

# Die Bedeutung der Keimdrüsen für das Auftreten der Brunstveränderungen.

Von

Prof. Dr. G. Schiekele.

(Aus der Universitätsfrauenklinik Straßburg i. Els.)

(Eingegangen am 16. Juni 1913.)

Die Bedeutung der Keimdrüse für die sekundären Geschlechtsmerkmale ist im Laufe der letzten Jahre erheblich eingeschränkt worden. Der Satz „propter ovarium mulier est“ läßt sich heute nur noch zum Teil aufrecht erhalten. Es ist erwiesen, daß die sekundären Geschlechtsmerkmale nicht ausschließlich in direkter Abhängigkeit von der Keimdrüse stehen. Trotz angeborenen Defektes dieser Organe kann der übrige Körper normal sein und die sekundären Geschlechtsmerkmale im Laufe des Lebens in einer Entwicklung zeigen, die von der normalen nicht wesentlich abweicht. Auch eine frühzeitige Entfernung der Keimdrüsen hat ein Verschwinden dieser Merkmale nicht zur Folge, wenn auch einzelne unter ihnen sich zurückbilden (Brustdrüse) oder andere sich später nicht entwickeln. Die alte Anschauung, daß nach der Entfernung der Keimdrüse ein Umschlag in der Weise stattfindet, daß die sekundären Geschlechtsmerkmale des anderen Geschlechtes sich entwickeln, muß als unrichtig gelten. Eine derartige Beobachtung ist weder beim Tier noch beim Menschen erhoben worden. Von manchen Autoren wird auf Grund von Beobachtungen bei Hermaphroditen die Ansicht vertreten, daß die Anwesenheit der heterologen Keimdrüse einen protektiven Einfluß auf die sekundären Geschlechtsmerkmale ausübt (Halban, Neugebauer); der Beweis hierfür steht noch aus. Übrigens bedürfen wir seiner gar nicht, nachdem wir die sekundären Geschlechtsmerkmale trotz Defektes der Keimdrüse sich entwickeln sehen. Diese Verhältnisse gelten für die männliche wie für die weibliche Keimdrüse.

Entstehung und Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale im weiteren Sinne sind also nicht an die Anwesenheit der Keimdrüse gebunden. Trotzdem sind letztere für das Zustandekommen ganz bestimmter sexueller Merkmale, welche zur Fortpflanzung in direktester Beziehung stehen, unumgänglich notwendig. Ohne Keimdrüse keine Brunst, keine Menstruation. Bei angeborenem Fehlen oder künstlicher Entfer-

nung dieser Organe zu früher Zeit kommen die Brunst- und Menstruationsveränderungen nicht oder nicht mehr zustande, äußere und innere Genitalien bilden sich zurück. Zahlreiche Experimente haben dies immer wieder bestätigt und dies um so deutlicher, in je früherer Zeit die Keimdrüsen entfernt werden. Von der Richtigkeit dieser Tatsache habe ich mich bei Meerschweinchen, Hunden und Kaninchen überzeugen können. An dieser Stelle darf ich auch an die Beobachtung einer 37 jährigen Nullipara erinnern, bei der im 24. Lebensjahr eine beiderseitige Ovariectomie ausgeführt worden war. Bei dieser Pat. hatte sich in ganz langsamer Entwicklung eine hochgradige Atrophie der äußeren Genitalien ausgebildet, zugleich mit einer starken Schrumpfung dieser Teile (Kraurosis vulvae). (Die ausführliche Beschreibung s. Archiv f. Gynäkol. Bd. 97.) In zwei weiteren Fällen wurde nach der physiologischen Menopause eine Kraurosis vulvae und Schrumpfung der äußeren Genitalien beobachtet, allerdings in wesentlich geringerem Maße.

Derartige Beobachtungen werden durch weitere Versuche ergänzt, in denen nach Wiedereinpflanzung der Ovarien bei Tieren Brunstveränderungen und beim Menschen die Menstruation wieder auftraten (Halban, Morris, Pankow). Diese Fragen sind in ausführlicher Weise an niederen Tieren verfolgt worden. Die bekannten Untersuchungen von Nußbaum<sup>1)</sup> haben gezeigt, daß bei Fröschen nach der Kastration die Daumenschwielen und Vorderarmmuskeln atrophieren. Durch Implantation von Hoden oder Injektion von Hodensubstanz war ein erneutes Wachstum dieser Brunstorgane festzustellen. Diese Untersuchungen wurden von Harms<sup>2)</sup> bestätigt, ebenso neuerdings von Meisenheimer<sup>3)</sup>. Letzterer konnte eine Regeneration der Daumenschwielen auch nach Injektionen von Ovarialsubstanzen beobachten, welche sich graduell nur wenig von den nach Einverleibung von Hodensubstanz erzielten Veränderungen unterschied. Harms hat solche Erfolge nicht erzielen können, er konnte jedoch beobachten, daß nach Einverleibung sowohl von Hoden als Ovarium der Umklammerungsreflex wieder erzeugt werden kann. Diesem Reflex hatte Steinach seine Aufmerksamkeit zugewandt. Er zeigte, daß nach Kastration männlicher Frösche der Umklammerungstrieb vollständig verschwindet. Wird dem Tiere aber Hodensubstanz beigebracht, dann ist der Reflex schon 12—24 Stunden später wieder auslösbar und klingt nach 3—4 Tagen allmählich bis zum gänzlichen Erlöschen wieder ab. Eine zweite Injektion kann den Reflex wieder auslösen. Die Einverleibung von Nervensubstanz brünstiger Männchen ruft ebenfalls bei kastrierten Fröschen einen starken Umklammerungstrieb hervor. Die Injektion von Extrakten

<sup>1)</sup> Archiv f. d. ges. Physiol. **126**.

<sup>2)</sup> Archiv f. d. ges. Physiol. **133**.

<sup>3)</sup> Exper. Stud. z. Soma- u. Geschlechtsdifferenzierung. 2. Beitrag. Jena 1912.

anderer Organe (Magen, Muskel, Leber) verlief stets negativ, nur Ovarialsubstanz vermochte den Umklammerungstrieb zu erzeugen, wenn auch in geringerem Maße und nicht so regelmäßig wie Hodensubstanz. Die mit letzterer erzielten Erfolge waren aber nur möglich, wenn Hodenextrakte brünstiger Tiere einverleibt wurden. Die Injektion von Hodensubstanz eines nicht brünstigen Männchens hat keinen Einfluß auf den Umklammerungsreiz.

Nach diesen Versuchen dürfen wir also annehmen, daß im Hoden und ebenso im Ovarium gewisse Substanzen vorhanden sind, welche bestimmte Brunstveränderungen bei männlichen Tieren auslösen können, selbst wenn diese Tiere vorher kastriert worden sind. Diese Beobachtungen kann ich durch eigene Versuche ergänzen. Ohne die eben zitierten Arbeiten zu kennen, war ich von meinen Versuchen über gefäßerweiternde Substanzen in den innersekretorischen Drüsen zu der Vermutung gekommen, daß, wie in der weiblichen, so auch in der männlichen Keimdrüse Stoffe vorhanden sein könnten, welche in gleicher Weise Brunstveränderungen im Bereiche der Genitalien auszulösen imstande sind.

Die subcutane Injektion von alkoholischem Ovariumextrakt (in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen) ruft bei weiblichen Tieren außerhalb der Brunstzeit Rötungen im Bereiche des Introitus vulvae hervor. Um die etwaige Wirkung der Ovarien auszuschalten, wurden die Versuche an kastrierten Kaninchen und Hündinnen ausgeführt. Nach einem Zeitraum von 2—3 Wochen, wobei jeden zweiten Tag 2—5 ccm des Extraktes subcutan injiziert wurden, entstand eine deutliche Rötung der Conjunctiven, des Introitus vulvae, mit Schwellung der Umgebung und starker Rötung der Vaginalschleimhaut, nebst schleimigem Abgang. Die genauere Beschreibung der Versuche und farbige Photographien finden sich im Archiv f. Gynäkol. Bd. 97. Die Farbenphotographien wurden auf der Naturforscherversammlung in Karlsruhe demonstriert.

Bei der Hündin des Falles 3 (a. angg. O.) trat im Laufe des Februar 1912 (die Versuche waren im Laufe der Monate Juli und August 1911 ausgeführt worden) spontan dieselbe Veränderung im Bereiche der äußeren Genitalien auf, wie seinerzeit nach der Injektion und wie bei normalen Tieren, die in dieser Jahreszeit brünstig wurden. Nachdem nun Ende desselben Monats diese Veränderungen verschwunden waren und im Laufe der nächsten Monate, insbesondere im folgenden Frühjahr sich nicht wiederholten, erhielt das Tier im Laufe des Juni 1912 täglich 5 ccm von in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommenem alkoholischem Hodenextrakt subcutan. Nach etwa 2 Wochen fing das Tier an zu husten, wie früher nach der Injektion von Ovariumextrakt; dann trat langsam eine Rötung der Conjunctiven auf, und im Laufe der folgenden Tage (vom 1. Juli ab) zeigten sich dieselben hyperämischen

Veränderungen im Bereiche der äußeren Genitalien, Schwellung und Abgang von Schleim, wie im Jahre zuvor nach Verabreichung von Ovarialextrakt. Anderthalb Wochen nach Beendigung der Injektionen fing die Hyperämie an zurückzugehen, Ende Juli war die Schleimhaut des Introitus abgeblaßt und in demselben Zustand wie vor Beginn des Versuches.

Derselbe Versuch wurde bei einer zweiten Hündin ausgeführt (Hund D). Dieses Tier war im Alter von 6 Wochen kastriert worden (10. VII. 11). Vom 14. VI. 12 ab erhielt das Tier täglich eine subcutane Injektion von Hodenextrakt (dasselbe Präparat, das beim vorigen Hunde angewendet wurde). Nach 3 Wochen waren die Conjunctiven beiderseits gerötet, und es entwickelte sich im Laufe der nächsten 8 Tage dieselbe Rötung und Schwellung der äußeren Genitalien wie bei dem ersten Versuchstier. Es wurde beobachtet, daß dieses Tier weniger hustete als das vorhergehende, und daß nach Aussetzen der Injektion die Veränderungen in den äußeren Genitalien sich rascher zurückbildeten als bei dem ersten Tiere, so daß nach 8 Tagen der vor der Verabreichung von Hodenextrakt vorhandene Zustand der äußeren Genitalien wiederhergestellt war.

Dieses zweite Tier erhielt Mitte August und erste Hälfte September täglich subcutane Injektionen von alkoholischem Hypophysisextrakt (Vorderlappen). Nach 4wöchiger Verabreichung war eine mäßige Rötung des Introitus und der Vaginalschleimhaut vorhanden, die jedoch hinter den am 1. Juli beobachteten Veränderungen wesentlich zurückblieb.

Ein Versuch, mit Mammaextrakt entsprechende Veränderungen zu erzielen, schlug fehl. Die Hündin Nr. 7 war im Alter von 3 Wochen kastriert worden; das Tier erhielt von Mitte Juli 1912 ab täglich eine subcutane Injektion von alkoholischem Mammaextrakt in wässriger Lösung (Rind). Nach 4 Wochen waren nennenswerte Veränderungen im Bereiche der äußeren Genitalien nicht nachzuweisen. Derselbe Mißerfolg wurde bei 2 Meerschweinchen beobachtet. Zwei weibliche Meerschweinchen wurden im Alter von 2 Monaten kastriert (anfangs Februar 1912). Vom 15. VII. 12 ab erhielt das eine Tier jeden zweiten Tag 1 ccm Ovariumextrakt (in kochendem Alkohol bereitet und in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen) in subcutaner Injektion; das zweite Tier in derselben Weise 1 ccm Hypophysisextrakt (Vorderlappen). Bis Ende August waren deutliche Veränderungen im Bereiche der äußeren Genitalien nicht aufgetreten.

Soweit mir bekannt, sind derartige Versuche an kastrierten Säugetieren zur Untersuchung der Brunstverhältnisse noch nicht ausgeführt worden. Bei mehreren seiner nicht kastrierten Versuchstiere notiert

Starling<sup>1)</sup>, daß nach Injektion von Foetus- und Placentaextrakten (physiologische Kochsalzlösung) neben einer Hypertrophie der Milchdrüsen Zeichen der Brunst im Bereiche der Vulva und Hyperämie des Uterus beobachtet wurden. Bei Aschner und Grigoriu<sup>2)</sup> findet sich eine ähnliche Bemerkung. Marshall und Joly<sup>3)</sup> haben nach Injektion von Ovariumextrakt brünstiger Tiere bei nichtbrünstigen schon kurze Zeit nach der Injektion eine leichte Schwellung und Rötung der Vulva auftreten sehen. Am 6. Tage waren diese Veränderungen schon verschwunden. Ein ähnliches Ergebnis erhielten sie nach Injektion von Blutserum einer brünstigen Hündin bei einem nichtbrünstigen Tiere. Die mit Ovariumextrakt nicht brünstiger Tiere vorgenommenen Versuche verliefen vollständig negativ.

Aus meinen mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß ebenso wie Ovarium- auch Hodenextrakt beim kastrierten weiblichen Tier die bekannten Brunstveränderungen im Bereiche der äußeren Genitalien auslösen kann. In geringerem Maße gilt dies für Extrakte des Hypophysisvorderlappens. Aus äußeren Gründen hatte ich keine Gelegenheit, diese Versuche mit Extrakten anderer Organe und innersekretorischer Drüsen fortzusetzen, halte es aber für möglich, daß ähnliche Veränderungen auch mit solchen Extrakten (Schilddrüse, Nebenniere placenta u. a.) erzielt werden können. Diese Hyperämie ist übrigens nicht nur auf die äußeren Genitalien beschränkt, sondern auch, wie es sich bei Sektionen zeigt, besonders am Uterus und in geringerem Grade an den Organen des kleinen Beckens und der nächsten Umgebung nachzuweisen. Bei allen Tieren, bei denen der Versuch positiv ausfiel, ist jedesmal eine starke Rötung der Konjunktiva bemerkt worden; bei einer Hündin (Fall 3) verriet sich der Beginn des Erfolges schon mehrere Tage vorher durch ein intensives und häufiges Husten (Hyperämie der oberen Luftwege). Diese Versuche lassen sich an die Seite der Beobachtungen von Meisenheimer und Steinach stellen, sie zeigen wie jene Experimente, daß die in den Ovarien enthaltenen Substanzen, welche Brunstveränderungen auslösen, für diese Organe nicht spezifisch sind, sich vielmehr auch in der männlichen Keimdrüse finden, in geringerem Maße auch in dem Hypophysisvorderlappen, und daß sie nicht arteigen sind. Endlich geht aus meinen Beobachtungen hervor, daß zur Erzielung dieses Erfolges Organe brünstiger Tiere nicht notwendig sind; ich habe ausnahmslos Ovarien und Hoden nichtbrünstiger Tiere zur Herstellung der Extrakte verwendet. Allem Anscheine nach hat auch

---

<sup>1)</sup> Proc. Roy. soc. 1905.

<sup>2)</sup> Archiv f. Gynäkol. **94**.

<sup>3)</sup> Phil. transact. roy Soc. London, Ser. B. **198**.

Meisenheimer Organe nichtbrünstiger Tiere implantiert oder extrahiert, wenn dies auch in seiner Arbeit nicht besonders erwähnt ist.

#### Nachtrag.

Nach Abschluß dieser Arbeit erscheint eine Veröffentlichung von Aschner<sup>1)</sup>, in der über brunstähnliche Veränderungen im Bereiche der Genitalien nach Injektion von Placentaextrakten berichtet wird.. Die von Aschner innerhalb der Uterushörner beobachtete Hyperämie ist allerdings sehr intensiv, dürfte aber mit Rücksicht auf die starke blutgefäßerweiternde Wirkung der Placentaextrakte (vgl. Schickele, *Biochem. Zeitschr.* 38. Bd.) verständlich erscheinen.

---

<sup>1)</sup> Archiv f. Gynäkol. 99.