

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig  
Direktor: Prof. Dr. W. Hueck

## Über die biologische Schwangerschaftsdiagnose am Kaninchen als Testobjekt<sup>1</sup>

Von Wilhelm Büttner

Friedman hat (Juni 1929) dazu angeregt, das Kaninchen als Testobjekt zur Frühdiagnose der Gravidität zu verwenden, und zwar auf Grund seiner Feststellung, daß die intravenöse Injektion von 5 ccm Morgenurin einer Schwangeren beim erwachsenen Kaninchen Ovulation hervorruft. In der Folgezeit haben sich dann verschiedene Autoren, zuletzt auch deutsche, mit der Ausbildung dieser Methode beschäftigt; ihre Erfolge waren durchaus gute. Die Veranlassung dazu, ein neues Testobjekt an Stelle des alten, erprobten, der Maus, zu benutzen, würde hauptsächlich durch den Wunsch gegeben, die Reaktionsdauer abzukürzen; das gelingt bis zu 15 Stunden.

Das Kriterium der positiven Reaktion ist die massive Blutung in die vergrößerte Follikelhöhle (mit eingeschlossenem Ei) oder die Ovulation bzw. das frische Corpus luteum. Die Diagnose wird durch Inspektion der Ovarien meist am getöteten Tier gestellt; eine mikroskopische Untersuchung ist überflüssig.

Folgende Tatsachen machen das Kaninchen zum Testobjekt für den Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons im Schwangerenharn geeignet:

1) Das gut genährte, gesunde Tier<sup>2</sup> enthält vom 4. Lebensmonat an in seinen Ovarien jederzeit mittelgroße, reaktionsfähige Follikel;

2) das Kaninchen ovuliert nicht spontan, sondern nur nach Koitus<sup>3</sup>.

Berücksichtigt werden muß ferner:

a. Wenn im Ovar funktionierende Corpora lutea vorhanden sind (während der Gravidität und Pseudogravidität, d. i. der Zustand, der einer zur Ovulation führenden, aber nicht befruchtenden Kohabitation folgt), so ovuliert das Kaninchen auch nach rite erfolgtem Koitus nicht (Hammond);

b. brünstige Weibchen können durch gegenseitiges Bespringen beim Partner eine Ovulation auslösen;

c. im Ovar brünstiger, lange isolierter Weibchen treten spontan, zumal in den Sommermonaten (Zondek), Follikelblutungen auf — ebenso, wenn auch seltener (Friedman), werden sie nach dem Koitus gefunden;

d. das Ovar des juvenilen Kaninchens enthält nie Blutfollikel (Zondek);

<sup>1</sup> Anmerkung: Die vorliegenden Untersuchungen wurden nur ermöglicht durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. H. Sellheim, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Leipzig, und von Herrn Prof. Dr. H. Küstner, I. Oberarzt dasselbst; ich bin ihnen für die Überlassung des Urinmaterials und die Erlaubnis, Einsicht in die Krankenblätter zu nehmen, sehr dankbar.

<sup>2</sup> Clauberg schlägt neuerdings eine Einteilung der Kaninchen nach dem Reifegrad der Follikel in den Ovarien vor; er unterscheidet infantile (800 g), juvenile (1800 g) und reife (über 1800 g) und betont die Unabhängigkeit der angegebenen Gewichtszahlen von der Rasse. Die vorliegende Arbeit benutzt diese Klassifizierung.

<sup>3</sup> In der Literatur finden sich allerdings vereinzelte Beobachtungen von Spontanovulation (Pinto); offenbar erfolgt eine solche aber nur nach sehr langer Isolierungszeit, wie sie für die hier besprochenen Fragen nicht benötigt wird.

e. das Kaninchen wird frühestens vom Ende des 4. Monats an ovulationsfähig; der Zeitpunkt des Eintritts in die Geschlechtsreife hängt wesentlich von Jahreszeit und Temperatur ab.

Es folgt daraus:

1) Pseudogravide und gravide Tiere dürfen nicht benutzt werden. Es ist deshalb allgemein üblich, frisch bezogene Kaninchen mindestens 3 Wochen vor dem Gebrauch völlig zu isolieren; dann sind sie nicht mehr pseudogravid, und eine etwa vorhandene Schwangerschaft kann man bei einiger Übung palpatorisch von der 4. Woche an feststellen (Friedman und Lapham). Stehen keine lange genug isolierten Tiere zur Verfügung, so genügt es, eine Frist von nur 10 Tagen verstreichen zu lassen, während der das Kaninchen von seinen Artgenossen getrennt sein muß; wenn die zur Ablesung eines Resultates erfolgende Autopsie eine Pseudogravidität oder Gravidität aufdeckt, so muß nach Friedman und Lapham der Versuch wiederholt werden. Daß die Isolierung auch während der Reaktion durchgeführt werden muß, ist selbstverständlich.

2) Während bei juvenilen Kaninchen der Blutfollikel ein absolut sicheres Zeichen der positiven Reaktion ist, kann eine solche gelegentlich, wenn man erwachsene verwendet, durch spontan auftretende Follikelblutungen vorgetäuscht werden. Zondek und Clauberg lehnen deshalb die Benutzung geschlechtsreifer Tiere ab; nach Friedman ist eine Verwechslung der kleineren, sehr bald schwarzrot werdenden Spontanblutungen mit den künstlich hervorgerufenen dunkelroten, strotzend gefüllten Blutfollikeln kaum möglich; auch Stricker betont die leichte Unterscheidbarkeit.

Eine Tabelle mag schnell über das Vorgehen der einzelnen Autoren und ihre Erfahrungen orientieren (siehe Tabelle).

Aschheim empfiehlt gleichfalls die 24-Stunden-Reaktion.

Analyse: Es fällt auf, daß ein Teil der Autoren nur juvenile, ein anderer nur erwachsene, ein dritter Tiere jedes Alters (oberhalb einer bestimmten Grenze) verwendet. Ein zweiter Punkt, in dem sich die einen von den anderen unterscheiden, ist das Kriterium der positiven Reaktion: Die Mehrzahl sieht die massive Follikelblutung, die übrigen (Wilson und Corner) die Ovulation als ihr Kennzeichen an. Damit ist der Unterschied in der Zeitspanne von der Injektion bis zur Ablesung bei den einzelnen Autoren zum Teil erklärt: Während die Ovulation im allgemeinen 12—14 Stunden nach der Injektion erfolgt (Friedman) und nach 16 Stunden regelmäßig erkennbar sein soll (Wilson und Corner), reichen zur Entstehung von Follikelhämatomen 24 Stunden nicht immer aus (Brindeau und Hinglais), zumal nicht bei Tieren unter 1500 g. Im jugendlichen Alter wächst die Empfindlichkeit der Ovarien und damit das Tempo des Reaktionsablaufs mit dem Gewicht (Stricker). — Snyder und Wislocki betonen, daß das Ovar des gesunden, erwachsenen Kaninchens vom 8. Monat an auf die einmalige intravenöse Injektion von Schwangerenharn keineswegs konstant mit Follikelblutungen, wohl aber mit Ovulationen antwortet. Diese seien also die Reaktionsform des reifen, jene die des juvenilen Kaninchenovars; bei Tieren, die an der unteren Grenze der Geschlechtsreife stehen, kommt es sowohl zur Bildung von Blutfollikeln wie zu Ovulation. Dasselbe ist bei schlecht genährten, erwachsenen Tieren der Fall. Nach weiteren Untersuchungen von Snyder und Wislocki verhält sich das reife Ovar zur Zeit der Gravidität und Pseudogravidität auf Injektion von Gravidenurin wie das juvenile. Erst wenn man die Dosen um das Vielfache steigere, gelinge es regelmäßig, Ovulation auch während dieser Periode auszulösen.

Name	Zahl der angestellten Reaktionen	Fehler (absolute Zahl)	Zahl der für einen Versuch geopferten Tiere	Gewicht der Versuchstiere	Alter der Versuchstiere	Anzahl der Injektionen pro Reaktion	Pro Injektion applizierte Urinmenge in ccm	Ablesungszeit in Stunden
1. Wilson and Corner	196	1	1	—	ausgewachsen	1	5	16
2. Böhme	—	—	—	—	—	1	4—5	20—24
3. Stricker	75	0	1	um 2000 bis 2500	—	1	10	24
4. Schneider	100	0	1	—	12—14 Wochen ausgewachsen	1	5—7	24—30
5. Davis and Walker	65 (1. Publikation)	2 (ungenauere Technik?)	1	—	—	—	10—12	30
6. Ad. Brouha	190	1 (Kaninchen krank)	1	—	2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> —3 Monate und älter ausgewachsen	1	5	18—24—36
7. Friedman and Lapham	92	0	1	—	—	6	4	48
8. Reinhart and Scott	150	2	—	—	älter als 3 Monate	—	—	—
9. Ehrhardt	etwa 100	2 (bei Verwendung nur eines Kaninchens)	2	1500 bis 2000	—	1	—	48
10. Brindeau usw.	140	3	1—2	900 bis mehr als 2000	—	2—4	5—8	48

Aus den erwähnten Arbeiten geht — abgesehen von einem Hinweis auf die Herabsetzung der Reaktionsbereitschaft des Corpora lutea enthaltenden Ovars — hervor, daß die Antwort desselben Ovars auf intravenöse Applikation von Hypophysenvorderlappenhormon verschieden sein kann.

Die Ovulation wird als konische, manchmal zentral etwas eingedellte Erhebung beschrieben, die nicht transparent ist wie die durchsichtigen, reifen Follikel, weniger scharf begrenzt als diese, von etwas dunklerem Rot, und nicht selten auf der Kuppe ein kleines Blutkoagulum trägt.

Die in der Tabelle vermerkten Fehler führt man zum Teil auf Mißbildungen der Ovarien zurück (Ehrhardt), zum Teil sind sie nicht geklärt. In diesem Zusammenhang ist daran zu erinnern, daß nach Hammond hin und wieder erwachsene Tiere mit infantilen Eierstöcken vorkommen, auch außerhalb der Inzucht.

Als Vorzüge der Verwendung des Kaninchens gegenüber den mit Mäusen arbeitenden Methoden werden angeführt: Die Schnelligkeit (Ablesen des Resultats 16—48 Stunden nach der Injektion), Einfachheit (eine einzige Injektion an Stelle wiederholter) und Empfindlichkeit (Fälle beginnender Gravidität, bei denen die Originalmethode nur Follikelreifung ohne die eine Schwangerschaft beweisenden Blutpunkte oder Corpora lutea, also eine HVR. I, ergab, konnten im Kaninchenversuch richtig diagnostiziert werden).

Demgegenüber machen sich folgende Nachteile bemerkbar:

1) Die wertvolle HVR. I ist am Kaninchenovar im allgemeinen nicht zu erkennen;

2) Anschaffung bzw. Haltung der Tiere sind zu teuer; die notwendige völlige Isolierung erfordert Stallungen, wie sie nicht jedes Institut besitzt.

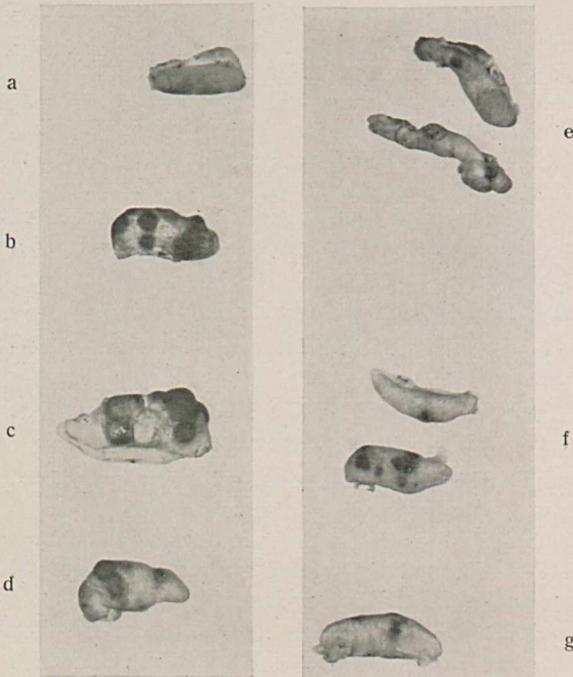
Diese Nachteile sind immerhin so schwerwiegend, daß es sich kaum empfehlen dürfte, das Kaninchen an Stelle der Maus generell für die Graviditätsdiagnose aus dem Harn zu benutzen. Im folgenden soll gezeigt werden, wie sie zum Teil behoben werden können; außerdem wird, um die Reaktion auf eine breitere Basis zu stellen, zu dem bekannten Material an Kaninchenreaktionen weiteres hinzugeliefert.

Die mehrwöchige Wartezeit läßt sich dadurch wesentlich abkürzen, daß man die Ovarien kurz vor Einstellen der Tiere in den Versuch inspiziert; dann genügt eine Isolierung von mehreren Tagen. Am 5. Tag nach dem Koitus sind die eventuell bestehenden frischen Corpora lutea auch vom Ungeübten leicht zu erkennen; der Erfahrene kann am 2. Tag mit Sicherheit die erfolgte Ovulation ablesen. Fehlen derartige Zeichen einer stattgefundenen Kohabitation, so können die Tiere sofort verwendet werden; sind sie vorhanden, so unterscheidet eine nach 3 Wochen völliger Isolierung vorgenommene Palpation, ob das Kaninchen gravid ist oder nicht — sofern es inzwischen nicht geboren hat. In jenem Fall soll mit der Benutzung bis 1 Tag nach der Geburt gewartet werden (Friedman). Bei Tieren unter 2000 g ist das Vorkommen einer Pseudogravidität relativ selten, wenigstens in den Wintermonaten; immerhin muß man, sobald sie um 1900 g wiegen, mit dieser Möglichkeit rechnen.

Die Inspektion der Ovarien hat den weiteren Vorteil, daß man sich ein genaues Bild vom Zustand der Eierstöcke im Augenblick des Beginns der Reaktion machen kann (Brouha): Es lassen sich Mißbildungen des Genitalschlauchs ausschließen (Ehrhardt), man kann den Reifezustand der Follikel beurteilen und feststellen, ob vor der Reaktion spontan entstandene Follikelhämatoeme vorhanden sind, die das Ergebnis fälschen könnten. Unter meinem Material war dies einmal der Fall —

allerdings sind die eigenen Untersuchungen zu einer Zeit ausgeführt worden, wo die Spontanblutungen an sich selten auftreten.

Verschiedentlich ist der Gedanke aufgetaucht, die Tiere nach Ablauf der Reaktion nicht zu opfern, sondern wieder zu verwenden, sei es zu anderen Zwecken (Stricker), sei es für eine weitere Reaktion. Böhme benutzt Tiere nach einer negativen Reaktion 1 Woche später zum zweiten Male. Wilson und Corner stellen jedes Kaninchen, einerlei ob das Resultat positiv oder negativ war, nach ca. 1 Monat wieder in den Versuch; sie konnten die Tiere etwa 5—6mal gebrauchen.



Die Abbildung zeigt Kaninchenovarien zu verschiedenen Zeiten nach einmaliger Injektion von 10—12 ccm Schwangerenharn in natürlicher Größe. a infantiles Ovar zum Vergleich, b nach 2 Tagen, c nach 5 Tagen, d und e nach 7, f nach 11, g nach 13 Tagen. Man sieht die Zunahme und das allmähliche Verschwinden der Follikelblutungen. Gewichte der Tiere 820—2280 g

Ich bin ähnlich vorgegangen, nur betrug die Wartezeit, die zwischen zwei Reaktionen verstrich, selten 1 Monat, meist 12—21 Tage. Es erschien mir von Bedeutung, ein Minimum an Tagen herauszufinden, nach dessen Ablauf die Kaninchen wieder verwendungsbereit sind. Für junge Tiere beträgt dieses 12 Tage, für erwachsene 21. Was jene angeht, so entwickeln sich nach einmaliger Injektion von 8—12 ccm Gravidenurin aus den resultierenden Blutfollikeln keine funktionierenden Corpora lutea; aber die Rückbildung der Follikelhämatomate nimmt meist 12 Tage, nicht selten mehr in Anspruch. Wenn man die Tiere vorher wieder benutzt, so könnten die alten Blutfollikel die Richtigkeit der Ablesung gefährden. Die beigegebene Abbildung zeigt die Zunahme und das allmähliche

Verschwinden der Follikelhämatomate (Maximum der Reaktion oft am 5. Tag). Bei älteren Tieren erzeugt die Injektion von Schwangerenharn Corpora lutea — sie werden also pseudogravid und sind für 3 Wochen zu schonen. Es fragt sich, ob nach 12—21 Tagen bei allen Tieren auch das Maximum der Reaktionsbereitschaft wieder erreicht ist. Das scheint im allgemeinen der Fall zu sein. Aber es kommt — wenn auch sehr selten — vor, daß die Injektion von vorderlappenhormonfreiem Urin eine deutliche Schädigung der Ovarien bewirkt, die sich in Follikelatresie äußert, ohne daß eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Tiere darauf hinwies; derartige Schädigungen sind nach 3 Wochen makroskopisch gut erkennbar. Findet man solche Ovarien, so ist das Resultat der

betreffenden Reaktion nicht zu verwerten. Es empfiehlt sich daher, eine Wartezeit von mindestens 3 Wochen einzuhalten, auch wenn die vorhergehende Reaktion negativ war.

Zur Technik der Inspektion der Eierstöcke: Man kann sie vom Bauch und vom Rücken aus vornehmen. Das Eingehen rechts und links von der Wirbelsäule hat den Vorteil, daß man mit Lokalanästhesie auskommt, den Nachteil, daß durch die wiederholten Operationen das Ovar in Verwachsungen eingehüllt wird. Ich erlebte keinen Versager infolge solcher Vorkommnisse. Andererseits erlaubt die Laparatomie bei Rückenlage nicht, die Ovarien aus größter Nähe zu betrachten — mit einiger Erfahrung wird man aber auch Einzelheiten sicher erkennen. Die Befürchtung, daß sich an Ovarien, in deren Nähe operiert wurde, artefiziell Blutfollikel bilden könnten, hat sich nicht bestätigt; nur muß man sich hüten, die Follikel zu verletzen (Dubreuil und Regaud), also eine Berührung der Eierstöcke überhaupt vermeiden. Ich gebe der Laparatomie vom Bauch aus den Vorzug und habe dabei auch nie mehr als eine Assistenz gebraucht.

Den eben dargestellten Prinzipien bin ich bei 100 Reaktionen gefolgt. Meine Versuchstiere waren zum größten Teil mehr als 3 Monate alt, einzelne 10—12 Wochen. Diese wogen 820—1200 g, die meisten 1200—2350 g, ein einziges 2770 g. Ich benutzte nur Kaninchen, deren Ovarien mindestens mittelgroße Follikel enthielten. Im allgemeinen wurde 1 Tier für jede Reaktion genommen, in etwa einem Viertel der Fälle 2. Ich begnügte mich mit einer einzigen intravenös applizierten Dosis von 8, 10 oder 12 ccm filtrierten bzw. scharf zentrifugierten Urins, der nur selten steril entnommen war und immer bis zur Injektion im Eisschrank aufbewahrt wurde. Mehrere alte und trübe Harne habe ich mit Äther ausgeschüttelt und nach Wochen ohne Schaden spritzen können. Todesfälle bei oder kurz nach der Injektion waren meist auf zu rasche Applikation zurückzuführen. Das Ergebnis wurde in der Regel nach 40—48 Stunden abgelesen, seltener nach 24—36. Die relativ lange Wartezeit wählte ich aus folgenden Gründen: Einmal nahmen viele Tiere nach der Injektion — besonders, wenn der Urin nicht mehr ganz frisch war — erheblich ab und konnten daher bei der folgenden Reaktion nicht als vollwertige Testobjekte mit unverändert hoher Reaktionsgeschwindigkeit betrachtet werden, selbst wenn sie munter blieben; ferner stellten Aschheim und Stricker fest, daß, wenn man immer einwandfreie Resultate nach 24 Stunden erhalten will, man die Ovarien exstirpieren muß, um am blasser gewordenen Organ kleine Blutpunkte nach kurzer Wartezeit, eventuell unter Zuhilfenahme einer binokularen Lupe, sicherer erkennen zu können. In den meisten meiner Fälle hätten 30—40 Stunden genügt, wie aus der schon ins schwarzrote übergehenden Farbe der Blutfollikel geschlossen werden konnte; dieser Zeitraum war jedoch aus äußeren Gründen nur selten einzuhalten. Die Morbidität bzw. die Mortalität der juvenilen Tiere, die bei einmaliger Benutzung gering ist, spielt bei mehrmaliger eine größere Rolle. Ich konnte jedes meiner Kaninchen im Durchschnitt für etwa drei Reaktionen benutzen, wobei ihr teilweise geringes Alter und die rasche Folge von Operationen und Injektionen zu berücksichtigen ist. Mehr als 6 Versuche wurden am selben Tier nicht ausgeführt.

Das mir zur Verfügung stehende Urinmaterial stammte aus fast allen Monaten der Schwangerschaft (66 Fälle), ferner von Frauen mit Genitaltumoren, klimakterischen Beschwerden, ovariellen Amenorrhöen, Adnexitis, Endometritis (34 Fälle). Die Kontrolle der Resultate erfolgte teils durch klinische Daten, teils durch die Aschheim-Zondekreaktion (Originalmethode oder Äther-Zuckerreaktion). Bei

weitem der größte Teil der Harnen (45) gehörte Frühgraviditäten bis zum 3. Monat an, etwa die Hälfte solchen des 1. und 2., darunter 2 Extrauterinschwangerschaften und 2 uterine, bei denen die letzte normale Menstruation nur 3 Wochen zurücklag.

Die Injektion der 66 Schwangerenurine ergab 65mal eine positive Reaktion, einmal — bei einem Tier von 1200 g — eine verzögerte, d. h. die Blutfollikel waren nach 48 Stunden noch nicht sichtbar, wohl aber später. Von den Kontrollharnen erwiesen sich 2 als fähig, eine prompte bzw. verzögerte positive Reaktion hervorzurufen. Der Mäuseversuch zeigte beide Male eine starke HVR. I. In einem Fall handelte es sich um ein weit fortgeschrittenes Portiokarzinom, im anderen um eine Matrone mit einer Portioerosion. Bei Wiederholung des Versuches mit geringerer Harnmenge (8 ccm) trat keine Follikelblutung auf.

Von den beiden bekannten Ausdrucksformen der positiven Reaktion, der Follikelblutung und der Ovulation, war jene bei weitem die häufigste, seltener fand ich beide kombiniert, einmal die zweite allein. Daneben beobachtete ich einen dritten Reaktionstyp, der gleichfalls als positives Resultat gewertet werden muß, da ich ihn 3mal isoliert nach Injektion von Schwangerenharn erhielt: nämlich stark vergrößerte, helle, transparente, das Ei noch enthaltende Follikel, deren höchste Erhebung eine kleine, hellrote Blutung in der Wand aufwies. Aus ihnen entwickelten sich weder Follikelhämatome noch gelbe Körper; es sind offenbar Bildungen, die den ersten Anfängen jener entsprechen. In allen 3 Fällen handelte es sich um wiederholt rasch hintereinander benutzte Tiere; es ist sehr wahrscheinlich, daß ihre Ovarien während des Ablaufs der in Frage stehenden Reaktion schon geschädigt waren und daher nicht mehr die Fähigkeit aufbrachten, vollentwickelte Blutfollikel zu bilden. Die Ovarien des einen dieser Kaninchen zeigten 1 Woche später deutliche atretische Veränderungen.

#### Schlußfolgerung

Mehr als 1000 am Kaninchen ausgeführte Schwangerschaftsreaktionen der Literatur sowie 100 eigene haben gezeigt, daß es die Maus als Testobjekt wohl ersetzen kann. Die Fehlerquote ist von ungefähr derselben Größenordnung wie bei der Originalreaktion, selbst wenn man nur ein Tier für jeden Versuch verwendet; an Empfindlichkeit kommt das Ovar des Kaninchens dem der Maus mindestens gleich. Die Kosten eines Kaninchensversuchs lassen sich durch mehrmalige Verwendung desselben Tieres bedeutend reduzieren. Die Reaktionsfähigkeit der Ovarien kann sehr selten durch die wiederholte Benutzung herabgesetzt werden; diese Fälle sind aber bei Einhaltung gewisser Kautelen leicht zu erkennen. Das Opfer an Arbeitszeit ist relativ groß, da man zur Inspektion der Ovarien eine Assistenz braucht; die Injektion des Urins kann bei geeigneter Lagerung der Tiere (Kopfhalter) ohne Mühe von einer Person gemacht werden.

Nach meinen Erfahrungen bewahrt die Beachtung folgender Leitsätze am ehesten vor Versagern:

1) Pseudogravide oder gravide Tiere sollen nicht verwendet werden. Die Wartezeit von 3 Wochen vor der ersten Reaktion läßt sich durch Inspektion der Ovarien oft erheblich abkürzen.

2) Die Tiere sollen gesund sein, ihr Gewicht betrage 1500—2300 g, ihr Alter höchstens 7 Monate.

3) Eine intravenöse Injektion von 10 ccm Morgenurin genügt; der Urin muß möglichst frisch und klar sein (eventuell scharf zentrifugiert).

4) Die Inspektion der Ovarien erfolgt am lebenden, narkotisierten Tier vom Bauch aus. Die Kaninchen können bis zu 6mal hintereinander benutzt werden; die Schonzeit soll ohne Rücksicht auf den Ausfall der vorhergehenden Reaktion mindestens 3 Wochen betragen. Ein negatives Resultat ist nur dann verwertbar, wenn die betreffenden Ovarien reife oder reife Follikel enthalten. Stark abgemagerte oder kranke Tiere sind zurückzusetzen.

5) Für jede Reaktion wird ein Tier in den Versuch eingestellt; mit gelegentlichen, aber sehr seltenen Fehlschlägen — ca. 1—2% — muß man rechnen.

6) Das Resultat wird im allgemeinen nach 40 Stunden abgelesen, oft genügen 30 Stunden Wartezeit.

7) Bei der Beurteilung der Veränderungen im Ovar muß an die drei oben erwähnten Formen gedacht werden, unter denen eine positive Reaktion sich darstellen kann; benutzt man reife Tiere, so ist als Fehlerquelle die Möglichkeit der Spontanblutungen in die Follikelhöhle zu berücksichtigen. Zu ihrer Unterscheidung von den durch die Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons entstandenen Follikelhämatomen erinnere man sich an die Differenz in der Farbe und im Schwellungszustand des Ovars, achte auf eventuell gleichzeitig vorhandene Ovulation. Im Zweifelsfall kann eine Relaparatomie 24 Stunden später zur Klärung führen: Weitere Größenzunahme der Eierstöcke und Auftreten neuer Blutfollikel sprechen für positive Reaktion. Der weniger Erfahrene soll sich in der Wahl seiner Testobjekte an die untere empfohlene Gewichtsgrenze (1500 g) halten.

Die Domäne des Kaninchens sind die dringlichen Fälle; daneben aber dürfte es im allgemeinen angenehm sein, zwei Arten von Testtieren zu besitzen, auf die man sich verlassen kann. Die hier vertretene Modifikation der Aschheim-Zondekreaktion verdient wegen ihrer Vorzüge eine weitere Verbreitung.

#### Literatur

- Aschheim, Bericht über die Verhandlungen der Bayerischen Gesellschaft für Geburtshilfe, ref. Münch. med. Wschr. 1932, Nr 12. — Böhme, Ärztlicher Verein Hamburg, ref. Münch. med. Wschr. 1932, Nr 10. — Brindeau und Hinglais, Gynéc. et Obstétr., Rev. mens. 1931, Nr 5. — Brindeau, H. und M. Hinglais, Gynéc. et Obstétr., Rev. mens. 1932, Nr 3. — Adèle Brouha, Paris méd. 80, 496 (1931); Gynéc. et Obstétr., Rev. mens. 1931, Nr 5. — Clauberg, Zbl. Gynäk. 1932, Nr 16. — Davis and Walker, New England J. med. 1931, Nr 12; 1932, Nr 4, ref. Fortschr. Med. 1932, Nr 8. — Dubreuil et Regaud, C. r. Soc. Biol. Paris 68, 166 (1909). — Ehrhardt, Mschr. Geburtsh. 1932, H. 3/4. — Friedman, Amer. J. Physiol. 89, 438 u. 617 (1929); 97, 520 (1929). — Friedman and Lapham, Amer. J. Obstetr. 21, 405 (1931). — Hammond (and Marshall), Reproduction in the Rabbit. Oliver and Boyd, Edinburgh and London 1925. — Hill and Parkes, J. Phys. 72, Nr 4 (1931). — E. J. Kraus, Münch. med. Wschr. 1932, Nr 6. — Mettenleitner, Zbl. Gynäk. 1931, Nr 43. — Pinto, C. r. Soc. Biol. Paris 98, Nr 7 (1928). — Reinhart and Scott, J. amer. med. Assoc. 96, Nr 19 (1931), ref. J. Obstetr. 38, 649 (1931). — Robson, J. of Physiol 72, Nr 4 (1931). — Schneider, Surg. etc. 52, 56 (1931). — Snyder and Wislocki, Bull. Hopkins. Hosp. 48, 362; 49, 106 (1931). — Stricker, Münch. med. Wschr. 1932, Nr 6. — Wilson and Corner, Amer. J. Obstetr. 22, 513 (1931). — B. Zondek, Hormone. Julius Springer, Berlin 1931; Klin. Wschr. 1931, Nr 32.