

Aus der Universitäts-Frauenklinik Berlin
Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. W. Stoeckel

Kritisches zur Frage der Sterilitätsbehandlung, speziell mit Hormonen¹

Von P. Caffier

Es dürfte Einhelligkeit darüber bestehen, daß eine der wichtigsten Fragen im Hinblick auf die Hormonbehandlung die nach ihrer Leistungsfähigkeit bei der Verbesserung der Schwangerschaftsaussichten ist.

Wenn man von den Frauen ausgeht, die wegen Sterilität (= 2jähriger, regelmäßig ausgeübter Geschlechtsverkehr ohne Konzeption) die Klinik aufsuchen und vorher bereits ärztlich behandelt wurden, so findet man heute kaum eine, die nicht schon mit Follikelhormon oder den Abkömmlingen der Stilbenreihe behandelt ist, meist ohne daß die Durchgängigkeit der Tuben als wichtigste Voraussetzung einer Empfängnis überhaupt geklärt wurde. Die intelligenteren sagen einem oft von selbst: mit Hormonen bin ich natürlich schon behandelt worden. Dieses »natürlich« charakterisiert zur Genüge die Verbreitung der Hormontherapie, und wie selbstverständlich ihre Anwendung bereits in Laienhirnen empfunden wird. In Wirklichkeit könnte man den Spieß umdrehen und sagen, daß es sehr unnatürlich ist, daß eine solche Behandlung bereits stattgefunden hat, denn — auf das Gros der Sterilitätsfälle bezogen — sind diejenigen, bei denen eine Indikation zur Hormontherapie gegeben ist, zahlenmäßig nicht allzu groß.

Fragt man dieselben Frauen, die die Hormonbehandlung für so natürlich hielten, nach ihren Kenntnissen über die Zeit des Konzeptionsoptimums, so zeigen sie sich oft völlig unorientiert. Dabei ist die praktische Auswirkung der Knaus'schen Feststellungen über das Festliegen des Ovulationstermines 15 Tage vor der zu erwartenden Regel selbst für denjenigen überzeugend, der — wie ich — ihre absolute Richtigkeit nicht anerkennt. Gerade bei den Frauen, die um ihre Konzeption ringen müssen, führt eine entsprechende Beratung oft allein — ohne alle weiteren Maßnahmen — zum ersehnten Ziel. Zum Beweis kann ich 4 eigenbeobachtete Fälle zitieren, die ich wegen der Dauer der bestehenden Sterilität aus einer Anzahl ähnlicher herausgreife: alle 4 Frauen waren 8—12 Jahre steril verheiratet, weitgehend vergeblich behandelt (auch hormonal) und bekamen nach der entsprechenden Beratung, die postmenstruell erfolgte und bei der kalendermäßig das Kohabitationsdatum festgelegt wurde, ihre Regel nicht wieder, sondern wurden sofort schwanger. Alle 4 Frauen hatten Zyklen, die (mit der bekannten Einschränkung einer 1—2tägigen Schwankung) »regelmäßig« 28tägig waren; für den Verkehr wurden der 12. und 13. Tag, gerechnet vom 1. Tag der letzten Menstruation, bestimmt. Die guten praktischen Erfahrungen mit der Knaus'schen Regel, deren Anwendung wir zur Zeit auch bei verkürzten und verlängerten Zyklen empfehlen, veranlassen uns heute, wo der wiedererwachte Wunsch nach Kindern unserer Sterilitätssprechstunde in zunehmendem Maße kinderlose Frauen zuführt, die Beratung über das Konzeptionsoptimum an allererste Stelle zu setzen, da dieses Verfahren an Billigkeit und Gefährlosigkeit konkurrenzlos ist. Erst wenn nach 3 Monaten kein Erfolg zu verzeichnen ist, wird die Durchgängigkeit der Tuben salpingographisch geprüft und

¹ Auszugsweise vorgetragen in der Sitzung der Berliner Gynäkologischen Gesellschaft vom 27. VI. 1941.

gleichlaufend der Ehemann auf Zeugungsfähigkeit untersucht. Es gelingt, durch die Anwendung der Knaus'schen Regel, eine ganze Anzahl Frauen von der weiteren Untersuchung auszuschalten, da sie inzwischen schon ihr Ziel erreicht haben. Damit werden den Versicherungsträgern Kosten und den entsprechenden Frauen überflüssige Unannehmlichkeiten erspart. Selbst da, wo nicht den Knaus'schen Wünschen entsprechend der Zyklus für die Zeitdauer eines Jahres schriftlich aufgezeichnet vorliegt, sondern nur für die letzten 2—3 Monate, erlebt man noch Erfolge. Es ist das also kein Grund, die entsprechende Beratung auszusetzen oder aufzuschieben. Auch kann man bei Ehen, die mehrjährig steril sind, kaum glaubhaft machen, daß ein Zeitraum von $\frac{1}{4}$ Jahr, bei Nichterreichung des Zweckes, ein ins Gewicht fallender Zeitverlust wäre, um so weniger als an unserer Klinik zur Zeit die Anstauung von Pat. zur Salpingographie so groß ist, daß sie sowieso oft Wochen, gelegentlich sogar Monate warten müssen, bis sie zur Röntgenuntersuchung herankommen. Ich nehme wohl mit Recht an, daß andernorts die Situation ähnlich ist.

Wenn ich eingangs erklärte, daß ich die Knaus'schen Feststellungen trotz ihrer großen praktischen Wichtigkeit in der Frage der Sterilitätsbehandlung doch nicht für allgemeingültig ansehe, so meine ich damit die Ausschließlichkeit der spontanen Ovulation beim Menschen. Ich bin überzeugt, daß bei gesunden Frauen, wiewohl lange nicht bei allen, eine violente Ovulation nebenher vorkommen kann, also eine Ovulation, wie wir sie typischerweise beim Kaninchen haben, wo der Koitus den Follikelsprung auslöst. Hätte der Mensch nur eine spontane Ovulation, die völlig unabhängig vom Koitus wäre, so lägen die Verhältnisse für seine Fortpflanzung viel ungünstiger als beim Tier, bei dem sich der Brunstzustand mit dem Zeitpunkt der Bereitstellung des Eies deckt. Beim Tier zwingt die Natur zu dem fraglichen Zeitpunkt die Geschlechter zueinander und sichert damit die Erhaltung der Art. Beim Menschen wären, wenn man die spontane Ovulation als einzige anerkennt, so viele ungünstige Faktoren nebeneinander wirksam, daß die Erhaltung der Art kaum gewährleistet sein würde. Bezüglich der ungünstigen Faktoren ist neben der fehlenden Brunst besonders an die modernen Vorstellung über die kurze Befruchtungsfähigkeit der Gameten zu denken, die es mit sich bringt, daß im Zeitraum von 4 Wochen nur höchstens 48 Stunden lang die Möglichkeit der Konzeption besteht. Noch ungünstiger ist die Sache, wenn man annimmt, daß das ovulierte Ei aus dem Eierstock erst in die freie Bauchhöhle gelangt, bevor es von der Tube aufgenommen und in den Uterus weiterbefördert wird, eine früher allgemein anerkannte Vorstellung, der ich aber auf Grund eigener Untersuchungen bereits entgegengetreten bin; es ist zweifellos so, daß das Ei samt der Follikelflüssigkeit von der Tube unmittelbar aus dem platzenden Follikel übernommen wird, gleichgültig ob man sich diese Übernahme direkt (Caffier) oder auf dem Umweg über eine funktionelle Bursabildung (v. Mikulicz-Radecki) vorstellt. Gäbe es beim Menschen generell nur eine spontane Ovulation, so müßte man sich wundern, daß uneheliche Kinder geboren würden, deren Mütter nur an einem einzigen Tage den Kongressus ausgeübt haben. Es heißt meines Erachtens dem Zufall zuviel zutrauen, wenn man annimmt, daß dieser Kongressus ausgerechnet immer in die einmalige 48-Stunden-Spanne innerhalb von 4 Wochen fällt.

Clauberg hat auf Grund sehr überzeugender Experimente gezeigt, daß die Hyperämie als mitbestimmender Faktor für die Ovulation eine große Rolle spielt. Niemand wird bestreiten, daß der Koitus, vor allem ein vielleicht nach längerer Abstinenz ausgeführter und in rascher Zeitfolge wiederholter, abgesehen von seiner mechanischen Einwirkung, auch bei der Frau eine hochgradige Hyperämie innerhalb der Genitalsphäre auslöst, und es bestehen gar keine Zweifel, daß ein heranreifender Follikel unter diesen Umständen in seiner Reifung beschleunigt und zum Platzen gebracht werden kann. Ich glaube infolgedessen, daß postmenstruell unter

entsprechenden Bedingungen die Konzeption auf Grund eines violenten Follikelsprunges um so leichter möglich ist, je näher man dem Zeitpunkt der spontanen Ovulation kommt. Inwieweit man ein entsprechendes Geschehen auch nach dem Zeitpunkt der spontanen Ovulation zu bejahen hat, bleibe vorläufig dahingestellt; sicherlich stehen dieser letzteren Annahme schwerwiegende Bedenken entgegen. Davon, daß in der Zeit unmittelbar vor der neuen Regel keine Konzeption stattfindet, bin ich allerdings überzeugt. Ein Beispiel für Konzeption in zweiter Zyklushälfte will ich wegen der Zuverlässigkeit der Beobachtenden (beide Ehepartner sind Zoologen) anführen: Ehefrau war bei der Heirat 29 Jahre alt und entstammt kinderreicher Familie. Von ihren 7 Geschwistern sind 5 in noch jungen Ehen verheiratet und haben bisher 13 Kinder. Die beiden Großmütter hatten 4 bzw. 5 Kinder, von denen zusammen noch 6 leben, die alle Trägerinnen des Goldenen Mutterkreuzes sind. Die Menstruation der Frau war regelmäßig 27—29tägig (meist 28). Am 30. VI. 1938 wurde die Ehe geschlossen und der Geschlechtsverkehr aufgenommen. Ab 10. VII. war die Frau infolge einer Seereise von ihrem Manne getrennt. Am 14. VII. trat termingerech (28. Tag) die Menstruation ein. Ab 3. VIII. (Reisebeendigung) war die Frau wieder mit ihrem Manne zusammen. In der Folgezeit traten keine Perioden wieder auf. Am 21. IV. 1939 erfolgte genau am rechnerischen Termin die Geburt. Die Konzeption kann hier frühestens am 21. Tage post menses stattgefunden haben.

Gerade die Zeit, die wir jetzt durchleben, gibt uns Gelegenheit Beobachtungen zu machen, die im Sinne eines violenten Follikelsprunges sprechen. Wir sehen Frauen, deren Ehemänner kurzfristig auf Urlaub waren und vor der Zeit, zu der die Ehefrau ihr Konzeptionsoptimum hatte, wieder wegfahren mußten, schwanger werden, vereinzelte sogar, bei denen der letzte Verkehr unmittelbar post menses stattfand, obwohl ein 28tägiger Zyklus vorliegt. Ich vermag nicht, diese Fälle so zu deuten, wie Knaus das mit früheren Beobachtungen verschiedener Autoren getan hat. Meines Erachtens ist die befriedigendste Erklärung eben die, daß beim Menschen unter Anerkennung der im allgemeinen stattfindende spontanen Ovulation in manchen Fällen auch eine violente Ovulation vorkommt, ein Geschehen, das mir inzwischen auch von Grosser gelegentlich einer persönlichen Aussprache insofern zugegeben wurde, als er durchaus nicht auf dem Standpunkt steht, daß spontane und violente Ovulation bei ein und derselben Spezies sich ausschließen. Auch im Tierreich kommen — wie ich einer Bemerkung von Stieve entnehmen kann — bei derselben Art violente und spontane Ovulationen vor. Sicherlich ist richtig, daß beim Menschen die Konzeptionschance zu einer gewissen Zeit, eben um die Zeit des spontanen Follikelsprunges herum, am günstigsten ist, so daß wir berechtigt sind, von einem »Konzeptionsoptimum« zu sprechen, und daß die große Mehrzahl der Frauen um diese Zeit befruchtet wird. Daher die in praktischer Beziehung so erfolgreichen Auswirkungen der Knaus'schen Beobachtungen bei der Sterilitätsbekämpfung; andererseits ist aber auch an das nicht seltene Versagen der Knaus'schen Regel zu erinnern, als sie in der Systemzeit im negativen Sinne herangezogen wurde. Es braucht kaum betont zu werden, daß nicht jeder Koitus in der Lage sein wird, eine Ovulation auszulösen, denn Koitus ist nicht gleich Koitus. Es ist selbstverständlich, um ein Beispiel herauszugreifen, daß der Koitus bei einer Hure anders wirken wird als bei einer jungverheirateten Frau oder eben bei einer Frau, die ihren Mann, wie jetzt in der Kriegszeit häufig, lange Zeit entbehrt hat. Ob der weibliche Orgasmus mit der violenten Ovulation etwas zu tun hat (Besold), steht dahin; es scheint mir a priori nicht wahrscheinlich, weil wir wissen, daß etwa ein Drittel aller Frauen keinen Orgasmus hat und trotzdem — unabhängig davon — schwanger werden kann. Immerhin sind die Dinge bisher zu wenig untersucht, um darüber ein klares Urteil gewinnen zu können.

Wenn wir von Unfruchtbarkeit einer Ehe sprechen, so meinen wir damit, daß die betreffende Frau keine Kinder bekommt. Allermeist ist dieser Zustand dadurch bedingt, daß die Tuben in dem Sinne verändert sind, daß eine Barriere zwischen Ei und Sperma aufgebaut ist. In Wirklichkeit gibt es aber zweifellos auch bei der gesunden Frau Grade der Fruchtbarkeit. Es gibt die sehr fruchtbare, die weniger fruchtbare und schließlich die unfruchtbare Frau. Zur Aufstellung dieser Typen dürfen aber gerade die Frauen, die wir heute im allgemeinen unter den unfruchtbaren Frauen verstehen, gar nicht herangezogen werden, da sie zur Beurteilung der Frage der Fruchtbarkeit infolge ihres Tubenverschlusses unbrauchbar geworden sind. Für die Aufstellung einer wirklichen Fruchtbarkeitsskala sind natürlich nur Frauen verwendbar, bei denen anatomisch normale Verhältnisse bestehen. Hier einmal die entsprechenden Unterschiede aufzudecken, ist eine dankenswerte Aufgabe der Zukunft. Daß sie vorhanden sind, ist eine auch im Volk fest verwurzelte Ansicht. Es ist in dieser Hinsicht ganz interessant, die Ansichten der Frauen selbst zu hören und diese Ansichten den Knaus'schen Vorstellungen gegenüberzustellen. Ich kenne sehr kinderreiche Frauen aller Volkskreise, die bei der Vorstellung lachen, daß sie nur an wenigen Tagen des Zyklus befruchtungsfähig sein sollten.

Die Salpingographie hat neben ihrem diagnostischen Wert auch noch einen therapeutischen, denn wir haben oft genug beobachtet, daß solche Frauen mehr oder weniger unmittelbar nach der Röntgenuntersuchung schwanger wurden. Die Vorstellung, daß das Ei auf dem »geölten« Weg besonders leicht vorwärts gleitet und jetzt infolgedessen sofort das Ziel erreicht wird, ist unwahrscheinlich. Wohl der beste Kenner der Materie, G. K. F. Schultze, ist mit Recht der Ansicht, daß das mechanische Moment der Entfaltung und Dilatation der Tuben die Hauptrolle für die nach der Salpingographie eintretende Schwängerung spielt, gelegentlich auch die Freimachung des Cervicalkanals, die mit der Salpingographie automatisch verbunden ist. Den Schwangerschaftseintritt nach Salpingographie beziffern wir auf Grund unseres eigenen Materials bei primären Sterilitäten auf etwa 10%, bei sekundären auf 80% und mehr. Daß die Freimachung des Sperma-Eiweges in Verbindung mit einer gewissen Dilatation dafür maßgeblich ist, erhellt auch daraus, daß die Schwangerschaft gelegentlich nicht in dem gleichen Zyklus auftritt, in dem die Salpingographie gemacht wurde, sondern erst in den nächstfolgenden. Es existieren auch Beobachtungen anderer Art, die auf die wichtige Rolle des mechanischen Momentes im Cervicalteil hinweisen. Ich denke dabei an die Mitteilungen von Pfeilsticker u. a. und in neuerer Zeit von van Tongeren, der durch einfache Sondierung des Uterus bei 88 von 185 Frauen den Eintritt der Schwangerschaft ermöglichen konnte. Es erscheint möglich, daß diese einfache Methode in zahlreichen Fällen dasselbe zu leisten vermag wie die Diszision des Muttermundes.

Hat die Salpingographie undurchgängige Tuben ergeben, und zwar gleichgültig, ob am Fimbriierende oder am Uterus, so operieren wir heute nur noch, sofern die Pat. trotz Aufklärung über die geringen Konzeptionschancen dazu drängt, wie ich in meiner Arbeit über den uterusnahen Tubenverschluß ausgeführt habe. Ein anderes Verhalten, speziell ein Zuraten zur Operation, erscheint bei den derzeitigen Ergebnissen der Operationen wegen tubarer Sterilität kaum zu verantworten, da jede selbst glatte und einfache Operation — ich brauche nur an die Embolie zu erinnern — die Todesgefahr einschließt; man kann unseres Erachtens eine Maßnahme nicht empfehlen, solange man den Frauen sagen muß, daß sie trotz Vergesellschaftung mit einem Risiko in 90% und mehr nicht zu dem erstrebten Ziele führt. Auf Grund unseres großen operativen Krankengutes von Sterilitätspatientinnen müssen wir feststellen, daß die Salpingostomie (mit oder ohne Resektion) mit 10% Erfolg, der ihr im allgemeinen zugeschrieben wird, noch zu günstig be-

urteilt ist; wir selbst erreichen nur 4—6%. Auch die Erfolge nach Tubenimplantation sind bei uns vorläufig nicht besser, und wenn hier im Schrifttum Zahlen von 20—30% (Frigyasi) angegeben werden, so erscheinen uns diese — meist auf Grund eines viel zu kleinen Materials gewonnen — mehr als optimistisch. Der Hauptgrund für die schlechten Ergebnisse liegt unseres Erachtens darin, daß die Tuben in den meisten Fällen nicht nur an einer Stelle (Fimbrienende bzw. Isthmus) verschlossen, sondern in toto infolge der Erkrankung für die Eileitung wenig geeignet sind, abgesehen davon, daß das operativ eröffnete Fimbrienende sich oft sehr rasch wieder verschließt. Wir raten bei doppelseitig verschlossenen Tuben nur dann zur Operation, wenn aus dem Röntgenbild mit Wahrscheinlichkeit hervorgeht, daß die Operation in einer Salpingolysis bestehen wird, d. h., daß die an und für sich normale Tube durch Verwachsungen zugedeckt ist, so daß das Ei deshalb nicht in das Fimbrienende eintreten kann. Hier sind die nachfolgenden Konzeptionschancen günstig (75—80% Erfolge). Eine Änderung unserer allgemeinen Einstellung gegenüber den Sterilitätsoperationen ist in gewissen Fällen aus psychischen Gründen nötig, nämlich überall da, wo man den Eindruck gewinnt, daß die Pat. sich später einer Unterlassung schuldig fühlen würden, wenn sie nicht jede, auch die letzte Chance ausgenutzt hätten. Merken wir Entsprechendes, so erteilen auch wir den Rat, sich operieren zu lassen. Aber das ist doch nur ein Teil der Frauen, die meisten machen ihre Entschlüsse vom Urteil des Arztes über die Erfolgsaussichten abhängig.

Wir stellen auf Wunsch jeder Frau mit salpingographisch verschlossenen Tuben eine Bescheinung aus, die sie zur Adoption berechtigt, und halten es für falsch, die Erteilung dieser Bescheinung davon abhängig zu machen, daß sie sich vorher einer mit größter Wahrscheinlichkeit ergebnislosen Operation unterzieht, nach der dann die Undurchgängigkeit für Tuben erneut salpingographisch bewiesen wird. Mir sind bisher nur 4 Fälle bekanntgeworden (bei über 4000 Salpingographien), bei denen später Konzeption eingetreten ist, unsere Prognose sich also nachträglich als falsch herausgestellt hat. In dem Bestreben, auch diese trotz ihrer minimalen Zahl zu vermeiden, empfiehlt es sich speziell bei Tubenwinkelverschlüssen, zur Sicherung noch eine zweite Salpingographie zu machen, bevor man eine Dauersterilität »mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit« attestiert.

Natürlich halten wir es für unsere Pflicht, nach einer Verbesserung der Operationsresultate bei Tubenundurchgängigkeit zu streben, um baldmöglichst zu einer Rehabilitierung der Sterilitätsoperationen zu gelangen. Hier haben wir die Hormonbehandlung eingeschaltet, indem wir in der Postoperationsperiode jeden 2. Tag etwa 1—2 mg Follikelhormon injizieren, aus der Vorstellung heraus, damit der Epithelialisierungstendenz des Tubenepithels Vorschub zu leisten und auf diese Weise die operativ geöffnete Tube offen zu halten. Es ist zu früh, über den Effekt bereits ein Urteil abzugeben; mit Rücksicht auf den in der Regel schlechten Allgemeinzustand der gesamten Tube, dürften große Erfolge aber auch hier kaum zu erwarten sein. Bei der von mir propagierten konservativen Operation der Tuben gravidität haben wir nach entsprechender Hormonbehandlung glatte Heilungen der Tuben mit freier Lumendurchgängigkeit und späterer intrauteriner Schwangerschaft gesehen. Bei diesen Fällen ist aber der Gesamtzustand der Tube in der Regel auch ein besserer (vielleicht durch das Schwangerschaftsgeschehen verbesserter?) als in den Sterilitätsfällen. Es muß darauf aufmerksam gemacht werden, daß wir gelegentlich bei höherer Dosierung des Hormons nachfolgende Zyklusstörungen beobachten konnten, besonders wenn statt Follikelhormon die Abkömmlinge der Stilbeneihe verwandt wurden. Man gewinnt hier den Eindruck, daß 1 mg Follikelhormon nicht, wie allgemein angegeben, mit 0,5 mg Cyren B gleichzusetzen ist, sondern daß die entsprechende Dosis Cyren eine höhere Wirkung besitzt.

Das Prinzip unserer postoperativen Hormonbehandlung ist ein anderes, als das von Clauberg vorgeschlagene, indem es bei der Wundheilung der Regeneration des verwundeten Tubenepithels zum Sieg verhelfen soll gegenüber dem sonst eintretenden narbigen Verschuß. Clauberg dagegen will unter Verzicht auf die Sterilitätsoperation durch hochdosierte (250000—300000 ME. Follikelhormon) Hormongaben eine spontane Wiedereröffnung der verschlossenen Tuben herbeiführen, wobei er sich vorstellt, daß das künstliche Wachstum der Tube zur Öffnung des Verschlusses führt. Leider haben diejenigen unserer Pat., die auf die Operation verzichteten, und bei denen wir das Clauberg'sche Verfahren erprobten, bisher keinen Erfolg aufzuweisen. Hier sahen wir nicht selten mehrmonatige Amenorrhoeen als Folge der Behandlung, die man als vorübergehend allerdings in Kauf nehmen würde, wenn dadurch die anatomische Herstellung der Tubendurchgängigkeit mit der ja die Konzeptionsmöglichkeit überhaupt steht und fällt, erreicht würde.

Das gleiche gilt für Fälle ausgesprochener Hypoplasia uteri, bei denen nicht selten im Salpingogramm keine Tuben dargestellt sind. Unterwirft man sie einer Follikelhormonbehandlung mit hohen Dosen, so erlebten wir oft eine erstaunliche Vergrößerung des Uterus, worauf Clauberg zuerst hingewiesen hat, mit der ein Sichtbarwerden der Tuben im Salpingogramm Hand in Hand geht. Es unterliegt aber keinen Zweifel, daß diese Tuben von vornherein nicht verschlossen, sondern nur so unterentwickelt waren, daß ihre Auffüllung zunächst versagte. Gelegentlich vermag die hochdosierte Hormonbehandlung das Genitale so weit zu entwickeln, daß nachträglich Schwangerschaft eintritt. Dieselbe Ausnutzung des Wachstumsprinzips liegt vor, wenn man bei einem Uterus bicornis mit habituellem Abortus nach entsprechender Behandlung erreicht, daß nachfolgende Schwangerschaften bis zum normalen Ende verlaufen, wie wir ebenfalls gesehen und veröffentlicht haben.

Hat die Salpingographie durchgängige Tuben ergeben und findet sich keine anatomische Ursache für die ausbleibende Konzeption (nicht einmal eine wahrscheinliche, wie z. B. die Retroflexio uteri mobilis, die bekanntlich als Sterilitätsursache umstritten ist, trotzdem aber in diesen Fällen von uns beseitigt wird), so führt in nicht seltenen Fällen eine Wärmebehandlung zum Ziel, wie wir oft genug beobachten konnten. Auch hier liegt, besonders sofern der Zyklus einigermaßen regelmäßig ist, zunächst noch keine Notwendigkeit zur hormonalen Behandlung vor. Ich habe erst in jüngster Zeit einen sehr eindrucksvollen Fall dieser Art erlebt: Gesunde 37jährige Seeoffiziersfrau wird ohne ärztliches Zutun nach 14jähriger steriler Ehe endlich schwanger. Im 5. Monat zwingt ein großes Fundusmyom zur Operation, der trotz Opiungaben und Corpus-luteum-Hormon wenige Tage später der Abortus folgt. Trotz mehrfach auf die Tage des Konzeptionsoptimums verlegter Kohabitationen (sie war über diese bei der Entlassung belehrt worden), tritt während zweier Jahre keine Schwängerung ein. Daraufhin werden postmenstruell sechs Kurzwellenbestrahlungen verabfolgt mit dem Effekt, daß die Frau nach einem Koitus am 12. Tage post menses sofort schwanger wird. Sie quittierte die Feststellung dieser nach 16jähriger Ehe eingetretenen und auch subjektiv sofort bewußt gewordenen Schwangerschaft mit dem bezeichnenden Ausspruch: Wenn das so leicht ist!

Versagt in diesen Fällen die Wärmebehandlung, so ist eine Curettage möglichst unmittelbar prämenstruell auszuführen, besonders wenn Zyklusanomalien vorliegen, aber auch ohne diese. Wir machen diese Curettage heute fast ausschließlich in Form der Strich-Curettage, die den Vorzug besitzt, praktisch gefahrlos zu sein. Daß auch hier alle aseptischen Kautelen eingehalten werden müssen, ist natürlich klar. Die Strich-Curettage läßt sich häufig ohne jede Narkose und ambulant durchführen; sie setzt ein Minimum an Verwundung und hat dadurch eine viel geringere Infektionsgefahr als die übliche Curettage. Außerdem birgt sie den Vorzug, daß die bei diesen Fällen oft recht dünne Schleimhaut nicht im ganzen Uterus beseitigt

wird, womöglich einschließlich der basalen Partien, was zu schwersten Regenerationsstörungen führen könnte. Andererseits gewinnt man mit dem langen, schmalen Schleimhautstreifen genügend Material für die histologische Untersuchung, auf deren Ergebnis dann eine zyklusgerechte Hormonbehandlung aufgebaut werden kann; man sollte für diese eine wirkliche Indikation verlangen, weil sie durchaus keine für den Organismus gleichgültige Methode ist. Stoeckel weist mit Recht in seinem Lehrbuch immer wieder darauf hin, daß das Inkretorium einem Orchester vergleichbar ist, bei dem der Ausfall oder das Überwiegen einer Stimme zu einer vollkommenen Dissonanz führen muß. Außerdem ist die Hormonbehandlung in gewissen Fällen, zu deren Aufdeckung erst die Strich-Curettage führt, zwangsläufig zum Scheitern verurteilt. Ein Beispiel mag genügen: 36jährige Frau, 11 Jahre steril verheiratet, wird in den letzten 2 Jahren von einem hormonal besonders erfahrenen Fachkollegen rite mit Hormonen behandelt. Da sie trotzdem nicht schwanger wird, bleibt sie aus der Behandlung fort und kommt nach einiger Zeit zu uns. Sie läßt uns über die hormonale Vorbehandlung zunächst in Unkenntnis, weil sie weiß, daß wir entsprechende Pat. an den erstbehandelnden Arzt zurückverweisen. Strich-Curettage ergibt Endometritis tuberculosa. Wie wichtig die Curettage in diesem Zusammenhang überhaupt ist, habe ich schon im Anfang der Hormonära unter Hinweis auf die Beobachtungen von Novak und Graff betont, die 1921 zeigen konnten, daß unter Umständen auch bei fehlender Monatsblutung ein vollkommener Schleimhautaufbau stattfinden kann, der Zyklus also in Ordnung ist. Über entsprechende Befunde haben in der Zwischenzeit Heim und Lauterwein berichtet. Durch Mitteilungen aus dem letzten Jahrzehnt ist uns bekanntgeworden, daß auch das Umgedrehte der Fall sein kann, daß nämlich bei vorhandener regelmäßiger Monatsblutung ein unvollkommener Zyklus (= anovulatorischer Zyklus) vorkommt, wie er bei Affinnen in den Sommermonaten typisch ist (vgl. zusammenfassende Arbeit von Novak). Wir haben in einem verhältnismäßig kurzem Zeitraum unter unseren Sterilitätspatientinnen 3 entsprechende Frauen gefunden. Welche verschiedenen, nur durch eine diagnostische Strich-Curettage erkennbaren Schleimhautbilder gleichen Zyklusanomalien zugrunde liegen, hat Lauterwein jüngst in einer sehr lesenswerten Arbeit dargetan. Selbstverständlich wird die Hormonbehandlung sich in Anlehnung an diese zu vollziehen haben, wenn sie Nutzen und nicht Schaden stiften soll.

Es ist bemerkenswert, daß in der Mehrzahl der Fälle, bei denen ein Effekt im Sinne einer späteren Schwangerschaft erreicht wurde, dieser sich nach unserer Erfahrung mit niedrigen Follikelhormondosen herbeiführen ließ, oft sogar bei peroraler Darreichung. Das ist um so wichtiger, als die niedrigen Dosen natürlich eher schadlos sind als die hohen. Ich habe (gemeinsam mit Kunhardt) schon 1926 bei der Verwendung noch sehr unvollkommener Präparate zeigen können, daß selbst mehrmonatige Amenorrhöen, denen histologisch ein funktionsloses Endometrium zugrunde lag, auf diese Weise behoben wurden und mit Schwangerschaft abgeschlossen. Inzwischen sind die kleinen Dosen auch von anderen Autoren gelegentlich in ihrer Wirkung entsprechend gewürdigt worden, und es kann vor allem der praktische Arzt nicht genug darauf hingewiesen werden, daß — wenn überhaupt Hormonbehandlung — dann in der Regel eine solche mit niedrigen Dosen aussichtsreich ist. Dabei möchte ich ausdrücklich betonen, daß die von uns sehr häufig angewandte perorale Darreichungsform (Dragees und Tropfen) zur Erzielung der Schwangerschaft führte, zu einer Zeit, wo von sublingualer Resorption einerseits und von der Anwendung der Stilbenabkömmlinge andererseits noch nicht die Rede war. Es ist gar kein Zweifel, daß auch bei dem Wege über den Magen-Darm-Kanal ein Wirkung zu erzielen ist. Allerdings haben wir immer Totalpräparate verwendet, und ich muß es offenlassen, inwieweit diese Tatsache dabei bedeutungsvoll ist. Ich möchte hier

wieder einmal an den gestaltpsychologischen Erfahrungssatz erinnern, daß das Ganze mehr ist als die Summe seiner Teile. Erst recht ist es aber natürlich mehr als ein einzelner Teil. Leider liegen keine exakten Prüfungen der vergleichsweise Wirkung von Ovarial-Totalpräparaten und reinem Follikelhormon vor, die zu einem mehr als gefühlmäßig bedingten Urteil berechtigten. Durch gehäufte Verwendung der durch ihre Billigkeit ausgezeichneten Stilbenabkömmlinge entzieht sich das Problem jetzt außerdem mehr und mehr auch der klinischen Prüfung, was ebenfalls zu bedauern ist.

Daß wir in der letzten Zeit in die Lage versetzt sind, durch richtig dosierte Corpus-luteum-Hormon-Therapie auch die Frauen, die im geschlechtsreifen Alter an einer Schleimhauthyperplasie des Uterus mit ihren Folgen leiden, in einen normalen Zklus zurückzubringen und ihnen dadurch außer der Blutungsbeseitigung die Möglichkeit zur Konzeption zu verschaffen, sei nur erwähnt. Ich zitiere als Beispiel eine 34jährige Frau unserer jüngsten Beobachtungszeit, die 2 normale Geburten vor 10 und 5 Jahren durchgemacht hat. Von Dezember 1940 bis Februar 1941 unregelmäßige, starke Blutungen, zuletzt Dauerblutung. Deshalb Curettage. Histologisches Resultat: Hyperplasia endometrii. Regelmäßige Corpus-luteum-Hormon-Behandlung in den beiden nächsten Zyklen mit völliger Blutungsnormalisierung. Im dritten (unbehandelten) Zyklus tritt Schwangerschaft ein.

Was generell die Dauer der Zyklusnormalisierung anlangt, so stehen uns darüber noch keine endgültigen, aber doch immerhin schon einige hinweisende Erfahrungen zur Verfügung. Ich bin zwar überzeugt, daß wir mit unseren Ovarialhormonen keine reine Substitutionstherapie, sondern tatsächlich in gewissem Sinne eine Reiztherapie treiben, die die Organe der Trägerinnen zu eigener, verstärkter Arbeit veranlaßt, glaube aber auf Grund meiner Beobachtungen doch, die dauernde Beseitigung der Störungen skeptisch beurteilen zu müssen. Eine besonders typische Beobachtung will ich anführen:

Körperlich gesunde, ausgesprochen grazile Frau (letztes von 5 Kindern). Menarche mit 17 Jahren, erst sehr unregelmäßig, dann sehr regelmäßig, 25—26tägig. Bei Eingehen der Ehe mit 29 Jahren Genitale etwas hypoplastisch, Mammæ völlig unentwickelt. Bei regelmäßigem Geschlechtsverkehr bedeutende Entwicklung, aber keine Konzeption. Nach $\frac{1}{2}$ Jahr prämenstruelle Curettage. Ergebnis: Schleimhaut im Proliferationsstadium, also anovulatorischer Zyklus. Versuchsweise Behandlung mit niedrigen Ovarialhormondosen in der ersten Zyklushälfte (3mal täglich 1 Dragee Hogival à 1000 i.E.). Bereits im zweiten Zyklus Konzeption. Normales Austragen, voll entwickeltes Kind, leichte Geburt. Kein richtiges Ingekommen des Stillgeschäftes. Trotz regelmäßiger Periode und regelmäßigen Verkehrs an den optimalen Tagen keine neue Schwangerschaft. Erneute Curettage wird abgelehnt. Nach 8 Monaten dieselbe Hormonbehandlung wie früher, wieder Konzeption im zweiten Zyklus und dieselbe Weiterentwicklung wie das erstmal. Der gleiche Vorgang hat sich jetzt bereits zum vierten Male abgespielt und wird sich wahrscheinlich noch mehrfach wiederholen, da das Ehepaar sich dringend viele Kinder wünscht. Anmerkung bei der Korrektur: Wider Erwarten ist inzwischen ohne hormonale Behandlung eine 5. Gravidität eingetreten.

Ich glaube, daß es sich bei diesen ovariellen Störungen um mehr oder weniger konstitutionelle Momente handelt, die über kurz oder lang in derselben oder in einer anderen Form wieder zum Durchbruch kommen. Ich begrüße deshalb die neuerdings von Tietze und Seitz propagierte Typeneinteilung in die zyklisch stabile, die zyklisch labile und die zyklisch debile Frau, weil sie diesen Verhältnissen Rechnung trägt und dem konstitutionellen Faktor Ausdruck verleiht. Auch die früher von mir erörterte Fruchtbarkeitsskala gehört zu dieser konstitutionellen Typisierung. Natürlich finden sich zwischen diesen Typen Übergänge, denn die



Gruppenbildung ist nicht starr, sondern als fortlaufende Reihe zu denken. Am äußersten Flügel der zyklisch stabilen Frauen stehen dabei die, die neben der für den Menschen typischen, spontanen Ovulation auch noch über die Fähigkeit zur violenten Ovulation verfügen. Sie werden die fruchtbarsten sein.

Vom ärztlichen Standpunkt aus ist es besonders befriedigend, daß uns bei der zyklisch labilen Frau gerade in Gestalt der kritisch und sinnvoll ausgeführten Hormontherapie (und nur dann!) Mittel zur Verfügung stehen, die uns eine günstige Einwirkung auf den wichtigsten Faktor erlauben, nämlich auf die Herbeiführung einer Schwangerschaft, welche letztere eher zu erreichen ist als ein auf lange Sicht normaler Zyklus. Diese Feststellung könnte den Anschein erwecken, auf den ich früher schon einmal hingewiesen habe, als ob die höchste Leistung des Frauenkörpers, der fruchtbare Funktionsgang nach Sellheim, eben die Schwangerschaft, sich leichter herbeiführen ließe als der unfruchtbare Funktionsgang, der Zyklus. Selbstverständlich ist das ein Trugschluß insofern, als der normale Zyklus ja die unbedingte Voraussetzung für das Zustandekommen einer Schwangerschaft ist. Die richtige Deutung liegt vielmehr zweifellos auf der Ebene, daß die dauernde und jederzeitige Möglichkeit zur Schwangerschaft, wie sie ein auf lange Sicht intakter Zyklus gewährt, schwerer zu erreichen ist als die vorübergehende, wenn die letztere auch glücklicherweise für das gelegentliche, auch wiederholte Eintreten einer Schwangerschaft ausreicht.

Die Arbeit verfolgt den Zweck, neben der Bekanntgabe unserer eigenen Einstellung zu den Fragen der Sterilitätsbehandlung zu zeigen, daß tatsächlich die Zeit zu einer Systematisierung dieser Behandlung gekommen ist.

Schrifttum

Besold, Z. Geburtsh. 123 (1941); Sitzungsber. Berl. Gynäk. Ges. vom 27. VI. 1941 (im Druck). — Caffier, Zbl. Gynäk. 1936, Nr. 32 u. 42; 1937, Nr. 27; Z. Urol. 35, 111 (1941); Zbl. Gynäk. 1938, Nr. 19; 1941, Nr. 11. — Caffier und Kunhardt, Zbl. Gynäk. 1926, Nr. 45. — Clauberg, Z. Geburtsh. 107, 331 (1934); Arch. Gynäk. 161, 140 (1936); 166, 189 (1938). — Frigyesi, Zbl. Gynäk. 1932, Nr. 39. — Heim, Arch. Gynäk. 166, 234 (1938). — Knaus, Die periodische Fruchtbarkeit und Unfruchtbarkeit des Weibes. Wien, Maudrich, 1934. Zbl. Gynäk. 1935, Nr. 45; Münch. med. Wschr. 1938, Nr. 48; 1939, Nr. 5; Z. Geburtsh. 118, 536 (1939). — Lauterwein, Zbl. Gynäk. 1941, Nr. 18. — v. Mikulicz-Radecki, Arch. Gynäk. 161, 128 (1936). — Novak, Geburtsh. u. Frauenk. 2, H. 4 (1940). — Novak u. Graff, Z. Geburtsh. 83, 289 (1921). — Pfeilsticker, Zbl. Gynäk. 1926, Nr. 28. — G. K. F. Schultze, Gynäkologische Röntgendiagnostik. Stuttgart, Ferd. Enke, 1939. — L. Seitz, Zbl. Gynäk. 1941, Nr. 22. — Sellheim, Veit-Stoeckel, Handbuch der Gynäkologie 2, Hygiene und Diätetik der Frau. — Stieve, Z. Geburtsh. 123 (1941); Sitzungsber. Berl. Gynäk. Ges. vom 27. VI. 1941 (im Druck). — Stoeckel, Lehrbuch der Gynäkologie. 8. Aufl. Leipzig, Hirzel, 1941. — Tietze, zit. nach Seitz. — van Tongeren, Zbl. Gynäk. 1937, Nr. 45.

Aus der ehemaligen Gynäkologischen Abteilung der Allg. Poliklinik Wien
Vorstand: Doz. Dr. H. Kamnicker

Experimentelles zum Problem der hormonalen Sterilisierung

Von Dr. Othmar Mondré

Die Klärung der hormonalen Beziehungen der Geschlechtsdrüsen zueinander konnte zunächst fast ausnahmslos nur durch Versuche an Laboratoriumstieren erbracht werden.

In einer ganzen Reihe experimenteller Arbeiten wurden so verschiedene Probleme geklärt, die uns zu großen Hoffnungen in der praktischen Anwendung beim Menschen berechtigen. Unter diesen Untersuchungen verdienen nicht zuletzt die Bestrebungen, auf hormonalem Wege »Sterilität« zu erzeugen, angeführt zu werden. Allerdings kann es sich bei einer solcherart erzeugten Sterilität nur um eine temporäre handeln, weil alle hormonal bedingten Veränderungen der Sexualdrüsen (Hypophysenvorderlappen, Ovarium) nach Ausschaltung des beeinflussenden Wirkstoffes vom Organismus früher oder später funktionell und morphologisch in normale Verhältnisse zurückgeführt werden.

Fest steht, daß die völlige Ausschaltung der Hypophyse eine Schwangerschaft unmöglich macht, weil hierdurch die Bildung eines Gelbkörpers verhindert wird. Hartmann hat diese Ausschaltung bei Affen durch die Hypophysektomie erreicht, kein Tier wurde gravid; es trat keinerlei Corpus-luteum-Bildung ein. Die Folge war dauernde Sterilität. Diese direkte Einwirkung auf das Ovar ohne einen so radikalen Eingriff durch den Antagonismus der drüseneigenen Inkrete zu erzielen, ist bis heute noch nicht geglückt. Es mag dies vielleicht an dem Umstand liegen, daß wir noch kein Präparat besitzen, das ausschließlich dem einen oder dem anderen wirksamen Faktor entspricht. Die vielen Erfolge und die ebenso häufigen Mißerfolge in der Therapie mit den HVL-Präparaten scheinen darauf hinzuweisen, ähnlich wie zu der Zeit, als es noch keine isolierten Ovarialhormone gab. Mehr noch hat es den Anschein, als ob der Umschlag der Hormonwirkung nicht in der Qualität, sondern in der Quantität und der Dauer der Ausscheidung läge. Die Feststellung Clauberg's daß einmalig zugeführte, sehr hohe Dosen von Follikelhormon einen plötzlichen Stimulus auf den HVL bewirken und ihn zur Ausscheidung seines Luteinisierungshormons veranlassen (sie bringen gewissermaßen den HVL aus seiner Ruhe), während gleichmäßig und fortlaufend zugeführte, mittlere Dosen seine sexualhormonale Tätigkeit hemmen, läßt die Wirkungsänderung ebenfalls eher als eine Funktion der Quantität bzw. Intensität erscheinen.

Mahnert hat mit Corpus-luteum-Hormon Ovulationshemmung bei Kaninchen erzielt. An 12 Tieren wurde der Beweis erbracht, daß durch Verabreichung von Corpus-luteum-Hormon der Follikelsprung ausbleibt, und er schloß daraus, daß unter den Sexualhormonen nur das Corpus luteum allein die Fähigkeit besitzt, das Follikelwachstum zu hemmen und damit den Follikelsprung zu verhindern. Dem Corpus luteum käme dabei die Aufgabe zu, die HVL-Wirkung auf den Follikelapparat des Ovars zu unterbrechen. Fels kam zu ähnlichen Ergebnissen auf Grund eigener Untersuchungen, indem er bei Kaninchen 41—54 Stunden vor dem Follikelsprung 2:5 Corner-Einheiten Corpus-luteum-Hormon gab. Gab er es später, so kam die Wirkung nicht mehr zustande. Er führte auch als interessant an, daß das Corpus-luteum-Hormon 3 Tage lang mit je 1:5 Corner-Einheiten gegeben, den Follikelsprung nicht verhindern konnte, wenn dieser durch Injektionen von Schwangerenharn (i. e. gonadotropes Hormon) provoziert wurde. Es wurden allerdings dabei für Kaninchen unphysiologisch hohe Dosen gegeben.

Erwähnt kann noch werden, daß Schnock auch mit alkoholischen Extrakten menschlicher Placenten beim Kaninchen indirekt Sterilität erzielt hat. Durch die Placentastoffe war bei den Tieren keine Brunst aufgetreten, und die Männchen wurden nicht zugelassen. Die Wirkung ist also hier so, daß das Placentahormon die Erregbarkeit des Sexualzentums im Zwischenhirn soweit herabsetzt, daß die sich gegenseitig steigernde Beeinflussung von wachsendem Follikel und HVL infolge fehlenden Impulses nicht zustande kommt.

Clauberg hat beim Aufbau künstlicher Menstruationszyklen bei infantilen und kastrierten Tieren gezeigt, daß immer eine bestimmte, jeweilige Mengenkorelation der beiden Ovarialhormone zur Erzielung einer voll funktionierenden Schleim-