

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 6 (1950)

**Heft:** 5-6

**Artikel:** Der "Nippletest" und seine Bedeutung für die Dermatologie

**Autor:** Jadassohn, Werner

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-309060>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 05.01.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Dermatologische Universitätsklinik Genf – Direktor: Prof. Dr. *W. Jadassohn*

## Der «Nippletest» und seine Bedeutung für die Dermatologie

Von **Werner Jadassohn**

In der experimentellen Medizin geht man gewöhnlich so vor: Man hat eine bestimmte Fragestellung und sucht nun nach einem oder mehreren Tests, die es ermöglichen, das Problem, das man sich vorgelegt hat, einer Lösung näher zu bringen.

Es erschien uns erlaubt, einmal ausnahmsweise anders vorzugehen. 1936 hatten wir den «Nippletest» ausgearbeitet, und wir suchten nun seither immer wieder nach Problemen zu deren Lösung dieser Test nützlich sein könnte.

Bevor ich auf die Probleme eingehe, möchte ich ganz kurz sagen, was wir unter «Nippletest» verstehen.

Das Erfolgsorgan des «Nippletest» ist die Meerschweinchenzitze. Wir verwenden für gewöhnlich die Zitzen männlicher Meerschweinchen. Die Reaktion der Meerschweinchenzitze auf chemische und physikalische Einflüsse haben wir auf zwei Arten untersucht:

1. Wir haben Veränderungen in der *Länge* der Zitze registriert, indem wir Schattenbilder der Zitzen aufnehmen und diese Schattenbilder ausmessen. (Für die Technik verweise ich auf frühere Publikationen.)

2. Wir untersuchen die Zitze *histologisch*. Bis jetzt haben wir uns speziell für das *Epithel* interessiert. Für diese Epitheluntersuchungen kombinieren wir den Nippletest mit der *Dustin-Reaktion*, d. h. wir injizieren vor der Excision Colchicin, um eine möglichst große Anzahl von Mitosen sichtbar zu machen. Man nimmt an, daß das Colchicin die Mitosen arretiert und daß sie deswegen in viel größerer Zahl als ohne Colchicininjektion nachweisbar sind.

Die früheren Untersuchungen über den Nippletest sind von *Fierz*, *Uehlinger* und mir durchgeführt worden. Beteiligt an diesen Untersuchungen waren ferner *Schaaf*, *Zürcher*, *Margot*, *Pfanner*, *Ruffoni*, *Felix Fierz*, *Monnier*, *Looser* und *Schärer*. Die neueren Untersuchungen wurden in Gemeinschaft mit Prof. *Bujard* ausgeführt. Unsere Mitarbeiter *Paillard*, *Isler*, *Gandin*, *Wenger* und *Mosimann* haben sich an diesen Arbeiten beteiligt.

### *Die percutane Resorption von östrogenem Hormon*

Wird täglich ein Tropfen einer Östron enthaltenden Lösung auf die Zitze aufgetropft und die Länge der Zitze messend verfolgt, so ergibt sich eine starke Verlängerung derselben.

Die schon vor diesen Versuchen bekannte Tatsache, daß Östron percutan gut resorbiert wird, ließ sich im «Nippletest» besonders leicht und überzeugend nachweisen. *Die percutane Resorption war wesentlich ausgeprägter, wenn das Östron in wäßriger Lösung mit einem Lösungsvermittler oder in organischen flüchtigen Lösungsmitteln appliziert wurde, als wenn fetthaltige Salben verwendet wurden.* Dies zeigte sich übrigens auch bei Resorptionsversuchen am Menschen mit Jothion, die *Stadlin* in unserem Zürcher Laboratorium durchgeführt hat. Diese experimentellen Feststellungen haben uns veranlaßt, *Mitigal* und Benzylbenzoat in fettfreier Salbengrundlage zur Scabiesbehandlung zu verwenden. Das nach diesem Prinzip hergestellte Präparat hat sich bewährt und wird ohne Bad und Seife angewendet.

Östron ist in Fett und Benzol löslich; es besitzt aber auch eine gewisse Wasserlöslichkeit. Das bekanntlich sehr gut percutan resorbierbare Jothion ist ebenfalls fett- und benzol-, daneben aber auch relativ gut wasserlöslich. *Gisler* hat noch in Zürich o- und m-Brom-benzoessäure untersucht. Beide Präparate sind in Benzol löslich; das gleichzeitig auch in Wasser relativ gut lösliche Präparat, die o-Brom-benzoessäure, wird viel besser resorbiert als die ebenfalls in Benzol lösliche, aber viel weniger gut wasserlösliche m-Brombenzoessäure. Es ist schon angenommen worden, und es schien uns nach diesen Versuchen sehr wahrscheinlich, daß eine Substanz dann gut percutan resorbierbar ist, wenn sie fett- resp. benzollöslich ist (das geht meist ziemlich parallel) und wenn sie gleichzeitig auch etwas wasserlöslich ist.

*Isler* hat deswegen in Genf mit Hilfe von Prof. *Cherbuliez* eine große Anzahl von Kupferverbindungen hergestellt und die Löslichkeiten untersucht. Er hat im *Kupferhexanoat* eine relativ gut öl- und benzol-lösliche Kupferverbindung gefunden, die auch etwas wasserlöslich ist. Es ist ihm aber in Selbstversuchen nicht gelungen, nachzuweisen, daß das Kupferhexanoat percutan resorbiert wird; er konnte nach Applikation von Kupferhexanoat auf die Haut keine Vermehrung des Kupfergehaltes seines Urins nachweisen. Dies will natürlich nicht heißen, daß kein Kupfer resorbiert wurde.

Wir sind daraufhin zum Nippletest zurückgekehrt. Wir hatten schon vorher gefunden, daß *Hormöstrol* (ein synthetisches Östrogen) wirksam ist. *Hormöstrol* ist nun aber sehr wenig wasserlöslich. *Isler* hat *Hormöstrol*kristalle in Wasser gebracht und mikrographiert und auch

nach mehreren Stunden keine Veränderung der Kristalle feststellen können, während dies bei *Hormöstroldisuccinat*kristallen der Fall ist. Die bisher durchgeführten «Nipplettestversuche» haben nun aber keinen Unterschied für das schlechter wasserlösliche Hormöstrol und das besser wasserlösliche Hormöstroldisuccinat ergeben.

Aus all diesen Untersuchungen können wir bis jetzt nur folgenden Schluß ziehen. Das so wichtige Problem der percutanen Resorption fettlöslicher Substanzen ist sehr komplex; es besteht aber die Möglichkeit, auf relativ einfache Weise mit dem Nipplettest hier neues experimentelles Material beizubringen.

#### *Der lokale und der hämatogene Effekt von percutan appliziertem Östron auf Zitze und Brustdrüse des Meerschweinchens*

Durch percutane Resorption von östrogenem Hormon kommt es nicht nur zu einer Verlängerung der Zitze, es kommt auch, wenn die Zitze leicht pigmentiert ist, zu einer sehr starken Pigmentierung, und schließlich bildet sich auch eine Milchdrüse aus. Wir haben zu Beginn unserer Versuche zeigen können, daß sich bei relativ konzentrierten Lösungen nicht nur die behandelte Zitze vergrößert und pigmentiert, sondern auch die andere unbehandelte Zitze des Meerschweinchens. Bei schwächeren Konzentrationen aber verändert sich nur die behandelte Zitze, und genau das gleiche konnten wir auch an den Milchdrüsen feststellen. Dadurch ist bewiesen, daß die erwähnten Veränderungen zum mindesten teilweise *direkt* durch das Östron bewirkt werden und nicht oder nicht nur auf einem Umweg zustande kommen, z. B. was angenommen wurde, auf dem Umweg über die Hypophyse.

#### *Die östrogene Akanthose*

Durch die Behandlung mit östrogenen Hormonen wird die Zitze nicht nur länger und eventuell pigmentierter. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß sich auch bei der Verwendung von sehr kleinen Dosen sehr rasch eine sehr starke Akanthose ausbildet. Dementsprechend wird die Dustin-Reaktion sehr rasch positiv; es können nach Colchicininjektion massenhaft Mitosen nachgewiesen werden. Wir haben feststellen können, daß die Applikation eines einzigen Tropfens einer Hormöstrolösung auf die Zitze genügt, um die Dustin-Reaktion auszulösen. 24 Stunden nach der Applikation von einem Tropfen einer Lösung von Hormöstrol 1/500 000 000 ist die Dustin-Reaktion stark positiv. Die absolute Menge Hormöstrol, die appliziert wurde, beträgt ungefähr 70 Millionstel  $\gamma$ . Wir haben berechnet, daß dies ungefähr 150 Milliarden Molekülen Hormöstrol entspricht.

Es erscheint uns klar, daß sich die mit Östrogenen behandelte Meerschweinchenzitze für Untersuchungen mit sogenannten karyoklasischen Substanzen, deren Paradigma das Colchicin ist, besonders gut eignet. Wir haben bisher nur wenige Untersuchungen angestellt. Für gewöhnlich erfolgt die Excision 9½ Stunden nach der Colchicininjektion. Wir konnten schon 1 Stunde nach der Colchicininjektion einen positiven Dustin feststellen, und auch nach 15 Stunden ist die Reaktion noch stark positiv. Nach 24 und 48 Stunden sind keine pyknotischen Mitosen mehr nachweisbar; das akantothische Epithel ist vollkommen normal. Es unterscheidet sich nicht vom Epithel einer Meerschweinchenzitze, die nur mit Östrogen behandelt wurde, ohne daß eine Colchicininjektion erfolgte. Der so augenfällige Colchicineffekt scheint vollkommen reversibel.

#### *Die Wirkung von Röntgen-, Radium- und $\beta$ -Strahlen auf die Meerschweinchenzitze*

Wir haben eine Zitze bestrahlt, dann beide Zitzen des Meerschweinchens mit Östrogen behandelt; 9–10 Stunden vor der Excision wurde Colchicin injiziert.

Wenn wir 2400 r in einer Sitzung applizierten (für alle Details verweise ich auf die schon erschienene Arbeit und auf die im Druck befindliche Publikation), so konnte schon 24 Stunden nach der Bestrahlung und nach der Hormöstrolbehandlung ein sehr ausgeprägter Bestrahlungseffekt für alle drei Strahlenarten nachgewiesen werden. Die an der Kontrollzitze stark positive Dustin-Reaktion war an der bestrahlten Zitze entweder vollständig oder fast vollständig negativ.

Für die Röntgenbestrahlungen haben wir die Untersuchungen bereits wesentlich weiter getrieben. Ich möchte an dieser Stelle nur darauf hinweisen, daß 10 Tage nach der Bestrahlung mit 2400 r an der nach der Bestrahlung mit Hormöstrol behandelten Zitze starke Zellveränderungen nachweisbar sind, daß aber 30 Tage nach der Bestrahlung das Epithel wieder normal erscheint und daß die Dustin-Reaktion wieder auslösbar ist.

Ich glaube aus unseren bisherigen Versuchen den Schluß ziehen zu dürfen, daß der mit der Dustin-Reaktion kombinierte Nippletest eine für den Strahlentherapeuten interessante Untersuchungsmethode darstellt.

#### *Dosis und Wirkung im Nippletest*

Ich habe schon von unseren neuesten Untersuchungen berichtet und gesagt, wie kleine Dosen schon nach einmaliger Applikation eine positive Dustin-Reaktion auslösen. Wenn wir 30 Tage behandeln, d. h. während

30 Tagen je einen Tropfen einer Östronlösung applizieren und am Ende des Versuches die Verlängerung der Zitze (den Zitzenzuwachs) bestimmen, so können wir einige Schlüsse ziehen. Ich möchte betonen, daß wir uns bei all diesen Versuchen nicht damit begnügt haben, die durchschnittlichen Zitzenzuwachswerte zu berechnen, sondern daß wir immer auch die mittleren Fehler berechnen mußten. Es waren dies sehr mühsame Untersuchungen, die sehr viele Tiere benötigten.

Aus unseren Versuchen ergibt sich:

1. daß in einem gewissen Dosisbereich das Weber-Fechnersche Gesetz gilt, d. h. daß der Effekt linear mit dem Logarithmus der Dosis zunimmt;
2. daß schon bei Dosen von  $0,5/\gamma \text{ cm}^3$  Östron ein maximaler Effekt erzielt wird, und
3. daß eine weitere Steigerung der Dosis zu einer Verminderung des Effektes führt.

Die letzte Feststellung erklärt, warum unter Umständen die Zitze eines Meerschweinchens, auf die das Östrogen appliziert wurde, weniger an Länge zunimmt als die Zitze des gleichen Tieres, auf die kein östrogenes Hormon gebracht wurde.

Diese Feststellungen scheinen sehr theoretisch, geben aber zu praktisch wichtigen Überlegungen Anlaß.

Der Nipplettest zeigt, daß unter Umständen schon sehr kleine Dosen sehr erhebliche Effekte auslösen können. Eine Zunahme der Dosis führt, wo das Weber-Fechnersche Gesetz gilt, nur zu einer geringgradigen Vermehrung des Effektes. Wenn die Dosis des maximalen Effektes überschritten wird, so nimmt der Behandlungserfolg ab.

Das sind Feststellungen, die man natürlich nicht ohne weiteres auf andere Erfolgsorgane übertragen darf. Aber es ist möglich, daß sie für die Therapie beim Menschen eine sehr wesentliche Rolle spielen.

#### *Verhalten der Meerschweinchenzitze nach Aussetzen der Östrogenbehandlung*

Wir haben schon vor Jahren festgestellt, daß eine Meerschweinchenzitze, die längere Zeit percutan mit Östron behandelt wurde, sich nur sehr langsam zurückbildet und daß auch nach längerer Zeit der Status quo ante nicht wieder erreicht wird.

Da uns diese Feststellung von einer gewissen prinzipiellen Bedeutung erschien, haben wir diese Versuche wieder aufgenommen. Es hat uns interessiert, was geschieht, wenn die Zitze nur während kurzer Zeit behandelt wird. Wir haben in 3 Tagen je einen Tropfen von verschiedenen Östron- und Hormöstrollösungen appliziert und die Zitzen nach Aussetzen der Behandlung fortlaufend gemessen. Wir haben festgestellt, daß die Zitze nach Aussetzen der Behandlung ca. 14 Tage weiter an



Länge zunimmt und nachher nur sehr langsam an Länge abnimmt. Eine sehr kurz dauernde Behandlung mit relativ sehr kleinen Dosen von östrogenem Hormon kann also noch längere Zeit nach Aussetzen der Behandlung weiter wirken und kann zu Veränderungen führen, die sehr lange Zeit bestehen bleiben.

### *Antagonisten des östrogenen Hormons*

Antagonisten der östrogenen Hormone sind bekanntlich die männlichen Sexualhormone und das Progesteron. Wir hatten schon früher den antagonistischen Effekt von Testosteronpropionatinjektionen nachweisen können bei Meerschweinchen, denen 0,1  $\gamma$  Östron/cm<sup>3</sup> (täglich 1 Tropfen) auf die Zitze appliziert wurde. Allerdings hatten 5 mg Testosteronpropionat, pro die injiziert, den Östroneffekt nicht aufgehoben, sondern nur verringert. *Isler* und *Mosimann* haben genau die gleichen Versuche mit Progesteron durchgeführt. Sie haben an der Meerschweinchenzitze einen antagonistischen Effekt des Progesterons *nicht* nachweisen können.

### *Schluß*

Ich habe in dem mir zur Verfügung stehenden Raum nur über einen Teil unserer Nippletestversuche referieren können. Ich habe die Literatur vollständig unberücksichtigt lassen müssen und eigentlich nur einzelne Feststellungen fast ohne Kommentar mitgeteilt.

Ich bin mir vollkommen klar darüber, daß es sich um Tierversuche handelt, die nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen. Ich glaube aber, daß unsere Versuche doch auch einen gewissen praktischen Wert haben. Sie regen zu kritischen, vorsichtigen und skeptischen Überlegungen an.

### *Zusammenfassung*

Der Nippletest verwendet als Erfolgsorgan die Meerschweinchenzitze. Es wird 1. die Zitzenlänge fortlaufend gemessen, 2. werden die Zitzen histologisch untersucht unter Zuhilfenahme der Dustin-Reaktion (Colchicininjektion). Der Test eignet sich für Untersuchungen, die z. B. folgende Probleme betreffen:

1. die percutane Resorption;
2. den lokalen und hämatogenen Effekt von percutan appliziertem östrogenem Hormon (Verlängerung der Zitze, Acanthose, Pigmentierung, Wirkung auf die Brustdrüse, Verhältnis von Dosis und Wirkung, Dauer der Wirkung nach Aussetzen der Behandlung);
3. die Wirkung von Antagonisten der östrogenen Hormone;
4. die Wirkung von Röntgen-, Radium und  $\beta$ -Strahlen auf das Epithel.

### *Résumé*

Le «Nippletest» utilise comme organe test la tétine du cobaye. Il consiste à mesurer l'allongement de cet organe et à l'examiner histologiquement après avoir injecté de la colchicine (réaction de Dustin).

Le «Nippletest» permet d'étudier différents domaines tels que:

1. la résorption percutanée;
2. l'effet local et hématogène d'œstrogènes appliqués sur la peau (allongement de la tétine, acanthose, pigmentation, effet sur la glande mammaire, effet en fonction de la dose d'œstrogène, persistance et durée de l'effet après interruption du traitement);
3. l'effet d'antagonistes des œstrogènes;
4. action de radiations sur l'épithélium (Rayons X,  $\beta$  et  $\gamma$ ).

### *Riassunto*

Il «Nippletest» utilizza come oggetto test il capezzolo della cavia. Consiste nella misurazione dell'allungamento di quest'organo e nell'esaminarlo istologicamente, previa iniezione di «colchicine» (Reazione di Dustin).

Il «Nippletest» permette di studiare diversi problemi, p. es.:

1. riassorbimento percutaneo;
2. effetto locale ed ematogeno d'estrogeni applicati sulla pelle (allungamento del capezzolo, acantosi, pigmentazione, effetto sulla ghiandola mammaria, effetto in funzione della dosi d'estrogeno, persistenza e durata dell'effetto dopo interruzione del trattamento);
3. effetto d'alcuni antagonisti degli estrogeni;
4. azione dei raggi X,  $\beta$ ,  $\gamma$  sull'epitelio.

### *Summary*

The Nipple Test consists of measurement of nipple elongation (of the guinea pig) and histological examination of this organ after colchicine injection (Dustin's reaction).

The Nipple Test enables investigations of different problems, for example:

1. percutaneous absorption;
2. local and hematogenous effect of estrogen when applied to the skin (nipple elongation, acanthosis, pigmentation, effect on the mammary gland, importance of the dosage, duration of effect following cessation of treatment);
3. antagonists of estrogens;
4. effect of radiations on the epithelium (X,  $\beta$  and  $\gamma$  rays).