

HORMONES SEXUALES FEMENINES DE L'OVARI I LOBUL ANTERIOR DE LA HIPOFISIS

Pel Dr. S. PAGÉS MARUNY

HORMONA SEXUAL FEMENINA DE L'OVARI

Comparable en importància al descobriment de l'hormona pancreàtica ha estat el de l'hormona sexual femenina en l'actualitat, ja obtinguda a l'estat cristalí.

Les primeres experiències que varen donar l'orientació per a què més tard es poguessim assolir els descobriments definitius, foren degudes a Iscovesco, Feliner, Herann i Fraenkel. No obstant, calgueren els treballs de Stockard i Papanicolau per tal de què es trobés una resposta biològica netament específica de l'hormona de l'ovari, mitjançant la qual s'ha pogut avençar tan sobtadament llur estudi.

Els avants dits autors palesaren que les diferents fases del cicle sexual femení dels roedors podia comprovar-se experimentalment en l'animal viu pels canvis que experimenta l'epiteli de llur vagina, fàcilment observables per l'examen microscòpic dels frotis corresponents.—A base d'aquest fet Allen i Doisy practicaren la prova de fer restablir el cel i el cicle sexual en un ratolí femella adult i castrat, mitjançant una transplantació d'ovari o injeccions d'extrets fol·liculars, remarcan que es necessitaven sempre la mateixa quantitat d'extret per provar tal procés, pel que establiren el mètode definitiu de standardització de l'hormona, fet d'una transcendència capital, puix ha permès no tan sols perfeccionar els mètodes de preparació, sinó que també descobrir rics manantials de substància hormonal antigament insospitats.

CICLE SEXUAL DELS ROEDORS

Els mètodes biològics emprats antigament basats en el creixement de l'úter, vagina i mamelles de conills verges impúbers o també el de la contracció rítmica de l'úter semblant a l'estatut per a la comprovació de l'hormona del lòbul posterior de la hipòfisi, han estat definitivament substituïts pel proposat per Allen i Doisy a base de les modificacions que experimenta l'epiteli vaginal d'un ratolí castrat.

Cicle sexual dels ratolins femelles: Examinats frotis vaginals obtinguts mitjançant la introducció d'una petita assa de

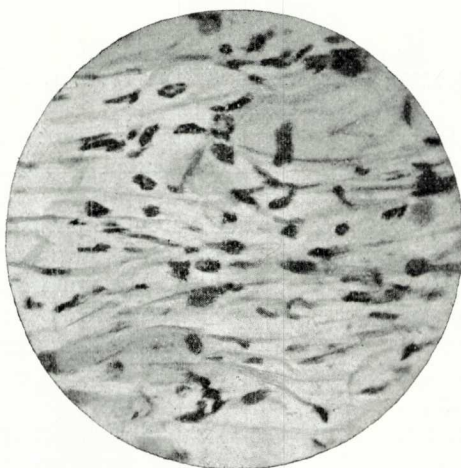


Fig. 1. - Dioestrus

platí en la vagina dels animals previ lavatge dels genitals exteriors i fixant a l'alcohol etílic, l'exudat recollit del raspat que es coloreja amb l'hematoxilina, alum i eosina, s'observen en el transcurs de varis dies les quatre següents fases característiques del cicle sexual femení.

Dioestrus: o fase equivocadament denominada de repós. L'epiteli vaginal es troba constituït per 2 a 4 capes d'epitelis molt permeables als leucocits; per això en el frotis s'observen gran

abundància d'aquests elements i gran abundància de moc, les cèl·lules epitelials són relativament escasses i sempre nucleades. (Vegi's fig. I.)

Proestrus o fase germinativa. L'epiteli es torna de més grosor i es fan visibles de 8 a 14 fileres de cèl·lules epitelials i per això en el frotis ja no hi han leucocits i poc moc, essent les cèl·lules epitelials nucleades, l'element predominant. (Vegi's fig. II.)

Oestrus o fase del cel. El desprendiment de les formacions cel·lulars és abundant; per això en el frotis s'hi troben quasi

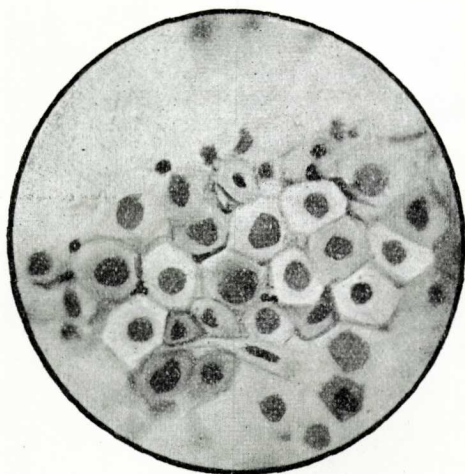


Fig. II. - Proestrus.

exclusivament cèl·lules epitelials, la gran majoria per no dir totes sense nucle queratinitzades (Schoellen dels alemans-copos) molt intensament tenyides per l'eosina. En aquesta fase és ademés característica l'ausència de leucocits i l'escasesa de moc. (Vegi's fig. III.)

Metoestrus o fase de desintegració. L'epiteli recent format resta parcial o totalment, després, donant lloc a que els leucocits puguin novament traspasar l'epiteli, i per això en el frotis desapareixen quasi totalment les cèl·lules anucleades (copos) i les que hi resten són progressivament menys tenyides per l'eosina, i els

leucocits tornen a apareixer amb tal abundància, que són quasi l'únic element perceptible de la preparació; el moc és escàs. (Vegi's fig. IV.)

Fàcilment es compendrà que entre una i altra fase hi hagin una sèrie d'estats intermitjos (*natura non fecit saltus*). Per a donar-ne una idea exposem el quadre sinòptic del cicle sexual femení del cobaya animals que en preferència utilitzem en els nostres assaigs, i que sols es diferencia de l'observat en el ratolí per la seva major duració, segons afirma Belloc i Simon i hem comprovat nosaltres repetides vegades:

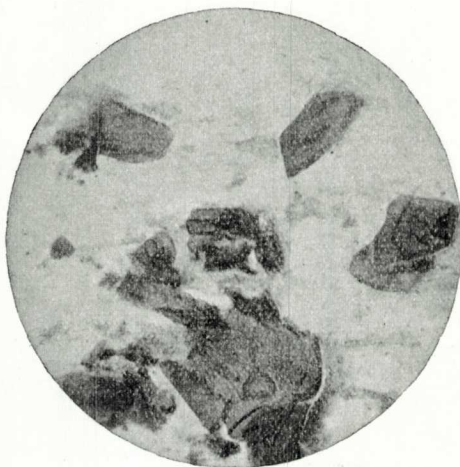


Fig. III. - Oestrus.

Dies	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Fases	D	D	D	D	Dp	Dp	Dp	Dp	P	Po	P.O	O	OM	M	MD

Les lletres indiquen les fases del cicle per llurs inicials; les minúscules volen expressar estar en menor proporció llur fase que l'expressada per les majúscules. La duració del cicle en els cobayes ens ha resultat d'un promig de 16 dies, confirmant el què sobre el particular diu Lipschuts. En els ratolins dura de 8 a 10 dies, i en els conills no es verifica llur cicle fins després d'efectuar-se la copulació.—Tingui's en compte no obstant, que

no és molt rar que es presentin diferències individuals que és molt necessari tenir-les present.

ESTANDARDISACIO DE L'HORMONA SEXUAL OVARICA

Hem dit que Allen i Doisy han palesat que es podia reproduir en el ratolí castrat el seu cicle sexual si se li administrava suficient quantitat d'hormona equivalent al què ells en diuen unitat ratolí (U. R.), que és la mínima quantitat del preparat

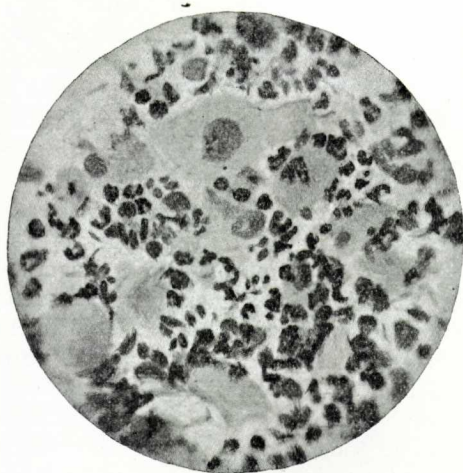


Fig. IV. - Metoestrus.

a estandarditzar, que produeix injectat subcutàneament en tres vegades amb intervals de 4 hores, per a conseguir com en l'animal normal una absorció lenta i gradual de l'hormona, la fase típica de cel (Oestro) amb el que tindrem segons la dilució emprada el número de U. R. per una quantitat determinada del preparat.

Establerta la unitat ratolí, es pot conèixer quantes d'aquestes unitats corresponen per a una unitat Rata, una unitat cobaya, etc., però els autors troben pels mateixos animals diferències preciables; per exemple per la rata, segons Laqueur, li corres-

pon 4 U. R.; segons Feliner i Kochmann 8 U. R.; segons Coward i Burn 1 U. R.; en les nostres experiències ens han correspos 8 U. R. a una unitat rata i 5 unitats rata a 1 unitat co-
baia de 500 gr.

Al verificar-se els assajos d'estandardització precisa evitar tota possible equivocació a quin efecte hom ha d'assegurar-se de sí els animals d'experimentació abans de la castració verificaven espontània i regularment el cycle sex al posat de manifest en els canvis de l'epiteli vaginal, com també   indispensable assegurar-se que després dels deu dies següents a la castració i durant un temps doble del que necessitava per a desenrotllar el cycle sexual, no es produeixen en llur vagina canvis específics; Zondek i Ascheim aconsellen examinar els animals sis setmanes abans i sis setmanes després de la castració el que tenint present que treballant en ratolins, precisaria per als cabayes un mínim de 12 setmanes abans i després; també aconsellen examinar a petit augment els contorns dels ovaris extirpats, per tal d'assegurar-se de llur integritat anat mica i treure el dubte de qu  no s'hi pogués haver deixat en la castració algun petit reste d'ovari, que per llur secreció interna pertorb s exàmens posteriors. Sincerament trobem un bon xic exagerades i innecessàries aquestes precaucions, puix que si durant un temps doble del que normalment necessita l'animal per a verificar el cycle sexual no s'observa cap canvi específic en llur vagina, no es pot t mer una deficient castració ni reaccions inespecífiques.

Treballant amb animals convenientment preparats, l nica equivocació possible pot ésser filla d'una falsa interpretació dels resultats, principalment de la fase específica de l'Oestro en la qual, com ja s'ha indicat, solament deuen observar-se c l ules anucleades, queratinitzades (cops) i algunes que altres c l ules epitelials nucleades, els leucocits deuen mancar-hi sempre. Es precis fer remarcar que c l ules anucleades queratiniformes, es poden trobar en tot moment i en m s o menys petita proporció, majorment quan el raspat s'  practicat en la part vestibular de la vagina; per això cal tenir present que llur presència sols   específica de l'Oestro quan s'hi troben en la gran majoria, o són l nic element de la preparació i no van acompanyades de leucocits. Injeccions de diferents alb mines i d'altres hormones poden produir una reacció que es manifesta per la presència en el frotis vaginal de c l ules nucleades i fins d'algunes pocs d'anucleades, però mai en proporcions que puguin fer confondre amb l'especte t pic del frotis vaginal en la base del Oestro,

 nica característica de la reacció específica de l'hormona sexual del ovari.

Consideren Laqueur, Hart i Jough, que la fase de l'Oestro presa per límit d'activitat de l'hormona, té l'inconvenient que no pot apreciar una quantitat major que la necessària per a provocar-lo, i per tant prefereixen referir la unitat standard a la quantitat d'hormona que faci aparèixer el canvi anterior a la fase de l'Oestro, o sigui el Proestro, caracteritzat per la presència en proporcions quasi semblants de c l ules nucleades i anucleades queratenitzades, sense arribar a establir la fase neta-ment de l'Oestro.

Pels mateixos motius Zondek i Ascheim, en lloc de l'apreciació visual de la imatge microscòpica de l'Oestro, aconsellen el compte de les c l ules queratenitzades per camp microscòpic, aix  diuen que obtenen major precisió.

No obstant les anteriors observacions, cal tenir present que tot excés de dosi hormonal es fa perceptible per la major duració de la fase de l'Oestro la qual pot durar des de poques hores fins a varis dies, segóns l'excés aministrat, hi per tant, caldrà solament referir-se a la quantitat que faci durar l'Oestro solament 24 hores per a no tenir necessitat, creiem nosaltres, de variar el mètode proposat per Allen i Doisy.—Aix  l'esquema de la standarditzaci  de l'hormona sexual de l'ovari pot expressarse com segueix.

Dies	1	2	3	4	5	6
Fases	D	dP	P	Po	O	M

es a dir, en el terme de cinc dies aproximadament apareix durant un dia la fase típica del Oestro.

Abans d'acabar en el referent a la standarditzaci  siguin's perm s consignar que la castració dels animals, prèvia anestèsia per l' ter practicada per insici  transversal del dors al nivell de l'última costella,  s fàcilment aconseguida sense produir cap excessiu traumatisme si es busca a cegues per la part lateral externa del ronyó, l'ovari que hi est  adosat mitjançant una apo-neurosis.

LLOC ON ES PRODUEIX L'HORMONA SEXUAL FEMENINA DE L'OVARI

En diferents experiències per transplantaci  d'òrgans o injecció dels seus extrems s' s comprovat que l'hormona ov rica es

troba situada en la paret de les folicúles madures (cèl·lules teca) que hagin ja passat la seva fase endocrina crítica, la qual depèn del tamany de les mateixes, segons diu (Lipschutz), també és trobada en el suc folicular, en el cos groc premenstrual, algunes voltes també en el menstrual i sempre en el cos groc gravídic, en la placenta, orina, sang i saliva d'embarassades. Dels òrgans sexuals de les plantes, així com de les cèl·lules de la llevadura, diu Kochmann, es poden preparar extractes que són específicament actius en els animals castrats.

Contràriament no s'ha trobat hormona ni en les folicúles primàries, ni en l'epiteli de l'ovari, ni en el cos groc post menstrual. Quant a la seva presència en el líquid amniòtic, Zondek creu que no s'hi troba hormona; en canvi, E. Novak diu que se'n poden extreure quantitats importants; per la nostra part, la premura que tenim per acabar aquest resum no ens dona temps d'acabar les experiències en tal sentit començades.

El fet senyalat per Zondek i Aschheim de què en un quiste ovàric d'una dona amb ambaràs tubular format exclusivament per cèl·lules teca, llur líquid contingut en el mateix, era específicament actiu: és argument a favor de què són aquestes cèl·lules les que elaboren i contenen l'hormona, el què pot aclarar el dubte d'Heyn sobre si les cèl·lules teca eren solament dipòsit o si en realitat produïen l'hormona, confirmant-se el què amb anterioritat Marañón havia manifestat referent a la relació de dites cèl·lules amb l'hormona sexual femenina.

Conegut el lloc de formació de l'hormona, s'aclara completament l'equívoc de considerar-se de naturalesa lipòidica. En efecte, s'ha indicat que l'hormona es troba en la paret de les folicúles madures (que són pobres en lipoides), en el cos groc gravídic (histològicament sense lipoides), i contràriament no es troba l'hormona en el cos groc post-menstrual (on s'hi troben gran abundància de lipoides): no pot, doncs, atribuir-se a l'hormona una constitució o caràcter lipòidic; aquestes substàncies són això, és cert, disolvents excel·lents de la mateixa. El que Jaffe i els seus col·laboradors hagin trobat àcids grassos de la colesterina i fosfatidesa en les folicúles madures, no és cap argument en prò de la naturalesa lipòidica de l'hormona, puix que tals substàncies grasses es troben també en el cos groc post-menstrual (Zondek i Aschheim) i ja s'és dit que no conté hormona. Això explica el què segons Zondek, Aschheim i Heyn, si guin inactius els preparats aquosos d'ovari.

PREPARACIO DE L'HORMONA SEXUAL DE L'OVARI

En un principi, per considerar-se que l'hormona tenia naturalesa lipòidica, es varen encaminar els mètodes d'obtenció o isolament a base d'extraccions amb líquids disolvents orgànics, però tan aviat com Dickens, Dadds, Laqueur i altres varen obtenir solucions aquoses d'hormona, els mètodes antics de preparació sofriren importants modificacions.

Són molts els procediments publicats per tal d'obtenir l'hormona sexual de l'ovari a un suficient grau de puresa, citarem solament dels assaijats aquells que creiem més interès.

De la placenta per extracció amb alcohol de 94 %, éter, i cloroformo i tractament posterior dels lipoides obtinguts per l'àcid acètic, segons Zondek i Aschheim). Aquests autors posteriorment creuen obtenir més bon rendiment alcalinitzant la solució alcohòlica del lipodei, fins completa saponificació; el sabó es dissol en aigua i es fan extraccions amb alcohol, àcids i éter. el producte final és soluble a l'aigua.

Partint també de la placenta, Dickens la sotmet a un tractament amb parts iguals d'àcid clorhídric al 7 % al B. M. durant cinc hores. El líquid es centrifuga i es posa a un $\text{Ph}=3$, es torna a centrifugar i s'afegeix igual volum de solució aquosa saturada d'àcid pícric, el precipitat es recull i es leixivia amb alcohol àcid, que s'evapora, el residu resultant es tracta amb acetona fins desaparició total de l'àcid pícric, després per l'alcohol i éter butílic; repetint varies vegades aquests tractaments s'obté un polvo blanc soluble en aigua d'una activitat de 0'0002 de miligram. Aquests procediment és molt recomenable, però té l'inconvenient d'exigir un número d'extraccions i lavatges molt considerable.

Anàlogament Laqueur tracta la placenta amb bencol bullent; aquests s'agota amb alcohol de 80°, que s'evapora, el residu es tracta per l'acetona, àcid clorhídric, éter i finalment es sotmet a una meticulosa purificació que proporciona un producte molt actiu i soluble a l'aigua.

Partint d'ovaris A. de Vez, Simon, Belloch, aconsellen procediments a base d'extraccions amb disolvents orgànics volàtils i purificació del residu brut obtingut. També dona bons resultats el mètode de Dickens i Dodds que constitueix en triturar els ovaris amb àcid pícric en pols, i extraccions de la mescla amb

acetona del 70 %; el residu de la destil·lació de l'acetona es tracta per alcohol i es purifica.

Del líquid follicular, Laqueur obté un principi molt actiu tractant 10 c. c. amb un volum igual de cloroform i benzol, aquests disolvents se separen, s'evaporen i el residu torna a ésser varies vegades tractat amb cloroformo, benzol i altres disolvents. El producte obtingut és soluble a l'aigua i com s'ha indicat, té una gran activitat, però desgraciadament el seu preu de cost resulta tan elevat, que es fa pràcticament inasequible.

El procediment que Veshjakov i Lipschutz descrivirem per isolar l'hormona de l'orina, és també molt interessant i dóna molts bons resultats àdhuc el número d'operacions i de l'extremada purificació a què s'ha de sotmetre el producte. Tingui's present que si bé l'orina humana conté gran quantitat d'hormona, després de 5 mesos d'embaràs, en la de vaca, apenes s'en hi troba.

Finalment, i com a mètode que en l'actualitat deu substituir a tots els altres, és el proposat per Doisy, Veler i Thayer, per tal d'obtenir l'hormona cristallitzada d'una puresa i activitat no igualades per cap altre procediment, 2 o 3 mil unitats rata equivalents a 15 i 20 mil U. R. per milígram. No obstant, es presenten inconvenients seriosos en la separació dels diferents disolvents i precisen aparells d'ús molt especialitzat.

Abans d'acabar aquest capítol hem d'advertir, a fi d'evitar els contratemps que nosaltres hem sofert, que no poden aplicar-se indistintament procediments d'obtenció i purificació amb primeres matèries diferents de les aconsellades pels autors respectius, puix que els resultats són deficients, degut sens dubte a diferències en la quantitat i qualitat de les substàncies contaminants que deuen eliminar-se.

PROPIETAT DE L'HORMONA SEXUAL OVARICA

Es presenta en cristalls laminars quan provenen de la precipitació per l'aigua de solucions en alcohol, éter o acetona, i en forma com de fulles quan de les esmentades solucions s'evaporen els disolvents.

Presenta una gran resistència a les temperatures elevades (150°) o més, és inalterable per l'acció dels àcids i alcalins fortament ionisables, també resisteix sense altera-se l'acció dels ferments i suc digestius. En solució calenta d'àcid sulfúric al

20 % permaneix activat tot i carbonitzant-se la solució, no hem verificat aquesta prova.

Es soluble en solució hidro-alcohòlica, en  ter, acetona amb reacció neutra, en calenta  s soluble en solucions àcides i alcalines. No dóna la reacció de Biuret ni la de Libermann-Bouchard i Salkowsky.

Segons Doissy aquesta hormona conté carboni, hidrogen, oxigen i nitrogen, però Butenandt nega la presència de nitrogen assignant-li una composició centesimal de 78'31 % de C; 8'13 % de H. i 13'56 % de O. pel que no guarda relació amb els hidrats de carboni, ni alb mines. Segons el citat autor es pot considerar l'hormona com un oxilacton insaturat, i pel fet d'haver-se comprovat per Loeve i Dohrn la seva presència en els olis preparats de les parts germinades de moltes llavors, sembla, diu, poguer confirmar que guardin una íntima relació amb els lactons vegetals.

Injectada als animals castrats els hi fa aparèixer els fenòmens de l'Oestro, estimula la secreció l ctea, incl s als mascles, Laqueur va lograr que després d'un tractament de 25 a 30 dies, llurs mames segreuessin llet. En els animals senils no castrats, el hi fa aparèixer l'aptitud del cel i tornen a adquirir el desig sexual. Estimula considerablement el desenrotllament de la vagina,  ter i trompes, privant no tan sols el desenrotllament dels òrgans genitals masculins, sinó que incl s els fa retrocedir.

L'acció biològica de l'hormona sexual ov rica resta limitada a la secreció dels productes del conducte de Muller, tota vegada diuen Zondek i Aschheim que ni poden fer madurar les fol cules ni impedir l'ovulació tal com succeix amb l'hormona del lòbul anterior de la hip fosi.

Fa augmentar el metabolisme i empobreix la sang de calci (segons Reiss i Max) en una relació quantitativa entre la dosi de l'hormona i del calci de la sang.

L'hormona sexual ov rica no fa experimentar trastorns circulatoris i administrada als ratolins al començament de l'embaràs produeix regularment l'avort. Afortunadament no sembla segons Zondek i Fraenkel probable que pugui succeir aix  a la dona degut a que durant el seu embaràs el seu organisme es troba inundat d'hormona, i no obstant continua normalment fins al terme No hem vist consignat per cap autor si l'orina del ratolí gravídic conté hormona, extrem que tampoc fins ara hem comprovat nosaltres, però que el considerem pels motius anotats del major interès.

Aquesta hormona és ben tolerada incl s a grans dosis, tant

pels animals com per l'home, poguent-se confirmar la identitat de la mateixa en les diferents espècies animals, no obstant, Zondek i Aschheim sense poguer-ne trobar la causa no han obtingut amb la transplantaïó d'ovari de conill, reproduir el cicle sexual en el ratolí castrat.

PLURALITAT D'HORMONES EN LA SECRECIO INTERNA DE L'OVARI

Segons Zondek i Aschheim l'ovari segrega una sola hormona, segurament perquè consideren el cos groc com element diferencial de l'ovari, puix que Papanicolau ha comprovat que el cos groc té una acció inhibidora sobre l'ovulació i l'Oestro, de manera que presenta propietats oposades o Antagòniques a les de l'hormona sexual de l'ovari; anàlogament Margaret Smit afirma que en el cos groc de l'ovari s'hi troba una hormona de propietats distintes a les de l'ovari, i que les dues constitueixen un mecanisme d'equilibri, al que hi estan conformes Novak, Hisaw, Weichert i Lipschutz. En conills castrats divuit hores després de la fecundació, Corner i Courrier, van aconseguir que mitjançant injeccions diàries de cos groc, tingués lloc la transformació de la paret uterina i el desenrotllament dels embrions per espai de dos a tres setmanes, per altra banda Parkes i Grey varen aconseguir inhibir el cel amb injeccions de cos groc.

En quant a si les hormones del cos groc són una o dues distintes, Seitz, Wintz i Fingehrut varen isolar del cos groc dos diferents principis actius, un de naturalesa lipoidea que té semblança amb la luetina i fa disminuir les hemorràgies menstruals i l'altra una lecitina albúmina soluble a l'aigua que les fa augmentar, no presentant cap de les dues la propietat de provocar l'Oestro en els roedors castrats. Allen ha isolat del cos groc una hormona que produeix la proliferació progestacional del endometri i en les glàndules lactíferes canvis similars d'els soferts en el embaràs. Aquesta hormona cal no confondre-la amb cap de les dos principals actius indicats anteriorment.

HORMONA SEXUAL FEMENINA DEL LOBUL ANTERIOR DE LA HIPOFISIS

Deguts als treballs de Zondek i Aschheim els noms dels quals junt amb els d'Allen i Doisy tantes vegades deuen mencionar-se al resenyar els estudis de l'hormona sexual de l'ovari, és degut

al descobriment de l'hormona sexual femenina del lòbul anterior de la hipòfisi existent, tant en les glàndules dels mascles com de les famelles i considerada com el motor de l'hormona ov rica de la que es diferencia essencialment per precisar per a la seva actuació la presència dels ovaris, encara per aix  que siguin infants o senils.

STANDARDISACIO

L'animal d'assaig és el ratolí infantil de 6 a 8 gr. pel fet de que en els conills no es verifica el cicle sexual fins després de la copulació; es poden utilitzar aquests amb aventatge, puix no sempre és fàcil poguer disposar de suficients número de ratolins infants.

Es considerar d'una unitat ratolí (U. R.) la quantitat que injectada en sis vegades per espai de 2 dies faci aparèixer després de cent hores la modificació en l'epiteli de la vagina típica de l'Oestro. Al mateix temps, es pot observar augment de tamany de la matriu que s'ompla de secreció, fenòmens de madurati  folliculars i formació de cos groc.

Per aquesta determinació es fa del tot precís assegurar-se que l'animal d'assaig espontàniament no té el cel ni se li presenta la fase de l'Oestro, això fa que siguin preferits els conills per no exposar-se a tan elemental equivocació.

LLOC EN QUE ES TROBA LES HORMONES SEXUALS FEMENINES DEL LOBUL ANTERIOR DE LA HIPOFISI I PREPARACIO

L'hormona de les madures folliculars Prolan (A) es troba en l'orina desde els dos mesos d'embaràs, sang placenta i lòbul anterior hipòfisi. — En quant a l'hormona de lutensi  (Prolan B) es troba el lòbul, posterior de la glàndula

Un d'els mètodes que més bons resultats hem obtingut per a preparar l'hormona de la madures follicular (Prolan A.) es el de Bield i en quant a l'hormona de lutenisaci  o (Prolan B.) es el de Fevold.

Els productes obtinguts per Loesser, glàndula desecada a la acetona i Extr., d'Evans maceració alcohòlica de la glàndula sapunificaci  subseguent no són aptes per realitzar assaigs sobre l'especificitat de cada una de dites hormones.

PROPIETATS DE LES HORMONES SEXUALS FEMENINA DEL LOBUL
ANTERIOR DE LA HIPOFISI

En quan a l'hormona de la madures follicular es soluble a l'aigua, en la solució de la qual tot seguit la seva activitat, temperatures per sobre 70  l'alteren també, és molt sensible a l'acció dels àcids i alcalis fortament ionisats; no obstant llur alterabilitat,  s inatacable pels suc digestius.

No fa comparèixer l'Oestro en els animals castrats, diferència essencial amb l'hormona ov rica, però sí, en els animals infantils senils, segons Loeser, també en els animals gr vidics. L'esmentat autor ha aconseguit, mitjançant aquesta hormona, fer despondre les gallines ponedores,  s a dir, impedeix l'ovulació.

A la gravitat, segons Zondek i Achheim, es pot produir l'ovulació mitjançant aquesta hormona, degut a qu  excita l'ovari a nova funció fent madurar les fol cules que reventen, i per aix  es troben cossos grocs joves als costat dels cossos grocs gr vidics, continuant en la matriu els fetus encara vius.

Amb l'hormona obtinguda de l'orina (Prolan, Zondek i Achheim) no han pogut obtenir fer despondre a les gallines, àdhuc de portar-se dita hormona de tal procedència específicament en la vagina del ratolí infantil; per aquest motiu i per què el volum dels ovaris augmenten tres vegades més amb l'hormona obtinguda de la hip fisis que en l'obtinguda de l'orina en igualtat d'activitat en la vagina, Noether suposa o que es tracta de dues hormones distintes, o que la propietat despondora de l'obtinguda de l'orina  s insignificant. Sigui el que sigui, de moment demostren diferències tan apreciables, que no permeten encara fer cap conclusió.

En quan a l'hormona luteinisan  s insoluble amb aigua soluble amb alcalis diluïts, termol bil i es inatacable per els digestius. La seva acció específica principal que sols es manifesta com ja s'és dit al anar precedida de l'actuacci  de l'hormona follicular esta caracteritzada per l'estimul a la formació de l'hormona luteinisan de l'ovari, inhibeix la madures follicular i per tan la fase de l'oestro, impideix l'ovulació en les gallines, fa augmentar considerablement el pes d'els ovaris.

PLURALITAT D'HORMONES EN EL LOBUL ANTERIOR DE LA HIPOFISI

En el lòbul anterior de la hipòfisi s'hi troven ademés de la ja coneguda hormona del creiximent, les isolades per Zondek i Aschheim de la madures fol·licular Prolan (A) i la de luteinissació Prolan.

En quan a les propietats d'aquestes hormones no s'ha arribat pas assolir una unanimitat de criteri, sens dubte perquè moltes de les experiències s'han fet, partin de productes impurs (pols de Loese, Extr. Evans etc.) que contenen en més o menys proporció les dues hormones hipofisàries femenines. Per això ens limitarem a descriure les que han sigut ben constatades en nostres experiències.

Ellurs propietats en quant al Prolan (A), són estimular la madures fol·licular i movilitzar secundàriament dintre de les cèl·lules fol·liculars la hormona ovarial. Per tan en els roedors encara que siguin infantils o senils però no castrats els posa en moviment sexual, manifestant en el fortitis de la vagina les fases característiques del mateix. Així mateix favoreix l'obulació a les gallines despostes, amb la particularitat segons els nostres assaigs que després segueixen ponen per llarg temps. Una observació important que s'ha de tenir en compte és que tot i emprar grans dosis no s'ha pogut obtindre mai un oestro seguit sinó tan sols s'ha pogut lograr una duració d'aquest, fins els 4 dies en els cobaies. — Això és degut segons diferents autors a què a l'estat antifisiològic d'un oestro seguit s'hi oposa l'hormona del cos groc. — El Prolan (A) desenrotlla el creixement de l'úter, mamas i ovari.

Tenint, doncs, present que el Prolan (A) és l'hormona que estimula la funció fol·licular de l'ovari, gràcies a la qual mitjançant la seva fol·liculina segregada (hormona femenina de l'ovari), es desenvolupa fisiològicament *gran part* dels fenòmens del cicle sexual femení, trobem necessari que en l'aplicació terapèutica vagin associades aquestes llurs hormones, per obtenir així simultàniament una acció estimulante en la formació de l'hormona fol·licular, a l'ensems que l'acció substitutiva o complementària per l'administració artificial d'aquella.

Hem dit que gràcies a l'hormona fol·licular es deu el desenrotllament solament de *gran part* de fenòmens del cicle sexual femení, cosa que cal tenir molt en compte, per tal d'evitar qualsevol mal entès.

En efecte, s'ha indicat en el lloc oportú que l'hormona femenina de l'ovari (folliculina) té la propietat de fer aparèixer el cicle sexual en els roedors prèviament castrats, però adl uc aix  tingui's present que el què fa aquesta hormona  s solament fer aparèixer certes manifestacions del cicle sexual, tota vegada que per manca de l'hormona del cos groc no pot verificar-se la fase progestacional.

El cicle sexual en els roedors est  intervingut partint de la fase dita de rep s dioestro) primer per l'hormona follicular segregada a expenses dels estímuls que per damunt de l'ovari exerceix l'hormona hipofisària Prolan (A), la qual, mentre per la seva influència logra per augmentar la formació de la folliculina, reb a l'ensens la influència inhibidora d'aquesta fins a l'extrem que resta totalment inhibida, fet demostrat experimentalment per Kuschmnsky, i Aleshores, per manca de l'estímul necessari, l'hormona follicular minva fins a desaparèixer. Aleshores és quan mitjançant l'hormona luteinisant de la hip fisis (Prolan B), té lloc a l'ovari la fase luteinisant amb la formació del cos groc i fenòmens progestacionals consegüents.

Les propietats més interessants de l'hormona luteinisant de la hipòfisi (Prolan B)  s la de controlar la formació del cos groc, amb la circumstància que si l'animal no ha rebut prèviament l'estímul de l'hormona follicular, no tenen lloc després els fenòmens progestacionals causats, contràriament al Prolan A, fa dependre a les gallines ponedores sense que estigui capacitada per a pogueu, a dosi que no sigui excessiva, contrarrestar l'estímul favorable que el Prolan (A) exerceix sobre l'ovulació.

Per les mateixes raons anteriorment explicades en tractar del Prolan (A), considerem que serà necessari associar l'hormona (Prolan B) progestacional del cos groc, a fi d'arribar a obtenir simultàniament un acció estimul nt i substitutiva.

Dec remarcar molt afectuosament al Drs. Nubiola, Proubasta, Guileras, Carreras, Pujol Brull, Colet i Castell , els quals m'han prestat el seu valios concurs sense el què no m'hauria estat possible portar a cap aquest treball, que com tots els d'aquesta mena necessiten una perfecta, honrada i desinteressada cooperació entre la clínica i la farmacologia, la que el deu fer-se cada dia més intensa si volen conquerir internacionalment el lloc que ens pertoca.