(Aus der Universitäts-Frauenklinik Halle a. S. — Direktor: Prof. Dr. *Nürnberger*.)

Ovulationstermin und Konzeptionsfähigkeit bei der Frau.

Von

Franz Wittenbeck,

Assistenzarzt der Klinik (jetzt Universitäts-Frauenklinik Erlangen).

Mit 11 Textabbildungen.

Vor kurzem hat *Knaus* die Behauptung aufgestellt, daß Frauen mit regelmäßigem, 28tägigem Blutungsintervall stets nur zwischen dem 14. bis 16. Tage des mensuellen Zyklus ovulieren, und daß die fruchtbare Periode, während welcher Kohabitationen zur Schwangerschaft führen können, mit dem 11. Tage beginnt und mit einschließlich dem 17. Tage des Zyklus endet. Alle anderen Kohabitationen müssen nach seiner Ansicht steril verlaufen.

Zu diesen Ergebnissen kommt er auf Grund einer interessanten Methode, die es ihm nach seiner Ansicht ermöglichte, den Ovulationstermin beim Menschen sicher zu bestimmen.

Ehe ich mich seinen Schlußfolgerungen zuwende, will ich diese Methode kurz beschreiben und auf die Mitteilung eigener Versuche näher eingehen.

I. Ovulationstermin.

„Wie allgemein bekannt, reagiert die Muskulatur der Gebärmutter aller Säuger und des Menschen auf Hypophysenhinterlappenextrakt mit einer Steigerung des Tonus und der Bewegungsfrequenz. Diese Beobachtung hat, soweit wir dies heute überblicken, für die nichtschwangere Gebärmutter ausnahmslos ihre Gültigkeit. Nun gibt es aber Bedingungen, unter welchen die Uterusmuskulatur bestimmter Tiere ihre Ansprechbarkeit für Hypophysenhinterlappenextrakt völlig verliert. So verhält sich der Uterus eines scheinschwangeren Kaninchens, also in Gegenwart des Corpus luteum, gegenüber Pituitrin absolut refraktär. Erlischt die Corpus luteum-Funktion, dann kommt auch die positive Hypophysenextraktreaktion wieder zurück. Weiterhin haben experimentelle Untersuchungen am Kaninchenuterus ergeben, daß sich dieser von den Hormonen des Corpus luteum ausgehende Einfluß bereits 24 Stunden post ovulationem an der Gebärmutter geltend macht.“

Diese im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse prüfte *Knaus* am Menschen nach. Um die Uteruskontraktionen zu messen, wird die Gebärmutterhöhle mit Jodipin aufgefüllt. Hierzu wird ein Auffüllungsrohr wie zur Hysterosalpingographie verwandt. Nach dem Auffüllen wird dieses durch eine Gummi- und Glasrohrleitung, die mit Wasser gefüllt ist, mit einem Quecksilbermanometer in Verbindung gebracht. Dadurch entsteht eine geschlossene Flüssigkeitssäule, die von der Uterushöhle bis zum Quecksilbermanometer reicht. Mit Hilfe eines Schreibers können dann alle Druckschwankungen in diesem Flüssigkeitssystem, die durch Kontraktionen der Uterusmuskulatur hervorgerufen werden, auf das berußte Papier eines Kymographions in Kurvenform aufgezeichnet werden*.

Knaus fand nun auf diese Weise, daß bei der geschlechtsreifen Frau die Gebärmutter vor Ausbildung eines Corpus luteum regelmäßige, ziemlich starke Kontraktionen ausführt. Auf intravenöse Injektion von Pituitrin antwortet sie zu dieser Zeit mit einer kräftigen Kontraktion, die nach ungefähr 40—50 Sekunden eintritt. An der Kurve macht sich diese durch einen die Höhe der Spontankontraktionen weit übersteigenden, bisweilen sehr jäh auftretenden Ausschlag bemerkbar (s. Abb. 1 u. 2).

Beide Kurven — eigene Beobachtungen — geben ein Bild von dem Verhalten der Uterusmuskulatur, wie ich es abwechselnd im Postmenstruum angetroffen habe. Auf der 1. Abbildung sieht man nach einiger Zeit geringer Bewegungen stärker werdende, ziemlich regelmäßige Kontraktionen auftreten, die nach Pituitrininjektion in eine Dauerkontraktion übergehen. Auf der 2. Abbildung führt der Uterus fast gar keine Bewegungen aus; es erfolgt aber auf Pituitrin eine jäh einsetzende, kräftige Kontraktion, die durch den plötzlich eintretenden, sehr hohen Anstieg der Kurve in Erscheinung tritt. Die spitzen Zacken nach der Injektion waren durch das im Hypophysinshock erfolgte Erbrechen bedingt.

Ganz anders wird es jedoch nach den Beobachtungen von *Knaus*, wenn ein Corpus luteum vorhanden ist. Die Uterusmuskulatur befindet sich dann in fast völliger Ruhe. Sie hat ihre spontane Kontraktionstätigkeit nahezu eingestellt. Auf Injektion von Pituitrin tritt außerdem keine Kontraktion auf und die Kurve verläuft gleichmäßig weiter (s. Abb. 3).

Diese Beobachtung führte ihn zu dem Schlusse, daß, wie beim Kaninchen, so auch beim Menschen das Hormon des Corpus luteum zur Ruhigstellung der Gebärmuttermuskulatur und zur Ausschaltung der Hypophysenextraktreaktion führt.

Da die funktionelle Änderung der Gebärmuttermuskulatur des Kaninchens 24 Stunden nach der Ovulation nachweisbar wird, nahm *Knaus* an, daß beim Menschen dieselbe Erscheinung vielleicht auch schon 24 Stunden, sicher aber 48 Stunden nach dem Follikelsprung auftrete.

* Apparatur siehe bei *Knaus*, Zbl. Gynäk. **1929**, Nr 35, 2194.

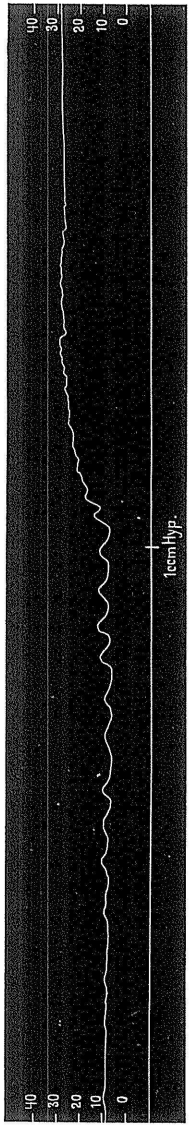

Abb. 1. Am 5. Tage des mensuellen Zyklus.

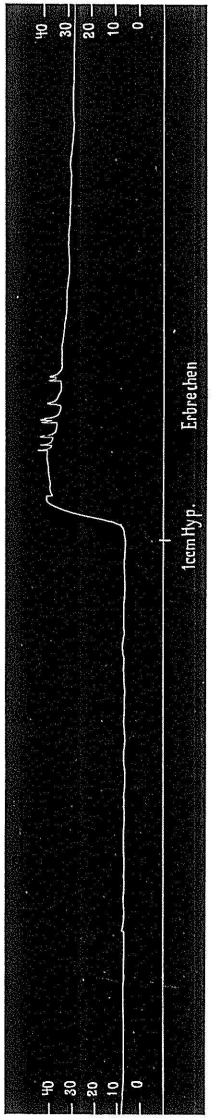

Abb. 2. Am 6. Tage des mensuellen Zyklus.

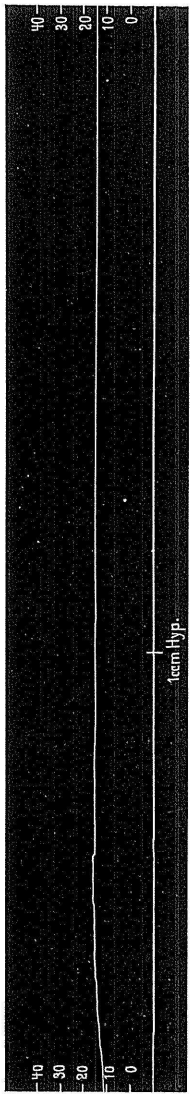

Abb. 3. Am 19. Tage des mensuellen Zyklus.

Entsprechend dieser Annahme und der stets beobachteten absoluten Ruhigstellung der Gebärmuttermuskulatur vom 16. bis 18. Tage des mensuellen Zyklus ab, kommt er zu dem Schlusse, daß bei Frauen mit regelmäßigem, 28tägigem Blutungsintervall der Follikelsprung am 14. bis 16. Tage eintrete. Schwankungen des Ovulationstermins von 2—3 Tagen läßt er dabei als physiologisch gelten.

Das sind zunächst die einzigen Zugeständnisse, die er an eine Ausdehnung des Ovulationstermins macht. Follikelsprung durch hyperämisierende und nervöse Einflüsse auf das Ovarium, wie sie etwa Kohabitationen hervorrufen können, lehnt er unbedingt ab.

Nach diesen zum Verständnis meiner weiteren Ausführungen notwendigen Angaben sollen die eigenen Ergebnisse mitgeteilt werden. Diese erstrecken sich über 90 Beobachtungen.

Bei der Mehrzahl der Patienten habe ich das Verhalten der Gebärmutter im Versuch mit dem Befunde an den Ovarien bei der nachfolgend vorgenommenen Laparotomie verglichen*, um zu prüfen, ob der Verlauf der Kurve auch dem Verhalten der Follikel entspricht. War ein Corpus luteum vorhanden, so wurde es entfernt und histologisch untersucht.

Auf diese Weise fand ich die von *Knaus* gemachte Beobachtung über den hemmenden Einfluß des Gelbkörpers auf die Contractilität der Uterusmuskulatur in 30 Fällen bestätigt (s. Abb. 3).

In anderer Hinsicht weichen jedoch meine Ergebnisse wesentlich von seinen Beobachtungen ab. Als untere Grenze des Ovulationstermins fand *Knaus* den 14. Tag. Um physiologischen Schwankungen gerecht zu werden, nimmt er als frühesten Termin den 12. Tag an. Diese von ihm nur theoretisch gewonnene Zeitgrenze wurde von mir durch 3 einwandfreie Beobachtungen weiter herabgesetzt.

Ich fand nämlich, daß in 2 Fällen bei 28tägigem Zyklus schon am 11. Tage Spontankontraktionen und Hypophysenextraktreaktionen nicht vorhanden waren und sich im Ovarium tatsächlich frische Corpora lutea befanden. Da nun *Knaus* angibt, daß die Wirksamkeit des Corpus luteum-Hormons erst 1—2 Tage nach dem Follikelsprung eintrete, müßte diese Zeit noch abgezogen werden. Es wäre dann also die Ovulation in diesen beiden Fällen schon am 9. Tage erfolgt. In einem anderen Falle fand ich am 13. Tage das Fehlen von Spontankontraktionen und der Pituitrinreaktion, entsprechend einem Follikelsprung am 11. Tage. Ferner ergaben 2 weitere Beobachtungen ein Auftreten

* Es wurden nur solche Patienten zur Untersuchung herangezogen, die einen 28tägigen Zyklus und keine störenden pathologischen Veränderungen an den Genitalien aufwiesen. Es handelte sich bei ihnen um Senkung oder bewegliche Lageabweichung des Uterus. Auf Abweichungen von diesen Angaben weise ich besonders hin.

der Gelbkörperwirkung am 15. Tage, also einen Follikelsprung am 13. Tage. Wenn dieser letzte Termin auch innerhalb der von *Knaus* angenommenen physiologischen Schwankungsbreite liegt, so hebe ich diese Ergebnisse deshalb hervor, weil *Knaus* derartige Beobachtungen nicht gemacht hat; sie wurden von ihm nur als möglich hingestellt.

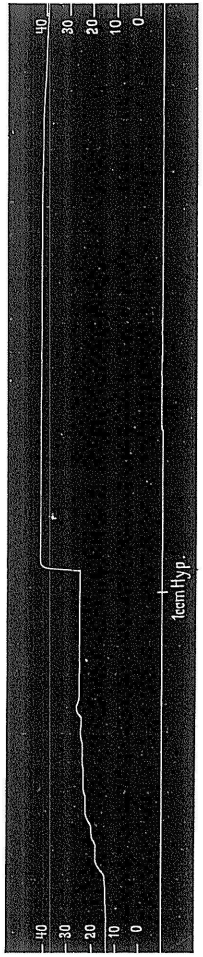

Abb 4. Am 22. Tage des mensuellen Zyklus.

Somit habe ich allein bei 30 Beobachtungen in 5 Fällen einen früheren Ovulationstermin als *Knaus* gefunden. Die Zahlen sind natürlich zu klein, um daraus Schlüsse zu ziehen. Sie zeigen aber, daß es nicht zulässig ist, aus theoretischen Erwägungen heraus, den 12. Tag als äußerste untere Grenze des Ovulationstermins anzugeben und eine Ovulation vor diesem Zeitpunkt für unmöglich zu erklären.

Die übrigen hierher gehörigen Ergebnisse stammen alle von einem späteren Tage des Zyklus. Bei allen waren keine Spontankontraktionen und keine Pituitrinreaktion vorhanden. Sie entsprachen daher den Angaben von *Knaus*.

Andererseits fand ich in einem Falle mit regelmäßigem 28tägigen Zyklus, am 22. Tage p. m., also zu einer Zeit, zu der man mit einem gut ausgebildetem Corpus luteum rechnen mußte, ganz im Widerspruch zu den Beobachtungen von *Knaus* Spontankontraktionen und eine deutliche Hypophysenextraktreaktion. Der Verlauf der Kurve ergab also ein Bild, wie man es *vor dem Auftreten eines Corpus luteum* in der postmenstruellen Phase findet.

Jedoch sah man bei der nachfolgenden Laparotomie (Retroflexio uteri mob.) am linken Ovarium ein Corpus luteum. Dieses wurde exstirpiert und histologisch untersucht. Die mikroskopische Diagnose ergab ein Corpus luteum in hoher Blüte. Da dieser Befund sich mit den Angaben von *Knaus* über die Bedeutung des Gelbkörpers für das funktionelle Verhalten der Uterusmuskulatur nicht vereinbaren läßt, stelle ich die Kurve und das mikroskopische Bild hier einander gegenüber (s. Abb. 4, 5 u. 6).

Wie aus der Kurve hervorgeht, weicht das Verhalten der Uterusmuskulatur in diesem Falle völlig von der von *Knaus* gemachten Beobachtung hinsichtlich des hemmenden Einflusses des Gelbkörpers auf

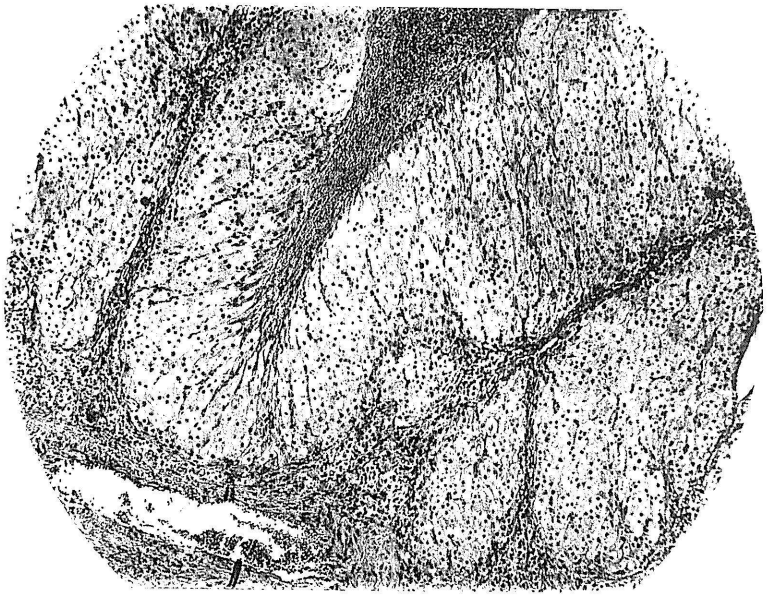

Abb. 5. Corpus luteum in hoher Blüte. 22 Tage nach Beginn der letzten Menstruation. (Mittlere Vergrößerung.)

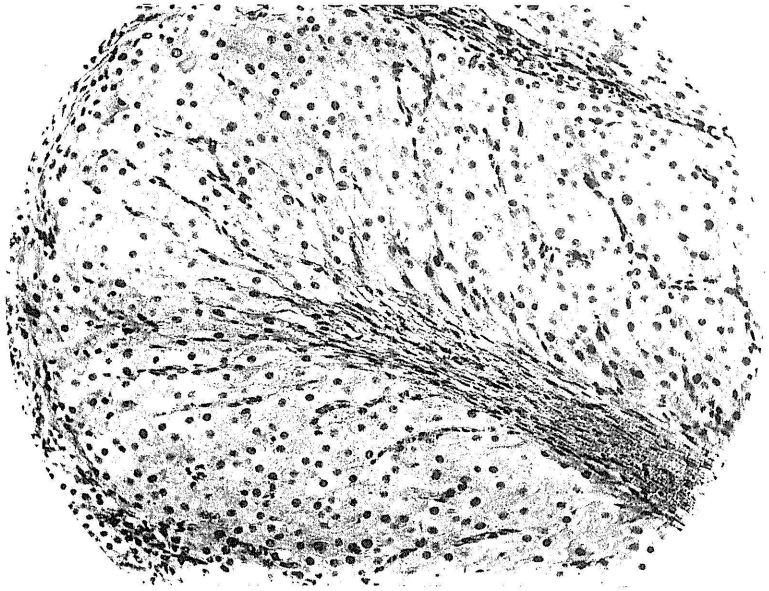

Abb. 6. Dasselbe. (Stärkere Vergrößerung.)

die Spontankontraktionen und Pituitrinreaktion ab. Man müßte daher an ein frühzeitiges Erlöschen der Corpus luteum-Funktion denken. Dieses ist aber nicht der Fall. Das mikroskopische Bild spricht dagegen. *Knaus* fand überdies ein Nachlassen der Corpus luteum-Funktion erst vom 26. Tage ab.

Bei 12 anderen Patienten, die sich in der ersten Hälfte des mensuellen Zyklus befanden, waren, entsprechend den Angaben von *Knaus*, die für das Postmenstruum typischen Erscheinungen, Spontankontraktionen und die Hypophysenextraktreaktion, deutlich vorhanden. An den Ovarien fanden sich keine Corpora lutea (siehe Abb. 1 und 2).

In 10 Fällen, die der gleichen Zeit, dem Postmenstruum, angehörten, waren aber wieder, entgegen den Beobachtungen von *Knaus*, weder Spontankontraktionen noch die Pituitrinreaktion nachweisbar (s. Abb. 3), ohne daß an den Ovarien ein Corpus luteum zu finden gewesen wäre. Allerdings fallen diese Beobachtungen — es kamen nur 8 von diesen 10 Patienten zur Laparotomie — auch zum Teil aus dem Rahmen der von *Knaus* gemachten Mitteilung heraus. Diese bezieht sich nämlich nur auf das Verhalten der Gebärmutter bei gesunden, normal menstruierenden Frauen. In den letzten Fällen sind diese Forderungen nicht immer ganz erfüllt. Bei 3 Beobachtungen handelte es sich nämlich um Patientinnen mit 24—26tägigem Blutungsrhythmus. Zwei von ihnen befanden sich am 8. und eine am 9. Tage des Zyklus. Die Laparotomie ergab in allen Fällen doppelseitige Pyosalpingen mit Verwachsungen. An den Ovarien war, soweit sie inspiziert werden konnten, von einem Corpus luteum nichts zu sehen. Es soll jedoch dahingestellt bleiben, ob ein solches nicht doch vorhanden war. Allerdings dürfte es für das Auftreten einer Gelbkörperwirkung, die *Knaus* erst 24—48 Stunden p. ovul. annimmt, noch zu früh gewesen sein, weil dann der entsprechende Follikelsprung schon am 6. oder 7. Tage hätte erfolgt sein müssen. Selbst bei dem verkürzten Zyklus wäre das nach *Knaus* ein reichlich früher Ovulationstermin gewesen, und man müßte dann wohl annehmen, daß dieser durch die Entzündungserscheinungen bedingt wurde.

Zu diesen Beobachtungen, bei denen anscheinend durch Entzündung der Adnexe eine Gelbkörperwirkung vorgetäuscht wurde, kann ich noch 2 weitere fügen. Diese Patienten wurden aber nicht operiert, es handelt sich um Frauen mit entzündlichen Adnexschwellungen, diesmal aber im Gegensatz zu den eben erwähnten Fällen, mit 28tägigem Zyklus. Jedesmal wurde am 5. Tag der Uterus auf seine Contractilität geprüft. In beiden Fällen traten keine Spontankontraktionen und nur bei einer eine schwache Hypophysenextrakreaktion auf.

Indessen darf dieses Verhalten — nämlich die absolute Ruhigstellung der Gebärmuttermuskulatur bei Entzündungen der Adnexe — nicht zu dem Schlusse führen, daß hier eine Gesetzmäßigkeit vorhanden ist und daß man bei allen derartigen Untersuchungen zu demselben Ergebnis kommt. Die Reihe gleichmäßiger Beobachtungen wird nämlich durch einen entgegengesetzten Befund unterbrochen. Es handelte sich dabei um eine 25jährige Erstgebärende, bei welcher die letzte Regel nicht mit Sicherheit zu bestimmen war. Die neue wurde von der Patientin jeden Tag erwartet. Der Uterus zeigte deutliche Spontankontraktionen und eine gute Pituitrinreaktion (nach *Knaus* ein normales Verhalten, da die Uterusmuskulatur schon 24 Stunden a. m., wie in der postmenstruellen Phase reagiert). Bei der Laparotomie fanden sich rechts eine Tuboovarialcyste und links eine Pyosalpinx.

Ein anderer, gleichfalls im Postmenstrum untersuchter Fall zeigte wieder ein völliges Daniederliegen der Uteruscontractilität. Es handelte sich um eine 20jährige Nullipara mit 21tägigem Zyklus. Die Kurve wurde am 6. Tage ausgeführt; die nachfolgende Laparotomie ergab an Stelle des rechten Ovariums eine kleinapfelgroße Cyste. Das linke Ovarium war cystisch degeneriert. Ein Corpus luteum wurde nicht gefunden.

Beim nächsten Falle handelte es sich um eine 32jährige Nullipara mit doppelseitigen Ovarialcysten. Sie menstruierte alle 28—30 Tage, aber nur schwach. Die am 10. Tage angefertigte Kurve ergab einen Uterus in absoluter Ruhe. Die Ovarien zeigten kein frisches Corpus luteum.

Bei einer 25jährigen Zweitgebärenden mit normalem 28tägigem Blutungsrhythmus wurde am 5. und 14. Tage p. m. eine Kurve gezeichnet. Diese zeigte jedesmal das typische, prämenstruelle Verhalten der Uterusmuskulatur. Die Laparotomie ergab auf der linken Seite eine mandarinengroße Ovarialcyste (keine Lutein- oder Corpus luteum-Cyste!) und auf der rechten Seite eine Salpingitis mit Verwachsungen.

Besonders auffallend ist folgende Beobachtung: Es handelte sich um eine 30jährige Primipara mit 28tägigem Zyklus. Vor einem Jahre waren bei der Patientin wegen Tubargravidität die linken Adnexe abgesetzt worden. Die am 8. Tage p. m. vorgenommene Untersuchung zeigte, daß weder Spontankontraktionen noch die Pituitrinreaktion vorhanden waren. Wegen Adhäsionsbeschwerden wurde eine Relaparotomie vorgenommen. Am rechten Ovarium fand sich ein Corpus luteum. Es wurde reseziert, jedoch zeigte es sich, daß es sich um eine altes, in Rückbildung begriffenes Corpus luteum handelte. Bei der makroskopischen Betrachtung des Ovariums während der Laparotomie war von einem anderen Gelbkörper nichts zu sehen gewesen.

Sehen wir nun von den ersten 8 Fällen ab, weil es sich dabei um Frauen mit kürzeren Menstruationszyklen und größtenteils entzündlichen Veränderungen an den Adnexen handelte, so bleiben immer noch die beiden letzten Fälle übrig, die einer Erklärung bedürfen.

Besonders ist es die Patientin mit vorangegangener Tubargravidität, die einen auffallenden Befund bot. Obgleich sie sich erst am 8. Tage des Zyklus befand und kein Corpus luteum in Funktion vorhanden war, zeigte der Uterus schon ein prämenstruelles Verhalten. Entweder ist in diesem Falle ein Gelbkörper übersehen worden, oder es ist das regelwidrige Verhalten der Gebärmutter vielleicht durch die Verwachsungen* bedingt gewesen. Diese waren aber nur gering. Für das Vorhandensein eines frischen Corpus luteum war es außerdem nach *Knaus* zu früh, weil erst 8 Tage seit der letzten Regelblutung verflossen waren.

Außerdem bedarf der Befund bei der Patientin mit den cystisch veränderten Ovarien noch einer Deutung. Ein Corpus luteum konnte auch hier nicht gefunden werden. Da die Patientin einen Blutungsabstand von 28—30 Tagen angibt, und meine Untersuchung am 10. Tage vorgenommen wurde, so wäre auch in diesem Falle ein Gelbkörper noch nicht zu erwarten gewesen. Vielmehr leitet dieser Befund vielleicht zu Beobachtungen über, die ich bei Patienten in der Menopause und bei einer Patientin mit einer Amenorrhöe gemacht habe. Diese Ergebnisse stimmen übrigens mit den von *Knaus* am Kaninchenuterus nach Kastration und vor Eintritt der Geschlechtsreife gemachten Beobachtungen gut überein.

Bei Versuchen in der *Menopause* fand ich folgendes Verhalten: Bei 4 Patientinnen, die über 2 Jahre in der Menopause waren, und 2 Patientinnen, die nur noch in größeren Abständen bluteten, zeigte die Uterusmuskulatur weder Spontankontraktionen noch eine Pituitrinreaktion. In einem anderen Falle dagegen, in dem die Patientin nach einer Röntgenkastration wegen klimakterischer Blutungen sich erst ein halbes Jahr in der Menopause befand, waren beide Erscheinungen noch ganz schwach vorhanden. Schwache Spontankontraktionen, aber eine starke Pituitrinreaktion fand ich bei einer 51jährigen Patientin, deren letztes Unwohlsein vor einem viertel Jahre aufgetreten war.

Wechselndes Verhalten der Uterusmuskulatur beobachtete ich bei mehrfach wiederholten Versuchen bei einer anderen Patientin im Klimakterium. Die Blutungen traten in größeren Abständen von einem viertel bis einem halben Jahre auf. Bei der ersten Kurve waren mittlere Spontankontraktionen und eine deutliche Hypophysenextraktreaktion vorhanden. Bei 2 späteren ,im Laufe der nächsten 5 Wochen wiederholten Kurven waren diese Erscheinungen jedoch nicht mehr nachweisbar. Nach der 3. Kurve wurde die Patientin wegen Descensus operiert und nur zwei senile, geschrumpfte Ovarien gefunden*.

Das Verhalten des Uterus bei den Patienten in der Menopause erscheint durchaus verständlich. Der senile, atrophische Uterus, der keine Aufgabe mehr hat, stellt seine Funktion ein. Er weist daher keine Spontankontraktionen und auch keine Hypophysenextraktreaktion mehr auf. Anscheinend geht aber dieser Übergang zum Ruhestadium nur sehr langsam vor sich, oder es können nach einiger Zeit völliger Ruhe vorübergehend auch wieder Zeiten mit Muskelbewegungen auftreten, ehe die motorische Funktion des Uterus völlig erlischt. Jedenfalls kann man aus den Beobachtungen bei der Patientin im Klimakterium und bei den anderen Patienten, die sich erst kurze Zeit in der Menopause befanden, diese Ansicht gewinnen.

Entsprechende Befunde erhob *Knaus* am Kaninchenuterus. 4 Wochen nach der vorgenommenen Kastration hatte der Uterus seine motorische Funktion fast völlig eingestellt. Andererseits war diese bei einem Tier, das die Geschlechtsreife noch nicht erlangt hatte, auch nur ganz schwach vorhanden.

Zu einem ähnlichen Ergebnis, einem völligen Daniederliegen der Contractilität der Uterusmuskulatur, führte mich ein Fall von *Amenorrhöe*. Die Patientin erhielt nach diesem ersten Versuch 3600 M.E. Hogival verabfolgt. Daraufhin fing sie an zu bluten. 12 Tage später wurde eine neue Kurve gezeichnet. Diese verlief wiederum völlig glatt. Die Patientin wurde dann annähernd noch $^1/_4$ Jahr beobachtet und mehrfach untersucht. Alle Kurven verliefen gleichmäßig ohne jede Schwankung. Da die Menses wieder ausblieben, erhielt die Patientin im Laufe der Beobachtung die verschiedensten Hormonpräparate (Hogival, Prolan, Follikulin), ohne daß eine Veränderung im Verhalten der Uterusmuskulatur festzustellen gewesen wäre. Es kam auch nicht zum Auftreten von Blutungen, obgleich keine Schwangerschaft eingetreten war.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß das Verhalten der Uterusmuskulatur in einer gewissen Bindung zu dem Funktionszustand der Ovarien steht. Diese Bindung geht so weit, daß mit den cyclischen Veränderungen im Ovarium im allgemeinen auch ein anderes Verhalten der Gebärmuttermuskulatur eintritt. Bei der geschlechtsreifen Frau findet man bei normalem Genitale gewöhnlich spontane Muskelbewegungen der Gebärmutter und Zunahme ihres Tonus nach intra-

* Daß anscheinend schon Verwachsungen die Contractilität der Uterusmuskulatur beeinflussen können, zeigt noch ein anderer Fall. Es handelte sich um eine 21jährige Erstgebärende, die schon 2 Bauchoperationen wegen einer Appendicitis und einer Retroflexio uteri fixata durchgemacht hatte. Sie war wegen Verwachsungsbeschwerden in der Klinik. Die Menses kamen regelmäßig alle 28 Tage. Die am 6. und 9. Tag vorgenommene Untersuchung der Uterusmuskulatur zeigt auf beiden Kurven nicht die geringsten Spontankontraktionen, wohl aber jedesmal eine Hypophysenextraktreaktion.

* In 7 Fällen prüfte ich auch das Verhalten bei klimakterischen Blutungen. Bei 4 Patienten wies die Uterusmuskulatur weder Spontankontraktionen noch eine Pituitrinreaktion auf. In den 3 anderen Fällen dagegen waren diese Erscheinungen wieder vorhanden, aber nicht so deutlich wie üblich.

venöser Injektion von Hypophysenhinterlappenextrakt bis zur Gelbkörperausbildung. Da diese Erscheinungen nachher nicht mehr vorhanden sind, wird man die beobachtete Ruhigstellung der Gebärmuttermuskulatur zunächst mit dem Auftreten des Corpus luteum in Zusammenhang bringen und es selbst für diese Funktionsänderung der Uterusmuskulatur verantwortlich machen können. Im Widerspruch zu dieser sehr überzeugend wirkenden Ansicht steht aber die von mir gemachte Beobachtung, bei der trotz der Anwesenheit eines gut funktionierenden Corpus luteum Spontankontraktionen und die Hypophysenextraktreaktion der Uterusmuskulatur vorhanden waren. Diese Beobachtung ist doch zumindestens geeignet, auf der einen Seite die Zuverlässigkeit der Methode zur Bestimmung des Ovulationstermines, auf der anderen Seite die Bedeutung des Corpus luteum für die Unterdrückung der Uteruskontraktionen in Frage zu stellen und somit Zweifel an der dominierenden Stellung und dem Einfluß des Gelbkörpers aufkommen zu lassen. Anscheinend ist der von dem Corpus luteum ausgehende Schutz gegen das Hypophysenhinterlappenhormon kein absoluter, wenn er so schnell durchbrochen werden kann, oder das Corpus luteum steht noch in Abhängigkeit von anderen innersekretorischen Vorgängen im Körper, die wechselseitig, in hormonaler Zusammenarbeit die Grundlage für die jeweilige Wirkung schaffen. Auffallend ist, daß schon bei einer Reihe pathologischer Veränderungen in der Umgebung des Uterus sein funktionelles Verhalten das gleiche wie beim Vorhandensein eines in Blüte stehenden Gelbkörpers ist.

Gerade dieses Verhalten ist vielleicht ein Hinweis dafür, daß man das Corpus luteum nicht isoliert betrachten darf. Es darf nicht außer acht gelassen werden, daß die Wirkung der Inkrete jeweils von dem chemisch-physikalischen Verhalten des Gewebes, sowie der Blut- und Gewebsflüssigkeiten abhängig ist. Hierbei sei nur an das Ionenmilieu und den Kolloidzustand des Blutes und des Gewebes erinnert. Außerdem darf nicht vergessen werden, daß wechselseitige Beziehungen zwischen endokrinen Drüsen und vegetativem Nervensystem bestehen. Wir sehen daraus, daß für die Funktionsänderung der Uterusmuskulatur wohl eine ganze Reihe von Faktoren in Frage kommen werden. Das Corpus luteum wäre demnach nur ein sichtbares Zeichen dafür, daß eine Veränderung in der Stoffwechsellage des Körpers eingetreten ist.

Ein praktisches Beispiel für diese Ausführungen bieten die Verhältnisse bei der Tubenfunktion. So ist zu den verschiedensten Zeiten des ovariellen Zyklus nicht nur die Stärke der Spontanbewegungen bei den Eileitern verschieden, sondern es findet im Verlaufe einer Ovulationsperiode auch eine fast vollkommene Umkehr der Adrenalinwirkung statt. Dieser Wechsel im Verhalten der motorischen Funktion der Tube tritt gleichfalls wie beim Uterus im Anschluß an den Follikelsprung zutage. Zu diesem Zeitpunkt konnte *Kok* eine auffallende Verschiebung im Ionengehalt der Tubenmuskulatur finden, die „geradezu zu einer vollständigen Umkehr in dem prozentualen Anteil des Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium“ u. a. m. führten. Es liegt nun doch sehr nahe anzunehmen, daß diese Veränderungen im Ionengleichgewicht sich nicht nur auf die Tubenmuskulatur beschränken, sondern auch in der Uterusmuskulatur auftreten werden. Selbst wenn diesen Verschiebungen in den Elektrolyten keine ursächliche Bedeutung für die Funktionsänderung zukommen wird, so habe ich doch schon darauf hingewiesen, daß die Ansprechbarkeit des vegetativen Nervensystems und die Wirksamkeit der Inkrete wiederum stark durch das Ionengleichgewicht im Blut und Gewebe, besonders durch das Mischungsverhältnis von Kalium und Calcium usw. sowie durch die H-Ionenkonzentration beeinflußt wird. Es werden daher wohl eine ganze Reihe komplizierter Vorgänge sein, die nach dem Follikelsprung die Funktion des Uterus beeinflussen.

Knaus führt nun das wechselnde Verhalten der Uterusmuskulatur nur auf ein hormonales Zusammenspiel zwischen dem Ovarium, der Hypophyse und dem Corpus luteum zurück. Die motorische Funktion wird dabei durch die Wirkung eines Ovarialhormons ausgelöst, das die Uterusmuskulatur für den Einfluß des Hypophysenhinterlappenhormons zugänglich macht. Dagegen kommt der „Verlust an Tonus und Bewegungsfrequenz dadurch zustande, daß das Hormon des gelben Körpers die Uterusmuskulatur für das den Tonus und die Bewegung hebende Hormon des Hypophysenhinterlappens paralysiert“.

Da letzteres nun erst bei der Degeneration des Corpus luteum wieder fortfällt, müßte man eigentlich damit rechnen, daß ein in hoher und längere Zeit in Blüte stehendes Corpus luteum, also das Corpus luteum graviditatis, von besonders hemmender Wirkung auf die Contractilität der Uterusmuskulatur sein wird und diese auch erst beim Zerfall des Gelbkörpers wieder schwindet. Wenigstens könnte man annehmen, daß es in der Zeit seiner Dauerblüte, also bis zum 4. Monat, alle plötzlich auftretenden kontraktionserregenden Reize, die vielleicht durch die Stoffwechselumstellung (Hypophyse) bei der Gravidität bedingt sein könnten, auffängt, oder weitgehend unschädlich macht. Derartige Beobachtungen konnte *Knaus* auch tatsächlich am Kaninchenuterus machen.

Er fand, daß der Uterus beim Kaninchen am Anfang der Gravidität seine Ansprechbarkeit auf Hypophysenextrakt völlig verliert. Dieses Verhalten bleibt bis zum 17. Tage der 32tägigen Tragzeit bestehen. Erst am 18. Tage beginnt der Uterus wieder auf Pituitrin anzusprechen, jedoch immer noch mit verzögerter Reaktion. Erst in den letzten Tagen der Schwangerschaft wird mit zunehmendem Verfall des Corpus luteum die alte Reaktionsbereitschaft wieder hergestellt.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß beim Kaninchen die verminderte Ansprechbarkeit der Uterusmuskulatur auf Pituitrin in der Schwangerschaft längere Zeit als in der Scheinschwangerschaft bestehen bleibt. In letzterem Falle findet sich nämlich schon am 17. Tage bereits wieder die „positive, ganz normale Hypophysenextraktreaktion", so daß „die funktionelle Umstellung der Uterusmuskulatur am 17. Tage der Scheinschwangerschaft zur Norm vollzogen ist, d. h., das Corpus luteum seine Funktion eingestellt hat". Demgegenüber fand *Knaus*, daß am sterilisierten Horn bei einhörniger Schwangerschaft die Corpus luteum-Wirkung bis zum 18. Tage anhält, dann allmählich nachläßt, um erst am Tage der Geburt (32. Tag der Schwangerschaft) gänzlich zu erlöschen.

Somit findet man beim Kaninchen in der Scheinschwangerschaft am 17. Tage ein schlagartiges Aussetzen der Corpus luteum-Wirkung. In der Schwangerschaft aber beobachtet man nur einen allmählichen Rückgang seiner Wirkung vom 18. Tage ab. Der Einfluß des Corpus luteum macht sich dabei bis kurz vor der Geburt geltend, weil der Gelbkörper beim Kaninchen erst kurz vor dem Eintritt der Geburt degeneriert.

Nach diesen Beobachtungen erschien es interessant, das Verhalten des Corpus luteum grav. auch beim Menschen zu prüfen. Daher dehnte ich meine Untersuchungen auch auf Patienten in den ersten Monaten der Schwangerschaft aus. Ich benutzte dabei solche Frauen, die uns zur Interruptio in die Klinik geschickt worden waren. Der Ausfall dieses Versuches interessierte mich um so mehr, als nach der Angabe von *Höhne* wenigstens nach der intravenösen Injektion von Pituitrin eine sofort einsetzende Kontraktion des Uterus als Beweis für das Bestehen einer Schwangerschaft zu erwarten war. Demnach mußte also, trotz der Anwesenheit eines hochfunktionierenden Corpus luteum, mit einer Pituitrinreaktion gerechnet werden.

Die Ergebnisse waren sehr auffallend. In 2 Fällen (s. Abb. 7 u. 8) kam es nicht nur zur Hypophysenextraktreaktion, sondern auch zu deutlichen Spontankontraktionen. Im 3. Falle (s. Abb. 9) dagegen waren beide Erscheinungen überhaupt nicht vorhanden*.

Auf der Abb. 7 sieht man keine so deutlichen Spontankontraktionen wie auf der Abb. 1; auch ist die Hypophysenextraktreaktion nicht so stark wie bei den ersten beiden Kurven. Das darf jedoch nicht zu der Annahme führen, daß hier eine hemmende Wirkung des Corpus luteum in Erscheinung tritt, denn ich habe bei meinen zahlreichen Beobachtungen in der ersten Hälfte des Zyklus oft gar keine oder

* An dieser Stelle sollen noch meine Beobachtungen bei Eileiterschwangerschaften mitgeteilt werden. Da es leider in allen Fällen schon zu einem Tubarabort gekommen war, lassen sich diese Fälle nicht auswerten. Jedenfalls bestanden bei 2 Patienten weder Spontankontraktionen noch eine Hypophysenextraktreaktion. Im 3. Fall fand sich nur eine leichte Hypophysenextraktreaktion.

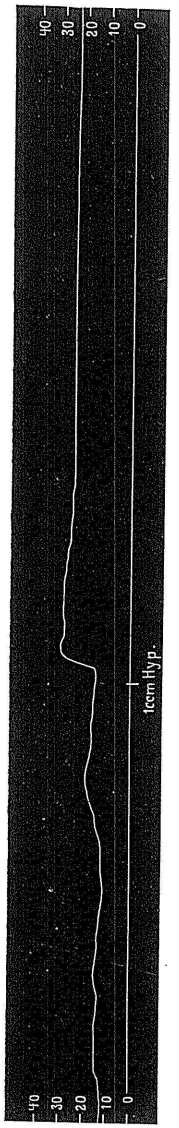

Abb. 7. Gravidität M. II.

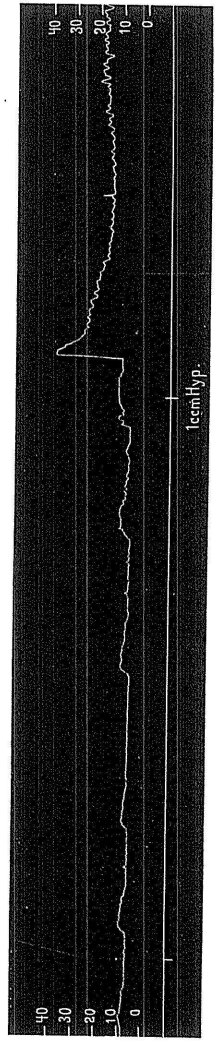

Abb. 8. Gravidität M. III.

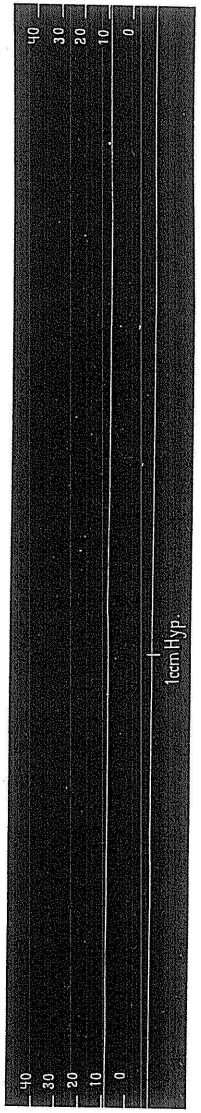

Abb. 9. Gravidität M. III./IV.

nur geringe Spontankontraktionen gefunden (vgl. Abb. 2) und eine Hypophysenextraktreaktion gesehen, die noch geringer war als die auf der Abb. 7. Im übrigen sind auf der Abb. 8 Spontankontraktionen und die Hypophysenextraktreaktion deutlicher. Sehr interessant sind die kleinen Zacken, die den großen Wellen aufgepfropft sind. Es handelt sich bei ihnen nicht um kleine Uteruskontraktionen, sondern diese Druckschwankungen sind durch die Atmung bedingt, die bei der Patientin vorwiegend dem abdominalen Typus entsprach. Die kleinen Zacken ließen sich daher willkürlich ändern. Vor der Hypophysininjektion fallen sie ganz fort. Die Patientin war nämlich sehr aufgeregt und unruhig und es gelang nicht sofort, die dünne Vene zu finden. Während der Zeit des Suchens hielt die Patientin den Atem an. Auf der Kurve kommt dieses Verhalten in einem kleinen Anstieg und dann weiter in einem glatten Verlauf zum Ausdruck. Erst als die Patientin gezwungen war, wieder Luft zu holen, wird der gestreckte Verlauf der Kurve unterbrochen. Es erfolgte ein kleiner Abfall, der dann durch den starken Ausschlag nach der Pituitrininjektion abgelöst wird. Durch das längere Aufsuchen der Vene ist auch der Abstand zwischen der eingezeichneten Injektionsmarkierung und dem Auftreten der Hypophysenextraktreaktion zu erklären. Es handelt sich also nicht um ein verzögertes Auftreten der Reaktion, wie man es ohne diese Erklärung nur zu leicht aus der Kurve ablesen könnte.

Es fanden sich also auch hier wieder zwei ganz entgegengesetzte Ergebnisse. Sie lassen sich schwer erklären. Mit dem Alter der Gravidität haben sie nichts zu tun. Denn gerade der Fall mit absoluter Ruhe in der Uterusmuskulatur war die am weitesten vorgeschrittene Gravidität, während von den beiden anderen die eine gerade 7 Wochen alt war. Andernfalls, d. h., wenn sich bei der jüngsten Gravidität die Uterusmuskulatur in völliger Ruhe befunden, und nur die weiter vorgeschrittenen Schwangerschaften Spontankontraktionen und die Pituitrinreaktion aufgewiesen hätten, wäre es das Naheliegendste gewesen, auch hier wie beim Kaninchen ein allmähliches Erlöschen der Corpus luteum-Funktion anzunehmen. Jedoch lassen meine Beobachtungen aus den angeführten Gründen diesen Schluß nicht zu. Außerdem bleibt das Corpus luteum graviditatis im histologischen Bild bis zum 4. Monat in Dauerblüte bestehen. Theoretisch hätte man daher aus dem histologischen Verhalten des Gelbkörpers mit einer kontraktionshemmenden Wirkung bis zum 4. Monat rechnen können. Einmal stimmt diese Überlegung mit dem Ausfalle des Versuches in dieser Hinsicht überein. Bei den für diese Annahme wichtigsten Versuchen, den jüngeren Graviditäten, aber nicht. Während also *Knaus* beim Kaninchen finden konnte, daß das Corpus luteum bei der Schwangerschaft länger als bei der Scheinschwangerschaft seinen hemmenden Einfluß auf die Uterusmuskulatur ausübt und nur allmählich in seiner Funktion zurückgeht, fand ich, daß beim Menschen schon in den ersten Wochen der Gravidität, in denen das Corpus luteum in höchster Blüte steht, ein kontraktionshemmender Einfluß sich nicht bemerkbar macht. Es bleibt daher nichts anderes übrig, als anzunehmen, daß beim Menschen die Verhältnisse in dieser Beziehung anders liegen als beim Tier,

und man die im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse nicht so ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen kann.

Aus diesen widersprechenden Befunden geht gleichfalls hervor, daß das Corpus luteum allein wohl kaum für die Ruhigstellung der Uterusmuskulatur verantwortlich gemacht werden kann, sondern dem vorhin angedeuteten Zusammenspiel zwischen dem physikalisch-chemischen Zustand des Blutes und der Gewebe sowie dem endokrinen und vegetativen System eine bedeutende Rolle zugeschrieben werden muß. Diese Annahme erscheint mir um so berechtigter, als wir doch gerade in der Gravidität in dieser Hinsicht ein ganz anderes Verhalten als sonst haben und daher die kontraktionshemmende Wirkung des in hoher Blüte stehenden Corpus luteum in 2 Fällen nicht in Erscheinung treten konnte. Berücksichtigt man diese Verhältnisse, so kann man vielleicht auch den anfangs beschriebenen Fall verstehen, bei dem es schon am 22. Tage des Zyklus trotz der Anwesenheit eines funktionstüchtigen Gelbkörpers nicht zu einer Aufhebung der motorischen Funktion der Uterusmuskulatur gekommen war. Womöglich waren für dieses auffällige Verhalten gleichfalls Verschiebungen im Stoffwechselgleichgewicht die Ursache, die sich nur unserer Beobachtung entzogen haben.

Andererseits bedarf es auch nach meinen Beobachtungen gar nicht in allen Fällen eines Gelbkörpers, um die Hypophysenreaktion und die Spontankontraktionen zu unterdrücken. Vielmehr kommt es bei entzündlichen Veränderungen der inneren Genitalorgane von selbst zur Ruhigstellung der Gebärmutter, ohne daß ein Corpus luteum vorhanden ist. Ein Beweis sind die Beobachtungen bei Patienten mit Pyosalpinx, Adnexschwellungen und Verwachsungen.

Diese Verhältnisse erinnern übrigens an die Erscheinungen am Darm bei peritonitischer Reizung. Bei einer Bauchfellentzündung fallen zu dieser Zeit ähnlich wie beim Uterus alle Spontankontraktionen fort und gelingt es auch meistens mit Hypophysininjektionen nicht, die Darmmuskulatur zur Kontraktion zu bringen. Jedoch können wir auch eine völlige Umkehrung dieses Verhaltens der Darmmuskulatur sehen und kann es trotz einer Peritonitis zu lebhaften Darmbewegungen kommen, die zu starken Durchfällen führen. In ähnlicher Weise fand ich bei meinen Untersuchungen in einem Fall trotz einer rechtsseitigen Tuboovarialcyste und einer linksseitigen Pyosalpinx, im Gegensatz zu den anderen Versuchen, starke Spontankontraktionen und eine gute Pituitrinreaktion.

Weiter erhebt sich die Frage, ob die Muskulatur des nichtgraviden Uterus nicht nur auf Pituitrin, sondern auch auf nervöse oder mechanische Reize mit einer Kontraktion antwortet. Das scheint tatsächlich der Fall zu sein. So hat *Kurdinowsky*, ausgehend von den Beobachtungen früherer Geburtshelfer, nach denen Reizung der Mamillen bei Gebärenden oder Graviden zu Uteruskontraktionen führen kann, das Verhalten des nichtgraviden Uterus in dieser Hinsicht untersucht. Auch er be-

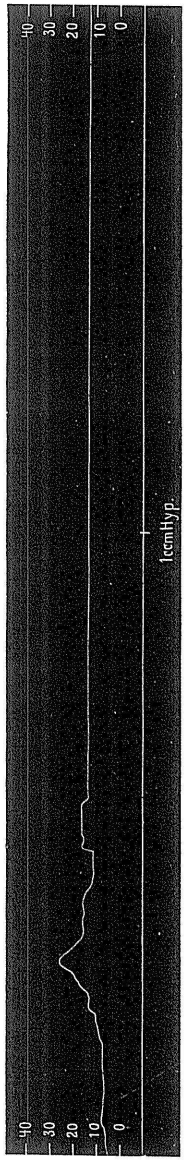

Abb. 10. Am 20. Tage des mensuellen Zyklus.

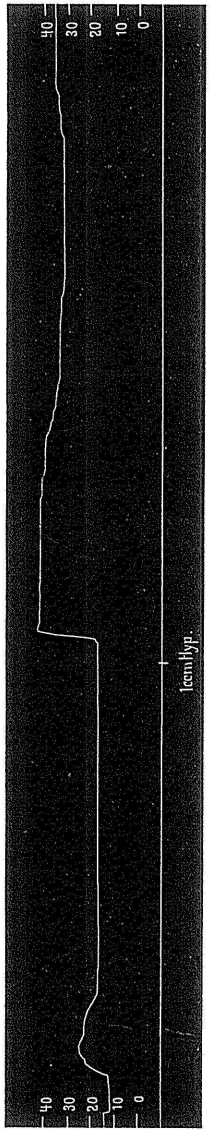

Abb. 11. Am 10. Tage des mensuellen Zyklus.

diente sich dabei des von *Knaus* so oft zum Vergleich herangezogenen Kaninchenuterus. *Kurdinowsky* fand dabei, daß jede Empfindung eines starken Schmerzes, jeder Reiz irgendwo an der Peripherie auf reflektorischem Wege Uteruskontraktionen hervorruft. Wie weit sich diese Beobachtungen auf den Menschen übertragen lassen, soll dahingestellt bleiben. Jedenfalls konnte ich bei einigen Untersuchungen schon beim Einstich zur intravenösen Injektion, wenn die Patienten sehr aufgeregt und ängstlich waren, einen ganz minimalen Anstieg bereits vor dem Einspritzen des Hypophysins beobachten. Jedoch läßt sich diese kleine Zacke nicht sicher auf diesen Schmerzreiz zurückführen.

Ich habe vielmehr den Eindruck, daß sie durch plötzliches, schreckhaftes Anspannen der Bauchdecken hervorgerufen worden ist und die dadurch plötzlich aufgetretene Druckänderung im Abdomen sich auf die Kurve übertrug. Ich habe nämlich diese kleine Zacke nur einige Male bei ganz ängstlichen Patienten gefunden*.

* Bei dieser Gelegenheit verweise ich noch einmal auf die Abb. 8, auf der neben den Spontankontraktionen ganz kleine Zacken zu sehen sind. Diese waren durch die Atmung bedingt.

Außerdem fand ich noch, daß schon mechanische Reize, z. B. das Auffüllen der Uterushöhle mit Jodipin, Änderungen im funktionellen Verhalten der Uterusmuskulatur hervorrufen können. Bei meinen zahlreichen Versuchen konnte ich zweierlei beobachten. Bei einigen Fällen, die später, der Zeit entsprechend, einen gestreckten Verlauf der Kurve boten, waren kurz nach Beginn mehr oder weniger starke Spontankontraktionen vorhanden. Diese verloren sich aber bald. Es sah so aus, als wollte der Uterus zunächst seinen Inhalt ausstoßen, verzichtete aber dann darauf (s. Abb. 10).

Andererseits konnte ich beobachten, daß der Uterus bei Beginn des Versuches zunächst einmal längere Zeit wie erstarrt ruhig stand und dann erst allmählich mit seinen Spontankontraktionen begann (s. Abb 1). Ein andermal trat bei den Kurven, die sonst keine Spontankontraktionen, wohl aber eine starke Hypophysenextraktreaktion zeigten (postmenstruelles Verhalten), zunächst eine unregelmäßige längere Kontraktion auf. Diese ging dann aber zurück und die Kurve verlief glatt, ohne Zeichen für Spontankontraktionen weiter. Die Muskulatur kontrahierte sich erst wieder nach der Pituitrininjektion (s. Abb. 11).

Nun beschreibt ja auch *Knaus* einen Fall, bei dem die Hypophysininjektion wohl eine Kontraktion hervorrief, vorher aber, als Abweichung von der Norm, keine Spontankontraktionen aufgetreten waren. Dieser Fall ist noch in anderer Hinsicht interessant. *Knaus* fand nämlich, „daß die Uterusmuskulatur ihre Funktionsänderung im Sinne der Corpus luteum-Einwirkung erst am 23. Tage vollzogen hatte".

„Es handelte sich um eine 35jährige verheiratete Frau, die wegen Sterilität die Klinik aufsuchte. Der Genitalbefund war normal, die Tuben waren durchgängig, die Menstruation kam regelmäßig in 4wöchentlichen Intervallen von 3tägiger Dauer. Da das Ausbleiben der Hypophysenextraktreaktion erst am 23. Tage auftritt, fällt die Ovulation nach dem 20. Tag. Die Menstruation setzte aber wieder mit dem 28. Tage ein. Es handelt sich also um eine abnorme Kurzlebigkeit des Corpus luteum."

Nun benutzt *Knaus* diesen Fall, um seine Theorie zu stützen, nach der sich die Konzeptionsfähigkeit der Frau nur auf die Zeit vom 11. bis 17. Tage des Zyklus beschränkt. Ehe ich aber darauf eingehe, möchte ich meine Ergebnisse noch einmal kurz zusammenfassen und sie denen von *Knaus* gegenüberstellen.

Zusammenfassung.

An der Uterusmuskulatur der gesunden, geschlechtsreifen Frau mit normalem Menstruationszyklus konnte ich mit Hilfe der von *Knaus* angegebenen Methode deutliche Spontankontraktionen und nach intravenöser Injektion von Pituitrin eine fast augenblicklich einsetzende starke Tonuszunahme beobachten.

Diese Erscheinungen fielen fort, wenn ein funktionierendes Corpus luteum vorhanden war. Die Regelmäßigkeit dieses Verhaltens wird aber durch einen widersprechenden Befund durchbrochen. In einem Falle fand ich trotz Anwesenheit eines funktionierenden Corpus luteum Spontankontraktionen und die Pituitrinreaktion.

Knaus fand bei seinen Untersuchungen, daß der Ovulationstermin frühestens auf den 14. Tag fällt. Ich konnte die Umstellung des Uterus im Sinne der Corpus luteum-Wirkung zweimal schon am 11., einmal am 13. und zweimal am 15. Tage, entsprechend einem Ovulationstermin nach *Knaus* am 9., 11. und 13. Tage, beobachten.

Die absolute Ruhigstellung der Uterusmuskulatur scheint aber nicht nur an einen funktionierenden Gelbkörper gebunden zu sein. So fand ich ein völliges Daniederliegen ihrer Contractilität auch bei Patienten mit Cystenbildung an den Ovarien oder Amenorrhöe. Die gleiche Erscheinung boten Patienten mit entzündlichen Veränderungen an den inneren Genitalorganen (Adnexschwellung, Pyosalpinx und Verwachsungen). Jedoch brauchen diese entzündlichen Veränderungen nicht zu einem völligen Aufheben der Uteruscontractilität zu führen. Bisweilen fielen nur die Spontanbewegungen fort. Die Hypophysenextraktreaktion wurde entweder nur abgeschwächt oder gar nicht beeinflußt.

Bei Patientinnen, die längere Zeit in der Menopause waren, fand sich eine absolute Ruhigstellung des Uterus.

In den ersten Monaten der Gravidität konnte ich ein wechselndes Verhalten der Uterusmuskulatur beobachten. In 2 Fällen, die dem 2. und 3. Schwangerschaftsmonat angehören, waren Spontankontraktionen und Hypophysenextraktreaktion (Schwangerschaftszeichen nach *Höhne*) deutlich vorhanden. In einem anderen Falle aus dem 3. bis 4. Schwangerschaftsmonat fehlten diese Erscheinungen dagegen vollständig. Das Alter der Gravidität spielt also bei diesen Beobachtungen keine Rolle.

Wenn ich die Ergebnisse von Knaus und von mir vergleiche, so kann ich natürlich nur die einander entsprechenden Versuche gegenüberstellen. Diese beschränken sich auf das Verhalten bei der gesunden, nichtgraviden, alle 28 Tage menstruierenden Frau. Aber schon bei dieser Einschränkung weichen unsere Ergebnisse voneinander ab. Knaus fand bei seinen Versuchen als frühesten Ovulationstermin den 14. Tag. Theoretisch, um physiologischen Schwankungen gerecht zu werden, setzt er diese Grenze um 2 Tage herab. Ich fand dagegen im praktischen Versuch als frühesten Zeitpunkt für den Follikelsprung den 9. Tag. Außerdem war in einem Fall im Widerspruch zu der Ansicht von Knaus ein gut funktionierendes Corpus luteum vom 22. Tag des Zyklus ohne jeden hemmenden Einfluß auf die Contractilität des Uterus.

II. Konzeptionsfähigkeit.

Wenden wir uns nunmehr den Schlußfolgerungen zu, die *Knaus* aus seinen Befunden gezogen hat, und die ihn zu der Theorie über die beschränkte Konzeptionsfähigkeit der Frau führte. Seine Ansicht ist kurz gesagt folgende: Die Frau ovuliert stets zwischen dem 14. und 16. Tag (12.—18. Tag). Das freigewordene Ei muß sofort befruchtet werden, sonst geht es zugrunde. Das Corpus luteum nimmt eine von der Eizelle unabhängige Stellung ein; auch das etwa befruchtete Ei beeinflußt den Gelbkörper erst dann zur Persistenz, wenn sich das Ei implantiert hat. Ist bei einer alle 28 Tage menstruierenden Frau, die Implantation bis kurz vor der Regelblutung nicht erfolgt, so kommt es zur Menstruation, weil der Gelbkörper degeneriert. Da *Knaus* mit *Grosser* für die Gesamtwanderung des befruchteten Eies mindestens 10 Tage annimmt, so erreicht z. B. im Fall einer Spätovulation ein etwa am 20. Tage ausgestoßenes und sofort befruchtetes Ei die Gebärmutterhöhle erst zur Zeit der Menstruation und kann sich daher nicht mehr implantieren, also kann es aus diesem Grunde auch zu keiner Schwangerschaft kommen.

Diese Verhältnisse finden sich bei dem vorhin von ihm zitierten Fall. Die Ovulation erfolgte stets erst am 21. Tag. Daher blieb nach einer Ansicht die Frau steril. Selbst wenn das Ei befruchtet wurde, konnte es sich nicht rechtzeitig implantieren, weil es erst am 31. Tag, also während der Regel, den Uterus erreichte. Bei dieser Annahme kommt als letzter Tag für eine zur Befruchtung führenden Kohabitation der 17. Tag des Zyklus, entsprechend dem 27. Tag der Implantation in Betracht. Demnach würden also alle Frauen, die nach dem 17. Tag ovulieren, wohl konzipieren, aber das befruchtete Ei nicht zur Ansiedlung bringen können.

Als untere Konzeptionsgrenze sieht *Knaus* den 11. Tag an. Er stützt sich dabei auf die Ansicht, daß Konzeptions-, Ovulations- und Imprägnationstermin bei der angeblich beschränkten Lebensfähigkeit der menschlichen Geschlechtszellen fast zusammenfallen müssen. Somit können nach *Knaus* nur die Kohabitationen vom 11.—17. Tag, entsprechend einem Ovulationstermin vom 12.—18. Tag, zu einer Gravidität führen. Alle anderen Kohabitationen, in den ersten 10 Tagen und vom 18. Tage des Zyklus ab, müssen steril verlaufen. Da diese Behauptung allen bisher gemachten Erfahrungen aus dem praktischen Leben widerspricht, und für den Fall, daß sie stimmt, dazu angetan wäre, unsere Ansichten über die Konzeptionsfähigkeit der Frau völlig umzustoßen, soll den einzelnen Punkten, die *Knaus* zum Aufbau seiner Theorie braucht, auf ihre Beweiskraft und Zuverlässigkeit nachgegangen werden.

Um seine Theorie zu stützen, beruft er sich u. a. auf die Angaben von *Höhne* und *Behne* (1914). Diese Autoren sind der Ansicht, daß die Spermatozoen höchstens 3 Tage im gesunden weiblichen Genitale am Leben bleiben können. Dieser Annahme widersprechen die neuen An-

Prylll stellte die Ergebnisse aus der Literatur zusammen und kommt bei 700 Fällen auf den 8. Tag als Konzeptionsoptimum. Jedoch sind diese Angaben für uns nicht voll zu verwerten, weil er auch nicht einwandfreie 28tägige Zyklusfälle verwandte.

Fassen wir diese Ergebnisse zusammen, dann schwankt das von den genannten Autoren angegebene Konzeptionsoptimum zwischen dem 5.—10. Tag. Da ich nun schon vom 9. Tage ab Spontanovulationen beobachten konnte, so lassen sich doch auf der einen Seite beide Termine selbst mit der von *Höhne* und *Behne* angegebenen beschränkten Lebensdauer der Spermatozoen von höchstens 3 Tage sehr gut vereinbaren, ohne daß man den artifiziellen Ovulationen bei dem Auftreten der Frühkonzeptionen eine zu große Bedeutung beizulegen braucht. Auf der anderen Seite aber steht der exakte Beweis für die kurze Befruchtungsfähigkeit der menschlichen Spermatozoen noch aus, um die Frühkonzeption für unmöglich zu erklären.

Selbst wenn die statistischen Ergebnisse nur aus der Anamnese gewonnen wurden, und diese „das heikelste Gebiet des privaten Lebens betreffen", so bleiben die übereinstimmenden, von verschiedenen Autoren gewonnenen Ergebnisse doch sehr auffallend. Diese haben überdies noch den Vorzug, daß sie aus dem praktischen Leben stammen und sich nicht auf klinische Versuche stützen, die nur unter veränderten Bedingungen vorgenommen werden können.

Nach diesen Ausführungen wird man wohl den Behauptungen von *Knaus*, daß alle Kohabitationen in den ersten 10 Tagen des Zyklus steril verlaufen müssen, berechtigterweise wenig Glauben schenken können. Es bleibt jetzt nur noch übrig, seine Beweisgründe für die physiologische Sterilität nach dem 17. Tag auf ihre Zuverlässigkeit zu prüfen.

Wenn Konzeptionen im Prämenstruum im Vergleich zum Postmenstruum auch nicht sehr häufig sind, so haben die Kriegsstatistiken doch bewiesen, daß sie auch zu dieser Zeit vorkommen können. Auffälligerweise spielen sie nun in dem von *Grosser* verarbeiteten embryologischen Material eine große Rolle.

Das ist insofern sehr interessant, als *Grosser*, der sich ausgiebig mit dem Studium der Vorgänge, die zur Befruchtung führen, befaßt hat, Spätkonzeptionen ohne weiteres für möglich hält und somit im Gegensatz zu *Knaus* steht. Es erhebt sich nun die Frage, wie denn *Grosser* die Vorgänge erklärt, die zur Spätkonzeption führen können, weil er für die Eizelle eine noch kürzere Lebensdauer als für die Spermatozoen in Rechnung setzt. Da nach seiner Ansicht Konzeptions-, Ovulations- und Imprägnationstermin dicht beieinanderliegen müssen, muß doch der Follikelsprung auch in die Zeit der zur Befruchtung führenden Kohabitationen fallen, während der Termin für die Spontanovulation viel früher liegt und von ihm in der Mitte des Intervalls angenommen wird. Um

seiner Anschauung vom Befruchtungsvorgang gerecht zu werden, rechnet *Grosser* mit habituellen oder zufällig auftretenden Spätovulationen. „Hier könnte es sich entweder um Frauen handeln, deren Spontanovulation (habituell oder im Einzelfall) später fällt, oder man kann auch hier der Provokation bei der Ovulation eine gewisse Rolle einräumen und annehmen, daß Follikel gesprengt werden, die (bei noch überlebender Eizelle) sonst bereits der Atresie entgegengegangen wären." Bei dieser Annahme stützt er sich auf die Angaben von *R. Meyer*, der dem Follikelsprung für die Entwicklung eines Corpus luteum überhaupt keine große Bedeutung beilegt.

Vielmehr kann ein besonders oberflächlich liegender Follikel frühzeitiger platzen als ein tiefer gelegener. Und einige besonders tief gelegene Follikel platzen überhaupt nicht. Trotzdem können sie sich zu echten Corpora lutea umwandeln. Der Follikelsprung ist also kein sicherer Maßstab für die Eireifung. Somit kann die Eizelle beim Follikelsprung verschiedene Entwicklungsstadien aufweisen, denn dieser ist abhängig von inneren und äußeren mechanischen Bedingungen (Dehnung durch Sekretdruck, Coitus, Untersuchungen). Ein Beweis dafür, daß der Follikelsprung nicht mit der Ausstoßung der Eizelle einherzugehen braucht, sind die Graviditäten im Corpus luteum (*R. Meyer*).

Da sich nach dieser Ansicht von *R. Meyer* ungeplatzte Follikel auch zu echten Corpora lutea entwickeln können, nimmt *Grosser* also an, „daß Follikel, die sich zunächst ohne Ausstoßung des Eies in ein Corpus luteum umzuwandeln begannen, später unter dem Einfluß einer Kohabitation geplatzt sind und doch noch ein befruchtungsfähiges Ei enthielten" (*Grosser*).

Daß der Follikelsprung keine Bedingung für die Umbildung in das Corpus luteum ist, zeigt auch der von *Stieve* veröffentlichte Fall. Es handelte sich um eine 32jährige Frau, die am 23. Tage des regelmäßigen Zyklus stand. *Stieve* fand einen großen, ungeplatzten Follikel. Seine Granulosa zeigte ausgesprochene Schichtung und beginnende Vascularisation wie bei einer proliferierenden, in Bildung begriffenen Granulosadrüse (Corpus luteum). In seinem Lumen befand sich eine von Follikelzellen kranzartig umgebene Eizelle in der ersten Reifeteilung.

Aus diesen Mitteilungen geht also hervor, daß unter besonderen Bedingungen ausnahmsweise einmal auch mit einer verspäteten Eiausstoßung gerechnet werden kann. Jedoch braucht man wohl nur in den seltensten Fällen von Spätkonzeptionen zu dieser Ausnahme seine Zuflucht zu nehmen, weil es außerdem um diese Zeit gelegentlich zu Spontanovukationen kommen kann. Den besten Beweis hierfür liefert sogar *Knaus* mit seinem vorhin zitierten Fall.

Wir können somit als Tatsache festhalten, daß es bisweilen erst nach dem 18. Tage, wenn auch in Ausnahmefällen, zur Ovulation kommen kann. Damit ist dann auch die Möglichkeit zur Befruchtung gegeben. Nun kommt aber *Knaus* mit dem Einwand, daß so spät befruchtete Eier sich nicht vor der nächsten Regelblutung implantieren können, weil sie nach den Angaben von *Grosser* mindestens 10 Tage für ihre Wanderung

zum Uterus gebrauchen. Nach seiner Ansicht besteht keine hormonale Beeinflussung des Corpus luteum durch die Eizelle, sondern der Gelbkörper besteht für sich und degeneriert, wenn das Ei sich nicht bis zum 27. Tag implantiert hat. Denn erst dann, wenn die Implantation erfolgt ist, beginnt das Ei auf das Corpus luteum einen Einfluß auszuüben und es zur Persistenz zu veranlassen.

Lassen wir nun zunächst einmal die Ansicht von der 10tägigen Wanderung gelten, und vergleichen wir dazu die nachfolgenden Fälle aus der Embryonentabelle von *Grosser*, bei denen ich zu seinen Angaben den Menstruationszyklus ermittelt habe.

Auszug aus der Embryonentabelle von Grosser.

Fall	Ovulations-Konzeptions- und Befruchtungstag	Implantationstag	Mensueller Zyklus
Sch., *v. Möllendorff*	20—21	30—31	28
Bryce-Teacher.	23	33	26
Op., *v. Möllendorff*	24	34	28
Streeter.	20	30	28
Watt (Zwillinge)	18	28	28
Mall.	19	29	28

Wenn *Grosser* die Ansicht von *Knaus* teilen würde, dann sind die angeführten Konzeptionstermine einfach unmöglich, weil sie nie von einer Schwangerschaft hätten gefolgt sein können. In allen Fällen wäre die Menstruation der Implantation zuvorgekommen und hätte den Untergang des befruchteten Eies herbeigeführt. In allen Fällen hat sich das Ei zu einer Zeit implantiert, in welcher die bevorstehende Regelblutung hätte auftreten müssen, wenn diese durch den Einfluß des wandernden Eies nicht unterdrückt worden wäre. Man ist daher wohl berechtigt anzunehmen, daß *Grosser* sich bei der Berechnung des Konzeptionstermins der Schwierigkeiten bewußt gewesen ist, die für die Zuverlässigkeit seiner Tabelle entstehen würden, wenn er dem wandernden Ei gleichfalls keinen Einfluß auf das Corpus luteum einräumt. Dann wäre es bei der von ihm angenommenen 10tägigen Mindestdauer für die Eiwanderung tatsächlich unmöglich gewesen, daß die angegebenen Konzeptionen zu Schwangerschaften hätten führen können. Wenn er auch von den wechselseitigen Beziehungen zwischen wandernder Eizelle und Corpus luteum nicht spricht, so hat man aus seiner Tabelle und seiner Ansicht über die Dauer der Eiwanderung doch allen Grund anzunehmen, daß er mit einer Beeinflussung des Corpus luteum durch das befruchtete, noch wandernde Ei rechnet.

Damit wäre *Grosser* der gleichen Ansicht wie *R. Meyer*, *Zangemeister* und *Schröder*. Letzterer sieht in dem Corpus luteum nur eine Verstärkerdrüse für die von dem Ei ausgehenden Stoffe.

„Ebenso wie das reifende Ei auch nicht allein für die Proliferation der Uterusschleimhaut sorgen konnte, sondern dazu die Mitwirkung seiner Follikelepithelien in der Membrana granulosa seiner Eiblase benutzt, ebenso reagiert auch die Granulosaluteinzelle in offenbar größter Empfindlichkeit auf Stoffe, die von der Eiblase ausgehen und ihr Leben zeigen."

Nach *Schröders* Ansicht ist es ein unbedingt logisches Postulat, daß von der Tubenschleimhaut oder auch von dem Peritoneum die geringen Stoffe der Eizelle aufgenommen und dem hochempfindlichen Granulosagewebe zugeführt werden. Es handelt sich dabei zweifellos um den Typus eines echt hormonalen Vorgangs. Schließlich sind ja die Bedingungen für die Resorption von Stoffen aus der Eizelle in der Tube, in der das Ei von der Schleimhaut aufs innigste umfaßt wird, überaus günstig.

Nach diesen Ausführungen, welche die Ansicht namhafter Autoren über den Einfluß der wandernden Eizelle auf das Corpus luteum dartun, scheint mir eine weitere Stütze für die Ansicht von *Knaus* über die physiologische Sterilität der Frau im Praemenstruum nicht sehr zuverlässig zu sein.

Aber sehen wir einmal von diesem Punkt ab; denn Beobachtungen am Kaninchen beweisen ihm das Gegenteil. Noch bleibt ja ein anderer wesentlicher Faktor im Ovulations-Befruchtungsvorgang zu beweisen. Das wäre die 10tägige Eiwanderung. *Knaus* beruft sich bei dieser für seine Theorie wichtigen Erscheinung wieder auf *Grosser*. Jedoch sagt dieser Autor selber, daß mit der Möglichkeit einer gelegentlich schneller vor sich gehenden Eiwanderung gerechnet werden muß. Denn *Grosser* gibt zu, daß spätgelöste Eier vielleicht rascher wandern, sich rascher entwickeln und früher zur Implantation gelangen können, wenngleich dieser Einfluß bisher nicht nachgewiesen ist. Vor allem ist aber hervorzuheben, daß *Grosser* zu seiner Ansicht über die Eiwanderung auch nur durch Beobachtungen der Verhältnisse beim Tier und Berechnung aus den Befunden an jungen Embryonen gekommen ist. Exakte Beweise für die Dauer der Eiwanderung beim Menschen stehen also noch aus. So weist ein anderer Anatom, *v. Möllendorf*, darauf hin, daß „die Zeit des freien Wanderns uns für das menschliche Ei ganz unbekannt ist".

Nach *Zangemeister* „scheint die Einrichtung getroffen zu sein, daß der Eitransport durch die Tube bis zum Stadium der prägraviden Schwellung um so schneller erfolgt, je näher dieser Zeitpunkt heranrückt". Den Beweis für diese Annahme sieht er in dem Flimmerstrom der Tube, der sich im Verlauf des Intervalls steigert und sich erst dann wieder verzögert, wenn die Uterusschleimhaut fertig zur Aufnahme ist.

Also ist doch jetzt nach diesen vielen, selbst von *Grosser* zugegebenen Einschränkungen für die Dauer der Eiwanderung ersichtlich, daß *Knaus* sich nicht einmal auf seine letzte Stütze verlassen kann. Bis jetzt ist der exakte Beweis, daß jedes Ei mindestens 10 Tage wandern *muß*, noch nicht erbracht. Selbst wenn *Knaus* der wandernden Eizelle keinen Einfluß auf das Corpus luteum einräumen will, ist doch mit Sicherheit eine Im-

plantation vor Regelbeginn bei einer nach dem 17. Tag erfolgten Konzeption nicht auszuschließen. Diese Feststellung ist besonders wichtig, weil sie schon ganz allein, abgesehen von der Lebensdauer der Spermatozoen, und abgesehen von dem von ihm bestrittenen Einfluß des wandernden Eies auf das Corpus luteum, die Möglichkeit in sich birgt, daß selbst noch Kohabitationen im Prämenstruum zur Gravidität führen können.

Der Grund für die Sterilität in dem von *Knaus* beschriebenen Fall dürfte daher wohl in einer anderen Ursache als gerade in der Spätovulation zu suchen sein. Ein Blick auf die Embryonentabelle von *Grosser* zeigt übrigens, daß er sich gegebenenfalls sehr gut darin unterbringen ließe*. Vielmehr dürfte *Grosser* diese Beobachtung von habitueller Spätovulation sehr gelegen kommen, weil sie seine Ansicht über das Eintreten der Spätkonzeptionen bei der angenommenen Kurzlebigkeit der menschlichen Geschlechtszellen sehr gut stützen kann.

Von *R. Meyer* ist nämlich darauf hingewiesen worden, daß *Grosser* in seinem embryologischen Material selbst bei den gut ausgesuchten Fällen sehr viele Spätkonzeptionen aufzuweisen hat; eine Erscheinung, die den praktischen Erfahrungen aus dem Leben widerspräche, nach denen doch die meisten Konzeptionen im Postmenstruum erfolgen würden. *R. Meyer* hebt diese auffällige Erscheinung besonders deshalb hervor, weil sich *Grosser* zu ihrer Erklärung auf *R. Meyers* Ansicht über die Bedeutungslosigkeit des Follikelsprungs stützt. Nun wendet aber *R. Meyer* dagegen ein, daß er diese Erscheinung nur als Ausnahmefall angesehen haben möchte, der wohl gelegentlich einmal auftreten könne, die Regel bilde aber die Spontanovulation. Er weist deshalb darauf hin, daß *Grosser* zu dieser Ausnahme seine Zuflucht nehmen muß, um seiner Ansicht von dem Ovulations-Befruchtungszusammenhang gerecht zu werden, nach dem er den menschlichen Geschlechtszellen aus Vergleichen am Tier nur eine kurze Lebenszeit zugestehen will. *R. Meyer* hebt hervor, daß es immer noch zu beweisen bleibe, ob man berechtigt ist, diese Beobachtungen auf den Menschen zu übertragen. *Noch steht der exakte Beweis aus für „die kürzeste Lebenszeit der Eizelle, für den schnellen Vormarsch der Spermatozoen und ihre kurze Lebenszeit*, die 3 notwendigen Punkte, um die Annahme glaubhaft zu machen, daß eine Befruchtung nur fast in unmittelbarem Anschluß an den Follikelsprung möglich sei".

Zusammenfassung.

Zusammenfassend läßt sich aus diesen und den vorangegangenen Ausführungen sagen, daß Knaus zum Aufbau seiner Theorie über die beschränkte Konzeptionsbereitschaft der Frau keine exakten Ergebnisse und zuverlässigen Beobachtungen beim Menschen verwenden konnte,

* Bei einem Ovulationstermin zwischen dem 21.—23. Tage würde der entsprechende Imprägnationstermin auf den 31.—33. Tag fallen. *Grosser* läßt noch am 34. Tage die Imprägnation erfolgen.

sondern gezwungen war, Hypothesen zu gebrauchen, die sich auf Befunde an Tieren stützten. Noch ist durch seine Beobachtungen über den Ovulationstermin die praktische Erfahrung, daß Kohabitationen zu allen Zeiten des Zyklus befruchtend wirken können, nicht widerlegt. Man wird daher seiner Behauptung, daß es vor dem 11. und nach dem 17. Tag des Zyklus eine physiologische Sterilität gebe, kein Vertrauen schenken können.

Seine Untersuchungen und Beobachtungen sind zweifellos sehr interessant. Sie zeigen sehr schön, daß in vielen Fällen den cyclischen Veränderungen am Ovarium ein Wechsel in der Funktion der Uterusmuskulatur folgt. Seine aus dem Ausfall der Untersuchungen gezogenen Schlußfolgerungen gehen aber zu weit. Auch ist nicht einmal zu leugnen, daß die Deutung der nach seiner Methode gewonnenen Ergebnisse unter Umständen gewisse Schwierigkeiten bereiten kann, weil der Uterus in seinem funktionellen Verhalten nach meinen Beobachtungen nicht nur vom Ovarium abhängig ist. Ziehen wir noch das von *R. Meyer* allerdings als Besonderheit hingestellte Verhalten des Follikels in Betracht, für das aber der von *Stieve* veröffentlichte Fall einen schlagenden Beweis liefert, so ist es nicht einmal erwiesen, ob das Verhalten der Uterusmuskulatur im Sinne der Corpus-luteum-Wirkung ein Zeichen für einen kürzlich erfolgten Follikelsprung ist, weil sich ein Corpus luteum auch ohne Follikelsprung ausbilden kann. Andererseits kann der Follikelsprung schon viel früher erfolgt sein, als nach dem Ausfall des Versuches zu schließen wäre, weil die Umwandlung der Granulosazellen erst bei erfolgter Eireifung einsetzt, der Follikelsprung aber schon eher möglich ist. *Aus diesen Gründen läßt sich aus dem Ausfall des Versuches nicht einmal mit absoluter Sicherheit der Aufenthaltsort des Eies oder der Zeitpunkt des Follikelsprungs erkennen.*

Herrn Prof. *R. Meyer* spreche ich für die histologische Diagnose meiner Präparate an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aus.

Literaturverzeichnis.

[1] *Clauberg*, Zbl. Gynäk. **54**, Nr 1 (1930). — [2] *Grosser*, Deutsche Frauenkunde, Opitz-Jaschke **5** (1927). — [3] *Höhne*, Referat. Arch. Gynäk. **125** (1925) — [4] *Höhne* u. *Behne*, Zbl. Gynäk. **38**, Nr 1 (1914). — [5] *Jäger*, Zbl. Gynäk. **41**, Nr 35 (1917). — [6] *Knaus*, Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 13 — Zbl. Gynäk. **52**, Nr 40 (1928) — Münch. med. Wschr. **1929**. Nr 28 — Zbl. Gynäk. **1929**, Nr 35. — [7] *Kok*, Zbl. Gynäk. **53**, Nr 31 (1929) — Biochem. Z. **213**, H. 4—6 (1929) — Arch. f. exper. Path. **145**, H. 1/3 (1929). — [8] *Kurdinowski*, Arch. Gynäk. **31** (1907). — [9] *Mall*, J. Morph. a. Physiol. **5**, 459 (1891). — [10] *Meyer, R.*, Arch. Gynäk. **93** (1911) — **113** (1920); — Zbl. Gynäk. **49**, Nr 25 (1925). — [11] *v. Möllendorff*, Z. Anat. **62** (1921). — [12] *Nürnberger*, Münch. med. Wschr. **1918**, Nr 9 — Halban-Seitz **3** — Mschr. Geburtsh. **53**. — [13] *Schröder*, Veit-Stöckel **1** II (1928). — [14] *Siegel*, Münch. med. Wschr. **1916**, Nr 21 u. 51. — [15] *Stieve*, Z. mikrosk.-anat. Forschgn **4**, H. 2. — [16] *Streeter*, Contrib. to Embryol. **1920**, Nr 43. — [17] *Watt*, Contrib. to Embryol. **1915**, Nr 2. — [18] *Zangemeister*, Lehrbuch der Geburtshilfe **1927**.