höhere Wachstumsrate und geringere Nahrungsbedürfnisse. Diese Leberfibroblasten müssen daher als Spontanmutation aufgefaßt werden.

Genetische Untersuchungen stellen auch die Darstellungen der Chromosomen dar. Ueber die klinische Bedeutung der Chromosomenbestimmung, die sich mit den aus Biopsien erhaltenen Zellsuspensionen, die angezüchtet werden, durchführen läßt, wurde in letzter Zeit viel publiziert. Bei der Untersuchung von Zellstämmen fiel auf, daß sich die Chromosomenzahlen im Laufe der Züchtung änderten.

Wir erhalten durch die Zellkultur ein ziemlich einheitliches Material, das sich auch bei Stoffwechseluntersuchungen, die wir derzeit durchführen, einheitlich verhalten müßte. Wie die Versuche mit Gao zeigten, besteht in der Tat eine lineare Relation zwischen Sauerstoffverbrauch und Zellzahl. Für die Biochemie erscheint es uns daher viel vorteilhafter, daß mit Zellen gearbeitet und auch gerechnet wird, als daß Gewebeschnitte im Warburg-Apparat verwendet werden und die Ergebnisse auf Gramm Stickstoff berechnet werden.

Somit ist die Zellkultur den bakteriologischen Kulturmethoden ziemlich ebenbürtig geworden und erfüllt einen Großteil der Bedingungen, die der Virologe an sie gestellt hat.

Vielleicht gelang es mir auch, Ihre Aufmerksamkeit auf den Nutzen zu lenken, den die gesamte experimentelle Medizin durch die Zellkultur gewinnen kann. Es müssen aber auch die Grenzen ihrer Möglichkeiten klar erkannt werden, denn die in vitro gezüchtete somatische Säugetierzelle zeigt die Eigenschaften eines Mikroorganismus, der sich von der im Organ und Organismus befindlichen Zelle unterscheidet.

Neben der Veränderung der Chromosomenzahl ist es vor allem der Funktionsverlust, der die gezüchtete Zelle nur als zwar verallgemeinerndes, aber vielleicht simplifiziertes Modell der somatischen Zelle erscheinen läßt, ähnlich wie lange gezüchtete Bakterien die „Zirkustiere“ der in der Natur vorkommenden Keime genannt werden.

Daß der Funktionsverlust reversibel sein kann, zeigten Fell und Melanby, denen es gelang, aus in vitro kultivierten Epithelzellen durch bestimmte Dosen von Vitamin A keratinisiertes, schleimsezernierendes, sogar bewimpertes Epithel zu produzieren. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß es vielleicht möglich sein wird, auch den zweiten Teil der Forderung von Claude Bernard, nämlich die synthetische Rekonstruktion der Organe aus dem isolierten, genau analysierten Formelemente durchzuführen, zu erfüllen.

Heute sind wir erst bei der Analyse, doch meinen wir, daß die Zellkultur wertvollste Hilfe leisten wird.

Literatur: Dietel, B. und Edlinger, E.: *Acta med. biol. germ.*, 2 (1959), S. 520. — Dieselben: *Naturw.*, 18 (1959), S. 535. — Dieselben: Unveröffentlicht. — Dulbecco, R.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 39 (1952), S. 747. — Eagle, H.: *Science*, 122 (1955), S. 501. — Edlinger, E.: *Naturw.*, 44 (1957), S. 641. — Derselbe: *Acta biol. med. germ.*, 1 (1958), S. 486. — Derselbe: *Naturw.*, 45 (1958), S. 425. — Derselbe: *Neoplasma*, 6 (1959), S. 138. — Edlinger, E. und Dietel, B.: *Naturw.*, 45 (1958), S. 524. — Dieselben: *Naturw.*, 46 (1959), S. 516. — Dieselben: *Wissenschaftliche Zschr. Humboldt-Univ.* (1960) (Im Druck). — Edlinger, E. und Gao-Dchang-liä: Unveröffentlicht. — Edlinger, E. und Spies, K.: *Gi. Mal. Infett.* (1960) (Im Druck). — Edlinger, E. und Queisser, H.: *Acta biol. med. germ.* (1960) (im Druck). — Enders, J. F., Weller, T. H. und Robbins, F. C.: *Science*, 109 (1949), S. 85. — Fell, H. B. und Melanby, E.: *J. Physiol. (London)*, 127 (1955), S. 427. — Halle, W.: *Naturw.*, 46 (1959), S. 267. — Hoang, P. N., Rohde, W. und Kotschate, R.: *Virology*, 3 (1959), S. 56. — Marcus, P. J. und Puck, T. T.: *Virology*, 6 (1958), S. 405. — Puck, T. T. und Marcus, P. J.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 41 (1955), S. 432. — Rous, P. und Jones, F. S.: *J. exper. Med.*, 23 (1916), S. 549. — Spies, K.: *Zschr. ärztl. Fortbild.*, 52 (1958), S. 869. — Derselbe: *Acta biol. med. germ.*, 2 (1959), S. 526. — Spies, K. und Edlinger, E.: *Zbl. Bakter. usw. I. Orig.*, 174 (1959), S. 29.

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. E. A. Edlinger, Direktor des Institutes für Virologie der Humboldt-Universität Berlin N 4, Schumannstraße 20 (Charité).

Originalabhandlungen

Aus der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung
des Krankenhauses der Stadt Wien-Lainz
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Knaus)

Bemerkenswerte zeitliche Konstanz in der Physiologie der Zeugung der Säuger und des Menschen*

Von H. Knaus

Vor dem Umbruch der Kenntnisse auf dem Gebiete der Physiologie der Zeugung des Menschen im Jahre 1929, in dem ich meine ersten, den damaligen Bestand der Ansichten revolutionierenden Arbeiten veröffentlichte, glaubte man nur an eine einzige zeitliche Gesetzmäßigkeit in den Funktionen der menschlichen Fortpflanzungsorgane, und diese einzige hat sich als falsch erwiesen. Noch im Jahre 1928 behauptete der damals namhafteste deutsche Zyklusforscher Robert Schröder (Handbuch Veit-Stoeckel), daß 80% der Frauen einen regelmäßigen Zyklus von 28 Tagen haben und daß nur 20% der Frauen unregelmäßig menstruiert seien. In den letzten 3 Jahrzehnten aber wurde die Periodizität des menstruellen Zyklus so weitgehend erforscht, daß es keinen Rückfall in den Glauben an einen kosmisch gesteuerten menstruellen Rhythmus von astronomischer Genauigkeit mehr geben kann. Als befriedigenden Erfolg dieser meiner Bemühungen kann ich die Tatsache werten, daß sich in den wissenschaftlichen Arbeiten der Gegenwart nur mehr ganz selten ein Autor die Blöße gibt und den menstruellen Zyklus einer Patientin mit „regelmäßig 28tägig oder 4wöchentlich“ kommentiert, sondern daß seine Länge nunmehr fast immer in Minimal- und Maximalwerten der Jahresschwankung angegeben wird.

Die zeitlichen Gesetzmäßigkeiten aber, die in der Physiologie der Zeugung tatsächlich bestehen, hatte man bis zum Jahre 1929 nicht wahrgenommen, sondern sich zu einer solchen Unordnung in diesen der Vermehrung dienenden Funktionen bekannt, daß es für mich relativ leicht war, sie ihres wissenschaftlichen Wertes völlig zu entblößen. So glaubte man, daß das Ei 2 Wochen lang auf seine Befruchtung warten könne, während diese Wartezeit für die gesamte Warmblüterwelt gesetzmäßig auf nur 4 bis 6 Stunden beschränkt ist. Man nahm ferner irrtümlich an, daß die Spermatozoen in den weiblichen Genitalorganen mindestens 3 Wochen lang befruchtungsfähig blieben, während für sämtliche Skrotalsäuger die physiologische Gesetzmäßigkeit besteht, nach der diese Fähigkeit der Samenzellen einheitlich auf maximal 30 bis 40 Stunden begrenzt ist. Schließlich vertrat man die falsche Ansicht, daß der Eintritt der Ovulation völlig unregelmäßig sei, daß also die Ovulation an jedem Tage des menstruellen Zyklus erfolgen und daher die Frau auch noch an den letzten Tagen vor dem Eintritt der erwarteten Menstruation empfangen könne.

Ganz unbeachtet aber blieben jene zeitlichen Konstanz, die den Beginn der Schwangerschaft aller Säuger charakterisieren. Da das Ei nur wenige Stunden befruchtbar ist, erfolgt seine Befruchtung unmittelbar nach dem Austritt aus dem Graafschen Follikel und nicht erst, wie man früher glaubte, auch noch im Cavum uteri, sondern stets am äußersten Ende des Eileiters. So wandert das schon befruchtete Ei durch den Eileiter, in dem es sich nach 24 Stunden im 2-Zellenstadium, nach 48 Stunden im 4-Zellenstadium, nach 72 Stunden im 8- bis 12-Zellenstadium befindet und nach 96 Stunden im Zustande einer Morula von 58 bis 107 Zellen in das Cavum uteri eintritt. Ganz unabhängig von der so verschieden langen Dauer der Schwangerschaft bei den einzelnen Säugern beträgt die Zeit der Tubenwanderung des Eies einheitlich und gesetzmäßig 4 Tage. Noch erstaunlicher als diese zeitliche Konstanz ist die Tatsache, daß sich das Ei aller Säuger und

* Vortrag, gehalten in der Gesellschaft der Aerzte, Wien, am 10. Juni 1960.

des Menschen erst am achten bis neunten Tag nach seiner Befruchtung implantiert. Ob nun die Schwangerschaft wie bei der Maus nur 19 Tage, bei der Ratte 21 Tage, beim Kaninchen 32 Tage, bei der Katze und beim Hund 63 Tage, beim Meerschweinchen 68 Tage, beim Rhesusaffen 163 Tage, beim Schimpansen 238 Tage, beim Menschen 273 Tage und beim Pferd 345 Tage dauert, erfolgt die Nidation des Eies nicht vor dem achten bis neunten Tage, da es erst zu diesem Zeitpunkt nach der Befruchtung seine Implantationsreife erlangt. Das Ei ist also mindestens 4 Tage lang nach seinem Eintritt in das Cavum uteri frei beweglich, was es bleiben muß, wenn es bei den Säugern mit großen Würfen zur Fortentwicklung möglichst aller befruchteten Eier kommen soll. Denn würden sich die Eier gleich nach ihrem Eintritt in das Cavum uteri implantieren können, dann säßen sie alle auf einem Haufen beisammen und könnten nicht entsprechend ernährt werden. So aber werden sie während der ersten 4 Tage ihres Aufenthaltes im Cavum uteri wie Eisenbahnwagen hin- und herschoben, bis sie wie die Knöpfe eines Rosenkranzes, wohl geordnet und präzise distanziert, sich in die Gebärmutter Schleimhaut einzupflanzen vermögen und sich den für ihre Entwicklung notwendigen Zustrom mütterlichen Blutes gesichert haben. Sitzen sie hingegen zu nahe beieinander, dann bleiben einige von ihnen in der Entwicklung zurück und sterben schließlich ab, wie es vor allem beim Schwein nicht selten beobachtet wird.

Damit ist die Reihe von Gesetzmäßigkeiten physiologischer Vorgänge zu Beginn der Schwangerschaft noch nicht erschöpft. Nach der Entdeckung des Antagonismus der Hormone des Corpus luteum und des Hypophysenhinterlappens in deren Einwirkung auf die Uterusmuskulatur im Januar 1927 konnte ich mit Hilfe dieses Pituitrintestes den Beginn und das Ende der Funktion des Corpus luteum des scheinsschwangeren Kaninchens einwandfrei feststellen und damit nachweisen, daß seine Funktion gesetzmäßig am 16. Tag post ovulationem erlischt. Meine Prager Assistenten H. D w o r z a k und A. B e r n d t haben die Dauer der Funktion dieses Corpus luteum noch genauer präzisiert und gefunden, daß sie eine extreme Schwankungsbreite von nur 7½ Stunden aufweist, die wieder mit derselben Variabilität in der Aufeinanderfolge von Kopulation und Ovulation (9 bis 16 Stunden) bei diesem Tiere erklärt werden kann.

Nach dieser Kenntnis von einer so bewundernswerten Konstanz in der Dauer der Funktion des Corpus luteum beim scheinsschwangeren Kaninchen war zu erwarten, daß die Wiederholung analoger Versuche an der Frau eine ähnliche zeitliche Gesetzmäßigkeit in der Funktion des Corpus luteum periodicum ergeben würde. Und tatsächlich konnte mit Hilfe desselben Pituitrintestes am menschlichen Uterus in situ festgestellt werden, daß unter physiologischen Bedingungen das Corpus luteum periodicum gesetzmäßig 14 Tage lang nach der Ovulation funktioniert und diese daher am 15. Tag vor dem Eintritt der ihr folgenden Menstruation erfolgt. Welche praktischen Konsequenzen sich aus diesen Präzisierung des Ovulationstermins für eine natürliche und dennoch willkürliche Regelung der Fortpflanzung der Menschen ergeben haben, ist bereits zur Genüge bekannt.

Der rote Faden, der im Jahre 1924 angefangen hat, durch meine wissenschaftlichen Arbeiten zu laufen, ist aber noch immer nicht abgerissen, sondern hat vielmehr zu einer weiteren Erkenntnis von großer geburtshilflicher Bedeutung geführt. Die Geburtshelfer und Hebammen berechnen nämlich heute noch in allen zivilisierten Ländern der Welt den Geburtstermin nach der Methode, die F. C. N ä g e l e vor 125 Jahren angegeben hat. Diese Methode hat sich als falsch und irreführend erwiesen, weil sie schablonenhaft den letzten Menstruations- und nicht den Ovulationstermin zum Beginn ihrer Berechnung macht und außerdem die individuelle Variabilität des Zyklus unberücksichtigt läßt. Diese unhaltbar gewordene Methode der Berechnung des Geburtstermins führt nicht selten zur Diagnose einer Uebertragung der Schwangerschaft, die sich fast immer als gar nicht vorliegend erweist, wenn man an Hand des von mir seit 30 Jahren empfohlenen Menstruationskalenders den individuellen Ovulations- und den davon abhängigen Geburts-

termin richtig berechnet. So ist dieser Menstruationskalender nicht nur für die Bestimmung der fruchtbaren und unfruchtbaren Tage der Frau, sondern auch für eine korrekte Berechnung des Geburtstermins unerlässlich geworden.

Der wahre Geist naturwissenschaftlich-medizinischer Forschung entzündet sich nicht an der oft zu kindlicher Freude führenden Beobachtung einer Ausnahme von bereits erkannten Regeln, sondern strebt nach der Aufdeckung von Gesetzmäßigkeiten, die den Plan und die Ordnung in der Schöpfung des biologischen Lebens offenbaren. Welche zeitlichen Konstanzen im physiologischen Ablauf der Zeugung der Säuger und des Menschen theoretisch interessant und praktisch von Bedeutung sind, hoffe ich mit meinen Ausführungen klar gemacht zu haben.

Literatur: Knaus, H. H.: Die Physiologie der Zeugung des Menschen, 4. Aufl. Wien: W. Maudrich. 1953. — Derselbe: Die moderne Bestimmung des Geburtstermins. Ciba-Symposium, 6 (1958), S. 191. — Derselbe: Der Ovulationstermin und seine Bedeutung für eine korrekte Bestimmung des Geburtstermins und der Schwangerschaftsdauer. Geburtsh. u. Frauenhk., 20 (1960), S. 1.

Erfahrungen über die Konservierung von Blut in Plastikbeuteln

Von E. Domanig

Seit etwa 6 Jahren waren wir bemüht, an der Salzburger Blutbank zur Konservierung Plastikbeutel zu verwenden. Wir haben uns diese Aufgabe gestellt, der praktischen Vorteile wegen. Gewicht und Platzbedarf von Plastikbeuteln ist wesentlich geringer als bei Glasflaschen. Dazu erhofften wir durch die Plastikbeutel ein komplettes Einmalgerät zur Verfügung zu haben. Daß einwandfreie Dichtheit des Beutels Voraussetzung ist, war ebenso klar, wie die Forderung der Sterilisierungsmöglichkeit bei 120°. Der Fenwalbeutel, den die Amerikaner seit etwa 4 Jahren benützen und damit gute Erfahrungen gemacht haben, die auch von Matthes, Freiburg, bestätigt sind, war uns Beweis, daß diese Forderungen auch verwirklicht werden können. Nach langen und verschiedenartigen Bemühungen ist es nun gelungen, mit einer Mailänder Firma zusammen einen Plastikbeutel samt Zu- und Ablaufgerät zu konstruieren, der den gestellten Anforderungen entspricht, ja unsere Hoffnungen und Erwartungen in bezug auf die biologischen Gegebenheiten der Blutkonserven weit übertrifft. Daß der Mailänder Plastikbeutel preislich wesentlich günstiger liegt als der Fenwalbeutel, gibt uns die Möglichkeit, ihn im großen zu verwenden, was beim Fenwalbeutel wegen seines hohen Preises einfach nicht durchführbar war.

Beschreibung: Der Mailänder Beutel faßt etwa 600 ml. Die Ränder der völlig durchsichtigen, farblosen Plastikfolie sind geschweißt. An einem Ende ist ein Aufhänger in der Plastikmasse, am anderen Ende ein halstückerartiger Fortsatz, in den das Abnahmegerät eingeschweißt ist. Am Ende des Abnahme-Plastikrohres ist die Abnahmenadel samt Schutzkappe eingeschweißt. Aus dem gleichen Halsfortsatz entspringt das etwa 20 cm lange Transfusionsrohr aus Plastik, dessen Abgang durch eine kleine, wegdrückbare Metallkugel verschlossen ist. Das Ende des Transfusions-schlauches ist durch einen abnehmbaren Plastikstopfen verschlossen. Dieser Verschluss wird bei der Blutüberleitung abgenommen und das Ueberleitungssystem mit Tropfvorrichtung, Filter und eingeschweißter Nadel angesteckt. Der Beutel wird mit zirka 80 ml ACD-Stabilisator beschickt, und so bei 120° sterilisiert. Auf die Plastikfolie des Beutels wird eine Beschriftungskarte aufgeklebt, die absolut fest und dauernd haftet.

Die Dichtheit des Plastikbeutels und seiner Zu- und Ablaufgeräte ist nach der Sterilisation einwandfrei. Wir mußten bisher nur 2% der Beutel als undicht ausscheiden.

Die Blutabnahme. Der Beutel enthält nach der Sterilisation kein Vakuum. Nach längeren Vorversuchen hat sich uns folgender Vorgang der Blutabnahme als optimal erwiesen: Der Beutel liegt horizontal unter dem