Klinische Versuche mit Ovarialsubstanz.

Von Dr. Heinrich Offergeld in Frankfurt a. M.
(Sachsenhausen).

Nach den günstigen Erfahrungen mit den Schilddrüsen-tabletten, welche den nicht aufgespaltenen Eiweißkörper Thyroglobin enthalten, bei gewissen Erkrankungen, die mit Darniederliegen der Schilddrüsenfunktion in Zusammenhang stehen, und nachdem man die Einwirkung auf den Stoffwechsel kennen gelernt hatte, wandte man sich dem Studium und der Anwendungsweise der anderen „Drüsen mit innerer Sekretion“ zu. In dieser Zeit hat sich das Interesse der Physiologen und Aerzte in besonderem Maße der Physiologie der Ovarien hingegeben. Man hat herausgefunden, daß die „innere Sekretion“ der Ovarien im Leben des Weibes eine hervorragende Rolle spielt.

Wenden wir uns zuerst zu den physiologischen Beobachtungen, so scheinen die Ovarien neben ihrer Einwirkung auf das Genitalsystem den Salzstoffwechsel in gewissem Sinne zu beeinflussen und vor allen Dingen die Zusammensetzung des weiblichen Blutes zu fördern. Breuer und v. Seiller fanden, daß nach Kastration junger Hündinnen Hämoglobingehalt und Zahl der Erythrozyten vorübergehend absinken, sich jedoch nach einiger Zeit wieder zur ursprünglichen Höhe erheben. Es handelt sich also — ich folge hier den Ausführungen von Münzer — um eine vorübergehende Beeinflussung der Blutkonstitution durch die Kastration; das dem Ovarium zukommende Regulationsvermögen scheint späterhin von anderen Organen übernommen zu werden. Jedenfalls aber ist der Beweis geliefert, daß die weibliche Keimdrüse die Zusammensetzung des Blutes zu beeinflussen imstande ist. Diese Feststellung erscheint deswegen von besonderer Wichtigkeit, weil bereits vor längerer Zeit die Hypothese aufgestellt wurde (v. Noorden), daß der Chlorose eine gestörte Sekretion der Ovarien zugrunde liegt. Erst vor kurzem hat Morawitz seine Ansicht in scharfer Weise dahin präzisiert, daß die Anämie bei der Chlorose nicht das Kardinalsymptom, sondern nur eine der vielen anderen Erscheinungen sei, daß es sich also nicht um eine primäre Erkrankung des Blutes handelt; auch er hat auf die Möglichkeit eines ovariellen Ursprungs dieser Krankheit hingewiesen, und man wird sich dieser Anschauung um so weniger verschließen können, wenn man bedenkt, wie häufig gerade Störungen des Genitalapparates bei chlorotischen Individuen in den Vordergrund treten, Amenorrhoe, Dysmenorrhoe und Hypoplasie der Genitalien einerseits, andererseits bedenkliche Meno- und Metrorrhagien.

Der natürliche und künstliche Verlust der Ovarien äußert sich ferner in Beschwerden von seiten des vasomotorischen Nervensystems, Wallungen, fliegender Hitze, selbst psychischen Alterationen und in dem häufigen Fettansatz als Folge einer Herabsetzung der oxydativen Energie der Zellen. Ob und inwieweit eine Veränderung der Ovarialsekretion in der Schwangerschaft auftritt und inwiefern diese Abweichung von der Norm sich mit den bekannten Erscheinungen der Graviditätstoxikosen und allgemeinen Schwangerschaftsveränderungen in kausalen Zusammenhang bringen läßt, die Lösung dieser Fragen ruht noch im Zeitenschoß.

Die obengenannten, sicher auf Schädigung der Ovarialfunktion beruhenden Veränderungen bekämpft die Ovarialtherapie. Auch bei der Schilddrüsenbehandlung sehen wir eine ähnliche Einwirkung auf den Stoffwechsel; diese aber steigert ihn nicht nur da, wo er herabgesetzt war, sondern auch in jenen Fällen, wo er sich als normal erweist; bei der Ovarialsubstanz ist die Wirkung rein spezifisch im Sinne des Ersatzes einer verloren gegangenen Funktion.

Unter den Ovarialpräparaten, die gegen eine mangelhafte Funktion der Ovarien empfohlen werden, ist mit in erster Linie das Ovaraden (Knoll-Ludwigshafen a. Rh.) zu nennen,

das die Bestandteile der Ovarien in fast unveränderter Form enthält.

Das Präparat wird aus Ovarien von Schweinen hergestellt, und zwar wird nach sorgfältiger Entfettung der Extrakt der Ovarien mit der isolierten Drüsensubstanz im Vakuum eingedampft und mit Milchezucker so eingestellt, daß ein Teil Ovaraden zwei Teilen frischer Ovarien entspricht. Das Präparat ist völlig haltbar, es löst sich zum Teil in Wasser, das Sediment läßt sich unter dem Mikroskop als Drüsensubstanz der Ovarien erkennen.

Bei der Bedeutung der Ovarien für die Zusammensetzung des Blutes der Frau ist die Kombination des Ovaradens mit Triferrin, dem paranukleinsäuren Eisen, das seit langem eine ausgedehnte therapeutische Verwendung als Eisenpräparat gefunden hat, von hervorragendem Interesse. Im besonderen eignet sich dieses Mittel zur Behandlung der Chlorose und der sie begleitenden Erscheinungen von seiten der Genitalorgane; denn, wäre wirklich die Chlorose eine primäre Bluterkrankung, so ist nicht einzusehen, warum der Mann nicht ebenso oft chlorotisch wird wie die Frau. Wenn aber die Chlorose sich als eine spezifische Erkrankung des weiblichen Geschlechts charakterisiert, so muß man ihren Ursprung auch in der Individualität des Weibes suchen. Das individuelle Gepräge des weiblichen Geschlechtstypus finden wir aber nicht in einer besonderen Blutkonstitution, sondern vor allem in der Struktur des Genitalapparates, als dessen Hauptrepräsentanten wir das Ovarium anzusehen haben (Münzer). Tota mulier in ovariis: durch die Ergebnisse der Physiologie, Pathologie und Klinik verschafft diese Anschauung sich stets mehr Geltung.

In ausgedehnten Versuchen habe ich seit längerer Zeit die Wirkung des Ovarialhormones in Form des obengenannten Präparats teils pur, teils in der Kombination mit Triferrin erprobt.

Das Hauptkontingent stellte die Chlorose und Anämie der großstädtischen Mädchen dar, welche mit den mannigfaltigen genitalen Erscheinungen sich verbindet und diese Individuen unsere Hilfe nachsuchen läßt. Hierbei braucht es sich nicht um Störungen der Menstruation zu handeln, auch nicht um Fluor, sondern ganz unkontrollierbare Schmerzen, Obstipation, allgemeines Unbehagen und besonders die anämischen Allgemeinerscheinungen führen sie dem Zuge der Zeit folgend uns zu. Die genitale Untersuchung liefert vollständig normalen Befund, gelegentlich findet man eine besonders ausgesprochene Kleinheit von Uterus, Ovarien oder beiden, dagegen ist der Hb-Gehalt des Blutes ganz beträchtlich vermindert. Werte, die unter 40—30 % (Sahli) liegen, gehören keineswegs zu den Seltenheiten. Gerade hierbei habe ich in einigen Dutzend Fällen als alleiniges Medikament die Ovaradentriferrintabletten benutzt; die Erfolge sind mindestens gleich gute wie mit den gewöhnlichen Eisenpräparaten; besonders treten ihre bekannten unangenehmen Nebenerscheinungen überhaupt nicht oder jedenfalls nicht in dem Maße ein wie bei der reinen Eisendarreichung. Der Hb-Gehalt nimmt bei längerer Darreichung zu, die genitalen und Allgemeinbeschwerden bessern sich, um so mehr, je günstiger wir gleichzeitig die sozialen Verhältnisse und Lebensbedingungen zu gestalten vermögen; besteht Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe, so gelingt es meist, die Menstruation wieder regelmäßig zu gestalten, und damit steigt der Lebensmut und die Zuversicht der Kranken. Sehr nahe verwandt mit diesen Zuständen ist die plötzliche Suppressio menses bei Aenderung der Lebensweise (Verzug vom Land in die Stadt), Erkältungen und psychischen Traumen; das Ovaraden hat sich auch hierbei als ein ausgezeichnetes Heilmittel erwiesen, wenn man es nur längere Zeit nehmen läßt.

Bei den mit genitalen Störungen begleiteten sekundären Anämien benutzte ich die Organotherapie beiden Erschöpfungszuständen nach langandauernden endometrischen und Abortblutungen und bei der Laktationsatrophie. Es ist bekannt, wie leicht sich hierbei Amenorrhoe einzustellen pflegt, die wohl zum Teil mitbegründet ist in der Kleinheit der Keimdrüsen und dem Verlust ihrer Funktion. Hier vermag das Ovaraden, sowohl vorher einverleibt, die Atrophie zu hemmen, als auch, wenn sie eingetreten ist, durch Darbietung der formativen Reize des Ovariums den Uterus und die Ovarien ihrer Funktion wieder zuzuführen, was mir in etwa einem Dutzend der Fälle geglückt ist, wenn auch manchmal erst nach längerer Darreichung. Dabei kann gelegentlich der Tastbefund sich in

der Größe der Teile kaum ändern, und dennoch vermögen sie wieder ihre normale Funktion anzunehmen und auch nach Aussetzen der künstlichen Ovarialzufuhr beizubehalten. Ja, die Wirkung der Einverleibung von Ovarialsubstanz bei Amenorrhoe ist fast zu sagen so spezifisch, daß ihr ein differentialdiagnostischer Wert nicht abzusprechen ist; bleibt bei sonst annähernd normal menstruierenden Frauen plötzlich die Menstruation aus und kehrt sie bei Ovaradenzufuhr nicht sehr bald wieder, so liegt mit fast absoluter Sicherheit Gravidität vor, wofür ich mehrere Eigenbeobachtungen anführen könnte.

Interessant ist ferner die Tatsache, daß bei Sterilität infolge Infantismus und Aphasie ebenfalls in zwei Beobachtungen nach kurzer Darreichung Gravidität erfolgte, sodaß das Ovaraden jedenfalls mit zur Behebung dieser Zustände benutzt zu werden verdiente.

Die folgende Gruppe umfaßt die Bekämpfung jener Wälungen und Störungen des vasomotorischen Systems, denen man bei Darniederliegen der Ovarialtätigkeit begegnet. Die „fliegende Hitze“ ist die bekannteste Erscheinung, sie ist aber auch, wenn ich so sagen darf, das „Similium“, welches allemal die Ovarialdarreichung indiziert, gleichgültig nun, ob es sich um das normale oder antezipierte Klimakterium handelt, oder ob solche Insuffizienzerscheinungen auf der Höhe der Geschlechtstätigkeit einsetzen im Gefolge irgendwelcher anderer Störungen. Diese Klagen über Hitzegefühl mit nachfolgender Kälte werden von im allgemeinen normal menstruierenden Frauen gelegentlich geäußert, sie scheinen mit einer gewissen Vorliebe in den ersten Monaten einer Gravidität bei einzelnen Personen sich einzustellen. So wie das Chinin auf die Plasmodien spezifisch wirkt, so auch hier das Ovaraden; wir haben es hier in der Hand, sofort der Causa morbi zu begegnen; wohl aus diesem Grunde ist auch die Verabreichung der Ovarialsubstanz gerade bei den „Ausfallserscheinungen“ so bekannt und mit Recht beliebt; nur scheint gerade in der Gravidität hiervon noch sehr wenig Gebrauch gemacht zu werden im Gegensatz zur physiologischen oder antezipierten Klimax. Als Gabe genügt in den meisten Fällen eine Tablette morgens und abends, längere Zeit hindurch genommen, bei besonders ausgeprägten Ausfallserscheinungen gibt man die Gabe dreistündlich; jedoch rate ich mit dieser Menge in der Gravidität zur Vorsicht aus später einmal zu erörternden Gründen.

Nun käme als letzte Gruppe die Verwendung bei den Graviditätstoxikosen. Hierbei gerade sind wir noch auf ein spekulatives Handeln angewiesen, da die Unterlagen für ein exaktes Vorgehen auf diesem Gebiete uns fast gänzlich mangeln. Versucht habe ich das Ovaraden ohne Zusatz von Triferrin in mehreren Fällen von Ptyalismus und Hyperemesis gravidarum, teils mit, teils ohne vasomotorische Störungen, von dem Gedanken ausgehend, ob nicht doch eine Änderung oder gar ein völliges Darniederliegen der ovariellen Funktionen in der Gravidität mit als Ursache für diese Zustände anzusprechen sei. Wenn auch in dieser Gruppe sich mehrere Versager fanden, so waren doch in mehreren Fällen ganz auffallende Besserungen zu konstatieren, die sich in der Hauptsache auf eine Verminderung der Sekretion und Hebung des Allgemeinzustandes bezogen. Es kann natürlich keine Rede von einer allgemein günstigen Beeinflussung sein, wenn auch gelegentlich der Eindruck einer fast spezifischen Therapie erweckt wurde. In dieses Dunkel kann erst in Zukunft die experimentelle Forschung Licht bringen; immerhin ist schon jetzt ein Versuch hiermit angebracht, und wir werden zweifelsohne auf diesem noch kaum begangenen Wege weiterkommen.

Als **Ergebnis** dieser Versuche geht die Bedeutung der Ovarialdarreichung mit und ohne Eisenverbindung für den weiblichen Organismus hervor bei konstitutionellen und Blut-erkrankungen sowie gelegentlich in der Schwangerschaft.