10 patients, ont observé une achylie histamino-résistante sur 2, une manifeste hypochlorhydrie sur 2 autres et un certain degré de hypochlorhydrie sur 4, les 3 restants étant normochlorhydriques.

On voit ainsi que dans l'ankylostomiase il y a une tendance vers les valeurs infra-normales de la sécrétion chlorhydrique de l'estomac.

Ces constatations ont-elles trait à l'état de hyposidérose des ankylostomiasiques? Y a-t-il quelque rapport entre l'hyposidérose et l'ionisation du fer des aliments par le suc gastrique de ces malades?

Les recherches de *Mangold et Hemmeler* prouvent que le pouvoir ionisant du suc gastrique ne dépend pas directement du taux d'acide chlorhydrique qu'il contient. *Heilmeyer et von Mutius* ont vérifié que le suc gastrique a un pouvoir d'ionisation inférieur à celui d'une solution pure d'acide chlorhydrique à la même concentration. Il y a donc, dans le suc gastrique, une ou plusieurs substances inhibitrices de l'ionisation du fer, parmi lesquelles la pepsine joue certainement un rôle, d'après les recherches de ces auteurs. *Mangold et Hemmeler* estiment que certains états de hyposidérose pourraient relever de cette «désionisation» du fer alimentaire dans les cas où la sécrétion chlorhydrique de l'estomac est conservée comme, p. ex., dans la chlorose et dans l'anémie hypochrome essentielle sans achylie.

Nous nous sommes ainsi décidés à étudier le pouvoir ionisant du fer par le suc gastrique chez 9 cas d'anémie par ankylostomisés, en employant l'épreuve dernièrement proposée par *Hemmeler*, qui consiste dans la vérification de l'ionisation du fer réduit par le suc prélevé après injection d'histamine.

Sur le tableau suivant nous indiquons le sexe et le degré d'anémie des malades, les valeurs de leur sécrétion chlorhydrique (cm<sup>3</sup> de soude 0,1 n par 100 cm<sup>3</sup> de suc gastrique) et le taux de fer réduit ionisé [en microgrammes]:

Malades	Sexe	Sang		Suc gastrique		
		Hémoglobine g/100 cm <sup>3</sup>	Erythrocytes par mm <sup>3</sup>	HCl libre	Acidité totale	Fer ionisé $\gamma$
I. Q. . . .	♂	5,96	31 000 000	—	—	95
I. O. T. . . .	♀	8,3	3 790 000	—	—	108
A. T. . . .	♀	4,93	2 340 000	—	—	127
C. M. . . .	♀	6,5	2 790 000	—	—	144
A. D. . . .	♀	3,7	1 850 000	24	36	70
C. . . .	♀	7,25	3 000 000	32	50	80
D. C. . . .	♀	7,69	3 220 000	60	72	109
A. C. . . .	♀	7,54	3 300 000	38	68	111
E. K. . . .	♂	2,61	1 470 000	16	34	120

Le maximum de fer ionisable dans cette épreuve étant de 200  $\gamma$ , nous voyons que le suc gastrique des malades d'ankylostomiase ionise entre 70 et 144  $\gamma$  de fer réduit (en moyenne 106,9  $\gamma$ ), soit à peu près la moitié de la dose qui lui est offerte, comme c'est normal.

Les valeurs obtenues s'accordent avec les résultats des épreuves de surcharge orale faites par *Larizza et Ventura* et par *Trincão, Gouveia, Almeida Franco et Parreira* chez ces malades et aussi avec les bons résultats du traitement par le fer réduit que nous avons obtenu dans la presque totalité des cas.

*Astraldi, F.*: Policlinico, sez. prat. 54, 1304 (1947); Fisiol. med. 16, 19 (1939). — *Chevallier, P.*, et *Brumpt, L.*: Sang 13, 331 (1939). — *Cotti, L.*: Arch. ital. Mal. Apar. diger. 5, 443 (1936). — *Garin, Rousset et Gouthier*: Cit. par *Tarsitano et Granata*. — *Heilmeyer, L.*, et *von Mutius, J.*: Z. exper. Med. 112, 192 (1943). — *Hemmeler, G.*: Métabolisme du Fer. Masson & Cie., Paris 1951. — *Jolly*: cit. par *Tarsitano et Granata*. — *Larizza, P.*, et *Ventura, S.*: L'Anemia da Anchilostoma. Ed. Tipografia del Libro, Pavia 1950. — *Limito, C.*: Osp. magg. 24, 341 (1936). — *Mangold, F.*, et *Hemmeler, G.*: Schweiz. med. Wschr. 81, 1254 (1951). — *Tarsitano, A.*, et *Granata, F.*: Fol. med. 27, 489 (1951). — *Trincão, C.*, *Gouveia, A.*, *Parreira, F.*, et *Almeida, Franco*: Bull. Soc. Path. exot., en cours de publication. — *Tronchetti, F.*: Fol. med. 25, 341 (1939).

## Aus der Praxis für die Praxis

### Zur hormonalen Kosmetik der weiblichen Brust

Wirkung und Nebenwirkung östrogenhaltiger kosmetischer Präparate

Von C. Müller, Bern

Das Verb *κοσμεῖν* ist vielen von uns in Erinnerung als ein Beispiel für den reichen und vielfältigen Sinngehalt des altgriechischen Wortes; es bedeutet zunächst soviel wie regieren, verwalten, die staatlichen Geschäfte lenken. Die Krieger ordneten sich auf den Befehl «*κοσμεῖτε*» in Reih und Glied. Im Totenritus bedeutet es

soviel wie «das Grab schmücken und dem Toten die letzte Ehre erweisen». An vereinzelt Stellen der griechischen Literatur vermittelt es den Ausdruck von «sich den Kopf schmücken».

Wie vieles Neue die Korruption des Alten ist, hat die moderne Bezeichnung «Kosmetik» nichts mehr gemein mit dem griechischen Stamm. Kosmetik bedeutet zunächst freilich Körper- und Schönheitspflege im besten Sinne des Wortes: Betätigung des allen Menschen in mehr oder weniger hohem Grad innewohnenden Anspruches auf ein ästhetisches Aeußeres. Insofern ist Kosmetik ein unentbehrlicher Bestandteil der Kultur aller Völker.

Kosmetik ist aber auch ein Tummelplatz für betriebsame Ge-

schäftemacher. Und welchem Appell öffnete sich nicht selbst die bescheidenste Geldbörse leichter, als dem Versprechen von Schönheit und ewiger Jugend! Für den Arzt gewinnt die Kosmetik erst dann Interesse, wenn sie sichtbaren Schaden an der Gesundheit anrichtet.

Mit Geschicklichkeit hat sich die kosmetische Industrie die neuen Erkenntnisse medizinischer und biologischer Forschung zunutze gemacht, wenn auch an diesem Nutzen die Abnehmer der Ware gewöhnlich nur einen bescheidenen Anteil haben.

So kamen natürlich auch kosmetische Präparate auf den Markt, die weibliches Sexualhormon enthalten. Diese östrogenhaltigen Präparate – es handelt sich im allgemeinen um Salben – fanden eine große Verbreitung zum Zwecke der sogenannten «Büstenpflege». Die Versprechungen, mit denen diese Präparate an den Mann oder besser gesagt an die Frau gebracht werden, sind nur zu gut bekannt: Entwicklung einer zu kleinen Büste zur «Idealform», definitive Wiederbelebung der schlaffen oder welken Brust, Wiedergewinnung des Selbstvertrauens oder Erreichung des lang-erträumten Lebensglücks.

Eine gewisse Art, die modernen Forschungsergebnisse zu popularisieren, hat dazu geführt, daß weite Kreise mit dem Begriff Sexualhormon die Vorstellung von Verjüngung und Lebensverlängerung verbinden. Dieses Halbwissen macht es schließlich verständlich, daß zur Büstenpflege da und dort nicht nur die zu diesem Zwecke angepriesenen kosmetischen Salben, sondern reine, hochkonzentrierte, zur intramuskulären Injektion bestimmte Oestrogene verwendet werden.

Hiezu folgender Fall:

32j. Frau, bei der nach der Geburt ihres ersten Kindes ein neuroendokrines Syndrom zur Ausbildung kam, dessen Züge sich im wesentlichen mit den Merkmalen einer Simmondsschen Kachexie deckten. Es handelte sich dabei um eine durchaus leichte abortive Form, wie sie nach Geburten häufig beobachtet wird. Die Abmagerung betrug nur wenige Kilogramm. Die Mammae aber waren angeblich bedeutend schlaffer geworden. Unglücklicherweise äußerte auch der Ehemann wiederholt sein Mißfallen über diese Veränderung. Bei einem längeren Aufenthalt in einer Großstadt des Auslandes erhielt die Pat. von einer dort lebenden Freundin den Rat, Ovarialhormon einzureiben, und zwar nicht die handelsüblichen – wie sie meinte – zu schwachen Salben, sondern die konzentrierte ölige Lösung eines Injektionspräparates mit der Bezeichnung Benzogynestryl. Dieses Verfahren sei zwar kostspielig, aber vielfach bewährt.

Die Pat. erhielt das Präparat vom Apotheker ohne weiteres ausgehändigt, er gab ihr nur den Rat, nicht zu lange Zeit einzureiben, wenn in der Familie schon Brustkrebs vorgekommen sei.

Im ganzen bezog die Pat. ca. 90 Benzogynestryl-Ampullen, von denen jede, in Sesamöl gelöst, 5 mg Oestradiolbenzoat enthält. Die Applikation erfolgte auf den Rat des in der Materie anscheinend sehr bewanderten Apothekers in einem 14tägigen Turnus. In den beiden der Menstruation folgenden Wochen wurde dreimal wöchentlich der Inhalt einer Ampulle eingerieben. Nach der ersten Kur sei ein gewisser Erfolg festzustellen gewesen. An Stelle der erwünschten Fortschritte auf kosmetischem Gebiet kam es aber zu einer Zyklusstörung. Die Periode, die nach der dritten Kur fällig war, blieb aus. Die Vermutung einer neuen Schwangerschaft bestätigte sich nicht. Nach mehrwöchentlicher Amenorrhöe begann eine leichte, aber ununterbrochen sickernde Blutung, die medikamentös nicht beeinflußt werden konnte.

Die Abrasio ergab glandulär-cystische Hyperplasie des Endometriums. Den kosmetischen Bestrebungen war damit zunächst ein Ende gesetzt.

Es ist dem Verfasser unbekannt, inwieweit es sich bei diesem Verfahren um vereinzelte Fälle handelt. Es wird sich jedenfalls empfehlen, in Zukunft bei hyperhormonalen Zyklusstörungen auch an eine Selbstbehandlung mit hochkonzentrierten Oestrogenen zu denken.

Praktisch wichtiger ist die Frage, ob auch bei Verwendung schwächerer Präparate, die zur Büstenpflege gebraucht werden, Proliferationsblutungen aus dem Endometrium vorkommen. Wie die beiden folgenden Beobachtungen zeigen, ist diese Frage zu bejahen.

49j. Frau. Nach 14 Monaten Menopause traten schwache, verzettelte Blutungen auf, die allmählich zunahmen und schließlich durch Abrasio beendet werden mußten. Das Endometrium zeigte glandulär-cystische Hyperplasie. Die Frage, ob eine hormonale Behandlung wegen klimakterischer Beschwerden stattgefunden hätte, wurde verneint; sofort aber fügte die Pat. die Bemerkung hinzu, daß sie seit langer Zeit ein hormonhaltiges Präparat zur Büstenpflege verwende. Die Mammae waren klein und schlaff. Von jeher unentwickelt, seien sie im Anschluß an eine Fehlgeburt vor 15 Jahren noch mehr zurückgegangen und hätten sich nie mehr erholt. Die Pat., seit einigen Jahren Witwe, war im Begriff, sich wieder zu verheiraten. Sie hatte seit einigen Monaten täglich 2–3 g eines Präparates eingerieben, das nach den Angaben des Herstellers 50  $\gamma$  Di-

äthylstilböstrol enthält. Die insgesamt in Salbenform zur Applikation gebrachte Menge Stilböstrol betrug schätzungsweise 18 mg.

Was den Erfolg der Kur anbelangt, so glaubte die Pat. im Anfang eine deutliche Besserung festzustellen. Dabei blieb es aber. Objektiv war von einem Erfolg keine Rede.

Der dritte, eine 54j. Frau betreffende Fall unterscheidet sich von dem vorhergehenden nur in so unwesentlichen Zügen, daß seine nähere Beschreibung einer Wiederholung gleichkäme. Nach drei Jahren Menopause entwickelt sich eine Dauerblutung. Die Abrasio ergibt Proliferation des Endometriums. Dasselbe Präparat war verwendet worden. Die Applikation erfolgte zwar mit Intervallen, aber doch über einen Zeitraum von mehreren Monaten. Die Gesamtmenge des in Salbenform aufgetragenen Diäthylstilböstrols betrug, geschätzt nach der Anzahl der verbrauchten Packungen, 30 mg.

Objektiv waren die Mammae klein und schlaff. Auffällig war eine starke Pigmentierung des Warzenhofs. Nach dem subjektiven Urteil der Pat. aber war eine geringe Besserung zu verzeichnen. Die kosmetische Kur hatte sich allerdings nicht auf die Verwendung von Hormonsalbe beschränkt, sondern es kamen auch Armgymnastik, Massage, Wechselduschen usw. hinzu. Nach dem Abbruch der Kur war, wie die Pat. selbst mitteilte, wieder alles beim alten.

Damit sind Fragen von grundsätzlicher und praktischer Bedeutung aufgeworfen:

1. Ist es möglich, mit weiblichen Sexualhormonen oder einem anderen heute zur Verfügung stehenden Wirkstoff die Entwicklung hypoplastischer Mammae zu fördern bzw. Form, Größe und Konsistenz der reifen Brust zu beeinflussen und kommt dabei dem östrogenen Hormon eine spezifische Wirkung zu?

2. Welche Dosen Oestrogen, in Salbenform lokal-percutan appliziert, sind imstande, die Entwicklung der weiblichen Brust zu beeinflussen und mit welchen Nebenwirkungen ist zu rechnen?

In der Beantwortung dieser Fragen sehen wir uns nicht unerheblichen Schwierigkeiten gegenüber, denn unsere Kenntnis der Physiologie der weiblichen Brust steht noch auf unsicherer Basis. Wir finden uns bei der Prüfung der Beziehung der Brustdrüse zu den Sexualhormonen vorwiegend auf Spekulation und Hypothesen angewiesen. An der hormonalen Steuerung der Mamma ist zwar nicht zu zweifeln, aber es ist bisher nicht gelungen, das Wesen des übergeordneten, regulierenden Prinzips aufzudecken.

Die Ansicht, das Follikelhormon sei für die Entwicklung der weiblichen Brust spezifisch, stützt sich auf einige wichtige experimentelle Ergebnisse:

1. Die Kastration infantiler Weibchen verhindert die Ausbildung der Mammae.

2. Transplantation eines Ovars in das Ohr eines kastrierten Kaninchenweibchens führt zu einer normalen Mammaentwicklung.

3. Wird kastrierten Meerschweinchen oder kastrierten Ziegen Follikelhormon injiziert, kommt es zur vollständigen Entwicklung der Mammae. Alle Gewebsanteile, die Tubuli, Acini, Corpus fibrosum und das Fett werden unter der Einwirkung des östrogenen Hormons zur Ausbildung gebracht.

4. Die Entwicklung der weiblichen Brustdrüse beginnt erst mit der Pubertät. In der Periode von der Geburt bis zur Geschlechtsreife ist beim Menschen eine Entwicklung der Mammae normalerweise nicht zu beobachten. Erst mit dem Einsetzen der sexuellen Reife bilden sich neue Milchgänge, das Bindegewebe wuchert und Fett wird in vermehrtem Maße abgelagert.

5. Die reife Mamma ist, bei Säugetieren wie beim Menschen, zyklischen Veränderungen unterworfen, die in engstem Zusammenhang mit der Ovarialtätigkeit stehen. Es handelt sich um einen rhythmischen Vorgang der Quellung und Entquellung des Bindegewebes wie des Parenchyms. Zur Zeit des höchsten Oestrogenspiegels ist häufig ein starkes Lappenödem zu beobachten, auch die Milchgänge sind weiter gestellt und mehr oder weniger mit Flüssigkeit gefüllt.

*Doch sprechen gewichtige Tatsachen gegen die Spezifität des Follikelhormons.*

1. Bei den meisten Versuchstieren genügt Oestrogen allein nicht zur Entwicklung der Mamma. Erst die Kombination dieses Hormons mit dem Wirkstoff des Gelbkörpers bringt Tubuli und Acini zur Ausbildung.

2. Sogar eine sekundäre Spezifität des Follikelhormons ist in Frage gestellt durch die Beobachtung von *Ravina*, derzufolge das Drüsenparenchym, wenigstens bis zu einem gewissen Grad, auch durch Testosteron zur Entwicklung gebracht werden kann. *Chá-*

*morro* u. a. ist die Stimulierung des Mammawachstums bei der kastrierten Ratte sowohl mit Progesteron wie mit Vitamin K gelungen.

3. Unterentwickelte Mammæ können durch Follikelsubstitution nicht zur Entwicklung gebracht werden. Ausgenommen sind vielleicht seltenere Fälle von Agenesie des Ovars sowie gewisse Formen des genitalen Infantilismus, die hier nicht zu erörtern sind.

Die Frage, inwieweit die Oestrogene direkt auf die Mamma oder über die Hypophyse wirken, ist noch weit von ihrer Klärung entfernt. Die ersten nach der Reindarstellung der Oestrogene durchgeführten experimentellen Untersuchungen ließen eine direkte Wirkung annehmen. An hypophysectomierten und kastrierten Tieren hat sich dann aber gezeigt (*Smith, Collip* u. a.), daß weder Ovarialstimulation noch Oestrogensubstitution eine nennenswerte Entwicklung der Mamma hervorrufen. Man darf also annehmen, daß eine intakte Hypophyse für die Mammaentwicklung unentbehrlich ist. Welche Hypophysenwirkstoffe aber für die Mammaentwicklung zuständig sind, ist unbekannt.

*Turner* ist der Ansicht, daß durch Follikelhormonbildung ein mammogener Wirkstoff angeregt werde. Dieser hypothetische, als mammogenes Hormon I bezeichnete Wirkstoff sollte das Wachstum der Milchgänge stimulieren und zugleich die Produktion eines mammogenen Hormons II veranlassen, das seinerseits die Entwicklung der Acini anregt. Diese Hypothese erwies sich aber als unvereinbar mit der einwandfrei nachgewiesenen lokalen Wirkung des östrogenen Stoffes. Wird östrogenes Hormon beim kastrierten Tier nur auf eine Mamma aufgetragen, d. h. in Salbenform oder in Lösung in die Haut eingerieben, so kommt nur diese zu einer Entwicklung; die nicht behandelte Mamma bleibt unverändert. Die mammogene Wirkung der Oestrogene könnte demnach nur zum Teil durch die Hypophyse vermittelt werden.

*Allem Anschein nach sind in der Regulation der Mammaentwicklung bisher noch unbekannte Faktoren im Spiel, deren Aufgabe es sein dürfte, das Mammagewebe auf Wachstumsreize vorzubereiten.* Dafür sprechen die nicht seltenen Fälle, in denen die Entwicklung beider Drüsen nicht gleichzeitig stattfindet. Die Entwicklung der einen kann hinter der Entwicklung der anderen Brust um Jahre zurückbleiben.

*Entscheidend für die Mammaentwicklung ist also zunächst die Frage der Rezeptivität.* Diese Rezeptivität ist konstitutionell und konditionell festgelegt und kann mit keinem der uns heute zur Verfügung stehenden Hormone beeinflusst werden. Auf jeden Fall ist das Follikelhormon nicht, wie immer wieder angenommen wird, das spezifische Stimulans für das Wachstum der Brustdrüse, weder für das physiologische noch für das pathologische. Die Auffassung, Hypo- und Aplasie der Mammæ sei ein Symptom des Hypofollikulismus, der sogenannten Ovarialinsuffizienz, ist abzulehnen. Einige französische Autoren (*Béclère* u. a.) glauben, Größe und Form der Mamma zur organo-hormonalen Diagnose verwenden zu können. Diese Auffassung ist sicher irrig.

Offenbar besteht die Wirkung der Oestrogene vor allem in einem vasodilatatorischen, hyperämisierenden und permeabilitätssteigernden Effekt, der die Voraussetzung für die Wirkung anderer Hormone schafft. An den primären Geschlechtsorganen haben schwache Dosen künstlich zugeführten Oestrogens eine sensibilisierende Wirkung sowohl auf Gonadostimuline der Hypophyse wie auch auf die Oestrogene der körpereigenen Produktionsstätten. Wie weit eine ähnliche sensibilisierende Wirkung des östrogenen Hormons auch an der Mamma besteht, muß zunächst dahingestellt bleiben.

Form, Größe und Konsistenz der weiblichen Brust sind schon bei der nulliparen Frau sehr verschieden. Individuelle wie Rassen-eigentümlichkeiten spielen dabei eine große Rolle. Form und Größe hängen im wesentlichen von der verschiedenen Verteilung von Fett und Bindegewebe ab sowie von der festeren oder mehr lockeren Fixation am Thorax. Bei günstiger Verteilung dieser Stützsubstanzen und bei guter Ausbildung der Körpermuskulatur erscheinen die Mammæ prall, fest und der Unterlage fest auf sitzend. Sobald das Verhältnis zwischen Fett- und Bindegewebe verschoben wird, oder die Fixation auf der Fascie des *M. pectoralis* nachläßt, wird die Brust hängend. Dies kann eintreten bei Erschlaffung der Haut oder durch Abnahme des Fettpolsters in-

folge konsumierender Krankheiten; andererseits kann auch durch zu reichliche Entwicklung des Fettkörpers die Mamma zu schwer werden und deshalb hängen.

Von streng physiologischen Vorgängen führt am häufigsten die Schwangerschaft und mehr noch die Lactation zum Hängen der Brust. Zur Zeit der Lactation erweitern sich die Acini und füllen sich mit Milch. Die Vergrößerung des Drüsenkörpers in der Schwangerschaft und besonders in der Lactationsperiode ist hauptsächlich durch diese Füllung bedingt, nicht etwa, wie häufig angenommen wird, durch eine starke Vergrößerung der Acini selbst infolge Oestrogenwirkung. Die östrogenen Stoffe, die natürlichen wie die künstlichen, führen beim Menschen in erster Linie zum Wachstum der Milchgänge. Die Acini, die den weitaus größten Teil des Drüsenkörpers bilden, werden in ihrer Größe von den östrogenen Hormonen kaum beeinflusst.

Nach Beendigung der Lactation verkleinern sich die Acini wieder, die ganze Drüse bildet sich zurück, die in der Brust zirkulierende Blutmenge, während der Lactation auf ein Vielfaches gesteigert, nimmt wieder ab. Das Corpus fibrosum, überbeansprucht durch das auf ein Vielfaches des pro graviden Zustandes angewachsenen Volumens und Gewichts des Drüsenkörpers, kehrt gewöhnlich nicht zum ursprünglichen Zustand zurück. Die Brust wird schlaff. Besonders die vom Corpus fibrosum in die Brustkuppe ausstrahlenden Faserzüge werden beschädigt; dieser Teil des Stützgewebes, charakterisiert durch derbere Beschaffenheit und dichtere «Webart», ist für Form und Konsistenz der Brust von größter Bedeutung. Die Bindegewebsschädigung, d. h. die Läsion der Faserzüge durch Ueberdehnung und Zerreißen, ist medikamentös nicht beeinflussbar.

Bei der senilen Involution, die gewöhnlich mit der Menopause einsetzt, fällt die Milchdrüse einem allmählich fortschreitenden Schwund anheim, der sich auch auf die Tubuli erstreckt. Die Involution findet mit dem Postklimakterium ihren Abschluß. Im Senium ist gewöhnlich auch mikroskopisch kein Drüsengewebe mehr nachweisbar. Tempo und Ausdehnung der Involution unterliegen starken individuellen Schwankungen. *Wichtig ist die Tatsache, daß die Ansprechbarkeit der Drüsensubstanz auf östrogene Hormone schon lange vor der Involution schwindet.* Die Fähigkeit, auf östrogenes Hormon mit Proliferation zu reagieren, ist bei der Brustdrüse bereits weitgehend aufgehoben, während sie am Endometrium noch besteht.

Bei Oestrogenzufuhr zur «Büstenpflege» nach der Menopause kann also im besten Falle nur ein sehr kurz dauernder Effekt erwartet werden, und das Risiko von Uterusblutungen ist hier besonders groß, da das senile Endometrium eigenartigerweise besonders empfindlich auf Oestrogen reagiert. Das Endometrium der Frau im Postklimakterium und im Senium pflegt die kontinuierliche Zufuhr von selbst minimalen Dosen mit Proliferation zu beantworten, die mit Blutungen einhergehen kann und dann meist eine Abrasio erforderlich macht.

*Größe, Form und Konsistenz der Brust sind also von Faktoren bestimmt, die zum größten Teil durch östrogenes Hormon überhaupt nicht beeinflusst werden können.*

Dies ist in der Kosmetik wohl bekannt. Deshalb enthalten die meisten Kuren, die zur Festigung einer schlaffen Büste empfohlen werden, Arsenpräparate zum Fettansatz. Außerdem werden Armgymnastik zur Entwicklung der Brustmuskulatur, lokale Wechselbäder zur Förderung der Blutzufuhr, Massage usw. empfohlen. Die Wirkung des östrogenen Hormons besteht, wie oben erwähnt, vor allem in einer Hyperämisierung der Brust, ein Effekt, der erfahrungsgemäß verschwindet, sobald die Oestrogenzufuhr aufhört.

Eigene Erfahrungen auf diesem Gebiet führten zu der Erkenntnis, daß es heute mit keinem Hormon – lokal, oral oder parenteral appliziert –, aber auch mit keiner irgendwie gearteten Kombination von Hormonen gelingt, mehr als einen vorübergehenden Scheinerfolg zu erzielen. *Nicht selten war aber zu beobachten, daß eine atrophische Brust auch ohne irgendwelche Behandlung Form und Größe wenigstens bis zu einem gewissen Grad wiedergewann. Durch einen spontanen Heilungsvorgang hatte sich die Rezeptivität des Gewebes auf die körpereigenen Hormone so weit gebessert, daß der Tonus der verschiedenen Gewebeanteile der Brust in einem gewissen*

*Maß zurückkehrte.* Auch diese Beobachtung bestärkt die Vermutung, daß hier Hormone im Spiele sind, die wir noch nicht kennen.

Die Verwendung von östrogenhaltigen Salben zur «Pflege der Brust» ist weit verbreitet. Daß es bei der Verwendung dieser Präparate, besonders nach der Menopause, nicht häufiger zu Proliferationsblutungen kommt, liegt allein daran, daß sich die Frauen von der Aussichtslosigkeit des Unterfangens selber überzeugen und nach einigen Wochen die Kur abbrechen. Wird die Frau aber durch kleine Anfangserfolge, wie sie sehr häufig sind, ermuntert, die Kur monatelang fortzusetzen, so kann es zu Metrorrhagien kommen.

Die *percutane Applikation der Oestrogene* ist, wie *Zondek* als erster feststellte, außerordentlich wirksam. Bei Verwendung geeigneter Vehikel übertrifft sie die orale und selbst die intramuskuläre Injektion. Insofern kann angenommen werden, daß, eine gewisse Suszeptibilität der Mamma vorausgesetzt, bei lokal-percutaner Anwendung schon sehr geringe Oestrogenmengen genügen sollten, Form und Größe der Brustdrüse zu beeinflussen.

Es ist nachgewiesen, daß das in die Haut eingeriebene Oestrogen zunächst deponiert wird. Vom Depot aus erfolgt eine allmähliche Resorption. Diese Depotwirkung macht es verständlich, daß die Oestrusschwelle bei percutaner Applikation verhältnismäßig niedriger ist. *Jayle* glaubte wiederholt einen deutlichen «mammatropen» Effekt lokal-percutan applizierten Oestrogens festzustellen; er mußte sich aber andererseits auch überzeugen von der entscheidenden Bedeutung der Rezeptivität des Drüsengewebes: «Quant à l'effet mammatrophique, il est dans certains cas spectaculaire, cependant il est très inconstant, car il dépend, semble-t-il, avant tout de la réceptivité des glandes mammaires».

In Anbetracht der Gefahr der beschriebenen Nebenwirkungen stellt sich die Frage nach der Minimaldosis östrogenen Hormons, die, in Salbenform aufgetragen, einen Einfluß auf die Entwicklung der weiblichen Brust zeigt.

Auf diese Frage gibt es zunächst keine klare Antwort. Die für den Menschen vorliegenden Untersuchungen sind nur qualitativer und nicht quantitativer Art. Zweifellos sind diese Dosen äußerst gering. Vielleicht können hier die Tierversuche von *Jadassohn* und Mitarbeitern einen gewissen Hinweis geben. In diesen Versuchen wurde eine hundertfache Wirkungssteigerung des lokal aufgetragenen Follikelhormons nachgewiesen; doch beziehen sich diese Angaben nur auf das Wachstum der Mamilla und nicht der Brustdrüse selbst. Will man diese Resultate auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen, so darf für die Oestrogene angenommen werden, daß ein Hundertstel der üblichen therapeutischen Dosis, lokal aufgetragen, noch eine deutliche Wirkung zeige. Mit anderen Worten, eine tägliche Dosis von 100 OE ist ausreichend. Diese Dosis dürfte auch annähernd der physiologischen Dosis entsprechen, die täglich von den Oestrogenproduktionsstätten bereitgestellt wird.

Daß äußerst geringe Dosen Oestrogen zureichend sind, Form und Größe der Brust zu erhalten, zeigt die *Beobachtung, daß die Kastration bei jungen Frauen die Brust überhaupt nicht oder kaum merklich beeinflusst.* Die geringe Menge des von der Nebennierenrinde kompensatorisch gebildeten Oestrogens ist hierzu ausreichend. Es muß angenommen werden, daß der Organismus stets genügend Oestrogen zur Verfügung stellt.

Entscheidend ist vor allem die Rezeptivität der Drüse, und diese Rezeptivität unterliegt, wie es am Beispiel der Gynäkomastie des Mannes ersichtlich wird, sehr komplexen Einflüssen. Unter diesen stehen zentralnervöse und vegetativ-nervöse Einwirkungen nicht an letzter Stelle. Die normale Brust des Mannes kann auch mit größten Dosen Oestrogen nur vorübergehend beeinflusst werden. Unter gewissen, hier nicht zu erörternden Voraussetzungen genügen aber die verhältnismäßig geringen, auch im männlichen Organismus produzierten Oestrogenmengen, um die Brust zu einer erheblichen Entwicklung zu bringen. Diese vom hormonalen Gesichtspunkt aus so interessante Störung hat bezeichnenderweise, nach übereinstimmenden Berichten aus verschiedenen Ländern, in den Kriegs- und Nachkriegsjahren stark zugenommen; es geht daraus die Bedeutung der exogenen Einflüsse auf die hormonale Regulierung hervor.

Es zeigt sich, daß die Dosierung des östrogenen Hormons an der Mamma im Grunde denselben Gesetzen unterliegt wie an den primären Geschlechtsorganen: «à la loi des deux seuils» nach *Dupraz*. Die proliferativen Vorgänge am Genitale, wie bei der Mammaentwicklung, spielen sich zwischen zwei Schwellen der Oestrogenproduktion ab. Unterhalb der unteren Schwelle ist eine Entwicklung nicht möglich, jenseits der oberen treten die Hemmungswirkungen des Follikelhormons in Erscheinung (besonders an der Hypophyse) und das Ergebnis ist wiederum Aplasie oder Hypoplasie. Die untere Schwelle dürfte sehr niedrig liegen und ihr Abstand von der oberen Schwelle, innerhalb dessen von physiologischer Wirkung gesprochen werden kann, ist jedenfalls klein. Daß sie bei der Art unserer Hormonbehandlung gewöhnlich überschritten wird, mag eine der Ursachen unserer Mißerfolge sein.

Unter diesem Gesichtspunkt muß auch der Oestrogengehalt der handelsüblichen kosmetischen Präparate als zu hoch bezeichnet werden. Obschon ihr Oestrogengehalt unterhalb der üblichen therapeutischen Dosis liegt – in den oben beschriebenen Fällen betrug die tägliche Dosis ca. 500–100 OE –, kam es zu Nebenwirkungen, d. h. zu Metrorrhagien. Dieses unfreiwillige Experiment demonstriert mit aller nur wünschbaren Deutlichkeit die *Bedeutung des Zeitfaktors bei der Oestrogenwirkung.*

Es war bisher unbekannt, welche Mengen östrogenen Hormons, genitalern und percutan appliziert, Uterusblutungen herbeiführen können. Ganz allgemein hatte man beobachtet, daß für den Aufbau des Endometriums sehr geringe Dosen Oestrogen notwendig sind, sofern diese Dosen regelmäßig und über lange Zeit gegeben werden. Für die Entwicklung einer glandulär-cystischen Hyperplasie ist *weniger die Dosis als der Zeitfaktor* maßgebend. Unsere Beobachtung ergibt, daß eine tägliche Dosis von 0,05 mg Diäthylstilböstrol, percutan an der Mamma appliziert, zu Blutungen führen kann, wenn diese Dosis monate- oder jahrelang dem Organismus regelmäßig zugeführt wird. Die Bedeutung des Zeitfaktors ist in letzter Zeit auch von *Buschbeck* hervorgehoben worden.

Bei längerer Anwendung, besonders von stilbenhaltigen Präparaten, stellt sich auch die Frage der Induktion von Mammakarzinom. Stilböstrol hat, nach den Untersuchungen von *Lacassagne*, eine mehrfach stärkere cancerogene Wirkung als genuines Oestrogen. Wenn auch eine direkt krebserrigende Wirkung des Follikelhormons heute abgelehnt wird, kommt ihm nach den Arbeiten von *Butenandt* doch eine bedingt krebserrigende Wirkung zu, d. h. es kann eine bereits bestehende Anlage zur Auslösung bringen.

*Zusammenfassung.* Es wird über drei Fälle berichtet, in denen es nach längerer Anwendung östrogenhaltiger kosmetischer Präparate zu Nebenwirkungen im Sinne einer hyperfollikulinen Genitalblutung kam.

Diese Fälle werden zum Anlaß genommen, den gegenwärtigen Stand unseres Wissens über die hormonale Beeinflussung der Mamma kritisch zu sichten. Das Follikelhormon ist nicht spezifisch mammatrop. Die Entwicklung der Brustdrüse ist ein sehr komplexer Vorgang, an dem, allem Anschein nach, bisher noch unbekannte Wirkstoffe teilnehmen. Das östrogene Hormon wirkt vermutlich als Sensibilisator.

Selbst geringe Ueberdosierung östrogenen Hormons kann durch Hemmungswirkung auf die Hypophyse das Wachstum der Brustdrüse verzögern.

Es gibt zur Zeit keine Möglichkeit einer wirksamen Beeinflussung der Mamma durch Zufuhr eines Hormons oder irgendeiner Hormonkombination.

Die seltenen Erfolge dieser Behandlung sind von kurzer Dauer. Gewöhnlich zeigt nur die Mamilla ein stärkeres Wachstum. Erfolge werden auch durch Spontanremissionen vorgetäuscht.

Die beobachteten Fälle zeigen, als unfreiwilliges Experiment, die entscheidende Bedeutung des Zeitfaktors bei der Wirkung kleiner Oestrogendosen am Endometrium. Tägliche Anwendung östrogenhaltiger kosmetischer Präparate muß bei dazu disponierten Individuen und besonders bei Frauen nach der Menopause, früher oder später zu Nebenwirkungen im Sinne von hyperfollikulinen Blutungen führen.

*Jayle, M. I.:* Conc. méd. 5, 1671 (1951). – *Stahl, J.:* Z. ärztl. Fortbild. 7/8, 184 (1952). – *Zondek, B.:* Lancet 1938, I, 1107.