

Lotthammer, K.-H., L. Ahlswede u. H. Meyer (1976): Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. (im Druck). – Mempel, S. (1960): Zucht- u. Fortpflanzungsstör. Bes. Haust. 4, 322–327. – Meyer, H., L. Ahlswede u. K.-H. Lotthammer (1975): Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 82, 473–487. – Morrow, D. A. (1969): zit. nach Roberts, S. J. (1970): Veterinary Obstetrics and Genital Diseases Edwards Brothers, Inc Ann Arbor, Michigan. – Pittler, H. (1961): Vergleichende Untersuchungen über die Umweltverhältnisse in fruchtbaren und mangelhaft fruchtbaren Rinderherden. Diss. Hannover. – Rommel, W. (1972): Monatsh. Veterinärmed. 27, 437–438. – Schaetz, F. (1971): Fortpflanzungsstörungen beim Rind in Küst. D. u. F. Schaetz: Fortpflanzungsstörungen bei den Haustieren, 4. Aufl. Enke Verlag, Stuttgart. – Seitaridis, K. (1963): Untersuchungen über

den Vitamin-A- und  $\beta$ -Carotin-Gehalt des Blutplasmas in Rinderherden mit Störungen der Fruchtbarkeit unter besonderer Berücksichtigung der Carotinversorgung. Diss. Hannover. – Tanabe, u. Casida (1949): J. Dairy Sci. 32, 237–246. – van Rensburg, S. W. J. (1956): Proc. 3rd Intern. Congr. Animal Reproduction Cambridge, England Sect. II Pathol. 52–53. – Derselbe (1961): Farr g in S. Afr., March. 50. – van Rensburg, S. W. J. u. W. H. de Vos (1962): Onderstepoort J. Vet. Res. 29, 55–79.

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. E. Grunert, Bischofsholer Damm 15, 3000 Hannover.

## Hormonelle Befunde bei Störungen der Ovarialfunktion des Rindes

Von J. Dérivaux, F. Ectors und J. F. Beckers – Mit 2 Übersichten

Aus der Lehrkanzel für Geburtshilfe und Gynäkologie der Vet. Med. Fakultät der Universität Lüttich – Direktor: Prof. J. Dérivaux

Die Entwicklung verschiedener Methoden, wie der Gaschromatographie, der kompetitiven Proteinbindungsmethode und vor allem der Radioimmunologie zur quantitativen Untersuchung der hypophysären und ovariellen Hormone, hat unsere Kenntnisse über den Mechanismus des östralen Zyklus bei verschiedenen Tierarten, besonders beim Rind, wesentlich erweitert.

Die Ergebnisse verschiedener Autoren, die sich mit dieser Frage befaßt haben, stimmen im wesentlichen überein und sollen kurz zusammengefaßt werden. Während der Tage –2 bis +3 liegt der Plasmaprogesteronspiegel unter oder in der Nähe von 1 ng/ml mit einem Minimum zur Zeit des Östrus; er steigt dann mit der Ausbildung des Corpus luteum (CL) nach und nach an, um am Tag 6 5 bis 6,5 ng/ml zu erreichen und bis zum Tag –2 aufrecht zu erhalten, an dem er plötzlich auf den Basiswert stark abfällt.

Dem Progesteronabfall folgt unmittelbar ein Anstieg des  $\beta$ -Östradiols, der von seinem Grundwert (1,7 pg/ml) im Diöstrus, im Östrus eine Spitze von 8,6 pg/ml (Grenzwerte 6,4–12,6 pg/ml) erreicht. Einige Autoren fanden im Verlauf des Zyklus zwei weitere Spitzen gegen die Tage 5–6 und Tage 10–12.

Wir haben ähnliche Beobachtungen gemacht und eine dritte Spitze gegen den Tag 8 nachgewiesen, die aber weniger regelmäßig und nicht so bedeutend ist, wie die beiden übrigen. Diese zusätzlichen Spitzen des  $\beta$ -Östradiols zeigen eine Aktivität der Ovarien, die durch ein kontinuierliches Wachstum der Follikel gekennzeichnet ist, das in seiner Entwicklung aber durch den erhöhten Progesteronspiegel gehemmt wird. Rajakoski und Mariona konnten diese Vorgänge auch histologisch bestätigen.

Der FSH-Spiegel des Plasmas bleibt im ganzen Diöstrus auf einem erhöhten Niveau (100 ng/ml), dessen Variationen gut mit jener des Östradiols übereinstimmen, denn gegen den Tag 6 und gegen den Tag 12 kommt es zu einem Anstieg, d. h. gleichzeitig mit jenen des  $\beta$ -Östradiols.

Auch weiterhin scheinen die Veränderungen der Östrogene und des FSH voneinander abzuhängen. Während des Östrus kommt es nämlich zu einem starken Anstieg, der zum präovulatorischen Gipfel des FSH mit einem Mittelwert von etwa 161 ng/ml führt, dessen Höhe 6–9 Stunden erhalten bleibt und mit dem Wachstum und der Reifung des Follikels zusammenfällt.

Die Kurve der Veränderungen des LH verläuft entgegengesetzt zu jener des Progesterons. Vom niedrigen Wert von 1,5 ng/ml im Diöstrus steigt das LH im Plasma zu Beginn des Östrus sehr stark auf 17,5 ng/ml an, praktisch nahezu gleichzeitig mit dem FSH. Dieser Mechanismus des Östrus scheint sehr regelmäßig zu sein und läßt sich auch bei anderen Tierarten nachweisen.

Die Analyse dieser Ergebnisse führt zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. Die geschlechtliche Ruhe während des Zyklus hängt von einem erhöhten Progesteronspiegel ab.
2. Der Abfall des Progesterons bewirkt das starke Ansteigen des  $\beta$ -Östradiols.
3. Beide Faktoren können normalerweise als die Elemente betrachtet werden, auf denen die Freisetzung der Hypophysenhormone FSH und LH beruht und durch deren praktische gleichzeitige Wirkung es zum Wachstum des Follikels, zu seiner Reifung und Ovulation kommt.

Anstelle des klassischen Schemas der Beziehungen von Hypophyse und Ovarien: FSH  $\rightarrow$  Östrogene  $\rightarrow$  LH  $\rightarrow$  Ovulation  $\rightarrow$  Progesteron sollte man daher jenes Progesteron  $\rightarrow$  Östrogene  $\rightarrow$  FSH/LH  $\rightarrow$  Ovulation  $\rightarrow$  Progesteron setzen.

Aus diesen und anderen Untersuchungen, besonders über Prostaglandine, sollten sich weiterhin Anwendungsmöglichkeiten von Hormonpräparaten für die Praxis ergeben, besonders das Auslösen einer Superovulation in Mitte des Zyklus durch die Verabfolgung von PMS und 48 Stunden später von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ . PMS führt ja zu Wachstum von mehreren Follikeln, und das Prostaglandin veranlaßt durch seine luteolytische Wirkung den Abfall des Progesteronspiegels und löst damit die Phänomene der Follikelreifung und Ovulation aus. Als Beitrag zur Klärung dieser Fragen haben wir die folgenden Untersuchungen angestellt.

### Material und Methodik

- I. Bei 34 Jungtieren, die während des Winters im Zustand eines funktionellen Anöstrus waren, haben wir die Serumwerte der ovariellen Steroide, allerdings nicht regelmäßig, jene des FSH und des LH festgestellt, ebenso wie bei 13 Kühen im Anöstrus post partum.
- II. Ebenso haben wir die hormonalen Fluktuationen der ovariellen und hypophysären Hormone bei Kühen im Zustand des Hyperöstrus und der Nymphomanie vor und nach einer Behandlung erfaßt.
- III. Schließlich haben wir die Veränderungen der Hormonspiegel bei zwei Kühen untersucht, die 2000 E. PMS zur Auslösung einer Superovulation erhalten hatten. Bei der einen wurde die Behandlung am Tag 9 durchgeführt. Zwei Tage später erhielt sie Prostaglandin verabfolgt. Bei der anderen haben wir am Tage 19 lediglich 2000 E. PMS gegeben.

### Ergebnisse und Diskussion

#### I. Anöstrus

- A) Funktioneller Anöstrus: 34 Färsen im Alter von 18–24 Monaten gehörten zur Rasse Hoch- und Mittelbelgiens. Trotz eines befriedigenden Ernährungszustandes waren seit einigen Monaten keinerlei äußere Brunsterscheinungen bei ihnen festgestellt worden. Sie erhielten in ihren Winterställen lediglich das Erhaltungsfutter.

Die klinische Untersuchung ergab eine normale Ausbildung, gelegentlich eine geringfügige Hypoplasie der Geschlechtsorgane. Die Ovulationen waren klein und wiesen weder heranwachsende Follikel noch Gelbkörper auf.

Der Hormonspiegel war bei mehreren Untersuchungen unverändert niedrig und entsprach den Basiswerten während eines normalen Zyklus.

#### Übersicht 1: Ovarielle und hypophysäre Hormone bei 34 anöstrischen Färsen

Progesteron . . . . .	< 1 ng/ml (häufigste Werte 0,3 et 0,4)
Östradiol . . . . .	0,8 - 2,5 pg/ml
FSH . . . . .	90 - 100 ng/ml
LH . . . . .	1,23 - 2 ng/ml

Die Werte waren die Folge einer genitalen Inaktivität, die ihre Ursache wahrscheinlich auf dem Niveau Hypothalamus-Hypophyse hatte, da die Inaktivität mit den durch die Winterhaltung bedingten Umweltfaktoren zusammenzuhängen schien.

**B) Anöstrus post partum (pp):** In dieser Kategorie wurden 13 Milchkühe in der Zeit zwischen 15 Tagen und 3 Monaten pp untersucht, bei denen die Geburt und die Involution normal verlaufen waren.

Die Mittelwerte der untersuchten Hormone zeigt Übersicht 2.

#### Übersicht 2: Werte des Progesterons, des Östradiols und des LH bei 13 Kühen im Anöstrus pp.

Progesteron . . . . .	< 1 ng/ml (häufigste Werte 0,5-0,8)
Östradiol . . . . .	1,3 - 5,04 pg/ml
LH . . . . .	1,5 - 2,0 ng/ml

FSH wurde nicht bestimmt.

Zwischen dem Anöstrus post partum und dem funktionellen Anöstrus besteht daher eine gewisse Übereinstimmung, bei beiden ist der LH und der Progesteronspiegel sehr niedrig. Im Anöstrus pp findet man aber wesentlich größere Variationen der Östradiolwerte, die die Höhe der zusätzlichen Pics während des Diöstrus eines normalen Zyklus erreichen (4-6 ng/ml). Der Anöstrus pp scheint mit einer latenten Aktivität der Ovarien einherzugehen, die durch ein geringfügiges Wachstum und die Atrasie der Follikel gekennzeichnet ist. Es wäre interessant festzustellen, ob sich diese Hypothese durch histologische Untersuchungen bestätigen läßt.

#### II. Hyperöstrus und Nymphomanie

Die 5 von uns untersuchten Kühe zeigten folgende Befunde: Stark eingefallene Beckenbänder, dabei überragte die Schwanzwurzel die Lendenwirbelsäule; geschwollene Vulva, Vagina und Cervix stärker durchblutet und feucht. Ausfluß aus der Cervix, mit Ausnahme von einer Kuh nahmen die Tiere den Bullen ständig an, die psychischen Störungen waren geringfügig, an den Ovarien tauben- und hühnereigroße Zysten.

Alle Tiere waren bereits nach herkömmlichen Methoden tierärztlich behandelt worden. Sie wurden in der Klinik eingestellt, und wir haben die Hormonspiegel vor und nach der Behandlung untersucht. Die Behandlung bestand bei zwei Tieren ausschließlich in der Punktion der Zysten, bei den drei anderen in der Punktion verbunden mit der Administration von 5000 I.E. HCG i.v.

Der hormonale Befund war vor der Behandlung bei allen ähnlich.

Ein erhöhter Östradiolspiegel (20 pg/ml) und niedrige Werte für die übrigen Hormone (Progesteron 1 ng/ml, FSH 100 ng/ml, LH 1,67 ng/ml).

Die hormonale Analyse bestätigte die aufgrund der klinischen Erscheinungen bekannte Tatsache, daß die Nymphomanie ein durch den Überschuß an Follikelhormonen gekennzeichnetes endokrines Syndrom darstellt.

In allen Fällen sank der Östradiolspiegel nach der Behandlung innerhalb von 24 h stark ab und fiel 5-6 Tage hindurch weiter, bis zu einem Wert, der nur geringfügig über normalen Basis-

werten lag (2-3,45 pg/ml). Gleichzeitig stieg der FSH-Spiegel stark an und der LH-Spiegel erhöhte sich geringfügig, ohne den LH-Gipfel im Verlauf eines normalen Zyklus zu erreichen (4-7 ng/ml gegenüber 17-18 ng/ml). Der Progesteronspiegel blieb bei allen Tieren sehr niedrig (bei zwei Kühen nicht über 1 ng/ml und bei den drei anderen 2,25-2,56 ng/ml). Es kam daher zu keiner Luteinisierung der Zysten, die nach einiger Zeit auch rezidierten.

Die Tiere waren allerdings, wie bereits erwähnt, vorher schon erfolgreich behandelt worden.

Die Ergebnisse erscheinen uns vor allem deshalb interessant, weil sie zeigen, daß der Abfall des Östrogenspiegels das auslösende Element für die Freisetzung von Hypophysenhormonen ist.

Der FSH-Spiegel unterscheidet sich dann auch nicht von jenem, der in einem normalen Östrus beobachtet werden kann, während der LH-Spiegel zu niedrig bleibt, um die Ovulation auszulösen und die Luteinisierung der Follikel einzuleiten. Die Ergebnisse lassen uns vermuten, daß die eigentliche Ursache der Nymphomanie in einer Störung des Gleichgewichtes von FSH und LH zu suchen ist, in einer verminderten LH-Sekretion bei einer vermehrten Absonderung von FSH. Die fehlende Luteinisierung ließ sich durch die geringe Freisetzung von LH erklären, aber auch dadurch, daß die Luteinzellen selbst so verändert sind, daß sie ihre Reaktionsfähigkeit verloren haben. Die letzte Hypothese würde dadurch unterstützt, daß mit dem parenteral verabfolgten HCG keine Wirkung erzielt werden konnte.

Mißerfolge bei der Behandlung der Nymphomanie lassen sich sowohl durch die eine als auch durch die andere Theorie erklären.

#### III. Hormonale Veränderungen nach der Verabfolgung von PMS

PMS stellt die gebräuchliche Behandlung zur Auslösung einer Superovulation dar. Früher wurde es ausschließlich im Proöstrus angewandt, heute häufiger im Diöstrus gegen die Tage 9 und 10 in Verbindung mit Prostaglandinen.

In jeder dieser Perioden ist der Progesteronspiegel erhöht, während für  $\beta$ -Östradiol, FSH und LH die Grundwerte vorliegen.

Wir haben den Verlauf der Hormonwerte sowohl bei der einen als auch bei der anderen Behandlung verfolgt.

Fall 1: 2000 E. PMS i.v. am Tag 16.

Hormonaler Status vor der Behandlung: Progesteron 5,8 ng/ml; Östradiol 4,5 pg/ml; FSH 85 ng/ml; LH 3,5 ng/ml; Nach der Behandlung nimmt der Progesteronspiegel rasch ab (nach 72 h am Tag 19 0,4 ng/ml). Dann kommt es zu einem Östradiol Pic (37 pg/ml) gleichzeitig zu Pics von FSH (205 ng/ml) und LH (20 ng/ml). Dann fallen die Plasmaspiegel dieser drei Hormone wieder zu ihren Grundwerten ab, während das Progesteron aufgrund der vermehrten Luteinisierung nach der Superovulation auf Werte von über 10 ng/ml ansteigt. Die vorläufige Untersuchung zeigt, daß sich die Werte für die verschiedenen Hormone bei dieser Behandlung ähnlich wie bei einem normalen Zyklus verhalten, d. h. das Progesteron stellt den wichtigsten Faktor für die Regulation des Zyklus dar. Mit dem Abfall des Progesteronspiegels folgen Höchstwerte der Östrogene, des FSH und des LH, während das PMS im Diöstrus das Wachstum der Follikel in zwei Phasen auslöst, ohne daß es zu einer Ovulation kommt, weil die Ausschüttung von LH ungenügend ist.

Fall 2: Injektion von 2000 E. PMS am Tag 9 und nach 48 h 25 mg Prostin. Hormonaler Status vor der Behandlung: Progesteron 11 ng/ml, Östradiol 5 pg/ml, LH 3 ng/ml, FSH 100 ng/ml.

12 Stunden nach der Prostaglandininjektion ist der Progesteronspiegel auf 3,5 ng/ml und nach 48 Stunden auf 0,8 ng/ml abgefallen. Gleichzeitig steigen die Werte für Östradiol (auf 45 pg/ml), FSH (auf 150 ng/ml) und LH (auf 20 ng/ml) beträchtlich an und bewirken Follikelreifung und Ovulation.

Bei diesem Tier haben wir auch 72 Stunden nach dem ersten einen zweiten Anstieg von Östradiol festgestellt. Gleichzeitig erfolgte ein Anstieg von FSH (162 ng/ml), während das LH auf

seinen Basalwerten blieb und das Progesteron nach und nach 17 ng/ml erreichte. Als die Luteinisierung beendet war, kehrte auch das Östradiol zu seinen Basalwerten zurück. Diese noch begrenzten Ergebnisse zeigen die starke und schnelle luteolytische Wirkung der Prostaglandine, ebenso wie die Tatsache, daß es durch PMS im Diöstrus zur Follikelreifung kommt, die in zwei Wellen verläuft, von denen die erste mit der Ovulation und Luteinisierung beendet wird, während es bei der zweiten nicht zur Luteinisierung kommt, weil das LH fehlt.

**Zusammenfassung**

Aus Untersuchungen von 34 anöstrischen Färsen, 13 Kühen im Anöstrus pp, 5 Kühen mit Nymphomanie und mit Kühen, die mit PMS am Tage 19 bzw. PMS + Prostaglandin 2Fa behandelt worden sind, geht hervor: Sowohl der jahreszeitlich bedingte „funktionelle“ Anöstrus als der Anöstrus post partum ist durch niedrige Hormonspiegel von Progesteron, FSH und LH gekennzeichnet. Der  $\beta$ -Östradiolspiegel ist jedoch beim Anöstrus pp höher und variabel. Er weist damit auf eine autonome Aktivität der Ovarien hin. Die Nymphomanie ist ein hyperfollikulinämisches Syndrom. Die einmalige Punktion der Zyste führt zu einem Abfall des Östradiolspiegels und einem Anstieg von FSH und LH in verschiedenem Ausmaß, der oft nicht zur Luteinisierung ausreicht. Die zystische Degeneration infolge ungenügender LH-Werte der Ovarien ist mit einer Erhöhung des Verhältnisses FSH:LH verbunden. Die Behandlung mit PMS in Verbindung mit Prostaglandin im Diöstrus oder die einfache Behandlung mit PMS im Proöstrus haben hormonale Reaktionen zur Folge, die mit jenen im Verlauf eines normalen Zyklus vergleichbar, jedoch intensiver sind.

Übersetzung aus dem Französischen: Hofrat Dr. E. Müller

Dérivaux, J. F. Ectors und J. F. Beckers: Studies on the hormonal pattern in cows with disturbed ovarian function

**Summary**

The hormonal pattern was studied in 54 animals: 34 heifers with seasonal anoestrus, 13 cows with post-partum anoestrus, 5 cows with nymphomania and 2 cows superovulated. Seasonal and post-partum anoestrus are characterized by basal levels of progesterone. F.S.H. and L.H., while oestradiol level is more variable and higher in post-partum anoestrus due to the proper activity of the ovary. Nymphomania is a hyperfolliculinemic syndrome; cystic puncture leads to a fall in oestradiol and a surge in F.S.H. and L.H. but of unequal intensity. The level of the latter hormone is often too low to induce luteinisation; cystic degeneration of the ovary is associated with L.H. deficiency. In superovulated cows, hormonal pattern is like in normal cyclic cows but more pronounced.

**Schrifttum**

Akbar, A.M., L.E. Reichert, T.G. Dunn, C.C. Kallenbach and Niswender, G.D. (1974): *J. Anim. Sc.* 39, 360. — Beckers, J.F., P. Bailman, F. Ectors et J. Dérivaux (1975): *C.R. Acad. Sc., Paris* 280, 335. — Dérivaux, J. F., Ectors, J.C. Hendrick et P. Rranchimont (1974): *Ann. Endocrinol.*, 35, 614. — Dérivaux, J. F., Ectors, J. F., Beckers (1976): *Ann. Med. Vet.*, 120, 81. — Ectors, F., J.C. Hendrick, P. Franchimont et J. Dérivaux (1974): *Ann. Endocrinol.*, Paris, 35, 489. — Ectors, F., J.F. Beckers, P. Bailman et J. Dérivaux (1975): *C.R. Acad. Sc., Paris*, 281, 1257. — England, B.G., G.D. Niswender and A.R. Midgley (1974): *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38, 42. — Glencross, R.G., I.B. Munro, B.E. Senior and G.S. Pope (1973): *Acta Endocrinol.*, 73, 374. — Glencross, R.G., I.B. Munro (1974): *Vet. Rec.*, 95, 169. — Karg, H., B. Hoffmann und D. Schams (1969): *Zuchthyg.* 4, 149. — Rajakoski, E. (1960): *Acta Endocrinol.* Copenhagen, Suppl. 52.

Die Arbeiten wurden mit Unterstützung der I.R.S.I.A., Rue de Crayer 6, 1050 Bruxelles, Belgien, durchgeführt.

Anschrift des Verfassers: Prof. J. Dérivaux, Rue des Vétérinaires 45, 1070 Bruxelles, Belgien.

**Untersuchungen mit einem neuen Steroidpräparat (Sandoz 45.249) zur Zyklussynchronisation bei Färsen und Milchkühen**

Von E. Kordts — Mit 6 Tabellen

Aus dem Institut für Milcherzeugung der Bundesanstalt für Milchwirtschaft — Direktor: Prof. Dr. H. O. Gravert

Bisher standen zur Zyklussynchronisation bei Rindern praktisch nur Derivate des 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterons, wie z.B. Chlormadinonacetat, zur Verfügung. Auf der Suche nach weiteren Wirkstoffen aus der Reihe der Steroide gelang es einer Gruppe von Chemikern der Firma Sandoz Inc. in USA durch die Einführung einer Allengruppe in der 17 $\alpha$ -Position des Steroidgrundgerüsts eine Reihe von Derivaten zu entwickeln, die eine beachtliche Steigerung in ihrer gestagenen Wirksamkeit aufwiesen. Dabei zeigte das Derivat mit der Bezeichnung Sandoz 45.249 die stärkste Wirksamkeit (Tab. 1–3). Über die relativen Wirksamkeiten dieser Substanz berichten Mayer und Schütze (1) folgendes: Diese Substanz interessierte uns in der praktischen Milcherzeugung für die Zyklussynchronisation bei Färsen und Milchkühen unter der Voraussetzung, daß man 1. durch eine einmalige Applikation i.m. das erwünschte Ziel erreichen könnte, womit ein entscheidender arbeitswirtschaftlicher Vorteil gegenüber der bisher praktizierten oralen Applikation über mehrere Tage erreicht wäre und

Tabelle 1: Relative gestagene Wirksamkeit von 45.249 im Clauberg-Test

Substanz	Applikation	relative Wirksamkeit
Progesteron	subkutan	1
CAP	p.o.	20
Norgestrel	p.o.	10
45.249	p.o.	40

Tabelle 2: Relative östrogene Wirksamkeit von 45.249 im Uterus-Wachstumstest

Substanz	Applikation	relative Wirksamkeit
Oestriol	p.o.	1
45.249	p.o.	0,1
Norethindronazetat	p.o.	0,04
CAP	p.o.	unwirksam
MAP	p.o.	unwirksam

Tabelle 3: Relative Beeinflussung der Hypophysenfunktion durch Untersuchungen mit 45.249 im Zyklushemmtest an der Ratte

Substanz	Applikation	relative Wirksamkeit
Progesteron	s.c.	1
CAP	p.o.	10
Norethindronazetat	p.o.	10
45.249	p.o.	50

2. die erste Brunst nach der Medikation für die Besamung genutzt werden könnte. Diese zweite Voraussetzung wurde in den ersten Versuchen bereits erfüllt, womit ein wesentlicher Vorteil für die praktische Nutzenanwendung gegenüber anderen Gestagenen erreicht war.

Die Voraussetzung der einmaligen Applikation ist z.Z. noch nicht erfüllt, aber über eine zunächst dreimalige Behandlung konnten wir auch nach zweimaliger Applikation von jeweils