

**Hormonology.**—*Die Wirkung des gonadotropen aus schwangerem Stuten-serum gewonnenen Hormons bei verschiedenen Haustieren. I.* Von Dr. F. C. VAN DER KAAJ und Dr. L. P. H. J. DE VINK. (Communicated by Prof. G. KREDIET.)

(Aus der Veterinären Geburtshilflichen und Gynäkologischen Klinik der Reichsuniversität zu Utrecht (Dir. Prof. Dr. F. C. VAN DER KAAJ) und der Universitäts-Frauenklinik zu Amsterdam (Dir. Prof. M. A. VAN BOUWDIJK BASTIAANSE.)

(Communicated at the meeting of April 26, 1941.)

Nach der Entdeckung des Einflusses des hypophysen Vorderlappens auf die Funktion des Ovariums durch ZONDEK und SMITH im Jahre 1926 haben viele Forscher sich mit dem Problem betreffs der Wirkung der gonadotropen Hormone befasst. Anfänglich versuchte man durch Einbettung oder durch orale Verabreichung von Hypophysen oder deren Extrakte die Wirkung der Ovaria zu stimulieren. Im Laufe der Untersuchungen wurde festgestellt, dass im Urin schwangerer Frauen ein Hormon mit gonadotroper Wirkung gefunden wurde, welches vom Epithel der Chorionflocke (Chorionic gonadotrophin) herrührte. Im Jahre 1930 stellten COLE und HART das Vorhandensein eines Hormons mit gonadotroper Wirkung im Blut schwangerer Stuten fest. So können wir heute drei Arten gonadotropen Hormons unterscheiden, nämlich

1. das gonadotrope, aus der Hypophyse selbst gewonnene und meist mit einer thyreotropen Komponente verbundenen Hormons;
2. das aus dem Urin schwangerer Frauen gewonnene gonadotrope Hormon;
3. das aus dem Serum von schwangeren Stuten bereitete gonadotrope Hormon.

Angesichts der Tatsache, dass die aus den Hypophysen bereiteten gonadotropen Hormone sehr kostspielig für die klinische Verwendung waren, versuchte man mit dem unter 2 angeführten Hormon (Handelsname Pregnyl, Prolan) das gleiche Ergebnis zu erzielen und die Ovaria zu aktivieren. Doch dies hatte nur teilweisen Erfolg, denn bei den verschiedenen Versuchstieren wurde zwar eine Follikelvergrößerung festgestellt, aber zur Ovulation und Gravidität kam es nicht. Beim Weib wies das Ovarium nach Behandlung mit Pregnyl sogar regressive Veränderung statt einer Reifung der Follikel auf. Mit beiden Hände wurde der Befund von COLE und HART ergriffen, um auf experimentellem Wege zu untersuchen, ob dieses Hormon in seiner Wirkung näher bei dem aus der Hypophyse stehe als obengenanntes. Bereits haben mehrere Autoren (HARTMANN,

COLE, DAVIS und HUMBER) günstige Ergebnisse berichtet, namentlich mit den kleineren Laboratoriumtieren. Neueren Datums ist die Mitteilung von HARTMANN, dass es ihm gelungen sei, bei einem Hund nach der Behandlung mit obengenanntem gonadotropen Hormon eine Gravidität festzustellen.

Wir hatten vor einiger Zeit das Vorrecht, ebenso wie wir dies mit Pregnyl taten, die Wirksamkeit des unter 3 genannten Hormons, das den Handelsnamen Gestyl (Organon A. G., Oss) trägt, bei grösseren und kleineren Haustieren in verschiedenen Versuchen zu prüfen. Hierzu wurden junge und erwachsene Hunde, welche im Anöstrus sich befanden, mit genanntem Gestyl behandelt. Fast alle Injektionen wurden intramuskulär erteilt. Nur eines der jungen Tiere erhielt seine Einspritzung intravenös. Auch wurde die Wirkung dieses gonadotropen Hormons bei einer Herde Schafe, einigen Rindern und einem Schwein untersucht. Mit unsern Injektionen, sowie der eingeschlagenen Technik arbeiteten wir nach demselben Schema wie seinerzeit mit den Pregnyleinspritzungen.

Was den normalen Zyklus des Hundes, der zu den diöstrischen Tieren gehört, sowie die während dieses Zyklus gefundenen histologischen Einzelheiten angeht, so verweisen wir nach einer früheren Mitteilung, in der unsere Befunde ausführlich angegeben sind (Archiv für Gynäkologie Bd. 169).

Die eingespritzten Gestylmengen variierten zwischen 120 R. E. und 1000 R. E. Dieselben wurden praktischerweise alle mit einer oder zwei Injektionen den Versuchstieren verabreicht. Bei der ersten Gruppe Hunde wurden allein die klinischen Einzelheiten gesammelt, während bei einer andern Serie Tiere das linke Ovarium und das linke Uterushorn für die Injektion, das rechte Ovarium und das rechte Uterushorn einige Tage nach der Einspritzung entfernt wurden. Die von uns gefundenen Ergebnisse werden wir nacheinander besprechen.

#### *Gestylverabreichung bei jungen Hunden.*

Von 3 jungen Hunden im Alter von 33 Tagen wurden zwei Tiere intramuskulär, der dritte intravenös eingespritzt. Die beiden ersten Tiere erhielten 120 R. E., während dem dritten Tiere 160 R. E. verabreicht wurden. Bei keinem der Hunde wurde das geringste klinische Brunstsymptom beobachtet. Während bei einem Kontrolltier von gleicher Altersstufe ein infantiles Ovarium gefunden wurde, erhielten wir den Eindruck, dass die jungen Tiere auf das Gestyl reagiert hatten. Die primären Follikel wiesen ein leichtes Anwachsen auf. An einigen Stellen waren degenerierte Eizellen in den Follikeln vorhanden. Bei dem intravenös eingespritzten Tier fanden wir ebenfalls eine leichte Reaktion der verschiedenen primären Follikel. Das Stroma erwies sich an verschiedenen Stellen als losmaschiger, während eine Vergrößerung junger Bindegewebelemente festgestellt wurde. Im Uterus eines des oben genannten intramuskulär eingespritzten Tiere erwies

TABELLE I.

Hund No.	Alter in Jahren	Gew. in kg.	Dat. der Einspritzung	Total eingespritzte R.E. Menge	Klinischer Verlauf.	Klin. Ergebnisse.
166	4	16.5	28.7.39	100	Am 31.7.'39 leichte Schwellung der Vulva, dauert bis 9.8. Vaginalwand von 28.7.—31.7. anfänglich rosa, darauf bleich bis 9.8. Am 10.8. rosarot. Am 12.7. ist etwas gelber Ausfluss, der am 2.8. röter wird. Darnach am 4.8. heller ist. Am 9.8. ist nur wenig Libido sexualis vorhanden. Coitus nicht gestattet.	Sehr schwacher Oestrus. Libido —. Coitus —. Keine Gravidität.
119	4	12.5	5.5.39	120	7.5.'39—24.5. leichte Schwellung der Vulva. Vom 9.5.—13.5. bleiche oedematöse Vaginalwand. 10.5.—15.5. roter Ausfluss aus der Vagina, der allmählich verschwindet. 16.5.—18.5. heller, schleimiger Ausfluss. Libido sexualis positiv nach 15.5.—24.5. Coitus am 17., 20. und 22.5.'39 gestattet. Am 5.6.'39 Versuchslaparotomie. Keine Gravidität.	Vollständiges Bild eines Oestrus. Libido positiv. Coitus +. Keine Gravidität.
167	1½	15.5	28.7.39	200	Am 1.8. etwas Schwellung der Vulva, die am 3.8. deutlich wird und am 7.8. grösser wird, sodass am 9.8. geschwollene Vulva vorhanden ist. Vaginalwand anfänglich rosa, wird am 6.8. oedematös und am 9.8. bleich rosa, am 17.8. noch etwas injiziert. Der Ausfluss ist am 28.7. etwas gelb. Am 1.8. wird er blutig gelb, am 7.8. hämorrhagisch. Am 12.8. wird er wieder heller. Am 17.8. kein Ausfluss mehr. Der Libido sexualis ist vom 3.8. an für Rüde und Hündin positiv. Am 8.9., 11., 12., 13. und 16.8. wird Coitus gestattet.	Oestrus positiv. Libido positiv. Coitus + +. Keine Gravidität.
157	3	20	5.5.39	200	Cyclus nicht bekannt. Ende April starke Vulvaschwellung gehabt, Vaginalwand rot, hellroter Ausfluss. Libido sexualis positiv. Coitus einige Male gestattet. Darauf Einspritzung, Vulvaschwellung bleich bis 12.5. stark. Vaginalwand wurde 6.5.'40 bleicher, der rote Ausfluss wurde am 7.5.—10.5. stark rot gefärbt, am 12.5.'40 einige Tage schleimig, nach 16.5 kein Ausfluss mehr. Libido sexualis war am 5.—11.5.'39 stark positiv, während am 7., 8., 9, 10.5 Coitus gestattet wurde. Am 5.6.'39 Versuchslaparotomie, keine Gravidität.	Ein in Oestrus befindlicher Hund wurde klinisch aktiviert nach 200 R. E. Libido + +. Coitus + +. Keine Gravidität.
161	1½	16	5.5.39	280	Am 8.5. Schwellung Vulva, am 11.5. stärker, welche bis 22.5. bleibt. Vaginalwand am 11.5. oedematös, am 12.5. rot, darauf bleicher bis zum 21.5. Ausfluss am 8.5. schleimig, vom 11.5.—17.5. blutig, darauf schleimig bis 25.5. Libido sexualis vom 11.—21.5. von Rüde positiv, von Hündin mässig. Coitus nicht gestattet.	Beginnender Oestrus. Libido mässig. Coitus —.
161	1½	16	28.7.39	300	Vom 2.8. Schwellung Vulva, stärker bis zum 5.8., darauf zurückgehend bis zum 11.8. Am 16.8.'39 wird Schwellung wieder deutlich. Vaginalwand vom 28.7.—1.8. rot, darauf bis 6.8. blassrot, wird bleicher und bleibt bis zum 21.8. Am 1.8. ist der Ausfluss rot, der abwechselnd am 5., 6.—8. gelb ist, darauf gelbrot wird. Am 10.8. roter Ausfluss bis zum 21.8. Libido sexualis ist von Rüde vom 1.—7.8. positiv, auch für Hündin. Am 17., 19. und 21.8. für beide Geschlechter positiv. Nur einmal am 28.8.'40 wurde Coitus gestattet. Am 25.10.'39 wurden 5 normale Junge geboren.	Oestrus positiv. Libido positiv. Coitus nicht gestattet, erst später in der 2. Hälfte. Am 25.10. fünf normale Junge.

sich das Stroma der Schleimhaut als losmaschiger als das des Kontrolltieres. Der Uterus des intravenös eingespritzten Hundes wies eine deutliche Vergrößerung auf, während der Zylinderepithelüberzug erhöht war und stellenweise Krypten aufwies. Das Stroma der Schleimhaut war losmaschig und enthielt eine gesteigerte Anzahl Drüsen, deren Epithelüberzug schön zylindrisch war. Die Zellkerne waren basal geordnet.

Aus obigen Ergebnissen glauben wir feststellen zu können, dass eine intravenöse Verabreichung von Gestyl wirksamer ist als diejenige, welche intramuskulär gegeben wird. Auch glauben wir feststellen zu dürfen, dass der primäre Follikel im Zusammenhang mit der gefundenen Veränderung im Ovarium, aber vor allem in der Schleimhaut des Uterus, auf Gestyl reagiert.

#### *Gestylverabreichung bei erwachsenen Hunden.*

Sechs Tieren, wovon einem zweimal, wurde eine Gestylmenge von 100—300 R. E. verabreicht. Wie in der 1. Tabelle angegeben wurde, wies das vier Jahre alte Tier (Hd. 166), der am 28. 7. 39 mit 100 R. E. eingespritzt worden war, nur eine leichte Schwellung der Vulva auf sowie eine 8 Tage später auftretende graue Ausscheidung aus der Vulva. Das Gesamtbild war das einer schwachen Brunst, der Libido sexualis war jedoch gegenüber einem Rüden oder der des letzteren gegenüber der Hündin negativ. Hund 119, der mit 120 R. E. eingespritzt wurde, wies dagegen klinische Symptome einer Brunst auf. Vier Tage nach der Injektion trat ein Oedem der Vulva auf, während nach 5 Tagen ein roter Ausfluss ersichtlich war, der im Laufe einiger Tage einer schleimigen Ausscheidung Platz machte. Der Libido sexualis war 10 Tage nach der Injektion positiv, während nach 12, 15 und 17 Tagen ein Coitus gestattet wurde. Gleiche Ergebnisse wiesen auch die andern Tiere auf, die sämtlich mit grösseren Mengen R. E. Gestyl behandelt wurden. Ein Hund erhielt seine Einspritzung (157) in dem Augenblick, wo er klinisch am Brunststadium vorbei war. Hier sahen wir nach einigen Tagen wieder eine vollständige Brunst mit Vulvaschwellung, oedematöser vaginaler Wand und roter Ausscheidung zurückkehren. Auch wurde 5 × ein Coitus gestattet, doch bei Versuchslaparotomie, einen Monat nach der Injektion, konnte keine Gravidität festgestellt werden. Hund 161 wurde zweimal, mit einer Zwischenzeit von wenigen Monaten, behandelt. Nach der ersten Injektion war die klinische Brunst zwar vorhanden, aber nicht in starker Masse. Der Libido war mässig, während kein Coitus stattfand. Nach vier Wochen war das ganze Bild zur Ruhe gekommen. Die zweite Einspritzung fand elf Wochen nach der ersten statt. Nach 3 Tagen begann das Tier mit einer leichten Schwellung der Vulva zu reagieren, welche am 11. 8. 39 zurückging. Die Ausscheidung war am 2. 8. stark hämorrhagisch, während der Libido sexualis vom 1. bis 7. 8. gegenüber beiden Tieren positiv war. Ein Coitus wurde jedoch nicht gestattet. Anfänglich dachten wir, dass hiermit der klinische Verlauf ein Ende nähme, doch nach einigen Tagen (16. 8.) wurde die Schwellung der Vulva wieder

TABELLE II. Tiergruppe, wo später Operation vorgenommen wurde.

Hund No.	Alter in Jahren	Gew. in kg.	Injektionsdatum	Injizierte Flüssigkeitsmenge	Klinischer Verlauf.	Klin. Ergebnisse.
163 16/5-'39 geworfen	2	13	30.6.39	200 R.E.	2.—6.7. leichte Schwellung der Vulva. Vaginalwandinjiziert vom 30.6.—5.7. Ausfluss anfänglich keiner. 1.—7. wenig helle Flüssigkeit, die 3.—7. rot wurde und bis 6.—7. blieb. Es trat kein Libido gegenüber Rüden oder Hündin auf.	Beginn Oestrus. Libido —. † 7 Tage nach der Injektion.
160 21/4-'39 geworfen	6	22	30.6.39	200 R.E.	3.—10.7.'39 geschwollene Vulva. Vaginalwand von 30.6.—8.7. injiziert. Ausfluss anfänglich schleimig. Am 2.7.—9.7. hellrot. Libido sexualis am 9. und 10.7. von Rüden und Hündin positiv. Coitus am 9. und 10. gestattet.	Oestrus +. Libido +. Coitus +. † 12 Tage nach der Injektion.
164	2	18	28.7.39	400 R.E.	Am 31.7.—3.8. leichte Schwellung der Vulva. Vaginalwand 28.7.—3.8. rosa. Kein Ausfluss, allein am 3.8. blutig. Libido am 3.8. von Rüden und Hündin positiv. Coitus nicht gestattet.	Sehr mässiger Oestrus. Libido +. † 7 Tage nach der Injektion.
165	6	21	28.7.39	400 R.E.	Am 31.7. leichte Schwellung, die am 2.8. mässig war und blieb bis 7.8. Vaginalwand rosa gefärbt, wurde am 31.7.—7.8. bleich. Kein Ausfluss bis 3.8., darauf 4.—7.8. blutiger Ausfluss. Libido sexualis von Rüden und Hündin vom 3.8.—7.8. positiv. Coitus am 5. und 6.8.'39 positiv.	Oestrus positiv. Libido +. Coitus +. † 12 Tage nach der Injektion.
119 Bereits im Mei eingespritzt vor klinischer Beobachtung	4	125	4.8.39	600 R.E.	9.8. leichte Vulvaschwellung. Vaginalwand 5.8.—8.8. bleich, am 9.8. rosa Ausfluss. Ausfluss 9.8. allein leicht blutig, vorher kein Ausfluss. Libido negativ. Coitus nicht gestattet.	Oestrus mässig. Libido —. Coitus —. † 12 Tage nach der Injektion.
162	2½	9	4.8.39	600 R.E.	8.8. leichte Schwellung, die bis 12.8. stets deutlicher wird. Vaginalwand rosa. Am 11.8. bleich rosa bis 15.8. Anfänglich kein Ausfluss. Am 9.8. leicht blutig, hält an bis zum 13.8. und nimmt ab. Libido von Rüden und Hündin zweifelhaft vom 9.—13.8. Coitus negativ.	Oestrus positiv. Libido —. Coitus —. † 12 Tage nach der Injektion.
181	2	13	12.8.39	1000 R.E.	17.8. deutliche Schwellung. Vaginalwand anfänglich rosa, darauf am 16.8. bleich. Ausfluss 15.8. nur mässig und hell. Libido sexualis von Rüden und Hündin negativ. Coitus negativ.	Oestrus sehr schwach Libido —. Coitus —. † 7 Tage nach der Injektion.

deutlicher und auch die Ausscheidung wurde, nachdem sie einige Tage gelb, klar und gelbrot gewesen war, wieder deutlich hämorrhagisch. Am 21. 8. 39 wurde ein Coitus gestattet und am 5. 10. 39 wurden 5 normale Junge geboren. Eine etwaige Gestylwirkung halten wir nicht für unwahrscheinlich, weil vor der zweiten Injektion das Tier klinisch sich im Anoestrus befand.

Zusammenfassend gelangen wir zu der Schlussfolgerung, dass das Gestyl bei klinisch im Anoestrus befindlichen Hunden eine entschiedene Wirkung hat. Bei kleinerer Dosis war die Reaktion schwach, bei höherer Dosis wiesen die Tiere eine deutliche Brunst auf, während bei einzelnen Hunden der Libido sexualis positiv war und der Coitus gestattet wurde. In einem Fall glauben wir das Ovarium aktiviert zu haben, sodass nach einem Monat eine Gravidität auftrat. Das Tier warf 5 normale Junge.

Bei einer zweiten Gruppe von Tieren, die ebenso wie die vorigen Hunde sich im Anoestrus befanden, wurde einige Zeit vor der Einspritzung per Laparotomie das L. Uterushorn sowie das L. Ovarium entfernt. Die Daten der Injektionen sind auf den verschiedenen Tabellen II, III und IV angegeben. Wenn wir die klinischen Erscheinungen jener Tiere, die sämtlich 7 oder 12 Tage nach der Injektion getötet wurden, untersuchen, so fällt uns auf, dass bei einem (Hd. 181. Tab. II) der mit 1000 R. E. eingespritzten Tiere so wenige klinische Brunstsymptome ersichtlich sind. Zwar trat eine Schwellung der Vulva mit ihrer Verfärbung auf, doch eine hämorrhagische Ausscheidung, womit normaliter die Brunst verknüpft ist, unterblieb. Bei den andern Tieren traten die Brunsterscheinungen in wechselnder Stärke auf. Bei drei Hunden war der Libido sexualis positiv, zwei dieser Tiere gestatteten den Coitus. Ob die weniger starken Reaktionen auf die Tatsache zurückzuführen sind, dass die Tiere bereits nach 7—12 Tagen nach der Injektion getötet wurden, wissen wir nicht. Es ist nicht unmöglich, dass solches der Fall gewesen ist.

#### *Veränderungen in den Ovaria.*

Betrachten wir nun die Reaktionen des Gestyl auf die Ovaria jener Tiere, so sehen wir, wie solches in Tabelle III angegeben ist, dass die Gewichtsunterschiede jener Organe deutlich ersichtlich sind. Bei einigen Tieren war der Unterschied weniger deutlich, doch bei der Mehrzahl der Tiere variiert die Gewichtssteigerung 75 %—350 % ihres ursprünglichen Gewichtes. Wohl fällt auf, dass bei der Injektion, wobei bis 400 R. E. eingespritzt wurden, die Gewichtssteigerungen deutlicher waren als bei den Tieren, welche mit einer höheren Dosis behandelt wurden.

Das makroskopische Bild wies bei drei Hunden (163, 160 und 165) neben einer starken Vergrößerung des Ovariums, deutliches Vorhandensein vergrößerter Follikel auf. Beim ersten Tier schienen diese blau durch, doch erwiesen sich nicht als gearbten. Bei Hund 165 wurde neben mittelgrossen Follikeln einzelne geplatze Follikel gefunden, worin makros-

TABELLE III. Ovariae der Tiergruppe, von der die klinischen Einzelheiten in II stehen.

Hund No.	Alter in Jahren	Gew. in kg.	Total eingespritzte Menge.	Gewicht des Ovar. vor Injektion	Gewicht des Ovar. nach Injektion.	Makroskopisch.	
						Vor Einspritzung l. und r. Ovar.	Nach Einspritzung r. Ovar.
163 16.5.'39	2 geworfen.	13	200 R. E. 30.6.'39.  Getötet 7 Tage nach Injektion.	0.5 g	1.3 g + 160 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	Linkes Ovar. 2 Corpora lutea. Re. Ovar. 3 Corpora lutea.	Reste Corpora lutea blau durchschimmernd. Keine Ovulation.
160 25.5.'39	6 geworfen.	22	200 R. E. 30.6.'39.  Getöt. 12 Tage nach Injektion.	0.6 g	2.1 g + 350 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	1 altes Corpus luteum.	Ovarien viel grösser. Follikel.
164	2	18	400 R. E. 28.7.'39.  Getötet 7 Tage nach Injektion.	0.8 g	1.3 g ± 75 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	3 Corpora lutea.	Keine reifen Follikel.
165	6	21	400 R. E. 28.7.'39.  Getötet 7 Tage nach Injektion.	0.9 g	2.75 g ± 300 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	5 Corpora lutea.	Stark vergrösserte Ovarien. Mittlere Follikel (Eindrückung). Corpus luteumgewebe scheint anwesend.
119	4	12.5	600 R. E. 4.8.'39.  Getötet 7 Tage nach Injektion.	0.5 g	0.651 g ± 30 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	3 kleine Corpora lutea.	Einzelne kleine Corpora lutea.
162	2½	9	600 R. E. 4.8.'39.  Getöt. 12 Tage nach Injektion.	0.650 g	0.710 g ± 9 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	Einzelne kleine Corpora lutea.	
181	2	13	1000 R. E. 12.8.'39.  Getöt. 12 Tage nach Injektion.	0.550 g	1 g ± 90 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	Keine deutliche Follikel.	Keine deutliche Follikel. Einzelne Corpora lutea. Ovar erweist sich als unverändert.

Mikroskopisch.		Ergebnisse.
Vor der Einspritzung.	Nach der Einspritzung.	
Primär-, Sekundär- und kleine Tertiärfollikel, einige mit degenerierter Eizelle. Corpus luteum in beginnender Degeneration.	Primärfollikel grösser als im Ovarium vor der Injektion, Sekundär- und kleine Tertiärfollikel atretisch. Tertiärfollikel sind deutlich vergrössert. Granulosazellenschicht verdickt. Zellen von zylindrischer Form. Theca interna wenig Reaktion. Polynucleäre Leukocyten sind ausgetreten. In einzelnen Follikeln Granulosazellenschicht abgestossen. Corpora lutea sind in Degeneration. Keine Abweichungen in Stroma ovarii.	Leichte Reaktion der Primärfollikel. Tertiärfollikel stark gewachsen
Primär- und Sekundärfollikel. Tertiärfollikel, wovon viele atretisch. Einzelne degenerierte Corpora lutea.	Primärfollikel haben auch hier reagiert. Sekundärfollikel sind grossenteils atretisch. Tertiärfollikel beherrschen das Bild, sind stark vergrössert. Granulosazellenschicht verdickt, mit Ausstülpungen an verschiedenen Stellen, wo die Zellen von zylindrischer Form sind, geordnet auf Slavianskyschem Membran. Theca interna blutreich. Ab und zu Wucherung.	Tertiärfollikel reagieren stark, Sekundärfollikel atretisch. Auch hier Reaktion der Primärfollikel.
3 grosse Corpora lutea nehmen grössten Teil des Ovarium ein. Bindegewebeentwachsung hat bereits stattgefunden. Unter Oberfläche Primärfollikel. Tiefer die Tertiärfollikel. Praktisch alle atretisch. Fehlen granulosa, degenerierte Eizellen. Viel Bindegewebe im Stroma.	Überwiegend Tertiärfollikel, wenige Primärfollikel, die etwas grösser geworden sind. Sekundärfollikel weisen Atresie auf. Tertiärfollikel deutlich gewachsen. Die Granulosazellenschicht weist auch hier zylindrisch geordnete Zellen mit der Basis auf Slavianskyschem Membran auf. Theca besteht aus jungen Zellen. Gefässe gut gefüllt. An verschiedenen Stellen Austreten polynucleärer Leukocyten.	Tertiärfollikel reagieren stark. Sekundärfollikel atretisch. Reaktion der Primärfollikel.
5 Corpora lutea in jungen Stadien. Beginnendes Einwachsen von Bindegewebe. Zellen in Degeneration. Sekundär- und Tertiärfollikel in Atresie. Hierin degenerierte Eizellen. Stroma ovarii mit Degeneration der Gefässwand.	Heftige Reaktion der Tertiärfollikel. Verschiedene Follikel weisen Verdickung der Granulosazellenschicht auf; einige Zellen zylindrisch geordnet. In andern Follikeln losmaschiges Anwachsen und baumförmige Ausstülpung. In einzelnen Follikeln hat die Bildung von Luteinzellen stattgefunden. Diese Zellen weisen grosse Ähnlichkeit mit den normalen Luteinzellen auf. Die älteren Corpora lutea sind zurückgegangen.	Tertiärfollikel reagierten stark. Sekundärfollikel atretisch.
Ovarien in Ruhe. Zahlreiche Primär- und kleine Sekundärfollikel. Ein einziger kleiner Tertiärfollikel. Altes Corpus luteum.	Einzelne ältere Corpora lutea. Es gibt wenige Primärfollikel. Sekundärfollikel sind überwiegend atretisch. Einige mit degenerierten Eizellen. Tertiärfollikel weisen eine Verdickung der Granulosazellenschicht auf.	Wenig Reaktion auf die Gestylinfektion.
Ovarium in Ruhe, wenige Primärfollikel. Sekundärfollikel in Atresie. Einzelne Corpora lutea.	Überwiegendes Wachstum der Tertiärfollikel. In verschiedenen Lumina zylindrisch geordnete Granulosazellen. An einigen Stellen sind die Granulosazellen einzelne Schichten dick. In einigen Tertiärfollikeln fehlt die ganze Granulosazellenschicht, während bei einzelnen degenerierte Eizellen vorhanden sind.	Reaktion vor allem auf die Tertiärfollikel.
Einzelne Corpora lutea mit Bindegewebelementen durchwachsen. Primär- und Sekundärfollikel. Kleine Tertiärfollikel. Letztere beide überwiegend atretisch.	4 sehr junge Corpora lutea, worin junge Elemente in Teilung sich befinden. Man erhält hier den Eindruck, dass die Kerne jünger sind. Tertiärfollikel sind atretisch; einzelne Sekundärfollikel.	Reaktion auf die Corpora lutea.

kopisches, Corpus luteumartiges Gewebe vorhanden war. Ob dieses Platzen infolge der Gestylbehandlung stattfand oder ob dasselbe auf operatives Eingreifen zurückzuführen ist, können wir nicht mit Sicherheit sagen. Das Vorhandensein des Gewebes, das normalem Corpus luteum ähnlich sah, kann eine vor der Operation aufgetretene Ovulation vermuten lassen. Wie wir bereits bei der Gewichtszunahme sagten, weisen die Ovaria der Tiere, die mit grösseren Mengen Gestyl behandelt worden sind, makroskopisch viel weniger deutliche Unterschiede auf als die Tiere, bei denen 200—400 R. E. eingespritzt wurden.

Betreffs des mikroskopischen Bildes der Ovaria vor der Operation sei erwähnt, dass in 4 Fällen das Ovarium sich im völligen Ruhestadium befand, während bei drei Tieren Corpora lutea jungen Alters gefunden wurden. Die primären und sekundären Follikel befanden sich auch hier in einem Ruhestadium, während die tertiären Follikel eine Atresie aufwiesen und einige eine degenerierte Eizelle enthielten.

Nach der Behandlung mit 200 R. E. Gestyl waren bereits schöne Veränderungen ersichtlich. Beim Studium der mikroskopischen Präparate war die Vergrößerung der tertiären Follikel deutlich. Die Granulosazellenschicht war in vielen Follikeln verdickt, während die Granulosazellen zylindrisch auf der Basalmembran geordnet waren. Bei dem mit 400 R. E. behandelten Hund wies die Granulosazellenschicht ebenfalls eine deutliche Verdickung auf. Hier wurden in den Follikeln ein losmaschiges Anwachsen mit baumartigen Ausstülpungen, welche wir früher bei Pregnylinjektionen ebenfalls beschrieben, angetroffen. In den Ovaria der Tiere, welche mit einer grösseren Dosis Gestyl behandelt wurden, sagen wir gleiche Bilder, wie oben erwähnt, nämlich Follikel mit einer verdickten Granulosa, die manchmal eigenartig gewuchert war neben Follikeln, wo eine Granulosazellenschicht völlig fehlte.

Was die Reaktion der Theca angeht, so können wir mitteilen, dass bei 200 R. E. Gestyl in der Theca interna geringe Reaktion angetroffen wurde, allein wurde da und dort extravasal gelegene polynucleäre Leukocyten angetroffen.

Beim zweiten Hund (160), der 200 R. E. erhielt, wurde eine grössere Blutfülle der Theca interna beobachtet, während dort jüngere Bindegewebszellen angetroffen wurden. Dies war noch mehr der Fall mit der Theca des Hundes 164, der mit 400 R. E. Gestyl behandelt worden war. Hier bestand die Theca interna aus jungen Bindegewebszellen, während stark gefüllte Gefässe vorhanden waren und einzelne Stellen polynucleärer Leukocyten extravasal angetroffen wurden. Eine noch schönere Reaktion wies der bereits oben erwähnte Hund 165 auf, der neben Follikeln mit „baumartigen“ Ausstülpungen auch Follikel zeigte, worin Bildung von Luteinzellen stattgefunden hatte. Ein ganz anderes Bild zeigte Hund 181. Dieses Tier, das mit 1000 R. E. eingespritzt worden war, wies im Ovarium, das 4 Tage vor der Injektion weggenommen worden war, einzelne jüngere Corpora lutea auf. Die Corpora lutea des r. Ovariums,

das 7 Tage nach der Injektion untersucht wurde, enthielten viele junge Zellen, welche sich in Teilung befanden. In diesem Ovarium bestand ein Gegensatz zu dem, was wir bei andern fanden, kein Anwachsen der Tertiärfollikel. Die vorhandenen Follikel waren klein und befanden sich alle in Atresie. Es hat hier offenbar mit der grossen Menge eingespritzten Gestyls eine Veränderung im Corpus luteum stattgefunden, während dies bei andern Tieren, wie bei Hund 165, nicht der Fall war. Denn dieser war mit 400 R. E. behandelt und hier wurden neben heftigen Reaktionen auf die Tertiärfollikel einzelne mit Corpus luteumartigen Zellen gefunden. Auf Grund dieser Erfahrungen glauben wir, dass diese grosse Gestyldosis unmittelbar auf das junge, eben in Degeneration befindliche Corpus luteum eingewirkt hat.

Was die sekundären Follikel angeht, so genügt es zu sagen, dass diese überwiegend atretisch angetroffen wurden, wovon einige eine Eizelle einschlossen. Die Primärfollikel wiesen in einzelnen Praeparaten eine leichte Reaktion auf, namentlich bei geringer Gestyldosis (200 R. E.) sahen wir grössere Reaktion seitens der Primärfollikel. Bei grösserer Dosis wurde jedoch nicht die geringste Vergrösserung derselben beobachtet.

Fassen wir alles zusammen, so kommen wir zu der Schlussfolgerung, dass das Gestyl bei einmaliger intramuskulärer Injektion, eine deutliche Reaktion im Ovarium ergibt. Die Wirkung geschieht vor allem auf die Tertiärfollikel, von denen fast alle atretisch waren, während die sekundären stets atretisch waren. Bei kleinerer Dosis wurde mehr von der Wirkung beobachtet als bei der Einspritzung von grösseren Mengen zugleich. Die Primärfollikel wies bei niedriger Dosis ein leichtes Anwachsen auf. Bei einem der Tiere, das mit 1000 R. E. eingespritzt worden war, wurden Corpora lutea angetroffen, deren Zellkerne sich deutlich in Teilung befanden und wovon man den Eindruck erhielt, dass hier eine Wirkung auf die Corpus luteumzellen stattgefunden hatte. Die Tertiärfollikel waren in diesem Ovarium nicht gewachsen und befanden sich sämtlich in Atresie.

#### *Veränderungen in den Uterus.*

Nachdem wir nun die Wirkung des Gestyls auf das Ovarium des Hundes in grossen Linien untersucht haben, wollen wir weiterhin die Veränderungen einmal näher betrachten, die im Uterus vor sich gegangen sind. In Tabelle IV sind die verschiedenen Einzelheiten angegeben. Die Uterusschleimhaut zeigte vor den Injektionen bei Hd. 163, der am 16. 5. 39 Junge geworfen hatte, ein Bild einer Schleimhaut im Verfall. Grosse Konglomerate Zellen waren im Uteruslumen abgestossen, während in der Tiefe ein dichtes Stroma vorhanden war, das keine Zeichen irgendwelcher Aktivität aufwies. Nach der Injektion von 200 R. E., die, wie wir oben bei der Besprechung der Veränderungen im Ovarium bemerkten, ein deutlichsein der Follikel hervorrief, erwies sich die Epithelbekleidung der Uterusschleimhaut an verschiedenen Stellen als deutlich zylindrisch geworden zu sein. Das Stroma war losmaschiger, während die hierin vorhandenen Drüsenröhren ein weiteres Volumen aufwiesen. Die Wandauskleidung bestand aus schönem Zylinderepithel. Einige Drüsen waren gestreckt oder sägeförmig. Wir sahen hier eine im Rückgang befindliche Schleimhaut

wieder in eine Schleimhaut im Proliferationsstadium sich verändern. Auch bei den Hunden 160, 164, 165 und 162 war die Reaktion deutlich ersichtlich. Die Uterusschleimhaut befand sich hier ebenfalls in deutlichem Proliferationsstadium. Neben schönem Zylinderepithel mit Kryptenbildung wurde ein losmaschiges Stroma gefunden, das viele junge Bindegewebelemente enthielt. In diesem Stroma wurde eine Vermehrung von Drüsen gefunden, deren Lumina mit schönem Zylinderepithel bekleidet waren und worin Eiweissubstanzen angetroffen wurden. Doch war in keinem der Praeparate eine Spur von einer Sekretionsphase zu entdecken. Bei Hund 119 wurden im Lumen des Uterus cystös geschwollene Drüsenröhren angetroffen. Bei Hund 181, welcher mit 1000 R. E. Gestyl behandelt worden war und bei dem im Ovarium überhaupt kein Anwachsen der Tertiärfollikel ersichtlich war, sondern eine Veränderung im Corpus luteum, sahen wir, dass die Uterusschleimhaut in Proliferation sich befand mit stellenweise subepithelialen Blutungen. Eine deutliche Erklärung für die eigenartige Reaktion im Ovarium, während im Uterus sich ein Proliferationsstadium entwickelte, können wir nicht geben.

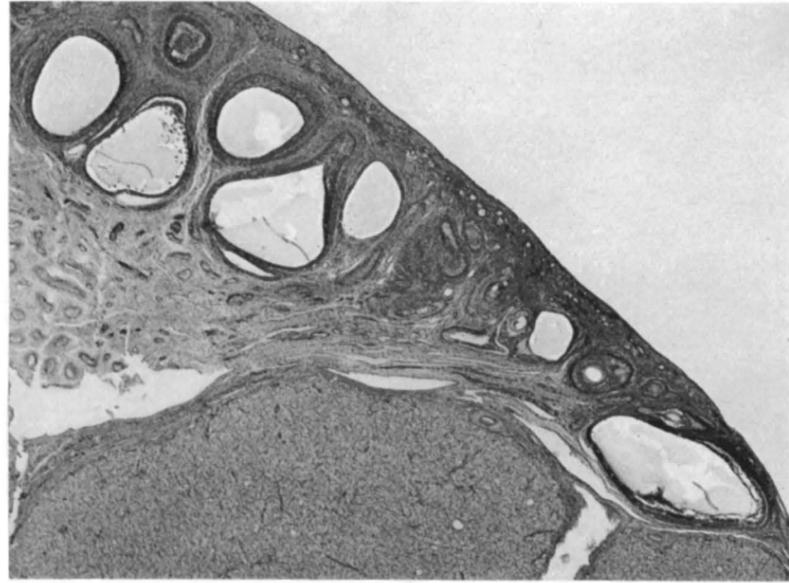
Schliesslich wurde bei einem Hund (183), der am 19. 12. 39, 400 R. E. Gestyl erhielt, und deutliche klinische Symptome, wie Läufigkeit, rote Ausscheidung und Libido sexualis aufwies, 11 Tage nach der Einspritzung des 1. Ovarium und das 1. Uterushorn entfernt. Das Ovarium wies bei der Operation vier vergrösserte Follikel auf, die mikroskopisch mit den bereits beschriebenen Bildern übereinstimmten. Vor allem ein Anwachsen der Tertiärfollikel bestand, die sämtlich eine verdickte Granulosazellenschicht enthielten. Diese Granulosazellen standen auch hier zylindrisch auf der Basalmembran geordnet. Die Uterusschleimhaut wies ein deutliches Bild des Proliferationsstadiums auf mit stellenweise subepithelialen Blutungen. 22 Tage nach der Injektion wurde das r. Ovarium und das r. Uterushorn entfernt. Das Ovarium enthielt hier viele Corpora lutea. Hierin waren unregelmässig geordnete Zellen vorhanden, deren Konturen vag waren. Die Form der Zellen war meist rund bis ovalrund und sie enthielten Kerne, von denen verschiedene sich in Teilung befanden. An mehreren Stellen wurden junge Bindegewebelemente angetroffen. In den Corpora lutea sahen wir das früher bei normalen Corpora lutea beschriebene myxoematöse Gewebe auftreten. Die innere Grenze nach dem Follikellumen hin wurde durch die Reste der Basalmembrane gebildet. Von Granulosazellen war im übrigen Teil des Lumens nichts zu sehen. Die Gefässversorgung dieser jungen Corpora lutea war sehr gut im Gegensatz zu dem, was wir nach den Einspritzungen von Pregnyl entstehen sahen. Einer der Follikel des Ovariums war cystös degeneriert, doch die darum hin laufende Thecazellenschicht wies ebenfalls deutliche Reaktion auf. Die Uterusschleimhaut erwies sich 22 Tage nach der Injektion noch als sehr gut entwickelt. Die Epithelbekleidung war hoch, während deutliche Cryptenbildung vorhanden war. Im Stroma mit seinen vielen jungen Zellen sind die Drüsen leicht

TABELLE IV.

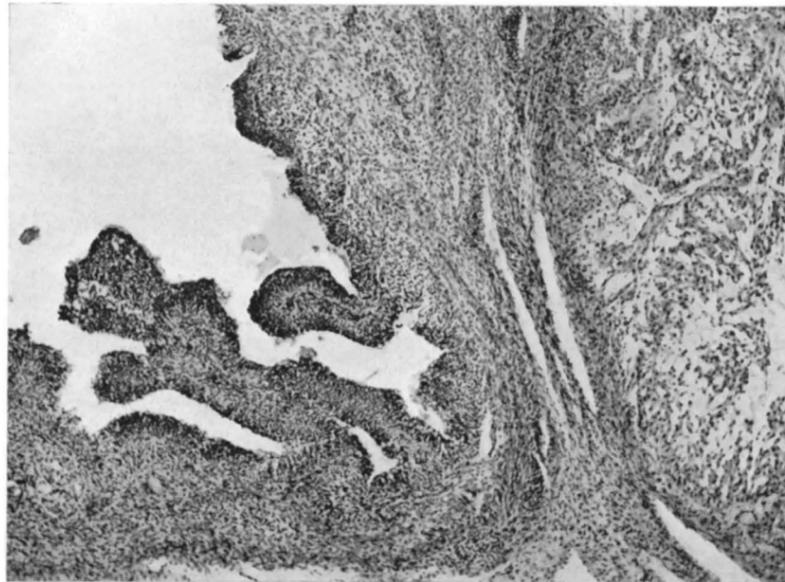
Hund No.	Alter in Jahren	Gew. in kg	Datum der Injektion	Eingespritzte Menge	Klinischer Verlauf	Uterus vor der Einspritzung	Uterus nach der Einspritzung	Ergebnis
163 16.5.'39.	2	13	30.6.'39. Getötet 7 Tage nach Injekt.	200 R.E.	Beginnender Oestrus.	Uteruslumen gefüllt mit Konglomeraten degenerierter Zellen inmitten fibrinartiger Substrate. In Tiefe Stromareste von Drüsenröhren mit niedriger Epithelschicht. Stroma dicht, einige Stellen Pigment. Viele polynucleäre Leukocyten und Lymphocyten.	Konglomerate von fibrinartiger Substanz. Rest des Lumens weist Kryptenbildung auf. Lumen bedeckt mit Zylinderepithel. Im Stroma Drüsenröhren, die erweitert sind, bekleidet mit Zylinderepithel. Einige Drüsen sägeförmig oder gestreckt. Kleinzellige Infiltrate im Stroma.	Schleimhaut wird aufgebaut wie im Oestrus. Beginnendes Proliferationsstadium.
160	6	22	10.6.'39. Getötet 12 Tage nach Injekt.	200 R.E.	Oestrus +. Libido +. Coitus +.	Schleimhaut im Rückgang, niedrig, Stroma dicht. Drüsenröhren wenig entwickelt. Epithel der Drüsenröhren niedrig. Im Stroma Pigmentaufhäufungen und Herde von polynucleären Leukocyten und Lymphocyten.	Schleimhaut verdickt. Schleimhaut grösstenteils bedeckt mit Zylinderepithel mit basal gelegenen Kernen. Im losmaschigen Stroma viele junge Bindegewebszellen. Mässige Anzahl Drüsen. Epithelbekleidung ist zylindrisch, mit basal gelegenen Kernen. Lumina leicht erweitert.	Deutliche Reaktion auf die Schleimhaut. Proliferationsstadium.
164	2	18	28.7.'39. Getötet 7 Tage nach Injekt.	400 R.E.	Mässiger Oestrus. Libido +.	Weites Uteruslumen. Zylindrisches Epithel. Viele Krypten. Stroma enthält enge Drüsenröhren. Stroma mit alten Bindegewebszellen, ist oedematös. Gefässe gefüllt.	Schleimhaut verdickt. Uteruslumen weit. Kryptenbildung deutlich. Drüsen wenig zugenommen. Lumina weiter, gefüllt mit Eiweissubstanzen. Stroma losmaschig, junge Bindegewebszellen.	Reaktion der Schleimhaut anwesend. Proliferationsstadium.
165	4	21	28.7.'39. Getötet 12 Tage nach Injekt.	400 R.E.	Oestrus +. Libido +. Coitus +.	Lumen mit niedriger Schleimhaut. Wenig Krypten. Stroma dicht mit vielen kleinen Röhren. An einzelnen Stellen Pigmentaufhäufung im wenig entwickelten Stroma.	Schleimhaut verdickt. Epithel zylindrisch. Kryptenförmig. Vermehrung von Drüsen. Einige sägeförmig. Drüsenröhren mit Zylinderepithel. Lumina gefüllt mit Eiweissubstanz. Stroma voll junger Zellen. Im Stroma polynucleäre Leukocyten und Lymphocyten. Phagocytose von Pigment.	Reaktion der Schleimhaut deutlich. Proliferationsstadium.
119	4	12.5	4.8.'39. Getötet 7 Tage nach Injekt.	600 R.E.	Oestrus mässig. Libido —. Coitus —.	Weites Lumen mit niedriger Schleimhaut. Epithel zylindrisch. Stroma mit alten Bindegewebszellen. Drüsen in mässiger Zahl anwesend. Epithel der Drüsen abgeplattet. Im Lumen und an verschiedenen Stellen Schleimhaut aus losmaschiger Struktur. Protoplasma schlecht färbbar.	Uteruslumen sehr weit. Schleimhaut ist zu schmaler Schicht reduziert. Die Ausstülpungen sind deutlicher. Geschwollene Drüsenröhren sind hierbei anwesend. Im Lumen eiweissartige Substanzen.	Reaktion sehr gering. Ahnelt cystöser Entartung der Schleimhaut.
162	2½	9	4.8.'39. Getötet 12 Tage nach Injekt.	600 R.E.	Oestrus +. Libido —. Coitus —.	Niedriges Epithel. Dichtes Stroma mit alten Bindegewebelementen. Wenige oder keine Drüsenröhren. Epithel der Drüsenröhren zylindrisch. Kerne basal gelegen. Im Stroma Pigmentaufhäufungen.	Schöne Verdickung der Schleimhaut mit Zylinderepithel. Viele Kryptenbildung. Im Stroma viele Drüsenröhren mit ziemlich weiten Lumina; ab und zu sägeförmige Drüsenröhren mit Zylinderzellen bekleidet. Stroma oedematös mit jungen Zellen. Altes Blut ist phagocytirt.	Reaktion der Schleimhaut vorhanden. Proliferationsstadium.
181	2	13	12.8.'39. Getötet 7 Tage nach Injekt.	1000 R.E.	Oestrus sehr schwach. Libido —. Coitus —.	Epithelauskleidung der Schleimhaut befindet sich in Degeneration. Im Stroma alte Fibroblasten. Viele Drüsenelemente mit Zylinderepithel bedeckt (in Degeneration). Im Stroma Blutungen.	Einzelne Kryptenbildung. Zylinderepithelbekleidung höher. Drüsen im Stroma vermehrt, mit Zylinderepithel bedeckt. Im Stroma, das oedematös ist, junge Fibroblasten. Unter der Epitheldecke des Lumens an einzelnen Stellen Blutungen.	Reaktion der Schleimhaut deutlich. Proliferationsstadium.

Die Reaktionen mit der verschiedenen Gestyldosis sind vorhanden. Überall wird Proliferationsstadium erreicht; weiter kommt jedoch die Umbildung der Schleimhaut nicht. (Nirgends Andeutung einer Sekretionsphase (kaann auch nicht am 7.—12. Tag).

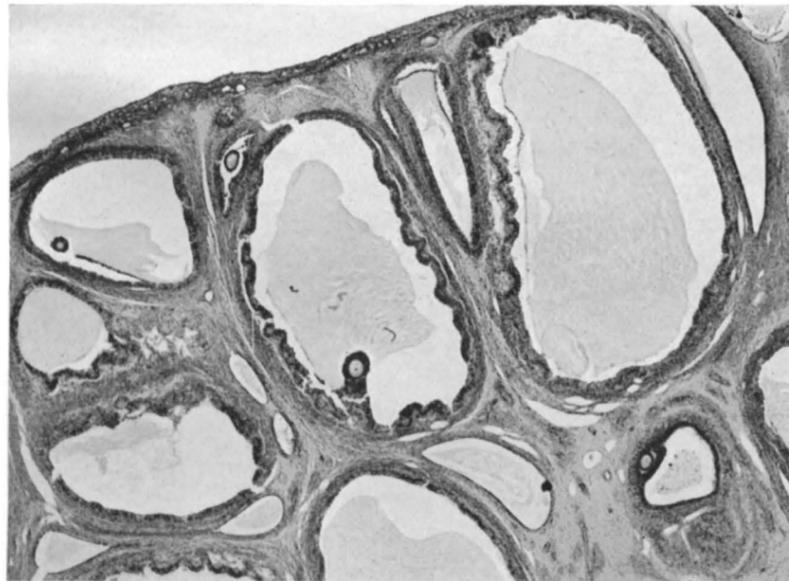
F. C. VAN DER KAAJ und L. P. H. J. DE VINK: DIE WIRKUNG DES GONADOTROPEN AUS SCHWANGEREM STUTENSERUM GEWONNENEN HORMONS BEI VERSCHIEDENEN HAUSTIEREN.



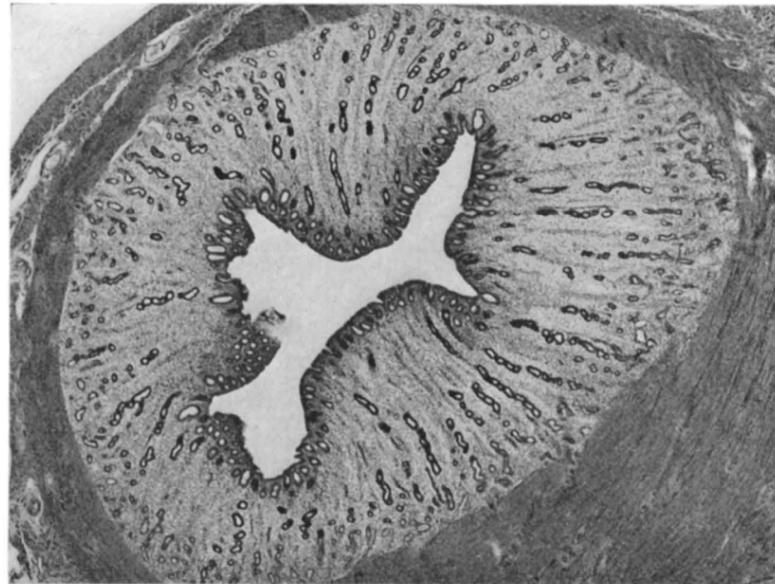
Hund 164. Ovarium vor Gestylbehandlung. 20 X.



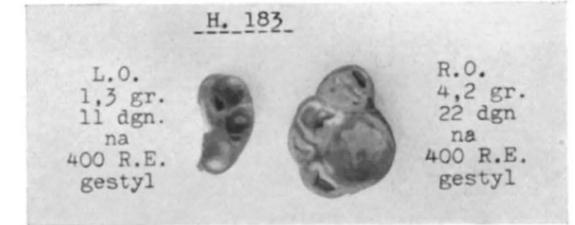
Hund 165. Ovarium nach Behandlung 400 R. E. Gestyl. 20 X.  
12 Tage nach Injektion.



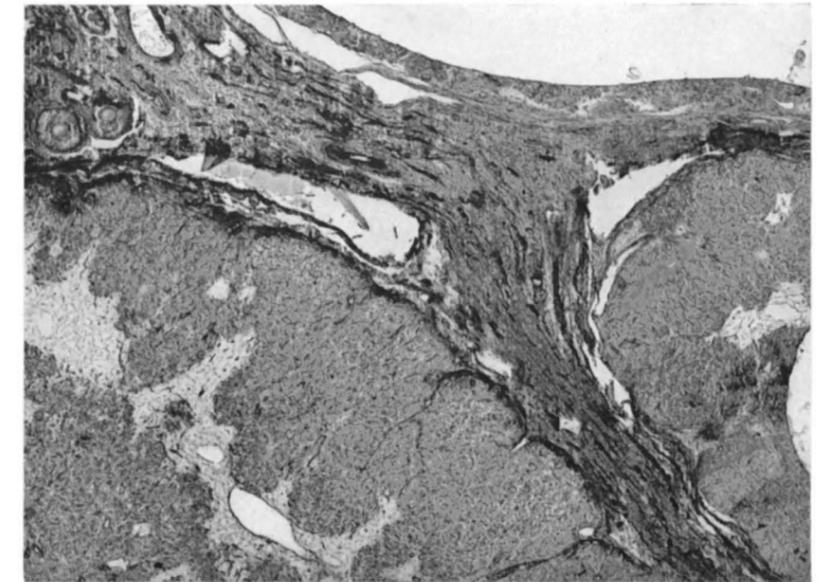
Hund 164. Ovarium nach Gestylbehandlung. 20 X.



Hund 164. Uterus nach 400 R. E. Gestyl. 20 X. 7 Tage nach Injektion.



Hund 183. Ovarium 11 und 22 Tage nach Injektion  
400 R. E. Gestyl. 20 X.



Hund 183. Ovarium 22 Tage nach Injektion 400 R. E. Gestyl. 20 X.

geschlängelt und ihre Lumina mit hohem Zylinderepithel bekleidet, dessen Kerne basal gelegen sind. Eine deutliche Sekretionsphase wurde jedoch nicht beobachtet.

Bei obengenanntem Tier sahen wir, dass eine Gestylwirkung 12—13 Tage nach der Injektion einen Einfluss entfaltete. In dieser Zeit wurde dreimal ein Coitus gestattet. 22 Tage nach der Einspritzung zeigte sich, dass eine schöne Luteinisation der Follikel entstanden war. Das Corpus luteumgewebe war, was den Bau angeht, dem normalen Corpus luteum sehr ähnlich, doch seine Funktion auf die Uterusschleimhaut war nicht dergestalt, dass hier eine Sekretionsphase entstand.

Wenn wir die Ergebnisse unserer Versuche mit Gestyl an infantilen und erwachsenen Hunden im Anoestrus zusammenfassen, so glauben wir die folgenden Schlussfolgerungen ziehen zu dürfen:

I. Bei infantilen Tieren wurde klinisch wenig beobachtet. Mikroskopisch wiesen die Ovaria, namentlich nach intravenöser Verabreichung des Gestyls ein Anwachsen der Primärfollikel auf. Auch die Uterusschleimhaut erwies sich unter dessen Einfluss als verändert.

II. Die erwachsenen Hunde reagierten alle gut auf die Gestylinjektionen. Klinisch zeigten die Tiere die Symptome der Brunst. In einigen Fällen trat einen Monat nach der Injektion eine Gravidität auf, welche wir unserer Meinung nach dem durch Gestyl auf das Ovarium ausgeübten Reiz zuschreiben dürfen, das im Ruhestadium sich befand und dadurch in Funktion trat und blieb.

III. Bei einer anderen Gruppe Hunde, bei denen wir die Veränderungen in den Ovaria und im Uterus untersuchten, sahen wir, dass die grösste Wirkung bei den Tertiärfollikeln zu Tage trat. Reifung der Tertiärfollikel trat nicht auf. Viele Follikel nahmen an Grösse zu, aber alle wiesen mehr oder weniger Erscheinungen von Atresion und Degeneration auf. Die sekundären Follikel waren sämtlich atretisch. Die Primärfollikel wiesen bei der Einspritzung einer niedrigen Dosis ein leichtes Anwachsen auf.

IV. Durch die Injektion von 1000 R. E. sahen wir in einzelnen Corpora lutea eine Verjüngung der Zellen entstehen, während ferner alle andern Follikel atretisch waren.

V. Der Uterus wies bei allen Tieren ein Proliferationsstadium der Schleimhaut auf. Deutliche subepitheliale Blutungen wurden nur einmal beobachtet und zwar dort, wo eine hohe Gestyldosis verabreicht worden war. Wohl wurden sämtliche Tiere 7—12 Tage nach der Injektion getötet, sodass es möglich war, dass ebengenannte Blutungen später auftraten.

VI. Bei einem Tier wurde 12 Tage nach der Injektion die erste Operation vorgenommen, während 22 Tage nach der Einspritzung die zweite folgte. Hier sahen wir in den bei dem zweiten Eingriff erhaltenen Ovaria schöne Corpora lutea, die im Bau den normalen Corpora lutea glichen. Die Uterusschleimhaut konnte jedoch den Veränderungen, welche in den Ovaria eingetreten waren, nicht folgen. Ein Sekretionsstadium wurde nicht erreicht.