Fällen auf einem Stauungsherd in der Gegend des Duodenums, sei es Divertikel, Taschenbildung (altes Ulkus), Geschwürsbildung, Geschwulstbildung u. dergl. Die Cholangitis ist aufsteigend und beschränkt sich auf den Choledochus; es handelt sich daher um Choledochitis bzw. Papillitis, wenn man auch Störungen seitens der Bauchspeicheldrüse findet. Die Fälle von m. I. leichten Grades durch Choledochitis auf der Grundlage eines Duodenalinfektes sind nicht selten. Wir haben in den letzten 3 Jahren klinisch 5 Fälle beobachtet.

Auf die Differentialdiagnose des m. I. gegenüber den hepatischen Ikterusformen einzugehen, erübrigt sich nach unseren Ausführungen, auch die Abgrenzung vom Stein- oder Geschwulstverschluß noch einmal gesondert zu besprechen, können wir uns ersparen, möchten jedoch nicht versäumen, auf die Schwierigkeit hinzuweisen, die dadurch entstehen kann, daß sich in rund 10 % der Geschwulstbildungen an den extrahepatischen Gallenwegen der Geschwutstendungen an den extranepausenen Ganenwegen Steinbildungen finden, so daß eine Steinanamnese nicht Ge-schwulstbildung ausschließt. Die größte differentialdiagnostische Schwierigkeit ergibt sich beim m. I. für die Fälle, bei denen man es mit einer Cholangitis zu tun hat. Der oft nur leichte, oft periodische Ikterus mit manchmal nur geringfügigen Beschwerden der Verdauung, Druck in der Lebergegend u. dergl., der geringfügige Befund an Leber und Milz, die geringen Ausfallserscheinungen der Verdauung erschweren die Diagnose sehr. Ohne Duoden alson dierung und röntgen ologische Untersuchung ist die Feststellung des Stauungsherdes im Duodenung und des Duodenalinfektes nicht möglich. Damit ist auch die Unterscheidung durchführbar, ob man es mit einer vom Duo-denalinfekt aszendierenden Choledochitis zu tun hat oder ob es sich um einen Ventilstein mit sekundärer Galleninfektion handelt. In letzterem Falle pflegt der Ikterus meist stärker ausgesprochen zu sein, der Wechsel in den Stuhlbefunden (s. o.) ein wesentliches Merkmal zu sein und die biliäre Zirrhose der Leber (harte Leber mit feinhöckeriger Oberfläche und im Leben unter starker Spannung stehend) nicht zu fehlen. Der Ikterus trägt in der Regel schon Verdincharakter.

Zur Diagnostik muß man, bei Anwendung der Duodenalsondierung, auch den cholagogen Stoß durch Magnesiumsulfateinspritzung in das Duodenum bzw. durch intravenöse Hypophysineinspritzung, ferner den choleretischen Stoß (durch Decholin) heranziehen. Vgl. hierzu die Diskussionsbeantwortung von uns zur Umfrage über die Indikation zur Operation bei Steinverschluß des Ductus choledochus⁴).

Über die Behandlung des m. I. kann man sich als innerer Arzt kurz fassen: Die mechanischen Verschlüsse durch Geschwülste gehören, sofern sie noch einem chirurgischen Eingriff zugänglich sind, dem Forum chirurgicum. Meist ist allerdings eine Geschwulstoperation mit dem Ziele der Entfernung der Geschwulst

⁴) Med. Klin. 1933, Nr. 51/52.

nicht durchführbar. Immerhin läßt sich für die Fälle von Verschluß $V_1,\ V_2$ und $V_3,$ sofern die Gallenblase gesund ist, eine die Lebensdauer des Kranken verlängernde Operation durchführen, das ist die Einnähung der Gallenblase in das Duodenum oder den Magen. Beide Palliativoperationen bringen den m. I. zum Rückgang, indem die Galle den Weg durch die Gallenblase in den Magen bzw. das Duodenum nimmt. Die Erfolge der Cholezysto-Duodenostomie und der Cholezystogastrostomie sind nach den Erfahrungen, die wir hier in Halle (Operation durch die Chirurg. Klinik) machen konnten, gleich gut. Zu sekundärer aszendierender Infektion der Gallenwege kommt es hierbei in der Regel nicht. Der Kranke verliert innerhalb kurzer Zeit wieder den Ikterus, sofern seine Nieren gut ausscheiden. Wir haben unter den so operierten Fällen eine Reihe von Pankreaskarzinomen, die ihre Neutralfettstühle auch nach der Gallenblasen-, Magen- bzw. Zwölffingerdarmfistel nicht verloren haben, wohl aber den Ikterus. Ein Fall von Karzinom an der Papilla Vateri mit Darmverschluß bot einen besonderen Befund. Nach der Gallenblasen-Magenfistel verschwanden auch die Neutralfettstühle. Der Bauchspeichel hat sich also mit der Galle zusammen durch die Gallenblase rückläufig in den Magen ergossen, und trotz dieses unphysiologischen Mechanismus hat das Vorhandensein von Bauchspeichel im Magen-Darmkanal die normale Ausnutzung der Nahrung bewirkt. Rönt-genologisch läßt sich dabei auch feststellen, daß auch Chymus durch die Gallenblase läuft. Trotz Bauchspeichel und trotz Chymus kommt es aber weder zur Infektion noch zur Schädigung der Leber und der Gallenwege.

Was die Frage des Verhaltens gegenüber dem eingeklemmten Choledochusstein anlangt, so stehen wir (vgl. die obener-wähnte Umfrage und unsere Diskussionsbemerkungen) auf dem Standpunkte, daß man möglichst innerhalb der ersten 4 Wochen operieren solle. Langes Abwarten verschlechtert die Lage der Leber, andererseits ist aber mit der Möglichkeit der cholangitischen Komplikation zu rechnen, da, wie wir oben auseinandergesetzt haben, auch der fest eingeklemmte Stein später zu einem Ventilverschluß führen dürfte. Kommt man an die Behandlung eines frisch eingeklemmten Steines heran, so wird man zum mindesten den Versuch machen, den Stein abzutreiben: man kann Spülungen des Duodenums mit 25 % Magnes. sulf. machen oder hohe Kaltwassereinläufe oder intravenöse Injektionen von 10% Decholin (10-20 ccm) oder 2 ccm Hypophysin. Wenn aber ein solcher Stoß nicht zum Ziele führt, beschränke man sich auf die Karlsbader Kur (Intensivkur mit täglich 2mal 2 Bechern Mühlbrunnen und heißen Breiumschlägen auf die Gallengegend). Ventilstein bedarf zur Operation der Hand eines geschickten Chirurgen. Die Behandlung des Duodenalinfektes mit aszen-Chirurgen. Die Behandlung des Duodenalinfektes mit aszendierender Cholangitis gelingt am besten durch Duodenalspülungen mit 25 % Magnesiumsulfat, die der Kranke erlernen muß. Eine

Karlsbader Kur schafft auch eine Besserung.

Abhandlungen

Aus der Frauenklinik der Deutschen Universität in Prag (Vorstand: Prof. Dr. Hermann Knaus)

Über die Periodizität genitaler Blutungen und ihre Ursachen

Von Hermann Knaus.

fferrn Prof. Dr. Anton Ghon (Prag) zum 70. Geburtstag gewidmet.

Unser Wissen von der Periodizität der genitalen Blutungen und ihren Ursachen ist von so allgemein-naturwissenschaftlichmedizinischer Bedeutung, daß sein in den letzten 100 Jahren erfolgter Aufbau chronologisch dargestellt zu werden verdient, ehe von den jüngsten Errungenschaften auf diesem Forschungsgebiete berichtet werden soll.

Die Physiologen K. F. Burdach (1835), C. G. Carus (1840) und R. Wagner (1843) erkannten noch nicht die kausale Beziehung zwischen der rhythmischen Ovarialfunktion und der Menstruation, sondern behaupteten, daß die Ovulation erst infolge des Begattungsaktes oder vielmehr des Reizes, den das Sperma auf den Eierstock ausübe, eintrete und der Gelbe Körper nichts anderes als junges Fleisch in einer frischen Wunde darstelle. Dieser alten Auffassung von der Unabhängigkeit der Menstruation von der Funktion der Eierstöcke traten nahezu zur selben Zeit

F. A. Pouchet (1842) und Th. L. W. Bischoff (1843) ent-gegen und erklärten die Menstruation für ein der Brunstblutung bei den Tieren analoges Phänomen, nachdem sie durch sehr bemerkenswerte, sorgfältige Beobachtungen bestimmte zeitliche Zusammenhänge zwischen Menstruation und Ovulation und deren Unabhängigkeit vom Reiz der Begattung oder des Spermas festgestellt hatten. So charakterisierte Lecat nach Pouchet mit Recht die Menstruation als eine "phlogose amoureuse". Den Gegnern dieser Auffassung wurde von den genannten Autoren vorgehalten, daß die Beziehungen zwischen Menstruation, Eireifung und Ovulation bei der Frau genau jenen bei der Hündin entsprächen; hier wie dort käme es zuerst zur Genitalblutung, gegen Ende derselben oder kurz hernach zur Reifung und zum Sprung des Graafschen Follikels und endlich erst nach Aufhören der Blutung zum Erwachen des Geschlechtstriebes, der sich von da ab noch steigerte. Als objektiver Beweis für die Richtigkeit dieser Ansicht wurde eine Beobachtung von Ecker angeführt, der bei einer am 12. Tage nach der Menstruation enthaupteten Frau einen mit frisch koaguliertem Blut gefüllten Graafschen Follikel gefunden Als besonderes Verdienst rechneten sich Pouchet und vor allem Bischoff den Nachweis des spontanen, durch den Begattungsakt unbeeinflußbaren Eintrittes der Ovulation an.

Die Ansicht von Pouchet und Bischoff blieb nicht unwidersprochen; so wurde sie 1845 durch J. Müller angegriffen, der den Vergleich der Brunstblutung bei den Tieren mit der menschlichen Menstruation rundweg ablehnte. Dieser Streit der Meinungen über die wahre Natur der Menstruationsblutung wurde erst von Le op old und seinen Schülern in eine erfolgversprechende Richtung geführt, indem sie das zeitliche Verhältnis zwischen Menstruation und Ovulation einerseits durch die Angaben über den letzten Menstruationstermin und andererseits durch den Befund, den sie an frisch exstirpierten Ovarien erhoben hatten, zu klären suchten. Auf Grund so ermittelter Untersuchungsergebnisse faßte Le opold (1883) sein Urteil über die menstruelle Blutung wie folgend zusammen: "Sie ist eine dem weiblichen Organismus eigentümliche Erscheinung, welche ihren Grund in den Eierstöcken, ihren äußeren Ausdruck im Uterus findet. Infolge ihrer Periodizität gehört sie in die Reihe rhythmischer Lebenserscheinungen, wie zum Beispiel Puls und Respiration, deren Rhythmus ätiologisch ebensowenig aufgeklärt ist wie der der vierwöchentlichen Blutung.

Nach alledem finden sich in dem zeitlichen Verhältnis der Ovulation zur Menstruation vorläufig noch verschiedene Varianten. Follikelberstung kommt zu jeder Zeit vor. Höchstwahrscheinlich aber erfolgt sie aus anatomischen Gründen vorwiegend während der Dauer und unter dem schwellenden Einfluß der

menstruellen Kongestion."

In einer späteren Arbeit (1907) fügte Leopold dem noch hinzu: "Die Ovulation folgt bisweilen einem eigenen periodischen Zyklus, bisweilen geschieht sie sprungweise; meistens jedoch fällt ihre Periodizität mit derjenigen der Menstruation zusammen."

Es war Ludwig Fraenkel vorbehalten, durch intraoperative Inspektion der Ovarien eine gesetzmäßige Aufeinanderfolge von Ovulation, Corpus-luteum-Bildung und Menstruation an Frauen mit vierwöchentlichem Zyklus festzustellen und damit entgegen den früheren Ansichten zu behaupten, daß die Ovulation der Menstruation stets vorangehe und daß die Degeneration des Corpus luteum den Eintritt der Menstruation bedinge. Und nach Hitschmanns und Adlers Entdeckung des zeitlich geregelten, ganz charakteristischen Aufbaues des Endometriums während des mensuellen Zyklus wurden endlich von R. Meyer, Ruge II, R. Schroeder u. a. die Ereignisse und Veränderungen, die sich im Laufe des mensuellen Zyklus am Ovarium und Endometrium abspielen, an einem großen, ausgewählten Untersuchungsmaterial klargelegt und damit das Wesen der Menstruationsblutung in dem uns heute geläufigen Sinne richtig erkannt. Diese Periode des Forschens nach der wahren Natur der menstruellen Blutung fand mit der folgenden, von R. Meyer geprägten Definition ihren Abschluß: "Ohne Ovulation kein Corpus luteum, ohne Corpus luteum keine Menstruation."

Diese von den deutschen Gynäkologen inaugurierte und heute noch einheitlich vertretene Auffassung vom Charakter der monatlichen Blutung beim menschlichen Weibe scheint sich nach der jüngsten Entwicklung dieser Frage in den angelsächsischen Ländern als zu starr und schematisch angewandt zu erweisen. Denn dort hat sich seit den ersten Beobachtungen von Heape (1894) in der Lehre von der monatlichen Blutung beim Affen eine Wandlung vollzogen, die gegen die deutsche Anschauung von der unbedingten Abhängigkeit der Regelblutung von einer ihr voran-gehenden Ovulation und Corpus-luteum-Bildung beim Menschen spricht. Heape fand nämlich an menstruierenden Affen, die er während eines Sommeraufenthaltes in Indien erlegt hatte, keine Corpora lutea in den Ovarien. Desgleichen stellte bald nach ihm van Herwerden an 87 geschlechtsreifen Java-Makaken zwei Typen von menstruierenden Weibchen fest, von denen die einen ein niedriges, drüsenarmes, also ruhendes Endometrium und kein Corpus luteum, die anderen ein geschwollenes, drüsenreiches Endometrium im Stadium der Sekretion und ein Corpus luteum im Ovarium hatten. Diese Differenzierung in ovulierende und nichtovulierende, jedoch periodisch blutende Affenweibchen schrieb die holländische Forscherin dem Einfluß der Jahreszeiten zu, da sie, ebenso wie Heape, an in den Sommermonaten getöteten Tieren weder einen reifenden Follikel noch ein Corpus luteum nachwei-sen konnte. So schien nur die Zeit vom September bis April für die Fortpflanzung reserviert zu sein und in den Sommermonaten eine physiologische Sterilität einzutreten, ohne daß es dadurch zu einer Unterbrechung der monatlichen Blutungen kam. Nach einer geraumen Zeit des Stillstandes dieser Forschungen, in der sich die deutsche Auffassung von den Ursachen der monatlichen Blutung bei den Primaten entwickelte und schließlich eine Vorrangstellung gewinnen konnte, nahm Corner im Jahre 1923 die von Heape

und van Herwerden eingeleiteten Untersuchungen wieder auf und wies an 6 von 11 menstruierenden Affen (Macacus rhesus), die 1—2 Jahre unter genauer Beobachtung über den Ablauf des menstruellen Zyklus gestanden hatten, periodisch eintretende Blutungen ohne vorangegangene Ovulation und Corpus-luteum-Bildung nach. Diese ganz einwandfreien Beobachtungen Corners wurden späterhin von E. Allen, Joachimovits, Hisaw, Zuckerman, Westman und vor allem von C. Hartman bestätigt, der an seiner wohlgepflegten Affenkolonie in Baltimore entweder durch operative Inspektion oder durch rektale Palpation der Ovarien das Ausbleiben der Ovulation bei unverändertem Fortgang der monatlichen Blutungen in den Sommermonaten, also genau so wie Heape und van Herwerden an den im tropischen Indien wild lebenden Affen, gefunden hatte. Gegen dieses gewichtige Tatsachenmaterial war die Ansicht von der wie Ursache und Wirkung bestehenden Bindung zwischen Ovulation, Corpus luteum und Menstruation nicht mehr zu halten und war ihr eine von E. Allen zuerst ausgesprochene Hypothese gegen-übergestellt worden, welche die monatliche Blutung als die Folgeerscheinung einer plötzlich versiegenden Follikelhormonproduktion erklärte. E. Allen, Wagener und Aberle verwiesen nämlich darauf, daß nach Entfernung von Follikel enthaltenden Ovarien oder auch schon nach operativer Eröffnung reifender Follikeln beim Affen stets eine Genitalblutung eintritt, bedingt durch den darauf erfolgenden Abfall des Follikelhormonspiegels im Blute. In derselben Weise wäre nach Hartman die intermenstruelle, durch die spontane Ovulation ausgelöste blutig tingierte Ausscheidung beim Affen zu erklären. Ferner stützte E. Allen seine neue Lehre von der Menstruation auf der Beobachtung von Blutungen bei kastrierten Affenweibchen nach einer sechstägigen Verabreichung von Follikelhormoninjektionen, die auch Hisaw eintreten sah, wenn er die tägliche Dosis von 40 Ratteneinheiten plötzlich auf 20 Ratteneinheiten herabgesetzt hatte. Diese Untersuchungen über die Blutung auslösende Wirkung des Follikelhormons wurden von Hartman, Firor und Geiling noch auf kindliche und auf hypophysektonierte Affen ausgedehnt und damit festgestellt, daß das Auftreten solcher Bluausgenennt und damit lesigestein, das das Aditateten solcher Intungen an die Gegenwart der Hypophyse oder eines wirksamen Extraktes aus derselben gebunden ist, woraus die genannten Autoren den Schluß zogen, daß die periodischen Genitalblutungen nicht durch das Follikelhormon, sondern durch ein spezielles Hormon des Hypophysenvorderlappens ausgelöst würden. Saiki überprüfte diese Untersuchungsergebnisse, bestätigte sie und fand aber außerdem, daß die Blutungen nach Aufhören der Behandlung mit Hypophysenvorderlappenextrakten nicht eintraten, wenn im unmittelbaren Anschluß daran Follikelhormon gegeben wurde, was seiner Ansicht nach auf den so unterbleibenden Sturz des Follikelhormonspiegels, der durch das gonadotrope Hormon des Hirnanhanges gehoben worden war, zurückgeführt werden müßte. Alle diese Tatsachen stützen mit zwingender Beweiskraft die von E. Alle n inaugurierte Lehre von der Menstruation, die beim Affen ohne Ovulation und Corpus luteum allein durch periodische Schwankungen in der Follikelhormonproduktion ausgelöst werden kann. Während E. Allen, C. Hart man und ihre Schüler einen wieder einseitig orientierten Standpunkt der deutschen Auffassung von der Menstruation gegenüberstellen, nimmt Corner in dieser Frage eine weise Mittelstellung ein, indem er zusammenfassend festhält, daß es beim Affen monatliche Blutungen ohne Ovulation und Corpus-luteum-Bildung gibt, daß aber, wenn es zur Ovulation kommt, diese in einem ganz bestimmten Zeitverhältnis zum Menstruationsbeginn steht, dem sie stets um 12-14 Tage vorangeht.

Bei der weitgehenden Übereinstimmung in der Anatomie und Physiologie der Geschlechtsorgane unter den Primaten ist es nach den Untersuchungsergebnissen, die von den amerikanischen Forschern am Affen gewonnen wurden, naheliegend, daran zu denken, daß es auch beim Menschen regelmäßige periodische Blutungen ohne Ovulation und Corpus-luteum-Bildung gibt, die von den sogschten Menstruationsblutungen bis heute nicht unterschieden werden konnten. So glaubt auch Novak, obwohl er dafür keinen Nachweis erbringen könne, daß der ovulationslose Typus des Menstruationszyklus häufiger bestehen dürfte, als wir heute noch annehmen, und zwar auch bei vollkommen normal scheinenden Frauen, genau so wie bei den genitalgesunden Affenweibchen. Prüft man nun im Sinne dieser Erwägungen die gynäkologische Literatur, so findet man da und dort Mitteilungen über Beobachtungen vom Ausbleiben der Ovulation und Corpus-luteum-Bildung bei regel-

mäßig menstruierenden Frauen. Schon Leopold und Ravan oberichten nach ihren an 24 Frauen angestellten Untersuchungen über den Zeitpunkt der Ovulation von 2 Fällen mit Menstruation ohne Ovulation. Desgleichen behauptet Schickelé, der die operativ gewonnenen Genitalorgane von 20 Frauen zwecks Bestimmung des Ovulationstermines angesehen hat, daß nach seinen Befunden ganz gewiß Menstruationen auch trotz Abwesenheit von Corpora lutea erfolgen können. Auch Tietze bejaht die Möglichkeit des Ablaufes ovulationsloser oder sog. monophasischer Zyklen beim Weibe, hält diese aber in analogiam mit Beobachtungen am Meerschweinchen für eine durch Follikelpersistenz verursachte, pathologische Erscheinung, da sie ihrem Zwecke, nämlich der Fortpflanzung, nicht entspreche.

Nach diesen an verschiedenen Primaten gewonnenen Beobachtungen, die ein vielleicht nicht allzu seltenes Vorkommen von ovulationslosen mensuellen Zyklen auch beim menschlichen Weibe sehr wahrscheinlich machen, ist es sehr reizvoll, dieser Frage nachzugehen und den erwünschten Nachweis mit Hilfe einer Untersuchungsmethode, die uns sicheren Aufschluß über die An- oder Abwesenheit eines Corpus luteum im lebenden menschlichen Körper gibt, an menstruierenden Frauen in dem einen oder anderen Sinne zu erbringen. Diese Methode ist die von mir seit dem Jahre 1928 angewandte und später verbesserte Registration der spontanen Bewegungen der menschlichen Gebärmutter in situ und die Prüfung ihrer Pituitrin-Empfindlichkeit, die, wie beim Kaninchen,

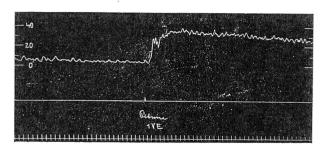


Bild 1. Pituin (Graz) (1 Voegtlin-Einheit) - Reaktion am 15. Tage 'Tag der Ovulation) ante menstruationem. Zeitmarke 20".

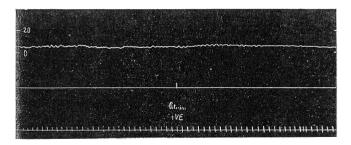


Bild 2. Ausbleiben der Pituin (Graz) (1 Voegtlin-Einheit) - Reaktion am 9. Tage ante menstruationem.

in Abwesenheit eines Corpus luteum positiv, in Gegenwart eines funktionstüchtigen Gelben Körpers negativ ausfällt. Die Bilder 1 und 2, gewonnen am 15. und 9. Tage ante menstruationem, geben für die Brauchbarkeit dieser Methode und die Eindeutigkeit ihrer Ergebnisse zum Nachweis des Gelben Körpers ein anschauliches Beispiel.

Mit der Methode allein war es aber noch nicht getan, denn es bedurfte zumindest noch einer geeigneten, und zwar genitalgesunden menstruierenden Frau, an der damit gezeigt werden sollte, ob auch beim Menschen ovulations- und gelbkörperlose Zyklen im fortpflanzungsfähigen Alter vorkommen. Durch Zufall bin ich gleich nach Aufnahme dieser Untersuchungen auf eine Frauensperson gestoßen, die sich hierfür bereitwilligst zur Verfügung stellte und folgende Anamnese auswies:

M. C., geb. 2. Februar 1913, mit 17 Jahren Menarche, aufangs unregelmäßig, seit dem 18. Lebensjahr regelmäßig vierwöchentlich (kalendermäßige Aufzeichnungen fehlen) menstruiert. 29. Juni 1932 Menstruation. 12. Juli 1932 (14. Tag des mensuellen Zyklus) einziger Koitus und Konzeption. 12. April 1933 in der Geburtshilflichen Klinik Graz Geburt eines 3000 g schweren, 50 cm langen Knaben. Schwanger-

schaftsdauer 273—274 Tage. Bis Mitte Juli laktierend im Mutterheim der Klinik. Hernach abgestillt. In Tabelle 1 sind alle weiteren, wichtigen Daten, wie Menstruations- und Untersuchungstermine, übersichtlich darrestellt.

Tabelle 1.

Menstrua tions - termine	Länge des mensuellen Zyklus																				
	2	۲,		6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30		12	34	36	38
29. 6. 1932		L			TI	11	T	N	\top	TT	TT	TT	TT	TT	TT	Ť	T	T	Ť	7	Ť
	Н	+	Н	+	H	+	Sc	hwc	inge	rsch	aft,	Gel	ourt	: 12	.4.	193	3	+	H	+	+
15.5.1935	П		T	Ť	11	\neg	Т	777	TT	TT	TT	17	HT	TT	TT	_	\vdash	+	+	+	1 2
21.6 •	П			7	11	H	77	\neg	+	\vdash	1	++	4-1	14	4	+-	1	ш	-		1 140
26.7. •			H	7	1	11	1	+	11		#	11	++	11	1 8	25	Н	+	1	-	+
23.8.			7	T	11	11	\top	11	11	11	-	11	TT	++	+1	-	H	+	++	╁	+
	T		T	Т	П		\top				11		11	11	\forall	\top		+		-	+

X . Kohabitation, + . Versuch, B . Eintriti der Menstruation

Aus Tabelle 1 ersehen wir zunächst, daß die drei ersten mensuellen Zyklen, offenbar unter dem Einfluß der Laktation, eine Tendenz zur Verlängerung zeigen und zwischen 28—37 Tagen schwanken. Weiter entnehmen wir daraus, daß in diesem Zeitraume an verschiedenen Tagen der einzelnen Zyklen 9 Prüfungen der Pituitrin-Empfindlichkeit der Gebärmutter gemacht wurden, die, und das ist das Bemerkenswerte, ein einheitliches Resultat ergeben haben: An allen diesen 9 Untersuchungstagen hat die Gebärmutter auf die intravenöse Injektion einer Voegtlin-Einheit von Pituin (Graz) positiv reagiert, wofür die Bilder 3—5 als

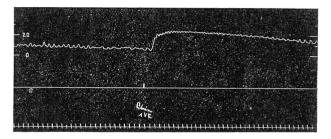


Bild 3. Pituin (Graz) (1 Voegtlin-Einheit)-Reaktion am 8. Tage ante menstruationem.

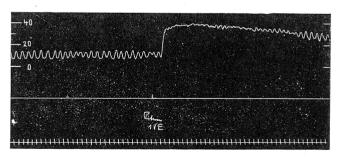


Bild 4. Pituin (Graz) (1 Voegtlin-Einheit)-Reaktion am 2. Tage ante menstruationem.

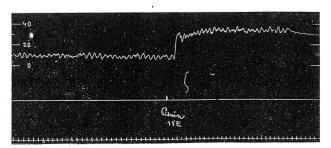


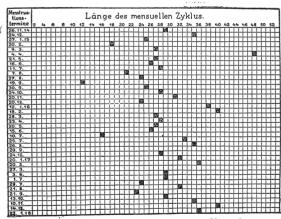
Bild 5. Pituin (Graz) (1 Voegtlin-Einheit)-Reaktion am 9. Tage ante menstruationem.

objektive Belege dienen sollen. Es ist hier im Verhalten des Uterus gegenüber dem Hypophysenhinterlappenextrakt zwischen Ante- und Postmenstruum nicht der geringste Unterschied zu beobachten gewesen, was die Entwicklung eines Corpus luteum mit den üblichen Funktionsqualitäten in drei aufeinanderfolgenden Zyklen mit Sicherheit ausschließt. Aus die sen einwandfreien Beobachtungen erhellt, daß es nicht nur beim Affen, sondern auch beim Menschen monatliche Blutungen ohne vorangehende Ovulation und Gelbkörperbildung gibt.

Die damit erwiesene und durchaus verständliche Übereinstimmung in den Genitalfunktionen zwischen Menschen und Affen klärt so manches in der Frage der Auslösung von periodischen Blutungen, das wir bisher ohne Ovulation und Corpus luteum nicht zu deuten vermocht oder für pathologisch gehalten haben. Wir sind aber meiner Ansicht nach nicht berechtigt, solche Blutungen rundweg für pathologisch zu erklären, da sie beim Menschen, genau so wie beim Affen, Jahre hindurch vorzukommen scheinen, ohne daß wir ihren anderen Charakter bisher erkannt haben. Corner und Hartman haben nämlich darauf aufmerksam gemacht, daß die jugendlichen Affen in der Regel ohne Ovulation und Gelbkörperbildung menstruieren, bis sie in das eigentliche fortpflanzungsfähige Alter treten, in dem sie erst eine volle Ovarialtätigkeit mit Follikelsprung usw. entfalten. So hat Hartman bei 15 Affen (Macacus rhesus) die erste Menstruation bei einem Körpergewicht von durchschnittlich 3350 g beobachtet, hernach sehr unregelmäßige Zyklen folgen und trotz häufiger Kohabitationen erst nach etwa einem Jahre bei einem Körpergewicht von durchschnittlich 5000 g Konzeption eintreten sehen. Nach diesen übereinstimmenden Mitteilungen über Beobachtungen im Adoleszentenalter des weiblichen Affen bedarf es dringend eines Vergleiches mit dem Ablauf des mensuellen Zyklus und der Konzeptionsfähigkeit des menschlichen Weibes in den ersten Jahren nach der Menarche. Was den Charakter der monatlichen Blutungen bei Mädchen in den Pubertätsjahren anlangt, liegen bereits ausgezeichnete Untersuchungen von Engle und Shelesnyak an 100 Institutsmädchen vor, die ergeben haben, daß die Mädchen in den ersten Jahren nach der Menarche ebenso unregelmäßig menstruieren wie die jugendlichen Affen. Auch ich verfüge über Beobachtungen, welche die Untersuchungsergebnisse der beiden amerikanischen Autoren voll bestätigen.

Die Menstruationsdaten, die meinen Schlußfolgerungen zugrunde liegen, stammen von einer Frau, die seit dem Eintritt der ersten Genitalblutung alle Menstruationstermine kalendermäßig festgehalten und damit ein außerordentlich wertvolles Beobachtungsmaterial geschaffen hat. Diese Frau hat am 26. Nov. 1914 als 13½ jähriges Mädchen ihre erste Blutung bekommen und in den darauffolgenden 3 Jahren, wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, sehr unregelmäßig geblutet.

Tabelle 2.

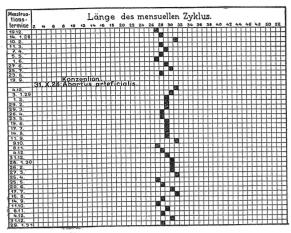


Vergleicht man damit Tabelle 3, d. i. den Ablauf des mensuellen Zyklus bei der um 10 Jahre älter gewordenen Frau, so springen die nun stets gleichbleibenden Grenzen von 26—30 Tagen, innerhalb deren die Länge des Zyklus schwankt, in die Augen. Damit erscheint die erste Frage im Sinne völliger Übereinstim-

B - Eintritt der Menstruation.

mung der Genitalfunktionen zwischen Menschen und Affen erledigt. Was die zweite Frage, d. i. die Konzeptionsfähigkeit des Mädchens in den Pubertätsjahren betrifft, stehen uns zu deren Beantwortung hochinteressante Beobachtungen über die Fruchtbarkeit der eingeborenen Mädchen in den Tropen zur Verfügung. So berichtet Katherine Mayo in ihrer "Mutter Indien", daß die Indierin, die gewöhnlich mit dem Eintritt der Pubertät heiratet, trotz häufiger Kohabitationen zumeist erst 3 Jahre später

Tabelle 3



B - Eintritt der Menstruation

Mutter wird. Der französische Gynäkologe Mondière, Studium der Fortpflanzungseigentümlichkeiten der 7.11m geborenen mehrere Jahre in Cochin-China zugebracht hat, teilt mit, daß die Annamitenmädchen, trotzdem sie durchschnittlich mit 16% Jahren zu menstruieren beginnen und so früh heiraten, erst mit 20½ Jahren Kinder zur Welt bringen. Die Trobiand-Insulaner, so schreibt Malinowsky in seinem "Geschlechtsleben der Wilden", glauben heute noch, daß der Geschlechtsverkehr mit der Fortpflanzung gar nichts zu tun habe, weil die Mädchen trotz intensivster geschlechtlicher Betätigung von der frühesten Jugend an steril bleiben und erst 3-4 Jahre nach dem Eintritt der ersten Menstruation konzipieren. Auf Grund dieser wichtigen Tatsachen unterscheiden die genannten Autoren streng zwischen Pubertät und Geschlechtsreife des Weibes, die 3-4 Jahre auseinanderliegen und daher nicht verwechselt werden dürfen. Henri Vignes hat in seinem hervorragenden Buche "Physiologie gynécologique et médecine des femmes" erneut auf diese notwen-dige Unterscheidung der beiden Begriffe hingewiesen, die schließlich C. Hartman mit der Erklärung begründet, daß die erste Menstruation nur den Beginn einer Reihe von Ereignissen_aufzeigt, die in 3-4 Jahren zur Ovulation und damit erst zur Kon-Nach diesen Unterlagen zeptionsfähigkeit des Weibes führen. und Ausführungen kann wohl kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß auch in bezug auf die Fortpflanzungsfähigkeit während der Adoleszentenjahre zwischen Menschen und Affen volle Übereinstimmung herrscht.

Steht es nun fest, daß auch beim menschlichen Weibe zwei Typen von manatlichen Blutungen mit und ohne Ovulation und Gelbkörperbildung vorkommen, die wir bisher mit dem Sammelnamen "Menstruation" bezeichnet haben, so interessiert uns noch eine genauere Analyse der Ursachen, die unter Erhaltung eines physiologischen Charakters, wie z. B. im Adoleszentenalter, Blutungen ohne Ovulation und Corpus-luteum-Bildung auszulösen vermögen. Diese Blutungen sind, wie E. Allen, Swezy, Evans, Coleu. a. in den letzten Jahren gezeigt haben, gekoppelt an den sog. follikulären Zyklus im Ovarium. Diese amerikanischen Autoren haben nämlich mit einem erdrückenden Beweismaterial, das sie an Ovarien vieler Säuger und des Menschen gesammelt haben, dargetan, daß die Waldeyersche Lehre von der Bildung sämtlicher Primärfollikel, etwa 70 000 beim Menschen, im Embryonalleben falsch ist, da alle diese Eianlagen kurz nach der Geburt wieder zugrunde gehen. Es kann daher von einer ganz vereinzelt dastehenden Lebensdauer bis zu 50 Jahren, wie sie Waldeyer für die Primordialfollikel angenommen hat, keine Rede sein, sondern gerade das Gegenteil trifft für sie zu. Denn im geschlechtsreifen Alter laufen im Ovarium ununterbrochen ovogenetische Wellen in einem artspezifischen Rhythmus ab, die mit der Neubildung von Pflügerschen Schläuchen und Primärfollikeln im An- oder Metoestrum beginnen und

sich in einer zweiten Phase der Auswahl und Reifung einer oder mehrerer Eianlagen bis zum sprungbereiten Graafschen Follikel fortsetzen, in der es unter dem Einfluß der Entwicklung der für die Fortpflanzung bestimmten Follikel zum Stillstand in der Abschnürung von weiteren Zellkomplexen aus dem Keimepithel und zur Degeneration aller übrigen gleichaltrigen Primärfollikel kommt. Mit dem Follikelsprung erlischt diese nach dem Keimepithel gerichtete Hemmung wieder, so daß sich während der Funktionsdauer des Corpus luteum, d. i. das Metoestrum, abermals neue Eianlagen vom Keimepithel abschnüren. Daraus folgt, daß die Primärfollikel sehr rasch der Atresie verfallen und daher keine außergewöhnlich lange, sondern mit den Elementen des Blutes die kürzeste Lebensdauer aller Zellen des Säugerorganismus haben. Dieser fortwährend laufende follikuläre Zyklus bedingt eine im gleichen Rhythmus schwankende Brunsthormonproduktion, die im Prooestrum, d. i. die Zeit der Reifung eines oder einzelner ausgewählter Follikel, ihr Maximum erreicht und hernach, gleichgültig, ob es zum Follikelsprung kommt oder nicht, plötzlich abfällt und nach den Untersuchungen von Frank, Goldberger und Siebke unmittelbarvor Eintritt der Menstruation auf ein Minimum sinkt. Und diese rasche Senkung des Follikelhormonspiegels im Blute, der während seines Hochstandes die Proliferation des Endometriums bedingt, führt, wenn es nicht im Anschluß daran unter dem Einfluß des jungen Corpus luteum zur Fortentwicklung der Mucosa uteri kommt, zur Abstoßung der proliferierten Gebärmutterschleimhaut und damit bei den Primaten zur Blutung. So liegt heute schon ein ge-schlossener Ring von Tatsachen vor, der uns das Zustandekom-men monatlicher Blutungen ohne Ovulation und Gelbkörperbildung in völlig befriedigender Weise erklärt. Daher ist Axel Westman durchaus beizustimmen, wenn er prinzipiell zwischen einer Corpus - luteum - Degenerationsblutung oder wirkl Menstruation und einer Follikel-Degenerationsblutung wirklichen oderPseudomenstruation unterscheidet. (Schluß folgt.)

Aus dem Hygienischen Institut der Universität Freiburg (Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. P. Uhlenhuth)

Beiträge zur Chemo- und Serotherapie der Weilschen Krankheit

Von P. Uhlenhuth und E. Zimmermann.

Es wird im allgemeinen angenommen, daß die Weilsche Krankheit fast ausschließlich im Anschluß an eine Badeinfektion in verunreinigten Gewässern mehr oder weniger epidemisch gehäuft auftritt. In den letzten Jahren konnte aber in Holland (Schüffner) und dann auch vor allem in Deutschland das häufigere Auftreten vereinzelter Fälle festgestellt werden. Es waren dies hauptsächlich die Beobachtungen von Kister, Schottmüller, Hegler und Knack für Hamburg und die Veröffentlichungen von Uhlenhuth und Zimmermann für Freiburg und einige andere deutsche Orte. Wenn die Weilsche Krankheit aber trotzdem unter normalen Verhältnissen eine verhältnismäßig seltene Krankheit für Deutschland bleiben wird, so dürfte sie in Anbetracht der Schwere des Krankheitsbildes und der beachtenswerten Letalität doch ein erhebliches Interesse für die ärztliche Praxis haben. Die Sterblichkeit war im Weltkriege bei der deutschen Armee mit etwa 7,4 % relativ gering (Uhlenhuth und Fromme), aber andere Epidemien hatten eine Sterblichkeit von 25 %, in Japan sogar von über 40%; von den Einzelfällen der letzten Jahre kamen in Holland 25% (Schüffner), in Freiburg und Umgebung 20% (Zimmermann) und in Hamburg etwa ebenso viele Fälle (Kister, Knack) ad exitum. Hierbei sind über 40 Jahre alte et, Knack) ad extum. Hieroei sind über 40 Jahre alte Patienten nach unserer Erfahrung in besonderem Maße gefährdet, und in Japan war die Krankheit bei über 60 Jahre alten Patienten fast immer tödlich. Die Frage nach einer wirksamen spezifischen Therapie, sei es eine Chemo- oder eine Serumtherapie, ist daher für den Arzt von größter praktischer Bedeutung Bedeutung.

Was-die Chemotherapie der Weilschen Krankheit betrifft, so hatten namentlich Uhlenhuth und seine Mitarbeiter im Tierexperiment zahlreiche Substanzen geprüft. Aus der Reihe dieser Präparate hob sich besonders die günstige Wirkung des Wismuts hervor (Uhlenhuth und Herrmann, 1927), andere Autoren machten ähnliche Beobachtungen

(Sazerac und Nakamura, 1927). Von Sazerac und Nakamura (1927) wurde dann ein zu 10 % in Öl suspendiertes Kalium-Natrium-Bismutyltartrat (Trépol) als besonders wirksam festgestellt, und unabhängig hiervon fanden Uhlenhuth und Seiffert (1928) die wasserlösliche Wismutverbindung des jodoxychinolinsulfosauren Natriums in Form des Bismuto-Yatren A der Behring-Werke im Tierexperiment als wirkungsvoll. Starben die Meerschweinchen bei einer perkutanen Infektion nach 10 bis 12 Tagen, so hatte das Präparat am 6. bis 7. Tag post inf. mit einem therapeutischen Index von 1/5-1/8 eine sehr gute Wirkung, während bei einer früheren Behandlung nach der Infektion die Wirkung des Bismogenols überlegen war. Diese zeitlich verschiedene Wirkung der Präparate hängt offen-bar mit der Tatsache zusammen, daß das ölsuspendierte Präparat Bismogenol infolge langsamerer Resorption in den Körpersäften eine protrahierte Wirkung hat, während das wasserlösliche Präparat Bismuto-Yatren A einen zwar zeitlich begrenzteren, aber stärkeren Einfluß hat, wenn der Krankheitsprozeß genügend weit vorgeschritten ist.

Wir haben diese chemotherapeutischen Arbeiten inzwischen in der Hoffnung weitergeführt, Wismutverbindungen mit noch besserem therapeutischen Index finden zu können. Zunächst wäre zu erwähnen, daß andere von uns geprüfte Verbindungen, u. a. die sonst so vielseitig wirksamen As-Sb-Präparate "386 B" und "283" (Uhlenhuth und Seiffert, Schmidt, Kikuth) der I. G. Farbenindustrie ohne Wirkung waren. Das von derselben Firma uns freundlichst zur Verfügung gestellte wasserlösliche Wismutpräparat "515" und ein weiteres wasserlösliches As-Bi-Präparat "446" hatten ebenfalls keinen Einfluß auf die Weilsche Krankheit des Meerschweinchens.

Einige weitere wasserlösliche Wismutpräparate zeig ten dann teilweise einen recht guten, in einem Falle erheblich über die Wirkung des Bismuto-Yatrens A hinausgehenden Heileffekt. Für die uns in entgegenkommender Weise überlassenen Präparate sind wir Herrn Prof. Giemsa (Hamburg), weiter Herrn Dr. Rothmann (Berlin) und der Firma Boehringer u. Söhne (Mannheim-Waldhof) zu Dank verpflichtet. Es handelt sich bei unseren Versuchen um folgende Präparate:

Bismuto-Yatren A: I. G. Farbenindustrie. Wäßrige Lösung des Bismutyl-Jodoxychinolinsulfosauren Natriums. 1% Bi in der Lösung. R 141: Dr. Rothmann, Berlin. Bismuto-dithiopyridinkarbonsaures Natrium. Rotgelbes Pulver mit etwa 40% Bi.
R 1220: Dr. Rothmann, Berlin. Dunkelrotes Pulver mit 22,5% Bi.
Natrol: Horta & Ganns. Giemsa. Dinatrium-monobismutyltartrat mit 12,5% Bi. Kein einheitlicher Körper; enthält Dinatrium-

tartrat im Überschuß.

Bi 5 (Pallicid): Giemsa und Weise. Natrium-tribismutyltartrat mit 71% Bi. Einheitliche Verbindung. Weißes Pulver, welches steri-

lisierbare Lösungen gibt.

Bi 7: Giemsa. Mononatrium-dibismutyltartrat mit 64 % Bi. Kein einheitlicher Körper.

Die Versuche wurden in großen Versuchsreihen durchgeführt; die genauen Protokolle werden an anderer Stelle gebracht werden. Bei subkutaner Anwendung 24 Stunden nach der i.p.-Infektion des Meerschweinchens hatten diese Präparate etwa folgende Toxizität und folgende Heilwirkung. Die Dosen sind jeweils auf 100 g Tier berechnet; die Virulenz des Weilstammes (Spirochaeta icterogenes) war derart, daß die Kontrolltiere meistens am 3.-4., selten erst am 5. Tag der Krankheit erlagen

nert eriagen.												
	Dosis letalis m	inima	Dosis curativa r	Thera- peutischer								
	mg Verbindung	mg Bi	mg Verbindung	mg Bi	Index							
Bismuto- Yatren A (1% Bi)	0,5—0,6 ccm Lösung	6	0,10—0,15 ccm Lösung	1,5	1:5 (—1:8)							
R 141 (40% Bi)	30-45*)	16	5—10	3	1:3—1:8							
R 1220 (22,5% Bi)	200—250	48	etwa 40—60	11	1:3-1:5							
Natrol (12,5% Bi)	40	5	15—20	2,3	1:2-1:3							
Bi 5 (71% Bi)	etwa 50*)	36	6—8	5	1:7							
Bi 7 (64% Bi)	etwa 80—100*)	58	etwa 8	5	1:10—1:12							

*) Tod mit starker subkutaner Infiltration und Nekrose.