

(Aus dem Veterinär-Pathologischen Institut der Universität Zürich.
Direktor: Prof. Dr. W. Frei.)

Der heutige Stand der Forschungen über das Oestrushormon und die Nymphomanie des Rindes.

Von

Prof. Dr. W. Frei und Assistent E. Lutz.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. September 1928.)

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung (S. 573).

I. Abschnitt: Das Oestrushormon.

I. Kurze Beschreibung des Brunstkomplexes (S. 574).

II. Nachweis und Lokalisation des Brunsthormons in den Gonaden (S. 576).

A. Ausschaltungsmethoden:

1. Herausnahme der „Brunsthormondrüse“ (S. 576).

2. Zerstörung bestimmter Eierstocksgewebsteile (S. 577).

B. Einspritzungs- und Einpflanzungsmethoden:

1. Allgemeine Grundlagen und Methoden zum Nachweis des Brunsthormons (S. 582).

a) Anatomisches und Histologisches (S. 582).

b) Chemisches: Reindarstellung und Eigenschaften der Genital-(Ovarial- und Placenta-) Hormone (S. 586).

2. Besondere Methoden zum Nachweis des Brunsthormons (S. 589).

a) Einspritzung von Follikelflüssigkeit (S. 589).

b) Einspritzung von Liquorpräparaten (S. 592).

c) Einspritzung von Eierstocksaustrügen (S. 594).

d) Einspritzung von Gelbkörperauszügen (S. 597).

e) Einpflanzung von Follikelwand (S. 598).

f) Einpflanzung von Eierstocksgewebe (S. 598).

g) Einpflanzung von gelben Körpern (S. 599).

III. Vorkommen des Brunsthormons in anderen Organen.

A. In den Geschlechtsorganen (S. 600).

1. Uterus (S. 600).

2. Placenta (S. 600).

3. Amniosflüssigkeit (S. 602).

4. Fetusteile (S. 602).

B. Außerhalb der Geschlechtsorgane (S. 602).

1. Blut und Serum (S. 602).

2. Harn (S. 603).

3. Kot (S. 603).

4. Milch (S. 603).

5. Hypophysenvorderlappen (S. 603).

IV. Vorkommen des Brunsthormons bei Vögeln und Fischen (S. 605).

V. Vorkommen des Brunsthormons in Pflanzen (S. 605).

VI. Zusammenfassung (S. 605).

II. Abschnitt: Die Nymphomanie des Rindes (S. 608).

1. Einleitende Bemerkungen (S. 608).
2. Untersuchung des Scheidenabstriches (S. 609).
3. Histologische Untersuchungen der Vaginalschleimhaut (S. 613).
 - a) Nymphomane Tiere (S. 613).
 - b) Anaphrodisische Tiere (S. 615).
4. Besprechung der Ergebnisse (S. 615).
5. Schluß (S. 620).

Einleitung.

Die Ursachen der Brunst sind in den letzten Jahren vom innersekretorischen Standpunkte aus ganz besonders eingehend untersucht worden. Es dürfte heute die Annahme eines Brunsthormons als letzte oestrusauslösende Ursache kaum mehr bezweifelt werden. Wenn dem so ist, so müßte man vorderhand annehmen, daß die Dauerbrunst, Nymphomanie, des Rindes durch Dauerabsonderung des Oestrushormons verursacht sei.

Bevor über Gleichheit oder Nichtgleichheit von Oestrus und Nymphomanie gesprochen werden kann, muß zunächst der Begriff des Oestrus genau festgelegt bzw. untersucht werden, welche Teilerscheinungen funktioneller und anatomischer Art überhaupt zum Brunstkomplex gehören. Als anatomische Ursache des Oestrus beim Rind kann man den reifen Graafschen Follikel auffassen. Als Ursachen der Nymphomanie werden klinisch hauptsächlich Eierstockcysten bezeichnet. Nach *Frei* und *Finik* hat man zu unterscheiden zwischen erhalten gebliebenen reifen Follikeln mit normalem histologischem Bau und Follikeleysten mit histologisch veränderter Wand. Daß ein zu lange bestehender normaler oder ein in Größe und Wandbau veränderter Follikel die unmittelbare Nymphomanieursache bilden kann, geht aus den zahlreichen Fällen des Verschwindens des Zustandes nach einfacher Zerquetschung der Blase hervor. Daß nicht alle Fälle von Nymphomanie auf diesem Wege geheilt werden können, läßt die Frage einerseits nach anderen Nymphomanie- bzw. Oestrusrursachen, andererseits nach der Wesensgleichheit der Dauerbrunst mit der normalen Brunst entstehen. Die Mitteilungen verschiedener Forscher, wonach nicht nur durch Follikelflüssigkeit und Follikelwandstücke (was eigentlich zu erwarten war), sondern auch mit Eierstocksgerüst, ja sogar mit Gelbkörper- und Placentasubstanzen bei kastrierten kleinen Versuchstieren (Mäusen, Ratten, Meerschweinchen) Brunst erzeugt werden konnte, führte zur Auffassung, daß die Nymphomanie des Rindes nicht in jedem Falle einfach eine Dauerbrunst sei, sondern gewissermaßen eine Dysoestrie;

d. h. eine dem Wesen nach abnorme Brunst (*W. Frei*). Hingegen lassen die obenerwähnten Experimentaluntersuchungen doch etwelche Zweifel bestehen, ob die experimentelle Brunst in allen Teilen der natürlichen Brunst entspreche.

Die hiermit angedeuteten Fragen sind aber recht verwickelt, und wir stellten uns als erste Aufgabe, den heutigen Stand der Forschungen über das Brunsthormon aus dem weitschichtigen Schrifttum klar herauszuarbeiten und an Hand der gewonnenen Kenntnisse, unter besonderer Berücksichtigung des verhältnismäßig gut erforschten Geschlechtslebens des Rindes, einerseits die Lücken der Experimentalforschung aufzuzeichnen und andererseits, wenn möglich, eine gewisse Klärung des Nymphomanieproblems, oder wenigstens Fingerzeige zu seiner Erforschung zu gewinnen.

I. Abschnitt: Das Oestrushormon.

I. Kurze Beschreibung des Brunstkomplexes.

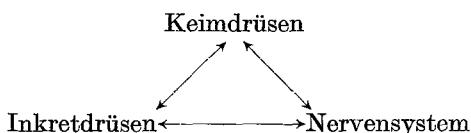
Der Brunst oder Oestrus genannte Komplex von Erscheinungen umfaßt anatomisch Veränderungen am ganzen Geschlechtsapparat: Eierstock, Eileiter, Gebärmutter und Scheide, greift aber auch über auf andere Organsysteme, z. B. auf das Nervensystem, auf die Verdauungsorgane, die Milchdrüse usw. Klinisch-äußerlich werden bei den Haustieren, im besonderen beim Rind, hauptsächlich die Veränderungen von seiten des Nervensystems beobachtet, wie Unruhe, Brüllen, Nahrungsverweigerung, Herumlaufen, Annäherung an das männliche Tier, dann Schwellung der Vulva, schleimig-seröser oder hämorrhagischer Ausfluß aus den Geschlechtsteilen, dann Blutüberfüllungen, unter Umständen auch Störungen der Milchabsondernung.

In den Zwischenzeiten befindet sich aber der Geschlechtsapparat nicht in Ruhe, sondern seine cyclischen Veränderungen werden äußerlich nur nicht wahrgenommen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß nicht nur die Brunst, sondern überhaupt das ganze Geschehen in den Geschlechtsorganen im Verlaufe des Zyklus auf den übrigen Organismus ausstrahlt, d. h., der ganze Organismus unterliegt geschlechtlich bedingten Zeitabschnitten oder Geschlechtswellen (vgl. z. B. *Labhardt* und *Hüssy*).

Eine wichtige Frage ist die der Ursachen: Was bedingt die Brunst, was ist überhaupt die Ursache des Auf und Ab im Geschlechtsapparat und im übrigen Organismus, und sind die extragenitalen regelmäßig wiederkehrenden Veränderungen wirklich geschlechtlich bedingt? Die allgemeine Auffassung geht dahin, im Eierstock das führende Organ zum mindesten für die übrigen Geschlechtsorgane zu erblicken. Durch den reifenden Follikel wird die Anbildung der Gebärmutterschleimhaut eingeleitet, durch den gelben Körper fortgesetzt bis zur Höhe, infolge der Rückbildung des letzteren muß auch die Gebärmutterschleimhaut rück-

gebildet werden. Ähnlich dürften die zeitweiligen Schwankungen in Eileiter und Scheide durch den Eierstock geleitet werden. In den letzten Jahren hat die Auffassung von der hormonalen Entstehung der geschlechtlichen und außergeschlechtlichen Periodizität am meisten Anhänger gefunden: Der Eierstock bzw. seine Teile liefern Hormone, die, in den Kreislauf gelangt, vom übrigen Geschlechtsapparat und von anderen Organsystemen abgefangen werden. Das Nervensystem sollte hierbei eine ganz untergeordnete Rolle spielen. Viele haben auch der Eizelle selbst eine Vormachtstellung eingeräumt. Das Ei soll die Follikelreifung, die Anbildung des gelben Körpers und des Endometriums und auch Bewegungen des Eileiters auslösen. Wie im folgenden auseinander gesetzt werden soll, sind innere Sekrete wohl zur Hauptsache für die geschlechtsperiodischen Schwankungen verantwortlich zu machen. Hingegen kann das Nervensystem nicht ausgeschaltet werden, sonst wäre es unverständlich, daß z. B. beim Rind die Blutungen in *dem* Gebärmutternhorn einzig oder am stärksten vorhanden sind, dessen Eierstock einen Follikel zur Reife bringt, worauf namentlich *Krupski* hingewiesen hat. *Kraul* konnte durch Adrenalin- und Pilocarpineinspritzungen den Eintritt des Oestrus verhindern. Nach Adrenalin fehlt die Follikelreifung, nach Pilocarpin tritt überstürzte Follikelreifung, aber keine Corpus luteum-Bildung ein. Die Regelung scheint durch den Sympathicus und den Parasympathicus zu gehen.

Außerdem bleibt aber immer die Frage offen, warum in einem gewissen Zeitpunkte im Verlaufe des Jahres, z. B. bei den monoestrischen und dioestrischen Tieren, die Eierstöcke in erhöhte Tätigkeit geraten, Follikel reifen, das Brunsthormon gebildet wird usw. Wenn die Brunst auf einen, mit Hinsicht auf die Jungen günstigen, bestimmten Geburtszeitpunkt angesetzt wird (insbesondere bei monoestrischen Tieren), so kann doch eigentlich nur das Nervensystem die Empfindung einer bestimmten Jahreszeit haben (vgl. *W. Frei*). Bei den mono- und dioestrischen Tierarten dürfte somit das Nervensystem das primum movens sein, das durch das Mittel von inneren Sekreten die zur Fortpflanzung notwendigen Veränderungen am Geschlechtsapparat und am übrigen Organismus herbeiführt. Dabei kann das Nervensystem seinerseits durch innere Sekrete der Geschlechts- oder anderer Organe beeinflußt, z. B. dauernd sensibilisiert (erotisiert nach *Steinach*) werden. Mit anderen Worten: Es besteht wie bei anderen Inkretdrüsen eine gegenseitige Beziehung: Nervensystem \rightleftarrows Keimdrüsen, oder auch



In den letzten Jahren hat sich die Forschung eingehender mit dem sog. Brunsthormon befaßt, d. h. mit dem inneren Sekret, das die Brunst erzeugt: Genau genommen muß dieses Hormon nicht nur Brunst im engeren Sinne, d. h. Libido sexualis, sondern auch, unmittelbar oder mittelbar, alle an einem normalen im Oestrus befindlichen Tier beobachteten anatomischen und funktionellen Charakteristika am Geschlechtsapparat und am übrigen Organismus auszulösen imstande sein. Wir werden weiter unten das Schrifttum auf Erfüllung dieser Forderung durchgehen.

Die Methoden des Nachweises des Brunsthormons werden die gleichen sein wie die der Inkretforschung überhaupt, d. h. man wird entweder das innersekretorische Organ entfernen und die Ausfallserscheinungen beobachten, oder durch Rücküberpflanzung der Keimdrüsen oder einzelner Teile derselben bei Kastraten die Ausfallserscheinungen zum Verschwinden bzw. die typischen Brunsterscheinungen zum Auftreten bringen, oder man wird durch Einspritzungen von Geschlechtsorganauszügen bei Kastraten oder normalen Tieren im Interoestrum die Brunst zu erzeugen versuchen, oder man wird schließlich die Störung der Geschlechtsperiode und insbesondere der Brunst bei Erkrankung der Eierstöcke bzw. anderer Organe beobachten.

II. Nachweis und Lokalisation des Brunsthormons in den Gonaden.

A. Ausschaltungsmethoden.

1. Herausnahme der „Brunsthormondrüse“.

Die Entfernung der Keimdrüsen schaltet bekanntlich nicht nur die Brunst, sondern überhaupt jegliche Wirkung auf die Geschlechtsteile und den Gesamtorganismus aus. Wir haben aber zu unterscheiden zwischen den Dauerwirkungen des Eierstockes auf Geschlechtsapparat und Körper, wozu insbesondere die sekundären Geschlechtsmerkmale gehören, und den nur zeitweilig erscheinenden Wirkungen des Sexualzyklus, worunter hinwiederum der Oestrus eine ganz auffällige Spitzenerscheinung ist, welche mit der anatomischen Vorbereitung des Endometriums zur Eiaufnahme keine unmittelbaren Beziehungen hat. Die Libido sexualis hat weiter keine Bedeutung, als den Coitus zu ermöglichen. Es wäre noch zu untersuchen, ob während des Oestrus im Geschlechtsapparat besondere, mit dem Coitus im Zusammenhange stehende, anatomische oder funktionelle Änderungen vorkommen. Als solche möchten wir die beim Rind und anderen Tieren beobachtete Verhornung des Vaginalepithels betrachten, ebenso die besonders beim Rind auffällige oestrale Abwesenheit von Leukocyten, fernerhin aber eine, allerdings hypothetische, Peristaltikbereitschaft der Gebärmutter zur Überführung des Samens gegen die Eileitermündung zu, und schließlich die Peristaltikbereitschaft des Eileiters zum Zwecke der Eibeförderung, außerdem aber ein Sekret im Hohlraum des Geschlechtsapparates von bestimmten chemischen und physikalischen Eigenschaften

(p_H , innere Reibung), welches für Weiterbeförderung und Lebensdauer der Samenzellen und der Eizelle von Bedeutung ist. Schließlich gehört zu den Oestruszuständen auch — sicherlich bei den Tieren, bei denen durch den Coitus die Ovulation ausgelöst wird, z. B. Kaninchen und Frettchen — die Kontraktionsbereitschaft der Eierstocksmuskulatur bzw. die Möglichkeit eines Reflexbogens: Vaginalschleimhaut-Lendenmark-Eierstocksmuskulatur. Aus diesen Gründen kann die Totalkastration allein zur Untersuchung des Brunsthormons nicht als ausreichend gelten.

2. Zerstörung bestimmter Eierstocksgewebsteile.

Man müßte vielmehr den für die Absonderung des Brunsthormons in Betracht kommenden Eierstocksanteil herausnehmen. Das ist tatsächlich gemacht worden. *F. A. H. Marshall* und *Runciman* entleerten bei zwei Hündinnen durch Anstechen mit Nadeln die Follikel einige Wochen vor der zu erwartenden Brunst. Nichtsdestoweniger erschien die Brunst zur normalen Zeit. In zwei weiteren Versuchen wurden die reifen Follikel mit glühenden Nadeln kauterisiert, worauf die Brunst bei einer Hündin sehr verspätet, bei einer anderen überhaupt nicht erschien (*Marshall* und *Hoope*). Diese beiden Versuche gestatten den immerhin nicht zwingenden Schluß, daß der reifende bzw. reife Follikel bzw. seine Umgebung als Oestrushormoninkretdrüse in Frage kommt.

Eine andere Methode der Ausschaltung der normalen Graafschen Follikel ist die Bestrahlung der Gonaden mit Röntgenstrahlen. Schon lange ist bekannt, daß man durch geeignete Dosierung einen weiblichen Organismus unfruchtbar machen kann, ohne ihn zu kastrieren, daß somit eine elektive Empfindlichkeit des Follikelapparates gegenüber den Röntgenstrahlen besteht. (*Halberstädtter, Fellner* und *Neumann, Reifferscheid, Eymer, Bergonié, Tribondeau* und *Récamier, Bouin, Ancel* und *Villemin, Adler, Tandler* und *Gross, Seitz, Hüssy* und *Wallart, Fränkel, Athias, Steinach* und *Holzknecht* u. a.).

Regaud und *Lacassagne* bestrahlten Kanincheneierstöcke mit Röntgenstrahlen. In den Primärfollikeln degenerieren die Eizellen in 15 Stunden bis 4 Tagen, je nach Stärke der Gabe. Auch die Follikel selbst degenerieren. Sowohl Epithel- als Thekazellen werden zerstört und entfernt durch vielgestaltigkernige Leukocyten. (Das Zwischengewebe entsprach der „ersten Proliferation“ von *Brambell, Parkes* und *Fielding* [siehe unten]. Ebenso haben diese Forscher die Zellstränge der „zweiten Proliferation“ von *Brambell, Parkes* und *Fielding* schon beobachtet, sie aber für normale Erscheinungen an Kanincheneierstöcken gehalten.)

In letzter Zeit haben *Parkes* und *Brambell, Parkes* und *Fielding* diese Versuche, verbunden mit histologischen Untersuchungen, wieder aufgenommen.

Parkes machte 25 3 Wochen alte Mäuse, von denen 22 mindestens einen Oestrus gehabt hatten, mit Röntgenstrahlen unfruchtbar. Nach der Bestrahlung wurden bei allen im ganzen 53 Oestrusperioden festgestellt. Die Mäuse wurden später kastriert und die Eierstöcke histologisch untersucht. Es konnten weder Eier noch normale Follikel gefunden werden. *Parkes* zieht daraus den Schluß, daß das interstitielle Gewebe die Ursache des Oestrus ist, was aber die Möglichkeit einer oestrogenen Funktion der Follikel unter normalen Bedingungen nicht ausschließt. Da die Eierstöcke auch keine gelben Körper hatten, kann der Oestrus auch nicht von diesen ausgelöst sein.

Brambell, *Parkes* und *Fielding* bestrahlten ebenfalls 3 Wochen alte, vor der Geschlechtsreife stehende Mäuse und fanden, daß die Graafschen Follikel zerstört wurden, auch bei der später eintretenden Geschlechtsreife nicht erschienen, und daß in den meisten Fällen an Stelle der zerstörten Follikel kein Lutealgewebe aufzufinden war. Nichtsdestoweniger erschienen bei den meisten der bestrahlten Tiere im Geschlechtsapparat die periodischen Veränderungen des Sexualzyklus. Daraus zogen die Forscher den Schluß, daß weder die Graafschen Follikel noch die gelben Körper für das periodische Auftreten des Oestrus bei der Maus erforderlich seien. Weiterhin machten sie *Bestrahlungen der Mäuse in utero und von Frischgeborenen*. Auch hier konnten die Graafschen Follikel vollständig zerstört werden, und von 62 Mäusen, bestrahlt in utero bei oder bald nach der Geburt, zeigten 24 Oestrus. Den Einwänden, daß das Eierstocksgewebe in einem histologisch nicht erfaßten Abschnitt sich neugebildet haben könnte, und daß der beobachtete Oestrus nicht vollständig gleichbedeutend mit einem normalen sei, begegnen die Verfasser mit dem Hinweis, daß die Entfernung der röntgenisierten Gonade den Zyklus sofort zum Verschwinden bringt, und daß der bei den bestrahlten Tieren beobachtete Oestrus, abgesehen von der Ovulation, dem normalen durchaus entspräche. Sie sind der Meinung, daß auch bei diesen bestrahlten Tieren die Periodizität des Geschlechtslebens vom Eierstock aus bedingt sei und zwar durch: entweder

1. periodische Bildung des Oestrushormons oder
2. ununterbrochene Bildung eines Oestrushormons mit periodischer Interferenz einer Hemmungssubstanz, wie sie normalerweise durch das Corpus luteum geliefert wird (Antifollikelhormon von *W. Frei*), oder
3. andauernde Erzeugungen des Oestrushormons in unterschwelligen Mengen und periodische Überschreitungen des Schwellenwertes.

Auf Grund von Beobachtungen und Überlegungen halten die Untersucher die dritte Möglichkeit für verwirklicht. Über die Ursache der periodischen Schwankungen in der Hormonbildung, insbesondere der Spitzenabsonderung, die den Oestrus hervorruft, wird nichts gesagt. (Hiernach wäre noch zu untersuchen, ob auch bei einem normalen Tiere die Absonderung des Brunsthormons beständig und gleich stark oder mit Spitzen zur Oestruszeit stattfindet.) Bemerkenswerterweise fanden die Verfasser bei den bestrahlten Tieren, welche keinen Oestrus zeigten, große Mengen von Corpus luteum-ähnlichem Gewebe in den Eierstöcken.

Die mikroskopischen Veränderungen der durch Röntgenstrahlen veränderten Follikel wurden folgendermaßen beschrieben: Die Eizellen sind vollständig degeneriert, ebenso die Granulosa und Theca interna. In einigen Fällen degenerierten die Wandbestandteile großer Follikel nicht nach Verschwinden der Eizellen, sondern es bildeten sich „persistente atretische gelbe Körper“, ohne Einfluß auf den Zyklus. Das Keimepithel treibt mächtige Zellstränge, welche schließlich den größten Teil der Gonade ausmachen und welche das alte Eierstocksgerüst in die Markzone schieben. In einigen Fällen bildete das Keimepithel Stränge vom Aussehen derjenigen, welche von einigen Forschern als anovuläre Follikel bezeichnet wurden. Hingegen gleichen sie mehr den Kanälchen einiger Zwit-

hoden und Strukturen, welche von *Hammond* im Kanincheneierstock gefunden und Samenkanälchen genannt wurden (Spermatic tubules). Alle diese letzten genannten Wucherungen hatten keinen hemmenden Einfluß auf das Erscheinen des Oestrus bei den bestrahlten Tieren; den erstgenannten wird die Bildung des Oestrushormons möglicherweise zugeschrieben.

In einer zweiten Versuchsreihe von 24 bestrahlten Mäusen hatten 23 keine Follikel mehr, und von diesen zeigten 6 Corpora lutea persistentia und 18 unter diesen 23 Tieren hatten mindestens einen Oestrus. Im ganzen wurden in dieser Reihe 59 Oestrusperioden beobachtet. Einige der zerstörten Follikel entwickelten sich zu Cysten, die aber ebenfalls auf den Oestruszyklus keine Wirkung ausübten.

Die Beziehungen zwischen der *Histologie* und der *Entstehung des Oestrus* sind folgendermaßen darzustellen:

Gruppe a: Die Zellen der erstgenannten Art der Wucherung sind klein, geschrumpft, vakuolig. Der Oestruszyklus ist unregelmäßig, in einigen Fällen findet man verlängerte Scheidenverhornung.

Gruppe b: Die Zellen der ersten Wucherung sind groß, gesund und von drüsähnlichem Charakter, gleichen einigermaßen dem Lutealgewebe. Der Oestruszyklus normal und regelmäßig.

Gruppe c: Die Zellen der ersten Wucherung gleichen sehr stark dem Gelbkörpergewebe. Der Oestruszyklus fehlt oder hat wenigstens 36 Tage vor dem Töten aufgehört.

Es erscheint hier als feststehend, daß hauptsächlich die Zellen der ersten Wucherung (große, drüsähnliche, mit Fett beladene Zellen) für die Erzeugung und Regelung der Brunst verantwortlich sind. Die Bildung von Oestrushormon scheint zu stocken, wenn die Ausbildung zu lutealähnlichen Zellen einen gewissen Grad erreicht. Wenn die obengenannten Zellen hochgradig fettig degenerieren, verschwindet auch der Zyklus.

Wenn die Mäuse *nach der Geschlechtsreife* durch Röntgenstrahlen unfruchtbar werden, findet die erwähnte Wucherung des Keimepithels *nicht* statt, und trotzdem geht das Geschlechtsleben normal weiter, d. h. die Brunst erscheint ohne Unterbrechung. Irgendein histologischer Zyklus im unfruchtbaren gemachten Eierstock kann nicht nachgewiesen werden, und trotzdem erscheint die Periodizität der Brunst. *Parkes* und Mitarbeiter betrachten die Brunst nicht als Folge des reifen Follikels, sondern beide, Brunst und Follikelreifung, als den Ausdruck einer periodischen Eierstockstätigkeit.

Die Untersuchung des zeitlichen Verlaufs des Zyklus vor und nach der Bestrahlung zeigt eine Gesamtlänge vor der Bestrahlung von 5,98 Tagen, nach der Bestrahlung von 6,64 Tagen. Das Dioestrum betrug vor der Bestrahlung 3,64 Tage, nachher 4,12 und das Oestrum 2,35 resp. 2,52 Tage durchschnittlich.

In einer weiteren Versuchsreihe bestrahlten *Brambell* und *Parkes* *geschlechtsreife Mäuse* mit Röntgenstrahlen. Auch hier wurde die Oestrusperiodizität nicht unterbrochen, trotzdem 75% der zu verschiedenen Zeiten von 5 Wochen ab nach der Bestrahlung getöteten Mäuse sich bei der histologischen Untersuchung der Eierstöcke als unfruchtbare erwiesen. Hingegen konnten keine Wucherungen des Keimepithels wie bei den vor der Reifung bestrahlten Tieren beobachtet werden. Das „Oestrin“ sei in diesen Fällen von Follikelabkömmlingen und interfollikulärem Gewebe, d. h. immerhin von Keimepithelabkömmlingen, geliefert worden. Diese Ergebnisse sprechen natürlich gegen die Auffassung von der brunstauslösenden Wirkung des reifen Follikels. Die Rhythmität des Ovarialzyklus müßte demnach eine ganz andere Ursache haben.

Auch *Zondek* sah nach Röntgenisierung der Eierstöcke von Mäusen den Eierstockszyklus weiter auftreten. Er schließt daraus, daß das Ei

den Zyklus nicht beherrscht. Daß auch das Eierstockshormon das Ei nicht beherrscht, bewies er durch parenterale Zufuhr von Hormon an brünstige Tiere, ohne daß eine Eireifung erfolgte, ferner durch Thalliumfütterung, wodurch bei der Maus das Hormon außer Tätigkeit gesetzt wird. Histologisch konnten dabei reife Follikel nachgewiesen werden. *Zondek* und *Aschheim* sind der Meinung, daß Ei und Zyklus vom Hypophysenvorderlappen (siehe weiter unten) aus geregelt werden, alle drei aber eine Einheit bilden.

Diese durch histologische Beobachtungen ergänzten Versuche lassen keinen Zweifel daran, daß von den Anteilen des Geschlechtszyklus wenigstens der Oestrus- oder Follikelapparat unabhängig ist. Wenn nun — nach *Zondek* und *Aschheim* — ein Hypophysenvorderlappen-hormon den Follikelapparat in Tätigkeit setzt und den Oestrus auslöst, so bleibt die Ursache der Periodizität angesichts der Dauerabsonderung dieser Vorderlappensubstanz immer noch ungeklärt. Entweder ist die Lieferung zwar andauernd, oder in regelmäßigen Zeitabständen schwankend und zeitweise unterschwellig, oder die Ansprechbarkeit des Eierstocks ist zeitlichen Schwankungen unterworfen, oder aber es erscheinen (bei andauernd gleich starker Ursache) intermittierende Sperrvorrichtungen (etwa wie die Refraktärperiode des Herzens), als welche wir unter gewöhnlichen Umständen das Corpus luteum auffassen können. In den obengenannten Versuchen kann es aber wohl nur das Nervensystem als Ursache des periodischen Erscheinens des Oestrus nach Röntgensterilisation in Frage kommen.

W. Frei hat schon die Vermutung ausgesprochen, daß das primum movens des periodischen Auf und Ab im Geschlechtsleben nicht der Follikel, sondern das Nervensystem sei. Dieses empfängt die Reize der Außenwelt und hat Empfindung von ihren jahreszeitlichen Schwankungen. Das Nervensystem wird also, wenigstens bei den monoestrischen und dioestrischen Tieren, unmittel- oder mittelbar die Follikelreifung einleiten. Nach den Untersuchungen von *Parkes* und seinen Mitarbeitern dürfte dies auch für die polyoestrische Maus zu treffen. Nichtsdestoweniger bleibt der enge Zusammenhang zwischen Follikelsprung und Aufhören der Brunst auffällig. Beim Frettchen, das (infolge Ausbleibens des Coitus) nicht ovuliert hat, bleibt die Brunst für längere Zeit bestehen, ebenso beim Rind, wo der erhaltenbleibende Follikel zur Cyste wird. Das Aufhören der Brunst nach dem Platzen des Follikels und der Nymphomanie nach der manuellen Zerstörung der Ovarcysten würde anzeigen, daß durch das Verschwinden der gefüllten Blase unmittel- oder mittelbar durch Vermittlung des Nervensystems das den Oestrus bildende Eierstockgewebe zur augenblicklichen Einstellung seiner absondernden Tätigkeit veranlaßt wird.

Der Fortgang des Geschlechtszyklus nach Röntgenisierung der Ovarien wirft einiges Licht auf die durch einfaches Zerquetschen der cystischen Follikel nicht heilbaren Fälle von Nymphomanie des Rindes. Hier ist die Ursache — sofern nicht einfach neue Follikelcysten entstehen — im übrigen Eierstockgewebe oder dann außerhalb des Eierstocks und außerhalb der Geschlechtsteile, also in der Hypophyse oder im Nervensystem (Zwischenhirn ?) zu suchen.

Wenn wir die Ergebnisse von *Parkes* und Mitarbeitern zusammenhalten mit denen von *Allen* und *Doisy*, *Courrier*, *Steinach* und Mitarbeitern, *Zondek* und *Aschheim*, *Loewe*, *Laqueur*, wonach das Brunsthormon nicht nur in der Follikelflüssigkeit und Follikelwand, sondern außer im Eierstockgerüst sogar im Corpus luteum und in der Placenta nachzuweisen ist, so ist die Annahme naheliegend, daß das Nervensystem direkt oder indirekt (z. B. via Hypophyse) periodisch alle diese genannten Gewebe, oder nur einzelne von ihnen, oder das eine mehr, das andere weniger, zur Absonderung eines Hormons oder einer Anzahl von Hormonen veranlaßt, welche am Geschlechtsapparat und extra-genital alle Bestandteile des Brunst genannten Komplexes hervorrufen. Hier erhebt sich die Frage, ob vielleicht einer Vielheit der Hormonentstehungsorte die Vielheit der Auswirkungsorte adäquat ist, d. h. ob gewisse Gewebe des Eierstockes die Scheidenveränderungen, andere die Uterusveränderungen, andere die Libido hervorrufen usw. Mit dieser Auffassung lassen sich auch die neuesten Ergebnisse von *Zondek* und *Aschheim*, wonach ein inneres Sekret des Hypophysenvorderlappens den Geschlechtszyklus auslöst, ganz gut vereinbaren. Dieses Hormon scheint nicht periodisch geliefert zu werden, sondern es dürfte dauernd, zu allen Zeiten im Gehirnhanhang erzeugt werden; auch die Hypophyse männlicher Tiere enthält den den Zyklus auslösenden Stoff. Die Periodizität des Geschlechtslebens scheint also wenigstens bei den Tieren, deren Hypophyse untersucht wurde (Rind, Mensch), von anderen Organen gesteuert zu werden, und zwar bei den polyoestrischen Tieren durch den Eierstock, wodurch das periodische Erscheinen und Verschwinden der Corpus luteum-Funktion eine Unterbrechung der Follikelreifung vollzogen wird. Ob das bei den monoestrischen und dioestrischen Tieren ebenso ist, muß noch genauer untersucht werden. Beim Hund beispielsweise kennen wir ein Stadium des Anoestrum, wo trotz rückgebildetem gelben Körper der Eierstock sich längere Zeit untätig verhält, keine Follikel reifen und keine Brunst entstehen läßt. Es wäre nun lehrreich zu wissen, ob in dem langen Interoestrum bzw. Anoestrum dieser Tierarten die Hypophyse das ovaraktivierende Prinzip enthält oder nicht. Wenn wir auch bei den polyoestrischen Tieren die führende Rolle des Nervensystems möglicherweise verneinen wollten, so müssen wir sie für die mono- und dioestrischen Arten wohl anerkennen als

denjenigen Einfluß, welcher Eierstocktätigkeit entstehen läßt oder verhindert bzw. den Eierstock bald erregbar, bald unerregbar macht.

B. Einspritzungs- und Einpflanzungsmethoden.

1. Allgemeine Grundlagen und Methoden zum Nachweis des Brunsthormons.

a) Anatomisches und Histologisches.

Als Indicator für die Wirksamkeit von Hormonpräparaten oder Organextrakten bzw. Follikelflüssigkeit usw. kann man mit Rücksicht auf die Komplexität des Brunstphänomens offenbar verschiedenes heranziehen, und zwar:

1. Entweder den gesamten Brunstkomplex in klinischer Richtung (Unruhe, Brüllen, Herumlaufen, Appetitverminderung, Art- und Mengenveränderung der Milchabsonderung, Veränderungen der Milchdrüse, Schwellung und Hyperämie der Vulva, Bewegungen der Labia, Ausfluß aus den Geschlechtsteilen, beim Rind außerdem Aufspringen auf andere Tiere oder unbelebte Gegenstände, per rectum palpierbare Starrheit des Uterus, außerdem schließlich Libidoäußerungen, Annäherung an männliche Tiere und Stehen zum Sprung oder

2. die Gesamtheit der anatomischen und histologischen Veränderungen, nämlich reifende bzw. reife bzw. frischgeplatzte Follikel im Eierstock, Hyperämie der ganzen Geschlechtsorgane, besonders Schwellung der Schleimhäute, Hämorragien ins Lumen und Ecchymosen auf der Schleimhaut, unter Umständen besonders in dem Horn, dessen zugehöriger Eierstock den gereiften Follikel trägt (Rind), histologische Veränderungen auf der Schleimhaut des Eileters, beginnende Anbildung, Verdickung des Endometriums und Vergrößerung seiner Drüsen, Verdickung des Vaginalepithels mit Verhornung und Verschwinden der Leukocyten im Epithel und im Lumen, Auftreten von Hornschollen im Vaginalumen, oder

3. nur eines oder einige der genannten Zeichen, wobei in den letzten Jahren vor allen Dingen die *Verhornung des Scheidenepithels* und die *Abstoßung verhornter Schollen* ins Lumen sich bei Experimentatoren besonders großer Beliebtheit erfreute.

Der Hauptgrund für die Bevorzugung dieses letzteren Punktes als Oestrusindicator ist die beinahe ausschließliche Verwendung von kleinen Versuchstieren, bei welchen die klinische Feststellung der Brunst, wie sie bei großen und mittelgroßen Haustieren sehr leicht möglich ist, auf Schwierigkeiten stößt. Im folgenden seien die cyclischen Scheidenveränderungen etwas genauer beschrieben:

Stockard und *Papanicolaou* hatten zuerst, nämlich schon 1917, beim *Meerschweinchen* eine zur Brunstzeit erfolgende Abstoßung von Epithelhornschollen festgestellt, nachdem *Retterer* bei Meerschweinchen, *Kaninchen*, *Katze* und *Hund* und *Corner* und *Pelkan* beim Kaninchen schon früher histologische Verhornung der Epitheloberfläche beobachtet hatten.

Das kennzeichnende Erscheinen der Hornschollen im Oestrus konnte dann auch beobachtet werden bei der *Ratte* von *Long* und *Evans* 1922, bei der *Maus* von *Allen* 1922, ferner von *Courrier, Loewe, Zondek* und *Aschheim* 1925, beim *Rind* von *Frei* und *Metzger* und *Zupp* und *Murphy* 1926.

Viel früher als durch die Untersuchungen mittels Scheidenabstrich sind mehrere Forscher durch *histologische Untersuchungen* der Scheidenschleimhaut auf die Verhornung gestoßen. *Morau* untersuchte die *Mausvagina*. Er beschrieb am 15. Tage post partum eine unter der oberflächlichen Schicht von Epithelzellen sich ausbildende Schicht von Hornzellen.

Nach *Lataste* ist bei *Nagern* zur Zeit der Follikelreife und des Follikelsprungs das Vaginalepithel stark verdickt; die basale Lage besteht aus Zylinderzellen, auf denen mehrere Schichten polygonaler Zellen liegen. Den Abschluß bilden mehrere Lagen Plattenepithel, welche verhornten und abgestoßen werden. Nach der Abstoßung degenerieren die mittleren Lagen der vieleckigen Zellen. Als dann setzt der Aufbau wieder ein, indem auf der Basalschicht schleimhaltige Zellen erscheinen, und zwar im *Interoestrum*. Beim Herannahen der neuen Follikelreifung schiebt sich zwischen Schleimzellschicht und Basalschicht eine weiterhin verhorrende Pflasterepithelschicht ein. Die Schleimzellen werden abgestoßen, so daß nun die Hornzellen wieder oberflächlich liegen. In der Trächtigkeit bilden nach *Lataste* sowie nach *Retterer* und *Morau* die Schleimzellen die oberste Lage.

Königstein beschreibt die histologisch-cyclischen Veränderungen der *Rattenvagina*. Er beobachtete bei einer Ratte, die kurz nach der Brunst, ohne belegt worden zu sein, getötet wurde, ein niedriges, stellenweise einreihiges Zylinderepithel mit den Zeichen der Verschleimung und Abstoßung, während zu anderen Zeiten die Scheide mit Plattenepithel ausgekleidet sei.

Eingehendere Untersuchungen wurden durchgeführt von *Long* und *Evans* 1922 bei der Ratte. Im Dioestrum ist die Scheidenschleimhaut dünn, aus 4—7 Schichten bestehend, mit Leukocyten durchsetzt, und wird immer dünner durch oberflächliche Desquamation. Gegen das Ende des Dioestrums setzen Mitosen in der Basalschicht ein, und die oberflächliche Abstoßung wird vermindert. Das Epithel wird jetzt 7- bis 8schichtig. Die oberflächlichen Zellen schwellen an; unter ihnen erscheint eine Schicht von breiten, flachen, kernhaltigen Zellen, welche schließlich verhornen und so in das Stadium des *Prooestrums* überleiten. Das Epithel ist jetzt noch höher, aus 9—12 Schichten bestehend, die unter der Oberflächenschicht liegende Hornschicht ist stark azidophil. Die Oberflächenschicht wird abgestoßen, und die Hornschicht grenzt ans Lumen. In einem weiteren Stadium, dessen Scheidenabstrich durch Hornschollen charakterisiert ist, das also dem Oestrum entspricht, ist das Vaginalepithel zunächst noch hoch, das Stratum corneum ist noch oberflächlich und abgeschuppt. Die Scheidenoberfläche ist trocken und glanzlos. Durch fortwährende Abstoßung wird das Epithel verdünnt; in diesem Stadium ist es frei von Leukocyten. Das nächste Stadium, *Metoestrum*, ist charakterisiert durch weitere Reduktion des Epitheliums, das schließlich nur noch 5- bis 9schichtig ist. Stratum corneum et granulosum sind verschwunden. Im Scheidenlumen findet man beträchtliche Massen käsigen oder krümeligen Materials, welches ausschließlich aus verhornten Zellen besteht. Auch jetzt sind noch keine Leukocyten im Epithel anzutreffen. Im neuen Stadium (Stadium 4 der Autoren), dessen Vaginalabstrich durch das Auftreten von Leukocyten unter den Epithelzellen ausgezeichnet ist, besteht eine ausgedehnte leukocytäre Durchsetzung des Vaginalepithels. Auch im Lumen werden Leukocyten gefunden. Das Epithel ist oberflächlich schuppig und wird nunmehr 4- bis 8schichtig. Das ist der Übergang in das eingangs beschriebene Stadium.

Weiterhin wurde die *Meerschweinchenvagina* untersucht von *R. M. Selle*, der ebenfalls die Cornifikation beschrieb.

Sehr eingehend untersuchte und beschrieb *E. Allen* den Brunstzyklus bei der *Maus*. Die äußeren Zeichen des Prooestrums und Oestrums bei der Maus sind sehr unzuverlässig und bestehen in Schwellung, Rötung und offenstehender Vulva. Zuverlässiger ist der Vaginalinhalt. Im Prooestrum und Oestrum sind keine Leukozyten vorhanden, welche sonst zu jeder andern Zeit zu finden sind. Im Dioestrum findet man außerdem viele kernhaltige Epithelzellen; im Prooestrum erscheinen schwach gefärbte Zellen mit pyknotischen Kernen. Das Oestrum ist charakterisiert durch kernlose, eosinophile, verhornte Elemente, die im frühen Metoestrum zusammengeklumpt und von Leukozyten durchsetzt sind. Das Epithel ist im Dioestrum niedrig, 3- bis 7schichtig, ohne deutliche Basalmembran, mit polymorp-kernigen Leukozyten infiltriert. Gegen das Ende wird die Basalmembran deutlicher, die Mitosen häufiger, das Epithel mehrschichtiger, und die Leukozytendurchsetzung hört auf. Im Prooestrum ist das Epithel 12- bis 13schichtig auf einer deutlichen Basalis aufgebaut. Es beginnt in den 3 oder 4 oberen Schichten zu degenerieren, was sich durch Abnahme der Färbungsstärke und durch Kernpyknose zeigt. Die beiden Schichten sind durch eine granulierte Schicht getrennt, welche später verhornt. Die Hornschicht liegt also nicht an der Oberfläche, sondern hat 3 bis 5 Lagen über sich. Diese letzteren verschwinden im Oestrus, wodurch die Hornschicht an die Oberfläche kommt. Durch weitere Zellwucherungen in der Basalschicht hat das Epithel wieder eine Dicke von 12—13 Schichten unter der Hornschicht erreicht. Im frühen Metoestrum ist die Hornschicht abgestoßen und das Lumen der Vagina gefüllt mit den Schollen. Die Leukozyten erscheinen nunmehr wieder von unten her und gehen schließlich auch ins Lumen über, wo sie die dort angesammelten Massen auflösen. *Allen* untersuchte daneben auch die histologischen Veränderungen im Zyklus der Cervix, des Uterus und Eileiters.

Unabhängig davon beschrieben *Zondek* und *Aschheim* ebenfalls die periodischen Veränderungen der Scheide von der Maus. Das im Dioestrum dünne Epithel besteht aus einer basalen Zylinderepithel- und einer oberflächlichen Schleimepitheleschicht. Im Prooestrum sitzen auf der Basalschicht 8—10 Lagen polygonaler Zellen, überdeckt von einer dünnen Schicht von Plattenzellen mit keratohyalinen Körnchen, auf der eine etwa zweireihige Schleimschicht liegt, Leukozyten fehlen. Im Oestrum ist das Epithel 8- bis 12reihig, die unteren Lagen sind polygonal, die oberen mehr plattenähnlich. Die Begrenzung gegen das Lumen bildet die bereits genannte, nunmehr stark eosinophile, kernlose Plattenepithelschicht. Der Abstrich zeigt das Schollenstadium. Im Metoestrum ist das Epithel 4- bis 5schichtig, besteht aus Polygonalzellen, durchsetzt mit Leukozyten. Bei der kastrierten Maus ist nach *Zondek* und *Aschheim* das Vaginalepithel demjenigen des Dioestrums entsprechend 2schichtig, aus einer basalen kubisch-zylindrischen Lage und einer oberflächlichen, 1- bis 2reihigen Schleimzellenlage bestehend; vereinzelt finden sich Leukozyten.

Histologische Untersuchungen der cyclischen Veränderungen im Geschlechtsapparat des *Rindes* veröffentlichte *Murphy*. In der Mitte des Zyklus ist das Scheidenepithel nur 2—4 Zellen dick, eine Zunahme erfolgt vom 16. bis 18. Tage, nachher beginnt die Abstoßung; gelegentlich finden sich Leukozyten im Epithel. Während das Epithel merklich in die Dicke wächst, tritt Zellveränderung ein: Die oberflächlichen Zellen verhornen, darunter sind klare, aufgeblasene Zellen und dann die kompakte aktive Keimschicht. Die Abschuppung endigt 24 bis 36 Stunden nach Eintritt der Brunst. Am 20. Tage tritt Lymphe aus der Schleimhaut durch Spalten in das Epithel. Vom 19. bis 3. Tage ist die Leukozytenwanderung und Infiltration sehr stark (?), dann tritt rasch ein ruhiges Stadium ein. Kon-

gestion und Ödem sind auch beendet. In der Mitte des Zyklus ist die Schleimhaut kompakt und gefaltet.

Die periodischen Veränderungen in der Vagina des *Kaninchens* wurden untersucht von *Tsu-Zong-Yung*.

H. Gerlinger schreibt, daß bei der *Hündin* das Vaginalepithel durch alle Stadien des Vaginalzyklus hindurch den Charakter des geschichteten Plattenepithels bewahre, nur zeige es im Oestrus zahlreiche intraepitheliale Drüschen.

Histologische Untersuchungen beim *Menschen* über die Vaginalveränderungen machte neuerdings *K. Dierks*, der einen gesetzmäßigen Zyklus feststellte. Das Epithel ist dünn unmittelbar nach Beginn der Menstruation, wird dann dicker bis zum 7. Tage. In dieser Zeit bildet sich unter der Oberfläche eine Verhorntezone, welche die Schleimhaut in eine darübergelegene Funktionalis und eine daruntergelegene Basalis trennt. Die Funktionalis wird immer höher und geht bei der Menstruation verloren. Demnach würde, wenn sich diese Angaben bestätigen, ungefähr zur Zeit der Follikelreifung auch in der menschlichen Scheide eine Hornschicht intraepithelial entstehen, wie das besonders für die Maus von *Allen*, *Zondek* und *Aschheim*, für die Ratte von *Long* und *Evans* und für das Meerschweinchen von *Selle* dargetan wurde.

Das Ergebnis aller dieser Untersuchungen ist jedenfalls, daß die Geschlechtswelle sich auch auf die Scheide erstreckt, indem das Epithel im Dioestrum dünn und von Leukocyten durchsetzt ist, gegen das Prooestrum und Oestrum zu sich verdickt, und daß eine Hornschicht sich ausbildet, welche durch Abstoßung der darübergelegenen Zellen im Prooestrum an die Oberfläche gelangt und durch weitere Abschuppung im Oestrum und frühen Metoestrum schließlich wieder verschwindet. Um den Oestrus herum fehlt die zellige Durchsetzung des Epithels.

Diesem histologischen Bilde entsprechend, weist auch der Scheidenabstrich eine typische Periodizität auf, charakterisiert durch Anwesenheit von Leukocyten neben abgestoßenen Epithelien im Interoestrum und Hornschollen bei Abwesenheit von Leukocyten im Oestrum.

Der Gedanke, diese bequem beobachtbare Erscheinung als Indicator für die Brunst zu benutzen, lag nahe. Tatsächlich beruht ein großer Teil der Untersuchungen und Schlußfolgerungen über die Verwendung und Wirkung von Oestrus-, Eierstocks- und anderen Hormonen auf der mikroskopischen Untersuchung des Scheidenabstrichs bzw. auf dem Nachweis der eosinophilen, säurefesten Hornschollen. Es sei jetzt schon die Frage gestellt, ob dazu volle Berechtigung besteht, d. h. ob die Verhornung des Scheidenepithels und die Abstoßung der Hornschollen in allen Fällen und unter allen Umständen begleitet sind von den Veränderungen an den Geschlechtsorganen und am Organismus, die wir zum Brunstkomplex rechnen müssen, also Schwellung, Blutüberfüllung und beginnende Anbildung im Endometrium und den von *Courrier* und anderen beobachteten Oestrusveränderungen im Eileiter, ferner von Libido sexuialis und anderen Auswirkungen des oestralen Geschlechtswellenberges.

Gleichzeitig mit dieser Frage erhebt sich die zweite nach der Einheitlichkeit des Oestrushormons: Erzeugt dasselbe Hormon, welches für

die Vaginalveränderungen verantwortlich ist, auch die Uterus- und die anderen genitalen und extragenitalen Veränderungen?

b) Chemisches: Reindarstellung und Eigenschaften der Geschlechts- (Eierstocks- und Placenta-) Hormone.

Durch verschiedene Methoden, insbesondere aber durch Extraktionen mit lipoidlösenden Stoffen, seltener durch Verwendung von Wasser als Lösungsmittel, ist man daran gegangen, aus Eierstock, Corpus luteum, Follikelflüssigkeit und Placenta wirksame Substanz (Hormon) in großer Konzentration zu gewinnen.

Eine ganze Reihe von Forschern hat sich mit der Reindarstellung, genauer mit der Einengung und Isolierung des Eierstocks- und Placenta-hormons befaßt: *Iscovesco, Fellner, Seitz, Wintz und Fingerhut, Fränkel und Fonda, Schröder, Allen und Doisy, Dodds, Dickens und Wright, Loewe, Laqueur* und Mitarbeiter, *Hartmann und Faust*.

„Hormon“ läßt sich aus Follikelflüssigkeit, Ovarialgewebe, Corpus luteum und Placenta durch Extraktion mit Alkohol und Äther gewinnen, hat demnach Lipoidcharakter und ist stickstofffrei. Mit anderen Methoden wurden wasserlösliche wirksame Stoffe dargestellt. Die Wirkungen bestehen in Wachstumsförderung der Geschlechtsorgane und Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Mammæ), nachweisbar bei jugendlichen Tieren, ferner Verhinderung der Atrophie der Genitalien und des Schwindens der sekundären Geschlechtsmerkmale bzw. Wiedererscheinen derselben bei Kastraten und schließlich Erzeugung von Oestrus, d. h. meistens des Hornschollenstadiums der Vagina.

Die Methoden der verschiedenen Forscher zielen auf eine mögliche Reinigung des wirksamen Prinzips und Befreiung von lipoidlöslichen Begleitstoffen, insbesondere Cholesterin, Eiweiß und seinen Abbauprodukten hin.

Die Ausbeute ist je nach der Methode verschieden, beispielsweise 110—2100 R.E. pro Kilogramm Follikelflüssigkeit oder eine R.E. in 0,1—3,1 mg des Endlipoids; in einem Kilogramm Eierstock waren 80 bis 200 Einheiten enthalten, in einem Kilogramm menschlicher Placenta 400—700 R.E. (*Allen und Doisy, Ralls und Johnston*). Eine genaue Beschreibung der Methoden verschiedener Forscher gibt *M. Guggenheim*.

Nachdem die Einengung des Brunsthormons gelungen war, versuchte man den Gehalt der Extrakte an wirksamen Stoffen mengenmäßig auszudrücken, wobei mangels einer chemischen Reindarstellung nur der biologische Test möglich war: die Bestimmung der Mindestmenge des Präparates, die gerade noch Brunst auslöst. Nach *Allen* und *Doisy* ist z. B. die Ratteneinheit diejenige höchste Verdünnung

eines Extraktes, die bei einer kastrierten Ratte, in 4stündigen Zwischenpausen eingespritzt, am Morgen des dritten Tages eine positive Reaktion erscheinen läßt, als welche das Auftreten von Hornschollen im Vaginalabstrich gilt.

Loewe hat eine spezielle Methode ausgearbeitet, indem er die verschiedenen Zellsorten im Vaginalabstrich zählt.

Asdell und *Marshall* kommen bei ihren Untersuchungen zum Schluß, daß die Entstehung von Vaginalschollen für die praktische Verwendung eines Präparates nicht maßgebend sein könne. — Auch tierärztlich kann eben nur das klinisch und anatomisch vollständige Bild der Brunst befriedigen. Aber auch für die Verwendung der verschiedenen Hormonpräparate beim Menschen ist der Ratten- oder Mäusevaginalversuch unzureichend. Denn auch beim Menschen wird die Erzeugung einer Vaginalverhornung nicht genügen, sondern man wird auf das Wesentliche, nämlich auf die Funktion des Eierstocks, Follikelreifung und Ovulation sowie Vorbereitung des Endometriums ausgehen müssen.

Es ist nicht immer scharf auseinandergehalten zwischen der Erzeugung von Oestrus und der Wachstumswirkung eines Präparates auf dem Genitalapparat, wie sie bei jugendlichen Individuen vor der Geschlechtsreife als beschleunigte Genitalentwicklung und bei Kastraten in einer Verhinderung der Atrophie des Genitales und des Schwundes der sekundären Geschlechtsmerkmale sich kund gibt. Wir wissen noch nicht, ob das innere Eierstocksekret, welches die Entwicklung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale veranlaßt, gleich ist demjenigen, das die Spitzenerscheinung im Geschlechtsleben, die wir Brunst nennen, hervorruft.

Die Ovarial- und Placentalipoidextrakte sind imstande, sowohl Oestrus, genauer Schollenstadium der Vagina, evtl. auch, bei wiederholten Einspritzungen, Uteruswachstum zu erzeugen. Die Frage ist nun, ob diese beiden Faktoren auf ein und denselben Stoff zurückzuführen sind. *Faust*, *Zondek* u. a. sprechen sich für Einheitlichkeit, *Loewe* dagegen aus. Die oestrogene Spezifität der verschiedenen aus Eierstock und Placenta gewonnenen Hormonpräparate erleidet beträchtliche Einbuße durch den Befund von *Laqueur*, wonach dieses Hormon auch in den Hoden vorhanden ist. Wenn sich dieses Ergebnis bewahrheiten sollte, so sind die Keimdrüsenhormone überhaupt nicht geschlechtsspezifisch, eine schon von *Halban* geäußerte Auffassung, der sich neuerdings *Gutherz* bedingt anschließt, oder die aus Ovarien, Testes und Placenta gewonnenen Präparate enthalten nicht das Oestrushormon.

Bei allen Untersuchungen fällt der Unterschied in der Wirkungsstärke der Extrakte gegenüber dem natürlichen Produkt auf, indem von dem künstlich hergestellten Präparat doch eigentlich verhältnismäßig sehr große Mengen zur Erzielung eines deutlichen „Oestrus“ notwendig sind. Die Erklärung dieser Unstimmigkeit kann in folgendem liegen: Einmal können wir annehmen, daß das lebendige Tier beständig Oestrushormon bildet, während wir mit unseren Extraktions-

methoden einfach die in einem gewissen Zeitpunkt im Organ vorhandene Oestrushormonmenge erfassen. Von dieser wird dann eine verhältnismäßig große Menge auf einmal dem Versuchstier einverleibt. Es ist nun sehr wohl möglich, daß die Extraktion entweder nicht den gesamten Betrag des im Organ vorhandenen reinen Hormons herausgreift, oder daß auch andere, weniger wirksame Stoffe mitkommen. Der Organismus aber arbeitet durch Dauererzeugung kleiner Mengen. Ein weiterer, wesentlicher Unterschied ist der, daß wir an kastrierten Tieren experimentieren, wogegen unter normalen Umständen ein Tier mit Eierstock und überhaupt unveränderten Geschlechtsorganen der Hormonwirkung unterliegt. Es ist nun aber wahrscheinlich, daß der Eierstock einen sensibilisierenden Einfluß auf den Organismus bezüglich der Brunst ausübt, gewissermaßen die Brunstbereitschaft herstellt (vgl. *Frei*, Erotisierung nach *Steinach*). Dafür spricht eine Beobachtung von *Dickens*, *Dodds* und *Wright*, wonach beispielsweise 12 mg eines Follikelflüssigkeitspräparates in einer frisch kastrierten Ratte einen deutlichen Oestrus, 50 mg bei einer vor 3 Monaten kastrierten Ratte nur einen leichten Prooestrus erzeugten. Die Autoren scheinen hierfür die Atrophie der Geschlechtsorgane verantwortlich zu machen.

Ein Lipoidpräparat aus gelben Körpern und Vollovarien wird seit Jahren unter dem Namen Sistomensin (Ciba) in den Handel gebracht, welches bei jugendlichen Tieren Wachstum der Geschlechtsteile und Milchdrüsen, bei Kastraten Schollenstadium hervorruft und beim Menschen praktisch verwendet wird zur Hemmung bzw. Milderung der Menstruation. *Hartmann* hat den wirksamen Bestandteil des Sistomensins chemisch genauer beschrieben. *Faust* untersuchte die oestrogene Fähigkeit des Präparates an der Maus und zieht aus den Ergebnissen den Schluß, daß das Wachstums- und Brunsthormon dasselbe seien. Die Oestruswirkung im Uterus hat er aber nicht untersucht.

Während die meisten Forscher in ihren Untersuchungen auf das in der Lipoidfraktion enthaltene Ovarialhormon abzielten, machte *Flössner* chemische Untersuchungen in anderer Richtung. Aus kristallisierten Substanzen gewann er Adenin, Paraxanthin, Hypoxanthin, Xanthin, Guanin, Histidin und Imidazolleucin, ferner Neosin, Cholin, γ -Homocholin und β -Homobetain. Wenn auch diese Stoffe wohl nicht als Hormone anzusprechen sind, so dürften sie doch für die Wirkung des Oestrushormons nicht bedeutungslos sein, da bekanntlich die Wirkung einer Substanz durch Begleitstoffen nach Grad oder sogar Wesen beeinflußt werden kann. *Flössner* weist auch hin auf die Möglichkeit eines Zusammenhanges der Biochemie der inneren Absonderung überhaupt mit den gefundenen Stoffen.

Zondek ist es in neuerer Zeit gelungen, auch ein wasserlösliches, eiweißhaltiges (Follikulin A), bei Mäusen Verhornung des Scheiden-

epithels erzeugendes Präparat zu erhalten mit einer Ausbeute von etwa 1000 M.E. auf den Liter Follikelflüssigkeit. Daneben gewann er noch ein eiweißfreies Follikulin B.

Zondek und *Brahm* stellten auch ein durch Verseifung von Lipoiden freigemachtes Hormon in wässriger Lösung dar. Auch das *Menformon* von *Laqueur* ist wasserlöslich.

Über die pharmakologischen Wirkungen von Eierstockauszügen arbeiteten *Dickens*, *Dodds* und *Wright*. Sie fanden, daß Extrakte, welche noch viel Cholesterin enthalten, langsamer aufgesaugt werden und an der Einspritzstelle Granulome geben. Ovarialextrakt vom Schwein (0,1 ccm) erzeugt intravenös in der Äthernarkose eine kleine, rasch vorübergehende, aber deutliche, 0,2 ccm eine stärkere, 1,0 ccm eine noch stärkere und länger dauernde Blutdrucksenkung. Die Insulinwirkung ist bei Mäusen und Kaninchen während dem normalen oder künstlich hervorgerufenen Oestrus herabgesetzt, indem dieselben Mengen, welche bei Normaltieren Insulinkoma und starke Herabsetzung des Blutzuckerspiegels hervorrufen, bei den Oestrustieren eine bedeutend geringere Wirkung ausüben.

2. Besondere Methoden zum Nachweis des Brunsthormons.

a) Einspritzung von Follikelflüssigkeit.

Der erste, welcher nach Einspritzungen von Liquor folliculi Veränderungen an Geschlechtsteilen beobachtete, scheint der Tierarzt *Sonnenberg* gewesen zu sein. Er versetzte den Liquor von drei Kühen, einem Rind und einem Schwein mit 30% Glycerin, ließ ihn mehrere Tage stehen und verwendete das Filtrat, das er 4 weiblichen, 2—5 Monate alten Kaninchen in einer Menge von 0,8—1,5 ccm einspritzte. Als Ergebnis erschienen nach 5 Minuten starke Gefäßfüllung der Conjunctiva, nach 15—30 Minuten Rötung und Schwellung der Vulva und periodische Bewegungen der Schamlippen, ferner ließ sich eine erhöhte Reflexerregbarkeit des Hinterbauches, der Schenkelinnenflächen, der Umgebung der Geschlechtsteile und der Patella feststellen. Der Herzschlag wurde nicht beschleunigt, wohl aber soll er verstärkt gewesen sein. Psyche und Allgemeinbefinden waren nicht verändert. Bei einem männlichen, 5 Monate alten, noch nicht geschlechtsreifen Kaninchen erzeugte 1 ccm der Flüssigkeit, wie bei den weiblichen Tieren, nach 15 Minuten periodisches Vor- und Rückwärtsschieben der Penis spitze, aber ohne Erektion. Auffällig ist an diesen Versuchen der rasche Eintritt der Wirkung. Leider wurden die Tiere nicht getötet, so daß wir über den Zustand der inneren Geschlechtsteile nichts erfahren, ebenso wurde das empfindlichste Reagens auf Brunst, der Bock, nicht herangezogen.

In neuerer Zeit ist dann endlich die Brunsterzeugung durch Follikelflüssigkeit gelungen.

Seaborn und *Champy* spritzten 2 Kaninchen je 10 ccm Liquor folliculi von der Stute ein und erzeugten damit die Symptome der Brunst, wobei aber nur ein Versuchstier als einwandfrei betrachtet werden kann; das zweite nahm den Bock 8 Stunden nach der Einspritzung an. Hingegen bezweifeln *Ancel* und *Vintemberger* die Zuverlässigkeit dieses Faktors für die Brunst.

Courrier spritzte einem Meerschweinchen am Ende der Trächtigkeit 1 ccm Follikelflüssigkeit vom Schwein ein. Von den 4 Tage später geborenen 2 Jungen zeigte das weibliche in der Vaginalschleimhaut die histologischen Veränderungen der Brunst, als welche *Courrier* eine lebhafte Wucherung der Epithelzellen unter Umwandlung in ein geschichtetes Pflasterepithel betrachtet (während im Ruhestadium ein Schleimzyinderepithel die Schleimhaut überzieht).

In einem anderen Versuch entnahm *Courrier* nach der Einspritzung den Fetus dem Uterus, wobei die Reaktion der Vaginalschleimhaut bei weitem weniger deutlich war. Durch diese Versuche ist jedenfalls der Übergang einer auf die Genitalien wirkenden Substanz durch die Placenta gezeigt. *Watrin* erhielt bei nichtgeschlechtsreifen Ratten und Meerschweinchen mit Liquor der Kuh Hyperämie des Genitalapparates, aber auch der Leber, der Niere und Milz.

H. S. Murphey, *McNutt*, *Zupp* und *Aitken* sammelten die Flüssigkeit aus Follikeln von über 10 mm Durchmesser von einer großen Anzahl von Kühen, verdünnten sie mit 4 Teilen physiologischer Kochsalzlösung, filtrierten durch Berkefeld und spritzten teils unter die Haut, meistens aber in die Blutadern. Sie erzeugten so zunächst Brunst bei infantilen Hündinnen. Eine Hündin im Ancestrum, welche im Juni 1923 geboren hatte und bis Oktober 1924 nicht mehr brünstig gewesen war, bekam 2 Einspritzungen Follikelflüssigkeit in einem Abstand von 4 Tagen. 3 Tage nach der zweiten Einspritzung zeigte sie äußerlich die Zeichen des Oestrus. Im Januar 1925 wurden bei der Sektion gelbe Körper festgestellt. — Eine Kuh, welche im September 1924 geboren hatte, war bis Januar 1925 nicht mehr brüstig geworden. Sie erhielt 3 Einspritzungen, wovon die erste intravenös, die anderen subcutan. Am Tage nach der dritten Injektion war sie brüstig und wurde gedeckt. Per rectum konnte im linken Eierstock ein Follikel festgestellt werden, der bei einer 24 Stunden später vorgenommenen Untersuchung geplatzt war. Später konnte auch ein Corpus luteum gefühlt werden. Dieser Versuch ist nicht beweisend, da die Kuh auch spontan hätte brüstig werden können. 9 Tage nach dieser Brunst war die Kuh wieder brüstig. Diesmal konnten zwei Follikel am rechten Eierstock festgestellt werden. Die Kuh wurde zweimal gedeckt und erwies sich in der Folge als trächtig. Die klinische Verwendung der Follikelflüssigkeit bei funktionell unfruchtbaren Kühen, worunter Brunstlosigkeit bei Abwesenheit irgendwelcher anatomischer Veränderungen verstanden ist, erwies sich auch in weiteren Fällen erfolgreich.

Viele Versuche, mit Einspritzung von Follikelflüssigkeit Brunst zu erzeugen, wurden namentlich an kleinen, vereinzelt aber auch an großen, kastrierten Tieren gemacht.

Allen und *Doisy* verwendeten in ihrem ersten Versuch Follikelflüssigkeit vom Schwein, die sie 9 weißen weiblichen Rattenkastraten dreimal in Abständen von je 5 Stunden einspritzten. Die Tiere wurden 48 Stunden nach der ersten Injektion getötet und sollen nach dem Resultat der histologischen Untersuchung „in full oestrus“ gewesen sein. Später stellten *Allen* und *Doisy* aus Follikelflüssigkeit Präparate her, welche bei kastrierten Mäusen typische Brunsthyperämie, Schwellung und Hypersekretion der Geschlechtsorgane und Wachstum der Milch-

drüse hervorriefen. *Zondek* und *Aschheim* spritzten kastrierten Mäusen Follikelflüssigkeit von Mensch und Rind ein. Bei den Versuchstieren erschien das für die Brunst charakteristische Schollenstadium in der Scheide. Über die Einwirkung auf den Uterus und den übrigen Genitalapparat sagen die Forscher nichts aus. Weniger als 0,5 ccm Follikelflüssigkeit für die Maus hat keine Wirkung.

Dieselben Forscher erzeugten Oestrus (= Vaginalschollen) bei einer kastrierten Maus mit Flüssigkeit aus einer hühnereigroßen Cyste einer Frau mit Eileiterschwangerschaft. Die Cystenwand enthielt nur Theka-zellen.

Mit anderen Absichten, als das Brunsthormon zu lokalisieren, hat *Vintemberger* an jungfräulichen und kastrierten weiblichen sowie an männlichen Kastraten mit Follikelflüssigkeit vom Rind experimentiert.

Er spritzte in die Bauchhöhle und konnte bei allen Versuchstieren eine Vergrößerung der Milchdrüse feststellen, welche beim weiblichen präpuberal kastrierten Tier derjenigen der Brunst glich. Beim geschlechtsreif kastrierten Weibchen kann die Einspritzung von Follikelflüssigkeit die herabsetzende Wirkung der Kastration auf die Milchdrüse nur teilweise aufheben. Die Wirkung der Follikelflüssigkeit ist stärker bei nichtkastrierten Weibchen. Auch beim männlichen Tier beeinflußt der Liquor die Milchdrüse, aber weniger als beim Weibchen. — Aus diesen Versuchen können wir für unsere Zwecke den Schluß ziehen, daß auch das Wachstum der Milchdrüse als Indicator für ein Eierstockshormon gebraucht werden kann.

H. S. Murphey, McNutt, Zupp und *Aitken* konnten bei kastrierten Kühen zunächst keine besonderen Veränderungen hervorbringen. Bei kastrierten Hündinnen konnten sie eine deutliche Vulvaschwellung ebenfalls nicht erzeugen und auch sonst keine Änderungen der Oestrusverhältnisse. Später gelang es dann scheinbar, kastrierte Kühe brünstig zu machen, doch zeigte die Sektion, daß nicht alle zur Brunst gehörenden histologischen Veränderungen vorlagen.

Denselben Forschern ist es gelungen, bei trächtigen Kühen Brunst hervorzurufen. Außerdem gelang die Erzeugung von Brunst durch Einspritzung von Follikelflüssigkeit bei einer Kuh mit chronischer Pyometra.

Wir hatten Gelegenheit, zusammen mit Dr. *Grüter* in Willisau einen Versuch mit einer Kuh zu machen, die lange Zeit erfolglos wegen Anaphrodisie behandelt worden war. Dr. *Grüter* spritzte einige Kubikzentimeter frischer Follikelflüssigkeit vom Rind ein, worauf nach einigen Tagen Brunst eintrat und Konzeption erfolgte. Der Scheidenabstrich des Tieres zeigte zur Zeit der Injektion das Bild des Dioestrum, leider konnte das Verhalten des Vaginalabstriches nicht weiter verfolgt werden.

Diese Ergebnisse dürfen wohl den Schluß zulassen, daß im Prinzip in der Follikelflüssigkeit ein brunsterzeugendes Agens vorhanden ist. Die negativen Versuchsergebnisse erklären sich teils durch ungenügende Menge des Eingespritzten bzw. ungenügende Konzentration des Hormons und wohl auch verschiedene Ansprechbarkeiten der Versuchstiere (damit soll nicht eine Artspezifität des Brunsthormons behauptet werden), vielleicht auch durch rasche Zerstörung des Hormons.

b) Einspritzung von Liquorpräparaten.

Okitschitz extrahierte neben ganzen Eierstöcken und gelben Körpern auch Follikelflüssigkeit. Er konnte mit Liquorextrakten die Uterusatrophie kastrierter Kaninchen verzögern.

Allen und *Doisy* gelang es, mit ihrem Follikelflüssigkeitspräparat bei 3—4 Wochen alten Mäusen und Ratten, d. h. unmittelbar nach Beendung der Säugungsperiode, vorzeitige Geschlechtsreife hervorzurufen durch wiederholte Einspritzungen innerhalb 2—4 Tagen, und *Johnston* und *Gould* erzeugten mit Follikelextrakt bei Ratten und Kaninchen Hyperplasie von Uterus und Scheide. *Laqueur* und Mitarbeiter erzeugten mit Follikelflüssigkeit und daraus hergestellten wasserlöslichen Präparaten (Menformon) bei kastrierten Mäusen das Schollenstadium, ebenso *Biedl*. Einspritzungsversuche mit Follikelflüssigkeitsextrakt machten ebenfalls *Parkes* und *Bellerby*; sie kamen zu dem Schluß, daß dieses Oestruhormon enthält. In der Gewichtseinheit Eierstock fanden sie mehr Oestruhormon als in der Gewichtseinheit Follikelflüssigkeit. Sie äußern dabei die Meinung, daß Oestrin beständig sezerniert werde, daß aber Nymphomanie, d. h. Dauerbrunst, durch das Auftreten des Corpus luteum vermieden bzw. unterbrochen werde. Nichtsdestoweniger bleibt aber die von *Parkes* beobachtete Tatsache bestehen, daß bei bestrahlten Ovarien, auch wenn sie kein Corpus luteum besitzen, der Oestrus periodisch erscheint. Indessen muß man annehmen, daß ein gewisser Schwellenwert der Hormonkonzentration erreicht werden muß, bis Östrus erscheint, und daß die Gegenwart des gelben Körpers die Erreichung des Schwellenwertes unterdrückt.

Simonnet bzw. *Brouha* und *Simonnet* erhielten mit Follikelflüssigkeit bzw. wässrigen und Lipoidpräparaten des Liquors Beschleunigung der Geschlechtsreife bei jugendlichen, Verstärkung, Verlängerung des Östrus mit Spontanovulation bzw. Brunst in der Geschlechtsruhe bei normalen erwachsenen und Vaginalschollen bei kastrierten Ratten.

Asdell und *Marshall* haben als Indicator für die Wirkung des Brunsthormons verschiedene Faktoren zusammen in Berücksichtigung gezogen, und zwar klinische Brunst, Vaginalabstrich und histologische Untersuchungen. Sie benützten als Versuchstiere Hunde und Kaninchen, weil bei Ratten und Mäusen die Brunst (wörtlich und ursprünglich genommen) sehr undeutlich bzw. klinisch unsichtbar ist.

Bei der normalen Hündin erscheint nach einem mehrmonatigen Zeitabschnitt des Anoestrums, das durch Blutaustritt gekennzeichnete und ungefähr eine Woche dauernde Prooestrus, gefolgt von dem ebenfalls eine Woche betragenden, durch mehr schleimigen bzw. schleimig-serösen Ausfluß charakterisierte Oestrus, wo der Coitus gestattet wird. Nach Konzeption erfolgt Trächtigkeit, nach einem unfruchtbaren Coitus, z. B. durch ein vasektomiertes Männchen, stellt sich ein etwa 8 Wochen dauernder Zustand der Scheinträchtigkeit mit den typischen Trächtigkeitsveränderungen des Endometriums und Milchdrüsenvolumenvergrößerung ein.

Asdell und *Marshall* benützten als „Hormon“ ein Präparat aus Liquor folliculi vom Schwein, hergestellt durch Ausfällung mit dem doppelten Volumen 95 proz. Alkohols und Filtration. Nach Vakuumverdampfung des Filtrates erfolgte Auflösung des Rückstandes in Äther und Aufschwemmen des Verdampfungsrückstandes in Ringerlösung. Den Hündinnen wurde das Präparat unter die Haut im Anoestrus in 24ständigen Zwischenräumen 5—10 Tage hindurch eingespritzt. In keinem Falle wurden Brunstzeichen wahrgenommen. Es fehlten Ausfluß, Vulvenschwellung und Libidoäußerung bei Anwesenheit eines Masculinums. Vaginalabstriche wurden, um jeden Reiz zu vermeiden, nicht gemacht. Die Tiere wurden am 11. Tage getötet und die inneren Geschlechtsteile untersucht. Von 8 Hündinnen dienten 3 zum Vergleich. Bei den Versuchstieren konnten keinerlei Ovarveränderungen wahrgenommen werden, hingegen zeigten sich im Uterus die Anzeichen des

Prooestrums, d. h. der beginnenden Anbildung des Endometriums: Vergrößerung der Drüsen und Kongestion, immerhin nicht in der der Scheinträchtigkeit entsprechenden Ausbildung (wie auch zu erwarten war, denn nur die allererste Entwicklung des Endometriums wird durch den reifen Follikel bedingt, eine weitere Fortsetzung aber durch das Corpus luteum). — Ähnlich waren die Ergebnisse bei kastrierten Kaninchen. Die Tiere verweigerten den Coitus, Vulvaschwellung kam nicht zustande, hingegen die Verdickung des Vaginalepithels, aber ohne Verhornung, ein Befund, wie wir ihn auch bei Kaninchen vor der Geschlechtsreife erhielten. Das Endometrium war hyperämisiert und besser entwickelt als bei den Vergleichstieren.

Diese Ergebnisse beweisen, daß ein aus Follikelflüssigkeit durch Behandlung mit Lipoidsolventien gewonnenes Präparat das vollständige Oestrushormon bzw. alle zur Erzeugung einer vollständigen Brunst erforderlichen Komponenten nicht enthält. Praktisch wesentlich ist insbesondere das Fehlen von Libido und Brunstzeichen am äußeren Genitalapparat und die Unbeeinflußbarkeit der Eierstöcke hinsichtlich der Follikelreifung, dreier für die Fortpflanzung ausschlaggebender Punkte. Diese Versuche sind von besonderem Interesse deshalb, weil sie die Unvollständigkeit eines durch Follikelsaftpräparate erzeugten Brunstkomplexes bei Kastraten und Tieren im Dioestrum dartun und unsere früher schon geäußerten Zweifel an der universellen Wirksamkeit der verschiedenen Brunsthormonpräparate stützen. Solange nicht nach Injektion eines derartigen Präparates die Zeichen des Oestrus zum mindesten in allen Teilen des Genitalapparates einwandfrei nachgewiesen sind, solange kann man nicht mit vollem Recht von dem Oestrushormon sprechen. Von einem praktisch brauchbaren Hormonpräparat müssen wir die Erzeugung von Libido, Follikelreifung und Ovulation sowie die Vorbereitung des Endometriums bei unseren Haustieren verlangen. Präparate, welche nur Vaginal- oder Uterusveränderungen hervorrufen können, sind wertlos. In der Humanmedizin mögen andere Gesichtspunkte maßgebend sein, z. B. die Rekonstruktion eines atrophischen Genitales. Doch wird auch hier im Falle von Sterilität die Anregung der Eierstocktätigkeit im Vordergrunde stehen.

Die Erzeugung des klinisch und anatomisch beinahe vollständigen Brunstkomplexes nach Einspritzung von Follikleextrakten gelang nur *Allen* und *Doisy* bei kastrierten Ratten und Mäusen. Die gespritzten Tiere zeigten nicht nur das vaginale Schollenstadium, Oestrushyperämie und Wachstum der Geschlechtsorgane, sondern auch Hypersekretion im Geschlechtsapparat, Schwellung der Milchdrüse und Annäherung an männliche Tiere mit Neigung zu Coitus. Außerdem ist die Kopulation gefolgt, wie bei normalen Tieren, von Bildung eines typischen Scheidenpropfes. Ob im Eierstock auch Follikel zur Reifung gebracht wurden, ist nicht erwähnt. Den vollständigen Brunstkomplex mit Liquorpräparaten haben anscheinend nur *Allen* und *Doisy* ins Leben rufen

können (Libido, Schwellung, Hyperämie und Hypersekretion der Genitalien, Vaginalschollen, Mammaschwellung), wogegen die anderen Untersucher teilweise nur klinische Brunst, teilweise nur morphologisch-äußerlich brunstähnliche Veränderungen erhielten.

c) Einspritzungen von Eierstocksauszügen.

Adler konnte durch Einspritzung von wässrigen Extrakt aus ganzen Eierstöcken (Kuh) bei jungfräulichen Meerschweinchen Hyperämie und Sekretion im Uterus erzeugen, welche sowohl makroskopisch wie histologisch den Erscheinungen der natürlichen Brunst glichen. Ähnliche Ergebnisse, d. h. prämenstruelle Schwellung und Drüsenwucherung, erhielt er auch bei Menschen.

Aschner sowie *Schickel* beobachteten Ähnliches. *Aschner* fand, daß Einspritzung von Eierstocksauszug sowie Placenta Symptome von Oestrus in kastrierten Meerschweinchen erzeuge. Bei diesen Versuchen wurde teils auf die klinischen Symptome des Oestrus, teils auf die morphologischen Veränderungen in den Genitalien achtgegeben.

Iscovesco extrahierte die ganzen Eierstöcke mit organischen Lösungsmitteln und erhielt nach Einspritzung Blutüberfüllung, Blutungen, Gewichtsvergrößerung des Uterus (Vergrößerung von Gewicht und Volumen um das Dreifache) bei normalen erwachsenen Tieren.

Fellner konnte mit Extrakt aus den Ovarien trächtiger Tiere Wachstum am Uterus von ovarioekтомierten Kaninchen erzeugen.

Okuntschitz extrahierte ebenfalls ganze Eierstöcke und konnte mit dem Präparat, wie mit Follikelflüssigkeitsextrakt, die Uterusatrophie kastrierter Kaninchen verzögern.

Biedl, *Laqueur* und *Mitarbeiter*, *Parkes* und *Bellerby*, *Simonnet* wiesen durch Versuche an kastrierten Mäusen bzw. Ratten mittels Vaginalabstrich im Ovarialstroma Oestruhormon nach. *Simonnet* konnte mit seinen teils wässrigen, teils Lipoidepräparaten den Pupertätseintritt beschleunigen sowie auch verstärkte Brunst und Ovulation bei normalen Ratten hervorrufen. *Marshall* und *Jolly* injizierten Hunden im Anoestrum frischen Ovarialextrakt von brünstigen Tieren und erzielten eine vorübergehende Kongestion der äußeren Geschlechtsorgane.

Dauereinspritzungen von Eierstocksauszügen machten *Dickens*, *Dodds* und *Wright* einer Ratte 14 Tage hindurch, und zwar täglich eine Ratteneinheit. Der erste Oestrus erschien 36 Stunden nach der ersten Einspritzung und dauerte als Schollnenstadium mit vaginaler Leukopenie bis zum 6. Tag. Am 6. Tag zeigte der Ausstrich Prooestruscharakter, am 7. Tage Oestrus, am 10. Tage wieder Prooestrus gefolgt von Oestrus. Am 14. Tage wurde das Tier getötet. Der Uterus (Horn und Corpus) war erweitert und beträchtlich kongestioniert, ebenfalls war die Vagina erweitert.

Steinach und Mitarbeiter konnten mit einem aus Ovar und Placenta hergestellten Hormonpräparat nicht nur Oestrus, sondern auch, bei vor der Geschlechtsreife kastrierten, volle Entwicklung des Uterus erzeugen. Damit ist zwar nur die allgemeine Wirkung der Erhaltung bzw. Erzeugung primärer und sekundärer Geschlechtsmerkmale bewiesen, nicht aber, ob das Präparat auch cyclische Veränderungen im Endometrium und im Eileiter hervorrufen kann; denn auch *Steinach* und seine Mitarbeiter haben keine Serienuntersuchungen des Uterus, sondern nur des Vaginalabstriches gemacht.

Parkes und *Bellerby* machten Versuche größeren Umfanges an trächtigen Mäusen. Sie erhielten dabei folgende Ergebnisse:

Einspritzung am 2. Tage der Trächtigkeit verhindert den weiteren Verlauf derselben bzw. läßt die Gravidität gar nicht entstehen. Der Oestrus aber erscheint nach einer normalen dioestrischen Periode (9,2 Tage durchschnittlich). Vergleichsversuche mit Einspritzung von derselben Menge (0,5 ccm) Fleischextrakt, Cholesterinemulsion und destilliertem Wasser hingegen ergaben sehr häufig ebenfalls Verhinderung der Trächtigkeit. Wiederholte Injektionen von kleineren Dosen „Oestrin“ erzielten am 3., 4., 5. oder 6. Tage Verhornung bzw. Oestrus und Kopulation. Das Corpus luteum kann infolgedessen in den ersten Tagen der Trächtigkeit durch 1—3 M.E. Oestrin überwältigt werden. Der Eintritt des Oestrus scheint gleichbedeutend zu sein mit der Zerstörung der Embryonen. Auch am 4. bis 10. Tage der Gravidität kann durch 2—2,5 M.E. die Trächtigkeit unterbrochen werden. Hingegen gelingt dies mit derselben Dosis vom 11. bis 18. Tage nicht oder nur selten mehr, wogegen mit 3 M.E. und mehr die Gravidität wieder geschädigt werden kann.

In allen Fällen, wo trotz Einspritzung die Trächtigkeit weiterbestand, konnten in der Scheide keine Oestruszeichen gefunden werden, wohl aber, aber nicht jedesmal, wenn durch die Injektion großer Mengen die Feten zerstört wurden. *Parkes* und *Bellerby* ziehen aus ihren Versuchen den Schluß, daß der gelbe Körper der Trächtigkeit den Oestrus verhindert, indem er die oestrogene Wirkung des auch während der Trächtigkeit im Eierstock vorhandenen und vielleicht auch gebildeten Oestrushormons aufhebt. Durch weitere Zufuhr dieses Oestrushormons von außen her kann die Hemmungswirkung des Corpus luteum übertönt werden.

Dasselbe Ergebnis muß offenbar auch möglich sein durch eine Unterleistung des gelben Körpers. Tatsächlich weiß man, daß gelegentlich bei Kühen während der Trächtigkeit Brunst entsteht. Ob in jedem Falle verbunden mit Follikelreifung, scheint nicht untersucht. Hingegen kennt man verbürgte Fälle von während der Trächtigkeit gereiften und geplatzten Follikeln, wo infolge der Brunst eine Deckung stattfand und Supergravidität eintrat. Geradeso, wie das Bestehenbleiben des gelben Körpers, also seine Hyperfunktion, Oestrus und Follikelreifung verhindert, kann ein Plus von Brunsthormon die Gelbkörperwirkung überwinden.

Histologische Untersuchungen der Eierstöcke der Mäuse, bei denen die Trächtigkeit durch Oestrineinspritzungen unterbrochen und Oestrus hervorgerufen worden war, ergaben keinen Unterschied gegenüber den Eierstöcken der normalen Trächtigkeit, d. h. es hatte keine Ovulation stattgefunden. Hiermit ist in Übereinstimmung die Tatsache, daß eine im induzierten Oestrus vollzogene Kopulation steril blieb.

Die Frage bleibt offen, ob in den Versuchen von *Parkes* und *Bellerby* die — zweifellos spezifische — Wirkung der Eierstocksauszüge sich unmittelbar auf die Feten oder auf das Endometrium erstreckt, oder ob

sie durch Vermittlung des gelben Körpers zustandekommt, dessen gravitärhaltende Funktion gestört würde durch Unterbindung der Sekretion des „Placentationshormons“ (*W. Frei*). Die Autoren neigen der letzteren Ansicht zu, weil Resorption der Feten nach Oestrinjektion häufiger ist als Abortus.

Die gleichen Forscher machten Versuche der Erzeugung von Östrus während der Lactation.

In der Regel kommt eine Maus während der Lactation nicht in Brunst, vorausgesetzt, daß sie mehr als 2 Junge säugt. Durch Einspritzung von Oestrin in dieser Zeit kann Oestrus hervorgerufen werden, wobei eine gewisse Beziehung zwischen der notwendigen Menge des Hormons und der Jungenzahl besteht insofern als bei großen Würfen eine größere Menge notwendig ist. Hingegen verläuft auch dieser induzierte Östrus analog dem künstlich bei Trächtigkeit hervorgerufenen ohne Follikelreifung und Ovulation.

Bei ovariemarkteten Mäusen in der Lactation ist zur Erzeugung der Brunst eine sehr kleine Hormonmenge notwendig (nur 2 M.E. gegen 10 M.E. bei 7 Jungen), welches auch die Größe des Wurfes sei. Die Wirkung der Einspritzungen richtet sich offenbar auch hier gegen das persistierende Corpus luteum.

Bemerkenswert ist eine Beobachtung von *Dickens, Dodds und Wright*, wonach 100 mg von Eierstocklipoidextrakt bei einem (anscheinend nicht kastrierten) Affen typische Menstruation auslöste. Da Brunst und Menstruation aber keineswegs entsprechende Vorgänge sind, erscheint entweder der Typus dieser Menstruation oder die oestrogene Spezifität des Extraktes zweifelhaft.

Größere Untersuchungen mit Einspritzung von alkoholischen Eierstocksextrakten machte *Dolder* an anaphrodisischen Kühen, d. h. Tieren mit Hypo- oder A-Funktion der Ovarien. Es handelte sich meistens um schlechtgenährte oder übermäßig zur Arbeit und Milchleistung herangezogene Tiere. Er verwendete Extrakte aus Kuhovarien mit reifen Follikeln und ganz frischen gelben Körpern, sowie auch aus Schweine-eierstöcken und erhielt dabei folgende Ergebnisse: In den Ovarialextrakten von Kühen sind Stoffe enthalten, die die A-Funktion oder Hypofunktion der Eierstöcke der Rinder zu beheben vermögen. Dasselbe Ergebnis wird mit Extrakten aus Schweiinsovarien erreicht, eine Artspezifität der wirksamen Stoffe ist also nicht vorhanden. Bei Vorhandensein eines Corpus luteum persistens konnte trotz Einspritzung größerer Mengen keine Veränderung des Eierstocks festgestellt werden. Bei einem Falle wurde durch die Einspritzung Abortus mit nachfolgender Brunst hervorgerufen (vgl. *Parkes* und *Bellerby*).

Mit Lipoidextrakten aus Eierstöcken und deren Wachstumswirkungen auf die Geschlechtsorgane haben sich des fernerne viele andere Forscher befaßt, wie *Hermann, Fränkel und Fonda, Seitz, Wintz und Fingerhut, Allen und Doisy, Loewe und Laqueur*, ferner *Faust*. *Faust* ist zu einer weiteren Einengung und Konzentrierung des wirksamen Prinzips gelangt. Sein Endhormon ist ein helles Öl, das im Hochvakuum bei 170—180° siedet.

Ein Auszug aus Vollovar kann Bestandteile verschiedener Gewebe enthalten, nämlich von Primär- und Sekundärfollikeln, Follikelwand, Corpora atretica und lutea, Stromagewebe und sog. interstitielle Drüse. Je nach der Masse dieser einzelnen Gewebsarten wird die Zusammensetzung der Extrakte wechseln. Negative Versuchsergebnisse können nicht überraschen; maßgebend sind nur die positiven. Jedoch sind auch hier die Ergebnisse, wie sie eigentlich erwünscht und notwendig wären, nämlich die Erzeugung des vollständigen Brunstkomplexes, wiederum spärlich, indem die einen Untersucher nur Vaginalschollen, andere nur oestrusähnliche Veränderungen am Uterus beobachteten. Immerhin dürfte an der Anwesenheit des Oestrushormons im Eierstock nicht mehr zu zweifeln sein. Über den Entstehungsort sagen diese Versuche allerdings nichts aus.

Besondere Beachtung verdienen die Ergebnisse der Versuche von *Parkes* und *Bellerby* an trächtigen Mäusen und ein zufälliges Versuchsergebnis von *Dolder*: Die Verhinderung bzw. Unterbrechung der Trächtigkeit durch Eierstockextrakte. Das sog. Brunsthormon, besser das Ovarextrakt, hat wohl bei trächtigen Tieren ein Oestruszeichen, nämlich die Vaginalschollen hervorgerufen, auch Libido, nicht aber Follikelreifung. Wenn die Substanz auf dem Wege über das Corpus luteum die Trächtigkeit zerstört, also durch Lähmung des vom gelben Körper gelieferten „Placentationshormons“ (*W. Frei*), so vermag sie doch nicht, die andere Funktion des gelben Körpers, die der Hemmung der Follikelreifung, zu unterbinden. Aber die Ergebnisse der Vergleichsversuche von *Parkes* und *Bellerby*, wonach auch Fleischextrakt, Cholesterinemulsion und destilliertes Wasser die Trächtigkeit verhindern konnten, lassen die Möglichkeit einer direkten toxischen Wirkung auf die Uterusschleimhaut ins Auge fassen, mit der das Hormon an sich nichts zu tun hat.

d) Einspritzung von Gelbkörperauszügen.

Die Versuche, mit Corpus luteum-Extrakt Brunst oder Wachstum der Genitalorgane zu erzeugen, fielen sehr verschieden aus. Nach *Adler* bewirken Einspritzungen von wässerigen Gelbkörperauszügen Hyperämie und Sekretionserscheinungen, jedoch viel geringeren Grades als von Ovarextrakten. Während *Okintschitz* (im Gegensatz zu Ovarextrakt) die Uterusatrophie bei kastrierten Kaninchen nicht verhindern konnte, und *Asdell* und *Marshall* fanden, daß durch Corpus luteum-Extrakt das Endometrium graviditätähnlicher wurde (ein Fall), vermochte *Herrmann* mit Extrakten aus Corpus luteum und Placenta bei erwachsenen, kastrierten, weiblichen Kaninchen die Folgen der Kastration am Uterus aufzuhalten, und auch brunstähnliche Veränderungen hervorzurufen. Bei noch nicht geschlechtsreifen (8 Wochen)

alten) Kaninchen erhielt er dieselben Ergebnisse, nur viel rascher. Er beobachtete dabei mächtige Vergrößerung des Uterus, Hyperämie, stärkeren Drüsengehalt und Verdickung der Schleimhaut, Hypertrophie der Muskularis, bei den Ovarien Reifung der bei Vergleichstieren hauptsächlich vorhandenen Primordialfollikel.

In Übereinstimmung mit *Herrmann*, *Fellner*, *Fränkel* und *Fonda* fand *Faust* auch im Corpus luteum einen Stoff, welcher auf den Uterus wachstumerregend wirkt.

In diesem Zusammenhange seien auch die Versuche von *Seitz*, *Wintz* und *Fingerhut* genannt, die aus dem Corpus luteum zwei Stoffe auszogen, wovon eine Menstruation erzeugen, die andere sie verhindern soll. Dieselben Stoffe sollen auch in den ganzen Eierstöcken und in der Placenta vorhanden sein.

Nach *Biedl* sowie *Parkes* und *Bellerby* läßt sich weder aus dem Corpus luteum periodicum noch graviditatis der Kuh Oestruhormon gewinnen, wohl aber — in Übereinstimmung mit *Zondek* und *Aschheim*, *Kaufmann* und *Dunkel* — aus gelbkörperhaltigen Eierstöcken.

Johnston und *Gould* konnten mit Corpus luteum-Extrakten vom Schwein keine Wirkung an Ratten und Kaninchen erzielen. Demgegenüber fand *Simonnet* im gelben Körper — aber nicht immer — Oestruhormon (nach der Schollenmethode). Die ungleichen Ergebnisse erklären sich, wenigstens zum Teil, wohl auch aus der Verschiedenheit der Entwicklungs- bzw. Rückbildungsstufen der verwendeten gelben Körper.

e) Einpflanzung von Follikelwand.

Zondek und *Aschheim* pflanzten mehreren kastrierten Mäusen Wandstücke reifender oder sprungreifer Follikel von Menschen ein. In der Vagina erschien das Schollenstadium. Ein Versuch mit Follikelwand vom Rind zeigte dasselbe Ergebnis. Leider wurden die Uteri der Tiere nicht beobachtet. Zur Entscheidung der Frage, ob die Granulosa oder die Theca das Hormon enthält, wurde in einem sprungreifen Follikel die Granulosa abgeschabt. Das Geschabsel erzeugte kein Schollenstadium, wohl aber ein Stück der zurückgebliebenen Thecawand.

f) Einpflanzen von Eierstocksgewebe.

Zondek und *Aschheim* versuchten, durch Einpflanzung verschiedener Eierstockanteile (vom Menschen) den Sitz des Brunsthormons festzustellen. Als Indicator benützten sie den Vaginalabstrich. 4 kastrierten Mäusen wurde Ovarialrinde von Nichtgraviden eingepflanzt. Das Ergebnis war quoad Schollenstadium negativ, die Uteri der Mäuse wurden nicht untersucht. 5 kastrierten Mäusen implantierten sie kleine Follikel von 2—6 mm Durchmesser. In einem Falle erschienen Vaginalschollen, im übrigen war das Resultat negativ, die Uteri wurden nicht untersucht. — Die Einpflanzung von Ovarialrinde bei Gravidität löste unter 8 Mäusen bei 4 das Schollenstadium aus, bei 4 anderen nicht. Die Versuche waren dann positiv, wenn die Rinde atretische Follikel mit gutentwickelter Theca enthielt, deren Gefäßnetz stark entwickelt war.

Überpflanzungen von Ovarialsubstanz auf Kastraten machten ebenfalls *Halban* und *Köhler* und *Marshall* und *Jolly*.

g) Einpflanzung von gelben Körpern.

Zondek und *Aschheim* pflanzten 8 kastrierten Mäusen Stücke von Corpus luteum des Menschen im Blütestadium (einige Tage vor der zu erwartenden Menstruation ein). Das Ergebnis war in allen Fällen positiv, d. h. nach 2—4 Tagen erschienen Schollen. 4 Mäuse erhielten Stücke von Corpus luteum, das während der Menstruation entnommen worden war. Die Ergebnisse waren ungleich, teilweise positiv, teilweise negativ. Das nach der Menstruation entnommene Corpus luteum erzeugte in keinem Falle Schollenstadium, wogegen nach Einpflanzung kleiner Stücke von Corpus luteum graviditatis des Menschen das Schollenstadium bei 8 Mäusen nach 2—3 Tagen erschien, bei 5 hingegen war das Resultat negativ.

Vergleichsversuche mit allerlei Organstücken, z. B. Leber, Milz, Muskulatur, Hypophyse, Schilddrüse, Thymus, Nebenniere, Uterusschleimhautstücke von nichtschwangeren Frauen in den verschiedenen Menstruationsstadien, mit injizierter sterilisierter Milch hatten stets negative Ergebnisse.

Die Einpflanzungsversuche mit Eierstocksstücken, Follikelwand und Gelbkörperstücken sowie die Einspritzungen von Gelbkörperextrakten sollten, wie die früheren Versuche mit Follikelflüssigkeit, die Herstellung bzw. Aufspeicherungsorte des Brunsthormons klären. Nach den bisherigen Befunden konnte das Vorhandensein der wirksamen Substanz in der Follikelwand und im Ovarialgewebe nicht überraschen. Auch die Erzeugung von Hyperämie, Sekretion und Wachstum des Endometriums war zu erwarten. Überraschend hingegen ist die Auffassung von dem Vorkommen des Oestrushormons im gelben Körper. Es muß hier aber betont werden, daß gerade die letzten Versuche des Hormonnachweises im Corpus luteum, in der Follikelwand und im Ovargewebe (Implantationen) nicht den ganzen Oestruskomplex, sondern nur das Schollenstadium der Vagina bei kastrierten Nagern, vornehmlich Mäusen, nachweisen. Es erscheint uns infolgedessen die Erzeugung von Brunst durch Corpus luteum-Substanzen unbewiesen. Allerdings sind aus dem gelben Körper zwei Stoffe mit entgegengesetzter Wirkung, das Luteolipoid und das Lipamin (Sistomensin und Agomensin, Ciba) hergestellt worden, von denen die erste bei kastrierten kleinen Versuchstieren Vaginalschollen und bei diesen sowie bei normalen Tieren Wachstum des Uterus hervorruft (*Faust*). Das Sistomensin soll die Menstruation verhindern, das Agomensin sie begünstigen.

Klinisch-tierärztlich aber erscheint es unmöglich, zum mindesten seltsam, daß derselbe gelbe Körper, der nur im zurückgebildeten Zustand Follikelreifung und Brunst zuläßt, und der in seiner Blütezeit als Corpus luteum periodicum oder als Corpus luteum graviditatis oder in den zahlreichen Fällen von Corpus luteum persistens (bei gewissen Endometritiden des Rindes) Follikelreifung und Ovulation unterbindet (und

gerade dadurch großen wirtschaftlichen Schaden verursacht und Objekt des tierärztlichen Eingreifens wird), das Brunsthormon enthalten soll. Man müßte denn annehmen, daß dieses durch irgendeine Sperrsubstanz inaktiviert sei.

Ähnliche Überlegungen gelten auch für die Behauptung, daß das Brunsthormon auch in der Placenta vorhanden sei (siehe unten).

Haberlandt konnte durch Einpflanzung von Eierstöcken trächtiger Kühne, ferner durch Einspritzung bzw. Verfütterung von Eierstockpräparaten, ebenso mit Placenta, an Kaninchen und Meerschweinchen die Eircfung hemmen, nachdem schon früher die antagonistische Wirkung von Gelbkörpersubstanzen gegenüber der Ei- bzw. Follikelreifung dargetan worden war (*Loeb, Pearl* und *Surface* [Geflügel], *Herrmann, Stein*).

Knaus und *Kennedy* sowie *Papanicolaou* bestätigten *Haberlandts* Ergebnisse („Antifollikelhormon“ nach *W. Frei*).

III. Vorkommen des Brunsthormons in anderen Organen.

A. In den Geschlechtsorganen.

1. Uterus.

In der Uteruswandung wurde Oestrushormon durch *Parkes* und *Bellerby* nachgewiesen.

2. Placenta.

Schon *Fellner* gewann aus Placenta eine Substanz, die den Uterus kastrierter Kaninchen zum Wachstum mit Hyperämie brachte und auch an der Scheide Veränderungen erzeugte.

Steinach, Heinlein und *Wiesner* gewinnen ihr Sexualhormon aus der Rinderplacenta. Es ist ein öliges Produkt, das nach *Allen* und *Doisy* standardisiert pro Gramm im Mittel 1000 M.E. enthält. Dieses Präparat erzeugt sowohl Oestrus (Vaginalschollen) bei Infantilkastraten, als auch Vergrößerung des Uterus sowie der Mamma. Bei Spätkastraten erscheint bei 2—4 Einspritzungen in Abständen von 24 Stunden ebenfalls Brunst und durch wiederholte Einspritzungen kann die Kastrationsatrophie verhindert werden (Maus, Ratte, Kaninchen).

Bei alten normalen Weibchen verursacht es Regeneration des atrophenischen Uterus und der Vagina und sogar eine teilweise starke Reaktivierung des Gesamtorganismus in körperlicher und seelischer Beziehung, wie das durch Einpflanzung von Eierstöcken (*Steinach, Frei* und *Kolb, Stäheli, Grüter, Frei* und *Stäheli*) auch möglich ist. Dieses Präparat übt nach *Steinach* und *Kun* auch eine Hemmungswirkung aus auf die primären und sekundären Geschlechtsmerkmale männlicher Tiere.

Simonnet, Zondek und *Aschheim* konnten mit Placenta aus verschiedenen Schwangerschaftsmonaten das Schollenstadium erzeugen, sogar durch Verfütterung der Placenta erhielten die beiden letztgenannten dasselbe positive Ergebnis. — Versuche mit Decidua waren stets negativ.

Faust extrahierte ebenfalls aus Placenta einen auf den Uterus wachstumsregend wirkenden Stoff. Aus 50 kg Placenta erhielt er bestenfalls einige

Gramm einer wirksamen Substanz (stickstofffrei), von der 4—10 mg bei einem jungen weiblichen Kaninchen im Verlauf von 6—8 Tagen eine mächtige Vergrößerung und Hyperämie des Uterus und der Vagina hervorriefen. Hauptsächlich verdickt sich das Myometrium. Auch wuchsen die Mammillae und die äußeren Geschlechtsteile. Die Versuchstiere (Kaninchen von 6—8 Wochen) ließen sich nach der Behandlung von Männchen bespringen, ohne daß aber eine Konzeption eintrat. Nach unseren Beobachtungen spricht der Sprung des Bockes aber nicht unbedingt für Brunst des besprungenen Weibchens.

Parkes und *Bellerby* konnten das Oestrushormon ebenfalls in der Placenta des Menschen, ferner von Schaf und Kuh nachweisen. Der Gehalt in den Carunkeln der Kuh ist größer als in den Kotyledonen. Die Autoren haben die Meinung, daß die Placenta keine Bildungsstätte, sondern ein Absorptionsorgan für Oestrin sei, zum Schutz des Fetus. Demgegenüber muß bemerkt werden, daß bei *Courriers* Versuchstieren eingespritztes Oestrin durch die Placenta hindurch ging und in der Vagina der Feten oestrusartige Veränderungen erzeugte.

Nach *Fels* gelingt es nur mit Placenta der späteren Graviditätsmonate, bei der kastrierten Maus Oestrus auszulösen (Implantationsversuch). Er hat ferner gefunden, daß von den beiden Teilen der Placenta nur der fetale Anteil (Mensch) oestrogen ist, im Gegensatz zu *Parkes* und *Bellerby*.

Loewe und *Voss* banden einem weiblichen Meerschweinchenkastraten jederseits symmetrisch ein Uterushornstück doppelt ab. In das abgebundene Stück wurden einerseits 0,2 ccm reinen Olivenöls, in das symmetrische Stück ein gleiches Volumen einer öligen Lösung eines Placentahormonpräparates entsprechend 0,2 subcutanen Meerschweinchenbrunsteinheiten eingespritzt. Nach 7 Tagen wurden die abgebundenen Stücke ausgeschnitten. Der Durchmesser der hormonhaltigen Hornstücke betrug ca. das Fünffache des Vergleichshornes. Die Vergrößerung bestand mehr in einer Erweiterung des Hornes als in einer Verdichtung der Wand. Dieser Versuch beweist einfach zunächst eine Lokalwirkung des Placentahormons auf den Uterus. Die gleichen Forscher spritzten einem Meerschweinchen per cervicem 0,2 ccm öliger Placentahormonzubereitung ein, entsprechend 0,16 Meerschweinchenbrunsteinheiten. Sie nahmen ein langsames Abfließen durch die Vagina an, dabei beobachteten sie einen deutlichen Anstieg der kernlosen Schollen, insbesondere aber der kernhaltigen Epithelien (Prooestrumsymptome) in den nächsten 6—7 Tagen. Dieselbe Menge, unter die Haut gebracht, hatte eine viel geringere Wirkung. Auch hieraus schließen die Autoren auf eine Lokalwirkung des Hormons. Leider wurde auch hier der eigentlich ausschlaggebende Versuch, die Heranbringung eines männlichen Tieres, das viel besser als der Mensch die Brunst zu erkennen vermag, nicht gemacht.

Der Nachweis des Brunsthormons in der Placenta gründet sich hauptsächlich auf die Erzeugung von Vaginalschollen. Gleichzeitige eingehende Untersuchungen von Vagina, Uterus und Eileiter scheinen nicht durchgeführt. Merkwürdig berührt auch hier wie beim Corpus luteum, daß ein brunsterzeugendes Agens in der Placenta vorhanden sein soll, insbesondere, wenn man berücksichtigt, daß beim trächtigen Tier, das sowohl eine Placenta als einen gelben Körper enthält, die Brunst normalerweise nicht eintritt, trotzdem es zwei angeblich Brunsthormon enthaltende Organe mehr besitzt als das nichtträchtige, das leicht brünstig wird, nämlich das Corpus luteum graviditatis und die Placenta. Sollten die weiteren Untersuchungen die bisherigen

Ergebnisse bestätigen, so müssen wir wiederum sehr wirkungsfähige Hemmungseinrichtungen annehmen, die ja gerade auf dem Gebiete der inneren Sekretion keine Seltenheiten sind.

3. Amniosflüssigkeit.

Versuche mit Fruchtwasser (Mensch) machten ebenfalls Zondek und Aschheim; sie konnten aber darin das Hormon nicht nachweisen.

Hingegen fanden Parkes und Bellerby in der Amniosflüssigkeit von Schaf und Kuh Oestrushormon. Nach Fels hinwiederum erzeugt Einpflanzung von Amnion- und Nabelschnurstückchen bei der kastrierten Maus keinen Oestrus.

4. Fetusteile.

Eierstocksteile von Neugeborenen enthalten nach Fels kein Oestrushormon.

Das Vorkommen von Oestrushormon in Bestandteilen des Fetus wird von verschiedenen Untersuchern verschieden beurteilt, und es besteht hier noch größere Unsicherheit als über sein Vorkommen in der Placenta, die ihrerseits teils uterin, teils zum Fetus gehörig ist. Zudem leiden die Untersuchungen daran, daß das Schollenstadium der Vagina als Totaloestrus angesprochen wurde. Es wird weiterer Untersuchungen bedürfen, um zu zeigen, ob ein den ganzen Brunstkomplex erzeugendes Hormon wirklich in diesen Organteilen vorkommt, und wenn ja, ob es in ihnen gebildet oder nur gespeichert wird.

B. Außerhalb der Geschlechtsorgane.

1. Blut und Serum.

Loewe und seine Mitarbeiter (Lange, Faure, Voss, Wöhner) haben das Verfahren zur Gewinnung des Oestrushormons aus Eierstocksmaterial auch aufs Blut angewendet. Beim Kaninchen fanden sie in 50 ccm Blut eines nicht auf der Höhe der Brunst stehenden Weibchens eine Mäuseeinheit. Im Kuhblut von verschiedenen Zyklusphasen enthielten 80—200 ccm eine Mäuseeinheit.

Unabhängig von Loewe hat auch R. T. Frank das Hormon im Frauenblut entdeckt. Nach Loewe, Hirsch, Frank ist dasselbe auch im Männerblut vorhanden. Auch Simonnet konnte das Hormon im Blut, aber nur zur Zeit der Menses und am Ende der Schwangerschaft feststellen.

Loewe berechnet, daß per Kilogramm Körpergewicht im Mittel etwa eine Mäusebrunsteinheit im Blute kreist. Im Nabelschnurblut des Menschen fand Loewe ca. 30 Mäuseeinheiten in 100 ccm. Nach seinen Berechnungen schwankt der Gehalt des menschlichen Blutes an Hormoneinheiten je nach Geschlecht und Zyklusphase zwischen 0,2—30 M.E.

F. G. Trivino spritzte Gravidenserum in nicht geschlechtsreife Mäuse und stellte bei der 7—11 Tage später erfolgten Tötung Vergrößerung des Uterus infolge Wucherung des Endometriums, Vermehrung der Drüsenschläuche und Hyperämie sowie Hyperplasie der Muskulatur fest. Vergleichsserum von gesunden, auch menstruierenden Frauen, sowie von Frauen mit verschiedenen Leiden und von Männern hatte keine Wirkung. Die geringste wirksame Serummenge be-

trug 0,1 ccm. Das wirksame Prinzip war thermostabil und dialysabel. Die Erzeugung einer typischen Vaginalbrunst gelang nicht in allen Fällen, wohl aber berichtet *Fels* über positive Ergebnisse in dieser Richtung. Als Bildungsstätte dieser Stoffe betrachtet *Trivino* die Placenta, vielleicht auch die Uteruswand; das Ovar allein wäre nicht imstande, solche Mengen zu liefern.

Fels konnte mit 2—4 ccm Serum von nichtschwangeren Frauen bei der kastrierten Maus nie Oestrus auslösen. Dasselbe Ergebnis zeigte auch das Serum Gravider in den ersten 3 Monaten. Demgegenüber konnte er mit 2 ccm Serum Schwangerer in den letzten Monaten Oestrus auslösen in 48—72 Stunden, der manchmal nur einige Stunden anhielt. *Aschheim* fand im Blute von Schwangeren durch Extraktion schon von den ersten Monaten an Ovarialhormon, mit *Zondek* zusammen ebenfalls aus dem Nabelschnurblut. Weitere Untersuchungen haben auch *Frank* und *Goldberger* gemacht.

2. Harn.

Nach *Loewe* enthält Harn geschlechtsreifer Frauen rund 1 M.E. pro Liter. *Loewe* und *Lange* versuchten das Hormon quantitativ in Beziehung zur Sexualperiode zu erfassen. Es scheint, daß der Gehalt des Harns zur Zeit der Menstruation am geringsten und im Postmenstruum und Intermenstruum am höchsten ist. Auch *Zondek* und *Aschheim* wiesen Hormon im Harn nach, zum Teil sogar durch direkte Einspritzung des Harns. Nach *Dohrn*, *Laqueur*, *Loewe*, *Voss*, *Lange* und *Wöhner* ist die wirksame Substanz auch im Männerharn.

3. Kot.

Dorn und *Faure* fanden das Sexualhormon auch im Kot schwangerer Frauen, und zwar in erheblicher Menge. Sie wiesen im Kilogramm Trockenkot über 30000 M.E. nach. Der Organismus gibt also nicht nur auf dem Nierenwege, sondern auch durch den Darm Hormon ab.

4. Milch.

Nach *Fels* enthält Milch frisch entbundener Frauen in der Menge von 3 bis 4 ccm für kastrierte Mäuse kein Oestrushormon.

Zondek, *Aschheim* und *Winternitz* fanden durch Extraktion der Milch von Frauen in den ersten Wochenbetttagen ebenfalls Oestrushormon.

Wenn schon das schollenerzeugende Hormon in den verschiedensten Gegenden des Organismus vorkommt, so kann seine Anwesenheit im Blut und in Absonderrungen und Ausscheidungen nicht mehr überraschen. Sicher wird das wirkliche Totaloestrushormon auch im Blute vorkommen müssen, gerade wie andere innere Sekrete. Merkwürdig aber wäre es, wenn es verschwenderischerweise in großer Menge durch Sekrete und Exkrete nach außen ginge. Höchstens könnte man annehmen, daß es zu gewissen Zeiten im Organismus gebraucht und zurückgehalten und zu Zeiten des Nichtgebrauchs entlassen würde (vgl. *Loewe* und *Lange*).

5. Hypophysenvorderlappen.

Nachdem die Anwesenheit eines oestrogenen Stoffes in verschiedenen Teilen des Geschlechtsapparates festgestellt ist, erhebt sich die Frage nach der Ursache der Bildung dieses Hormons. Es gibt zwei Möglichkeiten: Entweder ist der Geschlechtsapparat vollständig autonom und liefert aus eigenem Antriebe periodisch das Oestrushormon bzw. die Absonderung ist dauernd, aber mit Spitzenleistungen, oder aber der Geschlechtsapparat (besonders Eierstock) wird von außen her zur Her-

stellung seiner Hormone veranlaßt. Als extragenitale Einflüsse kommen Nervensystem und endokrine Drüsen in Frage, da ja die engen Beziehungen der Gonaden mit diesen beiden Organsystemen bekannt sind (vgl. z. B. *W. Frei*).

Tatsächlich haben nun *Zondek* und *Aschheim* nachgewiesen, daß von den in Betracht kommenden, mit den Gonaden in besonders enger Beziehung stehenden endokrinen Drüsen, Thymus, Nebennieren, Epiphyse, Schilddrüse und Hypophyse, nur die letztere einen aktivierenden Einfluß auf den Eierstock auszuüben vermag. Nach Einpflanzung von Hypophysenvorderlappen in kleinen Mengen entsteht bei infantilen, 3—4 Wochen alten Mäusen Vergrößerung der Eierstöcke mit Follikel- und Corpus luteum-Bildung und Eireifung, mächtige Anschwellung des Uterus und Anfüllung mit Sekret, sowie Entwicklung seiner Drüsen. In der Scheide findet die für den Oestrus charakteristische Verdickung des Epithels und Verhornung mit Abstoßung von Schollen statt. Der Hypophysenhinterlappen besitzt diese Wirkung nicht. An kastrierten Tieren konnte keine Wirkung erzielt werden, wohl aber bei erwachsenen geschlechtsreifen: riesige Vergrößerung der Eierstöcke, die in Massengebilde von gelben Körpern verwandelt werden, sowie des Uterus. Bei alten, sexuell degenerierten Tieren konnte wieder regelmäßige Brunst hervorgebracht werden.

Zondek und *Aschheim* machten auch Untersuchungen über das Vorkommen des Vorderlappenhormons im Körper; sie fanden, daß es eine besondere Bedeutung hat in der Schwangerschaft. In dieser Zeit konnten sie es in großen Mengen in der Placenta und auch im Harn nachweisen, neben großen Mengen Ovarialhormon. Nach ihrer Darstellung ist das Vorderlappenhormon im Gegensatz zum Eierstocks-hormon alkohol- und ätherunlöslich und sehr hitzeempfindlich.

Zondek und *Aschheim* betrachten den Hypophysenvorderlappen als den Motor der cyclischen Ovarfunktion. Natürlich entsteht nun wieder die Frage: Ist die Hypophysenvorderlappenwirkung dauernd oder zeitweilig? Da aber auch der Vorderlappen von männlichen Tieren dieselbe Wirkung auslöst, dürfte die Absonderung des den Eierstock aktivierenden Hormons wohl andauernd sein.

Die Periodizität der Eierstockstätigkeit, insbesondere das rhythmische Auftreten des Oestrus, entsteht dann entweder durch ununterbrochene, aber quantitative Spitzen aufweisende Hypophysentätigkeit oder aber durch in gewissen Zeiten auftretende Empfindlichkeit des Ovariums, d. h. dieses würde wohl dauernd gereizt, besitzt aber, wie das Herz, eine Refraktärperiode, welche seine Tätigkeit zu einer pulsatorischen oder rhythmischen gestaltet trotz der Dauer des Reizes. Die Situation ist vielleicht die: Die Hypophyse hat immer die Neigung, den Eierstock zur Follikelreifung zu veranlassen; wenn der bzw. die Follikel einen ge-

wissen Reifezustand erlangt haben, erscheint die Brunst, die nach dem Platzen des Follikels wieder verschwindet. Die neuerliche Follikelreifung mit Brunst wird aber durch das aus dem geplatzten Follikel hervorgehende Corpus luteum verhindert. Dieses erzeugt also gewissermaßen die Refraktärzeit des Eierstocks. Nach dieser Darstellung ist die Erzeugung von Brunst durch Gelbkörpersubstanz allerdings unverständlich. Dies wurde aber bis jetzt nur an Kastraten fertiggebracht, und es wäre noch zu zeigen, ob auch bei Tieren mit Eierstock der gelbe Körper Brunst auslöst. Nach den Untersuchungen von *Haberlandt* müßte dies nicht gelingen, denn er konnte durch Einpflanzung von gelbkörperhaltigen Ovarien Kaninchen für längere Zeit unfruchtbar machen, d. h. Follikelreifung und Ovulation unterdrücken (vgl. Brunstlosigkeit der Kuh bei Corp. lut. persistens).

IV. Vorkommen des Brunsthormons bei Vögeln und Fischen.

O. Fellner fand das weibliche Geschlechtslipoid in Vogeleiern und in den Eierstöcken der Fische.

V. Vorkommen des Brunsthormons in Pflanzen.

Loewe ging von der Frage aus, ob das weibliche Sexualhormon, das innerhalb der Säugetierreihe wohl geschlechtsspezifisch, aber nicht artspezifisch ist, nicht auch im Pflanzenreich vorhanden sei. Aus den Fruchtknoten der Teichrose (*Nuphar luteum*) gewann er mit seinen Mitarbeitern einen Stoff, der bei kastrierten Nagerweibchen den durch das typische Schollenstadium charakterisierten Oestrus auslöste. Der selbe Stoff fand sich auch in Auszügen von Stengel und Kraut der blühenden Pflanze.

Auch *Dohrn* und *Faure* konnten einen oestrogenen Stoff in Pflanzen nachweisen, und zwar in dem Samen der Zuckerrübe, auch in der Kartoffelknolle und der Hefe.

VI. Zusammenfassung.

Ein Überblick über die zahlreichen, zum Nachweis des Oestrushormons durchgeföhrten Untersuchungen ergibt kein einheitliches und vollständiges Bild. Unsere Kenntnisse zeigen zahlreiche und große Lücken; insbesondere muß betont werden, daß nur wenige Untersucher den vollständigen Oestrus, den wir in der Einleitung bestimmt haben, erzeugen konnten. Wir können aber nicht umhin, die Brunst der Tiere derart zu umschreiben, denn in der Periodenkette der Geschlechterscheinungen ist die Brunst ein Glied bzw. eine Gliedgruppe, ein Komplex von parallel verlaufenden Geschehnissen, welche im Dienste der Fortpflanzung stehen. Es gehört dazu Geschlechtsglust zwecks Ermöglichung der geschlechtlichen Vereinigung, es gehören ferner hinzu die Vorgänge

der Follikel- und Eireifung und der Eiablösung im Eierstock, ferner die zum Zusammenbringen von Ei und Samenzellen notwendigen Leistungen in inneren und äußerem Geschlechtsteilen und eine gewisse, die Einnistung des befruchteten Eies ermögliche Beschaffenheit des Endometriums. Die Verhornung des Scheidenepithels ist nur ein kleiner Einzelvorgang, der sicher seine physiologische Bedeutung hat, von dem aber noch nicht bewiesen ist, daß er bei allen Tierarten vorkommt, und insbesondere aber, daß er in allen Fällen von Brunst auftritt und nicht auch allein, ohne die weiteren Bestandteile des Gesamtorganges erscheinen kann. Ein sehr großer Teil der Versuche büßt an Beweiskraft dadurch ein, daß Schollenstadium für Gesamtbrunst genommen wurde.

Als sicherstehend dürfen wir wohl annehmen, die Verhinderung der Kastrationsatrophie des Geschlechtsapparates durch Eierstock-, Gelbkörper- und Placentapräparate, die Hervorrufung von Blutüberfüllung und Drüsenschwellung durch dieselben Stoffe, die Anregung der Eierstockstätigkeit in der Richtung der Sexualperiode durch ein Hypophysenvorderlappenhormon und schließlich die Erzeugung des Schollenstadiums der Scheide durch einen Stoff oder Stoffe, die in der Follikelflüssigkeit, Follikelwand, im gelben Körper, wenigstens zu gewissen Zeiten, ferner in der Placenta, im Blut, Harn und Kot nachgewiesen werden konnten. Wie bereits mehrfach erwähnt, muß das Vorkommen eines brunstauslösenden und Follikelreifung begünstigenden Stoffes im gelben Körper und der Placenta überraschen, da doch gerade die Blütezeit des Corpus luteum periodicum und graviditatis und die Trächtigkeit charakterisiert sind durch das Fehlen von Follikelreifung und Brunst, und da überdies experimentell von *Haberlandt* und anderen, neuerdings von *Papanicolaou* durch Corpus luteum-Einpflanzung bzw. Gelbkörperauszüge die Follikelreifung und Brunst verhindert werden konnte. Zudem kennt die tierärztliche Praxis als sehr häufig vorkommende Abnormität beim Rind das Corpus luteum persistens, dessen wirtschaftliche Bedeutung gerade in der durch Unterbindung von Follikelreifung und Brunst bedingten Unfruchtbarkeit des weiblichen Rindes liegt.

Aus einer Übersicht des Schrifttums mit ihren widersprechenden Angaben kann man den Schluß ziehen, daß sich aus dem gelben Körper nur zu gewissen Zeiten das Oestruhormon gewinnen läßt. Es besteht also die Möglichkeit, einer intermittierenden Absonderung dieses Inkretes, die also bestehen würde zur Zeit der Follikelreife, der Eireifung und der Brunst, und im Interoestrum sowie während der ganzen Dauer der Schwangerschaft (wenigstens in der Regel) unterbliebe. Natürlich ist mit dem Nachweis des Vorhandenseins eines Oestruhormons im gelben Körper und der Placenta nicht gesagt, daß es von diesen Organen

auch abgesondert werde, diese können vielmehr geradezu Speicherungsgewebe für das Hormon sein. Wir können uns an Hand dieser Überlegung von der Periodizität im Geschlechtsleben folgende Vorstellung machen: Der Hypophysenvorderlappen liefert beständig ein die Follikelreifung und Oestrushormonbildung anregendes Inkret (wobei immer noch die Möglichkeit einer besonders reichlichen Brunsthormonbildung in der Wand des gereiften Follikels besteht). Nach dem Platzen des Follikels entsteht der gelbe Körper, der für eine gewisse Zeit die Fähigkeit hat, das vom übrigen Eierstock gelieferte Oestrushormon abzufangen und aufzuspeichern. Diese Speicherungszeit dauert beim Rind etwa 18—20 Tage, wenn keine Befruchtung eintritt, im Falle der Trächtigkeit bis mehrere Wochen nach der Geburt. Aber diese Erklärung kann nicht in allen Teilen befriedigen. Insbesondere bleibt auffällig, die beim Rinde verhältnismäßig sehr kurze Dauer und scharfe Begrenzung der Brunst (16—30 Stunden), sowie insbesondere das nahezu plötzliche Aufhören nach dem Follikelsprung. Demgegenüber entsteht der gelbe Körper verhältnismäßig langsam und hat anatomisch erst etwa 11—12 Tage nach der Brunst sein Blütestadium erreicht. Zudem verschwindet er nicht etwa plötzlich vor dem Oestrus, sondern er hat noch eine ganz beträchtliche Größe und ist sogar bei der nächsten und übernächsten Brunst noch deutlich vorhanden.

Mit Hinsicht auf die Nymphomanie des Rindes (ein praktisch und wissenschaftlich gleich anziehendes Problem) ergibt die vorstehende Übersicht etwa folgendes: Auch bezüglich der Inkretion des Oestrushormons können wir drei pathologische Möglichkeiten ins Auge fassen, nämlich zu geringe Absonderung, übermäßige und falsche Absonderung. Zunächst könnte man die Nymphomanie als einen durch Dauerabsonderung bzw. dauernde übermäßige Absonderung des Hormons bedingten Zustand auffassen. Die Tatsache des gleichzeitigen Vorkommens von persistenten Follikeln bzw. Follikelycysten im Eierstock und Nymphomanie, zusammen mit der sehr häufig möglichen Beseitigung des abnormalen Zustandes durch Zerquetschen der Cysten, spricht sehr für eine vom Eierstock und sogar für eine vom Follikel abhängige Entstehung der Abnormalität, spricht aber auch mindestens für einen ovariellen Ursprung des Oestrumhormons. Dabei ist vorausgesetzt, daß Nymphomanie der Brunst artgleich sei. Jedoch bezeichnet der Ausdruck Nymphomanie zunächst einen Zustand übermäßiger oder Dauerlibido. Eine anatomische Umgrenzung des Begriffes ist heute mangels genauer Untersuchungen nicht so möglich wie beim Oestrus. Von manchen wird allerdings ein Blutüberfüllungs-, hypersekretorischer und Schwellungszustand des Endometriums, von anderen aber geradezu Endometritis gemeldet. Wir dürfen aber nicht vergessen, daß die Nymphomanie wohl aus einem normalen Oestrus hervorgehen kann,

und daß innerhalb und außerhalb der Geschlechtsteile infolge der langen Dauer des Zustandes anatomische und funktionelle Veränderungen entstehen, die die Kürze des normalen Oestrus gar nicht entwickeln läßt.

In der Regel besteht bei der Nymphomanie des Rindes kein gelber Körper im Blütezustand, es fehlt also das das Oestruhormon absorbiende Gewebe. In den Fällen, wo neben der Krankheit ein Corpus luteum gefunden wird, müssen wir entweder eine übermäßige Brunsthormonentstehung oder mangelhafte Speicherung von seiten des gelben Körpers annehmen. Zu der Auffassung der Absonderung eines in der Zusammensetzung abweichenden Oestruhormons wird man geführt durch diejenigen Fälle von Nymphomanie (Stiersucht), wo das Tier äußerlich Stierhabitus bekommt (Veränderung der Stimme, krauses Stirn- und Nackenhaar, veränderte Kopfhaltung, veränderter Blick, Fettansatz am Widerrist).

II. Abschnitt. Die Nymphomanie des Rindes.

1. Einleitende Bemerkungen.

Nymphomanie (Stiersucht), eine Erkrankung, die bei der ständigen Stallhaltung unserer Rinder häufig vorkommt, ist folgendermaßen zu bestimmen: Zu häufiges und unregelmäßiges Brünstigwerden oder Fortdauer der Brunst ohne Platzen eines Graafschen Follikels und Anbildung eines gelben Körpers. Man beobachtet dabei an klinischen Anzeichen: Schnüffeln an anderen Tieren, wilden Blick, Brummen, Brüllen, Aufspringen auf andere Tiere und auch auf Personen, Schreckhaftigkeit, Stampfen, schlechte Freßlust, Milchrückgang, evtl. Veränderung der Milchzusammensetzung, Senkung der breiten Beckenbänder, cystöse Entartung der Eierstöcke, ödematöse Veränderung der Vulva. Pathologisch-anatomisch findet man meist nur cystöse Entartung der Ovarien, gelegentlich andere krankhafte Veränderungen.

Als *Anaphrodisie* (Stillochsigkeit) betrachtet man den Zustand, der sich durch völliges Aufhören der Brunst zu erkennen gibt. Klinisch findet man Senkungen der breiten Beckenbänder, ödematöse Schwellungen der Vulva und an den Eierstöcken entweder hochgradige cystöse Entartung, Atrophie oder dann Inaktivität ohne anatomische Veränderungen.

Unsere Untersuchungen wurden durchgeführt an nymphomanischen, anaphrodisischen und einer kleinen Anzahl kastrierten Rindern durch Entnahme von Untersuchungsmaterial aus der Scheide, sowie Aufnahme des Status in der Praxis und späterer Ausarbeitung im Laboratorium. Für gütige Mithilfe sind wir den Herren Kollegen Grüter, Stäheli, Hess, Grand und Kink sehr verpflichtet, und wir möchten es nicht unterlassen, ihnen auch hier unseren besten Dank zu sagen.

Neben den Untersuchungen des Scheideninhaltes wurde auch die Scheidenschleimhaut einer Anzahl Schlachtkühe histologisch unter-

sucht. Wir waren uns von Anfang an bewußt, daß zur Ausführung unserer Arbeit eigentlich wochenlange, tägliche Untersuchungen der Scheidenabstriche von mehreren Kühen notwendig gewesen wären, mußten dies aber wegen der hohen Kosten und des Zeitaufwandes für die Entnahme des Materials leider unterlassen. Wir hoffen dasselbe Ergebnis durch ein- oder mehrmalige und histologische Untersuchung einer größeren Anzahl Tiere und Vergleichung der Ergebnisse dennoch erreicht zu haben.

2. Untersuchung des Scheidenabstriches.

Die Technik war Entnahme von Scheideninhalt mittels eines stumpfen Hornlöffels, Aufstreichen auf Objektträger und Fixierung der leicht angetrockneten Abstriche mit Methylalkohol, dann Färbung mit Hämatoxylin und Eosin. Zur Darstellung speziell der Hornschollen wurde nur mit Eosin gefärbt und dann mit Säurealkohol entfärbt.

Sehr viel Wert wurde auf die Vorgeschichte gelegt. Die Besitzer der Tiere wurden, wenn möglich, immer nach der letzten Geburt, der Anzahl der Geburten, dem Alter, der letzten Brunst, der Dauer der Brunst, den Brunstabständen, dem Benehmen des Tieres, dem Milchertrag und dann nach evtl. Krankheiten und deren Behandlung von seiten des Tierarztes gefragt.

Die eigene Untersuchung betraf den allgemeinen Habitus, das Benehmen und den allgemeinen Gesundheitszustand des Tieres. Dann folgte Ausschluß fortgeschritten organischer Krankheiten, besonders des Geschlechtsapparates durch vaginale und rectale Untersuchung. Diese bestand zur Hauptsache in der Überprüfung des Scheideninhaltes, der Cervix, ferner in Betastung des Uterus, der Eileiter und der Eierstöcke vom Mastdarm aus. Immer beobachtet wurden auch die Vulva und speziell die breiten Beckenbänder, die ja in der Diagnostik der Geschlechtskrankheiten des Rindes eine große Rolle spielen. Untersucht wurden 20 Fälle mit Erscheinungen von Nymphomanie, 15 Fälle mit solchen von Anaphrodisie und 4 Kastraten.

Die nymphomanischen Tiere waren allgemein typische Fälle; hin gegen sind Fälle von vollständiger, lediglich funktioneller Anaphrodisie, wie uns auch von erfahrenen Praktikern bestätigt wird, ziemlich selten. Häufig findet man ein Übergangsstadium von langdauernder Nymphomanie in Anaphrodisie, wohl beruhend auf hochgradigem Schwund des normalen Eierstocksgewebes. Dies spiegelt sich denn auch deutlich in den Untersuchungsergebnissen wieder. Wenn wir bei den nymphomanen Tieren Einheitlichkeit in den Ergebnissen finden, so ist dies leider weniger der Fall bei den anaphrodisischen Tieren. Immerhin sind hier einige Tiere mehrmals und auch histologisch untersucht worden, so daß dennoch einige Schlüsse gezogen werden dürfen.

Tabelle 1.

Kontroll-Nr.	Scheidenabstriche				Alter in Jahren	Breite Beckenbänder	Eierstöcke	
	Leukozyten	Erythrocyten	Epithel	Scholl.			links	rechts
3	++++	-	++	-	4	Leicht eingesenkt	Haselnußgroße Cyst.	Ohne Befund
5	+	-	++	-	8	Normal	Ohne Befund	Walnußgroße Cyste
7	++	-	++	-	7	Leicht eingesenken desgl.	Vor mehreren Tagen wurden durch den Tierarzt mehrere Cysten gequetscht	
10	++	-	+++	-	7		Ohne Befund	Taubeneigroße Cyste mit dicker Wand
17	++	-	++	-	9	Stark eingesunken desgl.	Pflaumengroß, total cystös	Nußgroße Cyste
20	++++	-	+++	-	5		Kleinwalnusgroß, cystös entartet	Kleinkinderfaustgroß, total cystös
18	+	-	+++	-	8	desgl.	Pflaumengroß, total cystös	Nußgroße, geplatzte Blutcyste
24	+	++	+++	-	13	desgl.	Zwetschengroß, klein-cyst., degeneriert	Cystenwandung blau
26	+	-	++	-	6	Eingesunken	Multiple Cysten, bohnen- bis nußgroß	Zwetschengroße Cyste
29	-	-	++	+	6	Bis vor 8 Tg. stark eingesenkt	Kleinhaselnußgroß, kl. gelber Körper	Kleinhaselnußgroß
38	++++	++	+	-	12	Stark eingesenkt	Cystös entartet	Cystös entartet
40	++	-	+++	-	4	Beidseitig leicht eingesenkt	Ohne Befund	Nußgroße Cyste
44	++	++	++	-	8	Stark eingefallen	Ohne Befund	Große Cyste
46	+	-	++	-	9	Stark eingesenken desgl.	Große Cyste	Ohne Befund
49	++	-	++	±	?		desgl.	Große Cyste
14	+	-	++	-	.	.		
13	+++	-	+	-	.	.	Cystös entartet	Cystös entartet
11	+++	-	+++	-	7	1/2 eingesenkt	Doppelnußgroß, cystös entartet	Degeneriert mit derbem, bindegewebigem Überzug
12	++	-	+++	-	4	Leicht ein-senkt	Derber Überzug, 2 gelbe Körper und erbsengroße Follik.	Pflaumengroß, cystös entartet, Corpus rubrum
39	++++)	-	+	-	13	Links o. B., rechts leicht eingesenkt	Derb, normale Größe	Cystös entartet

Nymphomane Tiere.

Milch	Vorgeschichte
.	Vor 3 Wochen gekalbt, seither Sprunglust alle paar Tage, Brummen
Etwa 12 Liter desgl.	Vor 2 Monaten normal geboren, seither Reiten und Brüllen Vor 3 Monaten normal geboren, seither reitsüchtig, brummlig
.	Vor 3 Wochen normal geboren, seither ständiges Brummen
Etwa 7 Liter	Vor 3 Monaten verworfen, beständiges Brummen, vor 10 Tagen durch den Tierarzt Cysten gequetscht
6 Liter	Vor 2 Monaten geboren, seither immer unruhig, Brummen, Rück- gang des Milchertrags, wurde am gleichen Tage kastriert, vgl. Kastraten 19
Liter, bitter ranzig	Seit einem Jahr nicht mehr trächtig, nach dem letzten Führen in den breiten Beckenbändern stark eingesunken. (Kastration)
Liter, vorher 14, flockig	Seit 6 Monaten nicht mehr richtig brünstig, immer unruhig in letzter Zeit. (Kastration)
15 Liter	Vor 4 Monaten gekalbt, seit 6 Wochen unruhig
16 Liter	Bis vor 8 Tagen häufiges Brüllen, Cysten gequetscht durch den Tierarzt, jetzt Beckenbänder normal, Prooestrum
10 Liter	Seit einem Jahr nicht mehr aufgenommen, brüllt immer, besonders wenn ein Fremder den Stall betritt, Beizen
.	Immer brummlig, mehrmals schon Cysten gequetscht
8—9 Liter	Häufiges Brüllen, Milchrückgang, namentlich früher, jetzt ver- mehrte Brunst
10 Liter	Brüllen, Unruhe, Beizen
.	Brüllen, Unruhe
.	Wegen Nymphomanie am gleichen Tage kastriert
.	Vermehrt rindrig, aber ohne deutl. Zeichen, am gleichen Tag kastriert
12 Liter	Vor $\frac{3}{4}$ Jahren belegt, Abortus nach 12 Wochen, seither unregel- mäßig und undeutlich rindrig, Cysten gequetscht
8 Liter	Vor $\frac{1}{2}$ Jahre normal geboren, seither nicht mehr deutlich brüstig, häufig unruhig
.	Brummlig, Vaginitis

Tabelle 2. Anaphrodisische Tiere.

Kontroll-Nr.	Schleidenabstriche				Eierstöcke				Milch				Vorgeschichte
	Leukozyten	Erythrocyten	Epithelien	Seholl.	Breite Beckenbänder	links	rechts						
1	+++	-	++	-	8	Beidens. stark eingesenkts.	Taubeneigroß, total cystös	Dorb, groß, total cystös	Etwa 101	Zeigte früher Brunnen, hier und da Versagen des Futters			
36	-	-	++	+	8	Beiderseitig eingesunken	Vollständig cy-stös	Vollständig cy-stös	Etwa 101	Zeigt keine deutliche Brunst mehr, ist jetzt ruhig (1. Monat nach 1)			
37	+	-	-	++	8	Beidens. stark eingesunken	Vollständig cy-stös	Vollständig cy-stös	Etwa 101	Abstrich 5 Tage nach 36, am gleichen Tage erfolgte Schlachtung			
2	+	+	++	-	9	Links leicht eingesenkts.	Platt, klein, derb	Groß, etwa 4 cm lang, derb	Etwa 101	Friher nymphoman, seit langerer Zeit aber anaphrodisisch, kein Aufnehmen, keine richtige Brunst			
34	-	-	+	-	9	Links leicht eingesenkts.	Dsgl.	Dsgl.	Etwa 101	Dasselbe; Abstrich 1 Monat nach Nr. 2			
35	-	-	++	-	9	Dsgl.	Dsgl.	Dsgl.	Etwa 101	Abstrich 5 Tage nach 34			
4	-	-	-	++	4	Normal	Corpus luteum	Spürbarer Follikel	14 1	Vor 2½ Monaten normal geboren, seither nicht mehr brüinstig			
6	-	-	-	++	6	Normal	Fingerbeeregr., funktionslos	Gelber Körper, spürbar, Follikel	12 1	Seit 2 Monaten nicht mehr brüinstig			
22	++	-	-	++	4	Leicht eingesenkts.	.	.	12 1	Seit langerer Zeit keine deutliche Brunst mehr			
22a	++	-	-	++	+	2 Tage nach Abstrich 22, nach Injektion von etwa 2 ccm Follikelflüssigkeit			
25	++	-	-	+	6 1/2	Beiderseitig eingesenkts.	Pflaumengroße Cyste	Ohne Befund	9 1	Vor ¾ Jahren letztes Mal gekalbt, seit ½ Jahr nie recht brüinstig			
41	+	-	-	++	-	Normal	Nußgroß, fingerbeengr., c. l.	Kleinhaselnußgroß	.	Friher nymphoman, jetzt keine richtige Brunst mehr			
50	-	-	-	+	5	Normal	Bohnengroß	Großer, gelber Körper	10 1 (früh. 12)	Seit drei Monaten nicht mehr brüinstig			
51	++	+	-	++	-	Normal	Gelbkörperzyste Dürzgewechein-großkirscherig.	Dürzgewechein-großkirscherig.	8 1 (früh. 22)	Anaphrodisie, leichte Leeksucht, seit 10 Wochen nicht mehr brüinstig			
52	-	-	-	-	-	Normal	Gelbkörperzyste Kirschgroß	.	12 1	Nicht mehr brüinstig			

Tabelle 3. Kastrierte Tiere.

Kontroll-Nr.	Scheidenabstriche				Alter in Jahren	Breite Becken- bänder	Eierstöcke		Milch	Vorgeschichte
	Leuko- zyten	Brystro- mata	Epithe- lien	Scholl.			links	rechts		
8	-	-	++	-	8	1 1	-	-	-	Kastriert vor $\frac{1}{2}$ Jahr
9	-	-	++	-	8	1 1	-	-	-	Kastriert vor $\frac{1}{2}$ Jahr
16	-	-	+++	-	-	1	-	-	-	Früher stark nymphoman, jetzt ruhig, kastriert vor 14 Tagen, wesentlich gebessert. Milchertrag größer, normale Milch
19	-	-	+++	--	5	-	-	-	10 l	Vor 1 Monat kastriert, vgl. Nr. 20, Milchertrag höher

3. Histologische Untersuchungen der Scheidenschleimhaut.

Das Material wurde nur bei Schlachtung von Kühen entnommen, von denen eine sichere, durch einen Tierarzt bestätigte Vorgeschichte zu erhalten war. Die Entnahme der untersuchten Stücke geschah aus der Vagina ventral, etwa in der Mitte zwischen Cervix und Harnröhrenmündung. Die Präparate wurden in 5 proz. Formalinlösung fixiert, sodann folgte die übliche Einbettung in Paraffin und nach dem Schneiden Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, zum Teil auch nach *van Gieson*. Die mikroskopische Untersuchung ergab folgende Befunde:

a) Nymphomanische Tiere.

Fall 1: Kuh, Fleckvieh, ca. 6 Jahre alt.

Vorgeschichte: Wenig milchergiebiges, aber kräftiges Tier, zweimal normal geboren, seit Anfangs Januar 1927 stark nymphoman, die breiten Beckenbänder leicht eingesenkt, Schlachtung am 8. III. 1927.

Makroskopischer Befund: Vagina, Cervix und Uterus ohne Veränderungen. Beide Eierstöcke etwa pflaumengroß, völlig cystös entartet, zeigen lediglich noch einige derbwandige, erbsen- bis walnußgroße Cystenkammern.

Histologischer Befund: Vaginalepithel 10—12schichtig, besteht aus großen Zellen mit guterhaltenen Kernen, dazwischen in geringerer Anzahl ein- und vielgestaltige Leukocyten, stärkere Ansammlung von Leukocyten unter der Basalschicht, teilweise mit Lagerung in kleinen Häufchen, Capillaren leicht erweitert, prall mit Blut gefüllt.

Fall 2. Kuh, Fleckvieh, ca. 8 Jahre alt.

Vorgeschichte: Gute Milchkuh, hatte mehrere Male geboren, zweimal war nachher Retentio secundinarum eingetreten, seit 2 Monaten starke Zeichen von Nymphomanie, breite Beckenbänder in letzter Zeit völlig eingesunken, Schlachtung am 3. XII. 1926: Allgemeintuberkulose.

Makroskopischer Befund: Scheide, Cervix, Uterus und Eileiter ohne pathologisch-anatomische Veränderungen. Der eine Eierstock etwa pflaumengroß, cystös entartet, in der sehr derben Cystenwand einige plattgedrückte Überreste von gelben Körpern. Der andere Eierstock etwa walnußgroß, ebenfalls cystös entartet, mit einigen platten Überresten von gelben Körpern.

Histologischer Befund: Epithel 8—15schichtig, Epithelzellen ziemlich groß mit ovalen bis runden Kernen, meist etwas blaß gefärbt. Dazwischen zerstreut

Leukozyten in mäßiger Anzahl. Unter der Basalis wenig Leukozyten, an der Oberfläche vereinzelt deutliche Zellabschuppung.

Fall 3: Kuh, Fleckvieh, ca. 12 Jahre alt.

Vorgeschichte: Hatte 8 mal normal geboren, früher eine vorzügliche Milchkuh, seit $3\frac{1}{4}$ Monaten nymphoman, reizsüchtig, brummig und bösartig, breite Beckenbänder völlig eingesunken, Schlachtung am 14. XI. 1926.

Makroskopischer Befund: Vagina, Cervix, Uterus und Eileiter ohne pathologisch-anatomische Veränderungen. Der eine Eierstock etwa walnußgroß mit 2 inneren Cysten, mit sehr derber, etwa $\frac{1}{2}$ cm dicker Wandung. Der andere Eierstock hühnereigroß, zweikammerig, mit dünner, derber Wandung, daran einige linsengroße, weißgelbe Körperchen (Überreste von Corpora lutea?).

Histologischer Befund: Epithel durchschnittlich 10 schichtig, aus mittelgroßen Zellen mit gut erhaltenen Kernen, basal mehr zylindrisch, peripher mehr plattenepithelialtig gebaut. Zwischen den Epithelzellen einzelne Leukozyten, unter der Basalschicht leichte Anhäufungen von Leukozyten.

Fall 4: Kuh, Fleckvieh, ca. 7 Jahre alt.

Vorgeschichte: 4 Normalgeburten, breite Beckenbänder seit 3 Monaten stark eingesenkt, Tier seit 2 Monaten stiersüchtig. Cystenquetschen durch einen Tierarzt ergab keine dauernde Besserung, Schlachtung am 15. XII. 1926.

Makroskopischer Befund: Vagina, Cervix, Uterus und Eileiter ohne pathologisch-anatomische Veränderungen. Beide Eierstöcke etwa pfirsichgroß, total cystös entartet, Wandung der Cysten sehr derb, 1—2 mm dick, beide Eierstöcke zweikammerig.

Histologischer Befund: Vaginalepithel 10—12 schichtig, aus großen, gut abgesetzten Zellen mit gut erhaltenen Kernen, dazwischen zahlreiche ein- und mehrkernige Leukozyten, auch unter der Basalschicht starke leukocytäre Zellanhäufungen.

Fall 5: Kuh, Fleckvieh, Alter unbekannt.

Vorgeschichte: Seit längerer Zeit stark nymphoman, tierärztliche Behandlung erfolglos.

Makroskopischer Befund: Vagina, Cervix, Uterus und Eileiter ohne pathologisch-anatomische Veränderung. Beide Eierstöcke pflaumengroß, völlig cystös entartet, derbwandig.

Histologischer Befund: Epithel 10—12 schichtig, große, gut erhaltene, sich etwas bläb färbende Zellen mit großen runden Kernen, dazwischen zahlreiche, meist vielkernige Leukozyten, starke Anhäufung von weißen Blutkörperchen unter der Basalschicht, Bildung von Follikeln.

Fall 6: Kuh, Braunvieh, 8 Jahre alt.

Vorgeschichte: Zeigte längere Zeit Brummen, Unruhe, Futterversagen. Durch rectale Untersuchung wurden große Eierstockcysten festgestellt, dieselben mehrmals gequetscht, aber ohne deutlichen Erfolg. In der Folge Fehlen der krassen Symptome (ständige Stallhaltung), hingegen häufige, aber sehr schwache Brunst und Nichtmehraufnehmen. Von diesem Tier konnten wir mehrere Scheidenabstriche machen; wir verweisen auf Nr. 1, 36, 37.

Makroskopischer Befund: Vagina, Cervix, Uterus und Eileiter ohne pathologisch-anatomische Veränderungen; beide Eierstöcke etwa hühnereigroß, völlig cystös entartet, mit derber Cystenwandung.

Histologischer Befund: Epithel 10—12 schichtig, Epithelzellen im allgemeinen klein, zum Teil blasig aufgetrieben, dazwischen vereinzelt Leukozyten; in der Propria, unmittelbar unter der Basalis, sehr geringgradige Leukozytenansammlung, wesentlich geringgradiger als bei den vorherigen Fällen von Nymphomanie (Übergang zu Anaphrodisie).

b) Anaphrodisische Tiere.

Fall 1: Kuh, Braunvieh, 9 Jahre alt.

Vorgeschichte: Früher während längeren Monaten sehr unruhig, brummig, nach längerer ausschließlicher Stallhaltung ruhig geworden, zeigte seither überhaupt keine oder nur sehr undeutliche Brunsterscheinungen, so daß eine Deckung nicht mehr möglich wurde. Schlachtung August 1927.

Makroskopischer Befund: Vagina, Cervix, Uterus und Eileiter ohne Veränderungen. Der rechte Eierstock sehr derb, platt, etwa 4 cm lang ohne Zeichen von Funktion, der linke etwas kleiner, aber ebenfalls derb, funktionslos.

Histologischer Befund: Scheidenschleimhaut ziemlich dünn, Epithel 5—6-schichtig, aus stark sich färbenden, gut abgesetzten kleinen Epithelzellen. Jegliche leukocytäre Durchsetzung der Epithelschicht fehlt, lediglich in der Propria vereinzelte weiße Blutkörperchen.

Fall 2: Kuh, Fleckvieh, ca. 10 Jahre alt.

Vorgeschichte: 5 mal normal geboren, vorzügliche Milchkuh, seit März 1926 vollständige Anaphrodisie, stark eingesenkte breite Beckenbänder. Schlachtung 3. I. 1927.

Makroskopischer Befund: Vagina, Cervix, Uterus und Eileiter ohne Veränderungen. Der eine Eierstock etwa knabenfaustgroß, cystös entartet, in der derben, bindegewebigen Wandung ein kleiner, hellgelber, Corpus luteum-ähnlicher Körper. Der andere Eierstock etwa walnußgroß, ebenfalls cystös entartet.

Histologischer Befund: Epithelschicht dünn, aus 5—7 Lagen von gut erhaltenen mittelgroßen Zellen bestehend. Oberflächliche Schichten stark abgestoßen, tiefere Schichten aus kleineren, stark sich färbenden Zellen. Leukocyten sozusagen keine, einzige in der Propria einige folliculäre Anhäufungen.

4. Besprechung der Ergebnisse.

Auffallend ist in unseren Tabellen der Scheidenabstriche der nymphomanen Tiere die Gleichmäßigkeit der Untersuchungsergebnisse. In allen Fällen sind immer Leukocyten und Epithelien vereinigt vorhanden. Nie finden wir nur Epithelien oder gar das Stadium der Hornschollen. Diese wurden überhaupt nur vereinzelt beobachtet.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse bei den anaphrodisischen Tieren. Hier treffen wir in den sehr typischen und alten Fällen beinahe nur Epithelien, und zwar kleine, aber gut erhaltene Epithelzellen. In anderen Fällen finden wir Leukocyten, und zwar in wechselnder Menge. Das sind einerseits frische Fälle von unvollständiger Anaphrodisie, d. h. solche, wo lediglich die Brunsterscheinungen sehr schwach, für den Landwirt kaum merkbar sind und auch in ihren anatomischen Veränderungen sehr wahrscheinlich unvollständig auftraten, andererseits Übergangsstadien von Nymphomanie zu Anaphrodisie sind. Schollen wurden, wie auch zu erwarten war, nur ganz vereinzelt gefunden.

Die Untersuchungen an Kastraten haben in den vorliegenden 4 Fällen ein gut übereinstimmendes Ergebnis gezeigt. In keinem Falle wurden Leukocyten oder Schollen gefunden. Immer bestand der Vaginalabstrich nur aus gut erhaltenen mittelgroßen Epithelzellen

in kleinerer oder größerer Anzahl. Zwei der untersuchten Tiere waren schon vor etwa einem halben Jahre kastriert worden, die anderen zwei hingegen erst vor kurzer Zeit, doch stimmen die Abstriche vollständig überein. Es konnte auch beobachtet werden (vgl. Nr. 19 und 20), daß bei einer stark nymphomanen Kuh (mit Milchrückgang), deren Scheidenabstriche sehr zahlreiche Leukocyten und Epithelien zeigte (typisches Bild), nach der Kastration (Wiederanstieg der Milchmenge)

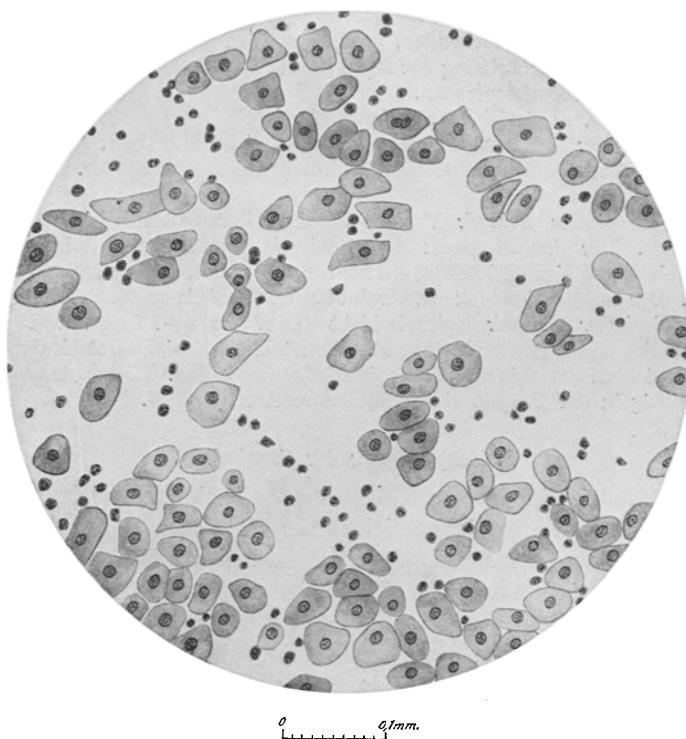


Abb. 1. Scheidenabstrich einer nymphomanen Kuh.

im Scheidenabstrich die Leukocyten nach 14 Tagen vollständig verschwunden waren. Wenn wir diese Ergebnisse vergleichen mit denjenigen von *Zondek* und *Aschheim* an der kastrierten Maus und eigenen Befunden an kastrierten Meerschweinchen, die das Bild des Dioestrus ergaben, so finden wir hier einen gewissen Widerspruch. Ob dieser darauf zurückzuführen ist, daß bei den Fällen beim Rind nur stark nymphomane Tiere kastriert worden waren, oder ob die Verhältnisse tatsächlich anders sind, möchten wir vorläufig nicht endgültig ent-

scheiden. Wir werden zur Lösung dieser Frage noch histologische Untersuchungen bei kastrierten Rindern durchführen.

Auffallend ist hingegen die Übereinstimmung des Bildes des Scheideninhaltes dieser kastrierten und einer Anzahl anaphrodisischer Tiere, was eigentlich für das Vorliegen besonderer Verhältnisse beim Rind spricht, wenn man annimmt, daß die Anaphrodisie auf eine Unter- oder Untätigkeit des Eierstockes zurückzuführen ist.

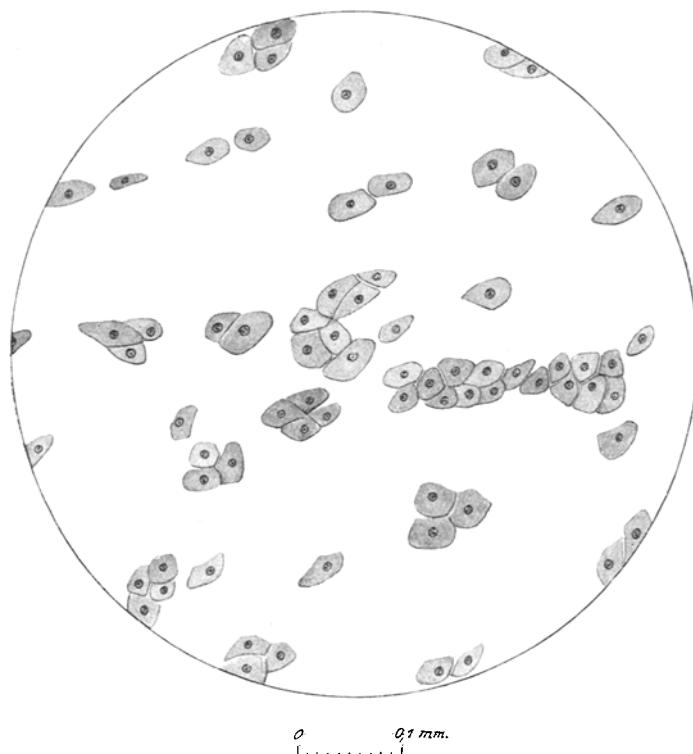


Abb. 2. Scheidenabstrich einer anaphrodisischen Kuh.

Die histologischen Untersuchungen der Scheidenschleimhaut bestätigen die Ergebnisse des Scheideninhaltes durchwegs, sowohl bei den nymphomanen Tieren, als auch bei den anaphrodisischen Tieren, leider ist hier aber das untersuchte Material nicht sehr zahlreich.

Für *Nymphomanie* ist typisch ein verhältnismäßig hohes 10 bis 12schichtiges, gut abgegrenztes, wenn auch etwas blaß gefärbtes Epithel mit großen runden Kernen, mehr oder weniger reichlich durchsetzt von vielgestaltigen und einkernigen Leukocyten. Wenn wir das Bild vergleichen mit den Ergebnissen der Untersuchungen von

normalen Tieren von *Murphey*, so gelingt es nur schwer, unsere Ergebnisse in den normalen Zyklus einzureihen. Eher gelingt dies mit den Untersuchungen des Scheideninhaltes bei Vergleich mit den Ergebnissen an normalen Tieren von *Frei* und *Metzger* und *Zupp.* Wir kommen dabei zu dem Schluß, daß bei langdauernder Nymphomanie in der Scheide das Stadium des Metoestrum besteht. Dies steht zwar im Widerspruch mit den landläufigen Auffassungen über die Nymphomanie. Zur Erklärung unserer Untersuchungsergebnisse diene aber folgendes: Die Untersuchungen von *Stockard* und *Papanicolaou*, *Allen*



Abb. 3. Schnitt durch die Scheidenschleimhaut einer Kuh mit Nymphomanie.

und *Doisy*, *Zondek* und *Aschheim*, *Long* und *Evans* und *Murphey* haben erwiesen, daß die Verhornerung des Vaginalepithels im Prooestrus stattfindet, die Abstoßung des auf der Hornschicht liegenden Epithelbelages aber selbst im Verlaufe des Oestrus und kurze Zeit nachher. Demnach ist die Verhornerung schon vollständig zu Beginn des Oestrus und geht während desselben nicht weiter. Die Verhorngungsursache wirkt also anscheinend nur sehr kurze Zeit ein, vor der Brunst, vielleicht an ihrem Anfang. Wenn diese Ursache während der Brunst und nachher nicht weiter wirkt, die Wucherung und Abstoßung aber fortschreitet, können wir Hornschollen nur während des Oestrus und kurze

Zeit nachher, im Metoestrum bzw. Dioestrum aber nicht erwartet. Gleicherweise aber kann es nicht überraschen, daß bei nymphomanen Tieren die Hornschollen nicht gefunden werden bzw. bloß in den ersten Tagen des Nymphomaniezustandes. Leider standen uns solche Tiere nicht zur Verfügung, sondern alles nur längere Zeit nymphomanische Tiere. Experimentell müßte man also durch Einpflanzung eines Eierstockes mit reifendem Follikel bei einer nymphomanen Kuh ein vorübergehendes Hornschollenstadium erzeugen können.

Für *Anaphrodisie* ist typisch ein verhältnismäßig dünnes, aus nur 5—7 Schichten von kleinen stark sich färbenden Zellen bestehendes

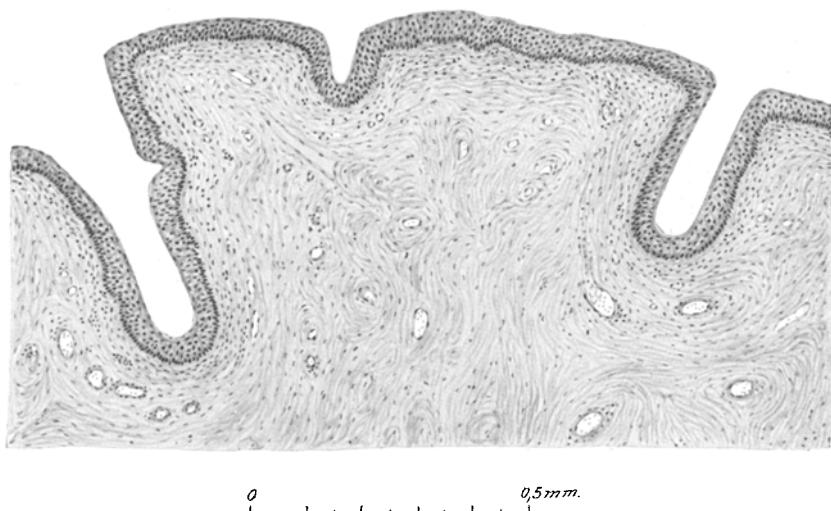


Abb. 4. Schnitt durch die Scheidenschleimhaut einer Kuh mit Anaphrodisie.

Epithel mit sehr geringgradiger leukocytärer Durchsetzung, ein Stadium, ungefähr entsprechend dem Dioestrum (Mitte des Zyklus nach *Murphy*). Anaphrodisie und ebenso der Zustand, in dem sich die Kastraten befinden, ist also ein dauerndes Dioestrum bzw. Anoestrum, und zwar in einer Form, die von der der Nagetiere und der normalen Form beim Rind etwas abweichend ist, indem im Scheideninhalt die Leukocyten bei Kastraten vollständig und bei anaphrodisischen Tieren mehrheitlich fehlen. Als ein Prooestrum, wie dies bei Betrachtung der Vaginalabstriche ebenfalls möglich wäre, darf man dieses Stadium nicht auffassen, weil im histologischen Bilde die dafür typische Anbildung der Scheidenschleimhaut fehlt.

5. Schluß.

Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß der Zustand der Nymphomanie des Rindes mit demjenigen des normalen Oestrus nicht in allen Teilen übereinstimmt. Übereinstimmend ist bloß die Geschlechtslust. Hingegen befindet sich die Scheidenschleimhaut nicht im Oestrus, sondern im Metoestrus- bzw. Dioestruszustand. Damit wäre eine Trennung der einzelnen Teile des Brunstkomplexes bewiesen. Die Geschlechtslust besteht dauernd, offenbar aus ovariellen Ursachen, d. h. durch Erhaltenbleiben des Follikels (entsprechend wie beim Frettchen, bei welchem die Eireifung durch den Coitus ausgelöst wird, worauf die Brunst aufhört, wo aber bei Fernhaltung des Männchens Libido und Follikel weiter bestehen). Das Suchen nach innersekretorischen Hintergründen ergibt bemerkenswerte Fragestellungen. Wenn ein Hormon Libido und Scheidenverhornung erzeugt, so müßten diese beiden Erscheinungen immer miteinander auftreten und verschwinden. Das Bestehen von Dauerlibido — die übrigens in manchen Fällen viel stärker als die normale Oestruslibido sein kann — ohne gleichzeitige Dauerverhornung könnte für eine Mehrheit der Oestrushormone sprechen. Angesichts dieses Ergebnisses erscheinen die Rückschlüsse auf vollständigen Oestrus aus Hornschollen in einem neuen Lichte.

Daß Nymphomanie in Anaphrodisie übergehen kann, ist von Tierärzten verschiedentlich beobachtet worden. Die Fälle sind deshalb nicht häufig, weil nymphomane Tiere kastriert oder geschlachtet werden. Die Gleichheit des Scheidenabstriches und Schnittes spricht für ein vollständiges Erlöschen der Eierstocktätigkeit. Der anatomische Befund solcher Eierstöcke läßt das begreiflich erscheinen; sie sind entweder hochgradig cystisch entartet oder atrophiert. Solange noch ein anatomisches Substrat in solchen Eierstöcken vorhanden ist, müßten sie durch Eierstocks- bzw. Hypophysenüberpflanzung reaktivierbar sein (vgl. *W. Frei und Kolb, Stäheli, Grüter*). Möglicherweise — wenn weitere Untersuchungen auf diesem Gebiete gemacht sind — läßt sich die Prüfung des Scheidenabstriches zu prognostischen Untersuchungen verwenden: Epithelien plus Leukocyten bei einer anaphrodisischen Kuh würde für gewisse Eierstocktätigkeit, das vollständige Fehlen von Leukocyten für völliges Erlöschen der Eierstockleistungen sprechen.

Literaturverzeichnis.

- Adler, L., Arch. Gynäk. 95, 349 (1911). — Allen, Amer. J. Anat. 30 (1922). — Allen und Doisy, J. amer. med. assoc. 81 (1923). — Aschner, Arch. Gynäk. 99 (1913). — Aschner, Z. Biochem. u. Phys. 151 (1914). — Asdell und Marshall, Proc. roy. Soc. B. 101 (1927). — Bergonié, Ribondeau et Récamier, C. r. Soc. Biol. 57 (1905), zit. nach Parkes. — Biedl, Handbuch der normalen und patho-*

logischen Physiologie **14**, 1 (1926). — *Biedl*, Arch. Gynäk. **132** (1927). — *Bouin*, *Ancel et Villemin*, C. r. Soc. Biol. **61** (1906); **62** (1907), zit. nach *Parkes*. — *Brambell*, *Parkes and Fielding*, Proc. roy. Soc. Lond. **101** (1927). — *Brambell and Parkes*, Proc. roy. Soc. Lond. **101** (1927). — *Brouha et Simonnet*, C. r. Soc. Biol. **93**, Nr 26 (1925). — *Brouha et Simonnet*, Presse méd. **1926**, 1619; **1927**, 393. — *Courrier*, C. r. Acad. Sci. **178** (1924). — *Dierks*, Arch. Gynäk. **130** (1927). — *Dickens, Dodds and Wright*, Biochemic. J. **19** (1925). — *Dohrn*, Klin. Wschr. **1927**, 359. — *Dohrn und Faure*, Klin. Wschr. **1928**, Nr 20. — *Dolder*, Schweiz. Arch. Tierheilk. **1926**, Nr 11/12. — *Faust*, Schweiz. med. Wschr. **1925**, Nr 25; **1927**, Nr 16. — *Fels*, Klin. Wschr. **1926**, Nr 50. — *Fels*, Arch. Gynäk. **130** (1927). — *Fellner*, Arch. Gynäk. **100** (1913); **120** (1923). — *Fellner*, Mschr. Geburtsh. **54**. — *Fellner*, Klin. Wschr. **1925**, Nr 34. — *Flössner*, Z. Biol. **86** (1927). — *Frank*, J. amer. med. Assoc. **78** (1922); **85** (1925). — *Frank*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **2** 1928; zit. nach *Loewe*. — *Fränkel und Fonda*, Biochem. Z. **141** (1921). — *Frei*, Spez. path. Anatomie der Haustiere (Joest). Berlin 1925. — *Frei*, Zur Pathologie und Therapie der Sterilität der weiblichen Haustiere. Berlin 1927. — *Frei und Finik*, Schweiz. Arch. Tierheilk. **1926**. — *Frei und Metzger*, Berl. tierärztl. Wschr. **1926**, Nr 42. — *Frei und Kolb*, Schweiz. Arch. Tierheilk. **1923**, Nr 9. — *Frei und Stäheli*, Dtsch. tierärztl. Wschr. **1926**, Nr 43. — *Gerlinger*, Thèse Strasbourg 1925. — *Grüter*, Dtsch. tierärztl. Wschr. **1926**, Nr 22. — *Guggenheim*, Handbuch der inneren Sekretion von M. Hirsch **2**, 36. Leipzig 1927. — *Guthherz*, Verh. 1. Int. Kongr. f. Sozialforschg 1926 **1** (1927). — *Haberlandt*, Zbl. Gynäk. **23** (1927). — *Halban und Köhler*, Arch. Gynäk. **3** (1914). — *Halberstädter*, Berl. klin. Wschr. **1905**, zit. nach *Parkes*. — *Hartmann*, Klin. Wschr. **1926**, Nr 36. — *Herrmann*, Mschr. Geburtsh. **41** (1915), zit. nach *Dolder*. — *Herrmann und Stein*, Wien. klin. Wschr. **1916**. — *Hirsch*, Klin. Wschr. **1928**, 313. — *Iscovesco*, C. r. Soc. Biol. **73** (1912). — *Johnston und Gould*, Surg. gyn. a. obstetr. **1926**. — *Knaus*, Pflügers Arch. **203** (1924). — *Kennedy*, Quart. J. exper. Physiol. **15** (1925). — *Königstein*, Pflügers Arch. **119** (1907). — *Kraul*, XX. Tagung d. Dtsch. Ges. f. Gynäk., Bonn, v. 8. bis 11. VI. 1927. Ref. B. Ottow, Zbl. Gynäk. — *Laqueur*, Verh. 1. Int. Kongr. f. Sexualforschg **1926**. — *Laqueur und Mitarbeiter*, Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 41; **1926**, Nr 1 u. 2; **1927**, Nr 21 u. 38. — *Laqueur und Mitarbeiter*, Klin. Wschr. **1927**, Nr 39. — *Lataste*, C. r. Soc. Biol. **44** (1892); **45** (1893). — *Loeb*, Amer. J. Anat. **32** (1923). — *Long und Evans*, Mem. of the University of California **1922**. — *Loewe*, Zbl. Gynäk. **31** (1925). — *Loewe und Voss*, Klin. Wschr. **1926**, Nr 24. — *Loewe*, Verh. 1. Int. Kongr. f. Sexualforschg **1926**. — *Loewe, Lange und Faure*, Klin. Wschr. **1925**, Nr 29. — *Loewe, Lange und Faure*, Dtsch. med. Wschr. **1926**, Nr 8 u. 24. — *Loewe und Lange*, Klin. schr. **1926**, Nr 23. — *Loewe, Voss, Lange und Währer*, Klin. Wschr. **1928**, Nr 29. — *Marshall and Jolly*, Physiologic. Soc. **1906**. — *Marshall and Jolly*, Trans. roy. Soc. Edinb. **45** (1907). — *Marshall and Jolly*, Quart. J. exper. Physiol. **1** (1908). — *Morau*, J. Anat. et Physiol. **1889**. — *Murphy*, Vet. Pract. Bull. Yowa State College **8**, 1 (1926). — *Murphy*, Mc. Nutt, Zupp und Aitken, Vet. Med. **1925**, Aug. — *Okintschitz*, Arch. Gynäk. **102** (1914), zit. nach *Parkes und Bellerby*. — *Papanicolaou*, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22** (1924), zit. nach *Biedl*. — *Parkes*, Proc. roy. Soc. Lond. **100** (1926); **101** (1927). — *Parkes and Bellerby*, J. Physiol. **61** u. **62** (1926). — *Pearl and Surface*, J. of biol. Chem. **19** (1914). — *Regaud et Lacassagne*, C. r. Soc. Biol. **74** (1913), zit. nach *Brambell*, *Parkes und Fielding*. — *Retterer*, C. r. Soc. Biol. **44** (1892). — *Schickèle*, Münch. med. Wschr. **1911**. — *Schroeder*, Zbl. Gynäk. **45** (1921). — *Schroeder*, Mschr. Geburtsh. **51** (1920). — *Seaborn et Chompy*, C. r. Soc. Biol. **1923**. — *Seitz, Wintz und Fingerhut*, Münch. med. Wschr. **1914**, 16 u. 57. — *Selle*, J. of Anat. **30** (1922). — *Simonnet*, Thèse de Paris 1927. — *Simonnet*, Presse méd.

1928, Nr 31. — Sonnenberg, Berl. tierärztl. Wschr. **1907**, Nr 39. — Stäheli, Schweiz. Arch. Tierheilk. **1925**. — Steinach und Kun, Biol. generalis (Wien) **2**, 7 u. 8 (1926). — Steinach und Holzknecht, Arch. Entw.mechan. **42** (1917), zit. nach Brambell, Parkes und Fielding. — Steinach, Heinlein und Wiesner, Pflügers Arch. **210** (1925). — Stockard and Papanicolaou, Amer. J. Anat. **22** (1917). — Trivño, Verh. 1. Kongr. f. Sexualforschg 1926, **1** (1927). — Tsu-Zong-Yung, C. r. Soc. Biol. **89** (1923). — Uhlmann, Z. exper. Med. **55** (1927). — Vintemberger, Arch. de Biol. **35** (1925). — Watrin, C. r. Soc. Biol. **92** u. **93** (1925). — Zondek, XX. Tagung Dtsch. Ges. f. Gynäk. Bonn, v. 8. bis 11. VI. 1927, Ref. B. Ottow, Zbl. Gynäk. — Zondek und Aschheim, Arch. Gynäk. **127** (1925). — Zondek und Aschheim, Klin. Wschr. **288** (1928). — Zondek und Brahm, Klin. Wschr. **1925**, Nr 51. — Zupp, Vet. Pract. Bull. Yowa State College **8** (1926).
