

## Beiträge zur Frage des Menotoxins

Der schon im Uralter zum Ausdruck kommende Volksglaube<sup>1</sup> über die Giftigkeit der Ausscheidungen von Menstruierenden fand seine erste wissenschaftliche Bestätigung durch die Experimente von SCHICK<sup>2</sup> im Jahre 1920. Das hypothetische Menstruationsgift hat er als Menotoxin bezeichnet. Seine Beobachtungen bildeten den Ausgangspunkt zahlreicher Untersuchungen und das Vorhandensein des Menotoxins wurde tatsächlich an verschiedenen Objekten nachgewiesen. Mehrere Autoren sind dagegen zu einem negativen Ergebnis gelangt.

SIEBURG und PATZSCHKE<sup>3</sup>, MACHT und LUBIN<sup>4</sup> sowie KLAUS<sup>5</sup> haben Untersuchungen mit Blutserum, Harn und Schweiß menstruierender Frauen durchgeführt und fanden diese Substanzen viel giftiger als im Intermenstruum. Die Beobachtung, daß bei menstruierenden Ammen Störungen im Befinden der gestillten Kinder auftreten, erklärt sich nach FRANK<sup>6</sup> dadurch, daß das Menstruationsgift auch in die Milch ausgeschieden wird. Die Existenz eines Menotoxins wurde auch durch die kolloidchemischen Untersuchungen von GODOWANNY<sup>7</sup> sowie durch die Beobachtungen von ORIENT<sup>8</sup> unterstützt. LABHARDT und HÜSSY<sup>9</sup> konnten in 75% ihrer Fälle eine gefäßerweiternde Wirkung des Blutserums während der Menstruation feststellen, dagegen wurden im Intervall weder gefäßerweiternde noch verengernde Eigenschaften des Serums beobachtet. Dieser Befund deckt sich mit der durch zahlreiche Untersuchungen begründeten Annahme, daß das Menotoxin chemisch entweder mit dem Cholin oder mit einem Abbauprodukt des Cholins identisch ist. Nach SIEBURG und PATZSCHKE<sup>3</sup> wird von der menstruierenden Frau unmittelbar vor der Menstruation und am ersten Tage derselben 80–100mal, nach KLAUS<sup>5</sup> nur annähernd 50mal mehr Cholin ausgeschieden als im Intermenstruum. In seiner späteren Arbeit wurde von KLAUS<sup>10</sup> auch auf Grund von POLANOS Untersuchungen<sup>11</sup> die Hypothese aufgestellt, daß das Cholin zu dem viel giftigeren Trimethylamin abgebaut wird, und dann letzteres die toxischen Wirkungen verursachen könnte. Diese Annahme wurde durch die Beobachtungen von LÁNCZOS<sup>12</sup> experimentell gestützt.

Entgegen diesen Angaben gelang es vielen Autoren nicht, im Schweiß Venen- und Menstrualblut sowie im

Harn Menstruierender an verschiedenen Testobjekten toxische Eigenschaften festzustellen. Auf Grund ihrer Versuche verneinen SÄNGER<sup>1</sup>, LABHARDT<sup>2</sup>, SCHUBERT und STEUDING<sup>3</sup> die Existenz des supponierten Menstruationsgiftes, später ebenso MANDELSTAMM, TSCHAIKOWSKY und BONDARENKO<sup>4</sup> sowie auch FREMAN, LOONEY und SMALL<sup>5</sup>.

Bei diesem Stand der Frage sind uns weitere Beweise für ein Vorhandensein des Menotoxins notwendig erschienen. Die meisten bis jetzt vorliegenden Untersuchungen wurden an pflanzlichem Material ausgeführt, während sich nur wenige Experimente mit dem Einfluß auf tierische Organe befassen. Um das Menotoxin an tierischen Organen nachzuweisen, benutzten SIEBURG und PATZSCHKE<sup>6</sup> den isolierten Kaninchendünndarm und das STRAUBSCHE Froschherz, LÁNCZOS<sup>7</sup> arbeitete am Ischiadicus-Gastroknemius-Präparat von Eskulenten. Unseres Wissens hat zu solchen Untersuchungen bisher nur SÄNGER<sup>1</sup> den intakten tierischen Organismus angewandt, indem seine Experimente an Mäusen durchgeführt wurden, ohne aber die erwartete toxische Wirkung nachweisen zu können.

Die Konzentration des Menstruationsgiftes im Urin kann vermutlich äußerst niedrig sein, darum haben wir zu unseren Untersuchungen Froschlarven verwendet, da diese Tiere gegen chemische Einwirkungen sehr empfindlich sind. Zu den Versuchen wurden mehrere Hunderte von Kaulquappen verwendet. Je 25 Larven wurden in 1000 cm<sup>3</sup> Wasser gehalten, und bei dem täglichen Wechsel desselben wurde die entsprechende Harnmenge (50, 10, 5 und 2 cm<sup>3</sup>) immer wieder frisch zugegeben. Zur Untersuchung diente der Urin vom 1. bis 3. Tag der Menses, welcher von einer Beimischung des Blutes sorgfältig behütet wurde. Als Kontrolle benützten wir in

<sup>1</sup> H. SÄNGER, Zbl. Gynäk. 45, 819 (1921).

<sup>2</sup> A. LABHARDT, Zbl. Gynäk. 48, 2626 (1924).

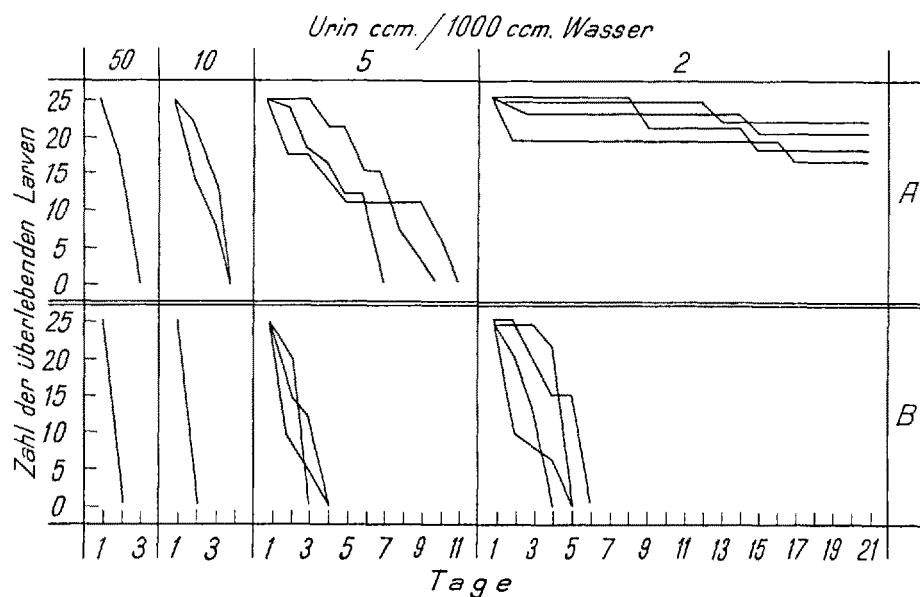
<sup>3</sup> G. SCHUBERT und O. STEUDING, Mschr. Geburtsh. Gynäk. 72, 201 (1926).

<sup>4</sup> A. MANDELSTAMM, W. TSCHAIKOWSKY und G. BONDARENKO, Arch. Gynäk. 154, 636 (1933).

<sup>5</sup> W. FREMAN, J. M. LOONEY und R. R. SMALL, J. Pharmacol. 52, 179 (1924).

<sup>6</sup> E. SIEBURG und W. PATZSCHKE, Z. ges. exp. Med. 36, 314 (1923).

<sup>7</sup> A. LÁNCZOS, Arch. exp. Path. Pharm. 156, 117 (1930).



A Kontrollharn, B Menstruationsharn. Jede Kurve bedeutet einen Versuch mit je 25 Larven.

<sup>1</sup> E. HAVELOCK, Geschlechtstrieb und Schamgefühl, II. Aufl., S. 304 (Würzburg 1901).

<sup>2</sup> B. SCHICK, Wiener med. Wschr. 33, 395 (1920).

<sup>3</sup> E. SIEBURG und W. PATZSCHKE, Z. ges. exp. Med. 36, 324 (1923).

<sup>4</sup> M. D. MACHT und D. LUBIN, J. Pharmacol. a. exp. Therapeut. 22, 413 (1924).

<sup>5</sup> K. KLAUS, Biochem. Z. 163, 41 (1925).

<sup>6</sup> M. FRANK, Mschr. Kinderheilk. 21, 474 (1921).

<sup>7</sup> A. GODOWANNY, Akus. i Ginek. 3, 259 (1936). Ref.: Ber. ü. d. ges. Gyn. u. Geburtsh. 33 (1936).

<sup>8</sup> J. ORIENT, Endocrin. Gynec. Obstetr. 2, 232 (1937).

<sup>9</sup> A. LABHARDT und P. HÜSSY, Z. Geburtsh. Gynäk. 84, 715 (1922).

<sup>10</sup> K. KLAUS, Biochem. Z. 185, 3 (1927).

<sup>11</sup> POLANO-DIETL, Münch. med. Wschr. 1385 (1924).

<sup>12</sup> A. LÁNCZOS, Arch. exp. Path. Pharm. 156, 117 (1930).

jedem Versuch die gleiche Harnmenge von nichtmenstruierenden, gesunden Frauen. Die Larven waren 1-3 Wochen alt, zu jedem Parallelversuch wurden Larven aus dem gleichen Haufen angewandt.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen gibt die Kurve wieder.

Es ist erkennbar, daß Zugabe von 50, 10 und 5 cm<sup>3</sup> Harn in beiden Gruppen alle Tiere tötet. Die Lebensdauer der Kontrolltiere wird aber mit der Abnahme der Urinkonzentration immer länger, so daß bei der Zugabe von 5 cm<sup>3</sup> Harn diese Larven erst nach der dreifachen Zeit zugrunde gegangen sind als die mit Menstruationsharn behandelten Tiere. Nach der Zugabe von 2 cm<sup>3</sup> Menstruationsharn sind die Larven im Durchschnitt innerhalb von 5 Tagen umgekommen, während die gleiche Urinmenge aus dem Intermenstruum keine toxische Wirkung hatte. Während einer dreiwöchigen Behandlung der Kontrolltiere mit 2 cm<sup>3</sup> Harn sind nur 25% derselben zugrunde gegangen; ein solcher Verlust ist bei Kaulquappen nicht selten ohne jeden Eingriff zu beobachten.

Durch unsere Untersuchungen ist also die erhöhte Toxizität des Urins während der Menstruation nachgewiesen worden. So sprechen unsere Ergebnisse für die Existenz eines Menotoxins, ohne aber über das Wesen dieses Giftes eine Aufklärung zu geben. F. E. SZONTÁGH

Frauenklinik der Universität Pécs (Ungarn), den 30. Juni 1948.

#### Summary

Experiments on tadpoles showed that during menstruation the toxicity of the urine is increased. The authors regard this as a proof for the existence of a "menotoxin".

#### DISPUTANDA

ad B. N. HALPERN et S. CRUCHAUD: «Prévention de l'œdème du poumon» in Exper. 4, 34 (1948).

#### Zur Entstehung des Lungenödems

Das akute Lungenödem ist ein Zustand, der durch die Füllung der Alveolen mit Ödemflüssigkeit charakterisiert ist, und kann daher auch als alveolares Ödem bezeichnet werden, im Gegensatz zum interstitiellen Ödem, das die Alveolarsepten betrifft. Um in die Alveolen zu gelangen, muß die Ödemflüssigkeit zweierlei Membranen durchsetzen; erstens die Endothelauskleidung der Kapillaren und zweitens die epitheliale Auskleidung der Alveolen. Daß die Alveolen eine kontinuierliche Epithelauskleidung besitzen, wurde zwar vielfach bezweifelt, kann jedoch bei experimentell erzeugtem Ödem der Alveolarsepten (WIRTH<sup>1</sup>, MILLER<sup>2</sup>) leicht gezeigt werden, ebenso wie bei verschiedenen Formen der Pneumonie (LAUCHE<sup>3</sup>, v. HAYEK<sup>4</sup>) eine solche kontinuierliche Epithelauskleidung gefunden wurde. Es ist ja Aufgabe der Epithelen, den von Gewebsflüssigkeit erfüllten Innenraum des Körpers, die Septen mit der Ödemflüssigkeit, vom Außenraum zu trennen. Besonders deutlich tritt diese Funktion bei der Entstehung eines Ödems der Lunge durch Ultraviolettbestrahlung in Erscheinung, wie sie PFAFF und HEROLD<sup>5</sup> unter dem Fluoreszenzmikroskop beobachtet haben. Bevor die Ödemflüssigkeit, die fluoresziert, die Alveolen überschwemmt, werden die Alveolarsepten

ödematos verbreitert, gefüllt von Ödemflüssigkeit, als ob die Septen von einer für Flüssigkeit schwer durchlässigen Membran überzogen wären (PFAFF und HEROLD). Diese schwerdurchlässige Membran dürfte nun das Alveolar-epithel sein. Die Alveolarepithelzellen sind nämlich veränderliche Zellen, die nur unter bestimmten Umständen, die oben genannt wurden, als geschlossene Epitheldecke fixiert werden können. Aber auch nach dem Reiz mit Atropin gelang es mir, die Alveolarepithelzellen der Maus in ausgebreittem Zustand zu fixieren (1943). Beim Menschen und beim Kaninchen zeigen die Alveolarepithelzellen am lebensfrisch fixierten Präparat häutchenartige Fortsätze, die von einer Alveolarepithelzelle zur andern über die Kapillaren hinwegziehen, ohne daß diese Epithelbrücken einen vollständigen Schluß bilden (v. HAYEK<sup>1,2</sup>). Auf den Reiz von Adrenalin dagegen ziehen die Alveolarepithelzellen ihre Fortsätze zurück und kugeln sich ab, so daß zwischen ihnen die Kapillaren frei liegen, wie das von CLARA und anderen als normaler Zustand beschrieben wurde. Die Alveolarepithelzellen stellen also bei der Entstehung des Adrenalinödems einen Angriffspunkt des Adrenalin dar, indem dieses die Alveolarepithelzellen zur Abrundung bringt und dadurch die kontinuierliche Epithelauskleidung der Alveolen auflöst, so daß die Gewebsflüssigkeit aus den Septen in die Alveolen austreten kann. Einen zweiten, mindestens ebenso wichtigen Angriffspunkt stellen die Kapillarendothelien dar; das zeigt, daß bei intratrachealer Anwendung des Adrenalin zuerst die Alveolarepithelien sich kontrahieren, während bei subkutaner Anwendung gleichzeitig auch die Kapillarendothelien reagieren und sogar Erythrozyten aus den Kapillaren in die Alveolen austreten.

Aus dem Vorhandensein zweier Angriffspunkte des Adrenalin bei der Entstehung des Adrenalinödems ergibt sich die Frage, wo das Präparat 3277 RP, dessen das Adrenalinödem hemmende Wirkung HALPERN und CRUCHAUD<sup>3</sup> beschreiben, angreift. Das Adrenalinödem wird nämlich auch durch große Atropindosen gehemmt (JARISCH, RICHTER und THOMA<sup>4</sup>). Atropin greift nun auch, wie ich zeigen konnte (v. HAYEK<sup>1,2,5</sup>), an den Alveolarepithelzellen an, indem es diese ausbreitet und damit zum Abschluß der Gewebsflüssigkeit von der Alveolarluft beiträgt. Ob das Atropin außerdem auch an den Kapillaren angreift, wie HALPERN und CRUCHAUD für 3277 RP annehmen, ist leider noch nicht bekannt. Sie stellen sich nämlich die Entstehung des Adrenalinödems so vor, daß – wie STAUB gezeigt hat, daß Adrenalin Histamin frei macht – dieses die Permeabilität der Kapillaren erhöhe und daß im Verein damit durch die Erhöhung des Blutdruckes das Ödem entstehe. Zur Frage, ob Histamin bei der Entstehung des Adrenalinödems eine Rolle spielt, ist folgendes zu sagen. Nach Reizung der Lunge durch Toluol und ähnliches wird auch Histamin in das abfließende Lungenblut abgeschieden (BARTOSCH<sup>6</sup>, GARAN<sup>7</sup>), und zwar in der Konzentration von 1:1000000, ohne daß dabei Lungenödem entsteht. Andererseits hat Histamin auch eine Wirkung auf die Alveolarepithelzellen, indem es diese dicker werden läßt (v. HAYEK<sup>2,5</sup>), daß sie gleichsam aufquellen und so eine dicke Epithelschicht zwischen Kapillaren und Luft bilden, eine Beobachtung, die mit der Beobachtung RÜHLS<sup>8</sup>

<sup>1</sup> H. v. HAYEK, Anat. Anz. 93, 149 (1942).

<sup>2</sup> H. v. HAYEK, Erg. d. Anat. 34, 143 (1945).

<sup>3</sup> B. N. HALPERN und S. CRUCHAUD, Exper. 4, 34 (1948).

<sup>4</sup> A. JARISCH, H. RICHTER und H. THOMA, Klin. Wschr. 18, 1440 (1939).

<sup>5</sup> H. v. HAYEK, Klin. Wschr. 22, 637 (1943).

<sup>6</sup> R. BARTOSCH, Arch. exp. Path. 181, 176 (1936).

<sup>7</sup> R. GARAN, Arch. exp. Path. 188, 250 (1938).

<sup>8</sup> A. RÜHL, Arch. exp. Path. u. Pharm. 158, 282 (1930).

<sup>1</sup> W. WIRTH, Arch. exp. Path. 181, 198 (1936).

<sup>2</sup> W. S. MILLER, in: Cowdry's Special Cytology 1, 69 (1928).

<sup>3</sup> A. LAUCHE, in: Hb. d. spez. path. Anat. III 1, 701 (1928).

<sup>4</sup> H. v. HAYEK, Anat. Anz. 93, 149 (1942); Erg. d. Anat. 34, 143 (1945).

<sup>5</sup> W. PFAFF und W. HEROLD, Beitr. Klinik Tuberk. 87, 524 (1936).