Gedanken über den Sexualzyklus

Prof. Dr. med. Karl Junkmann.

Herr Praesident, meine Damen und Herren !

Lassen Sie mich zu Beginn meines Vortrages wiederum meiner Freude Ausdruck geben ueber die grosse Ehre, die es fuer mich bedeutet, hier vor Ihnen zu sprechen. Ich habe als Thema meines Vortrages Gedanken ueber den Sexualcyclus gewaehlt und moechte Ihnen eigene Beobachtungen und einige bekannte Tatsachen aus der Literatur vor Augen fuehren und die Gedanken schildern, die ich daran geknuepft habe. Es mag sein, dass diese Gedanken in mancher Beziehung irrig sind, sie moegen jedoch dazu beitragen, das verwickelte Problem des Zusammenspiels der mit dem Zyklus beschaeftigten Hormone zu klaeren. Darf ich an den Beginn meiner Ausfuehrungen die heutige Lehrmeinung ueber das Zusammenspiel der Hormone beim Zyklus stellen.

Hypophysenvorderlappen HVL		Ovar
Follikelstimulierendes Hormon FSH	reift die Follikel an ,ohne sie zur Sekretion zu befähigen	
Interstitialzellstimulierendes Hormon ICSH	beendet Follikelreife, führt zu Thecaluteinisierung und zur Östrogenproduktion des Follikels	Östrogen, Ö, wirkt auf die sekundären Geschlechtsmerkmale fördernd und hemmt die Sekretion von hypophysärem Gonadotropin. Fördert die Sekretion von LTH durch den HVL.
Luteotrophes Hormon = Prolaktin LTH	beendet die Reife des Corpus luteum und befähigt zur Sekretion von Progesteron	Gestagen (Progesteron), G ,bewirkt progestionale Umwandlung der durch Östrogen proliferierten Uterusschleimhaut.

Man nimmt an, dass das Follikelstimulierende Hormon FSH im Ovarium die Follikel anreift, dass eine nachfolgende Sekretion des Interstitialzellen stimulierenden Hormons ICSH die Reifung der Follikel beendet, ihre Luteinisierung einleitet und den Follikel befähigt, Follikelhormon zu sezernieren. Dieses Follikelhormon wurde auf dem Umweg ueber ein Sexualzentrum, oder direkt auf die Hypophyse einwirkend, zur Sekretion von Luteotrophes Hormon oder Prolaktin auch LTH genannt fuehren, das die Reifung des Corpus Luteum beendet und die Sekretion von Lutechormen ermoe-glichen wurde. Darf ich Sie nun auf einige Versuche aufmerksam machen, die wir

in der Zwischenzeit angestellt haben.

Abbildung 2 zeigt Ihnen das Verhalten des Vaginaloestrus einer kastrierten Ratte nach der Injektion von Oestradiolundecylat, einem sehr lang protrahiert wirksamen Oestrogen. Nach einmaliger Gabe von 25 tritt ein Oestrus von wenigstens 40 Tagen Dauer ein. Versucht man dasselbe bei einer nicht kastrierten Ratte, so stellt sich heraus, dass der Oestruszyklus dieser Ratte keineswegs unterbrochen wird. Kastriert man nach Ablauf einiger weiterer Zyklen unter der Oestradioleinwirkung, so tritt der merkwürdige Fall ein, dass auf die Kastration ein Daueroestrus erfolgt. Es ist also das Follikelhormon in dieser Ratte wirksam gewesen, nur hat das Ovar rhythmisch die Wirkung des Daueroestrus unterbrochen. Es wäre nun vielleicht daran zu denken, dass es das Corpus luteum ist, das diese rhythmische Unterbrechung der Oestradiolundecylatdauerwirkung bewerkstelligt. Leider gelingt es nicht durch physiologische Dosen Progesteron den Daueroestrus unter 25 Oestradiolundecylat zu unterbrechen. Ich darf nebenbei erwähnen, dass diese Unterbrechung nur eine scheinbare ist und dass es sich nicht um eine antioestrogene Wirkung des Progesterons handelt sondern dass das Progesteron die cornifizierte Schleimhaut der Scheide muzifiziert. Ganz anders ist es mit Testosteron. Mit Testosteron gelingt es, den Daueroestrus durch Oestradiolundecylat schon mit

relativ kleinen Dosen zu unterbrechen. Es lag daher nahe, die merkwürdige Erscheinung, dass es nicht gelingt, den normalen Zyklus der Ratte durch relativ hohe Gaben Oestradiolundezylat in einen Daueroestrus zu verwandeln, auf einen Androgenzyklus zurückzuführen. Dass das Ovar Androgene produziert, ist eine nicht unbekannte Tatsache. Ich erinnere nur an die virilisierenden Ovarialtumoren. Dauf ich ihr Augenmerk nunmehr auf eine zweite Erscheinung richten. Wenn wir eine infantile Ratte hypophysektomieren und ihr nach einer genügend langen Wartezeit von wenigstens 8–14 Tagen Choriongonadotropin oder Stutenserumgonadotropin injizieren, so beobachten wir im Ovar nicht die gewohnten Erscheinungen der Follikelreifung und der Corpus

luteumbildung. Das einzige, was ein solches Over nach laengeror taeglichen Injektion von Choriongonadotropin oder Stuerserumgonadotropin zeigt, ist eine maessige Gewichtszunahme, bedingt durch eine maechtige Hypertrophie der interstitiellen Zellen. Sie sehen dies in der naechsten *Abbildung 3* und in staerkerer Vergroesserung ebenfalls in der *Abbildung 4*. Die Follikel sind unreif und hoechstens eine unbedeutende Huel-lenbildung in einzelnen Follikeln zu sehen, jedenfalls keine volle Follikelreifung. Wir wenden uns nunmehr einer dritten Tatsache zu. Injiziert man weiblichen kastrierten Ratten Oestradiolvalerianat und beobachtet das Uterusgewicht und das Gewicht der Praeputialdruesen, so stellt sich wie bekannt heraus, dass das Uterusgewicht bedeutend zunimmt, dass andererseits das Gewicht der Praeputialdruesen unveraendert niedrig bleibt, wie es die folgende *Abbildung* zeigt (4a). Die Praeputialdruesen werden also

durch Oestrogene nicht stimuliert. Injiziert man dagegen kastrierten weiblichen Ratten Testosteronöenanthat in einer einmaligen grossen Dosis, so wird das Uterusgewicht wie bekannt maessig stimuliert, die Praeputialdruesen werden jedoch deutlich aktiviert. Die Praeputialdruesen sind demnach bei der weiblichen Ratte ein androgenstimuliertes Organ. Ich darf hinzufuegen, dass die Praeputialdruesen durch Progesteron nicht beeinflusst werden, dass sie dagegen im besten Fall in ihrer Atrophie nach der Kastration gehemmt werden, wenn man Progesteron in hohen Dosen anwendet. Weiter ergibt sich, dass man auch einer infantilen Ratte Testosteronpropionat injizieren und damit eine Steigerung des Praeputialdruesengewichts erreichen kann, wie dies aus der naechsten *Abbildung 5* hervorgeht. Schliesslich zeigt auch die naechste *Abbildung 6*, dass auch die Injektion von Choriongonadotropin an der infantilen Ratte neben der bekannten Gewichtssteigerung des Uterus und der Ovarien zu einer deutlichen Steigerung des Praeputialdruesengewichtes, also zu einer androgenen Stimulierung der Ovarien fuehrt. Das gleiche konnte, wie die naechste *Abbildung 7* zeigt auch mit Stutenserumgonadotropin nachgewiesen werden. Hier sehen wir die starke Stimulierung des Ovargewichtes, die relativ starke Steigerung des Uterusgewichtes und eine deutliche

Erhöhung des Gewichtes der Praeputialdruesen. Alle diese Tatsachen zusammen machten mir den angenommenen androgenen Zyklus im Ovar immer mehr wahrscheinlich. Ich habe mich nun natuerlich bemueht am Praeputialdruesengewicht im Verlauf des normalen Rattenzyklus auch hier einen Zyklus nachweisen zu koennen. Das zeigt Ihnen die folgende *Abbildung 8*. Leider war es am Praeputialdruesengewicht nicht

moeglich, einen mit dem Vaginalabstrich, oder mit den Schwankungen des Uterusgewichts parallel gehenden Gewichts anstieg und Gewichtsabfall nachzuweisen. Es liegt dies wohl daran, dass das Gewicht der Praeputialdruesen ein zu traeger Indikator fuer die Androgenproduktion der Ovarien ist. Sehen wir uns nun an, wie sich ein solcher androgener Zyklus in das rythmische Geschehen im Ovarium einordnen laesst. Darf ich Ihnen dazu nachfolgend eine Reihe von Schemata zeigen. Die naechste *Abbildung 9* zeigt Ihnen den Erfolg einer Injektion von Choriongonadotropin an der infantilen

Ratte. Nach dieser Annahme wurde der Injektion von Choriongonadotropin eine Sekretion von ICSH und diesem eine Ausschuetzung von FSH in der Hypophyse nachfolgen und dieser wiederum eine Sekretion von lutsotropem Hormon, ausgeloe

durch die im Ovarium unter diesem Einfluss aufgetretenen Sekretionen von Androgenen, Oestrogenen und Gestagenen.

Dementsprechend waren auch die histologischen Veränderungen im Ovarium in ihrer zeitlichen Aufeinanderfolge. Hypophysektomiert man, wie wir vorhergehend haben eine solche Ratte, so würde als einziges übrig bleiben eine androgene Stimulierung der Ovarien mit der ihr entsprechenden Hypertrophie des Interstitiums, wie es aus der nächsten Abbildung hervorgeht (10). Danach würde sich um der normale Zyklus in der Weise repräsentieren, wie es die nächste *Abbildung* (11) zeigt. In der Hypophyse würde eine

Sekretion von ICSH, FSH und luteotrophem Hormon aufeinanderfolgen. Dementsprechend Ovar zunächst eine primäre Sekretion von Androgenen, eine nachfolgende Sekretion von Oestrogenen, schließlich eine solche von Gestagenen. Den einzelnen Sekretionen würde die zeitlich aufeinanderfolgende Hypertrophie des Interstitiums, der Follikel und des Luteingewebes entsprechen. Wir könnten nun den Zyklus stören, indem wir z.B. ein Follikelhormondepotpräparat injizieren, wie es die nächste Abbildung besch-

reibt (12). Dieses wurde vom Zentrum aus nur die Sekretion von FSH hemmen und

damit einen Teil der Hypophysensekretion lahmlegen, während, wie wir vorhin gesehen haben, der Androgenzyklus weitergeht. Entsprechend dem bekannten Hohlweg-effekt wird dagegen unter Stimulierung der Luteotrophinsekretion der Hypophyse die Bildung von Corpora lutea im Ovar angeregt. Dementsprechend wurden wir dann im Ovarium eine leichte Interstitialzellenhypertrophie und andauernde Corporalutea finden. Schliesslich wurde die Kastration durch Wegfall der hemmenden Hormone des Ovariums zu einer Ueberproduktion sämtlicher Hypophysenhormone führen, wie es uns die nächste *Abbildung* (13) vorführt. Und als letztes wurde sich die Schwangerschaft darstellen, wie es das nächste *Bild* zeigt. (14) Darf ich abschliessend noch die einzelnen Regulationen, wie sie sich nach diesen Gedankengängen darstellen wurden, in einem letzten *Diapositiv* (15) zeigen. Von einem Androgenzentrum ausgehend, wurde in der Hypophyse die ICSH Produktion angeregt ICSH wurde im Ovar einerseits zur Androgenbildung führen und andererseits über ein oestrogenes Zentrum

die FSH Sekretion anregen. Es ist auch möglich, dass ICSH die Hypophyse direkt zur FSH Sekretion anregt und diese beiden Hormone zusammen werden dann zur Follikelreifung und zur Oestrogenbildung im Ovarium führen. Die Oestrogenbildung im Ovarium ihrerseits würde nunmehr ein gestagenes Zentrum oder die Hypophyse direkt anregen zur Luteotrophinbildung und damit zur Ausreifung des Corpus luteum führen. Die eingezeichneten Verbindungswege sind sicherlich nicht alle, und wir werden noch manche Regulationen kennen lernen. Die geschilderte Betrachtungsweise würde das Verhalten der hormonalen Vorgänge bei beiden Geschlechtern besser verstehen lassen und eine gleichsinnige Beeinflussung durch die hypophysären Gonadotropine bedeuten. ICSH, Chorion- und Stutenserumgonadotropin wirken am hypophysectomierten Männchen die Androgenproduktion steigend. Am normalen bewirken sie mit den Hypophysen-FSH auch spermiogenetisch und anscheinend die Androgenproduktion des Hodens erhöhend. Damit möchte ich meine Ausführungen schließen und Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit danken.