

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Graz.

Vorstand: Hofrat Prof. Dr. E. Knauer.

Bemerkungen zur Temesváry'schen Arbeit über den Einfluß des Thymusextraktes auf die Uterustätigkeit und dessen praktische Anwendung in der Geburtshilfe.

Von

Dr. Hermann Knaus,

Assistent der Klinik.

Nachdem Temesváry selbst am Ende seiner Arbeit zur Kritik und Nachuntersuchung der von ihm vorgeschlagenen Kombination von Thymus- und Hypophysenextrakt als Wehenmittel aufgefordert hat, damit über den Wert seiner Untersuchungsergebnisse ein endgültiges Urteil gesprochen werden könne, sehe ich mich veranlaßt, diesem Wunsche nachzukommen. Und wenn derselbe Autor mit besonderem Nachdruck darauf verweist, daß man bei der Beurteilung der mit verschiedenen Organextrakten erreichten Resultate nicht genügend vorsichtig sein könne, so stimme ich darin mit ihm völlig überein und erwarte, daß meine objektive Stellungnahme zu seinen Ausführungen willkommen sein wird. Ich bin natürlich nur in der Lage, auf die tierexperimentellen Untersuchungen näher einzugehen und muß mich darauf beschränken, die klinischen Untersuchungsergebnisse unter breiterem Gesichtswinkel zu besprechen.

Um Kurven, die durch Registration von Bewegungen gewonnen wurden, anschaulich und allgemein verständlich zu machen, ist es unerläßlich, diese mit einer automatisch erfolgten Zeitwiedergabe zu versehen. Die Mehrzahl der Tafeln der genannten Arbeit lassen eine solche vermissen. Es ist uns dadurch die Möglichkeit genommen, die derartig angefertigten Kurven zeitlich zu beurteilen.

Was die Verwendung des Tiermaterials anlangt, so muß ich mit ausdrücklicher Betonung auf die wichtige Tatsache aufmerksam machen, daß der Uterusmuskel in bestimmender Weise vom jeweiligen Stadium des ovariellen Zyklus beeinflußt wird. Es ist also nicht angängig, wahllos Meerschweinchen jeder Art zum Versuch zu verwenden, sondern es ist größte Achtsamkeit notwendig, die richtige Auswahl unter den Tieren zu treffen, um eine Standardisation irgendeines Extraktes am Uterus ausführen zu können. Burn und Dale haben uns in klassischer Form Richtlinien angegeben, wie Hypophysenextrakte am isolierten Meerschweinchenuterus standardisiert werden sollen. Gelegentlich der Ausarbeitung dieser biologisch äußerst wertvollen Untersuchung haben die genannten Autoren die Erfahrung gemacht, daß nur solche Uteri als Testobjekte von einheitlicher Wertigkeit verwendet werden können, die von jungfräulichen Meerschweinchen von 250—300 g Gewicht stammen. Außerdem müßten diese Meerschweinchen Wochen hindurch vor dem Versuch völlig separiert gehalten werden, um sie auf diese Weise vor jedem äußeren sexuellen Reiz zu bewahren. Nur Uteri von derartig gewählten Tieren zeigen einförmig die gleiche physiologische Tätigkeit und Reaktionslust gegenüber Drogen.

Clark und Knaus haben am isolierten Rattenuterus demonstrieren können, welche dominierende Rolle der ovarielle Zyklus in der Mechanik der Uteruskontraktionen spielt. Während im Zustand der Brunst (Oestrus) die Kontraktionswelle rasch von Zelle zu Zelle fortschreitet, der Muskel also eine große Fortleitungsfähigkeit für Kontraktionen verrät, ist im Stadium ovarieller Ruhe (Dioestrus) eine deutliche mechanische Trägheit wahrnehmbar, die darin gipfelt, daß der vagi-

nale Anteil des Muskelschlauches im langsamen Rhythmus unabhängig vom übrigen Organabschnitt arbeitet. Es erscheint mithin bewiesen, daß die physiologische Tätigkeit des Uterusmuskels im weitestgehenden Maße vom Ovarium beherrscht wird, welche Tatsache für jeden Versuch an diesem Organ von kardinaler Bedeutung ist. Der Umstand, daß Temesváry dieses so wichtige Moment unberücksichtigt gelassen hat, läßt mich annehmen, daß damit der ganz unregelmäßige Ausfall der Reaktionen in seinen Versuchen zum Teil seine Erklärung finden dürfte.

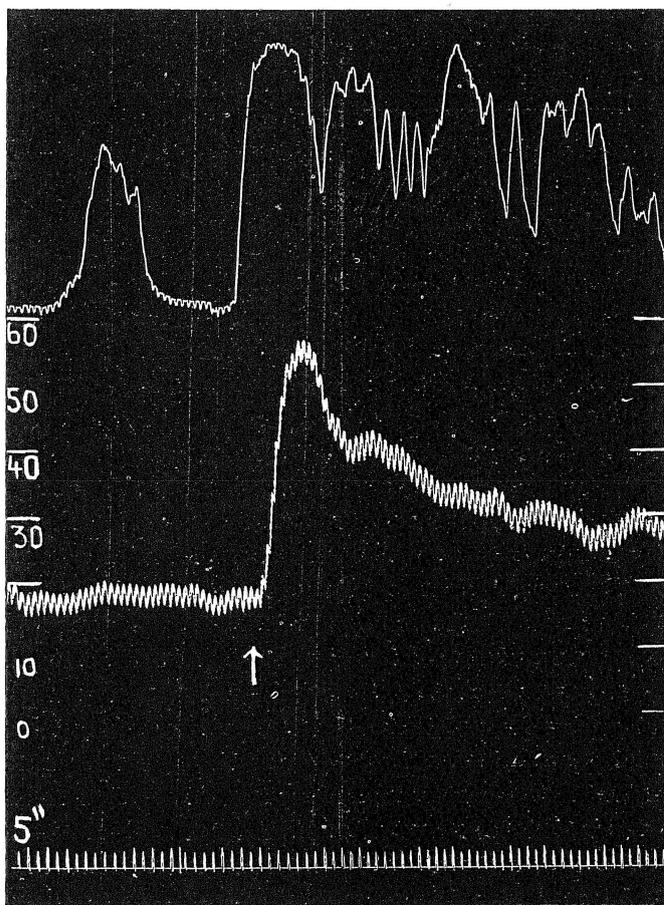


Fig. 1.

Katze, Gewicht 3100 g, dezerebriert; intravenöse Injektion von 0,5 ccm Oxoid (englisches Fabrikat) in Verdünnung 1:10.

Sehr interessant erscheint Temesváry's Urteil über die Hypophysenextraktwirkung auf den Uterusmuskel. An der Hand seiner Erfahrungen glaubt der Autor in der Lage zu sein, feststellen zu müssen, daß entgegen den bisher allgemein anerkannten Ansichten der Uterus auf Hypophysenextrakt nicht mit verstärkten rhythmischen Kontraktionen, sondern unabhängig von der zugesetzten Menge dieses Hormons mit einem tetanischen Zustand antwortet. Daß der Autor in seinen Versuchen solche Krampfstände des Uterusmuskels nach Hypophysenextrakt beobachten konnte, ist nicht verwunderlich, wenn man die von ihm verwendeten Mengen dieser Substanz erwägt. Um die Verhältnisse am isolierten Organ zu beleuchten, will ich festlegen, daß Parke Davis-Pituitrin in einer Verdünnung von 1 : 5 Millionen eine deutliche Aktion im Sinne einer Tonussteigerung und rhyth-

mischen Kontraktionen am Uterus hervorruft. Das Hinzufügen von 0,5–1 ccm Hypophysenextrakt zu einer Ernährungsflüssigkeit von 200–380 ccm bedeutet eine solche Konzentration des Hormons gegenüber dem Meerschweinchenuterus, wie sie unter physiologischen Bedingungen niemals vorkommen kann, also als absolut unnatürlich zurückgewiesen werden muß. Ich habe vor kurzer Zeit Parke Davis-Pituitrin nach der Methode von Burn und Dale wie auch nach der Methode von Dale und Laidlow mit den besonderen Richtlinien, angegeben von Hogben, Schlapp und Macdonald, standardisiert und seinen Wert mit 30 mg frischer Drüse des Hypophysenhinterlappens bestimmt. Wenn man die Menge der Ernährungsflüssigkeit mit dem Gewichte des Tierkörpers gleich-

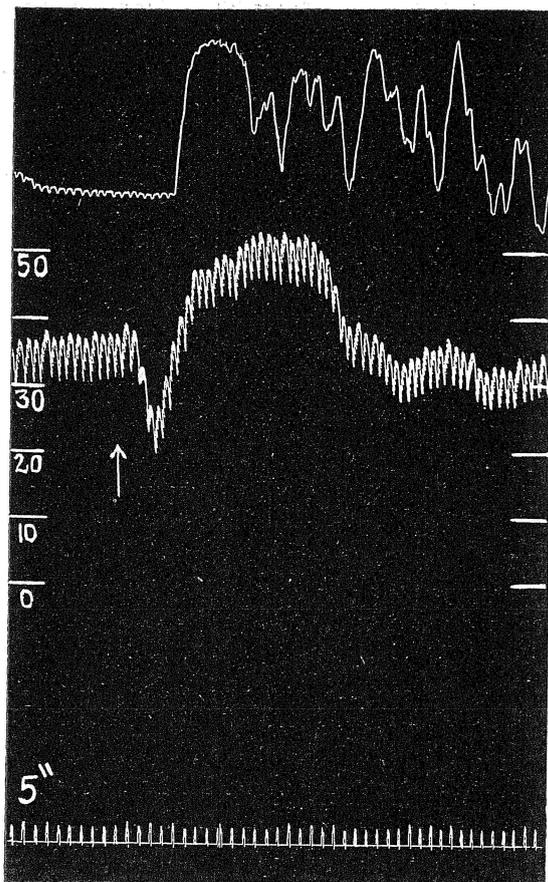


Fig. 2.

Katze, Gewicht 3000 g, dezerebriert; intravenöse Injektion von 0,5 ccm Pituitin, Graz, in Verdünnung 1:10.

setzt, so ergibt sich bei Hinzufügen von 0,5–1 ccm Pituitrin, das sind 15–30 mg Drüsensubstanz, unter den gegebenen Verhältnissen eine Beziehung zwischen Uterus und Hypophyse, wie sie im Leben unmöglich ist, da das Gewicht des Hypophysenhinterlappens des Meerschweinchens nur wenige Milligramm beträgt. Wie sehr diese Überlegung den natürlichen Verhältnissen gerecht wird, konnte ich mit der Tatsache illustrieren, daß der Katzenuterus in situ bereits auf eine intravenös zugeführte Hypophysenextraktmenge sichtbar reagiert, die nur 0,004 mg frischer Hinterlappensubstanz pro Kilo Katze entspricht. Mit anderen Worten, kein Kliniker wird geneigt sein, die Dosierung des Hypophysenextraktes, die Temesváry für den isolierten Meerschweinchenuterus angewendet hat, an das Krankenbett zu übernehmen, da diese einer einmaligen Injektion von etwa 150 ccm Hypophysenextrakt für eine normalgewichtige Person gleichkäme.

Um zu zeigen, daß der Hypophysenextrakt in richtiger Dosierung doch rhythmische Kontraktionen mit gleichzeitiger Tonussteigerung am Uterus hervorruft, halte ich es für notwendig, vier Kurven wiederzugeben, die von Experimenten stammen, welche ich im letzten Jahre an den Pharmakologischen Instituten der Universitäten London und Cambridge ausgeführt habe. Alle Tafeln geben die Registrierung des arteriellen Blutdruckes (Carotis) und der Uterusbewegungen wieder. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt, an welchem die Verabreichung des Hypophysenextraktes erfolgte.

Fig. 1 illustriert die typische Aktion eines reinen Hypophysenextraktes am

Zirkulationssystem und am Uterus. In der Fig. 2 sehen wir die Wirkung eines schwächeren Extraktes, der die so vielbesprochene histaminähnliche Depressor-substanz enthält; der Blutdruck steigt nicht unmittelbar nach der intravenösen

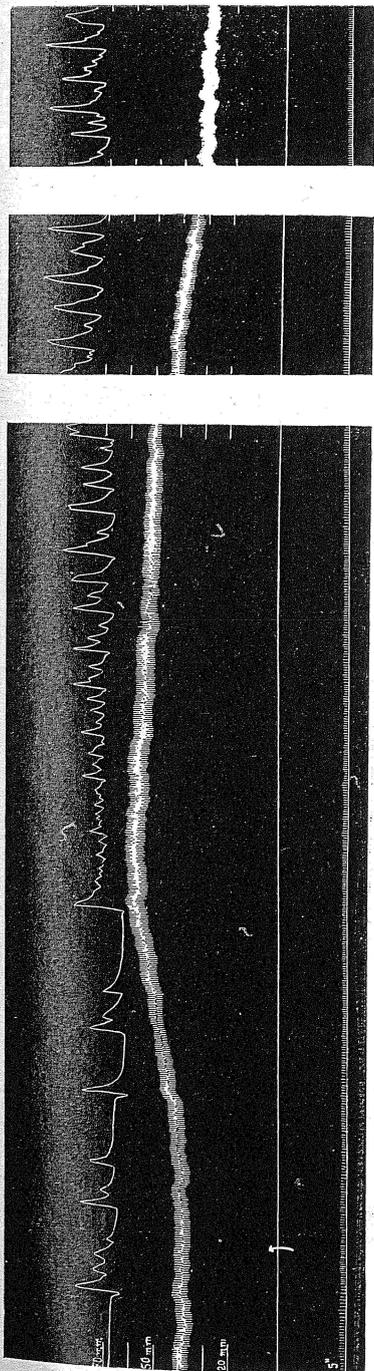


Fig. 3. Katze, Gewicht 3200 g, dezerebriert; intramuskuläre Injektion von 0,4 ccm Parke Davis-Pituitrin in Verdünnung von 1:5; a. aufgenommen 45 Minuten nach der Injektion; b. aufgenommen 1 Stunde 30 Minuten nach der Injektion.

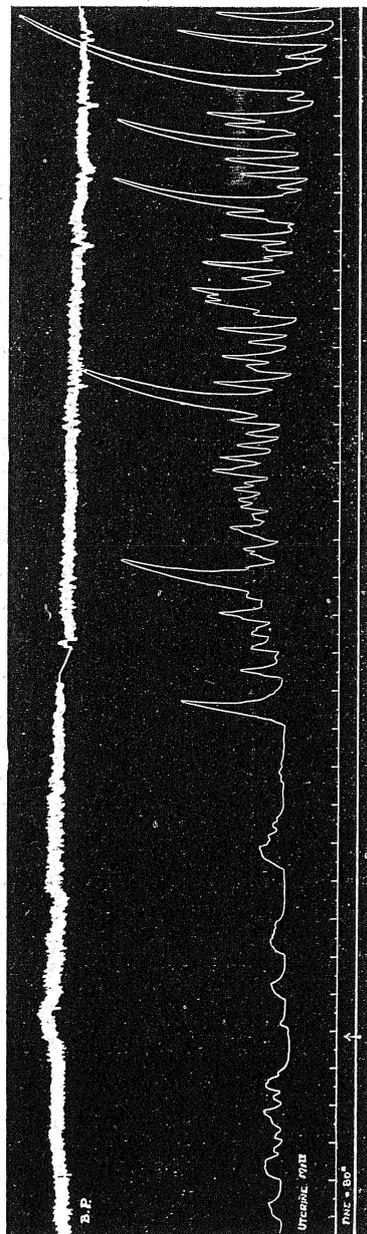


Fig. 4. Katze, Gewicht 3000 g; 1 ccm Parke Davis-Pituitrin oral bei verschlossenem Ösophagus.

Injektion an, sondern fällt zuerst, um später die charakteristische Hypophysenextraktwirkung zu zeigen. Fig. 3 gibt uns ein Bild von der langanhaltenden Wirkung einer intramuskulären Hypophysenextraktinjektion sowohl auf den Blutdruck als auch auf den Uterus. Fig. 4 gibt in klarer Weise den Einfluß des Hypophysenextraktes nach oraler Applikation wieder, bei welcher nur die sogenannte

Oxytocicsubstanz, das ist die am Uterus angreifende, absorbiert wird und so den Uterus zu rhythmischen Kontraktionen bringt, während die chemisch labilere Pressorsubstanz wahrscheinlich während des Absorptionsprozesses zerstört wird und damit den Blutdruck unbeeinflusst läßt. Ich hoffe, auf diese Weise in genügender Klarheit veranschaulicht zu haben, daß der Hypophysenextrakt, wenn er in Mengen innerhalb physiologischer Grenzen verabreicht wird, keinen tetanischen Zustand im Uterusmuskel hervorruft, sondern bei Erhöhung des Muskeltonus verstärkte rhythmische Kontraktionen auslöst.

Was die Prüfung des Thymusextraktes am isolierten Uterus anlangt, so finde ich, daß die von Temesváry angewandten Mengen dieses Organauszuges geradezu erstaunlich sind. Ganz abgesehen von der unabsehbaren Möglichkeit verschiedenster chemischer Einflüsse von seiten solcher Organextraktmengen, stellt das Hinzufügen von 3—4 ccm nicht gleichgewärmter Flüssigkeit zu der den Uterus umgebenden Nährflüssigkeit einen so bedeutenden thermischen Reiz vor, daß eine etwa darauffolgende mechanische Leistungsänderung des Uterus nicht allein dem Organextrakt zugeschrieben werden darf. Weiterhin gibt der Autor an, daß kleinere Mengen Thymusextraktes keinen Einfluß auf den isolierten Meerschweinchenuterus auszuüben imstande waren, sondern nur größere Quantitäten zu schwer erklärbaren, sich widersprechenden Resultaten führten. Wenn nun der Autor, geleitet von seinen experimentellen Erfahrungen, eine diesen entsprechende Dosierung für den Menschen in Anwendung gebracht hätte, so hätte er etwa 800 ccm Thymusextrakt einer 70 kg schweren Frau injizieren müssen, um den therapeutischen Erfolg zu erzielen, der den beobachteten Reaktionen am Meerschweinchenuterus entsprechen würde. Wie man sich dagegen unter den dargestellten Verhältnissen die Wirkung auf den Uterus von 1 ccm Thymusextrakt, injiziert in eine schwangere Frau, vorzustellen hat, bleibt so noch eine ungelöste Frage. Allerdings ist Temesváry nicht der erste, der experimentelle Prüfungen von Organextrakten als uteruserregende Substanzen in dieser Art unternommen hat, sondern viele Autoren haben bereits vor ihm gleiche Untersuchungen mit ganz ebenso wider natürlichen Dosierungen von Hormonen angestellt und so, wie z. B. Köhler, irrtümlich gefunden, daß zwischen den einzelnen Organauszügen als Wehenmittel kein sonderlicher Unterschied bestehe. Wie sehr würden alle diese Resultate anders ausgefallen sein, wenn die Experimente unter physiologischen Voraussetzungen begonnen und zu Ende geführt worden wären.

Mit dem Fortschritte in der Erkenntnis von der Eigenart der physiologischen Vorgänge in der Uterusmuskulatur sind Arbeiten an diesem strukturell einfach scheinenden Organ mit größter Sorgfalt und Berücksichtigung aller bisher enthüllten Tatsachen aufzunehmen und sind speziell quantitative Wertbestimmungen von Organextrakten als kontraktionserregende Substanzen^o streng natürlichen Bedingungen folgend anzustellen. Versuche mit abnorm großen Drogenmengen können nur mit abnormen Resultaten enden.

Literaturverzeichnis:

- Burn and Dale, Med. research council reports 1922.
Clark and Knaus, Journ. of pharm. a. exp. ther. 1925.
Dale and Laidlow, Journ. of pharm. a. exp. ther. 1912.
Hogben, Schlapp and Macdonald, Quart. journ. of exp. phys. 1924.
Knaus, Brit. med. journ. 1926.
Knaus, Journ. of pharm. a. exp. ther. 1925.
Köhler, Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. LII. 1920.
Temesváry, Zentralblatt f. Gyn. 1926. Nr. 6.