Aus der Klinik Schauta in Wien.

Zur Physiologie und Pathologie der Ovarialfunktion.

Von

Dr. Ludwig Adler,

Assistent der Klinik.

Die Bedeutung der Keimdrüsen für den weiblichen Organismus, die durch eine Fülle von Beobachtungen festgestellt ist, erscheint durch die Forschungsergebnisse der letzten Jahre in einem neuen Lichte; wie die Wirkung des Ovarium sich nicht nur auf die Genitalien, sondern auf den Gesamtorganismus des Weibes erstreckt, so scheint manches darauf hinzuweisen, dass auch die Genitalien, im Speziellen die Ovarien, durch die Funktion anderer Organe, insbesondere der Drüsen ohne Ausführungsgang in wichtiger Weise beeinflusst werden.

Nach der Entdeckung des Eifollikels durch Regnier de Graaff, welche den Grund legte zu unserer Kenntnis der wichtigsten — der arterhaltenden — Eierstocksfunktion, nach den wichtigen Entdeckungen von Baer (1827) und Bischoff (1844), schienen Pflügers Untersuchungen (1865) einen Abschluss in das bis dahin ungeklärte Dunkel über die Entstehung der Follikel, der Eier, über die Ovulation und Menstruation zu bringen. Bald aber musste auch Pflügers geistvolle Theorie sich Aenderungen gefallen lassen; in dem Maasse, als die Lehre von der inneren Sekretion an Ausbreitung und an fester Basis durch experimentelle Forschungen gewann, befestigte sich die Ansicht, dass die menstruelle Reaktion nicht reflektorisch auf nervöser Basis zustande komme, sondern auf Produkte der inneren Sekretion der Ovarien zurückzuführen sei. Allein auch diese Lehre lässt noch manches Rätsel ungelöst, und sondert man in unserer Kenntnis über die Bedeutung der Eierstöcke das auf Tatsachen Basierende vom Hypothetischen, so sieht man, dass einem Häuflein von Tatsachen ein Berg von mehr oder minder

gut fundierten Hypothesen gegenübersteht; und selbst diese vermögen es nicht, die Funktion des Ovarium ganz aufzuklären.

Eine Erklärung für diese Tatsache lässt sich wohl in verschiedenen Momenten finden. Zunächst wissen wir heute noch gar nicht sicher, welches eigentlich die funktionierenden Elemente im Ovarium sind. Ganz ausser Zweifel steht diesbezüglich wohl nur der Follikel. Kontrovers ist schon die Funktion des Corpus luteum; während Born ihm nur einen Einfluss auf die Nidation und Entwicklung des befruchteten Eichens zuschrieb, hat Fränkel, der Hauptvertreter der Corpus luteum-Theorie, das Gesetz dahin erweitert, dass das Corpus luteum der Uterusernährung vorsteht und die Menstruation auslöst. Villemain sieht im gelben Körper die dem gesamten Genitalleben, speziell der Uterusfunktion vorstehende Drüse. Rebaudi betrachtet das Corpus luteum als vornehmstes, wenn nicht einziges Element innerer Funktion des Eierstockes. Loeb bezeichnet das Corpus luteum als Organ, das eine Substanz liefert, die den Uterus „sensibilisiert“ („sensitizes“) und so zur Erzeugung der mütterlichen Placenta befähigt, und nimmt an, dass die wahrscheinlich auf chemischem Wege vermittelte Funktion des Corpus luteum einer der Faktoren ist, welche die Zeit des Follikelsprunges und die Bildung neuer Corpora lutea bestimmen.

Noch umstrittener ist die Funktion der interstitiellen Drüse. Von manchen beim Menschen ganz geleugnet, von anderen konstant vorgefunden (Wallart, Seitz), soll sie nach einigen Autoren (Bouin, Limon, Cohn) das Produkt der inneren Sekretion liefern. Ein weiterer, allerdings bisher nur durch zufällige Befunde (Bucura) nachgewiesener Bestandteil des Ovarium sind die chromaffinen Zellen; sollte es sich in Zukunft zeigen, dass diese im Ovarium regelmässig vorhanden sind, so müsste man damit rechnen, dass auch diese Elemente zu einer Funktion des Ovarium in Beziehung stehen.

Es ist hier absichtlich von einer, nicht von der Ovarialfunktion die Rede, denn eine grosse Anzahl von klinischen und experimentellen Beobachtungen deutet darauf hin, dass die Gesamtfunktion des Ovarium sich aus mehreren Komponenten zusammensetzt, aus Komponenten, die vielleicht in einem gewissen Antagonismus zu einander wirken.

Versuchen wir nun zunächst abzugrenzen, welche Funktionen mit Sicherheit dem Ovarium zuzuschreiben sind. Ganz ausser

Diskussion steht wohl nur die Beziehung zur Ovulation und Menstruation; doch ist zu erwähnen, dass ein englischer Autor, Bell, die Behauptung ausgesprochen hat, dass die Beziehungen, die zwischen Uterus und Ovarium bezüglich der Menstruation bestehen, nicht inniger sind als die zwischen Uterus und den anderen Drüsen ohne Ausführungsgang, mit anderen Worten, dass das Ovarium bei der Menstruation keine grössere Rolle spielt, als die anderen innersekretorischen Drüsen. Auch ein Teil der Erscheinungen der Pubertät und des Klimakterium, sowie gewisse sekundäre Geschlechtscharaktere stehen augenscheinlich in innigem Zusammenhang mit der Keimdrüsentätigkeit. Beweise dafür sind durch das Tierexperiment und die Kastration beim menschlichen Weibe genügend erbracht. Eine Beeinflussung des Stoffwechsels durch die Ovarien ist durch die Ergebnisse der experimentellen Forschung wahrscheinlich gemacht; völlig unsicher aber ist die Beziehung der Keimdrüsen zum Geschlechtstrieb und zur Geschlechtsbestimmung.

Ist somit schon die Kenntnis der physiologischen Funktion der Ovarien — soweit sie sich auf Tatsachen stützt — eine ziemlich beschränkte, so steht es noch schlimmer um unser Wissen über die pathologische Ovarialfunktion. Berücksichtigen wir gleich die sichergestellte Abhängigkeit der Menstruationsblutung vom Ovarium, und wenden wir uns den pathologischen Genitalblutungen zu, so sehen wir, dass wohl einigemale der Gedanke hypothetisch ausgesprochen wurde (Brennecke, Pinkus u. A.), diese Blutungen seien vom Ovarium abhängig, dass aber diese Meinung bald wieder in Vergessenheit geriet, und dass auch die Klinik der Blutungen ihr niemals Rechnung getragen hat. Erst seitdem in gemeinsamen Arbeiten Hitschmanns und des Verfassers (1907) der ovarielle Ursprung vieler Uterusblutungen postuliert worden ist, — eine Anschauung, zu der Verfasser (1910) für die Blutungen bei Retroversio-flexio, gestützt auf Operationsergebnisse, Beweise erbringen konnte — hat die Meinung, dass ein grosser Teil der Genitalblutungen ovariellen Ursprungs sei, trotzdem von mancher Seite Widerspruch dagegen erhoben wurde (Theilhaber u. A.), immer mehr an Ausbreitung gewonnen. Viel schlechter noch als um Blutungen bei Ovarialerkrankungen mit pathologisch-anatomischer Grundlage, steht es mit Erkrankungen, bei denen wir heute noch Funktionsstörungen der Ovarien annehmen müssen, die mehr oder minder hypothetischer Natur sind.

Angesichts solcher Tatsachen rechtfertigt sich wohl das Bestreben, näheren Einblick in die Physiologie und Pathologie der Ovarialfunktion zu gewinnen, ganz besonders, da in der letzten Zeit durch die Erforschung des Zusammenhanges und der Korrelation der innersekretorischen Organe, auf die zuerst wohl Pineles aufmerksam gemacht hat, neue Gesichtspunkte für die Funktion dieser Drüsen sich ergeben haben, deren Nutzenanwendung auf die Ovarien bisher noch nicht genügend gezogen worden ist.

I. Die Beziehungen der Ovarien zur Blutgerinnung.

Unsere Kenntnisse über die Koagulationszeit des Blutes sind noch sehr gering und relativ jungen Datums, während die anderen physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften des Blutes seit langem Gegenstand des Studiums waren und vielfach schon zu einem gewissen Abschluss gekommen sind.

Dies mag zum Teil darin seinen Grund haben, dass die meisten gebräuchlichen Methoden ziemlich ungenau sind und keine gleichmässigen Resultate geben. Erst die Bestimmungen, die mit Wrights Methode ausgeführt wurden, ergaben verlässliche Resultate, und die Anwendung der Methode ist bei genauer Befolgung der Vorschriften ziemlich einfach. In der ausländischen Literatur nun findet man schon eine grössere Anzahl Autoren, die sich mit der Bestimmung der Koagulationszeit beschäftigen. Wright und seine Mitarbeiter, Bell, Addis, Sabrazès, Mc. Gowan a. A. wären hier zu erwähnen. Aus Deutschland liegen über die Wrightsche Methode wenige Berichte vor. Durch Denks und Hellmanns Arbeiten aufmerksam gemacht, begann man auch bei uns sich mehr mit dieser Frage zu beschäftigen.

Die Frage nach der Ursache der Uterusblutungen war es, die uns zunächst veranlasste, Bestimmungen der Blutgerinnungszeit bei Frauen zu unternehmen. Wir untersuchten — anfangs gemeinsam mit Dr. Grigoriu — die Blutgerinnung bei Frauen mit Genitalblutungen, ohne indes zu einem die Frage aufklärenden Resultate zu gelangen¹⁾. Im weiteren Verlaufe unserer Untersuchungen zeigte es sich, dass Genitalblutungen keineswegs mit merklichen Gerinnungsverzögerungen regelmässig einhergingen. Wohl fand sich, besonders bei blutenden jungen Mädchen, hie und da eine geringe Verzögerung der Blutgerinnung, doch war es auffallend, dass die langsamste Gerinnung nicht Blutende, sondern im Gegenteile einige

1) Die Ergebnisse werden demnächst publiziert werden.

nicht Blutende, Amenorrhoeische zeigten. Es wäre nun naheliegend gewesen, diese Tatsache in Zusammenhang zu bringen mit den von Sahli bei Hämophilie erhobenen Befunden. Sahli fand nämlich in vier Fällen von Hämophilie die Gerinnung des Blutes zur Zeit, wo die Kranken keine Blutungen hatten, hochgradig verlangsamt gegenüber der Norm. Zur Zeit aber, wo die Hämophilen an schwer stillbaren Blutungen litten, zeigte nicht nur das aus der blutenden Wunde, sondern auch das aus einer frischen Stichwunde an einer anderen Körperstelle zur Untersuchung entnommene Blut eine normale oder sogar gegenüber der Norm beschleunigte Gerinnung. Diese Erscheinung fasst Sahli als Reaktion des Organismus gegen die Blutung auf, und spricht die Ansicht aus, dass jedenfalls die mangelhafte Gerinnungsfähigkeit des Blutes allein nicht die lange Dauer der Blutung bei Hämophilen erklären könne.

Nun könnte ja allerdings die leichte Gerinnungsverzögerung, die sich hie und da bei Frauen mit Genitalblutungen findet, den Gedanken an Hämophilie auftauchen lassen; unmöglich aber erschien es, bei Amenorrhoeischen eine Beziehung zwischen Hämophilie und der Gerinnungsverzögerung zu finden. Wohl aber drängte sich der Gedanke auf, dass die Gerinnungsverzögerung eine Beziehung zur Ursache der Amenorrhoe, zur Störung der Ovarialfunktion habe, und dass eine Störung der Ovarialfunktion auch in jenen selteneren Fällen vorliege, in welchen bei Genitalblutungen sich verzögerte Blutgerinnung findet. Es galt nun zunächst festzustellen, ob in der Tat bei Amenorrhoe in der Regel eine Verzögerung der Blutgerinnung besteht, ferner ob dieses Zusammentreffen sich auch in jenen Fällen vorfindet, bei denen nicht über Amenorrhoe, sondern vielleicht nur über spärliche aussetzende Menses geklagt wird, so in Fällen von Genitalhypoplasie, die man in Zusammenhang bringt mit mangelhafter Entwicklung oder Funktionsstörung der Keimdrüsen. Zu diesem Zwecke wurden an einer Reihe solcher Patientinnen Bestimmungen der Gerinnungszeit vorgenommen. Während nun bei einigen solchen Frauen das Blut innerhalb der normalen oder einer annähernd normalen Zeit gerann, fanden sich bei einer weit grösseren Anzahl mehr oder minder erhebliche Gerinnungsverzögerungen. Zahlreiche Kontrolluntersuchungen an gesunden Frauen oder an Frauen ohne Menstruationsstörungen ergaben die volle Verlässlichkeit der Wright'schen Methode, sowie bezüglich der normalen Grenzwerte

Uebereinstimmung mit dem von Denk und Hellmann erhobenen Befunde. Als Durchschnittszeiten für normale Gerinnung können Werte von 2 Min. 20 Sek. bis höchstens 2 Min. 45 Sek. gelten ¹⁾.

Da sich aus der genaueren Betrachtung der untersuchten Fälle im Laufe unserer Beobachtungen noch einige andere nicht unwichtige Gesichtspunkte ergaben, seien hier aus der grossen Reihe der untersuchten Fälle einige Krankengeschichten mit einzelnen näheren Daten hervorgehoben.

1. Sch. M., 21 Jahre. Menstruiert mit 17 Jahren, 6—10 wöchentliche Intervalle, Periode 2—3tägig, sehr schwach. Genitalbefund: Virgo, rektal Uterus infantil, Ovarien sehr klein. Grosses Individuum, Brüste wenig entwickelt. Gerinnungszeit 10. XII. 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. Beginn?, 20. I. 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. +, 5. II. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Minuten +.

2. S. R., 21 Jahre. 1. Periode mit 17 Jahren, alle 2—3 Monate sehr spärlich, nur $\frac{1}{2}$ Tag dauernd. Virgo. Rektaluntersuchung ergibt Uterus infantil, Ovarien normal; starke Adipositas. (Gewicht 89 kg), Exophthalmus, leichte Schwellung der Schilddrüse, Brüste sehr fettreich. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. —, 3 Min. 15 Sek. Beginn.

3. F. E., 18 Jahre. Menstruiert mit 15 Jahren, regelmässig, sehr schwach. Seit 7 Monaten Amenorrhoe. Vordere Vaginalwand kurz, Uterus klein in Retroversion; graziler Knochenbau, allgemein gleichmässig verengtes Becken, $24\frac{1}{2}$, 27, $29\frac{1}{2}$. Brüste normal, bläulich-rote Verfärbung an den Mammae, Crines ad anum. Gz. 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. Beginn.

4. W. I., 19 Jahre, Menstruiert mit 17 Jahren in 3—4 monatlichen Intervallen. Früher 10—14tägige Perioden. Seit $\frac{1}{2}$ Jahr sehr schwach, 2—3 tg., seit 3 Monaten Amenorrhoe. Uterus klein, in Anteversioflexio. Ovarien wegen Dicke der Bauchdecken nicht palpabel. Adipositas. Mammae sehr fettreich, bläulichrot verfärbt, ähnliche Verfärbung an den Oberschenkeln und Vorderarmen. Gz. 4. XII. 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. —. 4. I. 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. —, 3 Min. 15 Sek. +.

5. O. H., 23 Jahre. Mit 16 Jahren ein einzigesmal menstruiert, seit 7 Jahren Amenorrhoe. Vordere Vaginalwand kurz, Uterus in beweglicher Retroversion, Sondenlänge 6 cm, Ovarien kaum bohngross, Damm niedrig, muldenförmig; Pat. ist klein, von grazilem Knochenbau, Zähne unregelmässig, allgemein gleichmässig verengtes Becken. Leichte bläulichrote Verfärbung der Mammae, Warzen schlecht, Crines

1) Die genaue Technik der Methode ist in den Arbeiten von Denk und Hellmann, Denk und Grigoriu beschrieben. Besonders wichtig ist es den Blutropfen aus dem Stich ganz ohne Druck ausfliessen zu lassen. Ist der Tropfen zu klein, so darf nicht gedrückt werden, sondern man muss einen zweiten Stich anlegen. Das auf Druck mit dem Finger ausströmende Blut koaguliert um 10—40 Sek. rascher als das freiausströmende, wahrscheinlich wegen der mit dem Blute herausgepressten Gewebssäfte.

ad anum. 1. XII. Gz. 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. +.
8. I. 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. ?, 3 Min. 5 Sek. +.

6. H., 22 Jahre. Noch nicht menstruiert. Uterus infantil, Ovarien klein, deutlich tastbar, maskuliner Behaarungstypus. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 20 Sek. +.

7. F. K., 17 Jahre. Menstruiert mit 14 Jahren, vierwöchentlich dreitägig, sehr schwach, im letzten Jahre immer kürzer und schwächer, seit 4 Monaten Amenorrhoe. Vordere Vaginalwand kurz, sonst normaler Genitalbefund. Vereinzelte lange Haare an den Mammae. Imbezill, Zähne unregelmässig, Pupillen ungleich. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 20 Sek. —, 3 Min. 30 Sek. —, 3 Min. 35 Sek. —, 3 Min. 50 Sek. +.

8. H. H., 16 Jahre. Mit 14½ Jahren dreimal menstruiert, seither Amenorrhoe; Virgo; rektal infantiler Uterus, sehr kleine Ovarien; sehr grosse Pat., grazile Knochen, Brüste etwas fettreich, Andeutung von maskulinem Behaarungstypus, Damm niedrig, muldenförmig. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. Beginn.

9. W. I., 17 Jahre. Menstruiert mit 13½ Jahren. Periode immer sehr schwach, zweitägig, seit 3 Monaten Amenorrhoe. Bartholinitis, vordere Vaginalwand kurz, kleiner Uterus arcuatus, Adipositas, Mammae parenchymarm, fettreich, bläulichrot verfärbt, maskuliner Behaarungstypus. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. Beginn?

10. R. I., 21 Jahre. Nie menstruiert, keine Molimina, keine Beschwerden. Atresia vaginae hymenalis. Rektal tastet man einen ganz kleinen Uterus didelphys, sehr kleine Ovarien. Graziler Knochenbau, Brüste normal, etwas bläulich verfärbt, Andeutung von maskulinem Behaarungstypus. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. ?.

11. Sch. A., 30 Jahre. Mit 15 Jahren menstruiert, Periode regelmässig, sehr schwach, seit 7 Monaten Amenorrhoe. Zur Zeit der erwarteten Periode regelmässig starkes Nasenbluten. Normaler Genitalbefund. Status thymicolymphaticus, Linea alba in dem untern Anteil stark pigmentiert und behaart. Gz. 2 Min. 45 Sek. fest geronnen.

12. N. M., 17 Jahre. Menstruiert mit 13 Jahren, fünföchentliche bis dreimonatliche Intervalle, dann profuse sechstägige Menses. Normaler Genitalbefund. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. Beginn, 3 Min. fest geronnen.

13. A. B., 23 Jahre. Menstruiert mit 18 Jahren nur 3—4 mal, seit 5 Jahren Amenorrhoe. Hypoplastisches Genitale, männlicher Behaarungstypus. Mammae fettreich, bläulichrot gefärbt. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 20 Sek. —, 3 Min. 40 Sek. +.

14. K. B., 26 Jahre. Erst seit 2 Monaten menstruiert, Periode sehr schwach, zweitägig; hypoplastisches Genitale. Gz. 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. +.

15. H. M., 20 Jahre. Menstruiert mit 19 Jahren, regelmässig ein- bis zweitägig, sehr schwach; Virgo; rektal Uterus klein, in Retroversion. Graziler Knochenbau, infantile Brüste, spärliche Behaarung, Struma (leichter Basedow?), Tremor, ungleiche Pupillen. Gz. 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. +.

16. Sch. A., 20 Jahre. Menstruiert mit 18 Jahren, Periode immer monatelang aussetzend, sehr schwach. Uterus infantil, Ovarien ganz

klein. Kleines graziles Individuum, Mammae schwach mit einzelnen langen Haaren, Crines ad anum. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. +.

17. W. H., 24 Jahre. Noch nicht menstruiert. Atresia vaginae hymenalis. Rektal tastet man an Stelle des Uterus ein Knöpfchen und ganz kleine Ovarien. Klein, grazil gebaut, Mammae schwach, mit einzelnen starken langen Haaren, Crines ad anum. Gz. 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. —, 3 Min. 10 Sek. +.

18. N. F., 21 Jahre. Mit 17 Jahren menstruiert, Periode sehr unregelmässig, spärlich, monatelang aussetzend, seit 4 Monaten Amenorrhoe. Uterus infantilis, muldenförmiger Damm. Klein, maskuliner Behaarungstypus, sehr fettreiche Brüste mit bläulichroter Verfärbung. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. Beginn.

19. St. H., 27 Jahre. Menstruiert mit 12 Jahren, Perioden sehr stark, aber oft 4–6 Monate lang aussetzend, seit 1 Jahr Amenorrhoe; vordere Vaginalwand kurz, Uterus und Ovarien sehr klein. Klein, maskuliner Behaarungstypus, sehr fettreiche Mammae mit bläulichroter Verfärbung. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. ?, 3 Min. 5 Sek. Beginn.

20. R., 20 Jahre. Menstruiert mit 17 Jahren. Nur dreimal menstruiert; in Intervallen von 3–4 Wochen anfallsweise auftretende Kopfschmerzen und Nasenbluten. Uterus ganz klein, Ovarien gut palpabel. Kräftig gebaut, Behaarung normal, Mammae gut entwickelt. Gz. 2 Min. 50 Sek. +, 2 Min. 40 Sek. +.

21. K. A., 16½ Jahre. Menstruiert mit 14½ Jahren, sehr unregelmässig und spärlich, Uterus infantil, Status thymicolymphaticus, leichte Struma. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. —, 3 Min. 15 Sek. +.

22. F. H., 34 Jahre. Niemals menstruiert, atrophisches äusseres Genitale. Uterus hypoplastisch, knöpfchenförmige Ovarien. Status myxoedematosus. Gz. 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. +.

23. Z., 32 Jahre. 2 Partus. Mit 17 Jahren menstruiert, Periode kommt nur zwei- oder dreimal im Jahr. Normaler Genitalbefund, angeblich seit dem 24. Jahre ergraut. Stark behaarte Oberlippe, Crines ad anum. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. —, 3 Min. 10 Sek. +.

Aus der Durchsicht dieser Fälle ergibt sich, dass es sich meist um Frauen unter 30 Jahren handelt. Bis auf eine einzige Patientin waren es Frauen, die weder geboren noch abortiert hatten, was zum Teil vielleicht auf die Virginität und Jugend der Frauen, zum Teil aber — es waren darunter nicht wenige, die regelmässigen Geschlechtsverkehr ausübten, — auf die Genitalhypoplasie zurückzuführen sein dürfte. Wir kommen auf die Besprechung des Allgemeinhabitus der untersuchten Patientinnen noch zurück. Hier sei nur hervorgehoben, dass wir die verschiedenen Symptome der Genitalhypoplasie (infantiler oder hypoplastischer Uterus, Retro-

version, kleine Ovarien, kurze vordere Vaginalwand, niedriger Damm) fast immer vorhanden, sehr häufig auch Zeichen einer allgemein hypoplastischen Konstitution: Spärliche oder abnorme Behaarung, schlechte oder fettreiche Brüste, ungleiche Pupillen, Struma, Imbezilität, ausserdem auffallend oft eine bläulichrote Verfärbung der Mammae mit feiner Gefässzeichnung. Unter den angeführten Fällen sind nur 3, in welchen die Gerinnungszeiten normal zu nennen sind, während sonst — mitunter sehr beträchtliche — Gerinnungsverzögerung besteht. Betrachten wir diese drei Fälle genauer, so sehen wir, dass in 2 Fällen zur Zeit der erwarteten Periode regelmässig starkes Nasenbluten bestand, ein Zeichen, das daran denken lässt, dass die Ovarien vielleicht bis zu einem gewissen Grade funktionsfähig waren. Auch der 3. Fall lässt nach dem Palpationsbefunde die Erklärung zu, dass die Ursache der Amenorrhoe in einer mangelhaften Entwicklung des Uterus gelegen war, denn beide Ovarien waren, wenn auch nicht gross, so doch deutlich palpabel.

Alle anderen Fälle aber weisen darauf hin, in einem Ausfall der Ovarialtätigkeit oder in einer zu geringen Tätigkeit der Ovarien die Ursache der Amenorrhoe zu suchen, und so wäre vielleicht auch die Gerinnungsverzögerung auf die mangelhafte Ovarialfunktion zu beziehen. Ein strikter Beweis für den Kausalzusammenhang dieser beiden Faktoren ist jedoch vorläufig nicht zu finden; vor allem erscheint es im ersten Augenblicke widerspruchsvoll, wenn sich nicht nur bei Amenorrhoe, sondern auch bei starken Perioden hie und da Gerinnungsverzögerungen finden, — ein Zusammentreffen, welches sich bei einigen blutenden Frauen besonders in den Pubertätsjahren vorfand, und das später noch besprochen werden soll.

Um nun über die Frage Klarheit zu erlangen, ob es in der Tat ein Ausfall bzw. eine Hypofunktion der Keimdrüsen ist, welche diese Gerinnungsverzögerung veranlasst, wurden nach verschiedenen Richtungen hin Untersuchungen angestellt. Zunächst war es naheliegend, die Gerinnungszeit bei Frauen zu bestimmen, bei welchen durch den physiologischen Ausfall der Ovarialtätigkeit oder nach Kastration Amenorrhoe aufgetreten ist. Es wurden daher zunächst einige in der Menopause befindliche Frauen daraufhin untersucht, ferner eine Reihe von Frauen, bei welchen vor längerer Zeit die Totalexstirpation des Uterus und der Adnexe vorgenommen worden war.

Gerinnung in der Menopause.

1. Sch. A., 46 Jahre. Seit 7 Monaten Amenorrhoe, klimakterische Beschwerden. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. Beginn.

2. H. L., 45 Jahre. Seit 5 Monaten Amenorrhoe, seit 3 Monaten Wallungen, Schweisse. 26. I. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 20 Sek. —; 4. II. 3 Min. —, 3 Min. 30 Sek. —, 3 Min. 40 Sek. —, 3 Min. 45 Sek. +.

3. S., 43 Jahre. Seit 4 Monaten Amenorrhoe, anfangs Wallungen und Kopfschmerzen, die in der letzten Zeit stark nachgelassen haben. Gz. 2 Min. 45 Sek. +.

4. H. A., 39 Jahre. Klimakterium praecox. Seit 10 Jahren Amenorrhoe, ein Partus vor 11 Jahren, starke Ausfallserscheinungen. Gz. 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 15 Sek. +.

5. W. I., 44 Jahre. Seit 1 Jahr Amenorrhoe, seit derselben Zeit Obstipation, Wallungen, Schweisse. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 15 Sek. —, 3 Min. 20 Sek. +.

6. T. J., 42 Jahre. Seit 4 Monaten Amenorrhoe, seit derselben Zeit heftige Ausfallserscheinungen. Gz. 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. +.

7. F. G., 48 Jahre. Seit 3 Jahren Menopause; anfangs starke Ausfallserscheinungen, die im letzten Jahre nachgelassen haben. Gz. 2 Min. 45 Sek. +.

Von 7 untersuchten Fällen zeigten also 5 beträchtliche Gerinnungsverzögerung, nur 2 normale Gerinnung. Gerade in einem dieser Fälle bestanden auffallenderweise keine klimakterischen Beschwerden, und auch im 2. waren die Ausfallserscheinungen nur sehr gering.

Gerinnung bei Kastrierten.

1. A. E., 32 Jahre. Vor einem Jahr Totalexstirpation mit Entfernung der Adnexe wegen entzündlicher Adnextumoren. Gz. 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. +.

2. I. B., 38 Jahre. Vor $1\frac{1}{2}$ Jahren Totalexstirpation m. E. d. A. wegen Adnextumoren und Blutungen. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. Beginn.

3. I. K., 25 Jahre. Vor $1\frac{1}{2}$ Jahren Totalexstirpation m. E. d. A. wegen beiderseitiger multiloculärer Ovarialkystome. Gz. 3 Min. —, 3 Min. 15 Sek. —, 3 Min. 30 Sek. +.

4. I. M., 25 Jahre. Vor 3 Jahren Totalexstirpation m. E. d. A. wegen entzündlicher Adnextumoren. Gz. 3 Min. —, 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 15 Sek. —.

5. P. F., 34 Jahre. Vor 7 Monaten Totalexstirpation m. E. d. A. wegen entzündlicher Adnextumoren. Gz. 2 Min. 30 Sek. —, 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. +.

6. F. L., 34 Jahre. Vor 4 Monaten Totalexstirpation m. E. d. A. wegen entzündlicher Adnextumoren. Gz. 3 Min. —, 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 20 Sek. —, 3 Min. 25 Sek. +.

7. K. B., 23 Jahre. Totalexstirpation m. E. d. A. vor 5 Monaten. Gz. 2 Min. 50 Sek. +, 2 Min. 40 Sek. +. (Patientin ist sehr abgemagert, hat keine Ausfallserscheinungen.)

8. V. D., 31 Jahre. Totalexstirpation m. E. d. A. wegen Adnextumoren vor 4 Monaten. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. 5 Sek. —, 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 15 Sek. —, 3 Min. 30 Sek. +.

9. N. K. Totalexstirpation m. E. d. A. wegen Adnextumoren vor 4 Monaten. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 20 Sek. fest geronnen.

10. D. M., 45 Jahre. Totalexstirpation m. E. d. A. wegen Adnextumoren vor 19 Monaten. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. —, 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 20 Sek. Beginn.

11. R. K., 36 Jahre. Vor 1½ Jahren Totalexstirpation m. E. d. A. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. +.

Wie diese Beispiele zeigen, ist in fast allen Fällen die Blutgerinnung erheblich verzögert. Nur bei einer Patientin war die Gerinnungszeit normal; gerade diese Frau hatte unter keinerlei Ausfallserscheinungen zu leiden; im Gegensatz zu allen andern, die nach der Kastration mehr oder minder an Gewicht zugenommen hatten, gab diese Patientin an, seit der Operation um 7 kg abgenommen zu haben.

Obschon nun diese nach Kastration regelmässig nachzuweisende Gerinnungsverzögerung eigentlich jeden Zweifel an dem Zusammenhang zwischen Ovarialausfall und Gerinnungsverzögerung aufzuheben geeignet ist, wurde in der Folge, um jedem Einwand zu begegnen, in einer Reihe von Fällen die Blutgerinnung vor der Operation und in verschiedenen Zwischenräumen nach der Operation untersucht.

1. I. F., 38 Jahre. Adnextumoren, Blutungen, vaginale Totalexstirpation mit Entfernung der Adnexe. Gz. 2 Min. 45 Sek. +; 2½ Monate nach der Operation Gz. 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. Beginn.

2. K. N., 41 Jahre. Adnextumoren. 4. X. Gz. 2 Min. 45 Sek. +; 5. X. Totalexstirpation mit Entfernung der Adnexe. 12. X. Gz. 2 Min. 45 Min. +, 24. X. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. +.

3. B. L., 25 Jahre. Salpingo-Oophoritis bilateralis. 9. I. Gz. 2 Min. 20 Sek. +, 10. I. Totalexstirpation mit Entfernung der Adnexe. 3. II. 2 Min. 30 Sek. —, 2 Min. 35 Sek. —, 2 Min. 40 Sek. +, leichte Ausfallserscheinungen. 1. III. Ausfallserscheinungen viel stärker. Gz. 2 Min. 35 Sek. —, 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. Beginn. 14. III. starke Wallungen, Schweisse, Kopfschmerzen. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —. 28. III. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. —, 3 Min. 10 Sek. ? 3 Min. 15 Sek. geronnen.

4. M. H., 23 Jahre. Adnextumoren mit starken Blutungen. 11. II. Gz. 1 Min. 50 Sek. —, 2 Min. —, 2 Min. 5 Sek. +, 2 Min. 10 Sek. fest geronnen. 12. II. Totalexstirpation mit Entfernung der Adnexe. 27. II. Gz. 2 Min. 10 Sek. —, 2 Min. 20 Sek. —, 2 Min. 30 Sek. —, 2 Min. 45 Sek. +. 14. III. Wallungen, Kopfschmerzen. Gz. 2 Min. 25 Sek. —, 2 Min. 30 Sek. —, 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. +.

5. D. B., 42 Jahre. Metritis chronica, starke Perioden. 1. II. Gz. 2 Min. 20 Sek. +, 2 Min. +, 1 Min. 50 Sek. +, 4. II. Total-exstirpation mit Entfernung der Adnexe. 18. II. Gz. 1 Min. 55 Sek. +, 9. III. keine Ausfallserscheinungen. Gz. 1 Min. 50 Sek. —, 1 Min. 55 Sek. ?, 2 Min. +. 26. III. starke Wallungen. Gz. 2 Min. —, 2 Min. 10 Sek. —, 2 Min. 20 Sek. —, 2 Min. 25 Sek. —, 2 Min. 30 Sek. Beginn, 2 Min. 35 Sek. fest geronnen. 9. IV. 2 Min. 30 Sek. —, 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. +.

6. St. P., 32 Jahre. Adnextumoren. 27. II. Gz. 2 Min. 15 Sek. —, 2 Min. 25 Sek. —, 2 Min. 30 Sek. Beginn, 2 Min. 35 Sek. +. 28. II. Laparotomie. Totalexstirpation mit Entfernung der Adnexe. 10. III. keine Ausfallserscheinungen. Gz. 2 Min. 35 Sek. +. 31. III. Pat. klagt über Blutwallungen, Schweiße, Kopfschmerz, Obstipation. Gz. 2 Min. 35 Sek. —, 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. ?, 3 Min. 5 Sek. fest geronnen.

7. M. M., 27 Jahre. Salpingitis bilat. Gz. 20. III. 2 Min. 25 Sek. +, Totalexstirpation m. E. d. A. 1. V. Geringe Ausfallserscheinungen. Gz. 2 Min. 30 Sek. +. 18. V. starke Ausfallserscheinungen. Gz. 2 Min. 35 Sek. —, 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. ?, 2 Min. 55 Sek. +.

Wir sehen also in allen Fällen nach der Kastration eine beträchtliche Gerinnungsverzögerung, die sich in jenen Fällen, in welchen vor der Operation die Gerinnungszeit normal war, in der absoluten Höhe der Gerinnungszeit manifestiert, in jenen, die vor der Operation eine Gerinnungsbeschleunigung hatten, in einer relativen Verzögerung, u. zw. fanden wir die Gerinnung nach der Operation im allgemeinen um 15—60 Sekunden langsamer als vor derselben.

Es lag nun nahe nachzuforschen, ob diese Beziehung zwischen Ovarium und Blutgerinnung, die sich beim Menschen scheinbar so konstant vorfindet, in ähnlicher Weise auch beim Tiere besteht, und ob die Aehnlichkeiten, die in bezug auf die Wirkung des Ovarialausfalls bei menschlichem und tierischem Weibe in gewissen Beziehungen bestehen, sich auch auf diesen Punkt erstrecken. Diese Tierexperimente erscheinen auch deshalb von Wichtigkeit, weil mit ihnen dem Einwand begegnet werden kann, dass es sich bei unseren Patientinnen wohl meist um den Wegfall mehr oder minder erkrankter Ovarien handelt; von den Operationen bei Adnexveränderungen ganz abgesehen, besteht ja auch bei Myomen und bei blutenden Frauen ohne anatomische Veränderungen der Ovarien die Möglichkeit, dass es sich um in der Funktion gestörte Ovarien handelt. Wenn es nun beim gesunden Tiere gelingt, dieselbe Verzögerung der Blutgerinnung durch die Kastration zu erzielen, so ist damit der Rückschluss auf die Beziehungen der

gesunden Ovarien zur Blutgerinnung gerechtfertigt. Gleichzeitig sollten solche Tierversuche auch den erwünschten Aufschluss darüber geben, ob wirklich der Ovarialausfall und nicht etwa der Ausfall einer von mancher Seite postulierten inneren Uterussekretion die Gerinnungsverzögerung bewirke. Beim menschlichen Weibe bietet sich ja äusserst selten die Gelegenheit, die Wirkung der reinen Kastration zu studieren, da in den meisten Fällen mit den Ovarien auch der dann nach unserer Auffassung überflüssig gewordene Uterus entfernt wird.

Als Versuchstiere wurden vornehmlich Kaninchen gewählt, da bei ihnen die Kastration ein die Gesundheit wenig beeinträchtigender Eingriff ist. Die Kastration wurde an jungen Tieren vor Eintritt der Geschlechtsreife, ferner an virginellen und nicht virginellen geschlechtsreifen Tieren ausgeführt.

Ueber die Blutgerinnungsverhältnisse bei Tieren unter normalen Verhältnissen liegen in der Literatur scheinbar keine Angaben vor. Nach den von uns gewonnenen Erfahrungen bewegen sich die Gerinnungszeiten bei Kaninchen, Hunden, Meerschweinchen unter normalen Verhältnissen nicht innerhalb so enger Grenzen wie beim Menschen. Gerinnungszeiten von 1 Min. 50 Sek. auf der einen, 3 Min. bis 3 Min. 10 Sek. auf der anderen Seite sind beim Tier noch als normal zu bezeichnen. Im allgemeinen scheint das Blut bei noch nicht geschlechtsreifen Tieren langsamer zu gerinnen als bei erwachsenen, doch zeigen auch gleichalterige Tiere desselben Wurfes bisweilen untereinander beträchtliche Differenzen. Wiederholte Kontrollen an ein und demselben Tier haben ergeben, dass unter gleichbleibenden äusseren Verhältnissen die verschiedenen Bestimmungen bei den einzelnen Kontrolltieren bis auf 5 Sek. übereinstimmende Werte zeigten. Wichtig ist es, den Tieren immer die gleiche Nahrung zu geben. Bei unseren Tierversuchen wurde deshalb stets sorgfältig darauf geachtet, dass die Tiere während der ganzen Beobachtungszeit in den gleichen äusseren Verhältnissen waren. Die Gerinnungsbestimmungen wurden in der Regel zur gleichen Tageszeit bzw. in möglichst gleichen Abständen von der Fütterung vorgenommen. Es ist auch notwendig, den Gesundheitszustand und das Gewicht der Tiere von Zeit zu Zeit zu kontrollieren; bei Kachexien z. B. findet sich wie beim Menschen so beim Tier beträchtliche Gerinnungsbeschleunigung; es wird daher bei starker Abmagerung und Kachexie eine Gerinnungsbeschleunigung nur mit Vorsicht zu verwerten sein, während andererseits bei kachektischen

Tieren auftretende Gerinnungsverzögerungen ganz besonders wertvoll sind.

Da uns die Beobachtungen beim Menschen an einen Zusammenhang zwischen Blutbild und Funktion der Keimdrüsen denken liessen, da überdies über das Verhalten des Blutes bei Tieren nach Kastration widersprechende Angaben vorliegen (Breuer und Seiler, Pinzani), wurden in einigen Fällen auch Zählungen der weissen und roten Blutkörperchen sowie Hämoglobinbestimmungen vor und nach der Operation vorgenommen.

Im Folgenden bringen wir Auszüge aus unseren Versuchsprotokollen:

1. Tier 95, kräftige graue Häs. 14. X. Operation in Aethernarkose, Kastration.

Vor der Operation:

13. X. Gew. 2800 g. Gz. 2 Min. 15 Sek. —, 2 Min. 30 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. +. Im Blute 5800000 rote Blutkörperchen, 10000 Leukozyten. Hämoglobin 62—65 pCt. Fleischl.

Nach der Operation:

5. XI. Gz. 2 Min. 50 Sek. +. 4800000 rote Blutkörperchen, 12000 Leukozyten. Hämoglobin 50—55 pCt. Fleischl. 15. II. Gz. 2 Min. 30 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 15 Sek. —, 3 Min. 30 Sek. +. 5700000 rote Blutkörperchen und 11000 Leukozyten. 55 — 60 pCt. Hämoglobin. Gew. 2700 g.

2. Tier 77, kräftige weissgraue Häs. 3200 g, 14. X. Kastration.

13. X. Gz. 2 Min. 15 Sek. +, 2 Min. +.

24. XI. Das Tier ist eingegangen, Obduktionsdiagnose Pneumonie.

3. Tier 52, sehr kräftige braune Häs. 14. X. Kastration in Aethernarkose.

13. X. Gz. 2 Min. 50 Sek. — ?, 3 Min. +. 5800000 rote Blutkörperchen. Leukozyten nicht gezählt. 50—55 pCt. Hämoglobin Fleischl. Gewicht 3600 g.

5. XI. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. 10 Sek. +. Rote Blutkörperchen 4800000, Leukozyten 17300, Hämoglobin 45—50 pCt. 15. II. Gew. 2800 g, Gz. 2 Min. 45 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 10 Sek. —. 3 Min. 30 Sek. Beginn. Rote Blutkörperchen 4560000, Leukozyten 9200, Hämoglobin 42—45 pCt.

4. Tier 86, kräftige Häs. 29. VI. Totalexstirpation des Uterus und der Adnexe. Gewicht 3600 g.

29. VI. Gz. 2 Min. —, 2 Min. 45 Sek. Beginn. 28. VII. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. 15 Sek. +.

5. Tier 63, graue Häs. Gewicht 2900 g, Kastration 28. VI.

20. VI. Gerinnung 2 Min. —, 2 Min. 30 Sek. +. 28. VII. 2 Min. 45 Sek. —, 3 Min. +.

- 6.** Tier 19, graue Häs in, Gewicht 3 kg, Kastration 30. VI.
 29. VI. Gz. 1 Min. 30 Sek. —, 25. VII. 2 Min. —, 2 Min. 10
 2 Min. fest geronnen. Sek. +.

In der Folge wurden die Versuche an Tieren desselben Wurfes vorgenommen, um über gleichalterige nicht operierte Kontrolltiere zu verfügen. Gleichzeitig wurde bei einigen Tieren statt der Kastration die Transplantation der exstirpierten Keimdrüsen vorgenommen, und zwar wurden die eigenen Ovarien resp. Hoden dem Tiere in eine Peritonealtasche oder in eine Tasche zwischen Unterhautzellgewebe und Bauchmuskulatur implantiert. Leider sind von beiden Würfen relativ viele Tiere vor der Nachuntersuchung eingegangen. Immerhin aber ergaben sich für das Studium der Gerinnungsverhältnisse vollkommen genügende Ergebnisse.

I. Wurf, graubraune Hasen von ca. 14 Wochen.

- 1.** Häs in No. 11, Gewicht 1,30 kg. Kontrolltier.
 27. 12. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 1. IV. Gz. 2 Min. 55 Sek. +.
 2 Min. 55 Sek. +, 5360000 rote
 Blutkörperchen, 8800 Leuko-
 zyten, 65—70 pCt. Hämoglobin
 Fleischel.
2. Häs in No. 9, 28. XII. Kastration.
 27. XII. Gewicht 1,90 kg, Ge- 15. II. Tier sehr kachektisch, Ge-
 rinnung 2 Min. 40 Sek. —, wicht 1,35 kg !!, Gz. 2 Min.
 2 Min. 45 Sek. +, rote Blut- 45 Sek. +, rote Blutkörperchen
 körperchen 6000000, Leukozyten 2800000, Leukozyten 5330.
 5860, Hämoglobin 50 pCt. Hämoglobin 55—60 pCt.

3. Häs in No. 10, 28. XII. beiderseitige Ovariectomie und Im-
 plantation der Ovarien in eine Tasche zwischen Unterhautgewebe
 und Bauchmuskulatur.

27. XII. Rote Blutkörperchen 15. II. Gewicht 2,15 kg, rote Blut-
 5760000, Leukozyten 8300, Hä- körperchen 5800000, Leukozyten
 moglobin 70—75 pCt., Gz. 2 Min. 9300, Hämoglobin 55—60 pCt.
 45 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. Gz. 3 Min. 15 Sek. —, 3 Min.
 10 Sek. ?, 3 Min. 20 Sek. ?, 30 Sek. —, 3 Min. 45 Sek. —,
 3 Min. 30 Sek. fest geronnen, 3 Min. 50 Sek. —, 4 Min. +.
 Gewicht 1,60 kg.

Das Tier zeigt also Gerinnungsverhältnisse wie ein kastriertes Tier,
 die Ovarien sind als kaum erbsengrosse Knöpfchen zu tasten.

II. Wurf, schwarzbraune Hasen von ca. 20 Wochen.

1. Weibliches Tier No. 13. Kastration 28. XII. Ziemlich deutliche
 Follikel in beiden Ovarien.

27. II. Gewicht 2 kg. Gz. 2 Min. 15. II. Gewicht 2,35 kg, Gz. 2 Min.
 Beginn, 2 Min. 10 Sek. fest 20 Sek. —, 2 Min. 30 Sek. —,
 geronnen. Rote Blutkörperchen 2 Min. 40 Sek. +. 5900000
 5700000, Leukozyten 8400, Hä- rote Blutkörperchen, 7400 Leu-
 moglobin 85—90 pCt. Fleischl. kozyten. 90—95 pCt. Hämog-
 globin Fleischl.

2. Männliches Tier No. 17. Kastration 28. XII.

27. 12. Gewicht 2,10 kg. Gz. 2 Min.
20 Sek. —, 2 Min. 35 Sek. fest
geronnen. Rote Blutkörperchen,
5 800 000, Leukozyten 6600,
Hämoglobin 75—80 pCt. Fleischl. | 16. II. Gewicht 2,60 kg. Gz. 2 Min.
30 Sek. —, 2 Min. 40 Sek. —,
2 Min. 55 Sek., —, 3 Min.
15 Sek. —, 3 Min. 30 Sek. +.
Rote Blutkörperchen 4 560 000,
Leukozyten 5500, Hämoglobin
55—60 pCt. Fleischl. |
|---|---|

3. Weibliches Tier No. 14, Kontrolltier.

27. XII. Gewicht 2,10 kg. Rote
Blutkörperchen 5 880 000, Leuko-
zyten 10 320, Hämoglobin 75 —
80 pCt. Gz. 2 Min. —, 2 Min.
10 Sek. +. | 15. II. Gewicht 2,70 kg. Rote
Blutkörperchen 5 800 000, Leuko-
zyten 10 500, Hämoglobin 70 —
75 pCt. Gz. 2 Min. +, 2 Min.
10 Sek. +, 3. III. durch Ent-
blutung getötet. Gz. 2 Min. ?,
2 Min. 10 Sek. +. |
|---|--|

Betrachten wir an dieser Versuchsreihe zunächst nur den Einfluss der Kastration auf die Blutgerinnung, so können wir feststellen, dass mit Ausnahme eines einzigen Tieres (Tier 9) nach der Kastration die Blutgerinnung immer eine Verzögerung erfuhr, die 30—55 Sek. betrug; nur bei dem kastrierten Tier 9 war die Koagulationszeit die gleiche geblieben wie vor der Kastration. Da jedoch bei Kachexien, wie aus den Arbeiten von Denk und Hellmann, H. Weiss ersichtlich, sich beim Menschen in der Regel pathologische Koagulationsbeschleunigung findet, ist die Erklärung wohl gerechtfertigt, auch beim Tiere das Nichteintreten der Gerinnungsverzögerung in diesem speziellen Falle mit der Kachexie in Zusammenhang zu bringen, eine Auffassung, die auch durch den anämischen Blutbefund hinreichend gestützt wird. In einem 2. Falle (Nr. 19) war die nach der Operation zu konstatierende Gerinnungsverzögerung relativ gering — 10 Sek. Die Kontrolluntersuchung fand hier $3\frac{1}{2}$ Wochen nach der Operation statt; bei einigen anderen Tieren (95, 77, 52) zeigte sich 3 Wochen nach der Kastration noch keine Gerinnungsverzögerung, während einige Wochen später die Gerinnung erheblich verlangsamt war. Es ist also der Schluss zulässig, dass der Ausfall der Ovarialtätigkeit beim Tiere nicht sofort die Gerinnbarkeit des Blutes beeinflusst, sondern dass es dazu einiger Zeit bedarf. Dies legt den Gedanken an eine durch die Kastration erfolgte Umstimmung des Gesamtstoffwechsels nahe, die für die Aenderung der Gerinnungszeit verantwortlich zu machen ist, eine Erscheinung, für welche auch beim menschlichen Weibe sich Analogien finden. Auch hier konnte nämlich in der Regel 8—14 Tage nach der Kastration noch keine

Änderung der Gerinnungszeit beobachtet werden, während in der Folge, wie in einer Reihe von Fällen konstatiert wurde, das Blut von Woche zu Woche langsamer gerann. Es war in einigen Fällen auffallend, dass stärkeres Auftreten von Ausfallserscheinungen förmlich parallel mit diesen Gerinnungsverzögerungen zu gehen schien.

Ohne vorläufig weitgehende Schlüsse daraus zu ziehen, möge ferner die Tatsache verzeichnet werden, dass die Exstirpation des ganzen Genitales beim Tiere keinen anderen Einfluss auf die Blutgerinnung hat, als die gewöhnliche Kastration.

Endlich sei hervorgehoben, dass in einem Falle die Kastration eines männlichen Tieres ebenfalls eine Gerinnungsverzögerung zur Folge hatte. Der naheliegende Schluss ist wohl der, dass die Beeinflussung der Blutkoagulation nicht nur eine Eigenschaft des Ovarium, sondern eine den Keimdrüsen beider Geschlechter innewohnende Funktion sei; doch wird es bezüglich dieses Punktes weiterer Nachforschungen in grösserem Umfange bedürfen.

Aus unseren klinischen Beobachtungen beim Menschen und unseren Tierexperimenten geht zweifellos hervor, dass der Ausfall der Ovarien die Blutgerinnung zu verzögern imstande ist; daraus ergibt sich der Schluss, dass die bei Amenorrhoe und bei Genitalhypoplasie von uns so häufig beobachtete Gerinnungsverzögerung, wenn nicht auf den Ausfall der Ovarialtätigkeit, doch auf eine Hypofunktion der Ovarien zurückzuführen ist. Wir werden uns mit dieser Hypofunktion noch weiterhin zu beschäftigen haben. Wir konnten, wie erwähnt, fast in allen unseren Fällen nach der Kastration Gerinnungsverzögerung konstatieren; doch besteht die Möglichkeit, dass diese Gerinnungsverzögerung in manchen Fällen ausbleibt (speziell im natürlichen Klimakterium). Dies kann jedoch nichts an dem von uns gefundenen Zusammenhang ändern, da die Gerinnungsverzögerung wohl als „Ausfallserscheinung“ ähnlich wie die anderen Ausfallserscheinungen, aufzufassen ist, und auch diese keineswegs in jedem Falle auftreten müssen.

Es scheint hierbei wohl die Beeinflussung durch die anderen innersekretorischen Organe eine wichtige Rolle zu spielen.

Hier möge noch die Tatsache Erwähnung finden, dass nicht nur bei Amenorrhoe, sondern auch bei Genitalblutungen sich zuweilen Gerinnungsverzögerungen beobachten lassen — allerdings niemals so erhebliche wie bei Amenorrhoeischen — eine Tatsache,

die mit der Gerinnungsverzögerung nach Kastration und bei Hypoplasie auf den ersten Blick in Widerspruch zu stehen scheint, und auf die später zurückgekommen werden soll.

Ist auf solche Weise die Abhängigkeit der Blutgerinnung von den Keimdrüsen sichergestellt, so war es interessant, sich 2 Fragen vorzulegen: 1. Wie die Gerinnungsverzögerung nach der Kastration zu erklären ist, 2. an welche Elemente der Keimdrüsen die die Blutgerinnung regulierende Funktion gebunden ist. [Wir wollen hier gleich bemerken, dass uns eine Entscheidung dieser 2. Frage, trotz einer speziell darauf gerichteten Versuchsanordnung (Parallelversuche an kastrierten Tieren, sowie an Tieren, denen die eigenen, Ovarien in ein Peritonealtasche oder zwischen Muskulatur und Haut transplantiert wurden, endlich an Tieren, deren Ovarien der Bestrahlung mit Röntgenstrahlen ausgesetzt wurden, die ja nach manchen der vorliegenden Berichte elektiv zerstörend auf den Follikelapparat wirken), bisher noch nicht einwandfrei gelungen ist, da uns zuviele Tiere vor der Kontrolluntersuchung zugrunde gingen.]

Um der Beantwortung der 1. Frage näher zu treten, ist es vor allem nötig auf die Verhältnisse der Blutgerinnung im allgemeinen mit einigen Worten einzugehen.

II. Ovarium, Blutkalk und Blutgerinnung.

Seit den Arbeiten Alexander Schmidts und Hammarstens wissen wir, dass die Blutgerinnung ein fermentativer Vorgang ist und auf der Umwandlung des gelösten Fibrinogens in Fibrin beruht. Nach Hammarsten ist die Entstehung des Fibrinfermentes (Thrombin) aus seiner Vorstufe, dem Prothrombin, an die Gegenwart von Kalksalzen gebunden. Alexander Schmidt leugnet die Bedeutung der Kalksalze für die Blutgerinnung und nimmt an, dass das Prothrombin durch die Einwirkung der sog. zymoplastischen Substanzen (in Alkohol lösliche, nicht näher präzipitierte Bestandteile sämtlicher Zellen) oder durch Alkalisierung in Thrombin umgewandelt wird. Diesen Widerspruch suchte nun Morawitz zu lösen. Dieser findet, dass es zwei Prothrombine gibt, α - und β -Prothrombin. Das α -Prothrombin ist das Prothrombin Hammarstens, dieses wird durch Kalksalze aktiviert, das β -Prothrombin (das Prothrombin Schmidts) wird nicht durch Kalksalze aktiviert, sondern durch Alkalien, durch Säuren und wahrscheinlich auch durch die zymoplastischen Substanzen Schmidts.

Das α -Prothrombin bildet sich aus einer Vorstufe Thrombogen, die im Blute extravaskulär entsteht durch Einwirkung einer Kinase (Thrombokinase), welche in allen Gewebssäften und auch im extravaskulären Blute enthalten ist. Schematisch lässt sich der Vorgang der Gerinnung etwa folgendermassen darstellen.

Nach Morawitz nun enthält das strömende Blut weder Thrombokinase noch Thrombogen noch Thrombin, während im Serum alle drei Substanzen enthalten sind.

Nach Sahli sind wahrscheinlich beide Prothrombine an der extravaskulären Blutgerinnung beteiligt.

Es spielen also allem Anscheine nach die Kalksalze eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung. Diese Tatsache ist auch besonders in den Arbeiten von Wright und seinen Mitarbeitern hervorgehoben worden. Wright und Paramore konnten nachweisen, dass oral eingeführte Kalksalze ins Blut übergehen, und dass darnach eine Gerinnungsbeschleunigung eintritt; auf Grund dieser Tatsache empfiehlt Wright die Darreichung von Kalksalzen (speziell Calcium lacticum und CaCl_2) bei Hämophilie und bei Blutungen mit Gerinnungsverzögerung. Es geht aber aus den von Wright angeführten Beispielen hervor, dass die Koagulationsbeschleunigung nicht parallel der Calciumzufuhr geht, und Wright selbst betont, dass eine zu grosse Zufuhr von CaCl_2 sowohl in vitro als auch in vivo statt der anfänglichen Beschleunigung eine Koagulationsverzögerung erzeugt. Auch Coleman gibt an, dass Kalksalze die Koagulation beschleunigen. Dagegen weist Bell in seinen Arbeiten über die Physiologie des weiblichen Genitales darauf hin, dass die Kalksalze wohl die Blutgerinnung beschleunigen, dass jedoch die Variabilität des Kalkgehaltes im Blute die Gerinnung nicht so sehr beeinflusst, als vielfach angenommen wird. Die gerinnungsbeschleunigende Wirkung des Kalks hebt auch H. H. Meyer hervor. Sie wurde ferner von Hammarsten, Morawitz, Sahli festgestellt; Denk und Hellmann konnten

den Nachweis erbringen, dass Kalk und kalkreiche Nahrungsmittel eine starke Beschleunigung der Koagulation erzeugen.

Auch uns ist es in einigen Fällen gelungen durch stomachale Verabreichung von Calcium lacticum die Blutgerinnung zu beschleunigen, und wir möchten daher bei gewissen Fällen von Genitalblutungen die Anwendung von Ca-Salzen empfehlen.

Die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung betont ferner auf Grund zahlreicher Gerinnungsbestimmungen Weiss; dieser Autor behauptet, dass wir zur Beurteilung des Kalkgehaltes im Blute direkt auf den biochemischen Vorgang der Gerinnung angewiesen sind.

Die innigen Beziehungen, die zwischen Keimdrüsen und Kalkstoffwechsel allem Anscheine nach bestehen, und die durch die Veränderungen des Knochenwachstums und der Kalkausscheidung nach Kastration, durch die Erfolge der Kastration bei Osteomalacie besonders klar zutage treten, lassen nun tatsächlich eine Beeinflussung der Blutgerinnung durch den Kalkgehalt des Blutes auch in den uns interessierenden Fällen annehmen, speziell bei den Gerinnungsverzögerungen von Kastrierten.

Aus der Literatur geht nun allerdings hervor, dass wir imstande sind, durch Kalkanreicherung die Blutgerinnung zu beschleunigen, doch muss man sich die Frage vorlegen: Gehen die Veränderungen der Gerinnungszeit wirklich parallel mit dem grösseren oder geringeren Kalkgehalte des Blutes, und sind wir berechtigt, aus einer Gerinnungsverzögerung ohne weiteres auf eine Verringerung des Blutkalkes zu schliessen? Diesbezüglich muss hervorgehoben werden, dass der Kalkgehalt nur einer der vielen Faktoren ist, welche die Blutkoagulation beeinflussen; es steht wohl ausser Zweifel, dass auch der Gehalt des Blutes an anderen Mineralsalzen, eine Veränderung der Reaktion des Blutes, schliesslich Änderungen der morphotischen Elemente usw. ebenfalls die Blutgerinnungsverhältnisse zu beeinflussen in der Lage sind, ganz abgesehen von den verschiedenen äusseren Verhältnissen; von diesen können wir uns allerdings dadurch unabhängig machen, dass wir die Gerinnungsbestimmungen stets unter den gleichen äusseren Verhältnissen vornehmen (Temperatur!). Es ist daher auf Grund des in der Literatur vorliegenden Materials noch nicht gerechtfertigt, in der Verzögerung der Blutgerinnung a priori einen Ausdruck des geringeren Kalkgehaltes zu sehen, oder gar den Kalkgehalt des Blutes im

allgemeinen nach der Gerinnungszeit zu schätzen wie es von mancher Seite geschieht. Allerdings wäre es ein verlockend einfaches Verfahren, die geringen Kalkmengen des Blutes einfach durch die Bestimmung der Gerinnungszeit abzuschätzen, doch wäre dieses Verfahren erst dann berechtigt, wenn sich durch exakte chemische Untersuchungen ein Parallelgehen der Gerinnungszeit mit dem Kalkgehalt herausgestellt hätte. Da nun die Literaturangaben über den Blutkalk, wie noch weiter unten ausgeführt werden soll, sehr schwankend sind, anderseits die Bestimmung der in Betracht kommenden minimalen Quantitäten naturgemäss sehr schwierig ist, war es naheliegend, dass man versuchte, sich auf indirektem Wege Kenntnis über den Kalkgehalt des Blutes zu verschaffen.

Ausgehend von der Ueberlegung, dass nach völliger Ausfällung des Blutkalkes durch Ammoniumoxalat die Gerinnung ausbleibt, hat nun Wright eine Methode angegeben, die es ermöglichen soll, aus der Konzentration der Ammoniumoxalatlösung, die das Blut ungerinnbar macht, den Kalkgehalt des Blutes indirekt zu bestimmen.

Man bereitet sich eine Lösung von 1 g Ammoniumoxalat und 3,6 g NaCl in 600 ccm destillierten Wassers und stellt sich Verdünnungen dieser Lösung mit physiologischer Kochsalzlösung her, so dass man Lösungen von 1 Teil Ammoniumoxalat zu 900 NaCl, 1:1200, 1:1500, 1:1800, 1:2100, 1:2400 usw. hat. Mit einer besonders konstruierten Pipette saugt man aus einem Stich in der Fingerbeere das zu untersuchende Blut bis zu einer Marke auf, lässt nun etwas Luft in die Pipette und saugt dann mehrere gleichgrosse Blutsäulen in dieser Pipette in der Weise auf, dass je zwei Blutsäulen durch einen lufthaltigen Zwischenraum von einander getrennt sind. Jede dieser Blutmengen wird nun auf einer Glasplatte mit je einer ebenso grossen Menge der verschieden konzentrierten Ammoniumoxalatlösungen gemischt, und dann diese Mischung in einer zweiten Pipette ebenfalls mit lufthaltigen Zwischenräumen aufgesogen. Nun wird das untere Ende dieser Pipette zugeschmolzen und die Blutsäule bei senkrechter Lage der Pipette der Gerinnung überlassen. So fanden Denk und Grigoriu, dass bei gesunden Frauen durchschnittlich in Konzentrationen des Ammoniumoxalates von 1:1200 bis 1:1500 die Gerinnung zum erstenmal ausbleibt, d. h. dass diese Lösung den ganzen Blutkalk gefällt hat, während z. B. bei einer Konzentration von 1:1800 in der Regel Gerinnung auftrat, d. h. die schwächere Lösung liess noch genügend Kalksalze gelöst, um Gerinnung zu bewirken.

Eine andere ziemlich komplizierte Methode hat Bell angegeben. Auch dieser mischt das Blut mit Ammoniumoxalat und bestimmt durch Zählungen der Calciumoxalatkrystalle in einer Zählkammer unter dem Mikroskop den Blutkalkgehalt. Gegen diese Methode sind von mehreren Seiten berechnigte Einwände erhoben worden, da die Zahl der möglichen Fehlerquellen eine recht bedeutende ist.

Wir haben nun zunächst bei einigen normalen Frauen die Wrightsche Methode versucht¹⁾ und sahen hierbei in Verdünnungen von 1:900, 1:1200, 1:1500 zum erstenmal die Gerinnung auftreten.

Um aus den verschiedenen Fehlerquellen der Wrightschen Methode die eine auszuschalten, dass Lösungen verschiedener Konzentration in derselben Pipette hintereinander aufgesogen werden, wodurch naturgemäss eine Konzentrationsveränderung eintreten kann, haben wir die Methodik in der Weise modifiziert, dass wir jede der 6—7 verschieden konzentrierten Ammoniumoxalatlösungen in einer eigenen Pipette aufsogen; dadurch entfällt die Fehlerquelle, dass eine Vermengung der verschieden konzentrierten Oxalatlösungen in der Pipette auftritt, es gestaltet sich aber dadurch die Methode viel komplizierter. Ein weiterer Nachteil der Methode ist es, dass sie nur bei sehr rascher Arbeit gelingt, da man bei langsamer Ausführung schon Gerinnung erhalten kann, bevor alle Blutstropfen mit dem Oxalate gemischt sind. Schliesslich gelingt es nicht immer, die genügende Menge Blut ohne Druck dem Finger zu entnehmen. Beim Drücken aber können die mitgepressten Gewebssäfte sowohl die Gerinnung als den Kalkgehalt des Blutes beeinflussen.

Im Anschluss an unsere normalen Fälle untersuchten wir einige Fälle mit Gerinnungsverzögerungen und fanden z. B.:

- F. K., 17 Jahre, Gz. 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 25 Sek. —, bei 1:2400 Gerinnung.
 H. H., 16 Jahre, Gz. 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. Beginn, bei 1:1800 Gerinnung.
 N. K., 20 Jahre, Gz. 3 Min. —, 3 Min. 20 Sek. —, bei 1:1500 Gerinnung.
 W. I., 17 Jahre, Gz. 3 Min. ?, 3 Min. 5 Sek. +, bei 1:1800 Gerinnung.
 F. I., 34 Jahre, Gz. 3 Min. —, 3 Min. 10 Sek. +, bei 1:2400 Gerinnung.
 Th. O., 23 Jahre, Gz. 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. +, bei 1:1200 Gerinnung.
 D. M., 45 Jahre, Gz. 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 20 Sek. +, bei 1:1200 Gerinnung.
 H. L., 45 Jahre, Gz. 3 Min. 30 Sek. —, 3 Min. 45 Sek. +, bei 1:1800 Gerinnung.

Es ergab sich also in einigen Fällen, dass einer verlangsamten Gerinnung auch schwächere Lösungen vom Ammoniumoxalat entsprachen, was auf einen geringeren Kalkgehalt des Blutes hinweisen würde. Doch war dies keineswegs regelmässig der Fall. Schon Denk und Grigoriu weisen darauf hin, dass die Konzentrationen schon bei normalen Frauen zwischen 1:1200 bis 1800 schwanken, ja auch Werte zwischen 1:600 bis 1200 berechtigen noch nicht

1) Für seine lebenswürdige Unterstützung bei den ersten diesbezüglichen Versuchen bin ich Herrn Ing. Hellmann zu grossem Dank verpflichtet.

zu der Anschauung, dass der Kalkgehalt des Blutes wirklich erhöht ist, liegen vielmehr innerhalb der Fehlergrenzen der Methode. Schon dieser Umstand allein spricht dagegen, aus dieser Methode weitgehende Schlüsse bezüglich des Kalkgehaltes zu ziehen. Zu einem ähnlichen Urteil über die Wrightsche Methode kommt neuerdings Voorhoeve.

Bei der Beurteilung dieser Methode ist ferner zu berücksichtigen, dass es noch keineswegs sicher steht, ob durch die Oxalsäure der gesamte Blutkalk gefällt wird, oder nur der in löslicher Form vorhandene, ionisierte. Ausserdem ist es nicht ausgeschlossen, dass die Oxalsäure vielleicht auch mit anderen im Blute vorhandenen Substanzen unlösliche Verbindungen eingeht, so dass sich daraus eine Fehlerquelle ergeben könnte. Tatsächlich findet sich auch bei Wright nicht immer Parallelismus zwischen der Konzentration der Ammoniumoxalatlösung und der Gerinnungsveränderung. Auch bei Neurath ergab die intravenöse oder orale Darreichung von Ca-Salzen, die ja den Kalkgehalt des Blutes erhöht und auch die Gerinnungszeit beschleunigt, nicht immer eine entsprechende Konzentrationsveränderung der Ammoniumoxalatlösung. Andererseits hebt dieser Autor den ungeklärten Kontrast zwischen den Kalkbestimmungen nach der Wrightschen Methode und den chemischen Analysen bei ein und demselben Tier hervor. Wenn wir schliesslich noch die weiten in der Methodik selbst gegebenen Fehlergrenzen berücksichtigen, so möchten wir die auf Grund dieser Methode von uns gewonnenen Resultate nur bis zu einem gewissen Grade als Vergleichswerte gelten lassen, ohne ihnen aber viel Gewicht beizulegen.

Es ergab sich daher die Notwendigkeit, um das Verhältnis zwischen Koagulationszeit und Menge des Blutkalkes beurteilen zu können, den Kalkgehalt des Blutes auf exakte Weise durch chemisch-analytische Methoden zu bestimmen.

Die in der Literatur vorliegenden Berichte über den Kalkgehalt des Blutes bei Mensch und Tier ergeben sehr widerspruchsvolle Ergebnisse. So fand Bunge im normalen Blute einen Kalkgehalt von 0,04 pCt. CaO, Wright 0,032—0,035 pCt., Voorhoeve gibt als Mittelwert 0,03—0,04 pCt. beim normalen Menschen an; Moraczewski fand bei Anämie 0,02—0,05 pM. Ca, Rumpf hingegen beim Neugeborenen 0,0045 pCt. CaO, bei Arteriosklerose 0,00546 pCt., bei einem 47 jährigen fettleibigen Manne 0,0067 pCt. CaO; Hirschler und v. Terray finden bei Arteriosklerose nach

Milchdiät 0,0023 pCt. CaO, nach gemischter Kost 0,0051 pCt. CaO. Aron gibt 0,06 pM. als mittleren Wert an, Erben findet bei verschiedenen Krankheiten 0,175—0,257 pM. CaO, bei perniziöser Anämie 0,287 pM. CaO. Bei Graviden fand Bar 0,052 pM., Dibbelt in 3 Fällen 0,077—0,124 pM. CaO. Raineri fand im Serum 0,118—0,198 pM., Schmidt als Durchschnitt 0,173 pM. Sind diese Gewichtsangaben äusserst differierend in ihrer Grösse, so konnte andererseits Abderhalden in exakten Untersuchungen ziemlich gleichmässige Werte von 0,052—0,072 pM. CaO im Blute, 0,110—0,124 pM. im Blutserum bei verschiedenen Tiergattungen nachweisen. Bei Kaninchen fanden Allers und Bondy im Durchschnitte 0,069, Abderhalden 0,072 CaO auf 1000 g. Rey gibt die normale Kalkmenge beim Hunde mit 0,01 pCt. an, ähnlich Abderhalden.

Aus diesen Zahlen lassen sich, wie leicht ersichtlich, keine bestimmten Schlüsse ziehen. Einerseits divergieren die von verschiedenen Untersuchern gefundenen Werte bis um das Zehnfache, andererseits besteht doch eine bemerkenswerte Konstanz in den Zahlen, die einzelne Autoren bei den von ihnen untersuchten Fällen finden. Es scheint also doch ein mittlerer normaler Blutkalkwert zu existieren, der für gewöhnlich keinen grossen Schwankungen unterliegt. Eine plausible Erklärung für die so sehr verschiedenen Resultate der einzelnen Untersucher ist nicht leicht zu geben. Der exakte Vergleich der verschiedenen Ergebnisse ist leider dadurch unmöglich, dass in einigen Fällen die Autoren beziehungsweise die Referenten nicht angeben, in welcher Form (ob als reines Ca oder als CaO) das Calcium berechnet wurde. Zudem haben manche das gesamte Blut, andere nur das Blutserum untersucht.

Nachdem nun die Kalziumbestimmungen im Blute nicht zu den einfachen und ganz leicht ausführbaren chemischen Operationen gehören, vielmehr eine besondere Sorgfalt erfordern, einige der Autoren aber mit mangelhaften Methoden gearbeitet haben, andere über ihre Methodik überhaupt nichts erwähnen, sind auch analytische Irrtümer nicht völlig auszuschliessen. Unter solchen Umständen erschien es von Wichtigkeit, diese Verhältnisse einmal einem genaueren Studium mit exakter Methodik zu unterziehen. Im folgenden möge kurz die Methodik, wie sie bei unseren Untersuchungen angewendet wurde, skizziert werden.

Schon bei den ersten Versuchen zeigte es sich, dass sich der Kalk im Blut nur in ganz kleinen Quantitäten vorfindet. Von grösseren Kalkmengen, etwa einigen Zentigrammen oder gar einem Dezigramm in 100 g Blut, konnte bei unserem Material keine Rede sein. Unter diesen Umständen erschien es sogar zunächst fraglich, ob man bei den wenigen Milligrammen, die man schliesslich in Händen hat, auch genügend sichere Resultate erhalten kann. Glücklicherweise ist gerade bei den Ca-Bestimmungen die Genauigkeit eine sehr weitgehende, und es konnten in den meisten Fällen auch bei diesen minimalen Mengen Kontrollanalysen ausgeführt werden, die bis auf wenige Dezimilligramme übereinstimmende Resultate ergaben. (s. Tabelle.)

Das durch Punktion aus der Kubitalvene gewonnene mit ca. 0,1 prozentigem oxalsaurem Ammon aufgenommene Blut wurde in Platinschalen, die etwa das fünffache des Blutes fassten, eingewogen. (Zur Analyse kamen meist ca. 25—35 g Blut.) Die Veraschung wurde mit aller Vorsicht bei steter Ueberwachung zunächst unbedeckt über einer Asbestplatte, nach völligem Trocknen fast ganz mit einem Uhrglas bedeckt vorgenommen, später wieder offen auf einem Gebläse. Kontrollversuche ergaben, dass keine Verluste durch Verspritzen stattfanden. Des weiteren wurde nach den Vorschlägen von Hans Aron verfahren. Durch Salzsäure wurde zunächst die etwa vorhandene Kieselsäure abgeschieden, dann wurden die Salze quantitativ in verdünnter Salzsäure aufgenommen, das Filtrat mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, mit Essigsäure schwach gesäuert. Phosphorsäure und Eisen wurden mit Eisenchlorid und Ammoniumacetat entfernt, das wasserhelle blanke Filtrat in der Hitze mit oxalsaurem Ammon gefällt, nach 24 Stunden filtriert, der Rückstand im aschenfreien Filter bis zur Gewichtskonstanz gegläht und das CaO stets bei gleicher Temperatur im Platintigel zur Wägung gebracht. Die Methode ist glatt durchführbar, und es ergaben die Kontrollbestimmungen gut übereinstimmende Resultate.

Da nun auch übereinstimmende Kontrollanalysen bei gleicher Methodik nicht für die Richtigkeit der absoluten Werte garantieren, wurden in einigen Fällen noch Kontrollanalysen nach der von der beschriebenen völlig verschiedenen Methode von Neumann ausgeführt. Die Ausführung dieser Methode ist keineswegs einfacher als die der gewichtsanalytischen, sie erfordert ausserdem die mühevollen und zeitraubende Herstellung einer ganzen Reihe von Massflüssigkeiten, die genau übereinstimmen müssen. (Die Permanganatlösung wurde auf ihren Titre einerseits mit oxalsaurem Natron nach Sørensen, anderseits mit einer Eisenlösung geprüft. Die Eisenlösung wurde ihrerseits gewichtsanalytisch auf ihren Eisengehalt einmal durch Fällung als Hydroxyd, ein anderesmal durch Glühen in einer Platinschale untersucht.) Die Werte stimmen mit den gewichtsanalytisch gefundenen gut überein, jedoch nicht so gut, wie die gewichtsanalytischen untereinander. Die Neumannsche Methode hat den Vorteil, dass die Veraschung leichter und sicherer ist, und war für uns als Kontrollanalyse sehr wertvoll, da sie auf einem ganz anderen Prinzipie basiert. Geringe Abweichungen sind indessen nicht auszuschliessen, und sie scheint, wie übrigens Neumann schon selbst betont, bei kleinen Ca-Mengen keine absolut genauen Resultate zu geben.

Die von uns gefundene Kalkwerte sind in der folgenden Tabelle verzeichnet¹⁾.

No.	Name	Blut- menge g	Methode	CaO Gewicht	CaO- pCt.	Mittel- wert CaO- pCt.	Gerinnungszeit	Anmerkung
1	M. Kontrolle	37,99 37,99	G*) G	0,0048 0,0046	0,0126) 0,0121)	0,0123	2 Min. 25 Sek. +	Salping. bilat.
2	R. Kontrolle	17,29 —	G —	0,0021 —	0,0121 —	0,0121	2 Min. 35 Sek. +	Tum. adnex.
3	G. Kontrolle	33,25 33,25	G N**)	0,0046 0,0048	0,0138) 0,0144)	0,0141	2 Min. 35 Sek. +	Tum. adnex.
4	K. Kontrolle	20,64 26,69	G N	0,0019 0,0026	0,0092) 0,0096)	0,0094	2 Min. 35 Sek. — 2 Min. 40 Sek. +	Tum. adnex.
5	L. Kontrolle	87,04 —	G —	0,0085 —	0,0098 —	0,0098	2 Min. 45 Sek. — 2 Min. 50 Sek. +	Osteomalacie? Tetanie
6	P. Kontrolle	40,32 40,32	G N	0,0034 0,0037	0,0084) 0,0092)	0,0088	2 Min. 45 Sek. — 2 Min. 55 Sek. +	Basedow Tum. adnex.
7	Sch. Kontrolle	50,71 50,71	G G	0,0040 0,0040	0,0079) 0,0079)	0,0079	2 Min. 40 Sek. — 2 Min. 50 Sek. +	Struma, Gebärend. (Plazentarblut.)
8	Stw. Kontrolle	30,3 30,3	G G	0,0028 0,0029	0,00924) 0,00957)	0,0094	2 Min. 55 Sek. — 3 Min. 5 Sek. +	Hypoplasie
9	W. Kontrolle	31,2 31,2	G G	0,0032 0,0031	0,01025) 0,00994)	0,0101	2 Min. 55 Sek. — 3 Min. 5 Sek. +	Hypoplasie
10	S. Kontrolle	17,66 30,10	G N	0,0013 0,0024	0,00736) 0,00798)	0,0077	3 Min. 10 Sek. — 3 Min. 15 Sek. +	Hypoplasie

*) G = Gewichtsanalytisch bestimmt.

**) N = Nach Neumann bestimmt.

Wir fanden, wie ersichtlich, beträchtliche Differenzen im Kalkgehalte des Blutes der einzelnen untersuchten Frauen; und zw. fand sich der grösste Kalkgehalt (0,0141 pCt. CaO) bei einer Frau, deren Blut bei 2 Min. 35 Sek. schon geronnen war (Fall 3), der geringste (0,0077 pCt.) bei einer Gerinnungszeit von 3 Min. 15 Sek. (Fall 10). Wenn nun in diesen Fällen in der Tat die Gerinnungsverzögerung mit einem geringen Kalkgehalt einherging, so sehen wir anderseits bei Fall 4 und 8 zufällig genau den

1) Um den Vergleich zu ermöglichen, sind die gefundenen absoluten CaO-Werte in Prozent umgerechnet. Bei der Beurteilung der Genauigkeit der Kontrollanalysen, auf welche die grösste Sorgfalt verwendet wurde, ist zu berücksichtigen, dass die minimalen Differenzen, die sich bei den erhaltenen kleinen CaO-Mengen finden, bei der Darstellung in Prozenten einen ganz übertriebenen Ausdruck bekommen; so ergibt z. B. eine Differenz von 0,0001 (Fall 8) bei Darstellung in Prozenten einen Fehler von fast 4 Prozent.

gleichen Kalkgehalt (0,0094 pCt.), obwohl die Gerinnungszeit in Fall 4 2 Min. 40 Sek., in Fall 8 erst 3 Min. 5 Sek. betrug. Es lässt sich also keineswegs ein gesetzmässiges Parallelgehen von Gerinnungszeit und Kalkgehalt bei verschiedenen Personen konstatieren, und man kann ungezwungen auf Grund unserer Untersuchungen nur folgendes aussagen. Nimmt man als mittlere normale Gerinnungszeit 2 Min. 30 Sek. bis 2 Min. 35 Sek. an, so sieht man, dass in den unter dieser Grenze liegenden Fällen die CaO-Werte 0,012 bis 0,014 pCt. betragen, in den anderen Fällen aber (mit Gz. von 2 Min. 40 Sek. bis 3 Min. 15) erreichen die Kalkwerte höchstens 0,01 pCt. (0,0077 bis 0,0101).

Es ergeben sich also in unseren Fällen bei normaler Gerinnung Blutkalkwerte, die 0,01 pCt. beträchtlich übersteigen, bei Gerinnungsverzögerung Werte, die 0,01 pCt. nur ausnahmsweise erreichen, gewöhnlich unter dieser Grenze bleiben.

Ein weiteres Parallelgehen zwischen Gz. und Ca-Gehalt, so dass z. B. eine Gz. von 3 Min. 5 Sek. einem geringeren Ca-Gehalt entsprechen würde, als eine Gz. von 2 Min. 55 Sek. lässt sich bei verschiedenen Individuen nicht feststellen, wie ja eigentlich zu erwarten war. Wir haben es ja bei der Gerinnung mit einem Zusammenwirken von verschiedenen, zum Teile noch unbekannten Faktoren zu tun, von denen wir hier nur den Kalk herausgegriffen haben.

Dass bei verschiedenen Individuen ausser dem Kalk, der ja wahrscheinlich nur die Rolle eines Katalysators spielt, noch zahlreiche andere Momente die Gerinnungszeit beeinflussen können, ist einleuchtend.¹⁾

Ueber den Zusammenhang von Ovarium und Blutkalkgehalt lässt sich aus unseren Fällen nichts Sicheres aussagen. Es ist allerdings auffällig, dass die 3 Fälle von Hypoplasie relativ sehr niedrige Werte zeigen; Fall 5 und 6, bei welchen ebenfalls niedrige Werte — bei klinisch ausreichender Ovarialfunktion — sich finden, sind für die Beurteilung nicht recht verwertbar, da die gleichzeitig bestehende Epithelkörperchen- bzw. Schilddrüsen-

1) Bestimmungen des Fibringehaltes nach Hoppe-Seyler, sowie der Alkaleszenz, die wir in einigen Fällen unternahmen, ergaben Resultate, an denen wir eine gesetzmässige Beziehung zur Gerinnungszeit nicht wahrzunehmen vermochten; vielleicht war dazu die Zahl der untersuchten Fälle zu gering.

erkrankung Gerinnungszeit und Ca-Gehalt des Blutes beeinflussen könnte.

Es erschien daher, um über die Beziehung des Ovarium zum Blutkalkgehalt ins Klare zu kommen, wichtig, den Kalkgehalt des Blutes bei demselben Individuum vor und nach der Kastration zu untersuchen.

Diese Untersuchung konnten wir in 2 Fällen ausführen.

No.	Name	Blut- menge g	CaO- Gewicht	CaO-pCt.	Mittelwert CaO-pCt.	Gz.
Vor der Kastration:						
1	G	33,25	0,0046	0,0138}	0,0141	2 Min. 35 Sek.
	Kontrolle	33,25	0,0048	0,0144}		
2	M	37,99	0,0048	0,0126}	0,0123	2 Min. 25 Sek.
	Kontrolle	37,99	0,0046	0,0121}		
ca. 6 Wochen nach der Kastration:						
1	G	18,60	0,0017	0,0091	0,0091	2 Min. 45 Sek. —
	Kontrolle	—	—	—		2 Min. 55 Sek. +
2	M	33,75	0,0025	0,0074}	0,0076	2 Min. 45 Sek. —
	Kontrolle	28,25	0,0022	0,0077}		2 Min. 55 Sek. +

Es zeigt sich also in diesen 2 Fällen tatsächlich eine beträchtliche Verminderung des Kalkes im Blute und eine Gerinnungsverzögerung nach der Kastration; der Schluss ist naheliegend, dass die Blutgerinnungsverzögerung nach der Kastration auf einer Verminderung des Blutkalkgehaltes beruht.

Eine Verminderung des Blutkalkgehaltes nach der Kastration fand auch Capellani bei 2 Osteomalacischen; doch sind die von ihm gefundenen Werte so hoch, dass sie wohl nur mit einer gewissen Reserve berücksichtigt werden dürfen.

Wir verfügen leider nicht über analoge Untersuchungen bei Tieren, da durch unglückliche Zufälle alle kastrierten Hündinnen vor der zweiten Blutentnahme eingingen. Vor der Kastration fanden wir bei anscheinend normalen Hündinnen Blutkalkgehalt von 0,0101 pCt. CaO, 0,0093 pCt. CaO, 0,0091 pCt. CaO, also im allgemeinen Werte, die mit den von Rey gefundenen annähernd übereinstimmen. (Bei einer an Räude leidenden Hündin betrug der CaO-Gehalt 0,0075 pCt.)

Interessant war das Ergebnis der Blutkalkuntersuchung bei einer Hündin, deren Ovarien mit Röntgenstrahlen, und zwar mit

einer Dosis von 24 Holzknecht-Einheiten bestrahlt wurden.¹⁾
Es fand sich bei diesem Tiere

No.	Blut- menge g	CaO- Gewicht	CaO-pCt.	Mittelwert CaO-pCt.	Gz.
Vor der Bestrahlung:					
H 9	28,45	0,0029	0,0102	0,0107	1 Min. 45 Sek. +
Kontrolle (N)	35,6	0,0040	0,0112		
5 Wochen nach der Bestrahlung:					
H 9	36,75	0,0025	0,00680	0,0069	1 Min. 50 Sek. —
Kontrolle (G)	36,75	0,0026	0,00707		1 Min. 55 Sek. +

Es findet sich also eine sehr beträchtliche Verminderung des Blutkalkgehaltes nach der Röntgenisierung. Damit stimmt der Befund überein, den wir bei einer wegen osteomalacischer Beschwerden mit Röntgenstrahlen behandelten Patientin erhoben. Es fand sich in ihrem Blute vor der Bestrahlung der Ovarien **0,0098 pCt. CaO**, nach zweimaliger Bestrahlung mit je 4 H. Einheiten **0,0072 pCt. CaO**.

Es mögen hier nur diese Zahlen vermerkt werden, aus denen scheinbar hervorgeht, dass der Follikelapparat es ist, durch den der Blutkalkgehalt beeinflusst wird. Bindende Schlüsse daraus aber wollen wir erst dann ziehen, wenn weitere Versuche, die wir diesbezüglich angestellt, sowie die mikroskopischen Untersuchungen zum Abschluss gelangt sein werden.

Um nun diese Verminderung des Blutkalkgehaltes nach Kastration, bzw. die von uns in Fällen von Genitalhypoplasie gefundene relative Niedrigkeit der Werte richtig zu verstehen, ist es nötig, die Beziehungen der Ovarien zum Kalkstoffwechsel kurz zu streifen.

Es scheinen im allgemeinen die Keimdrüsen einen fördernden Einfluss auf den Mineralstoffwechsel, speziell den Kalkstoffwechsel zu haben, d. h. erhöhte Ovarialfunktion führt zu gesteigerter Kalkausscheidung und verringerter Kalkretention, umgekehrt Ausfall der Ovarialtätigkeit zu Kalkretention im Organismus und verminderter Ausscheidung des Kalkes (Bell).

Dass die Tätigkeit des Ovars, sei es direkt, sei es indirekt, durch Vermittlung einer „komplementären Drüse“ (Tandler) den

1) Die Bestrahlungen der Tiere wurden im Röntgeninstitut des Allgemeinen Krankenhauses (Doz. Holzknecht) von Herrn Dr. Zollschan in liebenswürdiger Weise vorgenommen.

Kalkansatz am Skelett zu hemmen imstande ist, wird unter anderem illustriert durch das Kleinerbleiben von Frühreifen, z. B. frühreife mächtige Entwicklung der Genitalsphäre ist oft mit auffälliger Kurzbeinigkeit gepaart. Die krankhaft gesteigerte Ovarialtätigkeit bei der Osteomalacie führt zu Kalkabbau in den Knochen und zu vermehrter Kalkausscheidung.

Andererseits führt Ausfall der Ovarialtätigkeit zu Kalkretention — darauf beruht zum Teil die Heilung der Osteomalacie durch die Kastration.

Neumann sah in einem von zwei Fällen 20 Tage nach der Kastration einen grossen Kalkansatz, während vorher bei derselben Patientin eine negative Ca-Bilanz konstatiert worden war. Eine ähnliche Beobachtung machte Goldwaith, und auch Caporali sah in drei Fällen nach der Kastration eine Besserung der Ca-Bilanz.

Poncet und seine Schüler, Sellheim u. a. sahen bei kastrierten Tieren vermehrtes Skelettwachstum — wahrscheinlich bedingt durch Kalkansatz.

Die Hypofunktion des Ovarium in der Gravidität bewirkt nach Tandler (wahrscheinlich durch Vermittlung der Hypophyse) das Wachstum des Skeletts. Darauf beruht wohl die Verlängerung der Röhrenknochen bei jugendlichen Graviden, sowie das von Langer, Breus und Kolisko beobachtete Wachstum des Beckenskelettes in der Gravidität. Auch das häufige Auftreten des Schwangerschaftsosteophyts lässt sich mit Kalkansatz infolge verringerter Ovarialfunktion erklären.

Mit diesen Anschauungen im Einklang steht die Tatsache, dass Löwy bei kastrierten Hühnern einen vorzeitigen Stillstand des Knochenwachstums durch Oophorin erzielte; Parhon und Papinian sahen bei einer kastrierten Frau eine beträchtliche Erhöhung der Kalkausscheidung nach der Darreichung von Ovarialextrakt.

Nun erscheint es im ersten Augenblick widerspruchsvoll, dass bei der nach Kastration erfolgenden Kalkretention, bzw. Verminderung der Kalkausscheidung auch der Kalkbestand des Blutes ein geringerer sein soll. Um dies zu verstehen, müssen wir kurz auf den sog. intermediären Ca-Stoffwechsel eingehen, bzw. auf die Frage, durch welche Momente eigentlich der Kalkgehalt des Blutes beeinflusst wird.

Der gesamte Kalkbestand des Blutes setzt sich zusammen 1. aus dem Eigengehalt des Blutes an Kalk, 2. dem aus der Nahrung, dem Blute und von diesem den Organen zuströmenden „Aufbau-

kalk“ und 3. dem den Exkretionsorganen zugeführten, im Organismus nicht verwerteten Ausfuhrkalk.

Von dem durch die Nahrung dem Organismus zugeführten Kalke können wir für unsere Fälle absehen, da die Nahrungsverhältnisse der Frauen vor und nach der Kastration annähernd die gleichen blieben. Dass wir nun trotz der nach Kastration erfolgenden Ca-Retention eine Verminderung des Blutkalkes sehen, ist wahrscheinlich damit zu erklären, dass das bei regerem Kalkumsatz im Blute in Lösung bleibende oder den Exkretionsorganen zugeführte Calcium beim Darniederliegen des Ca-Stoffwechsels von den Geweben, wahrscheinlich hauptsächlich den Knochen (Heilung der Osteomalacie, Osteophyt) resorbiert wird, so dass das Blut dann eine geringere Kalkmenge enthält, was sich eventuell auch in einer Aenderung der Gerinnungszeit äussern kann.

So fanden auch Hirschler und v. Terray bei Milchdiät im Organismus eine ganz bedeutende CaO-Retention, trotzdem aber war der CaO-Gehalt des Blutes nicht erhöht, sondern im Verhältnis zur gemischten Kost, bei welcher negative Kalkbilanz bestand, sogar vermindert; dies erklären sie damit, dass das zurückgehaltene und aus dem Tractus intestinalis resorbierte Ca nicht lange im Blute zirkulierte, sondern sich von dort gar bald in irgend ein Gewebe, gewiss in erster Reihe in die Knochen ablagerte. Auch Dibbelt betont, dass bei pathologischer Kalkvermehrung im Organismus (Arteriosklerose) sich die niedrigsten Ca-Werte im Blute finden, bei Krankheiten mit negativer Ca-Bilanz (Diabetes) hingegen exzessiv hohe Werte. In der Tat fanden auch Capellani und Marquis bei Osteomalacie (negative Ca-Bilanz, starke Ca-Ausscheidung, Abbau der Knochen) sehr hohen Kalkgehalt des Blutes.

Es ergibt sich also, dass die durch Ausfall der Ovarialtätigkeit hervorgerufene Herabsetzung des Kalkstoffwechsels mit einer Verminderung des Kalkgehaltes im Blute einhergehen kann. Ob die bei Kastrierten und Hypoplastischen gefundenen relative Niedrigkeit der Kalkwerte nicht noch in anderer Weise von Bedeutung ist, was bei der hohen physiologischen Bedeutung des Ca für den Organismus (vergleiche die Arbeiten Loeb's, Bells, Hans H. Meyers und seiner Schule) sehr wahrscheinlich scheint, wird an anderer Stelle erörtert werden.

Auf Grund unserer klinischen Beobachtungen und unserer Tierexperimente glauben wir den Nachweis erbracht zu haben, dass

zwischen Ovarialfunktion, Blutkalkgehalt und Blutgerinnung innige Beziehungen bestehen, die sich darin äussern, dass nach Ausfall oder Hypofunktion der Ovarien häufig eine Verzögerung der Blutgerinnungszeit auftritt, die in einer Reihe von Fällen mit absolut oder relativ niedrigen Kalkwerten im Blute einhergeht.

Fälle von Hypoplasie mit normaler Gerinnungszeit und normalem Kalkgehalt, oder Fälle, in welchen sich nach Kastration der Blutkalkgehalt und die Gerinnungszeit etwa nicht ändern, könnten nichts gegen die Richtigkeit dieser Behauptung beweisen, würden vielmehr eine Analogie zu jenen Fällen bilden, in welchen auch andere Ausfallserscheinungen nicht, oder nur teilweise oder nur vorübergehend auftreten. Bei den innigen Beziehungen der Keimdrüsen zu den anderen Blutdrüsen wäre in solchen Fällen vielleicht die Erklärung zulässig, dass eine andere gleichsinnig mit dem Ovarium wirkende Drüse die Ausfallserscheinungen teilweise zu paralysieren imstande ist, eine Annahme, die auch die verschiedene Intensität der Ausfallserscheinungen bei verschiedenen Individuen, sowie das allmähliche Abklingen derselben zu erklären vermag.

Dass wir in einem Fall auch bei einem männlichen Tiere nach Kastration Gerinnungsverzögerung konstatieren konnten, mag als Hinweis darauf gelten, dass die Beeinflussung der Koagulation eine nicht nur dem Ovarium, sondern der Keimdrüse beider Geschlechter innewohnende Funktion ist.

Ob nun diese Beeinflussung des Blutkalkgehaltes und der Gerinnungszeit eine direkte Ovarialfunktion ist, oder vielleicht nur dadurch zustande kommt, dass durch den Ovarialausfall oder die Hypofunktion die komplementären innersekretorischen Drüsen beeinflusst werden, lässt sich nicht entscheiden. Bei der Annahme, dass die innersekretorischen Organe den Ca-Stoffwechsel regulieren (Bell), ist dieser Gedanke jedenfalls naheliegend, wie es denn überhaupt den Anschein gewinnt, dass manches, was bisher als direkte Ovarialwirkung galt, nur durch eine die Ovarialtätigkeit fördernde oder hemmende Funktion der anderen innersekretorischen Drüsen zustande kommt. Die Tatsache, dass wir es bei der Gerinnungsverzögerung mit einer objektiv und ziemlich exakt nachzuweisenden Ausfallserscheinung zu tun haben, ist geeignet, den Wert dieses Symptoms als Zeichen einer Hypofunktion der Ovarien zu erhöhen.

III. Beziehung der Ovarien zu den anderen innersekretorischen Drüsen und zum vegetativen Nervensystem.

Bei der erhöhten Aufmerksamkeit, die wir bei unseren Untersuchungen dem Allgemeinhabitus der Amenorrhöischen oder spärlich Menstruierten zuwendeten, konnten wir die bekannten Zeichen von Hypoplasie nicht immer gleichmässig vorfinden. Versucht man eine Gruppierung der betreffenden Individuen vorzunehmen, so wird man im allgemeinen zwei Typen unter ihnen begegnen. Erstens Individuen, die im Ganzen eine Annäherung an den kindlichen Typus zeigen, gewissermassen auf infantiler Entwicklungsstufe stehen geblieben sind, zweitens wohl ausgebildete kräftige Individuen, bei denen sich nicht allzuselten in der Art und Verteilung der Behaarung eine Annäherung an das andere Geschlecht konstatieren lässt. Doch stehen diese zwei Typen einander keineswegs scharf gegenüber, vielmehr gibt es im Einzelfall nicht selten Zweifel, in welche Gruppe das betreffende Individuum einzureihen wäre.

Die Individuen der ersten Gruppe sind hoch aufgeschossen, selten im Wachstum zurückgeblieben, schlank, mit spärlicher Fettentwicklung, spärlicher Scham- und Achselhaarbildung, nur selten findet sich eine Annäherung an den männlichen Behaarungstypus. Die Brüste sind gewöhnlich klein, zuweilen aber ganz gut entwickelt, die Warzen nicht selten schlecht, das Becken zeigt oft geringe Querspannung, engen, hohen, spitzwinkligen Schambogen. In diese Gruppe gehören u. a. die von uns gesehenen chlorotischen Individuen.

In der zweiten Gruppe finden wir häufig körperlich sehr gut entwickelte, oft sehr vollbrüstige Frauen, nicht selten mit zarten Extremitätenknochen. Die Brüste solcher Individuen sind oft mehr fett- als parenchymreich, wie sich denn auch, ähnlich wie bei Kastrierten, zuweilen stärkere Fettablagerung in der Gesässgegend findet. Bei solchen Frauen nun sieht man viel häufiger als bei denen der ersten Gruppe eine Andeutung heterologer Sexualmerkmale in der Behaarung, sowohl am Genitale als auch in der Linea alba, an den Brüsten und im Gesicht. In beiden Gruppen fanden wir häufig Kürze der Vagina, infantilen, oft retrovertierten Uterus, kleine Ovarien, oft die von Sellheim beschriebene muldenartige Form des Dammes, nicht selten Störungen in der Dentition, Ungezillität der Pupillen, Imbezillität, kurz Symptome, die auf eine

minderwertige Anlage hindeuten; fast immer sind die Menses sehr spät aufgetreten.

Bei vielen Individuen war es nun auch auffallend, hauptsächlich an den Brüsten, aber auch zuweilen an den Oberschenkeln, Ober- und Unterarmen eine eigentümliche mehr diffuse oder fleckige bläulichrote Verfärbung der Haut, nicht selten mit feinsten Gefäßzeichnung darin zu konstatieren. Es zeigte sich dieses Merkmal, das wir in der Literatur als Zeichen der Hypoplasie nirgends beschrieben fanden, ungefähr eben so oft wie die anderen als Zeichen der Hypoplasie allgemein anerkannten Symptome.

Es ist nun interessant, dass v. Neusser bei der Besprechung des Status hypoplasticus, bez. lymphaticus bei Männern ähnliche Kennzeichen, wie wir sie in unseren beiden Gruppen fanden, als Leitfaden für die Diagnose anführt. Und doch wird man versuchen müssen, den Status thymicolymphaticus strenger von dem Status hypoplasticus zu scheiden. So finden sich z. B. unter unsern 23 hypoplastischen Individuen nur 3 mit sicherem Status lymphaticus und ebensoviele mit sicherer Chlorose. Wenn nun v. Neusser bei den Fällen von Status lymphaticus auf die innigen Beziehungen der Keimdrüsen zu den anderen Organen mit innerer Sekretion hinweist, so war es umso interessanter, in unseren Fällen von Genitalhypoplasie diese Beziehungen zu beachten. Gerade diesbezüglich hat ja die neuere Forschung z. B. bei Erkrankungen der Hypophysis (Pineales), beim Basedow, beim Myxödem, beim Morbus Addisonii, bei der Osteomalacie, wichtige Ergebnisse zutage gefördert.

Und doch ist bei der funktionellen Prüfung der innersekretorischen Organe bisher dem Ovarium nur sehr wenig Beachtung geschenkt worden, und selbst in den schönen Arbeiten der v. Noorden'schen Schule finden sich kaum mehr als Hinweise auf die Stellung der Ovarien zu den anderen innersekretorischen Organen.

Ueberblicken wir diesbezüglich die Ergebnisse der Literatur, so teilen Falta und seine Mitarbeiter die Blutdrüsen in zwei Gruppen: Die im allgemeinen stoffwechselsteigernde Gruppe bestehend aus Thyreoidea, chromaffinem System und dem Infundibularteil der Hypophyse — wahrscheinlich gehören zu dieser, nach F., wenigstens mit einem Teil ihrer Wirkung, die Keimdrüsen. Ihr steht antagonistisch gegenüber die stoffwechselherabsetzende Gruppe,

bestehend aus Pankreas und Epithelkörperchen, wahrscheinlich die Nebennierenrinde und der drüsige Anteil der Hypophyse, vielleicht die Epiphyse. Jede dieser Drüsen hat dabei noch eine ganz spezifische Wirkung.

Die stoffwechselfördernde, acceleratorische Gruppe erregt sympathische oder hemmt autonome Fasern, fördert den Salzstoffwechsel. Die stoffwechselherabsetzende, retardative hemmt letzteren, reizt autonome oder hemmt sympathische Fasern. Wir müssten also nach diesen Autoren den Keimdrüsen ein das sympathische System förderndes Hormon zuschreiben.

Nach Fellner hätten wir unter den innersekretorischen Organen drei Paare zu unterscheiden. Ovarien und Uterus, Schilddrüse und Nebenniere, und Hypophyse. Wir haben in einem Teil der Hypophyse, in der Schilddrüse, dem Pankreas, der Thymus und den Ovarien blutdrucksenkende Drüsen vor uns, die sich gegenseitig vertreten können, und welchen ein Teil der Hypophyse, die Nebenniere und vielleicht der Uterus als blutdrucksteigernde Drüsen antagonistisch gegenüberstehen. Im speziellen ergibt sich nach F. eine völlige Analogie der Funktionen des Ovarium und der Schilddrüse. Auch Lorand behauptet, dass Ovarium und Thyreoidea einen analogen Einfluss auf den Stoffwechsel ausüben. Dagegen sehen Hofmeister, Hertoghe, Blondel, Gauthier, Parhon und Goldstein einen Antagonismus zwischen Ovarium und Schilddrüse. Nach den Angaben der letzteren, die allerdings in der Annahme dieses Antagonismus zu weit gehen, wirkt das Ovarium blutdrucksenkend, die Thyreoidea blutdrucksteigernd; Ovarium gerinnungsverzögernd, Thyreoidea gerinnungsbeschleunigend. Das Ovarium fördert den Kalkstoffwechsel, die Thyreoidea setzt ihn herab. Ovarium hemmt, Thyreoidea begünstigt den Haarwuchs. Ferner soll die Thyreoidea die Oxydation steigern und dadurch die Entwicklung des Fettgewebes hemmen, das Ovarium das Entstehen des Fettgewebes begünstigen. Als Beweis dafür wird angeführt die stärkere Entwicklung des Fettgewebes bei der Frau im Vergleich zum Manne, sowie die Beobachtung, dass die Kastration zuweilen von Abmagerung gefolgt ist.

Bei der Untersuchung der Wechselbeziehungen zwischen Keimdrüsen und Hypophyse muss man zwischen der Wirkung des Vorderlappens und der des Hinterlappens unterscheiden. Die Exstirpation des Vorderlappens oder der ganzen Hypophyse wirkt bei

noch wachsenden Individuen fast ebenso wie die der Schilddrüse, ist dagegen bei erwachsenen Individuen fast wirkungslos.

Dass Ovarialausfall Hypertrophie der Hypophyse zur Folge hat, ist durch die Untersuchungen von Fichera, Tandler und Gross an Kastrierten, Mulon, Erdheim und Stumme in der Gravidität nachgewiesen worden.

Während also Ausfall der Keimdrüse die Hypophyse fördert, scheint Hypophysenausfall hemmend auf die Keimdrüse einzuwirken (Aschner).

Auch die so häufigen Veränderungen der Genitalien bei Akromegalie (Tandler und Gross) weisen auf die Beeinflussung der Genitalorgane durch die Hypophyse hin.

Hinsichtlich der Wirkung auf den Stoffwechsel ergeben sich — wobei wir teilweise vorgreifend die Ergebnisse unserer eigenen Untersuchungen berücksichtigen — zwischen Keimdrüsen, Hypophyse und Thyreoidea teils gleichsinnige, teils antagonistische Wirkungen.

Hypophysen- und Thyreoideaausfall setzen, analog dem Ovarialausfall den Eiweissstoffwechsel herab, Hypophysenausfall und Thyreoideaausfall setzen — im Gegensatz zum Ovarium — die Adrenalinglykosurie — also den Sympathikustonus — herab, Hypophysenausfall und Thyreoideaausfall hemmen den Kalkansatz am Skelett und das Wachstum — im Gegensatz zum Ovarium, — wohl durch den antagonistischen Einfluss, den Hypophyse und Keimdrüse auf den Kalkstoffwechsel der Knochen ausüben.

Nach den Angaben von Theodosieff, Thumim, Neugebauer besteht ein Gegensatz in der Funktion von Nebennieren und Ovarien. Cristofolletti konnte in jüngster Zeit den Nachweis erbringen, dass das Ovarium hemmend auf das chromaffine System wirkt, und dass der Wegfall der weiblichen Keimdrüse auf das chromaffine System eine fördernde Wirkung ausübt. Durch die Hyperfunktion des chromaffinen Systems nach Wegfall der Keimdrüsentätigkeit lassen sich nach diesem Autor und v. Neusser gewisse Symptome, die zur Zeit des Klimakterium oder nach der Kastration auftreten, ungezwungen erklären. Der Wegfall der Keimdrüsen versetzt den Sympathikus in einen erhöhten Reizzustand. Nach Eppinger und Hess dagegen deuten viele klimakterischen Symptome auf autonome Uebererregung und sind den Störungen gleichzusetzen, die man des öfteren bei Vagotonie beobachten kann.

Aus den angeführten Angaben, die keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, geht zur Genüge hervor, dass die Anschauungen über die Beziehungen der Ovarien zu den anderen innersekretorischen Organen und zum vegetativen Nervensystem noch sehr widerspruchsvoll sind. Wir haben deshalb bei unseren klinischen Patientinnen und bei unseren Tierexperimenten diesen Beziehungen besondere Aufmerksamkeit zugewendet, und es ist uns in der Tat gelungen, einige Tatsachen zu finden, die die Stellung der Ovarien im Systeme der innersekretorischen Organe und ihre Beziehung zum vegetativen Nervensystem einigermassen beleuchten können.

Betrachten wir zunächst die Stellung der Ovarien zur Blutgerinnung. Wir fanden in einigen Fällen von Basedow Gerinnungszeiten von 2 Min. 45 Sek. bis 3 Min., bei normaler Genitalfunktion, andererseits bei einem kretinistischen Zwerg mit Hypothyreoidismus die niedrigste von uns beim Menschen überhaupt beobachtete Gerinnungszeit, 1 Min. 35 Sek. Bei zwei Kaninchen, denen 6 Monate vorher die Thyreoidea exstirpiert worden war, war nach 1 Min. 40 Sek. das Blut schon fest geronnen. Vor der Operation war bei diesen Tieren die Gerinnungszeit nicht untersucht worden, doch ist die Zeit von 1 Min. 40 Sek. jedenfalls als an der unteren Grenze der Norm stehend zu bezeichnen.

Diese Befunde, die wohl für einen Gegensatz zwischen Thyreoidea und Ovarium in bezug auf die Blutgerinnung sprechen, sind zu wenig zahlreich, um aus ihnen bindende Schlüsse zu ziehen, sie gewinnen aber wesentlich an Bedeutung durch die Ergebnisse der Literatur.

Kottmann und Lidsky fanden nämlich in 78pCt. der von ihnen untersuchten Basedowfälle Gerinnungsverzögerung und erklären die Verzögerung und auffallende Schwäche der Koagulation für charakteristische Symptome des Blutes bei Basedow; die Aenderung der Gerinnung nach der Behandlung ist ein objektives Merkmal für die Besserung. Bei Kaninchen und Hunden konnten sie nach Anwendung von Schilddrüsenpräparaten eine teilweise geradezu gesetzmässige Gerinnungsverzögerung beobachten. Bei Cachexia strumipriva, Myxödem und ähnlichen als Hypothyreoidismus anzusprechenden Zuständen war die Gerinnung stets beschleunigt. Es verhält sich also Hyperthyreoidismus in bezug auf die Blutgerinnung ebenso wie Hypofunktion oder Ausfall des Ovarium, d. h. Thyreoidea und Ovarium beeinflussen die Koagulationszeit des Blutes in entgegengesetzter Weise. Mit

Berücksichtigung der obigen Befunde müssten 2 von H. Weiss erwähnte Fälle von Struma parenchymatosa mit Gerinnungszeiten von 2 Min. 55 Sek. und 3 Min. 5 Sek. als Strumen mit Hyperthyreoidismus aufgefasst werden. Mit Rücksicht darauf, dass die Drüsen ohne Ausführungsgang nach der Angabe mancher Autoren (Bell u. A.) den Kalkstoffwechsel regulieren, muss daran gedacht werden, dass diese Beeinflussung der Koagulationszeit mit der Wirkung, die Thyreoidea und Ovarium auf den Blutkalkgehalt ausüben, in Zusammenhang steht.

Einen Gegensatz zwischen Thyreoidea und Ovarium finden wir auch, wie später ausgeführt werden soll, in der Zuckerausscheidung nach Adrenalinzufuhr. Während nach den Untersuchungen von Pick und Pineles schilddrüsenlose Hunde und Ziegen keine Adrenalinglykosurie zeigen, konnte Cristofoletti beobachten, dass Menschen und Hunde nach der Kastration auf Adrenalin mehr Zucker ausscheiden als vor derselben. Wir konnten häufig das Auftreten von Adrenalinglykosurie nicht nur nach Ovarialausfall, sondern auch bei Herabsetzung der Ovarialtätigkeit nachweisen (s. u.). Es verhält sich also in bezug auf die Blutgerinnungszeit und in bezug auf die Adrenalinglykosurie das Ovarium entgegengesetzt der Schilddrüse, in bezug auf die Adrenalinglykosurie auch entgegengesetzt dem chromaffinen System und der Hypophyse, doch muss hervorgehoben werden, dass in anderen Punkten (z. B. Eiweissumsatz und Fettstoffwechsel) scheinbar Ovarium und Schilddrüse eine gleichsinnige Wirkung ausüben.

Bei Tetanie nach Thyreoparathyreoidektomie fanden Kottmann und Lidsky Gerinnungsverzögerungen, die Kottmann ausdrücklich auf den Ausfall der Epithelkörperchen zurückführt. Das gleiche ist wohl auch in den Tetaniefällen von Neurath der Fall gewesen, wenn aus den mit der Wrightschen Methode erhobenen Kalkbestimmungen überhaupt ein Rückschluss auf die Blutgerinnungszeit gestattet ist. Es wäre also nach diesem Befund eine gleichsinnige Beeinflussung der Gerinnungszeit und des Blutkalkgehaltes durch die Epithelkörperchen und durch das Ovarium festzustellen.

Dass nach der Exstirpation der Epithelkörperchen der Blutkalk tatsächlich verringert ist, wie in unseren Fällen nach der Kastration, geht daraus hervor, dass auch Mc Callum und Voegtlin an klinischem und tierexperimentellem Material nach

Epithelkörperexstirpation den Kalkgehalt des Blutes (u. des Gehirns) nur $\frac{1}{2}$ so gross fanden wie bei nicht operierten Kontrolltieren. Neurath sah bei einem Hunde mit chronischer Tetanie im Kalkgehalt des Blutes (gewichtsanalytisch bestimmt) eine ganz beträchtliche Verminderung gegenüber einem gesunden Kontrolltier.

Auch Cattaneo fand bei Hypofunktion der Epithelkörperchen (Tetanie) mit gewichtsanalytischen Methoden starke Verminderung des Blutkalkes gegenüber den von ihm bei normalen Kindern erhobenen Werten. Den mit der Wrightschen Methode erhobenen ähnlichen Befunden Neuraths bei Kindertetanie möchten wir aus den früher erwähnten Gründen keine allzu grosse Bedeutung schenken.

Nach seinen Beziehungen zum chromaffinen System, zur Schilddrüse und zu den Epithelkörperchen müssten wir also das Ovarium der aus Pankreas und Epithelkörperchen bestehenden Gruppe Faltas und Rudingers zuzählen. Da nun diese letztere Gruppe nach der Angabe der genannten Autoren hemmend auf sympathische Reize wirkt, erschien es interessant, unsere Fälle von herabgesetzter Ovarialfunktion mit sympathikuserregenden Mitteln zu prüfen, wie dies Cristofolletti bei Frauen vor und nach der Kastration getan hat. Wenn das Ovarium tatsächlich hemmend auf das sympathische System wirkt, so müsste Ausfall der Ovarialtätigkeit im Sinne einer Förderung auf den Sympathicus wirken. Solche Fälle müssten also sehr stark auf Adrenalin reagieren.

Wir untersuchten zuerst Frauen, die vor längerer Zeit wegen Genitalerkrankungen totalexstirpiert worden waren, indem wir ihnen subkutan 0,2—0,3 ccm einer 1 ‰ Adrenalinlösung einspritzten, eine Dosis, die bei normalen Frauen nach unserer Erfahrung in der Regel weder Glykosurie noch Polyurie noch subjektive Symptome erzeugt. Bei den Patientinnen wurden durch 3—4 Stunden der Puls, die Temperatur, die subjektiven Erscheinungen in halbstündigen Intervallen kontrolliert, sie wurden zugleich angewiesen, jede halbe Stunde zu urinieren. Gleichzeitig stellten wir bei einer Reihe von Patientinnen Untersuchungen über die mydriatische Wirkung des Adrenalins, über die Wirkung der Organotherapie mit Ovarialpräparaten auf Amenorrhoe, auf Ausfallerscheinungen und auf die Blutgerinnung an.

1. Kastrierte Frauen.

1. F. I., 34 Jahre. Wegen entzündlicher Adnextumoren supravaginale Amputation des Uterus mit Entfernung der Adnexe 17. XII. 1910.

14. II. 1911. Seit der Operation starke Ausfallerscheinungen,

6 bis 8 Wallungen täglich, darnach Schweissausbruch. Obstipation. Im Urin Eiweiss —, Zucker —. Puls 76, Temperatur 36.6. Blutdruck 120 Riva-Rocci. Im Blute 60 pCt. Neutrophile, 0,5 pCt. Eosinophile, 35 pCt. Lymphozyten, 4,5 pCt. grosse Mononukleare und Uebergangsformen. Gz. 3 Min. —, 3 Min. 15 Sek. —, 3 Min. 20 Sek. —, 3 Min. 25 Sek. +

Nach 0.3 ccm einer 1 ‰ Adrenalinlösung Pulssteigerung auf 108, 108, 100, 96, 84 (1/2 stündlich kontrolliert), Temperatur 36.6, 37, 37.2, 37, 36.9. Eine viertel Stunde nach der Injektion Angstgefühl, sehr starkes Zittern, Rot- und Blasswerden im Gesichte, oberflächliche und frequente Atmung. Starke Polyurie. In der zweiten Probe Zucker schwach +, in der dritten und vierten stark +, in der fünften schwach +, in der sechsten und siebenten —. Behandlung: Injektionen von 2 ccm Ovarin Poehl¹⁾ jeden zweiten Tag, an den Zwischentagen 3mal 0.5 Ovarin in Tabletten. Nach der achten Injektion gibt die Patientin an, dass die Wallungen seltener geworden sind, nur 2 bis 3mal im Tag auftreten. Nach 18 Injektionen sind die Wallungen geschwunden. Patientin gibt an, nicht mehr zu schwitzen, und dass seit 2 Wochen täglich spontane Stuhlentleerung erfolgt. Gz. 3 Min. +.

Patientin bleibt 4 Wochen aus der Behandlung aus, kommt dann wieder mit der Angabe, dass seit 8 Tagen wieder 3 bis 4 Wallungen im Tage auftreten. Gz. 3 Min. —, 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 20 Sek. —, 3 Min. 25 Sek. +. Behandlung wird fortgesetzt.

2. W. K., 20 Jahre. 22. XI. 1910 Exstirpation des Uterus und der Adnexe wegen entzündlicher Adnextumoren. 5. II. starke Wallungen, Schweisse, Kopfschmerzen, Obstipation seit der Operation. Im Harn Zucker und Eiweiss negativ. Gz. 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 20 Sek. —. Blutdruck 155 Riva-Rocci. Im Blut 5 290 000 rote Blutkörperchen, 7100 weisse Blutkörperchen und zwar 66 pCt. Neutrophile, 1 pCt. Eosinophile, 30 pCt. Lymphozyten, 3 pCt. Mononukleare und Uebergangsformen. 0.3 ccm einer 1 ‰ Adrenalinlösung rufen starke subjektive Symptome, Polyurie, in der 2. und 3. Portion des Urins deutliche, in der 4. schwache, in der 5. und 6. keine Zuckerausscheidung hervor.

3. D. M., 44 J. Vor 19 Monaten Totalexstirpation mit Entfernung der Adnexe, seither starke Wallungen, Schweisse, hochgradige Nervosität, Schlaflosigkeit. 1. III. Gz. 3 Min. —, 3 Min. 15 Sek. —, 3 Min. 20 Sek. Beginn. Instillation von 2mal 3 Tropfen einer 1 ‰ Adrenalinlösung ins linke Auge ruft eine eben noch erkennbare Erweiterung der linken Pupille, jedoch keine deutliche Mydriasis hervor. 6. III. 0.2 ccm Adrenalin beschleunigt den Puls von 82 auf 96, Temp. 36.1—36.6. Starke Gesichtsröte, Herzklopfen, Unruhe, starker Tremor, starke Polyurie, in der 3. Portion des Urins Spuren von Zucker. Es wird der Versuch gemacht durch Calciumdarreichung die subjektiven Symptome zu bessern. 10. III. nach 8mal 0.5 Calcium lacticum Wallungen besser, ebenso die Schlaflosigkeit. Gz. 3 Min. 15 Sek. +.

4. P. F. I., 34 Jahre. 30. VI. 1910 Totalexstirpation mit Entfernung der Adnexe. Seit August 1910 Herzklopfen, Wallungen,

1) Zur Behandlung wurden, wo nicht ausdrücklich anders vermerkt, die Ovarinpräparate von A. v. Poehl verwendet, die der Klinik in lebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt wurden.

hartnäckige Obstipation. Pat. hat trotz Abführmittel nur jeden 2. bis 3. Tag Stuhl. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. Beginn. 22. I. nach 24 Tabletten Oophorin Landau keine Besserung. Pat. erhält jeden 2. Tag eine Injektion von Ovarin, an den Zwischentagen 3 Ovarintabletten à 0.5. 5. II. Nach 7 Injektionen Wallungen bedeutend besser. Herzklopfen hat aufgehört. Pat. hat ohne Abführmittel fast täglich Stuhl. Blut 2 Min. 25 Sek. —, 2 Min. 30 Sek. +, die Ovarinbehandlung wird unterbrochen. Nach 5 Wochen erscheint Pat. abermals mit starken Beschwerden, Obstipation. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. +. Pat. klagt über besonders starkes Schwitzen. Um zu sehen, ob diese Schweisse vielleicht auf einer Ueberregung des autonomen Nervensystems nach Kastration zurückzuführen sind, wird 0,006 Pilokarpin subkutan gegeben. Dies ruft jedoch nur etwas zusammenziehendes Gefühl im Munde, keine Salivation, keinen Schweissausbruch. keine Gesichtsröte hervor.

5. K. M., 42 Jahre. Operiert März 1909, Exstirpation des Uterus und der Adnexe wegen Adnextumoren, starke Ausfallerscheinungen, Obstipation, die durch kein Abführmittel zu beheben ist. Blutdruck 155 Riva-Rocci, Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. fest geronnen. Pat. erhält Ovarin in Injektionen. Nach der dritten Injektion gibt die Pat. ohne Befragen an, spontane Stuhlentleerung gehabt zu haben. Nach 10 Injektionen Gz. 2 Min. 50 Sek. +, Obstipation behoben, Ausfallerscheinungen gebessert.

6. B. L., 24 Jahre. Totalexstirpation wegen Adnextumoren 9. I. Gz. vor der Operation 2 Min. 20 Sek. + 3. II. 2 Min. 35 Sek. —, 2 Min. 45 +, geringe Ausfallerscheinungen. 14. III. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. —, starke Wallungen, Kopfschmerz, Schweisse. 28. III. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. —, 3 Min. 10 Sek. ?, 3 Min. 15 Sek. +. Pat. gibt an, fast jede viertel Stunde eine Wallung und starke Kopfschmerzen zu haben, wird sehr durch Schwitzen geplagt. Subkutane Injektionen von 0,006 Pilokarpin erzeugt jedoch nur ein ca. 10 Minuten dauerndes zusammenziehendes Gefühl im Munde, keinen Schweissausbruch, keine Salivation. 30. III. Instillation von 6 Tropfen einer 1‰ Adrenalinlösung ins linke Auge bewirkt nach 25 Minuten deutliche Mydriasis. Pat. erhält Cal lacticum. 20. IV. nach 30mal 0,5 Cal lacticum Gz. 2 Min. 45 Sek. +. Pat. gibt an, sich bedeutend wohler zu fühlen. Die Wallungen treten nur mehr 1—2mal des Tages auf. Die Schweisse sind nicht besser, Kopfschmerz bedeutend besser.

7. D., 43 Jahre. Totalexstirpation. 1. II. Vor der Operation Gz. 1 Min. 50 Sek. +. 9. III. 2 Min. +. 27. III. Gz. 2 Min. 20 Sek. —, 2 Min. 35 Sek. +. 11. IV. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. +, starke Wallungen und Schweisse. Im Blute 33 pCt. Neutrophile, 2 pCt. Eosinophile, 1 pCt. Basophile, 56 pCt. Lymphozyten, 8 pCt. grosse Mononukleare. Auf Instillation von 6 Tropfen Adrenalin ins rechte Auge deutliche Mydriasis. 19. IV. nach 12mal 0,5 Cal lacticum gibt die Patientin an, dass die Wallungen bedeutend nachgelassen haben.

8. T. I., 34 J. 19. III. Totalexstirpation des Uterus und der Adnexe. 27. III. 10 Uhr a. m. die linke Pupille ist etwas enger als die rechte. Einträufelung von 2mal 3 Tropfen Adrenalin ins linke Auge. Eine halbe Stunde später deutliche Mydriasis links.

9. M. 20. III. Exstirpation des Uterus und der Adnexe. 27. III. 10 Uhr a. m. Einträufeln von 6 Tropfen Adrenalin ins linke Auge. 35 Minuten darauf leichte Mydriasis links.

Zur Kontrolle wurden einige Frauen der Untersuchung unterzogen, bei denen der Uterus mit Belassung der Ovarien exstirpiert worden war.

1. C., 40 Jahre. Vor 6 Monaten supravaginale Amputation, keine Ausfallserscheinungen, Blut 2 Min. 20 Sek. —, 2 Min. 25 Sek. +. 0,3 ccm Adrenalin subkutan bewirkt leichte Rötung des Gesichtes, keinerlei subjektive Symptome, Urin in allen Portionen zuckerfrei.

2. D. 20. III. Vaginale Uterusexstirpation mit Belassung der Adnexe. 27. III. 6 Tropfen Adrenalin ins linke Auge sind ohne mydriatischen Effekt.

3. F. G., 37 Jahre. Metrit. chron. 2. III. Vaginale Uterusexstirpation 25. IV. Adrenalininstillation ins linke Auge ohne mydriatischen Effekt.

2. Nicht operierte Frauen mit klimakterischen Beschwerden.

1. S. A., 46 Jahre. Seit 7 Monaten keine Periode, starke Wallungen, Schweissausbrüche danach, Obstipation. 8. I. Gz. 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. Beginn. Therapie: Ovarin 4 Tabletten täglich, Pulv. liquir. compos. 15. I. Wallungen etwas besser, Obstipation nicht geändert. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 45 Sek. +. 2. II. Nach 45 Tabletten Schweisse und Wallungen fast geschwunden. Gz. 2 Min. 35 Sek. +, 2 Min. 30 Sek. +. Ovarin ausgesetzt. 27. II. Seit 8 Tagen Wallungen wieder stärker. 5. III. Keine Medikation, Wallungen, Schweisse bedeutend stärker, Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. +. 0,0003 Adrenalin subkutan erzeugt Wärmegefühl, starkes Zittern, abwechselnd Blässe und Röte. Angstgefühl, Puls 80, 100, 86, 80. Temp. 36,4, 36,8, 36,7, 36,6. Polyurie, in der 3. und 4. Portion des Harnes Reduktion. Zucker nicht deutlich nachweisbar.

2. H. L., 45 Jahre. Seit 5 Monaten Amenorrhoe, seit ca. drei Monaten Wallungen, Schweisse. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 20 Sek. —. 1. III. 3 Min. —, 3 Min. 30 Sek. —, 3 Min. 40 Sek. —, 3 Min. 45 Sek. +. Zweimal 3 Tropfen einer 1‰ Adrenalinlösung ins linke Auge instilliert, bewirken nach einer halben Stunde deutliche Mydriasis, die nach $\frac{3}{4}$ Stunden noch stärker ausgeprägt ist.

3. J. F., 45 Jahre. Seit 2 Jahren Menopause, starke Wallungen, Schweissausbrüche, Kopfschmerzen. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 45 Sek. +. 27. III. Adrenalininstillation ins linke Auge ohne mydriatischen Effekt. Pat. erhält Ovarin viermal 0,5 täglich. 14. 4. Keine Aenderung im Befinden. Patientin erhält weiter Ovarin, bleibt aber aus.

3. Frauen mit Genitalhypoplasie, Amenorrhoe usw.

1. S. M., 21 Jahre. Mit 17 Jahren menstruiert, sehr spärliche 2—3tägige Perioden in 6—12 wöchentlichen unregelmässigen Intervallen. Letzte Periode 20. XI. Urin: Zucker —, Eiweiss —. 20. I. Gz. 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. +. Auf 0,3 ccm Adrenalin abwechselnd Röte und Blässe, Parästhesien im Arm, Zittern und Zucken, beschleunigte Atmung,

Angstgefühl, starke Polyurie, in der 2.—7. Portion des Harnes deutliche Zuckerausscheidung. 28. I. täglich 6 Ovarintabletten. Nach 12 Pillen ist am 29. I. nachts die Periode eingetreten, die 3 Tage dauert. Pat. nimmt hierauf keine Tabletten mehr, in den folgenden 4 Monaten keine Periode.

2. S. R., 21 Jahre. Mit 17 Jahren menstruiert. Sehr spärliche Perioden mit 2—3 monatlichen Intervallen, Adipositas, Gewicht $89\frac{1}{2}$ kg, leichter Exophthalmus, letzte Periode 28. X. nur einen halben Tag dauernd. Blutdruck 125 Riva-Rocci, rote Blutkörperchen 4200000, weisse Blutkörperchen 10900, davon Neutrophile 63 pCt., Eosinophile 1,5 pCt., Lymphozyten 29 pCt., grosse Mononukleare und Uebergangsformen 6 pCt. 15. I. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. 5 Sek. —, 3 Min. 15 Sek. Beginn. 6 Ovarintabletten täglich. 30. I. Pat. klagt zeitweise über Schwindel. Jeden 2. Tag eine Ovarininjektion, an den Zwischentagen 3 Tabletten. 8. II. Nach 5 Injektionen Gz. 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. Beginn. Nach der 5. Injektion $\frac{1}{2}$ tägige Blutung. Pat. hat seit Beginn der Ovarialbehandlung um $1\frac{1}{4}$ kg abgenommen. 14. II. Pat. hat nach den letzten 2 Injektionen sehr starke Oedeme der Arme bekommen, die bis zur Schulter reichen (ohne lokale Zeichen von Entzündung oder Infektion), die Behandlung wird unterbrochen. Gewicht $86\frac{1}{2}$ kg. 25. IV. Gz. 3 Min. 20 Sek. —, Pat. bittet um neuerliche Injektionen. Nach der 1. Injektion tritt jedoch abermals eine starke schmerzhaft ödematöse Schwellung des ganzen Armes auf, die nach 2 Tagen wieder zurückgeht; die Behandlung wird aufgegeben.

3. K. F., 17 Jahre. Mit 14 Jahren menstruiert, sehr schwach, 3tägig, in den letzten Monaten immer schwächer, seit 4 Monaten Amenorrhoe. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. 10 Sek. —, 3 Min. 35 Sek. —, 3 Min. 50 Sek. +. Im Blut 66 pCt. Neutrophile, $1\frac{1}{2}$ pCt. Eosinophile, 0,6 pCt. Mastzellen, 24 pCt. Lymphozyten, 8 pCt. grosse Mononukleare und Uebergangsformen. 26. I. nach 12 Pillen (Landau) und einer Injektion (Poehl) hat Pat. eine ganz schwache Blutung gehabt. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 10 Sek. +. Pat. erhält weiter Pillen, kommt sehr unregelmässig zu den Injektionen. Nach 14tägiger Pause 12. II. Gz. 3 Min. —, 3 Min. 20 —, 3 Min. 25 Sek. +. 0,3 ccm Adrenalin ruft starkes Zittern und Polyurie hervor, Puls 72—108, Temp. 36—36,6, in der 2. und 3. Probe des Urins Spuren von Zucker, in der 4. und 5. deutliche Zuckerausscheidung, 1., 6. und 7. Probe negativ. Pat. erhält weiter 15 Injektionen, Periode tritt jedoch nicht auf.

4. O. H., 23 Jahre. Nur einmal menstruiert mit 16 Jahren, seither Amenorrhoe. 4. XII. Gz. 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. +, Puls 84, Temp. 36,2. 0,3 ccm Adrenalin, darauf Puls 84, 114, 120, 112, 108, Temp. 36,3. 36,6, 37,1, 36,9, 36,4, starkes Zittern durch eine halbe Stunde, Kältegefühl, starke Blässe, frequente Atmung, starke Polyurie. In der 3., 4. und 5. Portion des Urins deutliche Zuckerausscheidung. 7. XII. Ein mit einer feinen Curette von der hinteren Uteruswand entnommenes Schleimhautstückchen zeigt das Bild einer niedrigen Mucosa mit spärlichen ziemlich engen Drüsen. Pat. erhält 6 Tabletten Oophorin (Landau) täglich. 18. XII. Gz. 2 Min. 45 Sek. +, 21.—24. XII. 4tägige Blutung zum erstenmal seit 7 Jahren. 23. XII. am dritten Tage dieser Blutung wird Pat. auf den Tisch genommen und abermals ein kleines Stück Schleimhaut, von

der vorderen Uteruswand entnommen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt eine stark durchblutete Schleimhaut, deren gequollene Stromazellen durch Blut und Oedem aus ihrem Verband gerissen sind. Die Drüsen stehen ziemlich dicht nebeneinander, sind teilweise noch weit, mit sezernierenden Epithelien, sekretgefüllt (noch prämenstruell), teilweise schon kollabiert (mit niedrigem Epithel) — im ganzen also ein Bild, das dem von Hitschmann und Adler beschriebenen typischen Menstruationsbilde entspricht. Oophorin wird ausgesetzt. Am 8. I. Gz. 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. +. Pat. erhält wieder Oophorin Landau 6 Tabletten täglich.

20. I. tritt die Periode ein, die bis 23. dauert. Pat. erhält Ovarin 6 Tabletten täglich. Zur Kontrolle der zyklischen Wandlung der Uterusschleimhaut wird am 28. I. ein winziges Stückchen Schleimhaut von der hinteren Uteruswand herausgeholt. Die mikroskopische Untersuchung ergibt das typische Bild einer niedrigen postmenstruellen Schleimhaut mit ganz schmalen engen Drüsen.

16.—19. II. Periode. Ovarin wird ausgesetzt. 23. II. Gz. 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. +. Adrenalininstillation ins linke Auge, bewirkt nach $\frac{1}{4}$ Stunde deutliche Mydriasis links, die nach einer weiteren $\frac{1}{4}$ Stunde bedeutend stärker ist.

5. R., 21 Jahre. Nie menstruiert, keine Beschwerden. Maskuliner Behaarungstypus angedeutet, bläuliche Verfärbung der Mammae, Atresia vaginae hymenalis. 26. I. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 45 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. ?. Blutdruck 130. Auf 0,3 cem Adrenalin mässiges Zittern und Zucken, starke Rötung des Gesichtes, Puls 84—112, Temp. 36,6—37,1. Polyurie, in der 2.—6. Probe des Urins deutliche Zuckerausscheidung. Die am 2. III. auf Wunsch der Pat. vorgenommene Operation (Bildung einer Vagina aus einer Flexurschlinge) ergibt einen rudimentären Uterus und kaum bohngrosse Ovarien.

6. W. I., 19 Jahre. Mit 17 Jahren menstruiert, anfangs stark 14tägige Perioden in 3—4 monatl. Intervallen, später schwächer, seit 3 Monaten Amenorrhoe, Adipositas, Mammae sehr fettreich, bläulichrote Verfärbung der Mammae, der Oberschenkel, Ober- und Unterarme, maskuliner Behaarungstypus. 4. XII. Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. —. Patientin erhält täglich 3 Ovarintabletten. 6. I. nach 80 Pillen 3tägige Periode. Ovarin wird fortgesetzt, 4 Tabletten täglich. 19. I. Pat. wird auf den Tisch gebracht, und es wird mit einer feinsten Curette ein Stückchen Schleimhaut der vorderen Uteruswand entnommen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt eine etwas niedrige Mucosa mit vielleicht etwas spärlichen Drüsen, die ziemlich eng und gestreckt oder etwas weiter und leicht geschlängelt sind (etwa Beginn des Menstruationsintervalls).

26. I. Pat. erhält von nun an jeden 2. Tag 1 Ovarininjektion, an den Zwischentagen 4 Tabletten täglich. Am 1. II. wird der Pat. abermals ein Stückchen Uterusschleimhaut (von der hinteren Wand) entnommen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt eine typische prämenstruelle Schleimhaut; Scheidung in Compacta und Spongiosa angedeutet; die Stromazellen durchwegs stark gequollen, die Drüsen nicht sehr zahlreich, teilweise enorm dilatiert, mit leistenartigen und papillären Vorsprüngen, z. T. mit Sekret gefüllt, Epithel an vielen Stellen in deutlichster Sekretion begriffen. Nach 4 Injektionen

tritt vom 3.—6. II. die Periode ein, zum erstenmal in einem kürzeren als 3monatl. Intervall. Pat. hat seit Beginn der Behandlung um 3 kg abgenommen. Gz. 7. II. 2 Min. 55 Sek. +.

Es wird nunmehr der Versuch gemacht, Ovarin auszusetzen und die Behandlung erst kurz vor dem Termin der erwarteten Periode zu beginnen, und die Pat. für Ende Februar wieder bestellt. Nach 3 Injektionen und 20 Pillen 3. III. bis 7. III. 4tägige Periode (nach 28tägigem Intervall). Behandlung wird unterbrochen. 16. III. Gz. 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. —, 3 Min. 15 Sek. +. Auf 0,3 ccm Adrenalin starke subjektive Erscheinungen, Polyurie, keine Glykosurie. Patientin bleibt aus der Behandlung aus, die Periode tritt erst am 21. IV. wieder ein und dauert 2 Tage.

7. Sch. A., 20 Jahre. Mit 18 Jahren menstruiert, immer schwach, unregelmässig, in 3—5monatlichen Intervallen. Klein, maskuliner Behaarungstypus. Gz. 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. +. Instillation von Adrenalin ins linke Auge macht deutliche Mydriasis. 0,3 ccm Adrenalin subkutan macht starke Polyurie, Reduktion des Urins, jedoch keine deutliche Zuckerausscheidung.

8. Sch. A., 17 Jahre. Vor 1 Jahr die erste Periode, seitdem Amenorrhoe. Blasses Individuum, lymphatische Konstitution, Linea alba im unteren Anteil stark behaart und pigmentiert, Genitale infantil. Gz. 2 Min. 45 Sek. +, 2 Min. 40 Sek. +. Ovarin durch 6 Wochen, 3 Tabletten täglich ohne Erfolg. 0,3 ccm Adrenalin subkutan, macht weder subjektive Erscheinungen noch Polyurie, noch Glykosurie.

9. R. M., 20 Jahre. In ihrem 17. Jahre nur 3mal menstruiert, seither Amenorrhoe. In Intervallen von einigen Wochen regelmässig Kopfschmerzen und Nasenbluten. Ziemlich grosse, kräftige, vollblütige Patientin, normaler Behaarungstypus, Mammae normal. Gz. 2 Min. 50 Sek. +, 2 Min. 45 Sek. +, 2 Min. 40 Sek. +. Adrenalininstillation ins linke Auge bewirkt keine Mydriasis. Adrenalin 0,5 ccm subkutan bewirkt weder Polyurie, noch Glykosurie, noch subjektive Erscheinungen.

10. St. H., 27 Jahre. Mit 12 Jahren menstruiert, Periode sehr stark, aber oft 4—6 Monate aussetzend, seit 1 Jahr Amenorrhoe. Klein, fettreiche Brüste, bläuliche Verfärbung, maskuliner Behaarungstypus. Pat. klagt über starkes Schwitzen, Kopfschmerzen, Aufregungszustände. Gz. 2 Min. 40 Sek. —, 2 Min. 55 Sek. —, 3 Min. ?, 3 Min. 5 Sek. +. Ovarintabletten. Nach 80 Ovarintabletten keine Periode aufgetreten. Gz. 2 Min. 45 Sek. +, Ovarin ausgesetzt. 14 Tage später Gz. 2 Min. 50 Sek. —, 3 Min. —, 3 Min. 5 Sek. +. Auf 0,3 ccm Adrenalin Puls 90—124, Temp. 36,4—37,4, starke subjektive Symptome, starke Polyurie, keine Zuckerausscheidung.

Beziehungen der Ovarien zum sympathischen Nervensystem.

Ueerblicken wir die Resultate unserer klinischen Versuche, so können wir bei vielen Patientinnen nach Ausfall der Ovarialtätigkeit und zum Teil auch bei unzureichender Ovarialfunktion eine erhöhte Empfindlichkeit gegen kleine Adrenalindosen feststellen, die wir auf einen erhöhten Sympathicustonus beziehen müssen. Wir können also

gestützt auf unsere Versuche an Frauen in der Menopause und bei Kastrierten die Behauptung Cristofolettis, dass der Ausfall der Keimdrüse den Sympathicus in einen erhöhten Reizzustand versetzt, bestätigen. Es ist uns ferner der Nachweis gelungen, dass auch bei vielen hypoplastischen Frauen mit mangelhafter Ovarialfunktion die Erregbarkeit des Sympathicus gesteigert ist.

Diese erhöhte Erregbarkeit äussert sich in den betreffenden Fällen zunächst in der relativ und absolut stärkeren subjektiven Reaktion auf subkutane Injektionen kleinster (0,2—0,3 ccm) Adrenalin Dosen. Wichtiger als diese subjektiven Symptome ist der objektive Nachweis der erhöhten Pulsfrequenz, Temperatursteigerung, Polyurie und Glykosurie, der uns nicht nur bei Kastrierten, sondern auch bei Klimakterischen mit Ausfallserscheinungen und Amenorrhöischen gelang. Alle diese Symptome haben wir als Zeichen einer Sympathicusreizung aufzufassen.

In dem Bestreben durch ein ganz einfaches für die Patientinnen nicht unangenehmes Mittel diese gesteigerte Empfindlichkeit nachzuweisen, haben wir in einer Reihe von Fällen die Wirkung der lokalen Anwendung des Adrenalins auf die Pupillenweite geprüft. Nach den Untersuchungen von Löwi ist bei normalen Menschen Adrenalininstillation in den Conjunctivalsack ohne Einfluss auf die Pupillenweite. Tritt nach Adrenalininstillation Mydriasis ein, so fehlen die sympathischen Hemmungen, es besteht eine Erregbarkeitssteigerung des Sympathicus (z. B. bei Hyperthyreoidismus).

Wir haben nun nach dem Vorgehen von Löwi, Chiari und Fröhlich an einer Reihe von Frauen in liegender oder in sitzender Stellung 3 Tropfen einer 1‰ Adrenalinlösung in den Conjunctivalsack eingeträufelt und diese Einträufelung nach 5 Minuten wiederholt. Bei der Mehrzahl der untersuchten Fälle trat, wie unsere Protokolle ergeben, nach 15—30 Minuten stärkere oder geringere, immer jedoch mit freiem Auge konstatierbare Mydriasis auf, während die untersuchten Kontrollfälle (darunter z. B. eine Amenorrhöische, bei der das Funktionieren der Ovarien durch die vikariierenden periodischen Nasenblutungen wahrscheinlich erschien) niemals Mydriasis zeigten.

Es zeigt also auch dieser Versuch, dass Ovarialausfall oder Hypofunktion der Ovarien imstande ist, den Sympathicustonus zu erhöhen. Die Frage, wieso es nach Ausfall oder bei der Hypofunktion der Ovarien zu dieser ge-

steigerten Empfindlichkeit des sympathischen Systems kommt, ist eine völlig ungeklärte. Einige Beobachtungen, die wir machen konnten, im Verein mit einigen Literaturangaben lassen daran denken, dass dieser erhöhte Sympathicustonus mit dem Blutkalkgehalt in Zusammenhang steht. Wir fanden, wie erinnerlich, bei manchen Hypoplastischen auffallend geringe Kalkwerte, sowie eine deutliche Verminderung des Blutkalks nach der Kastration.

Nun ist es ungemein interessant, dass nach den Angaben Chiaris und Fröhlichs bei Katzenaugen durch Kalkentziehung die Adrenalinempfindlichkeit gesteigert wird; diese Autoren fanden, dass durch Kalkentziehung die sympathischen Gefässnervenendigungen für Adrenalin empfindlicher werden, dass überhaupt die Kalkentziehung das vegetative Nervensystem übererregbar macht. Besonders wichtig sind ferner die Befunde Schrank's. Dieser fand, dass CaCl_2 bei gleichzeitiger Anwendung von Adrenalin auf die Erweiterung der Pupille verzögernd einwirkt, sowie dass subkutane Injektion von CaCl_2 die Adrenalinglykosurie hemmt, bzw. verhindert.

Der Gedanke lässt sich nun nicht von der Hand weisen, dass die in einigen Fällen von uns gefundene Adrenalinglykosurie und Mydriasis, sowie die gesteigerte Sympathicuserregbarkeit mit der Verminderung des Blutkalks, bzw. der von Chiari und Fröhlich hervorgehobenen Empfindlichkeit der sympathischen Gefässnervenendigungen durch Ca-Entziehung, in Zusammenhang steht; es ergäbe dies eine neue Stütze für die immer mehr durchdringende Ueberzeugung der grossen Bedeutung des Ca für den Organismus (Loeb, Aron, Meyer).

Wir haben denn auch in einigen unserer Fälle (s. Protokolle) gegen Ausfallerscheinungen Ca-Lactat versuchsweise in Anwendung gebracht, und in der Tat gegen die Schweisse, Wollungen usw. bemerkenswerte Erfolge erzielt, die jedenfalls zu weiteren Versuchen ermuntern.

Im Verlaufe unserer Untersuchungen konnten wir konstatieren, dass die Erhöhung des Sympathicustonus nach Kastration jahrelang andauern kann. Der Gedanke liegt nahe, dass das stärkere oder schwächere Auftreten von Ausfallerscheinungen, das längere oder kürzere Andauern derselben, auf eine früher oder später eintretende Kompensation durch die Funktion einer anderen innersekretorischen Drüse zurückzuführen ist. Auch könnte man sich vorstellen, dass vagotonische Individuen im allgemeinen mit geringen oder gar

keinen Ausfallserscheinungen reagieren, während solche bei sympathikotonischen Individuen besonders stark sein dürften.

Wir befinden uns hiebei in Uebereinstimmung mit der Ansicht von Eppinger und Hess, dass bei älteren Menschen Erscheinungen vorherrschen, die leicht als vermehrter Sympathicustonus zu deuten sind. Dem widerspricht es aber, wenn an anderer Stelle dieselben Autoren die Erscheinungen des Klimakterium als Zeichen eines erhöhten Vagustonus auffassen.

Einige Ausfallserscheinungen im physiologischen Klimakterium und nach Kastration entsprechen direkt den Folgezuständen, die wir bei adrenalinempfindlichen Menschen durch Injektion ganz kleiner Adrenalin Dosen hervorrufen können. So z. B. die bekanntesten aller Ausfallserscheinungen, die Blutwellungen zum Kopfe; diese lassen sich vielleicht durch die Verengung der sympathisch innervierten Darmgefäße erklären, welche das Blut in die peripheren Hautgefäße abgeben. Nun sieht man nach Adrenalininjektion ebenso oft ein Rotwerden des Gesichtes und der Extremitäten, als ein Erblassen. Auch gaben kastrierte Frauen nach Adrenalinjektionen an, dasselbe Gefühl des Blutandrangs zum Kopfe gehabt zu haben, wie bei den spontanen Wallungen.

Ein weiteres bei Kastrierten und Klimakterischen auftretendes Symptom, welches wir wiederholt nach Adrenalinjektionen bemerken konnten, sind Kopfschmerzen. Ihre Erklärung dürften sie finden in einer Anämie des Gehirnes, hervorgerufen durch die Reizung der sympathischen, aus dem 2. bis 4. Thorakalnerven entspringenden Fasern für die Gehirngefäße. Dieselbe Ursache dürften auch die bei Ovarialausfall oder bei ungenügender Ovarialfunktion zuweilen auftretenden Schwindelgefühle haben.

Auch die nach Kastration und im Klimakterium nicht selten zu beobachtende Obstipation könnte man mit erhöhtem Reizzustand im sympathischen System erklären, wenn wir auch keineswegs verkennen, dass für die Obstipation beim weiblichen Geschlecht eine ganze Reihe von anderen Ursachen mit verantwortlich zu machen ist. Die Regulation der Darmbewegungen wird nämlich vom Vagus und den dem sympathischen Nervensystem angehörigen N. Splanchnici besorgt. Im allgemeinen erzeugen vagotrope Reize erhöhte Peristaltik, sowohl im Dünndarm als auch im Colon und im Rectum, während der N. Splanchnicus (2. Thorakal- bis 4. Lumbalwurzel) hemmend auf die gesamte glatte Darmmuskulatur einwirkt. Ausfall des Ovarium aber wirkt, wie wir bereits des öfteren

betont haben, im Sinne eines Reizes auf den sympathischen Splanchnicus. Man könnte demnach die im Klimakterium oder nach Kastration auftretende Obstipation als atonische Obstipation auffassen. Zu dieser Anschauung gelangten wir durch Zufall, als nämlich zwei mit Ovarin behandelte Frauen, ohne speziell befragt zu werden, die Angabe machten, dass ihre Obstipation geschwunden sei. In der Folge versuchten wir im Sinne der oben geäußerten Annahme das Ovarin in einigen weiteren Fällen von Obstipation und konnten in der Tat damit Erfolge erzielen.

Beziehung der Ovarien zum Blutbilde.

Nicht ohne Interesse sind die Blutbefunde bei Ausfall oder Hypofunktion der Ovarien. Wenn wir zunächst die Zahl der roten Blutkörperchen berücksichtigen, so haben wir an kastrierten Frauen und kastrierten Tieren den Eindruck gewonnen, dass im allgemeinen die Zahl der roten Blutkörperchen nach der Kastration etwas sinkt; nach einigen Monaten kann jedoch die alte Höhe wieder erreicht werden — ein Befund, der mit den exakten Untersuchungsergebnissen von Breuer und Seiller übereinstimmt.

In der Zahl der weissen Blutkörperchen gelang es uns nicht, nach der Kastration gesetzmässige Veränderungen zu konstatieren; wohl aber fanden wir recht häufig bei Kastrierten, Klimakterischen und Hypoplastischen auffallend niedrige Werte für eosinophile Zellen, nämlich 0,5 bis höchstens 2 pCt. gegen 2 pCt. bis 4 pCt. unter normalen Verhältnissen.

Nun hat v. Neusser hervorgehoben, dass Pilocarpin, ein exquisit vagotropes Mittel, Eosinophilie im Blute erzeugt. Eosinophilie fanden ferner v. Neusser und Wiesel bei Morbus Addisonii (Hypofunktion des chromaffinen Systems, bei der ein geringer Sympathicustonus besteht). v. Neusser beobachtete bei Osteomalacie hohe Werte für eosinophile Zellen und Abnahme der Eosinophilen bei einer Osteomalacischen nach der Kastration; denselben Befund konnte Cristofolletti erheben. Eosinophilie fand ferner Blumenthal bei Frauen vor der Menstruation, zu einer Zeit also, zu welcher man eine gesteigerte Ovarialtätigkeit anzunehmen geneigt ist.

Andererseits fanden Bertelli, Falta und Schweeger bei Tonuserhöhung oder Reizung der sympathischen Fasern verminderte Anzahl der Eosinophilen im Blute. Im speziellen zeigte sich bei Hunden mit Hypereosinophilie nach der Exstirpation der

Epithelkörperchen und des Pankreas, oder der Epithelkörperchen allein, ein Verschwinden der Eosinophilie. Wir selbst fanden bei 5 von 6 untersuchten hochgraviden Frauen 0,7 bis 0,9 pCt eosinophile Zellen im Blute, was mit der Angabe v. Rosthorns, dass die Zahl der eosinophilen Zellen in der Schwangerschaft auffallend gering ist, gut übereinstimmt.

Diese verminderte Zahl der eosinophilen Zellen hat ihren Grund wohl darin, dass wir es in der Schwangerschaft, in der ja eine Herabsetzung der Ovarialfunktion nach den neuen Anschauungen stattfindet, mit einer Steigerung der Adrenalinproduktion, also mit einem Reizzustand des sympathischen Systems zu tun haben. Wenn sich nun im Klimakterium, nach Kastration und bei vielen Hypoplastischen das gleiche Verhalten der eosinophilen Zellen zeigt, so erklärt sich diese Verminderung der eosinophilen Zellen zwanglos durch die Reizung des sympathischen Systems nach Ausfall oder Verminderung der Ovarialtätigkeit. Wir finden also auch im Blutbilde einen Gegensatz zwischen der Wirkung der Ovarien und der des chromaffinen Systems, eine Aehnlichkeit in der Wirkung von Ovarien, Pankreas und Epithelkörperchen.

Am meisten Schwierigkeit bereitet die Deutung der im Klimakterium und nach Kastration häufig auftretenden Schweißse, die nach den Angaben der Patientinnen gewöhnlich im Anschluss an die Wallungen, zuweilen aber auch ohne Wallungen auftreten. Nun fanden wir eine ähnliche Erscheinung allerdings auch hier und da nach subkutaner Injektion von Adrenalin, besonders bei Patientinnen, bei denen nach der Injektion zunächst Rötung des Gesichtes vor dem Erblassen aufgetreten war. Dagegen steht aber die Tatsache, dass Pilokarpin, ein exquisit vagotropes Mittel, profuse Schweißsekretion hervorruft. Es fassen daher Eppinger und Hess auf Grund der pharmakologischen Prüfung die Schweißdrüsen als autonom innerviert auf und bezeichnen die Schweißse als Symptom der Vagotonie, trotzdem die anatomische und physiologische Untersuchung eine sympathische Innervation der Schweißdrüsen wahrscheinlich macht.

Nun liegt es uns sicherlich ferne, alle im Klimakterium auftretenden Erscheinungen in den Rahmen des Bildes eines erhöhten Sympathicustonus hineinzuzwängen; wir sind uns dessen wohl bewusst, dass es in der Natur kein starres Schema gibt, nach dem

man alles erklären könnte. Immerhin aber muss betont werden, dass nach Biedl die Sekretion der Schweissdrüsen unter dem Einfluss der Reizung sympathischer Nerven erwiesen ist, während die Reizung autonomer Nerven — wie allerdings auch das Adrenalin — wirkungslos bleibt. An anderer Stelle deutet auch Biedl neben der gesteigerten vasomotorischen Erregbarkeit, der Temperaturerhöhung und dem erhöhten Wärmegefühl, die vermehrte Schweisssekretion direkt als Zeichen des erhöhten Sympathicustonus. Auch v. Neusser erwähnt einen Fall von auffallender Hyperhidrosis bei Status lymphaticus bei einem Patienten, der keine Zeichen von Vagotonie zeigte, und betont, dass wir an den Hautdrüsen eine nicht sympathische Innervation noch nicht kennen.

Wir selbst dachten eine Zeitlang daran, dass möglicherweise durch den Ausfall der Ovarien auch das autonome System in einen erhöhten Reizzustand versetzt werden könnte, und dass vielleicht die Schweisse der Kastrierten darauf zurückzuführen seien. In diesem Falle müsste dann auf vagotrope Mittel starke Reaktion eintreten. Um diesbezüglich ins Klare zu kommen, prüften wir bei einigen Kastrierten und Klimakterischen, die über starkes Schwitzen klagten, die Wirkung des Pilokarpins. Wir konnten dabei feststellen, dass in keinem der untersuchten Fälle eine nennenswerte Reaktion erfolgte, speziell in keinem einzigen Fall Schweissausbruch auftrat, auch wenn die betreffende Patientin sonst über starkes Schwitzen klagte. Es muss daher zumindest als fraglich bezeichnet werden, ob die erhöhte Schweissproduktion bei Hypoplastischen und Kastrierten wirklich auf eine Reizung des autonomen Nervensystems zurückzuführen ist, wie dies von manchen Autoren für die Schweisssekretion überhaupt angenommen wird.

Störungen der Ovarialfunktion und Tonuserhöhung im autonomen Nervensystem.

Unsere bisher mitgeteilten Untersuchungen bezogen sich stets auf Patientinnen, bei welchen wir es mit einer verminderten Funktion des Ovarium zu tun hatten oder wenigstens eine solche voraussetzten; wir waren bemüht die Beziehungen dieser Hypofunktion zu den anderen Blutdrüsen und zum viszeralem Nervensystem zu studieren. Es war nun interessant, sich die Frage vorzulegen, wie sich in dieser Hinsicht Fälle verhalten, bei welchen eine Hyperfunktion der Ovarien vorliegt.

Dem Studium dieser Frage näher zu treten, ist nicht leicht; vor allem fehlt es uns bis heute an der Vorstellung, welche Krankheitsbilder oder Symptome wir auf eine supponierte Hyperfunktion der Ovarien zurückzuführen haben, und selbst die Frage, ob es überhaupt eine Hyperfunktion der Ovarien gibt, lässt sich nicht ohne weiteres in positivem Sinne beantworten.

Wenn man von der Idee ausgeht, dass Amenorrhoe ein Zeichen von Unterfunktion der Ovarien ist, wäre es ja sehr naheliegend, verstärkte Blutungen ohne anatomischen Befund als äussere Zeichen einer Ueberfunktion der Ovarien anzusehen. Diese Ansicht ist auch mit der zuerst von Hitschmann und dem Verfasser behaupteten ovariellen Aetiologie solcher Blutungen gut vereinbar; doch ist immerhin die Möglichkeit gegeben, dass es sich in solchen Fällen nicht um eine Hyperfunktion des Ovarium, sondern um eine Disfunktion oder um eine Gleichgewichtsstörung zwischen den einzelnen funktionierenden Bestandteilen des Ovarium handelt. Diese letztere Anschauung wird namentlich wahrscheinlich gemacht durch den Wechsel zwischen starken Blutungen und Zeiten von Amenorrhoe, der besonders bei gewissen Formen von Chlorose, bei Pubertäts- und klimakterischen Blutungen häufig zu konstatieren ist. Doch wäre auch in solchen Fällen schliesslich eine Erklärung möglich durch ein wechselndes Plus oder Minus der ovariellen Tätigkeit, das vielleicht durch den Einfluss eines wechselnden Tonus im viszeralen Nervensystem bedingt wird.

Wir haben nun an einigen Patientinnen, die über äusserst profuse und langandauernde Menstruationsblutungen klagten, diesbezügliche Untersuchungen angestellt und bringen im folgenden einen Auszug aus unseren Protokollen:

1. S. I., 16 Jahre. Vor 2 Monaten erste Menses 8tägig, seit 4 Wochen starke Blutung. Mittelgrosse, dem Alter entsprechende Patientin, ziemlich blass, zarter Teint, Virgo. Rektal ein infantiler Uterus und normalgrosse Ovarien tastbar. Blut nach 2 Minuten fest geronnen. Rote Blutkörperchen 4 800 000, weisse 6400, darunter Neutrophile 68 pCt., Eosinophile 7 pCt., Lymphozyten 13,5 pCt., grosse Mononukleare und Uebergangsformen 11 pCt. Subkutane Injektion von 0,005 Pilocarpinum hydrochloricum erzeugt enorme Salivation, starke Rötung des Gesichtes und Oberkörpers, starken Schweissausbruch, der Puls wird etwas arhythmisch.

0,0005 g Atropin erzeugt Trockenheit im Halse, Mydriasis, die 36 Stunden andauert, die Arhythmie verschwindet.

0,0005 g Adrenalin erzeugt weder subjektive Symptome noch Polyurie noch Glykosurie.

2. F. A., 25 Jahre. Menses alle 14—17 Tage, sehr stark, 8—10 Tage dauernd. Mittelgross, kräftig gebaut, leichte Andeutung

von maskulinem Behaarungstypus. Uterus arcuatus, Ovarien normal gross. Gz. 2 Min. 30 Sek. Beginn. Injektion von 0,004 Pilokarpin erzeugt starke Rötung, mässige Salivation, starken Schweissausbruch.

3. N. H., 16 Jahre. Als Kind Skrophulose, vor 1 Jahr die erste Periode, die 14 Tage dauerte, dann Amenorrhoe; im Januar 1911 10 tägige Blutung, vom 1. bis 10. März abermals starke Blutung. Für ihr Alter sehr grosses Mädchen, Behaarung normal, Mammae und Uterus infantil. Blut 2 Min. 30 Sek. geronnen. Im Blute 55 pCt. Neutrophile, 7,5 Eosinophile, 0,5 Mastzellen, 28,5 Lymphozyten, 8,5 Mononukleare und Uebergangsformen. 0,005 Pilokarpin erzeugt starke Gesichtsröte, Schweissausbruch, enorme Salivation, Brechreiz, der Puls wird arhythmisch.

4. S. T., 22 Jahre. Vom 14.—20. Jahre die Perioden unregelmässig, oft verspätet, immer profus, 8 tägige. Seit 2 Jahren profuse 2 mal im Monat auftretende 8 tägige Periode. Leichte Andeutung von maskulinem Behaarungstypus, Adipositas, Uterus auffallend klein, Ovarien fast pfaumengross. Puls 68—72, etwas arhythmisch. Blut 2 Min. 30 Sek. —, 2 Min. 40 Sek. ?, 2 Min. 50 Sek. +. 0,0005 Atropin, danach Puls 68, 78, 100, 114, 108, 88, Arhythmie verschwindet, Trockenheit im Halse.

0,005 Pilokarpin erzeugt enorme, 24 Stunden dauernde Salivation, starken Brechreiz, Schweissausbruch, die respiratorische Irregularität des Pulses tritt viel deutlicher hervor.

0,0005 g Adrenalin erzeugt keine subjektiven Symptome, keine Polyurie, leichte Reduktion in der 3.—5. Probe, keine Zuckerausscheidung.

5. F. H., 19 Jahre. Menstruiert mit 15 Jahren. Die Blutung dauert immer 14 Tage bis 3 Wochen, danach gewöhnlich 3 wöchentliches Intervall. Blasse Patientin mit deutlicher Pigmentation in der Taillengegend, an der Stelle der Strumpfbänder und oberhalb der Knöchel (Schuhdruck). Gz. 2 Min. 15 Sek. +, 2 Min. 10 Sek. +, Blutdruck 100. Im Blute 4 000 000 rote Blutkörperchen, 10 200 weisse Blutkörperchen, darunter 82 pCt. Neutrophile, 8 pCt. Eosinophile, 6 pCt. Lymphozyten, 4 pCt. grosse Mononukleare und Uebergangsformen.

Ferner gehören hierher einige Fälle, in welchen die Gerinnungszeit an der unteren Grenze der Norm oder sogar noch kürzer war. Die Frauen klagten alle über sehr starke Periodenblutungen, Curettement oft erfolglos. Hervorzuheben ist, dass 2 der Frauen nicht so anämisch waren, dass die beschleunigte Gerinnung darauf zurückgeführt werden könnte.

6. B. M. Seit 15 Jahren starke 8 tägige Menorrhagien in 14 tägigen Intervallen, Blutdruck 95, Gz. 2 Min. 30 Sek. +, 2 Min. 20 Sek. +, 2 Min. 10 Sek. +, 2 Min. +.

7. D. M., 41 Jahre. Starke wochenlang andauernde Blutungen, normaler Genitalbefund. Gz. 2 M. 20 Sek. fest geronnen, 2 Min. +, 1 Min. 50 Sek. +.

8. H., 22 Jahre. Adnextumoren, seit einigen Monaten äussert profuse bis 14 Tage andauernde Periode. Laparotomie, Ovarien beiderseits fast hühnereigross, von kirschgrossen Cysten durchsetzt, Blutdruck, 95, Gz. von der Operation 2 Min. 15 Sek. +, 2 Min. 5 Sek. +, 2 Min. —.

Betrachten wir diese Krankengeschichten genauer, so finden wir in ihnen mehrere gemeinsame Punkte. Bei einigen dieser Frauen (1, 2, 3, 4) finden wir starke Salivation und Schweisse, Auftreten von Arrhythmie oder stärkeres Hervortreten der bestehenden Arrhythmie nach kleinen Pilokarpindosen, hingegen Trockenheit im Halse, Aufgehobensein der Arrhythmie nach Atropin; keine deutliche Reaktion auf Adrenalin (und zwar auf grössere Dosen, als wir sonst gewöhnlich anwendeten). Wir sehen also starke Reaktion auf vagotrope Mittel; wenn wir bedenken, dass Eppinger und Hess ihre Reaktionen bei Vagotonischen mit grösseren als den von uns angewendeten Dosen von Pilokarpin (0,0075—0,01) und Atropin (0,00075—0,001) erzielten, so können wir in unseren Fällen sicherlich von einer erhöhten Reizbarkeit des autonomen Nervensystems sprechen. Andererseits war in einigen dieser Fälle Adrenalin und zwar in relativ grosser Dosis ziemlich unwirksam. Es besteht also jedenfalls kein erhöhter Sympathicustonus.

Mit der Annahme eines erhöhten Vagustonus stimmt auch das in einigen Fällen erhobene Blutbild, das eine starke Eosinophilie zeigte. Eine Unterentwicklung des das sympathische System fördernden chromaffinen Systemes können wir auch im Fall 5 mit seinen starken Pigmentierungen annehmen. Auch die Gerinnungszeiten des Blutes sind in der Mehrzahl der Fälle beschleunigt.

Wir sehen also in solchen Fällen ein entgegengesetztes Verhalten zu jenen, bei welchen wir es sicher mit Ausfall oder Unterfunktion der Ovarien zu tun haben, was wohl den Gedanken an eine Hyperfunktion der Ovarien aufkommen lassen kann.

Auch eine Beobachtung, die wir an einem 21jährigen gesunden, seit ihrem 15. Lebensjahre stets normal menstruierten Mädchen machten, lässt sich in diesem Sinne deuten. Unter dem Einfluss der Ovarinmedikation (3 Pillen täglich durch 3 Wochen) trat bei dieser Patientin zum erstenmal in ihrem Leben die Periode 4 Tage vor dem erwarteten Termine auf, war viel stärker und dauerte um einen Tag länger als gewöhnlich. Nach Aussetzen der Ovarindarreichung trat die Periode wieder zum alten Termin in gewohnter Dauer und Intensität auf. In diesem Falle hat also tatsächlich die künstlich gesteigerte Ovarialfunktion verfrühte und verstärkte Blutung erzeugt.

Andererseits muss jedoch hervorgehoben werden, dass wir bei

einigen jüngeren Individuen, die stärkere Genitalblutungen hatten leichte Blutgerinnungsverzögerung fanden, was mit der Annahme einer vermehrten Ovarialtätigkeit im Widerspruch zu stehen scheint.

Diesen Widerspruch zu lösen ist nicht leicht. Vielleicht liegt in solchen Fällen der gestörten Ovarialfunktion die Erkrankung einer anderen Blutdrüse zugrunde, die ev. auch für die Gerinnungsveränderung verantwortlich zu machen ist. Auch an leichte Grade von Hämophilie als Ursache der Gerinnungsverzögerung könnte man in einigen solchen Fällen denken (vergl. Fränkel). Eine Möglichkeit, mit der man wohl auch rechnen muss, ist die, dass die supponierte Störung der Ovarialfunktion, die sich in der Gerinnungsverzögerung oder in Blutungen äussert, nicht alle funktionierenden Elemente in gleicher Weise trifft. Nun spricht nach unserer Ansicht sehr vieles für einen Antagonismus zwischen den einzelnen funktionierenden Keimdrüsenelementen; auch Tandler führt aus, dass das Corpus luteum bestimmte innersekretorische Qualitäten des Ovarium sozusagen hemmt, und dadurch beherrscht. Durch Gleichgewichtsstörungen zwischen den einzelnen funktionierenden Komponenten des Ovarium aber liesse sich wohl der Wechsel zwischen Amenorrhoe und starker Blutung in ein und demselben Falle erklären. Auch wäre mit dieser Annahme die Tatsache unserem Verständnis nähergerückt, dass dasselbe Krankheitsbild (z. B. Chlorose, Basedow) bei verschiedenen Individuen bald mit Blutungen, bald mit Amenorrhoe einhergeht. Auffallend ist jedenfalls das relativ häufige Vorkommen von Blutungen bei vagotonischen Individuen.

Diese Frage völlig zu klären wird wohl erst dann gelingen, wenn die einzelnen funktionierenden Elemente des Ovarium und ihre Funktionen besser bekannt sind. Unsere Untersuchungen haben eine Hemmung des sympathischen Tonus, bzw. eine Förderung des Vagustonus durch die Ovarialfunktion als tatsächlich vorhanden gezeigt. Im Sinne des früher Gesagten könnte der Gedanke an eine sympathicusfördernde Wirkung des Corpus luteum auftauchen, die vielleicht geeignet wäre, manche Erscheinungen zur Zeit der Menstruation und während der Gravidität in ein neues Licht zu rücken. Dies alles steht aber heute noch zu sehr auf dem schwankenden Boden der Hypothese. Vorläufig müssen wir uns damit begnügen, Tatsachenmaterial zu sammeln, das, wenn auch heute noch widerspruchsvoll, später einmal geklärt und ge-

sichtet werden kann und dann vielleicht wertvolle Dienste zu leisten in der Lage ist.

Bei der Besprechung der Wirkung vagotroper Mittel verdient auch die von Drenckhahn empfohlene Atropinbehandlung der Dysmenorrhoe der Erwähnung. Diese Behandlung, die jedenfalls von der Allgemeinheit der Gynäkologen noch nicht acceptiert ist, und die auch theoretisch selbst durch den Autor nicht genügend gestützt werden kann, hat uns in einer Reihe von Fällen schöne Erfolge gegeben. Es muss hier besonders hervorgehoben werden, dass die Erfolge nur in Fällen ohne anatomische Entzündungserscheinungen sich erzielen liessen; Kontrollversuche (Injektionen von sterilem Wasser, die unternommen wurden, um die suggestive Wirkung auszuschliessen) sind ohne Erfolg geblieben. Allein die Atropinbehandlung bleibt auch in Fällen von reiner Dysmenorrhoe manchmal erfolglos, was gegenüber der Behauptung Drenckhahns, dass man stets imstande ist zu helfen, hier ausdrücklich hervorgehoben werden soll.

Die Erklärung, warum das Atropin in manchen Fällen völlig wirkungslos bleibt, in anderen aber gute Erfolge aufweist, lässt sich eben darin geben, dass nur vagotonische Individuen auf Atropin reagieren. Fasst man die dysmenorrhöischen Beschwerden als Reizzustand des autonomen Nervus pelvici auf, der die inneren Genitalien innerviert, so erklärt sich in solchen Fällen ungezwungen die „zauberhafte“ Wirkung des Atropins. Umgekehrt wird wohl die Atropinwirkung ausbleiben bei Frauen mit erhöhtem Sympathicustonus.

Wir haben das Atropin zunächst in der von Drenckhahn angegebenen Form von vaginalen Tampons einer 1 proz. Lösung oder intrauteriner Einspritzung einer 1 pM. Lösung angewendet. Da aber die vaginale Applikation, besonders bei Virgines, nicht immer tunlich ist, haben wir es in einigen Fällen subkutan und zwar in Dosen von 0,0005 g bis 0,00075 g mit gutem Erfolge gegeben.¹⁾

IV. Wirkung der Organotherapie.

Im Verlaufe unserer Untersuchungen haben wir teils zu therapeutischen Zwecken, teils um zu konstatieren, ob die von uns

1) Von derselben Erwägung ausgehend, empfiehlt in jüngster Zeit Novak die stomachale Darreichung des Atropins in Pillenform, die, falls sie erfolgreich ist, der vaginalen sicherlich vorzuziehen wäre.

gefundenen Gerinnungsverzögerungen sich durch Ovarialpräparate beeinflussen liessen, zahlreiche Versuche mit solchen Mitteln gemacht.

Die Behandlung der Symptome des Keimdrüsenausfalls auf organotherapeutischem Wege war von Anfang an deshalb so nahelegend, weil eigentlich die Wirkung der männlichen Keimdrüsenextrakte der erste von Brown-Sequard angeführte Beweis für das Bestehen der inneren Sekretion überhaupt war. Die Ovarialsubstanz wurde wohl zuerst therapeutisch 1893 von Regis verwendet; ihm gelang es, durch Injektion eines Glycerinextraktes aus Schweineovarien eine Kastrationspsychose fast gänzlich zur Heilung zu bringen. Nach ihm waren es Jacobs, Landau und Chrobak, welche die Ovarialpräparate besonders gegen die Ausfallerscheinungen nach Kastration in grösserem Massstab anwendeten. Die therapeutische Wirkung von Corpus luteum-Substanz wurde von Fränkel, Schauta u. a. versucht. In der Folge wurden Ovarialpräparate auch bei Amenorrhoe mit mehr oder weniger Erfolg angewendet, doch ist zu den diesbezüglichen Berichten zu bemerken, dass es nicht selten an der nötigen Selbstkritik der Autoren fehlt.

Um die Ovarialpräparate beim Menschen rationell anwenden zu können, ist es notwendig, sich vorerst über die physiologischen Wirkungen des supponierten Ovarialhormons Klarheit zu verschaffen. Zu diesem Zwecke wurde wiederholt der Weg des Tierexperimentes gewählt, und zwar wurden teils frische Ovarialextrakte, teils aus getrockneten Ovarien angefertigte Präparate verwendet. Gegenstand des Studiums waren die Wirkung der Keimdrüsenstoffe auf die Genitalien und die Mammae, die Wirkungen auf den Stoffwechsel und die hämodynamischen Wirkungen.

Bezüglich der Wirkung auf den Stoffwechsel fanden bei nicht kastrierten Tieren Feré und Bechasi sowie Bucura eine Gewichtszunahme nach Ovarininjektionen. Nach Kastration findet Bucura die Gewichtszunahme der Tiere bei Ovarinanwendung geringer, als nach der einfachen Kastration. Löwy und Richter sahen bei Kastrierten nach Ovarinanwendung eine Steigerung des gesunkenen Gaswechsels, ein Befund, den Zuntz nur teilweise bestätigen konnte. Auch Neumann und Vas beobachteten eine Erhöhung der P_2O_5 - und CaO -Ausscheidung nach Darreichung von Ovarialpräparaten, Mathés sah bei Kastrierten und Nichtkastrierten eine Erhöhung der P_2O_5 -Ausscheidung nach Oophorindarreichung. Im

ganzen scheint also, trotz manchen Widersprüchen in den Ergebnissen der einzelnen Autoren, die Einverleibung von Ovarialpräparaten eine Erhöhung des Stoffwechsels zur Folge zu haben.

Die Wirkung der Ovarialpräparate auf die Genitalien betreffend, fanden Jentzer und Beuttner, dass Ovarin die Kastrationsatrophie des Uterus bei Kaninchen nicht aufhalten könne. Bucura fand nach Ovarinbehandlung bei kastrierten Tieren einen stärkeren Schwund der bindegewebigen Elemente des Uterus, während der Schwund der Uterusmuskulatur vielleicht aufgehalten wird. Bei nicht kastrierten Tieren sah Bucura eine Schädigung des Follikelapparates durch artfremdes Ovarin, während artgleiches Ovarin diese Wirkung nicht ausübt.

Nach Halbans Ansicht besitzt das Ovarium die Fähigkeit, Hyperämie in der Schleimhaut des Uterus zu erzeugen; er nimmt an, dass die während der Menstruation im Blute kreisenden, dem Ovarium entstammenden Substanzen im allgemeinen die Tendenz haben, Hyperämie und Rhexis der Gefäße zu erzeugen, dass aber auf diese Eigenschaft in der Regel nur der dazu besonders disponierte Uterus reagiert, in seltenen Fällen auch andere Organe.

Von hämodynamischen Wirkungen sah Hallion eine Blutdrucksenkung nach intravenöser Injektion, ausserdem eine Gefässerweiterung der Glandula thyreoidea, die er als spezifische Ovarialwirkung auffasst.

Bell sah nach Injektion von Ovarienextrakt bei graviden Tieren eine leichte Blutdrucksenkung, ausserdem bei gravidem und nicht aktivem Uterus Steigerung der Uteruskontraktionen. Fellner spricht von einer Blutdrucksenkung, Hoffmann leugnet die hämodynamische Wirkung der Keimdrüsen, und Biedl konnte bei der Prüfung verschiedenartig bereiteter Eierstockextrakte niemals spezifische, sondern stets nur solche Effekte wahrnehmen, welche auf das Vorhandensein von gerinnungsbefördernden Substanzen in diesen Extrakten hinweisen.

In jüngster Zeit behauptet Schickele, dass die charakteristischen Wirkungen der aus Uterus und Ovarium gewonnenen Pressäfte bestehen 1. in einer Blutgerinnungshemmung *in vitro*, 2. bei intravenöser Injektion in einer intensiven Blutdrucksenkung infolge Gefässerweiterung, oft mit deutlicher Verzögerung der Gerinnbarkeit des Körperblutes, 3. in dem Auftreten von Zuckungen und zuweilen starken Krämpfen mit teilweiser Benommenheit; bei intensiver Wirkung tritt eine Verlangsamung der Atmung und des

Pulses ein, der manchmal schon nach geringer Dosis in kurzer Zeit der Tod folgen kann, 4. viele Tiere haben ausser den erwähnten Zuckungen auch Kontraktionen des Darmes, Kot- und Harnentleerung.

Eigene Untersuchungen.

Um die Wirkungen der Keimdrüsenstoffe zu studieren, haben wir zunächst einige Versuche im Reagenzglas angestellt, weiterhin subkutane und intravenöse Injektionen an Tieren vorgenommen.

I. Versuche in vitro.

Es muss vorausgeschickt werden, dass man aus dem Analyseergebnis in vitro keine bindenden Schlüsse auf das Verhalten in vivo ziehen darf, da sich bei ein und derselben Substanz in beiden Fällen oft diametral entgegengesetzte Wirkung ergibt. (Vergl. Addis).

So fand z. B. Delezenne, dass Antileukocytensera in vitro die Gerinnung des Hundebutes beschleunigen, in die Circulation des Hundes eingeführt dagegen antikoagulierend wirken wie „Pepton“. Nach Camus (*Comptes rendus soc. biol.* 52.) hat entrahmte Kuhmilch im allgemeinen in vitro keinen Einfluss auf die Blutgerinnung; einmal sah er eine koagulatorische Wirkung; schnelle intravenöse Injektion dagegen hatte in der Regel eine Herabsetzung der Gerinnbarkeit des Blutes zur Folge, gelegentlich wurde das Blut völlig ungerinnbar, manchmal blieb die Wirkung ganz aus. Camus und Legueux (*Compt. rend.* 52) fanden, dass Extrakte aus Regenwürmern in vitro keine direkte Verhinderung der Blutgerinnung bewirken, intravenös injiziert dagegen das Blut von Hunden ungerinnbar machen.¹⁾

1) Ein Gegensatz zwischen der Wirkung von Organpräparaten in vivo, bzw. der physiologischen Wirkung eines Organes und der Wirkung von Presssäften desselben Organs in vitro scheint auch bei der Schilddrüse zu bestehen. Wie bereits erwähnt, bewirkt nach den Untersuchungen von Kottmann und Lidsky Hyperthyreoidismus beim Menschen, ebenso wie Verfütterung von Schilddrüsenpräparaten bei Tieren eine Verzögerung der Blutgerinnung. Mathes (*Verhandl. d. D. Ges. f. Gyn.* 1909) schreibt dem Thyroideaft die Fähigkeit zu, das Blut im Körper vor Gerinnung zu bewahren, und bezeichnet die Thyreoidea als das Organ, das durch seine Tätigkeit die Blutgerinnung bei Gebärenden und Schwangeren zu verhindern vermöge. In allerletzter Zeit (*Münch. med. Wochenschr.* 1911. No. 19) berichtet nun dieser Autor über Versuche, aus denen sich ergab, dass der Presssaft der Schilddrüse in vitro die Gerinnung nicht nur nicht aufhebt, sondern sogar in beträchtlicher Weise beschleunigt.

Aus unseren Versuchen in vitro seien folgende als Beispiel angeführt:

Versuch 15. Junges Meerschweinchen wird entblutet.

Blut allein zeigt Gerinnung nach 2 Minuten.

Blut + Ovarialpressaft nach $\frac{1}{4}$ Stunde noch keine Gerinnung eingetreten.

Versuch 16. Erwachsenes Meerschweinchen wird entblutet.

Blut allein nach 4 Min. geronnen.

Blut + wässriger Ovarialextrakt starke Gerinnungsverzögerung.
(20 Min.)

Blut + Ovarialpressaft nach 1 Stunde noch nicht geronnen.

Blut + Corp. lut.-Pressaft nach 4 Min. geronnen.

Es ergibt sich daraus, dass in vitro in unseren Versuchen wässrige Ovarialextrakte und Ovarialpressaft gerinnungsverzögernd wirken, während dem Corpus luteum-Pressaft diese Eigenschaft nicht zukommt. Irgendwelche Schlüsse auf die Organwirkung in vivo möchten wir aber aus dieser Feststellung nicht ziehen.

II. Tierversuche.

Wir haben bei Kaninchen und Meerschweinchen subkutane und intravenöse Injektionen mit wässrigen Extrakten und Pressäften von Ovarium und Corpus luteum und mit Ovarin (Poehl) vorgenommen.

Die Extrakte wurden in der Weise hergestellt, dass aus frischen Kuhovarien die Corpora lutea sorgfältig entfernt wurden, was bei ihrer ockergelben Farbe und ihrer leichten Ausschälbarkeit mühelos gelingt. Dann wurden die Ovarien, bzw. die Corpora lutea fein zerhackt und in zweierlei Weise verarbeitet. 1. Zu wässrigen Extrakten, indem sie einfach mit destilliertem Wasser versetzt und 24 Stunden im Kühlschrank stehen gelassen wurden; sodann wurde die rötliche oder gelbliche Flüssigkeit abgegossen und injiziert. 2. Zu Pressäften, indem sie in der Buchnerpresse einem Druck bis zu 450 Atmosphären ausgesetzt wurden. Dabei erhielten wir von den Corpora lutea einen so dickflüssigen Pressaft, dass es notwendig war, ihn vor der Injektion mit physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen.

Schon die ersten Versuche zeigten, dass selbst kleine Dosen (bei Meerschweinchen 2—3 ccm, bei Kaninchen 3—5 ccm) von wässrigen Ovarialextrakten oder Ovarialpressaft toxisch wirken, so dass oft schon nach einigen Minuten der Tod des Tieres unter Zuckungen, Krämpfen und Blutdrucksenkung erfolgt.

Versuch 1. 350 g schweres weibliches Meerschweinchen. Nach intravenöser Injektion von 3 ccm wässrigen Ovarialextraktes geht das

Tier unter Krämpfen und Zuckungen ein, Obduktion ergibt: Blutgerinnung in vitro dem Kontrolltier gegenüber nicht verzögert. Uterus stark hyperämisch, bläulichrot, Enddarm blass.

Versuch 2. Weibliches Kaninchen 2500 g. Auf intravenöse Injektion von 5 ccm Ovarialpresssaft geht das Tier unter Krämpfen, Zuckungen zugrunde. Körperblut anscheinend in der Gerinnung etwas verzögert, im Herzen kein grösseres Gerinnsel nachweisbar; Uterus nicht wesentlich hyperämisch.

Versuch 3. (Kymographion.) Kaninchen 2600 g. Intravenöse Injektion von 1 ccm wässrigen Ovarialextraktes bleibt ohne Wirkung. Injektion von 2 ccm ebenfalls. Auf Injektion von 10 ccm erfolgt starke Blutdrucksenkung, Krämpfe, Tod. Obduktion ergibt im Herzen einzelne Gerinnsel. Uterus stark hyperämisch.

Versuch 4. (Kymographion.) Kaninchen 2200 g. Intravenöse Injektion von 1 ccm Ovarialpresssaft, bleibt ohne sichtbaren Effekt. Auf 2 ccm erfolgt Blutdrucksenkung, Tod. Obduktion ergibt im Herzen einzelne Gerinnsel.

Diese Versuche zeigen vor allem die hohe Toxizität der wässrigen Extrakte und der Pressäfte. Die Blutdrucksenkung nach der Injektion darf nicht als eine spezifische Wirkung betrachtet werden, da in beiden Fällen sich Gerinnsel nachweisen lassen, die allein imstande sind, die Blutdrucksenkung zu erklären. Es erinnert überhaupt das ganze Bild an den Symptomenkomplex, den man nach Injektionen von anderen gerinnungserzeugenden Organextrakten beobachten kann. Es können daher nur solche Versuche uns einwandfreie Ergebnisse über spezifische Wirkungen der Extrakte liefern, in welchen die Gerinnung des Blutes verhindert wird, was durch Zusatz von Blutegelextrakt geschehen kann. In der Folge wurden daher den Tieren vor dem Versuche 4 ccm einer 1 proz. Hirudinlösung intravenös injiziert, und trotzdem gelang es in einigen Fällen nicht, die Gerinnung ganz zu verhindern, ein Beweis, dass die eingeführten Stoffe, wie die meisten artfremden Organextrakte, starke Gerinnungen erzeugen. Die Tiere wurden vor den Versuchen kurarisiert, künstlich geatmet, die Extrakte in die freigelegte Vena jugularis injiziert, während der Blutdruck mit einem Quecksilbermanometer in der Carotis registriert wurde.

Versuch 5. 2600 g schweres Kaninchen. Kurare, Hirudin. Injektion von 1 ccm Ovarialpresssaft ruft eine undeutliche Blutdrucksteigerung hervor.

- 2 ccm Ovarialpresssaft bewirken eine deutliche Blutdrucksteigerung
- 5 " " " eine noch stärkere "
- 3 " " " entsprechend geringere "

Während der Versuche starke Diarrhoe und Harnesekretion. Das Tier wird getötet. Obduktion ergibt kein Gerinnsel im Herzen, starke Hyperämie der Blase und des Uterus.

Versuch 4 und 5 zeigen, dass die durch Ovarialpressaft in Versuch 4 hervorgerufene Blutdrucksenkung in der Tat Gerinnungserscheinung ist. Wird die Gerinnung verhindert, so kommt es nach Injektion von Ovarialpressaft zu Blutdrucksteigerung.

Versuch 6. 2400 g schweres Kaninchen, Kurare, Hirudin. Injektion von $2\frac{1}{4}$ ccm Corpus luteum-Pressaft mit physiologischer Kochsalzlösung auf 5 ccm verdünnt, bewirkt Blutdrucksenkung, Tod. Obduktion: Im Herzen ein grosses Gerinnsel.

Es ist also die gerinnungsbefördernde Wirkung eine so starke, dass selbst 4 ccm Hirudin sie nicht verhindern können. Die Blutdrucksenkung als spezifisch anzusehen, wäre daher verfehlt.

Versuch 7. 2000 g schweres Kaninchen, Kurare, Hirudin. $\frac{1}{2}$ ccm Corpus luteum-Pressaft auf 5 ccm verdünnt, bleibt ohne Wirkung. 1 ccm idem macht deutliche Blutdrucksenkung mit starken Schwankungen des Blutdruckes, die sich durch Atropin nicht beeinflussen lassen. 5 ccm Ovarialpressaft führt zu leichter Besserung des Blutdruckes. Injektion von 1 ccm Corpus luteum-Pressaft hat neuerliche Blutdrucksenkung und Tod zur Folge. Agonal geringe Harnsekretion. Obduktion: Im Herzen keine Gerinnsel. Genitale blass.

Versuch 8. 2200 g schweres Kaninchen. Kurare, Hirudin. 1 ccm Corpus luteum-Pressaft hat deutliche Blutdrucksenkung zur Folge, keine Urinsekretion. Das Tier wird getötet, im Herzen einzelne Gerinnsel, Uterus etwas hyperämisch.

Diese letzten Versuche zeigen wohl eine Blutdrucksenkung auf Corpus luteum-Pressaft, da jedoch bei 2 dieser Versuche Gerinnsel gefunden wurden, ist die Möglichkeit, dass die Blutdrucksenkung Gerinnungserscheinung sei, nicht ganz auszuschliessen. Die Tatsache, dass die starken Schwankungen des Blutdruckes im Versuch 7 sich durch Atropin nicht beeinflussen lassen, weist darauf hin, dass diese Schwankungen nicht als Ausdruck von Vagusreizung aufzufassen sind. Es dürfte sich also um vasomotorische Reizerscheinungen handeln. Im Versuche 7 zeigt sich abermals die schon im Versuche 5 beobachtete blutdrucksteigernde Wirkung des Ovarialpressaftes.

Die Schlüsse, die sich aus unseren Versuchen ziehen lassen, sind folgende:

1. Weder Pressäfte noch wässerige Extrakte von Ovarium und Corpus luteum sind imstande die Blutgerinnung zu verhindern. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass Blutdrucksenkungen nach Injektion dieser Substanzen auf intravasale Gerinnselbildung zurückzuführen sind.

2. Ovarialpressäfte besitzen eine blutdrucksteigernde Wirkung.

3. Wässerige Extrakte von Corpus luteum und Ovarium scheinen überhaupt keine Wirkung auf den Blutdruck zu haben.

4. Wässerige Extrakte von Ovarien und Ovarialpressäfte erzeugen intravenös injiziert Hyperämie der Genitalien; wässerige Extrakte und Pressäfte von Corpus luteum erzeugen nur leichte oder gar keine Genitalhyperämie.

In weiteren Versuchen wurde die Wirkung der intravenösen Injektion von Ovarin Poehl geprüft, z. B.

Versuch 12. 2000 g schweres Kaninchen. Injektion von 2 ccm Ovarin Poehl bleibt ohne Wirkung auf den Blutdruck, 4 ccm dazu beeinflussen ebenfalls den Blutdruck nicht.

Es ergibt sich daraus:

5. Die intravenöse Injektion von Ovarin Poehl bleibt ohne Wirkung auf den Blutdruck.

Können wir somit in der Blutdrucksenkung nach Injektion von Pressäften keineswegs eine charakteristische Wirkung dieser Säfte erblicken, so scheint in der Tat die blutdrucksteigernde Wirkung charakteristisch für den Ovarialpressaft zu sein. Aber auch diesbezüglich müsste noch der Nachweis erbracht werden, dass die wirksame Substanz intravital gebildet wird und in den Kreislauf gelangt, um von einer physiologischen Wirkung mit Berechtigung sprechen zu können. Bezüglich der von Schickele hervorgehobenen gerinnungshemmenden Wirkung der Pressäfte und Extrakte von Ovarien ist daran zu erinnern, dass bei der Verwendung von geringen Dosen sowie bei der vorsichtigen langsam vollführten intravenösen Injektion selbst grösserer Mengen von kinasenhaltigen (also gerinnungsbefördernden) Pressäften zunächst die gerinnungshemmende Aktion in Erscheinung tritt. (Biedl).

Eine andere Versuchsreihe bezweckte das Studium der Wirkung der subkutanen Injektionen von Extrakten aus Ovarium und Corpus luteum, sowie von Ovarin Poehl auf die Genitalien. Zu diesen Versuchen wurde eine Reihe von virginellen geschlechtsreifen Kaninchen und Meerschweinchen gewählt, wobei wir zu den meisten Tieren über gleichaltrige Kontrolltiere desselben Wurfes ohne Behandlung verfügen. Die Tiere erhielten jeden Tag eine subkutane Injektion von 10—20 ccm des wässerigen Extraktes, bzw. 1—2 Ampullen (2—4 ccm) Ovarin Poehl.

Aus unseren Protokollen seien folgende angeführt:

Meerschweinchen 86. Erwachsenen, virginelles Tier. Aus der Brust kein Sekret exprimierbar. 26. III. subkutane Injektion von 4 ccm

(2 Ampullen Ovarin Poehl), die täglich durch 7 Tage wiederholt wird. Nach der 5. Injektion lässt sich aus der Mamilla Sekret exprimieren.

1. IV. 5 Std. nach der 7. Injektion wird das Tier getötet. Uterus und Ovarien stark hyperämisch; letztere auffallend viele mit freiem Auge erkennbare Follikel enthaltend. Uterus feuchtglänzend, keine Längsstreifung erkennbar.

Mikroskopisch: Ovarium: Kolossale Hyperämie. Zahlreiche grosse Follikel, mit homogenem Sekret erfüllt, das Follikelepithel succulent, teilweise gewuchert, in vielen Follikeln Zerfallserscheinungen zeigend. Nur wenige Eizellen in den Follikeln u. zwar stark degenerierte, vakuolierte. Uterushörner: Die oberflächlichen und tiefen Drüsen gewuchert und erweitert, Epithelien succulent. Zwischen beiden Drüsenlagern zahlreiche (scheinbar vermehrte) strotzend gefüllte oder kollabierte Kapillaren. Epithel der Drüsen zeigt stellenweise Vakuolisierung, im Lumen Sekret. An vielen Stellen mächtige sekretgefüllte, cystisch erweiterte Drüsen. Im Corpus ähnliche Verhältnisse.

Meerschweinchen 85. Erwachsenes virginelles Tier. 26. III. subcutane Injektion von 10 ccm wässrigem Ovarialextrakt. Nach der 3. Injektion geht das Tier ein. Angedeutete netzförmige Injektion des Uterus. Brustdrüsen nicht verändert.

Mikroskopisch: Deutliche Hyperämie des Uterus, geschlängelte und erweiterte, teilweise sezernierende Drüsen, Quellung der Stromazellen. Im Ovarium zahlreiche grosse, teilweise degenerierte Follikel, ähnlich wie bei Tier 86.

Meerschweinchen 48. Virginelles erwachsenes Tier. 26. III. Subcutane Injektion von 10 ccm Corpus luteum-Extrakt, nach der 7. Injektion wird das Tier am 1. V. tot aufgefunden, ist stark abgemagert. Uterus zeigt im mittleren Teil streifige Hyperämien (Hämorrhagien?) Mikroskopisch starke Hyperämie des Uterus, gut ausgebildete Drüsen, Sekretion, jedoch nicht so stark wie bei Tier 86 und 85.

Bei den Kontrolltieren waren makroskopisch Uterus und Ovarien blass, Uterus deutlich längsgestreift, mikroskopisch keine Hyperämie, die Stromazellen nicht succulent, Drüsen eng, leicht geschlängelt, wenig Sekret enthaltend, keine Krypten, keine Cysten.

Bei 2 unbehandelten Tieren, bei denen es sich offenbar um natürliche Brunst handelte — im Ovarium waren Corpora lutea vorhanden — fehlten die für die behandelten charakteristischen Ovarialveränderungen auch die Hyperämie des Uterus war viel geringer, die Drüsen wohl geschlängelt, etwas erweitert, hier und da Sekret enthaltend, doch fehlten die cystischen Erweiterungen derselben vollständig.

Unser Material umfasst im ganzen 12 Versuche und 6 Kontrollen; die Ergebnisse, die wir erzielen konnten, waren so eindeutig, dass wir darauf verzichteten, diese Versuche in grösserem Umfange fortzusetzen. Wir konnten dies umso leichter unterlassen, als gleichzeitig von Aschner zu anderen Zwecken unternommene Injektionsversuche mit Ovarialextrakten ihm unabhängig von uns Resultate ergaben, die unsere Untersuchungen zu bestätigen und zu erweitern geeignet sind.

Auf Grund unserer Versuche können wir feststellen, dass die durch einige Zeit hindurch fortgesetzte Injektion von wässerigen Ovarialextrakten und von Ovarin Poehl imstande ist, bei virginellen Tieren Veränderungen der inneren Genitalien, speziell des Uterus zu erzeugen, die an die Erscheinungen der natürlichen Brunst erinnern, nur häufig viel intensiver sind als diese, nämlich Hyperämie und Sekretion. Der Uterus sieht in solchen Fällen wie geschwellt, feuchtglänzend aus, die am virginellen Organ deutlich kenntliche Längsstreifung ist sehr undeutlich oder aufgehoben (wie dies z. B. Keller beim brünstigen Uterus der Hündin beschreibt); zuweilen macht sie einer Querstreifung Platz. Das Organ ist hyperämisch, die mesometranen Gefässe sind stark mit Blut gefüllt, was gegenüber der Blässe oder nur leichten Injektion der Därme, speziell des Enddarmes deutlich kontrastiert. Die Hyperämie ist eine gleichmässige oder fleckige oder streifige, zuweilen gegen das Corpus zu abnehmende. Stellenweise sieht es aus, als ob auch Hämorrhagien vorhanden wären. Beim Erkalten des eröffneten Tieres erfolgt bald ein starkes Ablassen. Am Querschnitt des Uterus fällt die rötliche Farbe der Mucosa gegenüber der blässeren der Schleimhaut der Kontrolltiere auf.

Mikroskopisch zeigen sich strotzend gefüllte grössere Gefässe und Kapillaren in der Serosa und in der Schleimhaut, zuweilen kleine Blutextravasate in der letzteren. Die Stromazellen sind ziemlich protoplasmareich, die Drüsen besitzen ein mittelweites Lumen, an manchen Stellen sieht man mächtige, wie cystische Erweiterungen, nicht selten sieht man in ihnen Sekret; die Krypten sind im Vergleich mit den Kontrolltieren vielleicht etwas vermehrt, in den Oberflächenepithelien und in den Drüsenepithelien sind an manchen Stellen Sekretionserscheinungen (Vakuolen) zu finden.

Wir sehen also im ganzen ein Bild, das dem von Keller geschilderten Bilde der Brunst, resp. dem Beginn der Drüsenhyperplasie bei der Hündin sehr verwandt ist, ja dasselbe sogar an Intensität nicht selten übertrifft.

Die Ovarien sind in solchen Fällen stark hyperämisch, schon mit freiem Auge fallen die zahlreichen grossen Follikel auf. Mikroskopisch wird das Bild durch die kolossale Hyperämie und die Masse der grossen Follikel beherrscht, in denen z. T. degenerierte, vakuolierte Eier vorhanden sind; grösstenteils sind die Follikel mit Flüssigkeit gefüllt, es finden sich Zeichen von Wucherung und Rückbildung

an den Epithelien, so dass man im ganzen den Eindruck einer vermehrten und überstürzten Follikelreifung mit folgender Degeneration des Eies und Follikels bekommt.

Corpora lutea waren in den mit Ovarialextrakt und Ovarin behandelten Tieren in der Regel nicht aufzufinden.

Dem Einwand, dass es sich vielleicht in allen positiven Fällen zufällig um echte Brunst gehandelt hat, kann damit entgegnet werden, dass erstens an den Brüsten und äusseren Genitalien vor Beginn der Versuche niemals Zeichen von Brunst bemerkt werden konnten, dass ferner in den Ovarien der behandelten Tiere gewöhnlich keine Corpora lutea zu finden waren.

Es waren weiter die charakteristischen Veränderungen, sowie die Hyperämie in Ovarium und Uterus in dieser Intensität nur bei Versuchstieren, nie bei Kontrolltieren, selbst nicht bei natürlicher Brunst zu konstatieren. Schliesslich fällt auch das gleiche Versuchsergebnis Aschners an einer grösseren Reihe von Versuchstieren ins Gewicht.

Die fortgesetzten Injektionen von wässrigen Corpus luteum-Extrakten bewirkten ebenfalls Hyperämie und Sekretionserscheinungen, jedoch in viel geringerem Grade. Es muss hier die Frage aufgeworfen werden, ob ähnliche Wirkungen, vielleicht von geringerer Intensität, sich nicht auch durch die Injektion von Extrakten oder Präparaten aus anderen Blutdrüsen erzielen lassen. Doch könnte selbst der positive Ausfall solcher Versuche nichts an der Tatsache ändern, dass die Wirkung der Keimdrüsenstoffe auf die Genitalien eine förmlich elektive zu sein scheint.

Die subkutanen Injektionen von Ovarin Poehl hatten bei Tieren denselben Effekt wie die Injektionen mit wässrigen Ovarial-extrakten.

Auch bei den subkutanen Extraktinjektionen bleibt natürlich die Frage offen, ob die erzielten Wirkungen als physiologische aufzufassen sind; auch bei diesen Versuchen handelt es sich nicht um natürliche Verhältnisse, es werden vielmehr, im Gegensatz zu der angenommenen Tätigkeit der funktionierenden Organe, sehr grosse Mengen einer artfremden Substanz schubweise dem Organismus einverleibt. Mit Rücksicht darauf aber, dass die mit Ovarial-extrakten und mit Ovarin im Genitale erzeugten Wirkungen beim Tiere analog sind den nach Ovarininjektionen beim Menschen von uns beobachteten Veränderungen (s. u.), gewinnen diese Tier-experimente eine erhöhte Bedeutung. Da sich nämlich beim

Menschen durch Ovarin charakteristische Menstruationsveränderungen im Uterus erzielen lassen, haben wir das Recht anzunehmen, dass das Ovarin sowie die wässerigen Ovarialextrakte eine zumindest der physiologischen sehr ähnliche Wirkung auf das Genitale ausüben. Von den Presssäften der Ovarien hingegen fehlt bis heute jeder Anhaltspunkt, der uns berechtigen würde, ihre Wirkungen als physiologische anzusehen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen über Ovarinwirkung beim Menschen betreffend müssen wir zunächst feststellen, dass im allgemeinen die Erfolge der subkutanen Injektion (es wurde das Präparat von Poehl angewendet) die Wirkung der stomachalen Anwendung von Ovarin in Tabletten (Poehl, Landau, Richter) bei weitem übertrafen. Lokale Reaktionen sahen wir nach Injektionen zuweilen in Gestalt von mässigen Schmerzen an der Injektionsstelle, die aber nie zu besonderen Beschwerden Anlass gaben. Nur bei einer Patientin beobachteten wir eine 3 Tage lang andauernde Rötung und ödematöse Schwellung beider Arme bis zum Schultergelenk, die sicher nicht in einem Fehler der Asepsis oder einer Verunreinigung von unserer Seite ihre Ursache hatten, sondern wahrscheinlich in einer Idiosynkrasie der betreffenden Patientin gegen das Präparat. Wir sahen uns daher genötigt die Injektionen, trotz ihrer günstigen therapeutischen Wirkung, bei dieser Patientin aufzugeben¹⁾. Zuweilen klagten Patientinnen über Schwindel, Mattigkeit, Erbrechen, doch gaben diese Beschwerden niemals Anlass die Behandlung zu unterbrechen.

Wie unsere Protokolle zeigen, gelang es uns bei einer Reihe von Frauen — nicht in allen Fällen — die Ausfallerscheinungen nach Kastration und im Klimakterium zum Schwinden zu bringen oder zu bessern. Solche Erfolge der Opothérapie mit Ovarialsubstanz sind auch von anderer Seite wiederholt beschrieben worden. Die Besserung im Befinden scheint aber die Zeit der Anwendung des Ovarins nicht lange zu überdauern. Nach dem Aussetzen des Präparates treten bald wieder die alten Beschwerden auf. Wir sind geneigt die Besserung der lästigen Ausfallerscheinungen auf eine durch die Einverleibung des Ovarins erzeugte Sympathicus-hemmung zurückzuführen, vielleicht zum Teile auf eine dem

1) Drei Monate danach kam dieselbe Pat. wieder mit der Bitte, die Injektionen abermals zu beginnen; schon nach der ersten Injektion aber trat neuerlich so bedeutende und schmerzhaft ödematöse Schwellung auf, dass die Behandlung definitiv abgebrochen werden musste.

Ovarialhormon eigentümliche, regulierende Wirkung auf das Vasomotorensystem, doch muss hier ausdrücklich betont werden, dass einerseits der suggestive Erfolg der Therapie zu berücksichtigen ist, andererseits die Ausfallerscheinungen oft auch ohne Therapie allmählich abklingen.

Besonders hervorheben möchten wir die in einigen Fällen erzielte Besserung der Obstipation. Wenn man die atonische Obstipation bei Kastrierten als Reizerscheinung im Sympathicus auffasst, so liegt ein Hinweis auf die Richtigkeit dieser Annahme in dem guten Erfolge der Ovarintherapie bei dieser „Ausfallerscheinung“.

Die stoffwechselsteigernde Wirkung des Ovarins zeigte sich besonders in jenen Fällen, in welchen ganz beträchtliche Gewichtsabnahme ohne Anwendung sonstiger Mittel zu konstatieren war. Bekanntlich besteht bei Adipositas oft Amenorrhoe, und es ist in solchen Fällen manchmal nicht leicht zu entscheiden, ob die Funktionsstörung des Ovarium das Primäre oder Sekundäre ist. Die Ansicht mancher Autoren geht dahin, dass durch entsprechende Diät zunächst die Adipositas zu bekämpfen sei. In den Ovarialpräparaten besitzen wir ein Mittel, das beiden Anforderungen zu entsprechen scheint. Es wäre daher angezeigt, in solchen Fällen gleichzeitig mit entsprechender Diät den Versuch mit einer energischen Ovarinkur zu machen (vergl. übrigens Richter, Burghardt).

Als Stoffwechselsteigerung ist wohl auch die unter Ovarinwirkung in einigen Fällen beobachtete Beschleunigung der verzögerten Blutgerinnung aufzufassen.

Die Erfolge des Ovarins bei Amenorrhoe sind in einigen mehr oder minder überzeugenden Beobachtungen (Hirschberg, Mekertschianz u. A.) bekannt gegeben worden. Auch wir selbst verfügen über eine Reihe solcher Fälle, während in anderen Fällen die monatelange Ovarinverabfolgung in Form von Pillen oder Injektionen wirkungslos blieb.

Wenn die Erfolge des Ovarins bei Amenorrhoe auch theoretisch durch die übrigens erst von uns experimentell nachgewiesene hyperämisierende Wirkung des Ovarins und der Ovarialextrakte auf das Genitale begründet erscheinen, musste man sich dennoch fragen, ob nicht teilweise auch der suggestive Effekt der Behandlung genüge, um die Genitalblutung hervorzurufen. Es ist ja genugsam bekannt, dass psychische Einflüsse das Auftreten der

Blutung sowohl hemmen als auch fördern können. Auf der anderen Seite musste man die Frage aufwerfen, ob die durch Ovarin erzeugte Blutung wirklich als Zeichen des Funktionierens der Ovarialsubstanz aufzufassen sei, oder ob es sich nicht nur um eine Blutung als Folge der Hyperämisierung handle. Es ist bekannt, dass unter dem Einfluss der Ovarialfunktion die Lebensprozesse des geschlechtsreifen Weibes in einer regelmässigen zyklischen Wellenbewegung ablaufen, die sich in Blutdruck, Temperatur, Stoffwechsel usw. äussert, und dass die Menstruationsblutung nur eine Teilerscheinung im zyklischen Ablauf dieser Lebensvorgänge ist. Wir wissen ferner seit den Untersuchungen Hitschmanns und des Verfassers, dass auch die Uterusschleimhaut des geschlechtsreifen Weibes an dieser zyklischen Wellenbewegung regelmässig teilnimmt, und dass man nur dann das Recht hat, eine Blutung als Menstruationsblutung zu bezeichnen, wenn sich die anatomischen Zeichen der Menstruation in der Uterusschleimhaut nachweisen lassen.

Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch die Ovarialpräparate ist nun allerdings schon von verschiedenen Seiten studiert worden; so hat z. B. van der Velde den Versuch gemacht, den Einfluss der Ovarialpräparate bei Frauen zu erforschen, bei denen keine Wellenbewegung mehr bestand. Dieser Autor sah auch, dass in der Tat die Verabreichung von Ovarialpräparaten die schon erloschene Wellenbewegung wieder erzeugen kann.

Die Frage aber, ob die durch Ovarin erzeugten Blutungen wirklich in dem Sinn menstruell sind, dass sich dabei die charakteristische Umwandlung der Uterusschleimhaut vollzieht, die eigentlich erst die anatomische Diagnose der Menstruationsblutung ermöglicht, diese Frage ist bisher noch kaum aufgeworfen, geschweige denn gelöst worden. Nun haben wir allerdings bei Tieren durch Ovarialpräparate brunstähnliche Erscheinungen am Genitale und an den Brüsten erzeugen können. Viel wichtiger ist jedoch der Nachweis der zyklischen Umwandlung der Uterusschleimhaut beim Menschen.

Auf Grund der anatomischen Untersuchung der Uterusmucosa von zwei Frauen, die wir wegen Amenorrhoe mit Ovarin behandelten, glauben wir nun diese Frage entscheiden zu können.

In unserem ersten Falle, bei einer Patientin, die nur einmal menstruiert hatte und seit 7 Jahren amenorrhöisch war, entnahmen wir vor Beginn der Oophorinbehandlung mit einer kleinsten Curette

ein Stückchen Schleimhaut der hinteren Uteruswand. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine niedrige, drüsenarme Schleimhaut, die dem von Hitschmann und Adler für den Anfang des Menstruationsintervalls oder für eine ruhende Schleimhaut aufgestellten Bilde entsprach. Ungefähr 14 Tage danach trat unter Ovarinbehandlung eine dreitägige Blutung ein (21.—24. XII.). Am 3. Tage dieser Blutung entnahmen wir der vorderen Uteruswand abermals ein Stückchen Mucosa. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine stark durchblutete Schleimhaut mit dem typischen Bilde der Menstruation (Stroma gequollen, Drüsen teilweise noch weit, sezernierend, prämenstruell, teilweise schon kollabiert). Am 20.—23. I. traten unter Ovarinbehandlung abermals die Menses auf. Ein am 28. I. entnommenes Stückchen der Schleimhaut zeigte mikroskopisch eine typische postmenstruelle Uterusmukosa.

Im zweiten Falle, bei einer 19jährigen Patientin, die seit ihrem 17. Jahre niemals in kürzeren als 3—4 monatlichen Intervallen menstruiert hatte, trat eine dreitägige Blutung nach ungefähr 25tägiger Behandlung (80 Pillen) ein. Ein 11 Tage danach entnommenes Schleimhautstückchen ergab eine niedrige Mukosa, etwa dem Beginn des Intervalles entsprechend. 14 Tage darauf entnahmen wir dem Uterus abermals ein kleines Schleimhautstückchen, dessen mikroskopische Untersuchung in allen Elementen das typische Bild der prämenstruellen Schleimhaut zeigte. 2 Tage danach trat eine Periode auf, die 3 Tage dauerte, und bei der Patientin zum erstenmal nach einem kürzeren als dreimonatlichen Intervall erschien. In den folgenden 2 Monaten wurde die Ovarinbehandlung mit Erfolg erst 8 Tage vor der zu erwartenden Periode eingeleitet. Im dritten Monat keine Ovarinbehandlung, die Periode blieb aus.

Mit diesen Fällen dürfte der Beweis erbracht sein, dass das Ovarin nicht nur hyperämisierend auf die Genitalien einwirkt, sondern in den Kreislauf übergeht, und jene anatomischen Veränderungen der Uterusschleimhaut hervorzubringen imstande ist, welche uns berechtigen die Genitalblutung als menstruelle zu bezeichnen.

Diese Feststellung ist für die therapeutische Anwendung des Ovarins nicht bedeutungslos. Da wir (vergl. die Arbeiten des Verfassers mit Hitschmann) die grosse Bedeutung der zyklischen Wandlung der Uterusschleimhaut nicht im Auftreten der Menstruationsblutung, sondern in der prämenstruellen Bildung einer Schleimhaut sehen, welche morphologisch und funktionell einer

ganz jungen Decidua völlig gleicht, erscheint auch bei der Anwendung des Ovarins das Auftreten der Blutung nur als äusseres, minder wichtiges Zeichen der eingetretenen Ovarinwirkung. Wichtiger als dies ist die zyklische Wandlung der Schleimhaut und die dadurch ermöglichte Vorbereitung zur eventuellen Aufnahme eines befruchteten Eichens. In diesem Sinn wäre in Fällen, bei denen überhaupt Eireifung erfolgen kann, die Anwendung des Ovarins auch bei infantilistischer Sterilität in Erwägung zu ziehen. Auch Bab empfiehlt in solchen Fällen das Ovarin in Verbindung mit Lecithin und Yohimbin, von theoretischen Erwägungen ausgehend, und ohne dabei der spezifisch hyperämisierenden Wirkung der Ovarialpräparate zu gedenken („das Yohimbin hat Lokalwirkung (Genitalien), das Oophorin Allgemeinwirkung“). Als Mittel zur Erzeugung der Hyperämie schlägt er das Yohimbin vor.

Wir suchten bei unseren Untersuchungen einen Typus von Genitalhypoplasie zu determinieren, bei dem es sich um Herabsetzung der Ovarialfunktion und Reizzustand im sympathischen Nervensystem handelt. Für diesen Typus fanden wir charakteristisch die Gerinnungsverzögerung des Blutes, die besondere Adrenalinempfindlichkeit und gewisse Veränderungen im Blutbilde, sowie die Amenorrhoe oder spärliche Menstruation.

Sodann haben wir uns mit einigen Fällen beschäftigt, in welchen bei normaler oder beschleunigter Gerinnungszeit starke Genitalblutungen bestanden, und bei welchen wir gleichzeitig eine Erhöhung des Vagustonus, entsprechendes Blutbild und entsprechende Empfindlichkeit gegen vagotrope Mittel nachweisen konnten.

Nun gibt es noch Fälle, bei welchen wir die Gerinnungszeit verzögert fanden, wie in der ersten Gruppe. Gleichzeitig bestand bei solchen Frauen Amenorrhoe oder spärliche Menstruation; Zeichen von Hypoplasie am Genitale, in der Behaarung und am Körper. Es fehlt aber in solchen Fällen die erhöhte Empfindlichkeit gegen Adrenalin. Solche Frauen reagieren auf Adrenalin weder mit subjektiven Erscheinungen, noch mit Polyurie oder Glykosurie. In einigen dieser Fälle konnten wir Zeichen einer allgemeinen lymphatischen Konstitution konstatieren. Um diese verschiedenen Typen zu verstehen, müssen wir die Stellung der Genitalhypoplasie zur Gesamtkonstitution des Individuums kurz betrachten.

Die Individuen mit Hypoplasie des Genitales, Infantilismus, Chlorose, Status lymphaticus, gehören ohne Zweifel in jene Gruppe von Menschen, bei der wir es mit einer mehr oder weniger allgemeinen hypoplastischen Konstitution zu tun haben.

Der ursprüngliche Status thymico-lymphaticus Paltauf's ist nach den Untersuchungen Bartels nur ein Teilsymptom einer mehr oder minder allgemeinen hypoplastischen Konstitution, wobei diese Bezeichnung im biologischen Sinne einer kongenitalen oder in frühester Jugend erworbenen funktionellen Minderwertigkeit gebraucht wird. Ähnliche Gedanken hat wohl zuerst Kundrat ausgesprochen, als er für eine Gruppe pathologischer Veränderungen im Organismus den Namen Vegetationsstörungen vorschlug. Er verstand darunter Störungen, die sich weniger durch Aenderung der Form oder Textur der Gewebe oder Organe kennzeichnen, als durch quantitative oder geringe qualitative Abänderungen charakterisieren, so dass bei wenig oder gar nicht geänderten physikalischen und histologischen Eigenschaften die dadurch bedingten funktionellen Störungen sehr erhebliche sein können. Ähnlich sind auch die körperlich angeborenen Minderwertigkeiten im Sinne von Martius zu verstehen: Von Haus aus normale Bildungen, die sich dadurch vom Normaltypus unterscheiden, dass im ganzen Organismus oder in einzelnen Organen bestimmte Gewebe mit einem Minus von Lebensenergie begabt sind. Zum Unterschiede von vererbten Abnormitäten, die voll ausgebildet auf die Welt gebracht werden, gibt es Fälle, in welchen die Abnormität erst im extrauterinen Leben, und zwar meist in einer typischen Entwicklungsphase des Organismus in Erscheinung tritt (Pubertät, Klimakterium). So wird z. B. die den Hypoplastischen eigene Schwäche der Genitalorgane gewöhnlich erst zur Zeit, da diese ihre Funktion aufnehmen, zur Pubertätszeit, sich in Insuffizienzerscheinungen äussern, oder zu Zeiten, da besondere Anforderungen an sie gestellt werden, z. B. Schwangerschaft, Geburt, Laktation.

Indem sich nun diese funktionellen, doch zuweilen auch anatomisch kenntlichen Minderwertigkeiten entweder nur am Genitale oder in allen Blutdrüsen, oder endlich nur in bestimmten derselben vorfinden, erklären sich die verschiedenen Typen, denen wir bei Genitalhypoplasie begegnen, — Typen, die, wie wir schon einmal betonten, durch fließende Uebergänge mit einander verbunden sind, so dass im Einzelfalle die Klassifizierung erschwert sein kann. Unsere Aufgabe aber kann es nicht sein, zu klassi-

fizieren, sondern die, aus, einzelnen Symptomen darauf aufmerksam gemacht, den Zustand der allgemeinen Hypoplasie zu erkennen.

Auf solche Weise wird es unserem Verständnisse nähergerückt, dass wir unter den Frauen mit hypoplastischem Genitale Individuen begnegen, bei denen die Hypoplasie gleichmässig alle Blutdrüsen betrifft — Menschen mit einer Minusveranlagung, bei denen sich eventuell der Status lymphaticus besonders ausgeprägt findet. Bei solchen Menschen wird eine Gleichgewichtsstörung im visceralen Nervensystem kaum vorhanden sein, sie müssen weder auf Adrenalin noch auf vagotrope Mittel besonders stark reagieren.

Betrifft die Hypoplasie besonders die das chromaffine System bzw. den Sympathicus hemmende Gruppe der Blutdrüsen — und zu dieser haben wir nach unseren Untersuchungen die Ovarien hinzuzuzählen — so werden solche Menschen, so wie Kastrierte und Klimakterische, besonders gegen Adrenalin, aber auch gegen sympathische Reize überhaupt empfindlich sein. Hierher würden unsere Fälle gehören, die auf Adrenalin Mydriasis, Poly- und Glykosurie zeigen, auf autonome Reize aber wenig reagieren. Kennzeichen von Status lymphaticus werden sich bei solchen Personen selten finden, hingegen lässt sich Persistenz der Thymus zuweilen nachweisen. Hiermit stimmt die Beobachtung Tandlers überein, dass bei Status thymicus das chromaffine System gut entwickelt, zuweilen sogar hyperplastisch ist.

Betrifft die Hypoplasie mehr das chromaffine System und die dasselbe fördernde Gruppe der Blutdrüsen — und hierher gehören besonders die Fälle von Status lymphaticus — so wird bei normalem Sympathicustonus eher eine erhöhte Erregbarkeit im autonomen System vorherrschen. In der Tat haben Eppinger und Hess Vagotonie nicht selten bei Status lymphaticus beobachten können.

In beiden Gruppen von Individuen aber kann sich jene von uns bei Hypoplasie beobachtete eigentümliche bläulichrote Verfärbung der Mammae und Extremitäten vorfinden, die ihren Grund haben dürfte in einer Schwäche des Vasomotorensystems, das bekanntlich zwischen Sympathicus und Vagus scheinbar eine gewisse Selbständigkeit bewahrt.

Aus dem Gesagten geht nun allerdings hervor, dass zwischen den einzelnen Formen der Hypoplasie eine Differenzierung möglich ist, doch ist es andererseits klar, dass der gesamte Typus des Einzelindividuums nicht so sehr von der Funktion eines einzelnen

innersekretorischen Organes, als vom harmonischen Zusammenwirken aller abhängig ist. Denn abgesehen von der spezifischen Funktion, die jeder einzelnen der Blutdrüsen zukommt, scheint es, dass manche den Gesamtorganismus betreffende Lebensprozesse ihr regulatorisches Zentrum im Apparate der Drüsen ohne Ausführungsgang haben.

Wenn nun der Ausfall der Funktion eines einzelnen Organes, z. B. des Ovarium imstande ist, vielleicht durch Einwirkung auf komplementäre Drüsen, im Gesamtorganismus Veränderungen zu erzeugen, die eigentlich der Genitalsphäre vollständig entrückt erscheinen (Gerinnung, Blutkalk, Tonus im sympathischen Nervensystem), so werden wir andererseits wieder darauf hingewiesen, dass vielleicht manches, was jetzt noch als Anomalie der Ovarialfunktion imponiert, eigentlich nur sekundär durch das Ovarium, vielmehr durch anatomische oder funktionelle Störungen der anderen innersekretorischen Drüsen bedingt sein kann. Und selbst bei scheinbar spezifischen Genitalanomalien (Amenorrhoe, Blutungen) muss man dem Gedanken wohl Raum geben, dass hier manchmal das *primum movens* in einem anderen innersekretorischen Organe zu suchen sein kann. So bleibt denn das Ovarium wohl als Zentrum für die Genitalien bestehen, als Zentrum aber, welches nicht nur selbständig Impulse abgibt, sondern auch Impulse fortleitet, die es aus dem weitverzweigten und innig verschlungenen Netze erhält, das die Drüsen ohne Ausführungsgang miteinander verbindet.

Es liegt auf der Hand, wie wichtig es für die Therapie und speziell für uns Gynäkologen ist, im Einzelfalle an solche Zusammenhänge zu denken. Unsere Untersuchungen waren bemüht, diesbezüglich einige Ausblicke zu eröffnen. Fast gewinnt es den Anschein, als ob der Weg der funktionellen Prüfung geeignet wäre, unsere Kenntnisse dort zu fördern, wo das durch makroskopische und mikroskopische Untersuchungen Erreichbare eine Grenze zu finden schien. Vielleicht wird es durch Kombination beider Forschungswege möglich sein, manches zu klären, was heute noch rätselhaft scheint. Der Weg der Ausschaltung der ganzen oder eines Teiles der Ovarialfunktion durch Versuche mit Kastration, Transplantation und dosierter Röntgenbestrahlung, mit nachfolgender mikroskopischer Untersuchung, verspricht speziell bezüglich der Abgrenzung der einzelnen funktionierenden Elemente im Ovarium Aussicht auf Erfolg.

Literatur.

- Abderhalden, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1898.
 Adler, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 31.
 Albu u. Neuberg, Physiol. u. Path. d. Mineralstoffwechsels (daselbst ausführl. Literaturangaben).
 Aron in Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden. I.
 Aschner, Verhandl. d. Deutsch. Ges. f. Chir. 1910.
 Bab, Sammlung klin. Vortr. 538/40.
 Bartel, Wiener klin. Wochenschr. 1908.
 Bell, Bl., Transact. Roy. Soc. Med. 1908.
 Bell, Bl. u. Pentland Hick, Brit. med. Journ. 1909.
 Bertelli, Falta u. Schweeger, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71.
 Biedl, Innere Sekretion. Wien 1910 (daselbst auch umfassende Literaturübersicht).
 Breuer u. Seiller, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 50.
 Breus u. Kolisko, cit. nach Tandler.
 Bucura, Zeitschr. f. Heilk. 28. Wiener klin. Wochenschr. 1907.
 Capellani, Ann. di ostetr. e gin 1909.
 Caporali, Arch. di ostetr. 1905.
 Cattaneo, La pediatria 1909.
 Chiari u. Froehlich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 64.
 Cohn, Arch. f. mikr. Anat. 62.
 Coleman, Biochem. Journ. 1907.
 Cristofoletti, Gyn. Rundschau. 1911.
 Delezenne, ref. in Jahresber. f. Tierchemie. 30.
 Denk u. Hellmann, Mitt. a. d. Grenzgeb. 1909.
 Dibbelt, Zieglers Beitr. 48.
 Drenckhahn, Zentralbl. f. Gyn. 1910.
 Eppinger u. Hess, Zeitschr. f. klin. Med. 66, 68; — Die Vagotonie 1910.
 Eppinger, Falta u. Rudinger, Zeitschr. f. klin. Med. 67.
 Erdheim u. Stumme, Zieglers Beitr. 46.
 Falta, Zeitschr. f. klin. Med. 71.
 Falta u. Rudinger, Verh. d. Deutsch. Ges. f. inn. Med. 1909.
 Fellner, Samml. klin. Vortr. 508. — Zeitschr. f. Geburtsh. 1909.
 Fränkel, Dieses Archiv. 68, 91 (das. Literatur).
 Fischer, Akromegalie. 1910.
 Froehlich u. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 59.
 Grigoriu u. Denk, Wiener klin. Wochenschr. 1910.
 Halban, Dieses Archiv. 70 u. 75.
 Hallion, Comptes rend. soc. biol. 1907.
 Hammarsten, Zeitschr. f. phys. Chem. 22.
 Hirschler u. v. Terray, Zeitschr. f. klin. Med. 57.
 Hitschmann u. Adler, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 1907. — Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 1908.
 Hoffmann, Zeitschr. f. klin. Med. 69.
 Keller, Anatom. Hefte. 1910.

- Kottmann u. Lidsky, Zeitschr. f. klin. Med. 71.
 Kundrat, Wiener klin. Wochenschr. 1893.
 Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 59.
 Loeb, L., The Journ. of the Amer. Med. Assoc. 1909 etc.
 Loeb, J., Handb. d. Biochemie II, 1.
 Löwy, Erg. d. Physiol. 1903.
 Loewy u. Richter, Arch. f. m. A. u. Phys. 1899. — Zentralbl. f. Phys. 1902.
 Mc Callum u. Voegtlin, The Journ. of exp. Med. 1909.
 Marquis, L'obstétr. 1910.
 Mathes, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 18.
 Meyer, H. H., Münchner med. Wochenschr. 1910.
 Morawitz, Deutsches Arch. f. klin. Med. 79.
 Neumann, Dieses Archiv. 47, 51.
 Neumann u. Vas, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 15.
 v. Neusser, Zur Diagnose des Status thymicolymphaticus. Wien 1911.
 v. Neusser u. Wiesel, Die Erkrankungen d. Nebennieren. 1910.
 Neurath, Zeitschr. f. Kinderheilk. 1910.
 v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 1909.
 Paltauf, Wiener klin. Wochenschr. 1891.
 Parhon u. Goldstein, Arch. gén. de méd. 1905.
 Pick u. Pineles, Biochem. Zeitschr. 1908, 12.
 Pineles, Samml. klin. Vortr. 242.
 Rebaudi, Centralbl. f. Gyn. 1908.
 Rey, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895.
 Raineri, zitiert n. Cappelani.
 Sahli, Zeitschr. f. klin. Med. 56.
 Schauta, Centralbl. f. Gyn. 1905.
 Schmidt, A., Arch. f. Anat. u. Phys. 1861, 62.
 Schickele, Münchner med. Wochenschr. 1911.
 Schrank, Zeitschr. f. klin. Med. 67.
 Seitz, Arch. f. Gyn. 77.
 Sellheim, Beitr. z. Geburtsh. u. Gyn. II u. V.
 Tandler, Wiener klin. Wochenschr. 1910.
 Tandler u. Gross, Wiener klin. Wochenschr. 1907.
 Thumim, Berliner klin. Wochenschr. 1909.
 van der Velde, Ueber den Zusammenhang zwisch. Ovarialfunktion etc. 1905.
 Voorhoeve, Biochem. Zeitschr. 1910.
 Wallart, Dieses Arch. 81.
 Weiss, H., Wiener klin. Wochenschr. 1910.
 Wright, Brit. med. Journ. 1893, 1907.
 Wright u. Paramore, Lancet. 1905.
-