

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Graz.
Vorstand: Hofrat Prof. Dr. E. Knaus.

Über die Bedeutung von Untersuchungen an der isolierten Gebärmutter für das Geschehen in vivo.

Von

Priv.-Doz. Dr. Hermann Knaus,
Assistent der Klinik.

Die Frage, ob und inwieweit Ergebnisse, die an der isolierten Gebärmutter gewonnen werden, auch für die in vivo am Uterus beobachteten Erscheinungen Geltung haben, scheint a priori nicht zu Unrecht gestellt; entfallen doch beim isolierten Uterus alle Einflüsse nervöser und humoraler Natur, die beim nicht isolierten Organ, also in vivo, wirksam sind. Tatsächlich sehen wir beim Vergleich

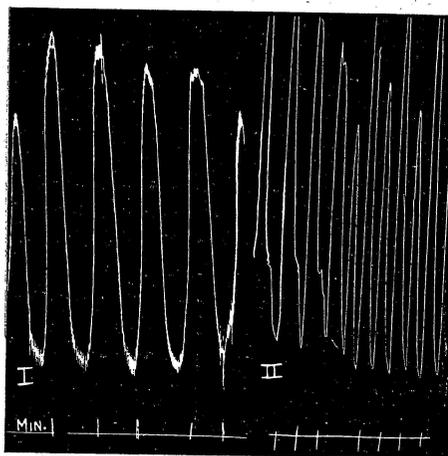


Fig. 1.

Spontane Kontraktionen desselben Rattenuterus (I) in situ u. (II) isoliert (nach Clark u. Knaus).

des Verhaltens des Uterus in vivo und in vitro einen Unterschied in Bezug auf das Ausmaß der automatischen Bewegungen, wie wir ihn ganz allgemein nach Ausschaltung zentralnervöser Einflüsse in glattmuskuligen Organen beobachten: die automatischen Bewegungen des isolierten Organes sind intensiver. Diese Tatsache, welche von vielen Autoren unter direkter Wahrnehmung mit dem Auge gemacht wurde, fand ihre graphisch festgehaltene Bestätigung durch folgende, von Clark und Knaus angewandte Versuchsanordnung. Ein und dasselbe Uterushorn einer Ratte wurde zuerst in situ und daran anschließend als isoliertes Organ auf seine spontane Kontraktionstätigkeit untersucht. Die auf diese Weise gewonnenen Kurven, Fig. 1, veranschaulichen, daß sich tatsächlich das in situ liegende Organ in langsamerem Rhythmus kontrahiert als der überlebend erhaltene Uterus. Wir stehen heute auf dem Standpunkt, daß das Zentralnervensystem mehr inhibierende als motorisch fördernde Fasern zum Uterus sendet. Selbst in der Schwangerschaft ändert sich das Verhalten zwischen Nervensystem und Gebärmutter nicht, wie dies Cushny durch seine Versuche am graviden Uterus mit elektrischer Reizung des Nervus hypogastricus darzulegen vermochte. Die stärkeren Ausschläge, welche die schwangere Gebärmutter auf die elektrische Stimulation des zuführenden Nervenbündels hin gibt, sind seiner Ansicht nach ursächlich auf die erhöhte Reizbarkeit und Bewegungsbereitschaft der Uterusmuskulatur selbst in dieser Zeit zu beziehen. Die jüngsten Untersuchungen über das funktionelle Verhalten der Uterusmuskulatur in der Schwangerschaft und im Puerperium haben Cushny's Beobachtungen voll bestätigt, indem sie die starke Steigerung der Kontraktilität und des Tonus der Gebärmuttermuskulatur in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft und den

Knaus, Die Bedeutung von Untersuchungen an der isolierten Gebärmutter. 2567.

raschen Verlust dieser in der Gravidität erworbenen Eigenschaften im Puerperium auf experimentell eindeutige Weise zeigen konnten.

Um die Automatie der Uterusmuskulatur einigermaßen in ihrem wahren Umfange erscheinen zu lassen, sei auf folgende Untersuchungsergebnisse hingewiesen. Behandelt man am 17. Tage der Schwangerschaft ein Kaninchen in stündlichen

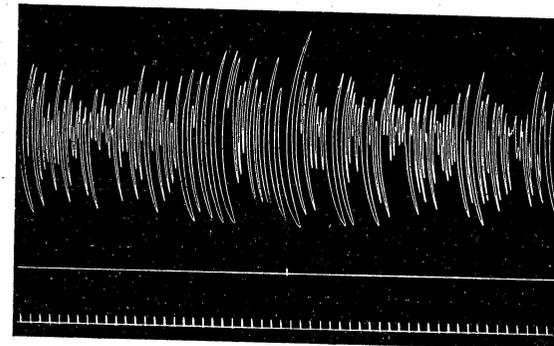


Fig. 2.

Pituitrinprobe am Kaninchenuterus am 17. Tage der Schwangerschaft. (Zeitmarke 20 Sek.)

Intervallen mit intravenösen Injektionen von selbst unphysiologisch hohen Pituitrindosen, zu dem Zwecke, auf diese Weise eine Unterbrechung der Schwangerschaft zu erzielen, so bleibt der angestrebte Erfolg stets aus, d. h. die Gravidität nimmt ihren ungestörten Fortgang. Es hat also den Anschein, als ob an diesem Tage der Uterus auf Hypophysenextrakt überhaupt nicht ansprechen würde. Entnimmt man nun ebenso am 17. Tage der Tragzeit einem Kaninchen das sterile Uterushorn bei einhörniger Schwangerschaft und prüft an diesem im isolierten Zustande seine Ansprechbarkeit für Hypophysenextrakt, so sieht man auch hier, daß dieses Organ auf Pituitrin absolut nicht reagiert. Fig. 2 gibt diese Erscheinung wieder (siehe Methodik in Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 124).

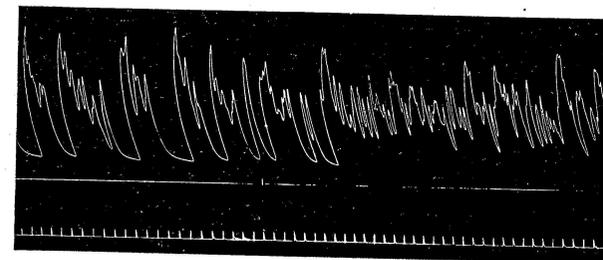


Fig. 3.

Pituitrinreaktion des Kaninchenuterus am 18. Tage der Schwangerschaft.

Verabreicht man aber einem Kaninchen am 18. Tage der Gravidität auf intravenösem Wege in stündlichen Abständen zehn Injektionen von Hypophysenextrakt in der Stärke von je 2 mg frischer Hinterlappensubstanz, so tritt in den darauffolgenden Tagen der Abortus ein. Damit ist zweifellos der Beweis erbracht, daß an diesem Tage eine Wirksamkeit des Hypophysenextraktes auf die Uterusmus-

kulatur besteht, welche, wie anderenorts ausführlich beschrieben, mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft zunimmt. Isoliert man nun auch hier am 18. Tage der Tragzeit das leere Uterushorn bei einseitiger Schwangerschaft und stellt an diesem Tage die Pituitrinprobe an, so fällt, wie Fig. 3 es zeigt, in Übereinstimmung mit der Beobachtung am Uterus in situ auch dieser Versuch im positiven Sinne aus. Diese Untersuchungsergebnisse stellen außer Zweifel, daß die Uterusmuskulatur selbst es ist, welche für die Änderung im Verhalten gegenüber Pituitrin vom 17. auf den 18. Tag der Tragzeit verantwortlich zu machen ist. Gleichzeitig tun sie den Parallelismus der Ergebnisse am isolierten und nicht isolierten Uterus dar.

Diese und alle übrigen Änderungen im funktionellen Verhalten der Uterusmuskulatur sind, wie wir sehen werden, durch Hormone verursacht, die in den

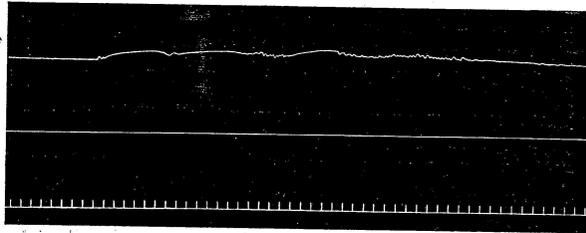


Fig. 4.

Kontraktionen eines Kaninchenuterus vor der Geschlechtsreife.



Fig. 5.

Kontraktionen des Uterus eines geschlechtsreifen Kaninchens. (Zeitmarke 5 Sek.)

Muskelzellen der Gebärmutter Bedingungen schaffen, welche ihrerseits dem Organe die jeweilige motorische Leistungsfähigkeit vorschreiben. Diese Hormone, welche von innersekretorischen Drüsen des Genitalsystems stammen, haben also die Eigenschaft, in den Uterusmuskelzellen protoplasmatische Veränderungen hervorzurufen, von welchen, wie wohl verständlich, die Funktion abhängig ist. Der Wirkungsmechanismus dieser Hormone auf die Funktion der Uterusmuskulatur ist somit kein direkter und unterscheidet sich daher im Wesen von jenem des Adrenalins und Pituitrins, welche auf direktem Wege die Funktion der Gebärmuttermuskulatur beeinflussen. Aus diesem Grunde gelingt es uns niemals, den isolierten Uterus in seinen spontanen Bewegungen durch Extrakte aus Eierstock, Corpus luteum oder Placenta umzustimmen, wenn diese in physiologischen Dosen angewandt werden. Alle mit diesen Organauszügen am isolierten Uterus auslösbaren positiven Reaktionen beruhen auf Überdosierung und Unreinheit (vornehmlich Histamin)

der zugesetzten Stoffe. Andererseits wiederum sind diese durch die genannten Hormone bedingten physiologischen Eigenschaften der Uterusmuskulatur aus dem isolierten Organe nicht etwa auswaschbar, wie z. B. der durch Adrenalin bedingte hohe Tonus des Uterus, wenn dieser Stoff mit der das Organ umgebenden Nährsalzlösung weggenommen wird, sondern die überlebend erhaltene Gebärmutter behält trotz wiederholter Erneuerung des Nährbades jenen Bewegungstypus bei, welcher ihr bereits vor der Entnahme aus dem Organismus eigentümlich war. In welcher Weise nun jedes der drei erwähnten Hormone auf die Uterusmuskulatur einwirkt, dürfte aus den folgenden Kurven deutlich hervorgehen.

Die Wirkung des Hormones, welches das geschlechtsreife Ovarium auf die Uterusmuskulatur entfaltet, kommt klar zum Ausdruck, wenn wir die Kurven in Fig. 4 und Fig. 5 miteinander vergleichen. Vor der Geschlechtsreife ist der Uterus ein zartes und mehr oder weniger reglos im Organismus liegendes Organ, und vermag desgleichen auch im isolierten Zustand nur schwache wellenförmige Bewegungen auszuführen. Dieser Bewegungstypus ändert sich aber, sowie in der Pubertät die Gebärmutter unter dem Einfluß des fortpflanzungstüchtigen Eierstockes zu einem Organ heranwächst, welches in Form und Größe dem zeugungsfähigen Alter entspricht. In dieser Zeit steht der Uterus, ob in situ oder isoliert, immerwährend in ziemlich energischer peristaltischer Bewegung.

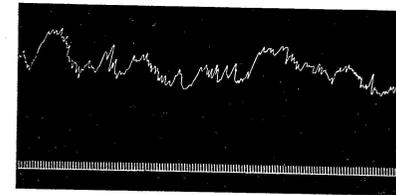


Fig. 6.

Kontraktionen eines Kaninchenuterus am 4. Tage der Schwangerschaft.

Wird nun ein solcher Uterus von den Hormonen des körpereigenen Corpus luteum getroffen, so gerät dieser in einen Zustand auffallender Erschlaffung und Bewegungsträgheit, wie dies aus Fig. 6 ablesbar ist. Dieser Verlust an Tonus und Bewegungsfrequenz kommt dadurch zustande, daß das Hormon des gelben Körpers die Uterusmuskulatur für das den Tonus und die Bewegung hebende Hormon des Hypophysenhinterlappens paralyisiert. So stellen wir fest, daß zu Beginn der Schwangerschaft, in welcher Zeit sich das Corpus luteum in voller Funktion befindet, der Uterus weder in situ, noch als isoliertes Organ auf Hypophysenextrakt anspricht.

Mit dem für die Schwangerschaft charakteristischen Wachstum der Uterusmuskelzellen, welches, wie erwiesen, von den Hormonen der Placenta ausgelöst wird, erfährt die Kontraktilität der Uterusmuskulatur eine außerordentliche Steigerung. Gleichzeitig verändert sich der Bewegungstypus dieses Organes, indem an Stelle der unregelmäßigen Kontraktionstätigkeit, welche für den nichtschwangeren Uterus eigentümlich ist, Bewegungsgruppen in Form von Wehen und Wehenpausen treten, wie sie in Fig. 7 ihre graphische Wiedergabe finden. Diese energische Kontraktionstätigkeit der Uterusmuskulatur gegen Ende der Schwangerschaft ist aber nicht nur am isolierten Uterus, sondern auch am in situ liegenden Organ mit dem Auge deutlich verfolgbar. Sowie aber der Wachstum und Funktion fördernde

Reiz mit dem Ausstoßen der Placenta post partum aus dem Organismus verschwindet, verliert der Uterus in erstaunlich rascher Weise an Gewicht und funktioneller Lei-

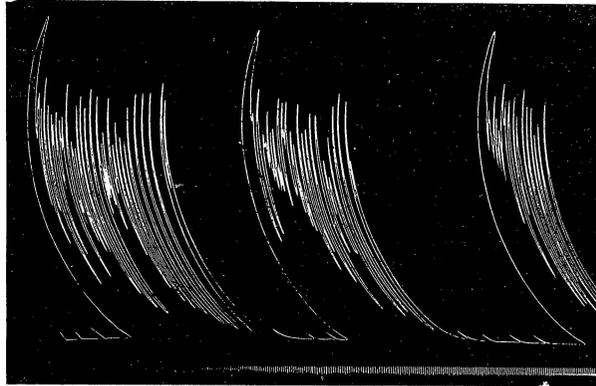


Fig. 7.

Kontraktionen eines Kaninchenuterus am 29. Tage der Schwangerschaft.

stungsfähigkeit, so daß er sich bereits am 6. Tage nach der Geburt, wie Fig. 8 es veranschaulicht, kaum mehr zu kontrahieren vermag. Dieses Herabsinken der Funktion der Uterusmuskulatur unter das Niveau des nichtschwangeren Organes vollzieht sich unter dem Einfluß der Laktation, welche auf direktem Wege und über die Stilllegung der Ovarialfunktion im Puerperium zur Hyperinvolution des Gebärmuttermuskels führt.

Mit der puerperalen Hyperinvolution der Uterusmuskulatur vergleichbar sind die Vorgänge, welche sich an diesem Organe nach der Kastration einstellen. Der Fortfall der Ovarialhormone bedingt, wie bekannt, eine unaufhaltbare Atrophie der Gebärmutter, welche auch die motorische Funktion derselben lahmlegt. Dieser funktionelle Niedergang der Uterusmuskulatur nach natürlichem Aufhören der

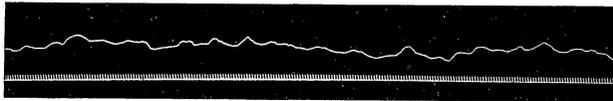


Fig. 8.

Kontraktionen eines Kaninchenuterus am 6. Tage post partum.

Ovarialtätigkeit im Senium bzw. nach Kastration wird in den müden Bewegungen des Uterus, wie diese in Fig. 9 Ausdruck erlangen, klar ersichtlich.

Nachdem wir gesehen haben, daß sich alle physiologischen Eigentümlichkeiten der Uterusmuskulatur, welche von den Hormonen des Eierstockes, des Corpus luteum und der Placenta in vivo verursacht sind, dieser selbst anhaften, erklärt sich zunächst die weitgehende Unabhängigkeit der motorischen Funktion dieses Organes vom Zentralnervensystem. In voller Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen stehen auch die Untersuchungen von Goltz, welcher experimentell gezeigt hat, daß der Uterus, wenn seiner nervösen Versorgung gänzlich beraubt, konzipieren, die Schwangerschaft austragen und normal gebären kann. Diese Feststellung blieb

Ishikawa, Immunisierungsversuche mit Fötal- und Placentalipoiden. 2571

nicht nur auf das Tierexperiment beschränkt, sondern konnte auch von verschiedenen Klinikern bei spinaler Paraplegie am Menschen erhoben werden. Zum anderen berechtigt der Nachweis, daß die hormonal bedingten Zustandsänderungen der

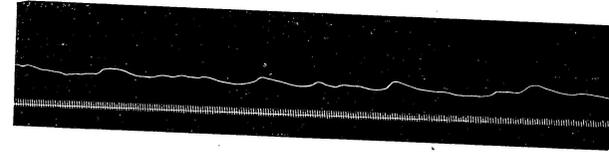


Fig. 9.

Kontraktionen eines Kaninchenuterus 4 Wochen nach der Kastration.

Uterusmuskulatur auch am isolierten Organe feststellbar sind, die Behauptung, daß die Untersuchungsergebnisse, welche an der isolierten Gebärmutter gewonnen werden, weitgehend auch ihre Geltung für die physiologischen Vorgänge an diesem Organ in situ haben.

Literatur:

- Clark and Knaus, *J. of Pharmacol.* **26** (1925).
 Cushny, *J. of Physiol.* **35** (1906).
 Goltz, *Pflüger's Arch.* **9** (1874); **63** (1896).
 Knaus, *J. of Physiol.* **61** (1926).
 Knaus, *Münch. med. Wschr.* **9** (1927); **13** (1928).
 Knaus, *Wien. klin. Wschr.* 1928, Nr 2.
 Knaus, *Arch. f. exper. Path.* **124** (1927); **134** (1928).

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie
der Universität Wien.

Immunisierungsversuche mit Fötal- und Placentalipoiden.

III. Mitteilung.

Von

Dr. Eisuke Ishikawa in Tochigi, Japan.

In der ersten Mitteilung über unser Thema haben wir berichtet, daß es durch Injektion von alkoholischen Extrakten aus Placenten und Föten gelingt, bei der homologen Tierart (Kaninchen) Antikörperbildung hervorzurufen. Die aufgetretenen Antikörper wurden durch Präzipitinreaktion mit den alkoholischen Extrakten, die auch als aktive Antigene verwendet worden waren, nachgewiesen. Gleichzeitig mit diesen homologen Präzipitinen wurde das Auftreten von Hammelblutlysinen vom Typus der Forssman'schen Antikörper beobachtet.

In einer zweiten Arbeit wurde dann gezeigt, daß gereinigte Lipoide, die aus den alkoholischen Gesamtextrakten von Kaninchenplacenten und -embryonen gewonnen waren, wenig wirksame aktive Antigene darstellen, selbst wenn sie gleichzeitig mit Eiweißschleppern injiziert wurden. Die auf diese Weise gewonnenen Kaninchenimmunsere zeigten auch keine Steigerung ihres Gehaltes an heterogenetischem Hammelhämolyysin. Es ergab sich weiter, daß auch die mittels alkoholischer Voll-extrakte gewonnenen Sera mit den gereinigten Lipoiden viel schwächer reagierten