

Aus der Heidelberger Universitäts-Frauenklinik.
Direktor: Geh. Hofrat Prof. Dr. Menge.

Corpus luteum, Menstruation und Gravidität.¹⁾

Von

Privatdozent Dr. John Willoughby Miller,

früherem wissenschaftlichen Assistenten der Klinik, jetzigem Assistenzarzt am pathologischen Institut zu Tübingen.

I. Einleitung. Die künstliche Befruchtung.

Nicht geringes Aufsehen erregte im Laufe des vorigen Jahres — obwohl es sich keineswegs um ein Novum handelte — die Mitteilung eines Falles von gelungener künstlicher Befruchtung durch Döderlein (1). Nicht allein die medizinische Fachpresse und die Tageszeitungen berichteten mehr oder minder ausführlich über das Ereignis — auch die Witzblätter bemächtigten sich des Stoffes. Wenige Wochen später konnte Hirsch (2) über die stattliche Zahl von sechs erfolgreichen Versuchen berichten. Uebereinstimmend geben beide Autoren — allerdings ohne ihre Ansicht zu begründen — als geeignetsten Operationstermin die Zeit unmittelbar vor dem Eintritt der Periode oder sofort nach dem Versiegen der menstruellen Fluxion an, doch hält Hirsch den letzteren Zeitpunkt noch für den günstigeren.

Rohleder, der in einem kürzlich veröffentlichten Aufsatz (3) interessanterweise die Möglichkeit, Sperma zur intrauterinen Injektion aus dem Hoden von Epididymitikern durch Punktion zu entnehmen und durch Prostatasekret eines Gesunden zu aktivieren, diskutiert, stellt in seiner Monographie (4) über „die Zeugung beim Menschen“ 21 positive Versuche früherer Autoren zusammen. Er präzisiert seinen etwas abweichenden Standpunkt folgendermassen: „Vielleicht ist die günstigste Kombination die Vornahme der künstlichen Befruchtung unmittelbar nach einem intermenstruellen Koitus

1) Erweiterung eines in der Sitzung des Tübinger medizinisch-naturwissenschaftlichen Vereins am 18. Novbr. 1912 gehaltenen Vortrages.

bei schwacher, nicht starker Menstruation“ (S. 233) „oder an den beiden ersten Tagen unmittelbar post menstruationem“ (S. 235).

Der Terminus „intermenstruell“ wird hier vom Autor irrtümlicher Weise im Sinne von „während der Menses“ gebraucht; *re vera* bedeutet er nach Etymologie und Sprachgebrauch gerade das Gegenteil, nämlich „zwischen zwei Perioden“.

Wir finden also sowohl die Zeit vor als auch während als auch nach den Katamenien als erfolgverheissend bezeichnet; meines Erachtens kann aber unmöglich jede dieser physiologisch und histologisch so verschiedenen Phasen in gleicher Weise für den Eingriff geeignet sein, und die Frage nach dem vorteilhaftesten Augenblick scheint noch ihrer Beantwortung zu harren. Ihre Besprechung möchte ich zum Ausgangspunkt meiner Erörterungen nehmen. —

Als erwiesen gilt, dass das menschliche Weib in jedem Zeitabschnitt der von den Keimdrüsen geregelten periodischen Wellenbewegung seiner Lebensprozesse [Goodman (5)] — die Tage der Blutausscheidung selbst keineswegs ausgenommen — zu konzipieren vermag. Die Vereinigung von Ovulum und Samenfaden, die aller Wahrscheinlichkeit nach im lateralen Drittel der Tube vor sich geht, wird daher *ceteris paribus* um so sicherer erfolgen, je kürzere Zeit die Spermatozoen in der Ampulle des Eileiters auf das passierende Ei zu warten haben. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, dass in Anbetracht der schnellen Lokomotion der männlichen Keimzellen als der „fruchtbarste Moment“ die Zeit unmittelbar vor der Ovulation zu betrachten ist. Vermögen doch die Spermatozoen in der Minute eine Strecke von 2 bis 3 mm zurückzulegen „und würden demnach, ein stets gleichmässiges Vordringen vorausgesetzt, zu der 160—200 mm langen Strecke vom Orificium externum uteri bis zum Tubentrichter etwa ein bis zwei Stunden brauchen“ [Bumm (6)].

Im besten Einklang mit dieser These stehen die Erfahrungen der vergleichenden Sexualphysiologie. „Nur in der Brunstzeit lässt das Weibchen die Begattung zu und unter Brunstzeit verstehen die Autoren die Zeit der Ovulation, d. h. der mit einer allgemeinen Genitalhyperämie verbundenen Follikelberstung“ [Fraenkel (14), S. 445]. Wollen wir in dieser Periodizität des Begattungstriebes bei den weiblichen Säugern Zweckmässigkeit sehen, so liegt zweifellos die Schlussfolgerung am nächsten, dass zu den Brunstterminen der Zweck des Koitus, die Erhaltung der Art, am sichersten gewährleistet ist. Beim Weibe ist bekanntlich ausser der allgemein

gesteigerten Anregung des Geschlechtstriebes im Frühling eine Brunst nicht vorhanden [Strassmann (7), S. 112].

Es ist aber auch die menschliche Menstruation nicht etwa ein Analogon der tierischen Brunst, wie schon aus der Definition der letzteren hervorgeht. „Allenfalls sind“ — ich zitiere wiederum Strassmann — „die prämenstruellen Veränderungen des Weibes tierischen Brunstvorgängen teilweise analog zu setzen“ (S. 112). Histologisch ist die Brunst nämlich nach den Untersuchungen des genannten Autors (8) sowie Ellenberger's (9) an Hündinnen durch Dickenzunahme und erhebliche Durchtränkung der Schleimhaut, speziell durch Hypertrophie und stärkere Sekretion des Drüsenapparates charakterisiert und entspricht somit tatsächlich im Prinzip dem mikroskopischen Bilde des Endometriums in der Zeit zwischen Ovulation und Menstruationsbeginn. Dementsprechend ist auch „die Libido sexualis — wenn überhaupt — nur antemenstruell merkbar gesteigert, z. Z. der sogenannten Prodrome der Menstruation“ und „brünstig“ bedeutet bekanntlich nicht „menstruierend“, sondern „geil“. „Selbst von tierärztlicher Seite — Harms — wird die gänzliche Verschiedenheit von Menstruation und Brunst betont“ (Strassmann, S. 112ff.).

Rohleder hält allerdings an der Anschauung fest, dass die genannten beiden Sexualfunktionen entwicklungsgeschichtlich und physiologisch identische Prozesse seien, obwohl er selber berichtet, „Heape (10), der englische Biolog, dem wir wertvolle Aufschlüsse über die Befruchtungsvorgänge verdanken, habe gefunden, dass die höheren Affengattungen genau wie das menschliche Weib menstruieren, nur hatte ihnen neben der Menstruation auch noch eine Brunstzeit an.“ Erst werden also die beiden Sexualfunktionen bei den Vierhändlern als zeitlich getrennt und unterscheidbar („neben der Menstruation auch noch eine Brunstzeit“) und zwölf Zeilen später als identisch bezeichnet!

Wir halten also an der prinzipiellen Verschiedenheit von Menstruation und Brunst fest und sehen in Uebereinstimmung mit den Erfahrungen auf dem Gebiete der Sexualphysiologie der Säugetiere den Termin der Wahl in der Zeit der Ovulation oder genauer kurz vor dem Follikelsprung.

Es fragt sich nun, ob wir im stande sind, den Ovulationstermin der gesunden Frau mit hinreichender Genauigkeit zu bestimmen. Die Antwort auf diese Frage muss dank den umfassenden Experimentaluntersuchungen und klinischen Autopsien Ludwig Fraenkel's

(11—21) in Breslau einerseits und durch die histologischen Arbeiten Hirschmann's und Adler's (22—25) in Wien und ihrer leider in Vergessenheit geratenen Vorläufer andererseits trotz vielseitiger Opposition unbedingt positiv ausfallen. Es lässt sich nämlich aus ihren kombinierten Ergebnissen einwandfrei der Schluss ziehen, dass bei regulär menstruierten Individuen ein festes Abhängigkeitsverhältnis zwischen Eireifung und Blutung besteht, und dass die Ovulation der zu ihr gehörigen Periode um zirka 9 Tage vorausgeht. Als Durchschnittstermin für den Follikelsprung errechnete Fraenkel bei vierwöchentlichem Zyklus ungefähr den 19. Tag nach Beginn der letzten Menses. Höchstens acht Tage später hat das Ovulum die Tube durchwandert und steht der gelbe Körper auf der Höhe seiner Entwicklung, um sich mit Beginn der (bei ausbleibender Befruchtung) sofort einsetzenden neuen Menstruation zurückzubilden. Doch ist dieser Zeitablauf zweifellos nicht absolut regelmässig, sondern individuellen Schwankungen unterworfen, wie man sie ja bei den verschiedenen Generationsphasen — ich erinnere nur an die grossen Differenzen in Menstruationstypus und Schwangerschaftsdauer — niemals vermisst.

Im allgemeinen werden wir jedoch den Zeitpunkt der Follikelberstung auf den neunten Tag vor dem berechneten Eintritt der neuen Katamenien fixieren müssen. Wir finden demnach als gegebenen Termin für den Versuch der künstlichen Befruchtung bei vierwöchentlich menstruierten Frauen etwa den 18. Tag, bei Frauen mit dreiwöchentlichem Typus etwa den 11. Tag nach Eintritt der letzten Periode.

Zum Verständnis der kausalen Zusammenhänge zwischen Follikelsprung und Corpus luteum-Bildung einerseits, Menstruation und Nidation andererseits ist die etwas ausführlichere Erörterung der Fraenkel'schen Arbeiten unerlässlich.

Der verstorbene Breslauer Embryologe Gustav Born ist, wie Fraenkel (14) in loyalster Weise berichtet, „der alleinige Vater der ursprünglich nicht publizierten Hypothese, das Corpus luteum verum graviditatis müsse nach seinem Bau und Entwicklungsgang eine Drüse mit innerer Sekretion sein, ausgestattet mit der Funktion, die Ansiedelung und Entwicklung des befruchteten Eies im Uterus zu veranlassen“ (S. 438).

Wollen wir dem Gedankengang Born's folgen, so müssen auch wir die Erörterung über die Funktion des gelben Körpers auf die Kenntnis seiner Struktur und seines Ursprungs basieren.

Ich beginne daher mit der Genese, Histologie und Rückbildung des Organs, bespreche dann seine Unterscheidung vom Corpus atreticum und die Differentialdiagnose des Corpus luteum graviditatis, weiter die Biologie des gelben Körpers, seinen Einfluss auf die schwangere und nicht schwangere Gebärmutter, sowie den Funktionsmodus und schliesslich die durch sein Hormon ermöglichte Einbettung beim Menschen. Von einer Erörterung der noch durchaus ungeklärten Beziehungen zwischen Corpus luteum und Mamma glaube ich Abstand nehmen zu sollen.

II. Histogenese und Histologie des Corpus luteum.

A. Der epitheliale Ursprung.

Treffend sagt Sobotta (31): „Die Geschichte des Corpus luteum und seiner Entstehung war eine der grössten Irrungen auf dem Gebiete der Histologie“ (S. 945). Und wer sich ein eigenes Urteil über seine Genese bilden will, wird nicht umhin können, die in ihrer berechtigten Schärfe zum Teil recht temperamentvollen Arbeiten Sobotta's (26—34) zu studieren.

Wenn auch die periodische Ausbildung des gelben Körpers nicht in der ganzen Wirbeltierreihe zu konstatieren ist und sich bei vielen Arten nur das Schwangerschafts-Corpus luteum entwickelt, so zeigt das Organ doch, wie Sobotta (28) betont, bei den allerverschiedensten Säugetierspezies absolut identische Gewebsformen und stellt ein vollkommen homologes Produkt dar (S. 472). Der Schluss, dass seine Entstehung beim Menschen in genau der gleichen Weise vor sich geht wie bei den anderen Ordnungen der Mammalia, muss daher als durchaus berechtigt gelten. Nun ist durch die umfassenden und exakten Untersuchungen Sobotta's bekanntlich die epitheliale Genese und die äusserst rasche Entwicklung des Corpus luteum bei der Maus und später beim Kaninchen und beim Meerschweinchen sicher gestellt und allseitig anerkannt. Seine Ergebnisse konnten für das Kaninchen von Honoré und Franz Cohn, für die Hündin von Bonnet, für die Fledermaus (hauptsächlich *Vesperuga noctula*) von van der Stricht, für das Schaf von Marshall, für *Tupaja javanica* und *Sorex vulgaris*, zwei Spitzmausarten, und für *Tarsius spectrum*, einen Halbaffen, von Stratz, für den Beutelmarder von Sandes und für das Ziesel von Völker in einwandfreier Weise bestätigt werden (Sobotta (33) S. 24].

Wir werden also auf Grund dieses Analogieschlusses auch für den Menschen die Entstehung des gelben Körpers von der epithelialen *Membrana granulosa folliculi* annehmen müssen.

Es mag auf den ersten Blick recht erstaunlich erscheinen, dass es bis vor kurzem noch nicht gelungen war, beim Menschen eine einwandfreie und lückenlose Serie in der ersten Entwicklung begriffener gelber Körper aufzufinden und so ihre Genese zu verfolgen. Diese Tatsache findet jedoch eine ungezwungene Erklärung, wenn wir — wieder die Ergebnisse der Tieruntersuchungen Sobotta's auf den Menschen übertragend — annehmen, dass die erste Entwicklung des menschlichen Corpus luteum wie bei den Nagern äusserst rasch vor sich geht. Bei der Maus ist seine Ausbildung nämlich in vier, beim Meerschweinchen und Kaninchen in knapp fünf Tagen vollendet, und beim Menschen hält Sobotta, wie er mir auf meine Anfrage freundlichst mitteilt, seine histologische Struktur acht Tage nach dem Follikelsprung für abgeschlossen. Das Auffinden eines wenige Stunden alten Corpus luteum muss als ein ungewöhnlich glücklicher Zufall bezeichnet werden.

Diese auf Grund vergleichender anatomischer Untersuchungen gewonnene Vermutung des genannten Autors steht in erfreulichem Einklang mit den Resultaten von Kreis (35), der die Evolutionsperiode auf 8 bis 10, und von Schröder (36), der sie auf 4 bis 5 Tage berechnet, sowie mit den noch zu besprechenden Ergebnissen Fraenkel's; in scharfem Gegensatz jedoch zu den Deduktionen Meyer's (37—38) und Ruge's (38—39) und vor allem Leopold's (40—43), auf die ich aber erst im Abschnitt über die Biologie des Corpus luteum menstruationis eingehen möchte.

In Anbetracht dieser schnellen Gewebsbildung und der daraus resultierenden schwierigen Beschaffung frühester Entwicklungsstadien habe ich an dem fertigen Organ nach einem Kriterium der Histogenese gesucht und glaube den Nachweis seiner epithelialen Natur durch das Auffinden von Kolloidtropfen innerhalb seiner Zellen erbracht zu haben — ein Argument, das auch von Robert Meyer als beweiskräftig erkannt wird, während sich Ricker und Dahlmann (44) „auf Grund langjähriger abweichender Erfahrungen mit der van Gieson'schen Färbung meiner Ansicht nicht anschliessen können“ (S. 37 Anm.).

Man sieht nämlich in den Zellen des Corpus luteum graviditatis zahlreiche homogene runde oder rundliche Tröpfchen von ungleicher Grösse, von den allerfeinsten Kügelchen, so gross etwa

wie die Granula der Leukozyten, bis zu gröberen Tropfen vom Umfang einer mässig starken Luteinzelle, im Durchschnitt etwas grösser als ein Erythrozyt. Diese Gebilde sind durch ihre starke Affinität zu sauren Anilinfarben, relative Gramfestigkeit, lebhaften Glanz und bräunlichgelbe Farbe bei der Tinktion nach van Gieson als Kolloidtropfen qualifiziert, wie sie nur von Epithelien produziert werden.

Es ist vielleicht nicht überflüssig, zum Verständnis des Gesagten etwas näher auf das Verhältnis von Kolloid zu Hyalin einzugehen. Charakterisiert sind die beiden genannten Substanzen durch homogene Struktur, Durchsichtigkeit, stärkeres Lichtbrechungsvermögen, Unlöslichkeit in Wasser, Alkohol, schwachen Säuren und Laugen sowie durch die schon genannte Vorliebe für saure Anilinfarben.

Bei dieser weitgehenden Uebereinstimmung erscheint es nun keineswegs verwunderlich, dass in der Literatur ebenso wie in den Lehrbüchern die grösste Unklarheit über die Unterscheidung dieser Begriffe herrscht. Licht in dieses Dunkel zu bringen, hat zuerst Klebs versucht. Er schlug eine Differenzierung jener homogenen Substanzen vor, indem er zwischen epithelialen und bindegewebigen Produkten unterschied und den Terminus „Kolloid“ nur für epitheliale Stoffe verwandte und nur bindegewebige Erzeugnisse mit dem Namen „Hyalin“ belegte.

Dieser theoretischen, histogenetischen Trennung des epithelialen Kolloids vom bindegewebigen Hyalin eine praktische Unterlage und tatsächliche Stütze gegeben zu haben, ist das grosse Verdienst Ernst's (45). Er wies nämlich mit Hilfe der van Gieson'schen Färbemethode, deren Einführung in Deutschland wir ihm zu verdanken haben, nach, dass sich das Kolloid durch eine grössere Affinität zur Pikrinsäure auszeichnet und sich orange bis bräunlichgelb tingiert, während das Hyalin das Säurefuchsin annimmt. „Auf die strenge und befriedigende Analogie im Verhalten epithelialer Erzeugnisse auf der einen, bindegewebiger Entartung auf der anderen Seite“ kann Ernst nicht eindringlich genug hinweisen.

Dieses charakteristische Verhalten der beiden Substanzen dem van Gieson'schen Tinktionsverfahren gegenüber erscheint, wie Lubarsch (46) ausführt, durchaus verständlich — ich möchte fast sagen, selbstverständlich — wenn wir berücksichtigen, dass einerseits schon die normale Bindegewebsfaser sich intensiv rotgefärbt präsentiert, und dass andererseits das Protoplasma der normalen

Epithelzelle bräunlichgelb erscheint. Die Substanzen, die diese Färbung bedingen, sind eben auch in dem hyalin degenerierten Bindegewebe bzw. im kolloid entarteten Epithel noch vorhanden.

Mit dieser Auffassung steht die Tatsache in bestem Einklang, dass ich die erwähnten Tropfen nie in den Theca-Lutein-Zellen fand, speziell nicht in Schnitten aus zehn verschiedenen Stellen eines Falles von doppelseitigem multilokulären Kystoma luteinosum (bei Chorionepitheliom) mit sehr ausgedehnten Luteinzellenwucherungen.

Einen weiteren Beweis für die Gültigkeit der Ernst'schen Regel erblicke ich in der Tatsache, dass sie für mich bei der Untersuchung der später zu schildernden Rückbildungsvorgänge am Corpus luteum von heuristischem Wert geworden ist — eine Eigenschaft, die zweifellos als die beste Stütze für die Richtigkeit einer Hypothese angesprochen werden muss.

Als weiteren Beleg — nicht für die differentialdiagnostische Beweiskraft der van Gieson'schen Färbemethode, sondern für die epitheliale Abstammung der in Rede stehenden Kolloidkugeln — führe ich ihr analoges Vorkommen in anderen Teilen des weiblichen Genitaltraktes an. Man sieht hier nämlich die gleichen Gebilde mit dem gleichen morphologischen und tinktoriellen Verhalten in einer Lagerung, die einen Zweifel an der epithelialen Genese nicht aufkommen lässt. Sie liegen im Lumen atresierender Follikel und der Drüsen des Endometriums während des Prämenstruums und der Schwangerschaft — also physiologisch — und pathologischer Weise in den Hohlräumen benignen und carcinomatös entarteter Cystadenome des Ovariums, cystisch erweiterter Parovarialschläuche sowie in zentral zerfallenden Krebsalveolen. In diesen verschiedenen Fällen sind sie natürlich epithelialen Ursprungs, so dass die Annahme einer gleichen Genese solcher Tropfen in gelben Körpern logisch und histologisch als wohl berechtigt bezeichnet werden muss.

Meine Beweisführung stützt sich also nicht nur auf den Ausfall der van Gieson'schen Farbenreaktion, sondern — was R. und D. vollkommen ignorieren — auf das gesamte physikalisch-chemische Verhalten und auf die Erfahrungen der vergleichenden Pathologie.

Fuchsinophile Substanzen mit dem geschilderten physikalischen und chemischen Verhalten sind also bindegewebigen Ursprungs und allein als Hyalin zu bezeichnen; durch van Gieson

bräunlichgelb oder orange gefärbte Gebilde dieser Art stammen vom Epithel ab und sind kolloid zu nennen. Der Nachweis solcher Tropfen sichert die Epithelnatur der sie bildenden Zellen¹⁾.

Diese Kolloidkugeln, die vor mir schon Rabl (47) und Seitz (48) je einmal und Pinto (49), „namentlich an jüngeren Corpora lutea“ gesehen haben, ohne daraus Schlüsse zu ziehen, lassen sich in sehr wechselnder Zahl in einem grossen Prozentsatz der Fälle nachweisen; ich habe sie unter 28 während der Gravidität und am ersten Wochenbettstage operativ entfernten gelben Körpern 22mal gefunden. Ihre Quantität steht in keinerlei Beziehungen zur Dauer der Schwangerschaft. So fand ich den grössten Kolloidgehalt in zwei Fällen von Collumcarcinom aus dem ersten, bezw. dritten Monat und bei einer Puerpera mit violenter Uterusruptur am normalen Ende der Schwangerschaft.

Die Inkonstanz im Auftreten dieser Gebilde sowie die auffallenden quantitativen Differenzen haben mich (50, 51) veranlasst, ihre Produktion als einen degenerativen Vorgang aufzufassen, während Kehrer (52) im Hinblick auf die sich in der Schwangerschaft vergrössernde und mehr Kolloid als zu anderer Zeit bildende Schilddrüse und die gleichfalls intra graviditatem hypertrophierende Hypophyse, die stets Spuren von Kolloid enthalte, an einen Sekretionsprozess glaubt. Eine Entscheidung hierüber scheint mir jedoch zur Zeit noch nicht möglich; doch mag sie in dem einen oder in dem anderen Sinne ausfallen — die Beweiskraft des Kolloidbefundes für die epitheliale Genese des Organs wird dadurch nicht tangiert.

Als drittes Argument für die Entstehung des Corpus luteum aus der Membrana granulosa hat uns nun Robert Meyer (37) vor 2 Jahren in dankenswertester Weise eine peinlich genaue, geradezu mustergiltige Schilderung und Abbildung einer Serie in Entwicklung begriffener gelber Körper gegeben, von einem Frühstadium an, „wie es beim Menschen noch nicht bekannt ist“ (S. 361), bis zur vollendeten Reife. Hier ist also erfreulicherweise das „missing link“ zwischen Granulosaepithel und Corpus luteum-Zelle des Menschen aufgefunden, so dass wir also durch den dreifachen Beweis — Analogieschluss, Kolloidbefund und direkte Beobachtung eines all-

1) Das Amyloid habe ich als pathologisches Produkt nicht in Betracht gezogen. Nach Herxheimer erscheint es bei van Gieson-Färbung gelbbraun, nach Schmorl — diametral entgegengesetzt (!) — tiefrot.

mählichen Uebergangs von annähernd normalen Granulosaepithelien in die grossen Luteinzellen — die epitheliale Herkunft des gelben Körpers als gesichert annehmen dürfen. Die Beweiskraft des von Meyer beschriebenen Präparats wird allerdings von Ricker und Dahlmann (44) mit folgender Motivierung bestritten: „R. Meyer beschreibt den Raum B als „spaltförmig kollabiert und wie makroskopisch so mikroskopisch ohne Oeffnung“; er nimmt an, dass ein natürliches Platzen vorausgegangen sei.

Die Annahme ist deswegen willkürlich, weil das Präparat in denaturiertem Spiritus aufbewahrt war; der kollabierte Zustand erklärt sich allein hieraus genügend, und diese Auffassung wird dadurch gestützt, dass sich in demselben Ovarium auch ein reifer Follikel (Raum A) im Zustand des Kollapses vorfand, den R. Meyer selbst nicht als Corpus luteum bezeichnet. Da nun der Nachweis, dass es sich um ein Corpus luteum nach natürlicher Berstung gehandelt hat, nicht erbracht ist, sind die aus diesem für R. Meyer grundlegenden Präparat gezogenen Schlüsse und die Verwertung des Präparats zur Deutung der folgenden nicht beweiskräftig.“

Diese Einwände lassen sich jedoch leicht widerlegen. Theoretisch könnte nur

1. ein atypisch obliterierender Follikel,
2. ein noch nicht geborstener, aber sprungreifer Follikel oder
3. ein gesprungenes Bläschen mit vollständiger Verklebung der Rissstelle

in Betracht kommen. Der Begriff der Follikelatresie bedingt jedoch eine mindestens partielle Degeneration des Granulosaepithels. Da dieses nun aber bei dem Meyer'schen Corpus luteum „vollständig zu einem vielschichtigen Luteinsaum umgewandelt ist“ (S. 403), muss die erste Möglichkeit ausgeschlossen werden. Dasselbe Schicksal teilt die zweite Annahme, da das zur Diskussion stehende Gebilde sich von reifen Follikeln desselben Eierstocks „ausser durch den auch im Sudanschnitt makroskopisch auffallenden Fettgehalt in der ganzen Circumferenz beider Schichten, noch durch die Hochschichtung und Formveränderung des Epithels ringsum, dann durch die ebenso restlose Umwandlung aller Thekazellen in grosse fettreiche Zellen und schliesslich durch die ringsum beginnende Hyperämie unterscheidet“ (S. 361).

Per exclusionem gelangen wir also zur Annahme eines jüngsten Corpus luteum.

B. Die Entwicklung des Corpus luteum.

Demnach gestaltet sich die Entwicklung des Organs kurz, unter Fortlassung alles Nebensächlichen, folgendermassen: Noch vor allen sichtbaren Veränderungen des Granulosaepithels tritt — wie dies schon aus den Untersuchungen von Clark (53), Rabl (47) und Cohn (54) an menschlichem Material aufs bestimmteste hervorgeht — am reifen Follikel durch Aufspeicherung lipoider Substanzen eine Vergrösserung der bindegewebigen Zellen der Theca interna ein, dann erst erfolgt eine Volumenzunahme der Epithelien, die, unter Mitosenbildung vorwiegend zylindrische und spindlige Formen annehmend, sich zu schichten beginnen, so dass der Epithelsaum allmählich stellenweise doppelte und dreifache Breite gewinnt (Meyer S. 382). Nach seiner Eröffnung kollabiert der Follikel, füllt sich sofort oder später mit Blut, und es setzt das von Meyer so benannte Proliferationsstadium ein. Neben der anfänglichen Vermehrung fällt die enorme Vergrösserung der allmählich polygonal werdenden Zellen auf, die sich, einen immer mächtiger und nach und nach wellig werdenden Saum bildend, durch Aufnahme von Lipoidverbindungen — nicht von Neutralfett (Verf.) — und gelbem Farbstoff (Lutein) in Luteinzellen umwandeln.

Die Zellen der Theca interna umgeben zu dieser Zeit den jungen Körper nach Art eines Mantels. Ihre Aehnlichkeit mit den jungen epithelialen Luteinzellen ist so gross, dass Wallart (55) für sie zuerst die gleiche Bezeichnung anzuwenden wagte (S. 51), auf die sie ja dank ihrem Gehalt an Lutein und Lipoidsubstanzen ein Anrecht haben. Sie werden nach dem Vorgang von Seitz (48) als „Thecaluteinzellen“ von den nach Pfannenstiel (56) als „Granulosa-luteinzellen“ bezeichneten Abkömmlingen der Follikelepithelien unterschieden. Auch mikroskopisch sind sie von den letzteren durch dunkleren Teint und meist geringeren Umfang gut abzugrenzen.

Allmählich erfolgt jetzt der Uebergang zum „Stadium der glandulären Metamorphose“ durch Vaskularisation des Epithelsaums (Meyer). Während die Volumenzunahme der Luteinzellen und demzufolge des ganzen sich noch mehr faltenden Gewebes andauert, dringen von der Tunica interna her zahlreiche mehr oder weniger radiär gestellte Gefässsprossen ein, und „im Anschluss an sie tritt Bindegewebe und zwar hauptsächlich fibrilläres mit relativ äusserst wenigen Spindelzellen auf“ (S. 392), das das werdende Organ mit einem Stützgerüst versieht. Als Matrix für diese Bindegewebsinvasion in den gelben Körper des Menschen ist nach E. Wolz (57)

jedoch nicht wie bei der Maus die Theca interna anzusprechen; ihre Zellen werden vielmehr „passiv durch einwucherndes Theca externa-Gewebe wie durch Fältelung der Corpus luteum-Rinde in die Septen einbezogen, um erst mit den letzten Ausläufern der das Bindegewebsgerüst liefernden Theca externa-Fasern zu verschwinden“ (S. 151). Das Stroma des menschlichen Corpus luteum wird also [wie das des Ziesels, Völker (58)] allein von der Tunica externa produziert.

Durch diese ausgedehnte Gefässneubildung wird der junge Zellkomplex von einem so feinen und engmaschigen Netz von Haarröhrchen durchzogen, dass jedes einzelne Zellindividuum mit einer Seite seines Leibes irgend einer Kapillare dicht anliegt [Kreis (35), S. 421f, Wallart (59), S. 532] und eine auffällige Aehnlichkeit des Luteingewebes mit der Zona fasciculata der Nebennierenrinde oder einem Leberacinus resultiert.

Auch in das Blutkoagulum im Zentrum des Organs dringt Bindegewebe ein, nach Pfannenstiel „vorzugsweise von der Stelle des Stigmas, weniger von den radiär gestellten Bindegewebssepten aus. Der Blutkern wird allmählich von einem bindegewebigen Gerüst durchzogen und gegen die Luteinmembran, die zunächst nicht scharf abgegrenzt, sondern stark aufgefasert erscheint, abgegrenzt. Von diesem zentralen Bindegewebe gehen zahlreiche Sprossen aus, die sich mit den Gewebssprossen der Theca interna vereinigen“ (S. 20), ein Vorgang, der von Meyer schon dem Reifestadium zugerechnet wird. Die Zellen der Tunica interna schwinden in der Regel infolge der zunehmenden Gewebsspannung an den konvexen Ausbuchtungen des Organs, „während sie in den Einsenkungen des Bindegewebes in die faltigen Erhebungen des Luteinsaumes lange erhalten bleiben“ (S. 390); die Epithelschicht wird noch breiter, faltet sich noch stärker und bietet uns dann schliesslich das Bild dar, das wir am fertigen Corpus luteum zu sehen gewohnt sind. Die multiformen Zellen sind gross, protoplasmareich, heller als die Thecaluteinzellen, der runde bläschenförmige Kern zeigt fein verteiltes Chromatin und deutlichen Nukleolus, das Protoplasma lässt eine staubartig feinkörnige Struktur erkennen.

C. Die Rückbildung.

Unmittelbar — wie es scheint — schliesst sich bei ausbleibender Befruchtung des Ovulums, wahrscheinlich zugleich mit dem Einsetzen der Menses, die acht bis neun Wochen in Anspruch nehmende regressive Metamorphose an. Erst jetzt lässt sich im

Corpus luteum, wie ich (50) bereits 1909 gezeigt habe, Neutralfett nachweisen; erst jetzt beginnt das Organ, die Sudanfärbung anzunehmen. Während das Luteingewebe sich vorher bei Färbung mit Hämatoxylin und Sudan III in reinem Blau präsentierte, sieht man mit zunehmender Verkleinerung und Verfettung des Organs die blaue Farbe mit blossem Auge über blauviolett und rotviolett in ein wunderschönes Rot übergehen. Der frische gelbe Körper enthält entgegen dem allgemein verbreiteten Dogma, das sich wie eine ewige Krankheit in den Lehrbüchern fortgeerbt hat, kein Neutralfett. Besonders überzeugend lässt sich die Richtigkeit dieser Behauptung an Schnitten beweisen, die zwei Luteinkörper enthalten: ein frisch gebildetes und ein vier Wochen altes. Hier erscheint das junge Luteingewebe bei der angegebenen Tinktionsmethode rein blau, das in Rückbildung befindliche rot.

Die fettige Infiltration der Granulosaluteinzellen ist kein progressiver, sondern ein regressiver Prozess. Findet sich in den Epithelien eines Gebildes, das als unentwickeltes Corpus luteum imponiert, Neutralfett, so handelt es sich um einen degenerierenden, atresierenden Follikel — bekanntlich können ja die Follikel in allen Entwicklungsstadien jederzeit wieder zugrunde gehen. Die gelbe Farbe des Organs wird nicht durch Neutralfett, sondern durch den spezifischen Farbstoff bedingt.

Ohne Kenntnis dieser Untersuchungsergebnisse hat Robert Meyer in seinen Schnitten frischer Corpora lutea — trotz der Paraffineinbettung — eine Einlagerung von Fetttropfen in die Granulosaepithelien nachzuweisen versucht. Er gibt an, mittels eines Kunstgriffes — Verdunstenlassen der alkoholischen Sudanlösung auf dem Schnitt, bis sich der Farbstoff niederschlagen beginnt — die Tinktion forziert und „Fett“ nachgewiesen zu haben. Aus diesem Grunde habe ich (60) in einer kritischen Bemerkung meiner Ueberzeugung dahin Ausdruck gegeben, dass Meyer entweder keine jungen Corpora lutea vor sich gehabt oder irrtümlicherweise lipide Substanzen für Neutralfett gehalten hat. Nachdem nun Meyer (61) in seiner Erwiderung bemerkt, „dass er sich einer eigenen Meinung über die Fettarten ausdrücklich enthalten und nur von Fett im allgemeinen gesprochen habe, worunter man heutzutage noch alle Fette und fettähnlichen Körper zusammenfasst,“ ziehe ich meine Anzweiflung seiner Präparate gern zurück, betone aber, dass ich unter „Fett“ nur Neutralfett verstehe und in diesem speziellen Fall auch verstehen musste, denn nur letzteres

ist der Tinktion mit den Azofarbstoffen ohne vorherige Chromierung zugänglich und wer mit diesen eine Färbung zu erzielen sich bemüht, schien mir das Vorhandensein von Neutralfett vorauszusetzen.

Das mikroskopische Aussehen der Zellen selbst erfährt im Hämatoxylin-Eosin-Schnitt eine mit der fortschreitenden Verfettung zunehmende Veränderung: Der Zelleib wird kleiner, das Protoplasma viel heller und durchsichtiger. Hand in Hand mit dieser Veränderung an dem epithelialen Hauptbestandteil des Organs geht, während das zentrale Bindegewebe allmählich schrumpft und die Thecaluteinzellen atrophisch zugrunde gehen, eine Umwandlung des bindegewebigen Stützapparates, und es entsteht unter Zugrundegehen der verfetteten Granulosaluteinzellen allein durch hyaline Entartung des bindegewebigen Retikulums das Corpus albicans.

Dieser „weisse Körper“ nimmt entsprechend seiner bindegewebigen Genese bei der Tinktion nach van Gieson eine hellfuchsinrote Färbung an, dokumentiert sich also als hyalines Gebilde, eine Tatsache, die mir als Anhänger der oben erläuterten Lehre Ernst's über die Farbenaffinitäten der Hyalin- und Kolloidsubstanzen im Widerspruch mit der epithelialen Genese des Corpus luteum zu stehen schien. Musste man doch von Haus aus erwarten, dass sich als Restprodukt eines epithelialen Organs ein kolloides Gebilde entwickeln würde, das sich orange oder bräunlich gelb präsentieren müsste. Nun der Nachweis erbracht ist, dass unter völligem Schwund des epithelialen Hauptanteils des Organs ausschliesslich sein retikuläres Gerüst für die Ausbildung des Corpus candicans in Betracht kommt, zeigt sich die notwendige und befriedigende Harmonie zwischen dem Ernst'schen Satz und der Lehre von der epithelialen Corpus luteum-Genese.

D. Die Unterscheidung von Corpus luteum und Corpus atreticum.

Wenn immer noch anders lautende Ansichten vertreten werden, so beruht dies auf der Verwechslung von Corpus luteum und Corpus atreticum oder mit anderen Worten auf der irrtümlichen Identifizierung von Luteinzellen und Corpus luteum-Zellen. Die Luteinzelle ist, um dies noch einmal hervorzuheben, kein histogenetisch einheitlicher Begriff — dies hat in klarer Weise zuerst Seitz ausgesprochen — sondern sowohl die bindegewebigen Zellen der Theca interna wie die Epithelien der Membrana granulosa vermögen sich in Luteinzellen umzuwandeln. Am reifenden Corpus luteum bestehen beide Zellgattungen nebeneinander, doch so, dass das funk-

tionierende Parenchym des Organs lediglich von den Granulosaepithelien gebildet wird, während den Theca- oder Paraluteinzellen (Pinto) nur die Bildung des Stromas zufällt. Eine ausschliessliche Proliferation der letzteren finden wir, wie dies zuerst von (Wallart (55, S. 67 f.; 63) und dann von Seitz (62, 64) erkannt worden ist, als eine physiologische Erscheinung während der Schwangerschaft in atretischen Follikeln. Eine Umwandlung der Theca-Luteinzellen in gewöhnliche Stromazellen findet nicht statt; sie gehen vielmehr unter zunehmender Schrumpfung allmählich atrophisch zugrunde (Wolz).

In jedem Stadium der Reife vermögen bekanntlich jederzeit Follikel unter Zugrundegehen des Epithels und Ausfüllung ihrer Höhle mit kleinen Bindegewebszellen sich allmählich zu einem kompakten Restkörper zurückzubilden, ohne dass es zu einer Sprengung des Bläschens gekommen ist. Seine Wände kollabieren, während gleichzeitig in zentrifugaler Proliferation die Umbildung der Theca interna zur Paraluteinmembran erfolgt und die scharfe Begrenzung des Follikels gegen das Stroma verloren geht.

Es sind demnach die Entwicklungsprodukte des geplatzen und des ungeplatzen Graaf'schen Bläschens aufs schärfste auseinanderzuhalten. Es ergibt sich einerseits folgende Reihe: Gesprungener Follikel — Zentripetale [Cohn (54)] Proliferation des Granulosaepithels — Corpus luteum mit scharfer äusserer Umgrenzung durch die Theca externa — Corpus albicans, und andererseits finden wir: Ungesprungener Follikel — Zentrifugale (Cohn) Wucherung der Theca interna unter Verlust der Epithelien — Corpus atreticum (Kölliker) mit oft undeutlicher Absetzung gegen das Stroma — Corpus fibrosum mit oder ohne schmale hyaline Bandreste. Dem Corpus luteum entspricht also das Corpus atreticum, das Analogon der interstitiellen Eierstocksdrüse der Säuger, und dem Corpus albicans (sive candicans) die fibröse Narbe (Corpus fibrosum).

Auf die atypische Form der Follikelatresie, bei der die Epithelmembran teilweise erhalten bleibt und sich zu Granulosaluteinzellen entwickelt, gehe ich in dieser nur die normalen Verhältnisse berücksichtigenden Arbeit nicht ein.

E. Die Differentialdiagnose des Corpus luteum graviditatis.

Eine gesonderte Berücksichtigung erfordert noch das Corpus luteum graviditatis. Der gelbe Körper ist zwar immer das gleiche, periodisch sich bildende Organ von nur temporärem Bestand, doch

ergeben sich aus der verschiedenen Lebensdauer des Gebildes bei Eintreten und bei Ausbleiben der Gravidität gewisse nicht unwichtige Unterschiede, die uns eine Differentialdiagnose des Corpus luteum graviditatis gestatten.

Die Beibehaltung der Termini „Schwangerschafts- und Menstruations-Corpus luteum“ ist daher durchaus gerechtfertigt und geboten, dagegen sind die Bezeichnungen „Corpus luteum verum und spurium“ als obsolet ebenso abzulehnen wie der von Meyer jüngst geprägte Ausdruck „Corpus luteum ovulationis“ als Gegensatz zum Corpus luteum graviditatis, denn jedes Corpus luteum ist natürlich ein Corpus luteum ovulationis.

Das Schwangerschafts-Corpus luteum gibt während der ganzen Dauer der Gravidität so gut wie keine Fettreaktion. Man sieht wohl gelegentlich einmal ein paar Fetttröpfchen, sehr selten zahlreichere Kügelchen und jedenfalls nie so viel, dass die makroskopische Farbe des Schnittes bei Tinktion mit Hämatoxylin und Sudan durch den Fettgehalt des gelben Körpers merklich beeinflusst wird.

Aber auch in Corpora lutea von Wöchnerinnen habe ich nicht annähernd die intensive Fettreaktion erreicht, wie an den in Rückbildung begriffenen Corpora lutea menstruationis. Dementsprechend nehmen die Schwangerschafts-Luteinzellen im Hämatoxylin-Eosin-Schnitt auch nicht das helle, durchsichtige, fettzellengleiche Aussehen an, wie die Menstruations-Luteinzellen.

Die vorherrschende Degenerationsform ist neben der Atrophie die einfache Nekrose.

Der hierdurch bedingte Unterschied zwischen dem puerperalen und dem menstruellen Corpus luteum tritt durch das Verhalten des bindegewebigen Gerüsts noch deutlicher hervor: Während das zarte Retikulum des gelben Körpers bei Ausbleiben der Konzeption, wie oben ausgeführt, eine hyaline Entartung erleidet und Bindegewebskerne nur spärlich erkennen lässt, erfolgt im Puerperium eine stärkere Durchsetzung des Drüsenkörpers mit Bindegewebszügen, so dass der Reichtum des Gewebes an Spindelzellen sofort ins Auge fällt.

Diese Faserzüge zerlegen das Organ in zum Teil verzweigte Zellbalken, deren einzelne Individuen noch deutliche Protoplasmafärbbarkeit zeigen; es entstehen so Formationen, die grosse Ähnlichkeit haben mit Bildern von intraazinöser, hypertrophischer Leberzirrhose. Erst dann tritt die Umwandlung des Stromas ein unter gleichzeitigem fortschreitenden Zugrundegehen der Epithelien.

Das Endprodukt gleicht dann ganz dem Corpus albicans menstruationis.

Als neuer Faktor im Prozess der regressiven Metamorphosen des Corpus luteum graviditatis tritt dann noch die in ihrer histogenetischen Bedeutung bereits ausführlich gewürdigte kolloide Entartung hinzu. Ihr Auftreten erkläre ich mir nur aus dem ungleich längeren Bestehen des Corpus luteum graviditatis: Die Epithelien des Menstruations-Corpus luteum haben einfach keine Zeit zur Bildung solcher Produkte. Ich glaube daher, dass man durch den Kolloidnachweis die beiden Arten des gelben Körpers von einander unterscheiden kann. Ich habe zwar früher angegeben, dass ich einmal in einem Menstruations-Corpus luteum ganz spärliche Kolloidtropfen gefunden hätte, doch neige ich jetzt zu der Annahme, dass es sich bei der betreffenden Patientin um eine beginnende, klinisch nicht diagnostizierbare Schwangerschaft gehandelt hat. Jedenfalls spricht reichlicher Kolloidgehalt des Corpus luteum mit grösster Wahrscheinlichkeit für ein Schwangerschaftsprodukt. In den späteren Tagen des Puerperiums ist übrigens in der Regel kein Kolloid mehr nachweisbar.

Gleichfalls von differentialdiagnostischem Wert — wenn auch sonst von untergeordneter Bedeutung — ist die Kalkablagerung im gelben Körper. Der Kalk erscheint hier in Form von kleinen rundlichen Konglomeraten, die meist Brombeerform zeigen und die Grösse einer Luteinzelle kaum erreichen. Im Hämatoxylinchnitt nimmt er Tintenfarbe an und wird, wie ich gesehen habe, leicht mit Farbstoffniederschlägen verwechselt. Dass es sich jedoch nicht um Verunreinigung handelt, ersieht man sofort daraus, dass die gleichen Beeren sich auch im ungefärbten Gefrierschnitt vermöge ihres stärkeren Glanzes leicht nachweisen lassen; und dass es sich tatsächlich um Kalk handelt, ergibt sich daraus, dass Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure zum frischen Schnitt die fragliche Substanz in wenigen Minuten unter Bildung von Gipsnadeln zur Auflösung bringt. (Gips ist bekanntlich Calciumsulfat.)

Diese histologischen Unterscheidungsmerkmale des Corpus luteum graviditatis und menstruationis haben nun nicht nur theoretischen, akademischen Wert, sondern auch praktische, klinische Bedeutung, wie ich an einem konkreten Fall demonstrieren möchte:

Einer etwa 50jährigen, im Klimakterium befindlichen Patientin wurden bei Gelegenheit der Schauta-Wertheim'schen Prolapsoperation die Adnexe der einen Seite exstirpiert, da sich in dem

betreffenden Ovarium eine pflaumengrosse Cyste fand. Bei der mir übertragenen Untersuchung des Eierstocks fiel mir ein auffallend grosses und schönes Corpus luteum auf, so dass ich trotz des Alters der Patientin an die Möglichkeit einer Gravidität dachte und den Operateur von meiner Vermutung verständigte. Diese Eventualität war von dem Kollegen wegen des vorgerückten Alters der Patientin begreiflicher Weise nicht in Betracht gezogen worden und wurde auch jetzt mit dem Bemerkten abgelehnt, „dass so eine alte Grossmutter doch keine Kinder mehr bekomme“. Doch liess sich dieser Einwand leicht durch den Hinweis widerlegen, dass die Existenz des gelben Körpers die stattgehabte Ovulation und bei der verheirateten Frau die Möglichkeit der Konzeption beweise. Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet, gewannen die bei der Operation konstatierte Grösse, Succulenz und Hyperämie des Uterus eine gravierende Bedeutung.

Dieser peinlichen Ungewissheit liess sich sofort durch die mikroskopische Untersuchung des gelben Körpers ein Ende bereiten; sie ergab eine sehr deutlich ausgesprochene, etwas ungleich verteilte Verfettung des Luteingewebes bei Fehlen von Kolloidtropfen und Kalkkongrementen und sicherte so die Diagnose des Corpus luteum menstruationis.

III. Die Biologie des Corpus luteum.

A. Die Funktion des gelben Körpers.

a) Corpus luteum und Uterus gravidus.

Ursprung und Bau des gelben Körpers, wie ich ihn vorstehend geschildert, hatten in Born die Vorstellung erweckt, dass das genannte Organ eine Drüse mit innerer Sekretion sei, und schwerkrank hatte er Fraenkel ersucht, die experimentelle Verfolgung dieser Idee zu übernehmen. Die Bitte Born's erfüllend, hat Fraenkel dann als der „Erbe seines geistigen Vermächtnisses“ in zwölfjähriger Arbeit in durchaus selbständiger Weise nicht nur den Beweis für die Richtigkeit der genialen Theorie in der mitgeteilten Fassung erbracht, sondern erkannt, dass dem gelben Körper eine noch viel weiter gehende Bedeutung zukommt (14):

„Das Corpus luteum bewirkt den in den Generationsjahren erhöhten Ernährungszustand des Uterus. Der in dieser ganzen Zeit vermehrte Umfang und Turgor des Organs sowie seine vierwöchentlichen zyklischen Hyperämien sind die Folge der inneren

Sekretion des Corpus luteum. Seine fortgesetzte sekretorische Tätigkeit bewirkt einerseits die Insertion und Entwicklung des Eies und andererseits, wenn die Befruchtung des letzteren unterbleibt, die Menstruation“ (S. 439).

Zur Untersuchung der Funktion des gelben Körpers nahm Fraenkel seine Ausschaltung vor. Sein Experimentalbeweis ist in erster Linie negativer Art: Ausbleiben der Trächtigkeit bei Eliminierung der Luteinsubstanz, teils aber positiv: Entwicklung oder Fortschreiten der Gravidität bei Belassung des gelben Gewebes und Vornahme der nötigen Kontrolleingriffe. Die Versuche erstrecken sich auf nicht weniger als 400 Kaninchen. 112 isolierte Totalentfernungen der gelben Körper bei befruchteten Tieren innerhalb der ersten zwei Wochen nach dem Belegen verhinderten ausnahmslos die Eieinbettung (wenn die Operation im Laufe der ersten sechs Tage erfolgte) oder unterbrachen die sich bereits entwickelnde Gravidität (wenn der Eingriff nach der Insertion des Ovulum zwischen dem 7. und 14. Tage post coitum vorgenommen wurde). Bei doppelseitiger Kastration wurde naturgemäss in allen Fällen — es sind 51 — der gleiche Erfolg erzielt. Zahlreiche Kontrolloperationen (einfache Narkose, einfache Laparotomie, Ausschaltung eines Teiles des Eierstockparenchyms oder eines Teils der gelben Körper, Hineinbrennen von Löchern neben das unversehrte Luteingewebe) bewiesen die souveräne Dignität der Corpora lutea. Nach 53 Teilentfernungen der gelben Körper bis zum 15. Tage wurde 31mal ein Fortschreiten der Schwangerschaft konstatiert. Auch wurde der Einwand, durch das Ausbrennen werde die ganze Keimdrüse so erheblich geschädigt, dass darauf die Rückbildung der Gravidität zu beziehen sei, dadurch widerlegt, dass bei den operierten Tieren später neue Graviditäten beobachtet wurden.

Bezüglich der Mindestverhältniszahl von gelben Körpern und Eikammern ergab sich noch die interessante Tatsache, dass ein Corpus luteum wenigstens die dreifache Zahl von Fruchtkapseln zu protegieren imstande ist.

Durch die imponierende Wucht dieser grossen Zahlen dürfte der Satz, dass das Corpus luteum die prägraviden Alterationen des Endometriums, die Deziduabildung, bewirkt und dass es der Ansiedelung und ersten Entwicklung des Eies beim Kaninchen vorsteht, wohl hinlänglich erwiesen sein.

Weitere Untersuchungen über die Abhängigkeit der dezidualen Reaktion von der Anwesenheit des gelben Körpers stellte Leo

Loeb an Meerschweinchen an; seine in sehr zahlreichen Arbeiten publizierten Ergebnisse bilden eine willkommene Bestätigung der Fraenkel'schen Lehre. Loeb (65) konnte nämlich den Nachweis erbringen, dass es möglich ist, „beim Meerschweinchen Deziduen in beliebiger Zahl experimentell zu erzeugen, dass hierzu weder eine vorhergegangene Befruchtung des Eies, noch ein Kontakt des Eies mit der Uterusschleimhaut nötig ist. Es ist hierzu nur nötig, tiefe Einschnitte in den Uterus zu machen, die seine Kontinuität ganz trennen; die Richtung dieser Schnitte kann transversal oder horizontal sein. Die Operation muss 2—9 Tage nach der Ovulation vorgenommen werden. Eine vorhergehende Kopulation oder Befruchtung des Eies ist nicht nötig. An allen oder an der grossen Mehrzahl der Schnittstellen bilden sich dann Deziduen. Unterbindung der Tuben kurze Zeit nach der Kopulation ist ohne Einfluss auf die Bildung der Deziduen, obwohl in diesem Falle das Ei die Uterusschleimhaut nicht berührt“ (Loeb S. 90).

Loeb (66) fand ferner, „dass es möglich ist, die Wirkung des Eies dadurch nachzuahmen, dass man in das Lumen des Uterus Fremdkörper, z. B. ganz dünne kapillare Glasröhrchen einführt. Im Verlauf der nächsten 6 Tage verwandelt sich dann die uterine Schleimhaut in eine mächtige Lage von mütterlicher Plazenta, und der Uterus nimmt um das Vielfache seines Volumens an Umfang zu. Ähnlich wie das Ei an der Stelle, wo es in die Schleimhaut eindringt, das Epithel zerstört, so werden auch unter dem Einfluss des Glases oder anderer Fremdkörper sehr bald Teile des uterinen Epithels nekrotisch, und im direkten Kontakt mit dem Fremdkörper, sowie auch unter dem benachbarten erhaltenen Epithelbelag findet die Zellwucherung statt. Es ist daher leicht, die Wirkung des Eies durch indifferente Fremdkörper nachzuahmen“ (Sep. S. 3).

„Weiter ergab sich, dass vorherige Exstirpation beider Ovarien die Bildung dieser künstlichen Deziduen verhindert. — Die Entfernung der Corpora lutea ist ebenso wirksam wie die Exzision der Ovarien. Die Corpora lutea stellen also den allein wirksamen Teil der Ovarien dar“ [Loeb (67), S. 75].

So sicher nun auch die Giltigkeit des Gesetzes für unsere Laboratoriumstiere erwiesen ist, scheint es doch fraglich, ob eine Uebertragung dieser bedeutungsvollen Ergebnisse auf die menschliche Physiologie ohne weiteres statthaft ist — um so fraglicher vielleicht als das Kaninchen nach den Untersuchungen von Ancel

und Bouin — ich zitiere nach Fraenkel — im Gegensatz zu dem periodisch ovulierenden Weib normalerweise nur ein „Corpus jaune gestatif“ bildet.

Von ganz besonderem Wert ist daher eine analoge, bisher nicht publizierte klinische Beobachtung Menge's am Menschen: „Laparotomie — Indikationsstellung nicht mehr erinnerlich — bei einer Gravida der 7.—8. Woche. Uterus gross, kugelig, weich. Grosses Ovarium mit cystischem Corpus luteum, das ausgeschält wird. Niemals Abgang von Gewebe, nur Absonderung einer blutig-wässrigen Ausscheidung etwa 14 Tage lang. Uterus wird klein und hart.“ Also Rückbildung einer durch Autopsie in viva festgestellten Gravidität im zweiten Monat nach Exstirpation des gelben Körpers ohne Abort, genau nach dem Typus der Eikammerresorption beim Kaninchen. Im übrigen wird auch, soweit ich sehe, von den Gegnern der Born-Fraenkelschen Lehre die Berechtigung zu dem Analogieschluss auf die Funktion des gelben Körpers bei der Spezies *Homo sapiens* nicht bestritten.

Nicht übergehen darf ich an dieser Stelle eine Tatsache der vergleichenden Anatomie, auf die Wallart (68) aufmerksam gemacht hat. An die Untersuchungen von Holm und Städeler anknüpfend, nach denen das Lutein identisch mit dem gelben Farbstoff des Eidotters bei den Reptilien und Vögeln ist, weist er darauf hin, dass die Eier der genannten Vertebraten besonders reich an Nahrungsdotter (Deutoplasma) sind, während das Säugetierei nur ganz wenig davon enthält. „Die Bedeutung des Deutoplasma als Nährmaterial für die Entwicklung des Embryos ist bekannt. Es muss daher auffallen, dass bei den Säugetieren die Natur an einer anderen Stelle, nämlich gesondert im Corpus luteum . . . diejenigen Substanzen produziert, die das Ei hier nicht in genügendem Vorrat mitbekommt“ (S. 153).

Die älteren Theorien über den Zweck des Corpus luteum vermögen meines Erachtens unserem Kausalitätsbedürfnis nicht in genügender Weise zu entsprechen. — Weder die einfache Deckung des Substanzverlustes (Pflüger), noch die Wiederherstellung der ovariellen Spannung (Waldeyer), noch die Aufrechterhaltung der Zirkulation in der Rindenschicht des Eierstocks (His und Clark) können uns als befriedigende Funktionen für ein so eigentümlich nach dem Typus einer endokrinen Drüse gebautes und so auffällig gefärbtes Organ genügen.

Auch würde sich in den Rahmen dieser Theorien nicht die (allerdings von Sandes bestrittene) sehr interessante Beobachtung Born's einfügen, „dass alle Tierordnungen, die eine uterine Insertion des Eies besitzen, ein gut entwickeltes Corpus luteum haben; dass die anderen, die die Eier legen, entweder gar kein oder ein rudimentäres Corpus luteum besitzen, und dass die Monotremen sich in bezug auf ihren gelben Körper den niederen Wirbeltieren anschliessen“ [Fränkel (14) S. 442].

Ich verhehle mir allerdings nicht, dass diese teleologische Betrachtungsweise den Anforderungen streng wissenschaftlicher Forschung nicht gerecht wird.

Eine eigene Hypothese über die Aufgabe des gelben Körpers, die wir als Ergänzung zu den Breslauer Theorien auffassen können, die jedoch als nicht genügend begründet von Franz Cohn (69) abgelehnt wird, hat vor einer Reihe von Jahren Lebreton formuliert. Nach seiner Ansicht schützt das Corpus luteum die Frauen in der Gravidität vor dem Auftreten von Intoxikationserscheinungen. Er behandelte 7 Schwangere, die an unstillbarem Erbrechen litten, mit interner Verabreichung von Luteintabletten und erzielte dadurch in allen Fällen Heilung (S. 707). Ausser diesem Schluss ex juvantibus entbehrte diese Hypothese, die von Niskoubina, Pinard sowie Fieux aufgenommen wurde, eines greifbaren Fundaments, bis Pottet 4 Fälle von letal endigender Hyperemesis publizierte, bei denen ohne Ausnahme erhebliche Läsionen des gelben Körpers nachgewiesen wurden (2mal Kompression durch Cysten, je 1mal „ein wirklicher Ovarialinfarkt“ und eine Sklerose des Organs). Einen weiteren Fall veröffentlicht soeben Chirié (70), dessen Mitteilung die vorstehenden Angaben entnommen sind: Es handelt sich um eine 30jährige Drittgewängerte in der Mitte des 3. Monats, die schon am Tage der Aufnahme in die Klinik starb. Mikroskopisch bot die Drüse „das Bild eines atrophischen, in Regression befindlichen Corpus luteum, das teils durch Cystenbildung, teils durch Ueberwuchern des Bindegewebes um mehr als die Hälfte reduziert war.“

Der Gedanke ist nicht von der Hand zu weisen und vielleicht auch schon von anderer Seite ventiliert, dass auch die Eklampsie auf einer mangelhaften oder pathologischen Funktion des Corpus luteum und der gleichsinnig wirkenden Organe beruht. Schon vor Jahren ist mir der Gedanke gekommen, dass die Eklampsie auf den Ausfall der Luteinsubstanz zu beziehen sein müsse, da ich

unter 45 bis 50 operativ entfernten Ovarien von Schwangeren und Wöchnerinnen, die ich untersucht habe, nur einmal — bei einer Eklampthischen — ein Corpus luteum vermisste.

Eine gewisse Bestätigung dieser Ansicht sehe ich darin, dass ich in einem vor kurzem seziierten Fall von Eklampsie ein Corpus luteum fand, das in seinem Zentrum eine breitwandige Cyste beherbergte, von normalen, funktionsfähigen Epithelien nichts mehr erkennen liess und mit grossen Kalkkonkrementen so dicht durchsetzt war, wie ich es bis dahin auch nicht annähernd beobachtet hatte.

Gleichfalls mit der Born-Fraenkel'schen Lehre wohl vereinbar, ja vielleicht als notwendige Ergänzung zu bezeichnen ist die Theorie von Prénant und Sandes, die die Funktion des Corpus luteum in einer Hemmung der Ovulation während der Schwangerschaft erblicken [zit. nach Birnbaum (71), S. 43f.]. Tatsächlich kann als erwiesen gelten, dass die Eireifung während der Gravidität sistiert. Ravano (72) hat allerdings kürzlich aus dem Nachweis von doppelten gelben Körpern bei einfacher Schwangerschaft den Schluss gezogen, dass in 5 pCt. aller Fälle während der Gravidität doch eine Ovulation stattfände; doch hat der Autor dabei, wie schon Seitz (73) sehr richtig kritisiert, die nächstliegende Erklärung, dass sich zwei Eier gleichzeitig gelöst haben können, von denen nur eines zur Befruchtung gelangte, anscheinend ebenso übersehen wie die bekannte Arbeit von Seitz über die Follikel-atresie.

Im Widerspruch mit der Prénant-Sandes'schen These steht allerdings die von Sobotta (33) hervorgehobene Tatsache, „dass die Corpora lutea der Maus sich sehr lange erhalten, nicht bloss über eine, sondern stets mehrere, durch längere Intervalle getrennte Schwangerschaften“ (S. 31). Die Annahme dürfte hier aber berechtigt erscheinen, dass diese überalterten, persistierenden Corpora lutea ihre Funktion nicht mehr auszuüben vermögen.

Bestätigung fand die Hypothese Prénant's durch Untersuchungen Leo Loeb's (66), der nachzuweisen vermochte, „dass Exstirpation der Corpora lutea innerhalb der ersten sieben Tage nach der Ovulation die nächste Ovulation beschleunigt, ganz unabhängig davon, ob eine Schwangerschaft besteht oder nicht. Während gewöhnlich beim Meerschweinchen spontan eine Ovulation 18 bis 24 Tage nach der vorhergehenden Ovulation stattfindet, falls eine Kopulation mit einem Männchen verhindert wird“ — diese Angabe steht im Widerspruch zu den Lehren Ancel's und Bouin's, die

den Meerschweinchen nur die Produktion des corps jaune gestatif vindizieren — „findet in der Mehrzahl der Fälle nach Exstirpation der Corpora lutea die nächste Ovulation, ebenfalls ohne Anwesenheit eines Männchens, 12 bis 17 Tage nach der vorhergehenden Ovulation statt. Das Corpus luteum hat also eine zweite Funktion, nämlich die, eine neue Ovulation zu verhindern, ganz unabhängig davon, ob eine Schwangerschaft besteht oder nicht“ (Sep. S. 4).

Es scheint aber, als ob man dem befruchteten Ovulum eine gewisse unterstützende Tätigkeit bei der Deziduabildung sensu strictiori, d. h. bei der Umwandlung der Stromazellen des Endometriums in Deziduazellen (nicht bei den Veränderungen der epithelialen Schleimhautkomponente) vindizieren muss. Bei den allerjüngsten menschlichen Eichen, wie z. B. bei dem von mir (74) untersuchten und bei den älteren von Peters (75, 76) und Fetzer (77, 78) sieht man nämlich nur in der unmittelbaren Umgebung der Trophoblastschale die gerade beginnende Metamorphose der Bindegewebszellen.

Mehr noch fällt die Ausbildung einer tubaren Dezidua bei Eileiterschwangerschaften ins Gewicht; ja ich fand sogar in einem Falle von Extrauterin gravidität, die durch die Entwicklung eines Fibromyoms des Tubenisthmus bedingt war, in dem die Eipassage hindernden Tumor deutliche deziduale Reaktion.

Ob nun ein direkter oder ein indirekter Einfluss des Ovulums in dem genannten Sinne anzunehmen ist, ergibt sich aus den mitgeteilten Versuchen Loeb's: Das Ovulum ist zwar für die prämenstruellen bzw. prägraviden Veränderungen des Endometriums beim Menschen nicht nötig, schafft aber als traumasetzender Fremdkörper dem Luteinhormon sozusagen einen Locus minoris resistentiae, einen besseren Angriffspunkt.

Nicht ganz von der Hand zu weisen ist aber die Möglichkeit, dass die minimale Menge dem Ei mitgegebenen Deutoplasmas ähnliche Funktion, wie das durch den gleichen Farbstoff ausgezeichnete Luteingewebe auszuüben vermag, dass also der Eidotter ein Corpus luteum en miniature darstellt.

b) Corpus luteum und Uterus non gravidus.

Logische Folge des bewiesenen ersten Teils vom Corpus luteum-Gesetz ist einmal, dass stets das Ovulum der zuerst ausbleibenden Periode imprägniert wird, und dass die Nidation nie im Anschluss an die letzten Menses, sondern stets kurz vor dem Termin der

ersten ausfallenden Regel stattfindet. Logische Folge ist zum andern, dass auch die prämenstruelle Umwandlung der Gebärmutter-schleimhaut durch die Tätigkeit des gelben Körpers bedingt wird. Dieser kann ja, wie Fraenkel sich sehr treffend ausdrückt, nicht wissen, ob eine Konzeption zustande kommen, ob es einem Ei zur Nistung verhelfen wird. Mag Gravidität eintreten, oder mag es zur menstruellen Blutung kommen, das histologische Bild muss zu dieser Zeit dasselbe sein. Tatsächlich bewiesen ist die Richtigkeit dieser theoretischen Schlussfolgerung durch die aufsehenerregenden Arbeiten Hitschmann's und Adler's, die uns den zyklischen Wechsel in der Architektur der Mucosa corporis wieder — er war bereits vor vierzig Jahren von Kundrat und Engelmann (79) richtig beobachtet — kennen lehrten und die Endometritis glandularis mit Recht zum alten Eisen warfen. Und ich bedaure nur, dass Fraenkel nicht schon vor der Publikation der beiden Wiener Autoren aus den Ergebnissen seiner Experimente die Identität im mikroskopischen Bau von Decidua graviditatis und menstrualis theoretisch ableitete. Die Differentialdiagnose dieser beiden physiologischen Status ist *re vera* nicht möglich, d. h. solange es sich um allerjüngste Stadien der Schwangerschaft handelt.

Auch diese biologisch so ungemein wichtige Erkenntnis finden wir bereits bei Kundrat und Engelmann, deren „Befunde und Angaben, so kurz sie lauten und so knapp die aus ihnen gezogenen Schlüsse, zweifellos als die erste klare, wenn auch keineswegs erschöpfende Erkenntnis der gesetzmässigen Umwandlung der Uteruskorpusmukosa anzusehen sind, die in der Folgezeit aber nicht die gebührende Berücksichtigung gefunden haben und auch in der Gegenwart nicht in der historisch richtigen Beleuchtung erscheinen“ (Ricker und Dahlmann, S. 9). Aus ihrem Aufsatz die Hauptpunkte kurz hervorzuheben, halte ich im Interesse ausgleichender Gerechtigkeit für geboten:

„Gleichzeitig mit dem Befunde von frisch geplatzen oder schon ein gelbes Körperchen enthaltenden Follikeln, von Schwellung und grossem Blutreichtum des Uterus und seiner Adnexa findet man dessen Schleimhaut in einem wesentlich anderen Zustande als dem geschilderten (sc. Ruhezustande)“ (S. 139). — „Es lässt sich vermuten, dass die Uterusschleimhaut in langsamer Weise vor der Zeit der Periode anschwillt, zur Zeit der Periode den höchsten Grad der Schwellung erreicht und dann wieder langsam abschwilt“ (S. 141). — „Aus der Vergleichung der Veränderung der Schleim-

haut vor der menstruellen Blutung mit der eines Uterus, wo ein Ei in der ersten Zeit der Entwicklung gefunden wird, ergibt sich, dass kein qualitativer, sondern nur ein quantitativer Unterschied zwischen beiden existiert“ (S. 143).

Allerdings ist die „neue“ Wiener Lehre verschiedentlich angefochten worden; namentlich wurde darauf hingewiesen, dass gelegentlich auch im Menstruationsintervall oder im Klimakterium die für die junge Gravidität und das Prämenstruum charakteristischen sägeförmigen Drüsen mit pseudopapillären Leistenbildungen vorkommen können. Doch vermögen vereinzelte derartige Befunde die Gültigkeit der Hitschmann-Adler'schen Thesen nicht zu tangieren. Muss es doch fast als selbstverständlich erscheinen, dass die Uterindrüsen bei den häufigen pathologischen Hypertrophien des Drüsenapparates auch die ihnen sozusagen zur Gewohnheit gewordene Form annehmen, dass sie das physiologische Vorbild kopieren.

Ein Vergleich zwischen Uterus und Mamma mag dieser Erklärung vielleicht grössere Berechtigung und Beweiskraft verleihen. Zweifellos ergeben die histologischen Graviditätsveränderungen der Brustdrüse mit der mächtigen Hypertrophie des funktionierenden Parenchyms durchaus typische Bilder. Die Mamma eines Mädchens oder einer Matrone bietet bekanntlich ebenso wie die einer unter der physiologischen Herrschaft ihrer Keimdrüsen stehenden Frau ausserhalb von Gravidität und Laktation ein ganz anderes Bild als das sich zu seiner Aufgabe rüstende Organ einer Graviden. Der Bau dieses physiologischen Adenoms der schwangeren Frau wird in ganz derselben Weise wie die normale Hypertrophie des Endometriums von pathologischen Neubildungen imitiert. Das einfache Adenom der Brustdrüse — die wechselvollen Formen des Fibroadenoms bzw. des Adenofibroms weisen bekanntlich recht differente Strukturen auf; von ihnen ist hier nicht die Rede — wiederholt die Struktur der Mamma lactans.

Ich erinnere mich noch sehr gut aus meiner ersten Lehrzeit eines operativ entfernten Mammaknotens, dessen Schnittpräparat von meinem damaligen Chef ohne Kenntnis anamnestischer Daten als laktierendes Brustdrüsengewebe diagnostiziert wurde, tatsächlich aber von einer 60jährigen Jungfer stammte. — —

Logische Folge des ersten Teils vom Corpus luteum-Gesetz — es sei mir gestattet, den Satz zu wiederholen — ist also die Erkenntnis, dass auch die prämenstruelle Umbildung der Gebä-

mutterschleimhaut durch den Einfluss des gelben Körpers bedingt wird. Ovulation und Menstruation stehen also in festen zeitlichen Beziehungen; die Blutung folgt dem Follikelsprung im Abstand von etwa neun Tagen, nachdem inzwischen das Corpus luteum den Höhepunkt seiner Entwicklung erreicht und die Deziduabildung veranlasst hat.

Der Experimentalbeweis für diese theoretische Deduktion ist an unseren gebräuchlichen Laboratoriumstieren naturgemäss nicht zu erbringen, da sie bekanntlich nicht menstruieren, dagegen hat Fraenkel wiederholt das zweifellos noch höher einzuschätzende Experiment am Menschen selbst ausgeführt: In neun Fällen von Köliotomie an Frauen mit gesunden inneren Geschlechtsorganen brannte er bei der Revision der Adnexe mit dem Paquelin ein frisches Corpus luteum bezw. einen sprungfertigen Follikel aus und konnte dann konstatieren, dass mit nur einer Ausnahme die „Aus-schaltung des gelben Körpers oder die Verhütung seiner Entstehung einen deutlichen Einfluss auf die nächste Menstruation ausüben, der darin besteht, dass das normale Auftreten der Periode verhindert wird“ (S. 481).

Diese quantitativ zur Stütze des Gesetzes wohl noch nicht ausreichenden Versuche werden durch gleichsinnige klinische Beobachtungen an einem grossen Operationsmaterial — es handelt sich ausschliesslich um Patientinnen mit extragenitalen Tumoren, Osteomalazie, unkomplizierter Appendizitis, Prolaps oder Retroflexio — in vorzüglicher Weise ergänzt. Da die Altersbestimmung nicht mehr ganz frischer Corpora lutea recht schwierig ist, so verwertete Fraenkel — bezw. liess durch seinen Schüler Hergesell (80) verwerten — aus seinen 133 Fällen nur diejenigen, die entweder zur Zeit der Operation grade menstruierten oder ein „hochrotes, haselnuss-grosses, weiches succulentum und prominentes, bei leiser Berührung oder spontan blutendes Corpus luteum“ aufwiesen. Elf Frauen wurden während der Menses operiert: Niemals fand sich ein frisches Corpus luteum. Dagegen wurde bei 43 im Intervall operierten Frauen ein junger gelber Körper konstatiert, und zwar waren bei diesen Frauen 11 bis 26 Tage seit Beginn der letzten Periode verflossen. Niemals fand die Ovulation kurz vor, während oder kurz nach der Menstruation statt.

Die Schwankung um 15 Tage — es sind vereinzelte Fälle, die sich so weit vom Normaltypus entfernen — erklärt sich durch den nicht bei allen Frauen gleichmässigen Menstruationszyklus, der

Schwankungen von 2¹/₂ bis 4¹/₂ Wochen aufweist, und durch das in seiner Bedeutung noch näher zu würdigende psychische und physische Trauma der inneren Untersuchung. Lassen wir die extrem gelagerten Fälle ausser Betracht, so ergibt sich die zweite Hälfte des Intervalls als Ovulationsbreite, im Durchschnitt der 19. Tag nach dem Einsetzen der letzten Regel.

Ganz analoge Beobachtungen machten Villemin (81) und Karl Hegar (82), der allerdings den völlig unhaltbaren Standpunkt der bindegewebigen Genese des gelben Körpers vertritt; in diametralen Gegensatz zu ihnen und Fraenkel stellte sich, wie erwähnt, Robert Meyer (37), der hinsichtlich der zeitlichen und ursächlichen Beziehungen von Ovulation und Menstruation zu dem richtigen Schluss kam, dass eine Kongruenz in seinen Fällen nicht besteht, dann aber fortfährt: „Auch nicht der geringste Anhaltspunkt ist gegeben, dass ein kausaler Zusammenhang bestünde“ (S. 398).

Mit dieser Negierung begab sich Meyer auf einen gewagten Posten. Wie so viele andere verfiel auch er in den Fehler, infolge des uns heutzutage ganz selbstverständlichen Fehlens eines Synchronismus in den beiden Sexualprozessen überhaupt jeden Kausalnexus zwischen ihnen zu negieren, ein Irrtum, der sich meines Erachtens nur durch völlige Ignorierung der Fraenkel'schen Arbeiten erklären lässt. Tatsächlich beweist Meyer's Aufsatz mit fast mathematischer Genauigkeit die Gültigkeit des Corpus luteum-Gesetzes. Da nun bei jeder wissenschaftlichen Kontroverse als beste Kampfweise das Schlagen des Gegners mit dessen eigenen Waffen gelten darf und da der Autor das von ihm selbst zur Beurteilung der strittigen Frage beigebrachte Material zweifellos als beweiskräftig anerkennen muss, glaube ich die Fraenkel'sche Lehre nicht besser stützen zu können, als wenn ich die Fälle Meyer's einer kurzen Epikrise unterziehe und, indem ich sie von einem etwas veränderten Gesichtspunkt aus beurteile, an ihnen die Richtigkeit der Breslauer Gesetze nachweise.

Von den elf verschiedenen Corpora lutea, die er beschreibt, scheiden Fall V, VI, VII, IX und X ohne weiteres aus, da überhaupt keine Angaben über die Menstruation der betreffenden Patientinnen (bzw. nur die Notiz: „Letzte Menses unbekannt“) vorliegen. Ebenso fällt Fall II fort: „Hyperämisches Frühstadium der Corpus luteum-Bildung 85 Tage nach den durch eine Tubargravidität unterbrochenen Menses“, da eine Notiz über die folgende Periode fehlt.

Es bleiben somit:

Fall I „Ovarielle Dysmenorrhoe allerheftigster Art.“ Vor einem Jahr Oophorectomia sinistra. Keine Angabe über den Menstruationstypus. Letzte Periode vom 25.—30. August. Am 6. September Entfernung des rechten Ovariums, das erst in konserviertem Zustand in die Hände des Autors gelangte. In diesem „ein spaltförmig kollabierter Hohlraum, der sich schon als erstes Stadium der Corpus luteum-Bildung darstellt und bei dem weder mikroskopisch noch makroskopisch eine Oeffnung gefunden wurde“ (S. 361).

Das Ergebnis — 12 Tage nach Eintritt der letzten Regel ein „Frühstadium des Corpus luteum, wie es beim Menschen noch nicht bekannt ist, — steht durchaus im Einklang mit der Breslauer Lehre.

Fall III und IV (S. 366 ff.). Portiocarcinom. Keine Angabe über den Menstruationstypus. Radikaloperation am 16. Tage nach Beginn der 4 Tage währenden Menses. Im linken Eierstock zwei frische Corpora lutea im „Stadium der glandulären Metamorphose des Epithelsaums“. Sie sind fast gleichartig, „so dass ihre ziemliche Gleichaltrigkeit fraglos ist“ (S. 367).

Das Ergebnis — 16 Tage nach Eintritt der letzten Regel zwei frische gleich alte Corpora lutea — entspricht dem Gesetz.

Fall VIII (S. 373 f.), „Unterleibsleiden“ (!). Periode oft unregelmässig, zuletzt Blutung vom 7.—28. Juli. Am 15. August abends neue Blutung und am 16. August vormittags Kastration. Im rechten Ovarium ein „Corpus luteum in Blüte und Uebergang zur Rückbildung“.

Das Ergebnis — am ersten Tag der Menses ein im Beginn der regressiven Metamorphose befindlicher gelber Körper — ist eine ausgezeichnete Illustration zu den Fraenkel'schen Thesen.

Fall X (S. 376 ff.). Geplatztes bilaterales papilläres Ovarialkystom. Menses meist unregelmässig anteponiert, dreitägig. Die letzten Menses sollen am 17. Juli bestanden haben. Operation am 4. August. In einem erhaltenen Rest des linken Ovariums ein „abnormes Corpus luteum mit Epitheldefekten nach vollendeter Vaskularisation des Epithelsaums“.

Das Ergebnis — 21 Tage nach Eintritt der letzten Regel, deren Schlußtag anscheinend der 17. Juli war, ein „bereits am Beginn der Blütezeit angelangter“ gelber Körper — harmoniert wiederum mit unserer Regel.

Diese vier allein in Betracht kommenden Corpora lutea, obwohl überwiegend von Frauen mit schwer pathologisch veränderten Genitalien stammend, sprechen also ausnahmslos im Sinne des Gesetzes. Betonen möchte ich aber, dass ich auf diese Fälle keinen Wert lege, da es sich eben nicht um normale Organe handelt und ich es mit Fraenkel a priori für unzulässig erachte, ausschliesslich pathologisches Material zu verarbeiten; es schien mir jedoch nicht uninteressant, auch an diesen Präparaten die Gültigkeit des Gesetzes zu demonstrieren.

In allerletzter Zeit hat dann Meyer (38) seinen ablehnenden Standpunkt zwar aufgegeben und in Gemeinschaft mit Ruge II die Abhängigkeit der Menstruation von der Ovulation anerkannt, aber — wiederum auf Grund ausschliesslich pathologischen Materials — einen von dem Fraenkel'schen differenten Zeitpunkt für den Follikelsprung errechnet. Dieser soll nach seiner Meinung schätzungsweise „unmittelbar oder bald nach der Menstruation“ erfolgen (S. 52), während Fraenkel, wie erwähnt, an der Lebenden konstatieren konnte, dass „die Ovulation niemals kurz vor, während oder kurz nach der Menstruation stattfand.“

Unterziehen wir das von Ruge (39) beigebrachte Material einer kritischen Durchsicht, so muss zunächst ganz allgemein nachdrücklich hervorgehoben werden, dass es kaum zugänglich erscheint, das von Fraenkel bei der Operation genitalgesunder Frauen gewonnene Resultat auf Grund von Untersuchungen kranker Genitalien als irrig zu bezeichnen und zu korrigieren.

Im einzelnen ist dann noch folgendes zu bemerken: Unter den 82 Fällen Ruge's — nur diese kommen in Betracht, da der Rest aus „Fällen mit unregelmässigen Blutungen oder zweifelhaften Menstruationsangaben“ besteht — finden sich nicht weniger als 45, bei denen man vergebens nach einer Angabe über den Menstruationstypus sucht. 15 von diesen sind anscheinend alte Sammlungspräparate unbekannter Herkunft, denn es fehlen hier sogar die Initialen der Patientinnen, und vier aus dieser Gruppe lassen selbst die Angabe des zur Operation führenden Leidens und der Art des Eingriffs vermissen. Erwähnt sei auch, dass bei einem Teil des Materials (10 Fälle) nicht beide Ovarien vollständig zur Verfügung standen. Die Untersuchung der Mucosa uteri konnte nach den Angaben des Autors nur in 51 Fällen ausgeführt werden. (Tatsächlich aufgezählt sind aber 52 Fälle.)

Sieben Fälle werden vom Autor namhaft gemacht, „die in die

gegebene Einteilung nicht hineinpassen“, und bei denen z. T. die Anamnese nicht kontrolliert werden konnte. Andere Fälle, die sich ebenso wenig in das Schema einfügen wollen, von Ruge aber im Text nicht erwähnt werden, findet der Leser beim Studium der Protokolle. Es sind dies die Fälle 18, 24, 27, 28, 29 und 33. Namentlich Fall 27 steht in scharfem Gegensatz zu den Angaben der beiden Autoren. Er wird von Ruge wie folgt skizziert:

„Uterus myomatosus; abdominale Totalexstirpation. Menses stets regelmässig. Letzte Regel 29. VII. 1912. Operation 10. VIII. 1912 — 12 Tage post menstruationem.

Ovarien zerfetzt, enthalten mehrere kollabierte Räume.

Mikroskopisch: Corpus luteum in weit fortgeschrittener Rückbildung. Drei kaum erbsengrosse Follikel mit hyperämischer und durchbluteter Theka; Blutung in das Lumen eines Follikels. Mucosa uteri: Intervall.“

Also zwölf Tage nach dem Beginn der letzten Regel noch nicht einmal ein reifender Follikel, obwohl die Berstung des Bläschens“ unmittelbar oder bald nach der Menstruation“ erfolgen soll! Ähnlich liegen die anderen Fälle; dreimal werden hier allerdings reifende, aber „kaum“ oder „halb“ oder „annähernd erbsengrosse Follikel“ verzeichnet. Anreihen liessen sich hier noch die Fälle 12 und 13, in denen erst acht Tage post menses verstrichen waren, ohne dass es zur Ruptur eines Bläschens gekommen wäre.

Fernerhin muss ich in Abrede stellen, dass aus den Protokollen der Beweis für das Vorkommen einer spontanen Follikelberstung in der ersten Woche erbracht wäre. Unter den elf Fällen der ersten Woche finden sich vier (Nr. 1, 4, 8 und 10), bei denen ein geborstener Follikel erwähnt wird. Bei dreien von diesen ist die Angabe mit einem Fragezeichen versehen, also bereits vom Autor selbst als zweifelhaft bezeichnet, und bei dem letzten (Nr. 4) heisst es: „Kaum erbsengrosser, frisch geborstener Follikel mit spaltförmiger schmaler Oeffnung. Theca interna und externa hochgradig durchblutet. Granulosa z. T. im Lumen liegend, besteht aus runden Zellen, die sich nicht von der Granulosa der reifenden Follikel unterscheiden, noch nicht zylindrische Form angenommen haben. Follikel in allen Stadien der Entwicklung, doch noch nicht im Reifezustand.“

Nach Grösse und Zellform kann es sich also auch hier nur um einen reifenden, gesprengten, aber niemals um einen reifen, gesprengenen Follikel handeln.

Werfen wir nun nach dieser kurzen Prüfung des Materials und der Berechtigung zu seiner Deutung noch einen Blick auf die sich ergebenden Schlussfolgerungen, so kommt man zu folgendem Resultat: Die Konsequenz der Meyer-Ruge'schen Terminbestimmung wäre einmal die unwahrscheinlich lange Dauer der Eiwanderung von etwa drei Wochen, und zweitens eine vom vergleichend anatomischen Standpunkt aus schlechterdings als unmöglich zu bezeichnende Langsamkeit der Corpus luteum-Entwicklung und eine entsprechend lange Dauer des Prämenstruums, dem nach Ruge's Angaben das Vaskularisations- und das Blütestadium des gelben Körpers entspricht (S. 43). „Das Vaskularisationsstadium verteilt sich aber auf die Zeit vom 10. bis 16. Tag“ (S. 42), und wir hätten demnach — bei vierwöchentlichem Menstruationstypus — eine prämenstruelle Phase von 18 bis 12 Tagen Dauer — ein offensichtlich unmögliches Ergebnis. Wissen wir doch durch die Untersuchungen Hitschmann's und Adler's (25), dass „die prämenstruellen Veränderungen etwa 6—7 Tage vor der Menstruation beginnen“ (S. 242).

Rekapituliere ich kurz meine kritischen Bemerkungen, so glaube ich gezeigt zu haben, erstens dass das genital-pathologische Material, das ja a limine als ungeeignet gelten muss, auch sonst nicht als einwandfrei passieren kann, zweitens dass die von Meyer und Ruge aus diesem Material gezogenen Schlüsse z. T. als unberechtigt bezeichnet werden müssen, und drittens dass diese Schlussfolgerungen zu logischer Weise unmöglichen oder unwahrscheinlichen Konsequenzen führen. Den Wert der Arbeit bedingt die Feststellung der Kongruenz in den verschiedenen Stadien des Corpus luteum und des Endometriums; die Terminfixierung der physiologischen Prozesse ist jedoch abzulehnen.

Auch Leopold (40—43), der in mehreren Arbeiten immer wieder für das Fehlen eines gesetzmässigen Zusammenhangs zwischen Ovulation und Menstruation eingetreten ist, arbeitete in Gemeinschaft mit Ravano (43) trotz der in der Einleitung gemachten Behauptung, dass „nur zum kleinen Teil Fälle von leichten Graden von Oophoritis bzw. Salpingitis zur Aufnahme kamen,“ fast ausschliesslich an kranken Genitalien. Seiner letzten, 24 Fälle umfassenden Arbeit liegen 14 Ovarien bei Adnexerkrankungen und 5 Myomovarien zugrunde; je ein Präparat stammte von einem Fall von Portiocarcinom und retrouterinem Tumor; einmal fehlt überhaupt jede Angabe, und nur zwei Ovarien können als normal

gelten. (Hier handelte es sich um Hypoplasia uteri einer Hysterica und um Uterus unicornis mit heftigster Dysmenorrhoe.)

Es darf aber auch nicht verschwiegen werden, dass achtmal nur die einseitige Oophorektomie ausgeführt wurde, dass also in einem Drittel der Fälle nur ein Ovarium für die Untersuchung zur Verfügung stand, und dass man in nicht weniger als in $\frac{3}{4}$ der Fälle vergebens nach einer Notiz über den mikroskopischen Befund sucht. Ferner waren zwei von den betreffenden Patientinnen unregelmässig menstruiert und schliesslich findet sich einmal ein erheblicher Druck- oder Rechenfehler (Fall 5, letzte Regel am 15. X. 1906, Operation am 23. XI. 1906, angeblich am 15., in Wirklichkeit am 39. Tag).

Weiter hat Leopold aber der Altersbestimmung seiner Corpora lutea folgende ganz unbewiesene und meines Erachtens ganz unhaltbare Annahme zugrunde gelegt:

„In der ersten Woche besteht das Corpus luteum aus geronnenem Blut und ist von einer noch roten Rinde eingeschlossen. Während der zweiten Woche verschwinden aus dem Blutkern die roten Blutkörperchen. Am Rande zeigt sich eine schwach gelbe wellige Rinde von 1—2 mm Breite, welche aus Luteinzellen besteht. Während der dritten Woche bildet sich durch gleichsam warzige Fortsätze eine scharfwellige Rinde aus. — Im Laufe der vierten Woche ersetzt sich der Blutkern gänzlich durch Luteinzellen, an deren Stelle junges Bindegewebe tritt“ (S. 567).

Dieser Theorie, auf der Leopold seine Anschauungen über Zusammenhang oder vielmehr Nichtzusammenhang von Menstruation und Ovulation basierte, wird einmal in indirekter Argumentierung durch eine einfache Erwägung der Boden entzogen. Wenn sich die Entwicklung des Organs wirklich so langsam vollzöge, wenn Leopold's Schilderung den Tatsachen entspräche — ich stimme hier völlig mit Karl Hegar's Kritik überein —, dann müsste das Auffinden fliessender Uebergänge in der Histogenese des gelben Körpers ein Kinderspiel sein. Zum andern wird die Unrichtigkeit der Leopold'schen Auffassung in direkter Beweisführung durch die Fraenkel'schen in viva erhobenen Befunde dargelegt.

Ferner haben Leopold und Ravano, wie auch Karl Hegar sehr richtig hervorhebt (S. 539), in nicht weniger also 6 von ihren 24 Fällen, also in 25 pCt., Gebilde als Corpora lutea aus der Mitte der ersten Woche bezeichnet, deren Inhalt nur aus Blut und Schleim bestand, ohne irgend welche Angaben über das histologische Ver-

halten der Wandbekleidung zu machen. Die Annahme ist daher nicht von der Hand zu weisen, dass es sich hier gar nicht um Frühstadien der Corpus luteum-Bildung, sondern um Follikelhämatoome gehandelt hat. Bestärkt werde ich in dieser Vermutung durch die eigenartige Trennung von typischen und atypischen Corpora lutea. Wie Leopold (41) schon in einer früheren Arbeit ausführt, soll sich nämlich aus einem während der Katamenien aufgebrochenen Follikel das typische, aus einem im Intermenstruum gesprungenen Bläschen das atypische Corpus luteum entwickeln. Die Differenz zwischen ihnen sei so evident, dass man sie streng auseinanderzuhalten habe (S. 400).

Diese These wird in der Einleitung der folgenden Publikation von Leopold und Mironoff (42) noch einmal rekapituliert. Auf wie schwankender Basis sie aber konstruiert ist, ersieht der Leser ganz verwirrt, wenn er im Résumé derselben Arbeit am Schluss den Satz (und Gegensatz!) findet: „Manchmal wird die Ovulation und die Bildung eines typischen gelben Körpers ersetzt durch den Blutandrang zu einem vielleicht noch nicht reifen, und nicht aufbrechenden Follikel (atypisches Corpus luteum)“!

Zu Beginn der Arbeit ist also das atypische Corpus luteum das Produkt eines im Intervall gesprungenen Bläschens, zum Schluss wird es ohne Rücksicht auf die Entstehungszeit als Follikelhämatom definiert!

Trotz Meyer und Leopold halten wir also an dem von Fraenkel gefundenen ursächlichen und zeitlichen Zusammenhang von Berstung und Blutung fest.

Wie erinnerlich erstreckt sich aber das erweiterte Corpus luteum-Gesetz nicht nur auf die Eieinbettung und Schwangerschafts-protektion und nicht nur auf die Menstruation, sondern ganz allgemein auf den in den Generationsjahren erhöhten Ernährungszustand des Uterus. Diese Theorie beruht auf den Beobachtungen Fraenkel's über die Atrophie des Uterus nach isolierter Ausbrennung der Luteinsubstanz bei Kaninchen; die Verkümmernng des Fruchthalters erreichte hier denselben Grad wie nach der Kastration. „Als kaum sichtbares Band hob er sich zunächst nur wenig von dem oft fettreichen Peritoneum der Bauchwand, der Blase und des Mesometriums ab, war fast ohne jedes Konsistenzgefühl, nach allen Richtungen verkleinert. Mikroskopisch war die Muskelschicht so verschmälert, dass die Schleimhaut sie an Breite übertraf.“

Der Gedanke liegt nahe, dass der protektive Einfluss des gelben Körpers auf das frisch implantierte Ei nicht eine Spezialfunktion des Organs ist, sondern nur eine Teilerscheinung seines Einflusses auf die Uterusernährung, indem vielleicht durch die beginnende Atrophie der Gebärmutter bei Ausschaltung des Luteingewebes das junge Ovulum sekundär beeinträchtigt wird.

In den Rahmen des Gesetzes fügen sich auch aufs beste die folgenden allbekannten Tatsachen ein: Ehe die Keimdrüse ihre Funktion der Eireifung und Luteinbildung beginnt, finden wie das Genitale in infantilem Zustand, und es erfolgt keine uterine Blutung. Stellt der Eierstock im Klimakterium seine Tätigkeit ein, unterbleibt also die Produktion von gelben Körpern, so verfällt die Gebärmutter der senilen Atrophie. Bessere Belege für die souveräne Dignität des Luteingewebes und die Abhängigkeit des Fruchthalters von diesem liessen sich kaum erbringen.

Dass auch nicht etwa die Glande interstitielle als Regulator für die Erhaltung des Status quo im Myometrium in Betracht kommen kann, ergibt sich aus Versuchen Villemin's. Er zerstörte einerseits durch Röntgenbestrahlung der Keimdrüsen, andererseits durch Verlagerung des mit seinen Gefässen und Nerven in Verbindung bleibenden Ovariums die Corpora lutea und den gesamten Follikelapparat, während die interstitielle Eierstocksdrüse erhalten blieb, und konnte danach den Eintritt der Uterusatrophie konstatieren (zitiert nach Fraenkel S. 736). Ich will jedoch nicht verschweigen, dass Biedl (83) „die Ausgestaltung und Erhaltung der anatomischen Integrität der Hilfsapparate des Genitales“ trotzdem nicht dem gelben Körper, sondern der vielgenannten Glande interstitielle zuschreibt (S. 337).

Dieselbe Causa movens wie bei der Altersschrumpfung des Fruchthalters — den Fortfall der Luteinsubstanz — dürfen wir mit Fraenkel bei der zweiten Form der physiologischen Gebärmutteratrophie voraussetzen — ich meine die von Thorn (84) sogenannte Laktationsatrophie. Auch dem Laien ist die Suppressio mensium bei stillenden Frauen als Normalzustand ebenso bekannt wie dem Arzt der temporäre Fortfall des auslösenden Moments, der Eireifung und der Corpus luteum-Bildung. Die Erklärung der Uterusverkleinerung durch das Fehlen des ovariellen Hormons muss also als durchaus folgerichtig bezeichnet werden.

Die durch den Saugakt ausgelösten Kontraktionen des Uterus können nicht etwa für die Entstehung der Atrophie verantwort-

lich gemacht werden, geht, wie schon von anderer Seite wiederholt ausgeführt worden ist, ohne weiteres aus dem physiologischen Gesetz hervor, dass die in den gehäuften Kontraktionen liegende Inanspruchnahme eines Organs, speziell eines Hohlmuskels, eine Hypertrophie und nicht eine Atrophie setzen muss — ich erinnere nur an die durch die Mehrarbeit bedingte Hypertrophie des Herzens bei Klappenfehlern, des Oesophagus und Darmes vor stenosierenden Carcinomen und der Blase bei Prostatavergrößerung (Balkenblase!).

Ueberhaupt sind die durch das Saugen hervorgerufenen Kontraktionen des Uterus nicht spezifischer Art; vielmehr vermag, wie Kurdinowski (85) experimentell an Kaninchen nachgewiesen hat, „jede Empfindung eines starken Schmerzes, jeder Reiz irgendwo an der Peripherie auf reflektorischem Wege Uteruskontraktionen hervorzurufen“ (S. 347).

Das Fehlen direkter Beziehungen zwischen Laktation und Atrophie erhellt zweitens aus der Tatsache, dass die Gebärmutter einer laktierenden Amenorrhöischen auch dann an Volumen verliert, wenn das Säugen auch nicht einmal versucht wird. Als besonders beweisend für die Richtigkeit dieser von Fraenkel zuerst ausgesprochenen Behauptung führe ich folgenden von Foges (86) publizierten Fall an:

„45jährige verheiratete Frau. Die erste Periode trat im 13. Lebensjahre auf und war stets regelmässig. Im 19. Lebensjahre (1882) ein Abortus im zweiten Lunarmonat. Sofort darauf eine neuerliche Gravidität mit lebendem Kinde am Ende der Schwangerschaft; Wochenbett leicht fieberhaft. Die Patientin hat das Kind nicht gesäugt. Es wurde — und dies sei ausdrücklich hervorgehoben — nicht einmal der Versuch gemacht, es anzulegen. Trotzdem floss in den nächsten fünf Jahren so reichlich Milch, dass dieselbe (! Verf.) manchmal abgezogen werden musste. Ausserdem bestand seit dieser Geburt Amenorrhoe. Pat. suchte deshalb sechs Jahre später Prof. Breisky auf, der in seinem Protokoll folgendes am 19. Juni 1888 notiert: Uterus auffallend klein, zylindrisch, sehr dünn, mobil, anteflektiert. Am 27. September 1888 steht die ausdrückliche Bemerkung: Sondenlänge des Uterus 5 cm. Vollkommene Amenorrhoe und Milchabsonderung bestanden weiter durch zehn Jahre, als einmal die Menses für einen Tag auftraten. Zufällig kann Patientin genau angeben, dass am selben Tage auch eine Empfängnis stattfand. Am 17. Mai 1899 normale Entbindung. Zwei Tage später wieder sehr reichliche Milchabsonderung, das Kind wird nicht an die Brust angelegt. Seit dieser Zeit — es sind sechs Jahre — besteht wieder Amenorrhoe bis zum heutigen Tage und Milchsekretion aus beiden Brüsten in grosser Quantität (S. 140)“.

Die Unabhängigkeit der Atrophie vom Stillgeschäft geht hieraus zur Evidenz hervor; auch hier erkennen wir wieder den domi-

nierenden Einfluss des Corpus luteum. Unentschieden bleibt hierbei nur die Streitfrage, ob die Laktation als die Folge (Fraenkel) oder als die Ursache (Foges) der zessierenden Ovulation anzusprechen sei.

Eine gewisse Unabhängigkeit des Uterus vom gelben Körper sehen wir jedoch insofern, als das gravide Organ, wie bereits erörtert, nicht sofort nach einer Kastration, sondern erst nach Erledigung seiner Aufgabe der Atrophie verfällt. „Charakteristischer Weise“ sagt Strassmann (7), „ist die Abhängigkeit des Uterus vom Eierstock aufgehoben, wenn Schwangerschaft eingetreten ist (S. 107).

Ein positiver, stimulierender Einfluss des Corpus luteum auf die Milchproduktion — diese Bemerkung sei mir in Parenthese gestattet — ist auszuschliessen, dagegen ist die Annahme einer Wachstumsförderung durch das Luteinhormon durchaus plausibel. Sowohl die prämenstruelle, zuweilen als schmerzhaft empfundene Schwellung der Brüste wie ihre ersten Schwangerschaftsveränderungen können, wie auch Ancel und Bouin annehmen, sehr wohl durch den gelben Körper bedingt sein.

B. Der Funktionsmodus des Corpus luteum.

Den Erörterungen über die komplizierte Funktion des Corpus luteum schliesst sich die Besprechung der Frage an: Auf welche Weise wird das Organ seiner Aufgabe gerecht?

Bekanntlich hatte Pflüger (87) 1865 die Theorie aufgestellt, dass der von einem dichten Nervengeflecht umspinnene Follikel durch sein kontinuierliches Wachstum einen stetigen Druckreiz auf das nervöse Fasernetz ausübe, dass dieser Reiz nach Erreichung eines bestimmten Intensitätsgrades auf dem Wege über das Rückenmark reflektorisch eine starke arterielle Fluxion bedinge und dass schliesslich dieser intensive Blutzufluss sowohl den Follikelsprung wie die Menstruation veranlasse. Doch erwies sich das Fundament der einst allgemein anerkannten Lehre durch den Nachweis der Inkongruenz von Ovulation und Menstruation als hinfällig, beruht sie doch auf der Voraussetzung eines Synchronismus der beiden Sexualprozesse.

Experimentelle Widerlegung erlitt dann das alte Dogma einerseits durch die Versuche von Rein (88), der „trotz Durchschneidung sowohl der sympathischen als auch der Sakralnerven des Uterus, ausgeführt an ein und demselben Kaninchen“ (S. 77), also trotz Loslösung des Uterus von allen seinen Verbindungen mit zerebro-

spinalen Zentren Empfängnis, Schwangerschaft und Geburt beobachtete¹⁾, und durch die schönen Arbeiten von Knauer (92—96) und Halban (97) andererseits, die nach Transplantation der so (natürlich) völlig isolierten Ovarien unter die Haut, unter die Muskulatur oder ins grosse Netz bei Hündinnen Brunst und bei Pavianweibchen echte Menstruation auftreten sahen.

Damit ist die Frage: Nervenbahn oder Gefässbahn? unbedingt zugunsten der letzteren entschieden und die schon vorher von vielen anderen Autoren vermutete, von Born und Fraenkel ins Corpus luteum lokalisierte innere Sekretion der weiblichen Keimdrüse sichergestellt.

Gleichzeitig ist auch durch Halban's von zahlreichen Nachprüfern bestätigte Versuche die Annahme hinfällig geworden, dass das noch gar nicht in Kontakt mit dem mütterlichen Organismus stehende Ovulum selbst zur Deziduabildung nötig wäre. Gegen letztere Anschauung spricht auch noch die bekannte Tatsache, dass auch bei der Tubargravidität, bei der das Ei ja überhaupt nicht in die Gebärmutter gelangt, eine uterine Dezidua gebildet wird.

Zu ganz dem gleichen Resultat gelangt auch Loeb (65), dessen Versuche über Deziduabildung ich vorher erwähnte, und der sich über die strittige Frage folgendermassen äussert:

„Dass die Bedeutung der Ovarien nicht auf einem von ihnen ausgehenden nervösen Einfluss, sondern auf der Ausscheidung einer Substanz, die durch die Gefässe dem Uterus zugeführt wird, beruht, ergibt sich daraus, dass, falls man Stücke des Uterus in das subkutane Gewebe transplantiert, ebenfalls an den Schnittstellen eine Dezidua gebildet werden kann, falls die Transplantation 2 bis 9 Tage nach der Ovulation vorgenommen wurde“ (S. 90f.).

Als unzutreffend muss ich jedoch die Behauptung des genannten Autors (66) bezeichnen, es wäre bisher unmöglich gewesen, den exakten Beweis zu liefern, dass die Funktion des Corpus luteum auf einer inneren Sekretion beruht. Vielmehr muss nachdrücklich betont werden, dass der Beweis für die endokrine Leistung des gelben Körpers bereits durch Fraenkel's Arbeiten erbracht war.

1) Die in diesem Zusammenhang viel zitierten Arbeiten von Goltz (89, 90) [mit Freusberg bzw. Ewald] und der erst vor einigen Jahren erschienene Aufsatz von Krueger und Offergeld (91), die nur nach Durchschneidung, nicht auch nach Entfernung des Lumbalmarks Kopulation und Konzeption festzustellen vermochten, können meines Erachtens nicht gegen die Pflüger'sche Auffassung verwertet werden.

Eine wesentliche Stütze erfährt seine Lehre noch durch den Nachweis der epithelialen Natur des gelben Körpers. Allerdings teile ich nicht den Standpunkt, dass das Gesetz mit diesem Nachweis stehe und falle — hat es doch den Anschein, als ob auch mesodermale Gewebsformationen zur Bildung von Hormonen befähigt seien. Immerhin entspricht ein epitheliales Corpus luteum zweifellos besser dem Bild, das wir uns von einer Drüse mit innerer Sekretion machen als ein bindegewebiges Organ. Gegenstandslos wird auch der Einwand, dass man einen Fettkörper nicht als endokrine Drüse ansprechen dürfe, durch die Feststellung, dass das soviel umstrittene Gebilde sich während seiner Funktionsdauer gegen die Fettfarbstoffe refraktär verhält.

Fraenkel erbrachte auch noch einen weiteren, klinischen Beweis für die innere Sekretion des Organs ex juvantibus: Durch Verabreichung von Luteintabletten, die er aus der Corpus luteum-Substanz von Kühen herstellen liess, erzielte er bei Ausfallserscheinungen z. T. eklatante Erfolge; allerdings fehlte es auch nicht an Versagern.

Auch die Befunde Franz Cohn's (98) an Kaninchenovarien können zur Stütze der Hormonlehre herangezogen werden. Wie vor ihm auch schon Regaud und Policard konnte er mittels der (mir unbekannt) Plessen-Rabinovicz'schen Hämatoxylinmethode im Protoplasma der Luteinzellen zahlreiche schwarzblaue Einlagerungen darstellen, die er als sekretartige Produkte anspricht.

Ich selbst (99) habe dann vor einigen Jahren im Berliner Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ versucht, durch die Komplementbindungsmethode im Reagensglas ein Hormon des Corpus luteum nachzuweisen. Ich injizierte Kaninchen, Gänsen und Tauben Karbolkoehsalzemulsionen von Corpus luteum-Substanz zahlreicher Kühe und Säue und erzielte mit dem sehr wirksamen Serum eines so präparierten weiblichen Kaninchens folgende Resultate:

1. Das nach Immunisierung mit Corpus luteum-Substanz gewonnene Serum hemmt die Hämolyse
 - a) in Verbindung mit dem homologen Luteinextrakt, aber auch
 - b) mit den Extrakten anderer Organe derselben Tierart.
2. Es hemmt nicht in Verbindung mit dem Serum der gleichen Tierspezies, auch nicht mit dem Serum eines tragenden Tieres.

3. Es hemmt nicht
 - a) in Verbindung mit dem Luteinextrakt einer anderen Tierart,
 - b) mit den Extrakten fremder Organe.

Es handelte sich also um eine einfache Immunisierung mit Organzellen einer Tierart — die als solche allerdings streng spezifisch ist — nicht um die Immunisierung mit Eiweisssubstanzen schlechthin, wie aus Satz 2 hervorgeht. Es war weder eine spezifische Immunisierung mit Corpus luteum zu erzielen, noch ein spezifisches Sekretionsprodukt des genannten Organs auf dem Wege der Komplementbindung nachzuweisen.

Der negative Ausfall der angestellten Reaktionen — ich komme auf diese 1908 publizierten Versuche überhaupt nur deswegen zurück, um die Deduktion ungerechtfertigter Schlussfolgerungen zu verhindern — darf jedoch nicht als eine Widerlegung des Corpus luteum-Gesetzes angesprochen werden, da sich, wie wir jetzt wissen, gegen Sekrete überhaupt keine Antikörperproduktion erzielen lässt. „Die Hormone haben,“ wie Biedl in seiner „Inneren Sekretion“ schreibt, „mit den Antigenen die Wirkungen in minimen Mengen gemein, doch unterscheiden sie sich wesentlich durch das Fehlen der Inkubationszeit und vor allem dadurch, dass sie niemals zur Antikörperbildung Veranlassung geben“ (S. 12f.).

Nach alledem muss der von Biedl gebrauchte Ausdruck „Glandula lutea“ als durchaus zutreffend anerkannt werden (zitiert nach Fraenkel).

Auch Biedl, der in der ersten Aufgabe seines eben erwähnten Lehrbuchs noch zu einer Ablehnung des Gesetzes gekommen war, schreibt jetzt:

„Ich muss offen bekennen, dass heute die massgebende Rolle des gelben Körpers bei der Eiansiedlung ohne Einschränkung anerkannt werden muss“ (S. 333) und bezeichnet den Versuch von Ricker und Dahlmann, „die Auffassung zu begründen, dass die periodischen Schwankungen in den Funktionen des weiblichen Organismus in erster Reihe vom Nervensystem abhängen“ als „durchaus hypothetische Auffassung“ und als Rückkehr zu der älteren, mit Recht verlassenen Lehre der ausschliesslich nervösen Organkorrelation“ (S. 239f.).

Ebenso gelangt Seitz (100) in seinem Referat über „die Störungen der inneren Sekretion in ihren Beziehungen zu Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett“ auf dem Hallenser Gynäkologen-

kongress zu einer allerdings etwas vorsichtig formulierten Annahme der Fraenkel'schen Lehre:

„Nach den neueren Forschungen ist es wahrscheinlich, dass es das innere Sekret des Corpus luteum ist, das die Menstruation auslöst. Auch spricht vieles dafür, dass das Corpus luteum eine weitere Eireifung verhindert. — Die Funktion des Corpus luteum ist nach dem Tierexperiment für die Ansiedlung und feste Einnistung des Eies sehr wichtig; ob sie absolut notwendig ist, kann für den Menschen bezweifelt werden“ (S. 420).

IV. Die Bedeutung der Menstruation.

Die harmonische Kongruenz der experimentellen und klinischen Resultate Fraenkel's und der histologischen Arbeiten der Wiener Autoren beweist, wie wir gesehen hatten, dass das Corpus luteum die prägraviden Alterationen des Endometriums bedingt, und ich hatte es als logische Folge dieser Tatsache bezeichnet, dass stets das Ovulum der zuerst ausbleibenden Periode imprägniert wird und dass die Nidation nie nach Abklingen der Menses, sondern stets kurz vor dem Termin der ersten ausfallenden Menstruation stattfindet. Eine weitere notwendige Konsequenz ist die Reduzierung der Schwangerschaftsdauer um 19 Tage.

Diesem Gedanken hatte schon vor vierzig Jahren zuerst Löwenhardt (101) Ausdruck verliehen; mit Recht weist er darauf hin, dass das Endometrium — wenn die alte Theorie von der Einnistung des Eichens post menses richtig wäre — nachdem es sich eben umsonst zur Decidua (praemenstrualis) umgebildet, gleich nach abgelaufener Blutung schon wieder neue Empfangsvorbereitungen treffen müsste! (S. 488).

Ganz eindeutig sprechen auch in diesem Sinne die in jedem einschlägigen Lehrbuch besprochenen Beobachtungen von Eintritt der Schwangerschaft bei jungen Mädchen in südlichen Ländern vor der Menarche, bei stillenden Frauen vor der Rückkehr der Regel nach dem Wochenbett und bei Matronen im Klimakterium. Besonders beweiskräftig ist auch folgender von Strassmann beobachteter Fall:

„45jährige Berlinerin, gesund und kräftig, vom 16. bis 18. Jahr menstruiert. Im 18. Jahr die erste Geburt. Vom 18. bis 39. Jahr keine Menstruation. In dieser Zeit 17 ausgetragene Schwangerschaften, darunter dreimal Zwillinge, immer Knabe und Mädchen; ausserdem ein Dreimonatsabort. Sie nährte 19 Kinder. Vom 39. Jahre ab nur noch einmal im Jahr achttägige Menstruation, keine Konzeptionen mehr“ (S. 110).

Völlig aus der Luft gegriffen und einer Widerlegung nicht bedürftig ist daher die Definition der Menstruation durch Rohleder: „Sie ist eine unerlässliche Bedingung für die Zeugungstätigkeit nicht bloss beim Menschen, sondern, wie wir jetzt wissen, auch für das höher organisierte gesamte Tierreich. Ohne die Menstruation und die vorausgehende Ovulation wäre keine Vereinigung der Keimzellen beiderlei Geschlechts, d. h. Zeugung denkbar“ (S. 83).

Die Menstruation ist also nicht, wie Pflüger vermutete, als „ein Inokulationsschnitt der Natur zur Aufimpfung des befruchteten Eies auf den mütterlichen Organismus“ aufzufassen, sondern zeigt im Gegenteil den Zerfall des bereiteten Nestes an. Bei Strassmann finde ich die Angabe, dass es Völkerschaften gibt, die — unbewusst die äusserste Konsequenz aus dieser Auffassung ziehend — in der Menstruation gewissermassen einen Kindsmord erblicken, weil sie ihnen das Zeichen der Nichtbefruchtung ist (S. 108 f.).

Das oft gebrauchte elegante Schlagwort Burdach's, dessen Priorität zu Unrecht teils Sigismund (102), teils Simpson (103) zugeschrieben wird — wir verdanken diese Feststellung Rohleder —, die Menses seien als der Abort eines nicht befruchteten oder nicht haftenden Eies zu erklären, kann jedoch nicht als zutreffend gelten. Die Menstruation hat vielmehr mit dem Eintritt eines (unbefruchteten) Eichens in den Uterus nichts zu tun, denn auch bei unwegsamen Eileitern, z. B. bei Hydro- oder Pyosalpingen; „ja bei fehlenden Tuben menstruiert das Weib in unveränderter Weise“ (Strassmann S. 129). Sie ist der Indikator frustraner Ovulation. „A woman menstruates because she does not conceive“ (Power). Ob man mit Chazan (104) von einem Abort der Decidua menstrualis sprechen kann, lasse ich dahingestellt. In der menstruellen Blutung haben wir nicht eine eigentliche sexuelle Funktion, sondern nach Fraenkel nur eine Art Kreislaufentlastung zwar nicht des ganzen Organismus, wohl aber des hyperämischen Uterus zu sehen. Es ist vielleicht das Nährblut für das Ei, das beim Abbau des Nestes abfließt.

VI. Schluss.

Kehren wir nun zum Schluss, wieder an den Anfang anknüpfend, zum Ausgangspunkt unserer Erörterungen, zur Frage nach dem geeignetsten Zeitpunkt für die künstliche Befruchtung zurück. Ich hatte in der Einleitung den 18. Tag nach Beginn der Menses bei vierwöchentlichem, und den 11. Tag bei dreiwöchent-

lichem Menstruationszyklus oder mit anderen Worten den 10. Tag vor dem Eintreten der zu erwartenden Blutung als am aussichtsvollsten bezeichnet.

Dieser, wie ich gezeigt zu haben glaube, gut begründeten Annahme scheint jedoch die Statistik zu widersprechen. Hasler(105) stellte nämlich 28 Beobachtungen von Gravidität nach einem einzigen oder einem einzelnen bestimmten Koitus zusammen und kommt unter Mitberücksichtigung von 147 Fällen Ahlfeld's zu dem Ergebnis, dass in 86 pCt. dieser Fälle die Konzeption innerhalb der ersten zehn Tage nach Beendigung der Menses stattgefunden haben müsse (S. 53). (Diese Angabe ist vom Autor nicht ganz präzise gefasst, denn es handelt sich nicht eigentlich um die erste Dekade nach Ablauf der Blutung, sondern um den letzten Tag der Periode, der merkwürdigerweise mit 42 Konzeptionen an der Spitze steht, und die anschließenden ersten neun Tage des Intervalls.) Immerhin ist sie in dieser Form in das Handbuch der Physiologie von Hermann — das Kapitel über die Zeugung ist hier von Hensen bearbeitet — und von dort in geburtshilfliche Lehrbücher übergegangen und figuriert dort als Beweis für die „merkwürdige Steigerung der Empfängnisfähigkeit des Weibes kurz nach der Menstruation.“

Diesen Schluss zu ziehen ist meines Erachtens aber nicht statthaft, denn logischerweise lässt sich aus Hasler's Tabelle nichts weiter entnehmen, als dass — der Koitus in der angegebenen Zeit häufiger ausgeübt wird, als in der zweiten Hälfte des Intervalls! Vielleicht werden durch die uterine Blutung die Gedanken auch virgineller Individuen mehr auf die Sexualsphäre gelenkt und die Mädchen dadurch eher geneigt, „den Liebhaber zuzulassen“. Ich kann es jedoch nicht als meine Aufgabe ansehen, nach Wahrscheinlichkeitsgründen für die Erklärung dieser Erscheinung zu suchen; ich glaube jedenfalls zur Ablehnung dieser statistischen Beweisführung berechtigt zu sein. Gegen ihre Gültigkeit spricht auch die bei den bekanntlich fruchtbaren jüdischen Frauen durch Gesetz vorgeschriebene Enthaltensamkeit während der ganzen acht Tage nach Aufhören der monatlichen Reinigung (Löwenhardt S. 486).

Wohl zu berücksichtigen ist bei der Terminberechnung aber die Tatsache, dass sich der Ablauf der weiblichen Sexualprozesse, wie schon bemerkt, nicht mit mathematischer Genauigkeit vollzieht, und es muss ausdrücklich hervorgehoben werden, dass das

psychische Trauma der mit der Trennung von den Angehörigen verbundenen Aufnahme in die Klinik, die Furcht vor der Operation und die plötzliche Aenderung der Lebensweise einerseits, und das physische Trauma der eventuell wiederholten äusseren und inneren Untersuchung andererseits, bei sensitiven Frauen Störungen im normalen Ablauf der Sexualfunktionen im accelerierenden, vielleicht auch im retardierenden Sinne auszulösen vermögen — ganz abgesehen davon, dass durch bruske Palpation ohne Frage auch ein künstlicher Follikelsprung erzeugt werden kann. Es ergibt sich hieraus eine Fehlerquelle, die bei unserem zur wissenschaftlichen Verwertung gelangenden Material wohl in Betracht zu ziehen sein dürfte.

Uebrigens erscheint mir die Annahme Fraenkel's, dass trotz zeitlicher Schwankungen im Eintritt des Bläschensprungs die zugehörige uterine „Funktion“ sich unbeirrt zum erwarteten Termin einstellt, unbewiesen. Ich möchte vielmehr glauben, dass einer verfrühten Ovulation auch eine vorzeitige Menstruation entspricht, da das Corpus luteum sich vermutlich doch bei regulärer — vierwöchentlicher — Eireifung genau so schnell zur Sekretproduktion anschickt, wie bei einem verfrühten Follikelsprung.

„Und ebenso wie z. B. bei den Kaninchen unter dem Einfluss der Kopulation die Sprengung des reifen Follikels zustande kommt, so scheint auch beim menschlichen Weib die Annahme diskutabel, dass die sexuelle Annäherung der Geschlechter — nicht der Geschlechtsakt — die Eier zur Reife bringt oder ihre Reife beschleunigt, und zwar nicht nur bei im Geschlechtsverkehr lebenden Frauen, sondern auch bei zum Teil unbewusst unter sexuellen Eindrücken stehenden Virgines, und dass auf diese Weise Abweichungen von der Norm eintreten“ [Fraenkel(19), S. 734 und 749].

Berücksichtigung verdienen schliesslich auch noch die zyklischen Schwankungen im Durchmesser der Uteruslichtung. Strassmann hat entschieden Recht, wenn er schreibt: „Die Uterushöhle ist nach der Menstruation grade so wie nach der Ausstossung eines Eies etwas weiter geworden. Man kann daher leicht sondieren (Herrmann). Vor der Menstruation ist die Höhle enger, die Sondierung bei Nulliparen entschieden schwieriger und die Schleimhaut leichter verletzlich“ (S. 105). Nicht zustimmen kann ich dagegen dem genannten Autor, wenn er (S. 133) weiter schreibt: „Am leichtesten dürfte das Vordringen der Spermien nach beendeter Menstruation sein, wenn das Uteruskavum weit, die Schleimhaut niedrig ist; minder günstig ist die

Prämenstrualzeit, wo die Schleimhautwülste aneinander gedrängt sind und sich berühren“. Vielmehr möchte ich annehmen, dass das so schlanke und schmale Spermatozoon — seine Breite beträgt allerhöchstens 4μ — „in seinem dunklen Drange des rechten Wegs sich wohl bewusst“, durch die im Prämenstruum engere Höhle ebenso energisch vorwärts eilt, wie durch das postmenstruelle weitere Cavum. Mag die Einführung der Sonde im Stadium der desidualen Reaktion schwieriger sein — der winzige Samenfaden kann unmöglich durch die Scheimhautschwellung aufgehalten werden. Ich meine vielmehr: Je enger der Weg, desto geringer die Möglichkeit seitlicher Abweichungen, desto sicherer und schneller die Vorwärtsbewegung. Die Annahme einer besonderen Biegung des Postmenstruums für die physiologische oder künstliche Befruchtung muss also als hinfällig bezeichnet werden; als günstigster Termin erscheint mir vielmehr — wie eingangs begründet — der zehnte Tag vor dem berechneten Eintritt der Menses.

Zusammenfassung.

Zwischen Ovulation und Menstruation besteht ein festes Abhängigkeitsverhältnis, und zwar geht der Follikelsprung der Blutung durchschnittlich 9 Tage voraus. Während das Ei die Tube durchwandert, erfolgt die Umbildung der Membrana granulosa des Follikels zum Corpus luteum, dessen epitheliale Natur durch die vergleichende Entwicklungsgeschichte, durch das Auffinden von Kolloid innerhalb der Luteinzellen und den Nachweis direkter Uebergänge erwiesen ist.

Das frische Corpus luteum gibt keine Fettreaktion; erst nach Beginn seiner Rückbildung gelingt der Fettnachweis. Das Corpus luteum graviditatis gibt während der ganzen Dauer der Schwangerschaft so gut wie keine Fettfärbung. Das Corpus albicans entsteht durch Zugrundegehen der verfetteten Luteinzellen allein durch hyaline Entartung des bindegewebigen Retikulums. Eine histologische Differentialdiagnose des Corpus luteum graviditatis wird durch den Nachweis von Kolloidtropfen und Kalkkonzrementen bei negativem Ausfall der Fettreaktion ermöglicht.

Der gelbe Körper ist eine periodisch sich bildende Drüse mit innerer Sekretion; sie veranlasst die zyklische Umbildung des Endometriums zur Dezidua — das Ei ist hierzu nicht nötig — und ermöglicht so die Implantation des Ovulums; sie bewirkt — als trophisches Zentrum für den Uterus — ganz allgemein den in den

Generationsjahren erhöhten Turgor des Organs und protegiert so die junge Schwangerschaft; sie verhindert eine neue Eireifung während ihrer Funktionsdauer. Die sogenannte Laktationsatrophie des Uterus ist keine reflektorische Trophoneurose, sondern nur die Folge der fehlenden Corpus luteum-Neubildung.

Der Nachweis eines inneren Sekrets des Corpus luteum im Reagensglasversuch durch die Komplementbindungsmethode misslingt, da Hormone niemals zur Antikörperbildung Veranlassung geben. Versuche, ein Sekret des gelben Körpers durch vitale Färbung nachzuweisen, haben noch zu keinem Ergebnis geführt.

Die Schwangerschaftstoxikosen entstehen möglicherweise durch eine Unterfunktion des Organs.

Die Menstruation stellt — ein Indikator frustraner Ovulation — nur eine Entlastung des hyperämischen Uterus vor; für das Zustandekommen der Konzeption hat sie keine Bedeutung. Im Menstrualblut ist vielleicht die Nährflüssigkeit für das Ei, die beim Abbau des Nestes abfließt, zu sehen. Brunst und Menstruation sind entwicklungsgeschichtlich und physiologisch prinzipiell verschiedene Erscheinungen.

Als geeignetster Termin für die natürliche wie die künstliche Befruchtung ergibt sich der 10. Tag vor dem berechneten Eintritt der neuen Periode.

Zur Implantation gelangt stets das Ovulum der zuerst ausbleibenden Regel; eine postmenstruelle Einbettung gibt es nicht. Die Schwangerschaftsdauer ist daher um 19 Tage zu reduzieren.

Der zeitliche Verlauf der sich in den inneren Genitalien abspielenden Vorgänge lässt sich durch folgendes Schema veranschaulichen:

1. Januar Menstruationsbeginn.
19. „ Termin für künstliche Befruchtung.
20. „ Ovulation.
20. bis 27. oder 28. Januar Einwanderung und Ausbildung des Corpus luteum.
22. Januar Beginn der Funktion des Corpus luteum und des Praemenstruums.
27. bis 29. Januar Implantation.
29. Januar Beginn der Menstruation und der Rückbildung des gelben Körpers.

40. G. Leopold, Studien über die Uterusschleimhaut während Menstruation, Schwangerschaft und Wochenbett. I. Die Uterusschleimhaut und die Menstruation. Dieses Arch. 1877. Bd. 11. S. 110 ff.
41. G. Leopold, Untersuchungen über Menstruation und Ovulation. Dieses Arch. 1883. Bd. 21. S. 347 ff.
42. G. Leopold und Mironoff, Beitrag zur Lehre von der Menstruation und Ovulation. Dieses Arch. 1894. Bd. 45. S. 506 ff.
43. G. Leopold und Ravano, Neuer Beitrag zur Lehre von der Menstruation und Ovulation. Dieses Arch. 1907. Bd. 83. S. 566 ff.
44. Ricker und Dahlmann, Beiträge zur Physiologie des Weibes. Volkmanns klin. Vortr. Neue Folge. Nr. 645—647.
45. P. Ernst, Ueber Hyalin, insbesondere seine Beziehungen zum Kolloid. Virchow's Arch. 1892. Bd. 130. S. 377 ff.
46. O. Lubarsch, Die hyaline und amyloide Degeneration. Ergebn. d. allgemeinen Pathol. 1894. Bd. 1. 2. Teil. S. 200 ff.
47. Hans Rabl, Beitrag zur Histologie des Eierstocks des Menschen und der Säugetiere. Anat. Hefte. Erste Abt. 1899. Bd. 11. S. 111 ff.
48. L. Seitz, Die Föllikelatresie während der Schwangerschaft, insbesondere die Hypertrophie und Hyperplasie der Theca interna-Zellen (Thecaluteinzellen) und ihre Beziehungen zur Corpus luteum-Bildung. Dieses Arch. 1906. Bd. 77. S. 203 ff.
49. C. Pinto, Note istologiche sulle modificazioni delle ovaia in gravidanza. Annali di ostetr., ginecol. e pediatr. 1905. Bd. 27. Nr. 2.
- 50 und 51. John Willoughby Miller, Die Rückbildung des Corpus luteum. Sitz. d. Heidelberger med.-naturhist. Vereins vom 9. Nov. 1909. Münchener med. Wochenschr. 1910. S. 553 u. Dieses Arch. 1910. Bd. 91. S. 263 ff.
52. E. Kehrer, Diskussion zum Vortrag von Miller (50). Münchener med. Wochenschr. 1910. S. 553 f.
53. J. G. Clark, Ursprung, Wachstum und Ende des Corpus luteum nach Beobachtungen am Ovarium des Schweines und des Menschen. Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt. 1898. S. 95 ff.
54. Franz Cohn, Ueber das Corpus luteum und den atretischen Föllikel des Menschen und deren cystische Derivate. Dieses Arch. 1909. Bd. 87. S. 367 ff.
55. J. Wallart, Ueber die Ovarialveränderungen bei Blasenmole und bei normaler Schwangerschaft. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1904. Bd. 53. S. 36 ff.
56. J. Pfannenstiel, Die Erkrankungen des Eierstockes und des Nebeneierstockes. Veit's Handbuch der Gynäkologie. 2. Aufl. 1908. Wiesbaden, J. F. Bergmann. Bd. 4. Erste Hälfte.
57. Elisabeth Wolz, Untersuchungen zur Morphologie der interstitiellen Eierstocksdrüse des Menschen. Dieses Arch. 1912. Bd. 97. S. 131 ff.
58. Ottomar Völker, Ueber die Histogenesis corporis lutei beim Ziesel (Spermophilus cit.). Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt. 1905. S. 301 ff.
59. J. Wallart, Untersuchungen über das Corpus luteum und die interstitielle Eierstocksdrüse während der Schwangerschaft. Zeitschr. f. Gebutshr. u. Gyn. 1908. Bd. 63. S. 520 ff.
60. John Willoughby Miller, Ueber Corpus luteum-Bildung beim Menschen. Kritische Bemerkungen. Zentralbl. für Gyn. 1911. Bd. 35. S. 1089 ff.

61. Robert Meyer, Zur Corpus luteum-Bildung beim Menschen. Zentralbl. f. Gyn. 1911. Bd. 35. S. 1206 ff.
62. L. Seitz, Die Luteinzellenwucherung in atretischen Föllikeln — eine physiologische Erscheinung während der Schwangerschaft! Zentralbl. für Gyn. 1905. Bd. 29. S. 257 ff.
63. J. Wallart, Zur Frage der Ovarialveränderungen bei Blasenmole und bei normaler Schwangerschaft. Zentralbl. f. Gyn. 1905. Bd. 29. S. 385 ff.
64. L. Seitz, Zur Frage der Luteinzellenwucherung in atretischen Föllikeln während der Schwangerschaft. Zentralbl. f. Gyn. 1905. Bd. 29. S. 578 ff.
65. Leo Loeb, Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums. III. Die Erzeugung von Deziduen in dem Uterus des Kaninchens. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organ. 1909. Bd. 27. S. 89 ff.
66. Leo Loeb, Weitere Untersuchungen über die künstliche Erzeugung der mütterlichen Plazenta und über die Mechanik des sexuellen Zyklus des weiblichen Säugetierorganismus. Zentralbl. f. Physiol. 1911. Bd. 24. Nr. 6.
67. Leo Loeb, Ueber die Bedeutung des Corpus luteum. Zentralbl. f. Physiol. 1909. Bd. 23. S. 73 ff.
68. J. Wallart, Chemische Untersuchungen über den Luteingehalt des gelben Körpers während der Gravidität. Hegar's Beiträge. 1909. Bd. 14. S. 148 ff.
69. Franz Cohn, Corpus luteum-Cysten und Hyperemesis gravidarum. 85. Vers. deutscher Naturf. und Aerzte in Wien. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1913. Bd. 37. S. 1551.
70. J. L. Chirié, Corpus luteum und unstillbares Erbrechen. Gyn. Rundschau. 1912. Bd. 6. S. 707 ff.
71. R. Birnbaum, Ovarium und innere Sekretion. Zeitschr. f. allg. Physiol. 1908. Bd. 8. Referate. S. 25 ff.
72. Ravano, Ueber die Frage nach der Tätigkeit des Eierstockes. Dieses Arch. 1907. Bd. 83. S. 587 ff.
73. L. Seitz, Ueber Föllikelreifung und Ovulation in der Schwangerschaft. Zentralbl. f. Gyn. 1908. Bd. 32. S. 332 ff.
74. John Willoughby Miller, Corpus luteum und Schwangerschaft. — Das jüngste operativ erhaltene menschliche Ei. Berliner klin. Wochenschr. 1903. S. 865 ff.
75. Hubert Peters, Ein sehr junges menschliches Ei. Verh. der deutschen Ges. f. Gyn. Leipzig 1897. Bd. 7. S. 264 ff.
76. Hubert Peters, Ueber die Einbettung des menschlichen Eies und das früheste bisher bekannte menschliche Plazentationsstadium. Leipzig und Wien 1899. F. Deuticke.
77. M. Fetzer, Ueber ein sehr junges menschliches Ei. Verh. d. 82. Vers. deutscher Naturf. und Aerzte in Königsberg. 1910. 2. Teil. 2. Hälfte. S. 183 f.
78. M. Fetzer, Ueber ein durch Operation gewonnenes menschliches Ei, das in seiner Entwicklung etwa dem Peters'schen Ei entspricht. Verh. d. 24. Vers. d. deutschen anat. Gesellsch. II. Internat. Anatomenkongress in Brüssel 1910.
79. Hanns Kundrat u. G. J. Engelmann, Untersuchungen über die Uterusschleimhaut. Medizinische Jahrbücher, herausgegeben von der k. k. Gesellschaft der Aerzte, redigiert von Stricker. 1873. S. 135 ff.

80. Hergesell, Das zeitliche Verhalten der Ovulation zur Menstruation. Diss. Leipzig 1906.
81. Villemain, Le corps jaune considéré comme glande à sécrétion interne de l'ovaire. Paris. Octave Doin. 1908.
82. Karl Hegar, Studien zur Histogenese des Corpus luteum und seiner Rückbildungsprodukte. Dieses Arch. 1910. Bd. 91. S. 530ff.
83. Artur Biedl, Innere Sekretion. 2. Aufl. Urban u. Schwarzenberg, Berlin und Wien 1913.
84. W. Thorn, Beitrag zur Lehre von der Atrophia uteri. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1889. Bd. 16. S. 57ff.
85. Kurdinowski, Ueber die reflektorische Wechselbeziehung zwischen den Brustdrüsen und dem Uterus und über die wichtige Rolle der reflektorischen Einflüsse im allgemeinen, sowohl in der Physiologie als auch in der Pathologie des graviden und nicht graviden Uterus. Dieses Arch. 1907. Bd. 81. S. 340ff.
86. Foges, Beiträge zu den Beziehungen von Mamma und Genitalien. Wiener klin. Wochenschr. 1908. S. 137ff.
87. Pflüger, Ueber die Bedeutung und Ursache der Menstruation. Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium zu Bonn. Berlin 1865. Hirschwald.
88. Rein, Beitrag zur Lehre von der Innervation des Uterus. Pflüger's Arch. f. d. gesamte Physiol. 1880. Bd. 23. S. 68ff.
89. Fr. Goltz (und A. Freusberg), Ueber den Einfluss des Nervensystems auf die Vorgänge während der Schwangerschaft und des Gebäaraktes. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1874. Bd. 9. S. 552ff.
90. Fr. Goltz (und J. R. Ewald), Der Hund mit verkürztem Rückenmark. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1896. Bd. 63. S. 362ff.
91. Kruieger und Offergeld, Der Vorgang von Zeugung, Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett an der ausgeschalteten Gebärmutter. Experimentelle und klinische Beiträge zur Lehre des gesamten Generationsprozesses nach Durchtrennung des Rückenmarks. Dieses Arch. 1907. Bd. 83. S. 257ff.
92. Emil Knauer, Einige Versuche über Ovarientransplantation bei Kaninchen. (Vorläufige Mitteilung.) Zentralbl. f. Gyn. 1896. Bd. 20. S. 524.
93. Emil Knauer, Zur Ovarientransplantation (Geburt am normalen Ende der Schwangerschaft nach Ovarientransplantation beim Kaninchen). Zentralbl. f. Gyn. 1898. Bd. 22. S. 201ff.
94. Emil Knauer, Zu Dr. Arendt's „Demonstration und Bemerkungen zur Ovarientransplantation“ auf der 70. Versamml. deutscher Naturforscher und Aerzte zu Düsseldorf. Zentralbl. f. Gyn. 1898. Bd. 22. S. 1257ff.
95. Emil Knauer, Ueber Ovarientransplantation. Wiener klin. Wochenschr. 1899. S. 1219ff.
96. Emil Knauer, Die Ovarientransplantation. Experimentelle Studie. Dieses Arch. 1900. Bd. 60. S. 322ff.
97. Josef Halban, Ovarium und Menstruation. Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Gyn., Giessen 1901. Bd. 9. S. 619ff.
98. Franz Cohn, Zur Histologie und Histogenese des Corpus luteum und des interstitiellen Ovarialgewebes. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklung. 1903. Bd. 62. S. 745ff.

99. John Willoughby Miller, Ueber Komplementbindung bei Immunisierung mit Corpus luteum. Zentralbl. f. Bakt. usw. Originale. 1908. Bd. 46. S. 639ff.
100. L. Seitz, Die Störungen der inneren Sekretion in ihren Beziehungen zu Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Referat. Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Gyn. Halle 1913. Bd. 15. I. Teil. S. 213ff.
101. Paul Löwenhardt, Die Berechnung und die Dauer der Schwangerschaft. Dieses Arch. 1872. Bd. 3. S. 456ff.
102. R. Sigismund, Ideen über das Wesen der Menstruation. Berliner klin. Wochenschr. 1871. S. 624f.
103. Simpson, Address to the obstetr. Society of Dublin, 8. Dez. 1875. The Obstetr. Journ. of Great Brit. and Irel. Januar 1876.
104. Samuel Chazan, Die spezifischen Lebenserscheinungen im weiblichen Organismus. Volkmann's Sammlung klin. Vortr. Neue Folge. Nr. 269.
105. Max Hasler, Ueber die Dauer der Schwangerschaft. Dissert. Zürich. 1876.