

Schwangerschaft. Fauvel, Beitrag zur Kenntnis der Schwangerschafts- und Geburtsleukocytose. (S. 761—765.)

Allgemeine Geburtshilfe: Sellheim u. Rott, System einer Geburts- und Neugeborenenfürsorge. (S. 765.) — Beck, Geburtshilfe in ländlichen Verhältnissen. (S. 766.) — Kermanner, Geburtsleitung im Privathaus und ihre Grenzen. (S. 767.)

Embryonalentwicklung, Konzeptions- und Ovulationstermin

Von Prof. Dr. Otto Grosser, Deutsche Universität Prag

Die Erkenntnis, daß der weibliche Genitalzyklus vom Ovarium regiert wird, ist heute eine Selbstverständlichkeit, und da am Ovarium der auffälligste Vorgang der Follikelsprung ist, so ist es begreiflich, daß seiner Einordnung in den Zyklus die größte Aufmerksamkeit geschenkt wird. Heute ist es am wahrscheinlichsten, daß der normale Termin hierfür der Schröder'sche ist, 14—16 Tage nach Beginn der letztabgelaufenen Menses. Dafür kommt in erster Reihe der positive Nachweis des Eies in der Tube in Betracht, wie er besonders von amerikanischen Autoren¹ geführt wurde. Erst in zweiter Reihe stehen die von verschiedenen Untersuchern gefundenen muskulären Reaktionsschwankungen an Tube und Uterus, für den Menschen zuerst an der Tube von Seckinger und Snyder (1924) angestellt, woraus sich für den Menschen ein Eitransport in der Mitte des Intervalls und im Spätintervall ergibt, am Uterus besonders von Knaus (1929ff.), wobei der Ovulationstermin auf Grund gewisser Annahmen wieder auf den 14.—16. Tag verlegt wird. (Der Uterus ändert plötzlich seine Reaktion auf Pituitrin am 16.—18. Tag; diese Reaktion wird auf Grund der Befunde am Kaninchen als Wirkung des Corpus luteum aufgefaßt, wobei 2 Tage für die Entwicklung des Corpus luteum angesetzt werden.)

In jeder solchen Rechnung steckt bekanntlich ein prinzipieller Fehler. Da die Menstruation nicht die Ursache, sondern die Folge der Ovulation ist, sollte man nicht von der ersteren, sondern von der letzteren zu rechnen beginnen. Aber ein derartiger, von Ogino (1930) gemachter Versuch (Ovulation am 15. oder 14. Tag vor den nächst zu erwartenden Menses) hat die gleich zu erwähnenden Schwierigkeiten auch nicht beheben können.

Die eine liegt in der Unmöglichkeit, die Dauer des Zyklus voraus bestimmen zu können. Auch die einem regelmäßigen Zyklus angehörigen Frauen über- oder unterschritten den Termin häufig um einige Tage.

Die größte Schwierigkeit macht aber die Erklärung der bisherigen Beobachtungen über das zeitliche Verhalten von Konzeption und Embryonalentwicklung, also gerade derjenigen Erscheinungen, in deren Dienst der ganze Genitalapparat steht.

Hier sei nur darauf verwiesen, daß alle bisherigen Statistiken über einen anamnestic erhobenen Konzeptionstermin keine Abhängigkeit von dem eingangs genannten Ovulationstermin erkennen lassen, sondern neben der Verteilung der Daten über den ganzen Zyklus ein Häufigkeitsmaximum zeigen, das etwa 6—8 Tage vor obigem Termin gelegen ist. Diese, schon in alten Traditionen zum Ausdruck kommende Beobachtung ist mit der neuen, ganz bestimmten Angabe von Knaus,

¹ Allen und seine Mitarbeiter setzen zwar die Ovulation um 2 Tage früher an, doch ist dies nach unserer Meinung mit dem guten Erhaltungszustand der Eier unvereinbar.

Grosser, Embryonalentwicklung, Konzeptions- und Ovulationstermin

daß die Frau bei normalem Zyklus in den ersten 10 Tagen und nach dem 18. Tag steril sei, unvereinbar.

Eine speziell meinem Arbeitsgebiet näherliegende Frage ist die der Entwicklungsgeschwindigkeit am Beginn der Entwicklung und der Altersbestimmung junger menschlicher Embryonen. In mehreren Arbeiten seit 1914, zuletzt in meinem Buche 1927, habe ich mich hierzu geäußert; seither sind noch drei einschlägige Arbeiten hinzugekommen, von Ludwig (1928), v. Hayek (1931) und meinem Assistenten Treutler (1931). Sie umfassen nun, nach Ausscheidung von drei von mir noch 1927 angeführten, aber doch in ihren Angaben zu unbestimmten Fällen (Giacomini, Penkert und P. Rabl) 24 Fälle mit exakt bestimmtem Entwicklungsgrad und positiven Menstruations- und Konzeptionsangaben². Von diesen Fällen kommen 10 Konzeptionen auf die Zeit vom 2.—10. Tag, 10 auf die Zeit vom 18.—24. Tag und nur 4 auf die von Knaus als allein möglich bezeichnete Konzeptionszeit vom 11.—17. Tag nach Beginn der letzten Menses. Von 24 Frauen müßten 20 falsche Angaben gemacht haben, wesentlich oder unwissentlich, und doch sind darunter Fälle aus Familien von Wissenschaftlern, die in Kenntnis der theoretischen Bedeutung solcher Daten ganz positive Aussagen zu machen imstande waren, ja in ihrem Wunsche nach Nachkommenschaft für ihren Verkehr genaue, allerdings von anderen Voraussetzungen ausgehende Regeln einhielten.

Aber noch ein zweiter, objektiver Grund stützt diese Angaben: Der Entwicklungsgrad der zugehörigen Embryonen. Es ist ganz unmöglich, die Embryonen bei Annahme eines auch nur einigermaßen festliegenden Ovulationstermines zu ordnen, und so müßten nicht nur die Konzeptions-, sondern auch die Menstruationsdaten in $\frac{5}{6}$ der Fälle falsch angegeben sein.

Dem Versuch, aus unserem Material Schlüsse auf den Ovulationstermin zu ziehen, muß die These vorangestellt werden, daß physiologischerweise Kohabitation, Ovulation und Befruchtung der Eizelle zeitlich zusammenfallen bzw. nur durch Stunden getrennt sind. Die Verfechter eines festliegenden Ovulationstermines erklären die Möglichkeit einer Konzeption außerhalb dieses Termines, soweit sie sie nicht überhaupt leugnen, durch Überleben der Spermien bzw. der Eizelle innerhalb des Genitales. Für die Spermien habe ich diese Möglichkeit nie bestritten, bloß als Ausnahme hingestellt; einerseits lehrt dies der Vergleich mit den Säugetieren, bei denen, abgesehen von den ganz eigentümlich angepaßten winterschlafenden Fledermäusen, die Spermien nachweislich im weiblichen Genitale in kurzer Zeit zugrunde gehen, andererseits müßte sonst, wie schon Hoehne und Behne vor Jahren betont haben, bei täglichem Verkehr eine Überschwemmung des weiblichen Organismus mit Spermien eintreten. Keinesfalls kann mit einem mehrtägigen Überleben der Spermien als Regel gerechnet und damit der Unterschied zwischen statistischem Konzeptionsoptimum und normalem Ovulationstermin erklärt werden. Aber, wie gesagt, ein solches Überleben durch einige Tage ist immerhin ausnahmsweise möglich.

Anders steht die Frage des Überlebens der Eizelle. Offenbar sind hierin die meisten Gynäkologen anderer Meinung als die Embryologen; doch erscheint, wie ich schon in meinen ersten einschlägigen Veröffentlichungen betont habe, ein mehrtägiges Überleben der Eizelle ausgeschlossen, ja es ist dagegen sogar eine

² Die Fälle sind in einem gleichzeitig erscheinenden Aufsatz im Anat. Anz. 73 genauer besprochen.

mehrfache Sicherung getroffen. Die eine ergibt sich wieder aus der vergleichenden Entwicklungsgeschichte. Bei allen Säugetieren beginnen die Reifungsteilungen des Eies noch im Follikel, werden aber erst nach der Ovulation unter dem Einfluß der Befruchtung zu Ende geführt; ohne Befruchtung degenerieren die auf dem Stadium der zweiten Reifungsspindel stehenden Eier binnen einigen Stunden. Auch beim Menschen ist der Beginn im Follikel nachgewiesen, und die Tubeneier standen, soweit sie normal erschienen und genügend untersucht werden konnten, gerade in der zweiten Reifungsteilung.

Die zweite Sicherung besteht darin, daß das freigewordene Ei unfehlbar vom Mechanismus des Eitransportes erfaßt werden muß. Mag man dem Flimmerstrom oder der Peristaltik der Tube die Hauptwirkung zuschreiben, keinesfalls kann das Ei in der Bauchhöhle oder in der Tube tagelang liegen bleiben; gerät es aber in Bewegung, dann wird es selbst für den Fall des Überlebens und verspäteter Befruchtung nicht mehr innerhalb des Genitales das für die Implantation nötige Entwicklungsstadium, die Implantationsreife, erreichen.

Als drittes Argument kommt hinzu, daß nach der Ovulation und der in Gang gekommenen Entwicklung des Corpus luteum bei fehlender Eientwicklung die Degeneration des Corpus luteum und die Zerstörung des Implantationsbettes von selbst eintritt. Wenn man die Hemmung auf die vollzogene Implantation zurückführt, wofür ja vieles spricht, so kann nur eine rechtzeitig nach der Ovulation eingetretene Implantation die Menstruation aufhalten; allerdings wären dann Spätbefruchtungen im normalen Zyklus ausgeschlossen. Aber auch wenn eine unbefruchtete überlebende Eizelle einen »Primat« über Corpus luteum und Menstruation ausüben sollte, muß ihre Entwicklung zeitig genug beginnen, um die Menstruation noch aufzuhalten.

Nun spricht auch die direkte Beobachtung eindeutig gegen das absolute Festliegen des Ovulationstermines, so der Befund eines Tubeneies schon am 9. Tag nach Poten (1922), so die von allen beteiligten Autoren sowohl operativ wie an histologischem Material erhobenen zeitlichen Schwankungen in der Entwicklung des Corpus luteum. Es ist überraschend, daß das Material von Knaus, für welches übrigens Einzelangaben fehlen³, eine solche Variabilität nicht gezeigt zu haben scheint; andere Autoren haben Ausnahmen und Widersprüche gefunden (z. B. Wittenbeck, 1930).

Es sind, wie gesagt, 24 Fälle der Literatur mit genügend genauen Daten zur Bestimmung des Beginnes und der Schnelligkeit der Entwicklung gegeben. Wenn wir, wie vorstehend auseinandergesetzt, annehmen, daß die Entwicklung in der Regel wenige Stunden nach der Kohabitation beginnt, dann lassen sich 13 Fälle nach der Ausbildung der Embryonen glatt in eine aufsteigende Reihe ordnen; geben wir eine Wartezeit der Spermien bis zu 2 Tagen als noch physiologisch zu, so fügen sich zwei weitere Fälle in die Reihe, und lassen wir eine gelegentliche Beschleunigung der Entwicklung um ca. 10% (20 Tage statt 22) zu, so kommt hierzu noch ein 16. Fall. Für 7 Fälle müßte man dann eine längere Wartezeit der Spermien annehmen, von 5—6 oder allenfalls 8 Tagen 3mal, von 9 und 10 Tagen 3mal, von 15—17 Tagen 1mal. Ein einziger Fall, der von Stieve, will sich nicht fügen, da er eine um ein ganzes Drittel beschleunigte Entwicklung aufweist (13½ statt 19 Tage); der Fall muß vorläufig unerklärt bleiben.

³ Ich finde nur in der Mitteilung von 1929 die Angabe, daß im ganzen 36 Frauen untersucht wurden.

Dieses Ergebnis wird allerdings nur erreicht unter Preisgabe der gleichmäßigen Ovulation. Bei den 16 gereihten Fällen (unter Berücksichtigung der bei zweien von ihnen angenommenen kurzen Wartezeit der Spermien) fällt die Ovulation je 1mal auf den 2., 4., 8., 9., 13., 17., 18., 23. und 24. Tag, 2mal auf den 19. und 5mal auf den 20., also überhaupt nicht auf den 14.—16. Tag, sondern 5mal vorher und 11mal nachher. Berücksichtigen wir noch die Fälle mit längerer Wartezeit der Spermien, so fällt die Ovulation 7mal vor, 3mal in und 13mal hinter den »offiziellen« Termin vom 14.—16. Tag.

Nach meiner Überzeugung bleibt für die Frühkonzeptionen wenigstens in der Mehrzahl der Fälle nur die Annahme einer durch den Sexualverkehr provozierten Frühovulation übrig. Wollte man alle diese Fälle mit einer Wartezeit der Spermien und kürzeren Entwicklungszeit der Embryonen als oben angenommen erklären, so käme man nur in desto größere Schwierigkeiten bei den Spätkonzeptionen. Denn auch bei ihnen müßte mit der Abkürzung der Entwicklungszeit die Ovulation noch später gelegt werden. Die große Zahl dieser Spätkonzeptionen in unserem Material ist offenbar eine Tücke der Statistik. Sie sind zu erklären entweder durch irgendein Überleben der Eizelle im Follikel oder eher so, daß diese Fälle (trotz vorhergehender Regelmäßigkeit) ohne Konzeption diesmal eine verspätete Menstruation aufgewiesen hätten. Operative und Abortusfälle sind in unserem Material so ziemlich gleichmäßig vertreten, so daß hieraus ein Schluß auf abnorme Implantationszeit und ihre Folgen nicht gezogen werden kann.

Einen Versuch, das Alter unter Einreihung des vorgenannten, nach unserer Reihe zu jungen Embryo Stieve zu bestimmen, hat Ludwig gemacht. Er erhält dadurch tatsächlich, wie eben erwähnt, für alle Embryonen bis auf drei kürzere oder längere Wartezeiten der Spermien; eine größere Gleichmäßigkeit des Ovulationstermines wird damit natürlich nicht erreicht, allerdings vom Autor auch gar nicht angestrebt.

Zu einem ganz ähnlichen Resultat hinsichtlich des Entwicklungsbeginnes kam Volkmann (1926). Er hat an operativ gewonnenen Embryonen das Alter bestimmt und danach den Entwicklungsbeginn, den auch er gleich dem Ovulationstermin setzt, auf die erhobenen Menstruationsdaten bezogen, berechnet. Allerdings sind auf diese Weise keine absoluten Zahlen zu gewinnen, da ja eben das Alter der Stadien bzw. die Entwicklungsgeschwindigkeit nicht genau bekannt sind (Volkmann gibt nur an, er habe das Alter geschätzt »durch Vergleich mit den bisher in der Literatur beschriebenen Embryonen«, ohne zu sagen, an welche Quelle er sich gehalten hat). Aber für die relativen Werte behalten seine Zahlen jedenfalls ihre Geltung, und wenn sich nach ihnen der Entwicklungsbeginn vom 4. bis zum 25. Tag erstreckt (mit einer Häufung diesmal im Postmenstruum), so kann eben wieder keine Rede von einem festliegenden Termin sein, sondern die Ovulation erstreckt sich hiernach über ungefähr 3 Wochen des Zyklus. Es muß Sache weiterer Untersuchungen sein, diese tatsächlich beobachteten Schwankungen zu erklären.

Wir wollen schließlich versuchen, das Tempo der Entwicklung auf Grund dieser Ausführungen und der verwendeten Befunde zu skizzieren, wobei wir eine Schwankungsbreite von etwa 10% als physiologisch ansehen, ohne auch etwas größere Schwankungen ausschließen zu können. Das Ovulationsdatum muß aber unbestimmt bleiben.

Die Implantation wird etwa auf den 10. Tag nach Entwicklungsbeginn anzusetzen sein. Es ist möglich, daß dieser Zeitraum kürzer ist, aber eine direkte Übertragung irgendwelcher Tierbefunde auf den Menschen kann nicht zu einer

anderen Annahme zwingen, weil wir neben kürzeren auch ebenso lange Wanderungszeiten bei Tieren kennen und nicht einzusehen ist, warum die Vorgänge beim Menschen eher denen bei Nagetieren als bei Raubtieren entsprechen sollten. Etwas anderes wird es sein, wenn die Befunde an Affen (Makaken) mit 28tägigem Zyklus vorliegen werden, obwohl auch dann immer noch Unterschiede möglich sind, da die Schwangerschaftsdauer dieser Affen eine kürzere ist. Wie die 10 Tage auf Tubenwanderung und Wanderung im Uterus bis zur Implantationsstelle aufzuteilen sind, bleibt unentschieden (allenfalls wie 2: 1 oder auch zu gleichen Teilen).

Unsere Altersschätzung lautet demnach:

Implantation	10. Tag
Stadium Bryce-Teacher	15. »
Bildung des Primitivstreifens	18. »
(anschließend an Stadium Peters)	
Beginn der Segmentierung	20. »
10—12 Ursegmentpaare	22. »
16—19 »	24. »
5 mm Länge	27. »
7½ mm Länge	33. »
10 » »	38. »
13 » »	45. »
40 » »	70. »

Literatur

O. Grosser, Frühentwicklung, Eihautbildung und Placentation des Menschen und der Säugetiere. Dtsch. Frauenheilk. 5, München 1917; Ovulationstermin und Altersbestimmung junger menschlicher Embryonen. Mschr. Geburtsh. 74 (1927). — H. v. Hayek, Ein menschlicher Embryo mit 16 Urwirbeln, 25 Tage alt. Anat. Anz. 71 (1931). — H. Knaus, Über den Zeitpunkt der Konzeptionsfähigkeit des Weibes im Intermenstruum. Münch. med. Wschr. 1929, Nr 28; Sterilisierung und Konzeptionsverhütung. Zbl. Gynäk. 1931, Nr 39. — W. H. Lewis, A human tubal egg, unfertilized. Johns Hopkins Hosp. Bull. 48 (1931). — E. Ludwig, Zur Altersbestimmung menschlicher Embryonen. Anat. Anz. 66 (1928). — K. Ogino, Ovulations- und Konzeptionstermin. Zbl. Gynäk. 1930, 464. — Allen, Pratt, Newell and Bland, Human ova from the uterine tube. J. amer. med. Assoc. 93 (1929), Anat. Rec. 42, 2 (1929) und Carnegie Contrib. to Embryol. 22 (1930). — K. Treutler, Über das wahre Alter junger menschlicher Embryonen. Anat. Anz. 71 (1931). — W. Volkmann, Beziehungen zwischen Ovulation, Menstruation und Konzeption. Mschr. Geburtsh. 76 (1926). — F. Wittenbeck, Ovulationstermin und Konzeptionsfähigkeit bei der Frau. Arch. Gynäk. 142 (1930).

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Graz
Vorstand: Hofrat Prof. Dr. E. Knaus

Zur Bestimmung des Ovulationstermines an der menschlichen Gebärmutter in situ

Erwiderung auf die Arbeit von G. K. F. Schultze 1931, Nr. 42

Von Prof. Dr. Hermann Knaus, Assistent der Klinik

Prüft man den Uterus eines schein- oder frühschwangeren Kaninchens auf seine Pituitrinempfindlichkeit, so kann man unschwer feststellen, daß die Gebärmutter solcher Tiere auf Hypophysenhinterlappenextrakt in keiner Weise anspricht. Daß

Knaus, Bestimmung des Ovulationstermines an der menschl. Gebärmutter in situ

dieser auffallende Reaktionswechsel der Uterusmuskulatur des Kaninchens gegenüber Pituitrin durch die Hormone des Corpus luteum bedingt wird, ist heute eine feststehende Tatsache.

Nachdem mit dieser Änderung der Reaktionslage der Uterusmuskulatur des Kaninchens gegenüber Pituitrin das Organ einen weitgehenden Verlust an Tonus und Kontraktionsfähigkeit erleidet, war naheliegend daran zu denken, daß vielleicht auch die prämenstruelle Auflockerung und Erschlaffung der menschlichen Gebärmutter auf den Einfluß der Hormone des Corpus luteum auf die Uterusmuskulatur zurückzuführen ist. Wenn also eine derartige Analogie in der Wirkung des Corpus luteum-Hormons auf die Uterusmuskulatur beim Kaninchen und dem Menschen vorliegt, so dürfte auch die menschliche Gebärmutter in Gegenwart eines voll funktionierenden gelben Körpers auf Pituitrin nicht ansprechen. Daß bei physiologischen Verhältnissen die Uterusmuskulatur des Weibes, genau so wie jene des Kaninchens, unter dem Einflusse des Corpus luteum-Hormons tatsächlich ihre Ansprechbarkeit für Pituitrin verliert, konnte mit einer seinerzeit beschriebenen Methode an der menschlichen Gebärmutter in situ nachgewiesen werden. Dieser ganz charakteristische, kurz nach der Ovulation auftretende Verlust der Pituitrinempfindlichkeit der menschlichen Gebärmutter wurde weiterhin im Wege von Nachuntersuchungen auch von Wittenbeck und Hermstein gefunden und damit zusammen an 61 Frauen bestätigt.

Im Gegensatz zu Wittenbeck's, Hermstein's und meinen Feststellungen erklärt nun Schultze, daß auf Grund eigener Untersuchungsergebnisse die menschliche Gebärmutter in der ersten Hälfte des mensuellen Zyklus, also in Abwesenheit des Corpus luteum, gar keine oder eine nur sehr geringe Ansprechbarkeit für Pituitrin zeige, und daß sich diese erst unter der hormonalen Einwirkung des Corpus luteum etwa von der Mitte des Zyklus an ganz auffallend steigere. Als Ursache dieses so krassen Widerspruches in den Beobachtungen über den Wechsel der Pituitrinempfindlichkeit der menschlichen Gebärmutter während des mensuellen Zyklus sieht Schultze verschiedene Mängel in meiner Methode, die seiner Ansicht nach ungeeignet ist, die Kontraktionstätigkeit des Uterus genau zu registrieren. Nach dieser, an meiner Methodik geübten Kritik ist zunächst zu untersuchen, ob Schultze's Einwände anzuerkennen oder als sachlich nicht stichhaltig zu erklären sind.

Schultze hebt in erster Linie hervor, daß seine Untersuchungsergebnisse deshalb so verschieden von meinen Beobachtungen sind, weil bei meinem Untersuchungsverfahren die Gebärmutterhöhle nur ungenügend mit Jodipin gefüllt wäre. Hierzu muß ich folgende Stelle aus Schultze's Arbeit zitieren: »Wird die Injektion unterbrochen, so sinkt zunächst im ersten Stadium der Auffüllung der Druck unmittelbar auf Null herab, d. h. es besteht bei geringer Füllungs menge noch kein intrauteriner Druck. Die Kapazität des Uterus genügt, die bisher verabfolgte Ölmenge spannungslos aufzunehmen. Wird weiter Kontrastöl zugeführt, so sinkt bei Unterbrechung der Füllung der Druck nicht mehr bis Null ab, sondern nur auf 10—20 mm Hg, d. h. die Kapazitätsgrenze des Uterus ist erreicht. Dieses Stadium der Füllung genügt im allgemeinen für diagnostische Zwecke. Im allgemeinen wird an der Kapazitätsgrenze des Uterus die Füllung beendet, so daß der intrauterine Druck wenig über Null liegt.« Wenn wir uns daraufhin die 10 in meiner Arbeit wiedergegebenen Kurven ansehen, so können wir feststellen, daß die Füllungsbedingungen in 8 Fällen der