

Ich habe diesen Auszug in einer medizinischen Wochenschrift gebracht, um die Aufmerksamkeit auf den verbesserten Nährboden zu lenken, da das Kulturverfahren des Tuberkelbacillus nicht nur in bakteriologischen Instituten, sondern jetzt auch überall in Kliniken, Heilstätten und Sanatorien zur Diagnosestellung ausgeführt wird, wohin bakteriologische Fachblätter wohl nur selten kommen.

## EIN BEITRAG ZUR FRAGE DER HORMONALEN STERILISIERUNG.

Antihormonale Sterilisierung weiblicher und männlicher Tiere.

Von

Privatdozent Dr. H. O. NEUMANN.

Aus der Universitäts-Frauenklinik Marburg a. Lahn  
(Direktor: Geheimer Med.-Rat Prof. Dr. E. KEHRER).

Das Problem der temporären Sterilisierung ist seit den Arbeiten von HABERLANDT, BONDI-NEURATH, FELLNER, NAESLUND, KNAUS, PAPANICOLAOU, KENNEDY, BIEDL, MAHNER, REIPRICH u. a. in andere Bahnen gelenkt worden. Neben der rein wissenschaftlichen Fragestellung hat dieses Problem auch für den Arzt an Bedeutung gewonnen. Es war eine bittere Zeitnotwendigkeit, daß L. FRAENKEL auf dem letzten Gynäkologenkongreß — Frankfurt 1931 — ein umfassendes Referat hielt über „Sterilisierung und Konzeptionsverhütung“. In seinem Vorwort sagte er u. a.: „Daß einzelne Schwangerschaft zu vermeiden versuchen, ist schon immer der Fall gewesen und erscheint verständlich; das ist ihre eigene Angelegenheit. Daß aber die Lebensbedingungen eines ganzen Volkes so liegen, daß ein theoretisch und praktisch gleichmäßig anzuerkennender Schutz gegen zu starke Fortpflanzung mit allen Mitteln der Wissenschaft eifrig gesucht werden muß, das ist tief bedauerlich.“

Mit Umgehung der rein operativen Sterilisierung und der Unfruchtbarmachung durch Strahleneinwirkung versuchten die vorgenannten Autoren auf hormonalem Wege ein zeitliches Sistieren der Empfängnisfähigkeit im Tierexperiment zu erzielen. Der Weg, den sie einschlugen, war die hyperhormonale Sterilisierung, d. h. eine temporäre Sterilisation durch Einführung großer Mengen von weiblichen Sexualhormonen. Andere Autoren haben versucht, auf antihormonalem Wege dasselbe Ziel zu erreichen.

Wir selbst begannen mit unseren Experimenten im Frühjahr 1926, nachdem wir in einem Falle von Entweiblichung, Vermännlichung und Wiederverweiblichung als Ursache dieser Veränderungen ein *Adenoma tubulare testiculare in einer Zwitterdrüse* entdeckt hatten.

Bereits KNUD SAND, STEINACH, MOORE, LIPSCHÜTZ und seine Mitarbeiter haben sich mit dem Problem der künstlichen Zwitterbildung befaßt. Teils wurde eine intratestikuläre und teils eine intrarenale Ovarialtransplantation durchgeführt. Auch versuchte man mit Implantation von Ovarien und Hoden auf kastrierte Tiere ein künstliches hermaphroditisches Tier zu erzeugen. Die Resultate waren keineswegs gleichartig. Sterilisierungsversuche wurden von diesen Autoren nicht durchgeführt.

### I. Antihormonale Sterilisierung weiblicher Tiere.

SAVINI und SAVINI-CASTANO (1911) erzielten mit Extrakten aus Hoden und Nebenhoden bei Kaninchen und Meerschweinchen eine Sterilisierung für die Dauer von 3 Monaten; bei Mäusen mißlang der Versuch.

1916 konnte VENEMA über 2 Versuche an Kaninchen berichten. Aus Hoden und Nebenhoden eines kräftigen Kaninchenbockes wurde ein Extrakt bereitet. Verf. spritzte in Abständen von 8 Tagen 4mal dieses Extrakt in die Bauchhöhle eines weiblichen Kaninchens. Das Tier blieb  $2\frac{1}{2}$  Monate steril. Ein zweiter Versuch bei einem anderen Kaninchen mit entbluteten Hoden mißlang. Später wurde dieses Tier mit frischem, nicht entblutetem Hodenextrakt behandelt. Er erzielte eine Sterilität von 3 Monaten.

MABUCHI (1924) hat weibliche Ratten mit einer Hodenemulsion in 20 Injektionen (jeden 2. Tag injiziert) behandelt. Er fand Atresie der großen Follikel, Fehlen des Follikelsprunges, Still-

stand der Corpus luteum-Bildung und Unterbrechung der Neubildung von interstitiellen Drüsen.

1925 teilte KOVACS mit, daß er weiblichen Ratten innerhalb 14 Tagen 6mal je 1 ccm frisch präpariertes Hodengewebe injiziert habe. Sofortige Deckung nach der ersten Injektion ergab keine Sterilität, aber eine um 30% größere männliche Nachkommenschaft.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden die Männchen erst 9 Tage (4 Injektionen) nach Beginn der Behandlung zugelassen. Sämtliche Tiere (5 weibliche Ratten) blieben vorerst steril. Erst 3—11 Wochen später gelang eine Befruchtung (40% größere männliche Nachkommenschaft).

Schließlich implantierte KOVACS die Testikel von reifen männlichen Ratten intraperitoneal auf weibliche Tiere. Von 10 Tieren wurden 4 trächtig. Die Zahl der Nachkommenschaft war um  $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$  herabgesetzt.

Im gleichen Jahre hat SCAGLIONE seine Untersuchungsergebnisse mitgeteilt. Erwachsenen, nicht graviden Meerschweinchen pflanzte er Hoden von erwachsenen Männchen unter die Rückenhaut. Er erzielte eine temporäre Sterilität von  $1\frac{1}{2}$ —3 Monaten. Bei wiederholten Transplantationen erreichte er eine Sterilität von  $2\frac{1}{2}$ —8 Monaten.

1928 hat nun REIPRICH seine Untersuchungen über den inkretorischen Einfluß der männlichen Geschlechtsdrüse auf Empfängnis und Schwangerschaft mitgeteilt.

Bei 4 kräftigen fruchtbaren weiblichen Kaninchen (Alter 1 bis  $1\frac{1}{2}$  Jahre) wurde in Abständen von 2 bis 4 Tagen 4mal je ein Hoden eines kräftigen männlichen Kaninchens auf die Bauchmuskulatur implantiert. Am 13., 14., 16. und 17. Tage nach der Implantation wurden die Tiere zum Bock gebracht. Während nun das schon am 13. Tage zum Männchen gesetzte Tier von diesem noch sofort mit Erfolg belegt wurde, konnte dies bei den anderen Tieren nur einige wenige Male noch in späteren Wochen, häufiger erst wieder in späteren Monaten beobachtet werden. In der Regel ließen die vorbehandelten Weibchen den Bock trotz längerer Regels gar nicht zu. Sie hatten fast ein viriles und störrisches Verhalten bekommen, versuchten oft, den dann ganz verdutzten Bock zu bespringen. Trotz der gelegentlichen Kopulation blieben die Tiere 3 Monate bis  $1\frac{1}{2}$  Jahr steril.

An den Genitalorganen fand sich häufig eine ausgesprochene Atrophie der Uterushörner, vornehmlich der Mucosa. In den Ovarien sah der Verf. eine Verminderung der Zahl und eine starke Atresie der Follikel, sowie Schädigung der Eier selbst.

*Die eigenen Untersuchungen:* In einem Vorversuch implantierten wir 10 jungen weiblichen Meerschweinchen (durchschnittlich 6 Monate alt) je einen Hoden eines ausgewachsenen kräftigen Meerschweinbockes in die Bauchhöhle und in die Bauchwandmuskulatur. Die Hoden wurden halbiert und mit der Schnittfläche angenäht zur besseren Einheilung.

Am 15., 19., 23., 27., 31., 35., 38., 42., 46. und 50. Tage nach der Operation wurde je ein Tier obduziert. Gleichzeitig wurden gleichaltrige Kontrolltiere, zum Teil Tiere vom gleichen Wurf, seziiert.

An den weiblichen Genitalorganen ließen sich makroskopisch und mikroskopisch keine Unterschiede zwischen den vorbehandelten und den nichtbehandelten Tieren nachweisen.

Die mikroskopischen Untersuchungen der transplantierten Hodenstückchen ergaben, daß bis zum 38. Tage noch Hodenstränge erkannt werden konnten.

Da nach dem Vorversuch der intramuskulären Transplantation der Vorzug gegeben werden mußte (s. auch LICHTENSTERN, KURTZAHN u. a.), habe ich in der folgenden Versuchsreihe nur diese Art der Verpflanzung vorgenommen.

Die 2. Versuchsreihe betraf geschlechtsreife weibliche weiße Mäuse. Die Hodenstücke, die von geschlechtsreifen kräftigen weißen Mäusen stammten, wurden den Weibchen in die Rückennackmuskulatur eingepflanzt.

Das Resultat ähnelte dem erhobenen Untersuchungsbefund bei Meerschweinchen. In 2 Fällen war vom Hodengewebe nach 19 Tagen nichts mehr zu sehen; in 3 Fällen fand ich noch nach 35 Tagen Hodenstränge (Gesamtzahl der untersuchten Tiere 20). 10 weiteren Tieren, denen ich in gleicher Weise je einen Hoden eingepflanzt hatte, habe ich am 10. Tage Männchen zugesetzt. 8 Tiere wurden sofort belegt und trächtig. 2 Tiere wurden erst 14 Tage später trächtig.

Nach diesen Untersuchungsergebnissen habe ich mir die Frage vorgelegt, ob nicht auf andere Weise die Hoden-

substanz eingebracht werden könnte, so daß es möglich ist, größere Mengen ohne besondere Schädigung des Tieres zu geben und evtl. die Transplantationen öfters zu wiederholen, um eine sich steigernde Wirkung zu erzielen.

Eine mir durchaus brauchbare Methode scheint mir die Injektionsmethode zu sein, die KURTZAHN vorgeschlagen hat.

Die außerordentliche Lebensfähigkeit der einzelnen Zellen eines Organs, selbst wenn das Gewebe in allerfeinste Stückchen zerschnitten wird, war mir von der Herstellung von Gewebekulturen her bekannt. Ich bin in gleicher Weise vorgegangen.

Die Hoden wurden dekapitierten weißen Mäusen sofort entnommen und mit einer feinen sterilen Schere in einer sterilen Deckelschale zerschnitten, bis ein feiner Brei übrigblieb. Dieser Brei wurde dann mit einigen Tropfen Ringer-Lösung verdünnt und sofort mit einer einfachen Rekordspritze den Weibchen subcutan und möglichst intramuskulär injiziert.

Da außerdem nach den Vorversuchen angenommen werden mußte, daß eine größere Hodenmasse notwendig ist, um einen antihormonalen Effekt zu erzielen, unter Umständen die Implantationen öfters wiederholt werden müssen, halte ich diese Injektionsimplantation für die bessere Methode.

*Versuchsserie: mit einmaliger Injektion verschieden großer Hodenmengen.*

In unseren ersten Versuchsserien prüften wir den Einfluß der Hodenwirkstoffe durch einmalige Injektion von Hodensubstanz. Da wir beliebig große Mengen verwenden konnten, begannen wir mit der Injektion eines Hodens und steigerten die zugeführte Menge bis auf 10 Hoden. (Zu den Kontrollversuchen wurden stets die gleichen Männchen benutzt wie zu dem dazugehörigen Hauptversuch.)

Mit kleinen Mengen erreichten wir nichts. Erst nach Injektion von 8–10 Hoden sahen wir als Ausdruck eines *männlichhormonalen Effektes* schwerste Beibereien zwischen Männchen und den mit Hoden behandelten Weibchen und als *antihormonalen Effekt* eine Sterilität von 23 Tieren bei einer Gesamtzahl von 30 überlebenden Versuchstieren (s. Tabelle 1).

Tabelle 1.

Versuchs-Nr.	Versuchstiere weibliche weiße Mäuse	Hodenmenge Hoden	1. Zusetzen der Männchen	Männlicher Effekt	Trächtig zur Normalzeit	Steril für 33–92 Tage	Kontrolltiere	Trächtig in 1–28 Tagen
VI.	10 (2+)	8	8. Tg. p. i.	6; 2 W+ 4 M+	2	6	8	8
VII.	10 (2+)	10	8. Tg. p. i.	4; 2 W+ 3 M+	2	6	8	8
VIIa.	10 (5+)	10	5. Tg. p. i.	8; 5 W+ 5 M+	0	5	5	5
VIIb.	10 (1+)	10	10. Tg. p. i.	2; 1 W+ 2 M+	3	6	9	9
	40+(10) 30 Überlebende			20; 10 W+ 14 M+	7	23	30	30

W+ = Weibchen wurden von Männchen totgebissen. M+ = Männchen wurden von Weibchen totgebissen.

Mit größeren Mengen erreichten wir demnach etwa bei drei Viertel aller Versuchstiere eine temporäre Sterilisierung von 1–3 Monaten.

Die Hemmung der Ovarialfunktion — bei 31 Tieren am Scheidenabstrich festgestellt — ist durchaus reversibel.

Neben der temporären Sterilisierung berichtet KOVACS über eine Abnahme der Anzahl der Jungen und über eine bedeutende Zunahme der männlichen Nachkommenschaft (Abnahme der Nachkommenschaft um  $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ ; Zunahme der männlichen Jungen um 30–40%).

Die Nachkommenschaft unserer Tiere, die längere Zeit steril geblieben waren, war an Zahl der Jungtiere etwas niedriger als in Kontrollversuchen mit denselben Männchen. Dagegen war der Geschlechtsquotient zugunsten der männlichen Jungen um etwa 34% erhöht.

Bei der kleinen Versuchszahl lassen sich aber keine bindenden Schlüsse daraus ziehen.

Versuche mit wiederholten Injektionen von Hodenbrei sowie mit käuflichen Testispräparaten an weißen Mäusen sind im größeren Umfange im Gange. Ich werde später darüber zu berichten haben.

Zur Zeit verfüge ich noch über 6 Kaninchenversuche aus der ersten Versuchsperiode.

Am 4., 9., 15. und 25. Mai 1926 habe ich 6 kräftigen weiblichen Kaninchen im Alter von 2 Jahren, die im letzten Herbst zum zweitenmal geworfen hatten, je einen Hoden in die Bauchwandmuskulatur eingepflanzt. (Die Hoden stammten von kräftigen männlichen Kaninchen, die bereits mehrere Male mit Erfolg gedeckt hatten.) Die Einheilung der Hoden erfolgte glatt. 10–14 Tage nach der letzten Implantation wurden die Tiere zum Bock gesetzt. Alle Tiere ließen die beiden kräftigen Zuchtböcke nicht zu. In den ersten 2 Wochen wurden die beiden Böcke mehrmals in der Woche zu den Tieren gebracht, ohne daß eine regelrechte Kopulation bei allen Tieren gelang. Nur ein Weibchen ließ den Bock bereits am 6. Tage zu. Nach 30 Tagen warf dieses Weibchen 7 Junge. Die übrigen 5 Tiere blieben bis zum Herbst (Oktober 1926) steril. Ende November hatten sie alle geworfen. Die Zahl der Jungen schwankte zwischen 4 und 8 Tieren; im ganzen erzielte ich 27 Jungtiere. Der Geschlechtsquotient betrug  $\frac{\text{Männchen}}{\text{Weibchen}} = \frac{15}{12}$ .

Ob es sich in unseren positiv ausgefallenen Versuchen um eine antihormonale Sterilisierung handelt, läßt sich nur mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen. Eine Sterilisierung weiblicher Tiere gelingt nämlich auch mit wiederholten Injektionen von Sperma.

TUSHNOW erzeugte 1910 zum ersten Male beim Kaninchen durch Einbringen artfremder Spermatozoen temporäre Sterilität.

DITTLER hat 1920 und 1922 seine grundlegenden Experimente veröffentlicht. Durch mehrmalige intravenöse arteigene Sperminjektionen erzielte er bei Kaninchen eine temporäre Sterilität bis zu 3 Monaten. Wenn es sich auch in der Hauptsache um eine spermatoxische Sterilisierung der Tiere handelte, so machte er doch bei einigen Tieren eine sehr bemerkenswerte Beobachtung im Sinne einer direkten Beeinflussung der weiblichen Sexualorgane, vornehmlich der Eierstöcke. DITTLER selbst denkt dabei auch an die Möglichkeit einer innersekretorischen — hormonalen — Wirkung.

Neuerdings ist das Problem von ARDELT bearbeitet worden.

Die Tatsache, daß eine Sterilisierung nach einmaliger Injektion bei Vermehrung des Hodenmaterials gelang, spricht sicherlich im Sinne einer hormonalen Wirkung. (DITTLER erzielte mit einer einmaligen großen Spermadosis nie eine Sterilisierung.)

Eine weitere Stütze für die Annahme einer antihormonalen Sterilisierung erblickte ich in dem Ausbleiben einer regelrechten Brunst. Mit dem *Allen-Doisy-Test* konnte für die Zeit der Sterilität kein regelrechter Brunstzyklus festgestellt werden. Zwar beobachtete man auch schon bei geringerer Hodenmenge gewisse Schwankungen, aber nie ein vollständiges Verschwinden des reinen Schollenstadiums.

Da alle Tiere zum biologischen Versuch benutzt wurden, habe ich zur weiteren Kontrolle 4 weibliche Mäuse nochmals mit je 10 Hoden vorbehandelt. Auch bei diesen Tieren konnte ich vom 5. Tage nach der Injektion keine Scheidenabstriche finden, die irgendwie mit dem normalen Cyclus verglichen werden könnten. Nach 3 Wochen wurden 3 Tiere (ein Tier war nach 14 Tagen gestorben) obduziert. Die Uterushörner waren bei 2 Tieren fadendünn, die Ovarien aller 3 Tiere enthielten atretische Follikel, keine sprungreifen Follikel, keine frischere Corpora lutea. Da aus dieser kleinen Versuchsmenge keine bindenden Schlüsse gezogen werden können, möchte ich die Befunde nur anführen. Wichtig ist aber, daß andere Autoren ähnliche Beobachtungen gemacht haben (MABUCHI, REIPRICH).

Schließlich muß noch das durchaus männliche Verhalten der Tiere angeführt werden.

DITTLER denkt auch an eine proteinogene Wirkung. 4 weibliche Mäuse habe ich mit je 1,5 g Muskelgewebe und

3 Tiere mit je 1,5 g Milzgewebe von weiblichen Mäusen behandelt (Gewebsbrei injiziert; die Gewichtsmenge entspricht etwa dem Gewicht von 10 Mäusehoden). Eine Sterilisierung konnte ich nicht erzielen. Dagegen konnte EHRHARDT durch Implantationen größerer Stücke von Leber, Milz und Gehirn Schwangerschaften unterbrechen.

*Wenn wir ein Schlußurteil fällen, dann kann das nur mit aller Vorsicht abgegeben werden.*

Es gelingt mit einer einmaligen Injektion von größeren Hodenmengen (8–10 Hoden) von weißen Mäusen, bei weiblichen Tieren derselben Art eine temporäre Sterilisierung bis zu 3 Monaten bei drei Viertel aller Versuchstiere zu erreichen. Eine eindeutige Erklärung für die Versager können wir, da die Tiere die Injektion gut vertragen haben, nicht abgeben.

Die sterilisierten Tiere zeigen eine Störung ihrer Ovarialfunktion und ein ausgesprochen männliches Verhalten. Der eigenartige Zustand — Entweiblichung und im gewissen Sinne Vermännlichung — ist durchaus reversibel.

Bei einer später erfolgten Befruchtung war die Anzahl der geworfenen Jungen etwas herabgesetzt, die männliche Geschlechtsquote zugunsten der Männchen stark verschoben.

Inwieweit auch immunisatorische und proteinogene Wirkungen im einzelnen Versuch eine Rolle spielen, läßt sich nicht sagen.

*Da wir aber in keiner Untersuchungsserie mit 100proz. Sicherheit arbeiten konnten, haben diese Versuche praktisch noch keinen Wert.*

Dieses Ergebnis stimmt mit den neuen Untersuchungen von LOTZE [Arch. Frauenheilk. 17, H. 1 (1930)] nicht überein. Er erzielte mit 100proz. Sicherheit auch mit Hodenextrakten eine Sterilität weiblicher Tiere.

## II. Antihormonale Sterilisierung männlicher Tiere.

Während wir noch bei der Zusammenstellung unserer Untersuchungsergebnisse waren, erschien die Arbeit von W. REIPRICH, „Heterologes Sexualhormon und hormonale Sterilisierung des männlichen Organismus im Tierexperiment“ (Münch. med. Wschr. 1931, Nr 9).

Kaninchenböcken wurden 1–4 Ovarien (im ganzen 10 Implantationen) intrarenal implantiert. Trotz beobachteter Kopulation kam es nur bei einem Drittel der Fälle zum Wurf (normal in 90%). Die Sterilität wurde längstens noch etwa 3 Monate nach der Implantation beobachtet.

*Die eigenen Untersuchungen.* Von einer intratestikulären oder intrarenalen Implantation habe ich a priori abgesehen, da solche Methoden praktisch nicht in Frage kommen. Zweifellos sind die Einheilungsaussichten bei der Einpflanzung in ein Organ besser.

In einem Versuch implantierte ich 10 jungen männlichen Meerschweinchen (durchschnittlich 4 Monate alt) je ein Ovarium eines ausgewachsenen nichtträchtigen Weibchens in die Bauchhöhle und in die Bauchwandmuskulatur.

Bei einer 2. Versuchsgruppe wurden 10 jungen männlichen Meerschweinchen (vom gleichen Alter) je ein Ovarium eines trächtigen Weibchens in die Bauchhöhle und in die Bauchwandmuskulatur eingepflanzt.

Von jeder Versuchsgruppe haben wir am 15., 19., 23., 27. und 31. Tage nach der Operation je ein Tier obduziert.

*Resultat:* Weder makroskopisch noch mikroskopisch fanden sich an den primären und sekundären Genitalorganen Veränderungen, die für eine Beeinflussung von seiten der Ovarialwirkstoffe sprachen.

Die implantierten Eierstöcke zeigten vom 15. Tage p. op. an fortschreitend die verschiedenen Grade des Gewebsunterganges. Bereits vom 27. Tage ab war das Eierstocksgewebe vollständig zerstört.

Die Transplantation in die Bauchwandmuskulatur ist günstiger als die Transplantation in die Bauchhöhle.

Die 2. Versuchsreihe betrifft geschlechtsreife männliche Mäuse. Jedem Tier wurden 1 und 2 Mäuseovarien in die Rücken-Nackentmuskulatur eingepflanzt (15 Tiere).

Das Resultat ähnelte dem erhobenen Befund bei Meerschweinchen. In 3 Fällen war vom Ovarialgewebe nach

22 Tagen nichts mehr zu sehen. Bei 8 Tieren fand ich noch nach 26 Tagen Graafsche Follikel. 4 Tiere ließen noch nach 30 Tagen Follikel erkennen. Zur Ovulation war es allerdings nie gekommen. Frische Corpora lutea sah ich nie.

Nachdem ich mich davon überzeugt hatte, daß mindestens für 3–4 Wochen Ovarialwirkstoffe bzw. Granulosazellen im Transplantat vorhanden sein können, setzte ich meine Versuchsserien an.

1. Versuchsserie. Männlichen Meerschweinchen, die bereits mit Erfolg gedeckt hatten, wurden in 4 Versuchen Ovarien eingepflanzt.

Resultat: Es ergab sich, daß die ersten 3 Versuche völlig negativ ausgefallen waren. Von 14 kräftigen männlichen Meerschweinchen, die bereits mehrere Male mit Erfolg gedeckt hatten, erzielten 12 Tiere nach der Ovarialtransplantation (1–6 Ovarien intramuskulär und intraperitoneal) Trächtigkeit der zugesetzten weiblichen Tiere. 2 Tiere konnten erst 10–14 Tage später die Weibchen mit Erfolg belegen.

Von 11 männlichen Meerschweinchen dagegen blieben nach intramuskulärer Implantation von 6–8 Ovarien 7 Tiere bis zu 2 Monate steril.

Im Anschluß an die Meerschweinchenversuche habe ich 8 Kaninchenböcke zum Versuch vorbereitet.

Bei 8 Kaninchen mit intramuskulärer Ovarientransplantation (4, 6 und 8 Ovarien) erzielten wir bei 5 Tieren eine Sterilität von 2–3 Monaten.

REIPRICH berichtet, daß seine Kaninchenmännchen mit intrarenaler Ovarientransplantation nur zu einem Drittel erfolgreich gedeckt hatten. Unsere Befunde stimmen mit seinen Feststellungen überein. Da normalerweise die Befruchtung in 90% gelingt, darf man meines Erachtens nur mit Wahrscheinlichkeit von einer gewissen antihormonalen Sterilisierung sprechen.

Unsere Absicht nunmehr mit Ovarialbrei zu arbeiten, haben wir aufgegeben, da inzwischen ein reines Ovarialhormon Follikulin-Menformon zu erhalten war.

2. Versuchsserie. Abgesehen von den Versuchen, die die Einwirkung des Ovarialhormons (Follikulin-Menformon und Unden) auf die Ausbildung der männlichen Brustdrüse bewiesen (vgl. S. 2256), möchte ich in dieser Mitteilung nur auf die Sterilisierungsversuche eingehen.

Ich ging von folgender Vorstellung aus: Wenn Follikulin-Menformon das Wachstum der männlichen Genitalorgane junger immaturer Mäuse hemmt, dann muß es gelingen, bei über viele Wochen fortgesetzter Behandlung die Tiere so weit zu beeinflussen, daß der Zeitpunkt der Geschlechtsreife um mehrere Wochen herausgeschoben wird. Zu diesen Versuchen nahmen wir 15 Tiere, die von 8 Würfen stammten und deren Alter wir kannten (14 Kontrolltiere von den gleichen Würfen).

Beginn der Follikulininjektionen am 20. Lebenstag. 8 Tiere erhielten bis zum 35. Lebenstag 750 ME. und 7 Tiere bis zum 75. Lebenstag 1880 ME.

Resultat: Beginnt man frühzeitig die noch unreife männliche Keimdrüse der weißen Maus durch Follikulin-Menformon zu beeinflussen, dann gelingt eine Entwicklungshemmung nur durch lange fortgesetzte Behandlung des Tieres mit großen Mengen des weiblichen Sexualhormons. Wir gebrauchten 750–1880 ME., um einen mikroskopisch und biologisch nachweisbaren Effekt zu erzielen. Die Hodenentwicklung zeigte eine deutliche Hemmung, aber keinen Stillstand der Entwicklung. Gleichzeitig aber wurde auch eine Schädigung des generativen Epithels gesehen.

Die Tiere wurden später geschlechtsreif, als die gleichaltrigen Kontrolltiere desselben Wurfs.

In der nächsten Versuchsreihe kam es uns darauf an, erwachsene Tiere durch große Follikulinmengen zu beeinflussen.

*Versuchsordnung.* 7 kräftigen männlichen weißen Mäusen von 21–23 g Körpergewicht und einem Alter von 150 Tagen, die bereits 2mal mit Erfolg gedeckt hatten, injizierte ich 30 Tage lang täglich 50 ME. Follikulin-Menformon. Nach 3 Tagen Ruhezeit injizierte ich denselben Männchen täglich 100 ME. Follikulin-Men-

formen 30 Tage lang täglich in 2 Portionen. Nach einer nochmaligen Pause von 8 Tagen wurden die Injektionen täglich mit 50 ME. für weitere 13 Tage fortgesetzt. Gesamtdosis von 84 Tagen betrug 5150 ME. Follikulin.

Alle 14 Tage wurden während der Injektionskur die Männchen für 6 Tage zu brünstigen Weibchen gesetzt.

In 8 Deckversuchen prüften wir den Erfolg. Um das Ergebnis übersichtlich zu gestalten, ist es angebracht, die einzelnen Deckversuche in einer Tabelle zusammenzufassen.

Tabelle 2.

Deckversuch Nr.	Tage der Befruchtungsmöglichkeit. Weibchen alle Oestrus	Follikulindosis in ME.	Trächtig wurden	Steril blieben	Durchschnittszahl der Jungen pro Wurf	
					Männchen	Weibchen
a	14-20	700-1000	5 W	2	5	18/17
b	34-40	1500-2200	4 W	3	6	13/12
c	54-60	3500-4100	5 W	2+	6	19/17
d	74-80	4650-4950	3 W	4	4	6/6
e	94-100	5150 und 10 Tg. p. i.	2 W	5 (2+, 2++)	5	5/4
f	114-120	30 Tg. p. i.	1	3 (1+, 1++, 1+++)	5	3/2
g	134-140	50 Tg. p. i.	1	2 (1+, 1+++)	5	3/2
h	154-160	70 Tg. p. i.	2	0	4	4/4

Tiere mit + = Tiere haben zuletzt im Deckversuch a) mit Erfolg gedeckt. Tiere mit ++ = Tiere haben zuletzt im Deckversuch c) mit Erfolg gedeckt. Tiere mit +++ = Tiere haben zuletzt im Deckversuch d) mit Erfolg gedeckt.

Von diesen Tieren wurde ein Tier am 114. Tage getötet, nachdem die Obduktion seines Weibchens ergeben hatte, daß keine Gravidität vorlag. Dauer der Sterilität bis jetzt 71 Tage. Das andere Tier blieb 120 Tage steril.

Tiere mit ++ = Tiere haben zuletzt im Deckversuch c) mit Erfolg gedeckt. Von diesen Tieren blieb ein Tier 60 Tage lang steril.

Tiere mit +++ = Tier hat im Deckversuch d) noch mit Erfolg gedeckt. Sterilitätsdauer 60 Tage.

Wir haben demnach bei 7 Tieren nur 4 mal eine gewisse Sterilisierung mit größeren Follikulindosen erzielen können. Die kräftigen zeugungsfähigen Männchen im Alter von 150 Tagen erhielten bis zu 5150 ME.

Bereits von 1500 ME. an blieben 2 Tiere 80-120 Tage steril. Während das eine Tier nach 86 Tagen obduziert wurde (Dosis 5150 ME.), dauerte die Sterilität bei dem anderen Tier bis etwa 50 Tage nach Beendigung der Follikulindosis.

2 andere Tiere blieben 60 Tage steril (s. Tabelle).

Man wird mir den berechtigten Einwurf machen, daß die Anzahl der Versuche viel zu klein ist, um Schlüsse daraus zu ziehen. Bevor nicht an einem größeren Material Beweise erbracht werden, kann ich mich auch nicht bindend äußern. Ich vermag nur einen Kontrollversuch anzuführen mit 7 unbehandelten Tieren im Alter von 150 Tagen.

Tabelle 3.

Deckversuch Nr.	Tage der Befruchtungsmöglichkeit. Weibchen alle Oestrus	Trächtig wurden	Steril blieben	Durchschnittszahl der Jungen pro Wurf	Männchen Weibchen
a I	14.-20.	5	2	6	16/15
b I	34.-40.	3	4	5	8/7
c I	54.-60.	6	1	4	12/11
d I	74.-80.	4	3	5	10/10
e I	94.-100.	5	2	5	12/13
f I	114.-120.	2	5	7	7/7
g I	134.-140.	5	2	6	15/14
h I	154.-160.	6	1	7	22/20

Keines der Tiere war länger als 40 Tage steril geblieben. Irgendeinen Einfluß auf die Zahl der geworfenen Jungen und den Geschlechtsquotient konnten wir nicht feststellen.

Die mikroskopische Untersuchung der Hoden der beiden Tiere, die trotz hoher Follikulindosen ihre Zeugungsfähigkeit nicht eingebüßt hatten, erwiesen sich als vollkommen normal. Dagegen fanden wir in den Hoden des sterilen Tieres zahlreiche Kanälchen, die keine Spermien mehr beherbergten,

teilweise waren die zentralgelegenen Zellen des Kanälchenepithels abgelöst und wiesen die Zeichen des Zerfalls auf.

Wir können durch Vergleich der beiden Versuchsgruppen nur mit dem größten Vorbehalt sagen: *Es scheint, daß große Mengen Follikulin-Menformen die Fertilität der Männchen herabsetzt.* Die enorm großen Dosen verweisen diese Versuche in die rein wissenschaftlichen Erörterungen, für die Praxis sind sie bedeutungslos.

**Versuchsordnung:** 6 kräftige männliche Meerschweinchen, die bereits mehrere Male Weibchen mit Erfolg gedeckt hatte, erhielten große Mengen weibliches Sexualhormon.

3 Tiere erhielten 8400 ME. Follikulin innerhalb von 95 Tagen (täglich 2mal 50 ME., einige Ruhetage wurden von Zeit zu Zeit eingeschoben).

Die 3 anderen Tiere 7600 ME. Uden (subcutan).

Bereits nach 4 Tagen sah man deutlich den weiblich-hormonalen Effekt an der Vergrößerung der Brustdrüsen bzw. Zitzen.

Die Follikulintiere vertrugen die Behandlung recht gut, obgleich das Körpergewicht im Laufe von 95 Tagen um 80 g abgenommen hatte. Von Zeit zu Zeit (alle 10 Tage) zu Weibchen gebracht, wurden die Weibchen gejagt und besprungen. 2 Tiere besprangen ihre Weibchen noch nach der Gesamtdosis von 8400 ME. Trächtig wurde aber nur ein Tier. Das andere Männchen hatte schon nach einer Zuführung von 7000 ME. bei seinem Weibchen keine Schwangerschaft mehr erzielen können. Das dritte Tier verhielt sich seit einer Gesamtdosis von 7600 ME. den Weibchen gegenüber vollkommen gleichgültig. 6 Tage nach Aussetzen der Injektionskur habe ich, nachdem sich aus der Brustdrüse Milch abdrücken ließ, dem Follikulinmännchen einige Tage alte Junge angelegt. Das Tier wies die Jungen nicht ab, diese ließen aber bald die Zitze los, da offenbar die Milchsekretion nicht ausreichte.

Die 2 Tiere, die offenbar ihre Zeugungsfähigkeit eingebüßt hatten, erholten sich auffallend rasch. Schon 6 Wochen später haben sie Weibchen mit Erfolg decken können, ohne eine Verminderung der Nachkommenschaft und ohne Einfluß auf den Geschlechtsquotienten.

Von den Untertieren sind 2 Tiere eingegangen nach einer Zuführung von 4000 und 5800 ME. Bereits nach 2000 ME. begannen die Tiere abzumagern. Bald saßen sie ziemlich stumpf und interesselos im Stall. Beigesetzte Weibchen vermochten sie nur noch in der ersten Zeit aus ihrer Ecke zu locken. Die vorher kräftigen Tiere wogen nur noch 420-400 g.

Bei der Obduktion der gestorbenen Tiere fielen mir zuerst die stark verkümmerte Samenblase und die kleinen Hoden auf. Sie wogen 0,31-0,20 g.

Mikroskopisch sah ich in den Kanälchen keine Spermatozoen, die Lichtungen waren zum Teil mit losgelösten Zellen und einer bröckeligen Masse angefüllt, die Zwischenzellen nicht vermehrt.

Das dritte Untertier erholte sich langsam. 2 subcutane Abscesse kamen zur Ausheilung. Erst nach 4 Monaten hat es wieder mit Erfolg gedeckt.

Auch diese Versuchsgruppe leidet unter der kleinen Zahl. Sie zeigt aber, daß eine Sterilisierung der Tiere selbst mit enorm großen Dosen nicht mit 100prozentiger Sicherheit gelingt.

Die Untertiere schalten aus, da die Schädigung zweifellos auf die Ballaststoffe - Lösungsmittel ein Ölsäureester - zurückzuführen sind.

**Versuchsordnung.** Schließlich kann ich noch über Kaninchenversuche berichten.

Im ganzen verfügte ich im Versuche über 9 Tiere. Es handelte sich um einzelne Gruppen aus je 3 Tieren vom selben Wurf.

Die ersten 3 Tiere waren 2 Jahre alt und ausgezeichnete Zucht-tiere. Sie wogen 2700 g.

2 von diesen Tieren erhielten im Laufe von 100 Tagen 20000 ME. Follikulin. Außer einer, nach etwa 28 Tagen sichtbar werdenden Vergrößerung der Zitze habe ich nichts Besonderes beobachten können. Zu Weibchen gebracht, haben sie die Weibchen stets besprungen und auch zumeist mit Erfolg gedeckt. Selbst nach 20000 ME. wurden 2 Weibchen trächtig. Irgendeinen Einfluß auf die Jungenzahl sahen wir nicht. Auch der Geschlechtsquotient zeigte keine Veränderungen. (Verglichen mit der Nachkommenschaft des Kontrolltieres.)

Von den 3 anderen Tieren, ebenfalls 2 Jahre alte tüchtige Zucht-tiere, die 2800 g wogen, erhielten 2 Tiere innerhalb 100 Tagen 40000 ME. Follikulin.

Sie vertrugen das Follikulin gut. Jedoch zeigte ein Tier bereits nach 24000 ME. keine recht Lust mehr, zugesetzte Weibchen zu bespringen. Es blieb steril, solange Follikulin zugeführt wurde. Nach Aussetzen der Injektionen dauerte die Sterilität noch 2 Monate an. Das Tier hatte 200 g an Körpergewicht verloren.

Das andere Tier hat noch mit 35000 ME. mit Erfolg gedeckt, dann blieb es steril. 8 Tage nach Beendigung der Follikulinbehandlung (40000 ME.) wurde dieses Tier und das Kontrolltier getötet.

Körpergewichtszunahme des Kontrolltieres 250 g.

Körpergewichtsabnahme des Versuchstieres 180 g.

Bei der Obduktion fielen sofort die kümmerlichen Samenblasen des Versuchstieres auf. Aber auch die Hoden waren sehr klein. Hodengewicht des Kontrolltieres 3,2 und 3,3 g bei einem Körpergewicht von 3050 g. Das Versuchstier besaß Hoden, die 1,4 und 1,7 g wogen bei einem Körpergewicht von 2620 g.

In den Hodenkanälchen des Versuchstieres fanden sich keine Spermatozoen, die Nebenhoden waren leer. Das Kontrolltier dagegen zeigte voll funktionstüchtige Keimdrüse mit zahlreichen Samenfäden.

Von den 3 letzten Tieren erhielt 1 Tier innerhalb 120 Tagen 45000 ME. Follikulin. Das andere Tier wurde mit 42000 ME. Unden behandelt, das dritte Tier blieb Kontrolltier.

Das Follikulintier hat bis zum Schluß Weibchen besprungen, allerdings ohne daß die Weibchen (von 38000 ME. ab) noch trächtig wurden.

Das Untentier hielt sich gut bis zu 25000 ME. Dann wurde es von Tag zu Tag schlapper, magerte sehr ab, hatte 4 subcutane Abscesse und verhielt sich den Weibchen gegenüber uninteressiert. Das Kontrolltier bewährte sich stets als gutes Zuchtstier.

10 Tage nach der letzten Injektion habe ich die 3 Tiere obduziert. Körpergewicht und Hodengewicht sieht man aus der Tabelle.

	Anfangsgewicht	Endgewicht	Dosis in ME.	Hodengewicht	
				rechts	links
Kontrolltier . . . . .	2750g	3120g	—	3,8 g	3,2 g
Follikulintier . . . . .	2820g	2710g	45000	1,3 g	1,5 g
Untentier . . . . .	2940g	2580g	42000	0,9 g	1,2 g

Die Abnahme des Körpergewichts, vor allem aber die noch stärkere Abnahme des Hodengewichts, spricht für einen schädigenden Einfluß der eingeführten Stoffe.

Mikroskopisch fand ich in den Hoden des Follikulintieres trotz der starken Verkleinerung noch relativ zahlreiche Kanälchen mit Spermatozoen.

In den Hoden des Untentieres vermißte ich die Samenfäden. Das Kanälchenepithel zeigte starke Schädigung — Zellzerfall (Ölsäureestereinwirkung?).

Das Kontrolltier war normal.

Resultat: Wir können die Angaben von E. LAQUEUR bestätigen, daß man mit großen Mengen Follikulin das Hodenwachstum hemmen kann, ja daß man sogar Hoden ausgewachsener Tiere zur Atrophie — zur Verkleinerung bringen kann. Schädigungen des germinativen Keimdrüsenanteils werden aber auch mit solch enorm hohen Dosen nicht mit absoluter Sicherheit erreicht. Eine antimaskuline Beeinflussung ist zwar nachweisbar, doch lassen sich ihre biologischen Auswirkungen bei den individuell, verschieden starken Reaktionsfähigkeiten der Tiere nicht voraussagen. Maßgebend sind nur die Follikulinversuche. Trotz hoher Dosen keine absolut sichere Sterilisierung der Tiere, kein vollständiges Verschwinden der Spermatozoen aus den Hodenkanälchen.

Die Untentiere müssen ausgeschaltet werden, da sie nichts beweisen, die Tiere sind zu schwer geschädigt.

Die Untersuchungsergebnisse von REIPRICH können wir also nur bedingt bestätigen. Während er schon mit 1000 bis 3000 ME. Progynon einen großen Prozentsatz von Sterilität der Tiere erzielte, gelang uns dies mit den gleichen Dosen Follikulin nicht. Erst hohe Dosen, 30 000—40 000 ME., führten zur Sterilisierung einiger Tiere, während andere Tiere auch dann noch zeugungsfähig blieben.

Interessant ist die Tatsache, daß trotz der Zeugungsunfähigkeit die Kopulationsfähigkeit bei einigen Tieren unverändert erhalten blieb, daß ferner trotz der Sterilisierung in den Hoden zumeist Spermatozoen nachzuweisen waren.

Nach diesen Ergebnissen ist es unnötig, die Möglichkeit der antihormonalen Sterilisierung mit einem dem Follikulin gleichen Ovarialhormon weiter zu prüfen.

Trotz der nachweisbaren ungünstigen Beeinflussung der Hoden erwachsener Tiere braucht man aber derartig große Mengen, daß man therapeutisch keinen Nutzen daraus ziehen kann.

Da wir aber nur mit einem Ovarialwirkstoff gearbeitet haben, dürfen wir hoffen, mit dem anderen Wirkstoff — dem

Corpus luteum-Hormon — eher zu einem verwertbaren Ziele zu kommen. Vielleicht ist eine gleichzeitige Zuführung aller Ovarialwirkstoffe nötig.

*Schlußbetrachtungen: So bedeutungsvoll eine antihormonale Sterilisierung sein könnte, so ist sie zur Zeit noch ein ungelöstes Problem. Ja, es ist noch nicht einmal einwandfrei erwiesen, daß alle Erscheinungen nur hormonal bedingt sind.*

Die Möglichkeit einer temporären antihormonalen Sterilisierung muß aber trotzdem zugegeben werden.

Die angeführten Versuche können nicht als einwandfreie Beweise betrachtet werden, da die Organe selbst sowie Organbrei und Organextrakt in den Tierkörper eingebracht wurden. Wir stehen durchaus auf dem Standpunkte von HORNEFFER (Klin. Wschr. 1928, 39, und Zbl. Gynäk. 1931, Nr 8), daß der exakte Beweis nur mit einwandfreien reinen Hormonen zu erbringen ist.

Bei männlichen Tieren konnten wir feststellen, daß Follikulin-Menformon zur Sterilisierung nicht genügt.

Solange wir nicht mit 100prozentiger Sicherheit im Tierexperiment arbeiten können, solange bleibt auch die antihormonale Sterilisierung des Tierkörpers ein Problem.

Anmerkung. Literatur und Versuchsprotokolle erscheinen demnächst ausführlich in der Z. Geburtsh.

## ÜBER DIE PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNG EINIGER NEUER PAPAVERIN-DERIVATE.

Von

H. LANGECKER und E. STARKENSTEIN.

Aus dem pharmakologisch-pharmakognostischen Institut der Deutschen Universität in Prag.

Papaverin gehört bekanntlich zu jenen Opiumalkaloiden, für die verhältnismäßig spät nach ihrer Entdeckung erst die richtige Indikation für ihre therapeutische Verwendung gefunden wurde. Es wurde schon im Jahre 1848 von GEORG MERCK im Opium entdeckt, und in den Jahren 1883—1889 wurde von GUIDO GOLDSCHMIEDT seine Konstitution ermittelt; schließlich war PICTET und GAMS im Jahre 1909 auch die Synthese gelungen. Es dauerte somit seit der Entdeckung des Alkaloids mehr als 50 Jahre, bis man für seine pharmakologisch-therapeutische Verwendbarkeit die richtige Indikation gefunden hatte.

Die ersten Arbeiten über die Wirkung dieses Alkaloids konnten deshalb wenig dazu beitragen, weil sie mit einem nicht kryptopinfreien Präparat ausgeführt wurden und daher nicht reine Papaverinwirkungen waren. Auch die Annahme, daß dem Papaverin als Opiumalkaloid vorwiegend zentral-lähmende Wirkungen zukommen müßten, hemmte lange Zeit hindurch seine richtige Verwendbarkeit. Erst durch die Arbeiten PALS wurde die Hauptwirkung des Papaverins in seiner lähmenden Wirkung auf alle glattmuskulären Organe richtig erkannt und damit im Papaverin ein neues wertvolles Spasmolyticum zur Beseitigung von Krämpfen glattmuskulärer Organe gefunden. Die weitere Analyse dieser Wirkung führte dann zu der Erkenntnis, daß die für die Benzylverbindungen als charakteristisch gefundene lähmende Wirkung auf die glatte Muskulatur (D. MACHT) auch im Papaverin als einer Benzylisochinolinverbindung zum Ausdruck kommt. Die Erkenntnis dieser Wirkung ließ aber auch andere, seit Jahrhunderten gesammelte Erfahrungen erst recht verstehen, so vor allem das Wesen der Wirkung des Dowerschen Pulvis. Konnte man früher für diese Kombination von Pulvis opii mit Pulvis Ipecacuanhae keine richtige Erklärung des klinisch beobachteten gesteigerten Kombinationseffektes dieser Mischung finden, so wurde gerade vom Gesichtspunkte der pharmakologischen Wirkung der Benzylverbindungen diese Kombination verständlich, da ja auch im Emetin der Ipecacuanha ein dem Papaverin verwandtes Alkaloid vorliegt. Das Pulvis Doweri konnte daher im wesentlichen als eine Kombination von Morphin und Papaverin mit Emetin aufgefaßt werden, und mit dieser Erkenntnis ließ sich sein