

ÜBERSICHTEN.

ÜBER DIE FUNKTION DES CORPUS LUTEUM*.

Von

Dozent Dr. HERMANN KNAUS, Graz.

Zur Charakterisierung der biologischen Wirkungen des Corpus luteum soll zunächst ein Zustand bei einem Tiere beschrieben werden, der ausschließlich vom Corpus luteum hervorgerufen wird; denn er schwindet, wenn das Corpus luteum extirpiert wird. Er stellt außerdem auch insofern ein besonders günstiges Objekt dar, als er die Möglichkeit bietet, den Beginn und das Ende der Corpus luteum-Funktion auf die Stunde genau zu bestimmen. Mit diesem Zustande meine ich die sog. Scheinschwangerschaft des Kaninchens.

Das Kaninchen besitzt die Eigentümlichkeit, nur im Anschluß an die Kopulation zu ovulieren. Und zwar findet hier der Follikelsprung durchschnittlich 10 Stunden post coitum statt. Der Reiz, der beim Kaninchen die Ovulation auslöst, wird, wie FEE und PARKES nachgewiesen haben, primär durch den Orgasmus gesetzt und nach diesem nervösen Initialstadium über den Vorderlappen der Hypophyse zum Ovarium geleitet. Hier kommt es zur Ovulation. Im Anschluß an diese entwickeln sich im Ovarium, unabhängig davon, ob es dann zur Schwangerschaft kommt oder nicht, aus den entleerten Graafschen Follikeln die Corpora lutea. Um diese autonome Entwicklung der gelben Körper ungestört beobachten zu können, haben zwecks sicherer Vermeidung einer Schwangerschaft ANCEL und BOUIN vorgeschlagen, die Ovulation durch den sterilen Coitus eines vasktomierten Rammlers auszulösen. Die danach sich bildenden Corpora lutea verursachen im weiblichen Organismus einen Komplex von charakteristischen Veränderungen, welcher zuerst von ANCEL und BOUIN, sowie MARSHALL und HAMMOND beschrieben wurde und später wegen seiner Ähnlichkeit mit der Gravidität von HILL und O'DONOGHUE den Namen Scheinschwangerschaft erhielt.

Die Entdeckung einer außerordentlich empfindlichen biologischen Reaktion, welche den Funktionszustand des gelben Körpers anzugeben imstande ist, hat mich veranlaßt, die Scheinschwangerschaft des Kaninchens einer genauen Untersuchung zu unterziehen. Die Untersuchungen erstreckten sich auf die während der Scheinschwangerschaft vor sich gehenden Änderungen der Uterusmuskulatur und der Uterusschleimhaut, ferner der Milchdrüsen und schließlich des Ovars.

Entnimmt man einem Kaninchen 24 Stunden post coitum die Gebärmutter, so bietet dieses Organ weder bei makroskopischer Betrachtung, noch bei physiologischer und pharmakologischer Prüfung irgendeine Abweichung von der Norm. Es hat also der zu diesem Zeitpunkte bereits 14 Stunden zurückliegende Follikelsprung anscheinend keinen Einfluß auf die Gebärmutter genommen. Setzt man nun diese Untersuchungen von Stunde zu Stunde fort, so beobachtet man, wie etwa um die 32. Stunde post coitum der Uterus anzuschwellen beginnt, sich livid verfärbt und schlaff wird. Er reagiert jetzt nicht mehr wie vorher auf den Kältereiz nach Eröffnung der Bauchhöhle und antwortet nur träge auf mechanischen Reiz. Im isolierten, überlebenden Zustande zeigt er eine weitgehende Erschlaffung und Abnahme der spontanen Kontraktionsfähigkeit. Versucht man ihn mit Hypophysenextrakt zu reizen, das beim normalen Uterus Tonus und Kontraktionen steigert, so sieht man, daß er sich jetzt diesem Extrakte gegenüber anders verhält. Während der Uterus 31 Stunden post coitum auf Hypophysenextrakt in der üblichen Weise anspricht, folgt er jetzt, also 32 Stunden post coitum, diesem

hormonalen Reize nur mehr zögernd oder in gerade noch erkennbarem Maße. Was mag nun die Ursache hiervon sein?

Nachdem die unbefruchteten Eizellen des Kaninchens wenige Stunden nach der Ovulation zugrunde gehen, liegt es a priori nahe, zur Erklärung der erwähnten Erscheinung jene Veränderungen heranzuziehen, welche sich mit dem Follikelsprung an den Ovarien zu entwickeln beginnen. Nun liegt über das Schicksal der geplatzten Follikel eine sorgfältige Untersuchung von SOBORTA vor, die uns lehrt, daß gerade in der 32. Stunde nach der Begattung die Corpus luteum-Bildung eingeleitet wird, daß man gerade und erst in dieser Stunde mikroskopisch die ersten Luteinzellen wahrnehmen kann. Es fällt also der Beginn der Funktionsänderung der Uterusmuskulatur mit dem der Bildung des Corpus luteum haarscharf zusammen. Hieraus, ferner aus der Tatsache, daß die Reaktionsänderung des Uterus gegenüber Hypophysenextrakt, wie wir gleich sehen werden, mit zunehmender Entwicklung des Corpus luteum fortschreitet, vor allem aber daraus, daß, wie erwähnt, nach Exstirpation ausschließlich des Corpus luteum die bisher geschilderten und im weiteren Verlauf zu bringenden Änderungen prompt schwinden, ergibt sich zwangsläufig, daß die Funktionsumstellung der Uterusmuskulatur durch die Gegenwart des Corpus luteum bedingt ist. Verfolgt man das Verhalten der Uterusmuskulatur während der Scheinschwangerschaft weiterhin, so kann man beobachten, daß der Uterus 48 Stunden post coitum bei starker Erschlaffung niedere und unregelmäßige Kontraktionen zeigt und daß er gegenüber Pituitrin vollkommen refraktär bleibt. Vom 10. Tage ab werden die spontanen Bewegungen des Uterus wieder reger und höher. Die Unanspruchbarkeit der Uterusmuskulatur gegenüber Pituitrin hält bis einschließlich 16. Tag der Scheinschwangerschaft an. Erst am 17. Tage nach dem sterilen Deckakte reagiert der Uterus auf Hypophysenextrakt wieder in der normalen Weise. Da meine Exstirpationsversuche gezeigt haben, daß ganz regelmäßig zwischen 9 und 10 Stunden post extirpationem des Corpus luteum die normale Reaktion des Uterus auf Hypophysenextrakt wiederkehrt, haben wir einen zwingenden Beweis dafür, daß diese Reaktion ein sicherer Maßstab für das Erlöschen der Corpus luteum-Funktion darstellt. Wenn also die Uterusmuskulatur gegenüber Hypophysenextrakt vom 16. auf den 17. Tag post coitum sich umstellt, können wir dies ohne weiteres auf das plötzliche Versiegen der Corpus luteum-Funktion zurückführen. Da diese Umstellung in ganz gesetzmäßiger Weise stets zur selben Zeit erfolgt, können wir ferner die Feststellung machen, daß die Scheinschwangerschaft keine Schwankungen ihrer Dauer aufweist, sondern immer 16 Tage währt.

Die geschilderten Änderungen im Verhalten der Uterusmuskulatur sind nicht die einzigen, die während der Scheinschwangerschaft zur Beobachtung gelangen. — Es entwickeln sich auch an der Mucosa uteri Veränderungen, welche ebenfalls ihre Ursache im Corpus luteum haben. Denn auch sie entfallen und bilden sich zurück mit dessen Exstirpation. Auch die Mucosa uteri zeigt bis um die 32. Stunde post coitum keine Änderungen in ihrem Gewebsaufbau. Dann aber setzt erstaunlich rasch die Änderung, nämlich die Deciduabildung, ein. Schon nach 16stündigem Bestande des jungen Corpus luteum, d. i. 48 Stunden post coitum, herrscht in der Mucosa uteri ein reges Zell- und Drüsenwachstum, daß in geradezu überstürzter Entwicklung bereits bis zum 4. Tage der Scheinschwangerschaft ein Gewirr von feinverzweigten Schleimhautbüscheln aufbaut. Diese Hypertrophie nimmt weiterhin noch zu, das Gewirr der Schleimhautfalten wird noch dichter und feiner in seiner Verästelung und erreicht die Höhe

* Vortrag, gehalten am 14. Februar 1930 in der Gesellschaft der Ärzte in Wien.



seiner Entwicklung um den 6.—8. Tag post coitum. Mit dem 10. Tage aber sieht man bereits, daß sich das dichte Gewirr der zarten Schleimhautfalten wieder zu lösen beginnt, daß die einzelnen Lamellen wieder dicker und die Lumina zwischen den paarweise angelegten Schleimhautwülsten wieder weiter werden. Ohne daß irgendwo ein Zellerfall in der Schleimhaut nachweisbar wird, schrumpft die Decidua in diesen Tagen ganz deutlich und schafft so wieder eine plumpere Gestaltung ihres Schnittprofils. Die Auflösung der Schleimhaut aber erfolgt erst mit dem 17. Tage, wie dies beim Vergleiche der histologischen Schnitte der Uteri vom 16. bzw. 17. Tage post coitum klar zum Ausdruck kommt.

Wir sehen also einen absoluten Parallelismus im Ablauf der Änderungen der Muscularis und der Mucosa uteri: Sowie die Uterusmuskulatur in der Zeit vom 2. bis 8. Tage der Scheinschwangerschaft ihre stärkste Erschlaffung zeigt, wuchert in diesen Tagen die Gebärmutter Schleimhaut am intensivsten. Und synchron mit der geschilderten Schrumpfung der Decidua vom 10. Tage an werden auch unter allmählicher Rückkehr des verlorenen Tonus die spontanen Muskelkontraktionen wieder höher und kräftiger. Schließlich vollzieht sich am 17. Tage in beiden Organteilen gleichzeitig der definitive Umschwung zu normalen Verhältnissen.

Überblicken wir nun einmal die geschilderten Vorgänge, so drängt sich als auffälligste Erscheinung die Hast auf, mit welcher Muscularis und Mucosa uteri auf den Einfluß des Corpus luteum reagieren. Sie wird aber ohne weiteres verständlich, wenn wir uns den Zweck dieser biologischen Vorgänge vor Augen halten. Sie dienen in der wirklichen Schwangerschaft dazu, dem befruchteten Ei, welches am 4. Tage post coitum aus der Tube in den Uterus eintritt, die Einnistung in der Gebärmutterhöhle zu ermöglichen. Es müssen also bereits am 4. Tage der Schwangerschaft alle Vorbereitungen in der Gebärmutterhöhle für seine Aufnahme so weit getroffen sein, daß es dort den notwendigen Nährboden, die Decidua, und die erforderliche Ruhe im Hohlorgan, die nur durch Ausschaltung der Hypophysensekretwirksamkeit gewährleistet wird, vorfindet, um sich ungestört entwickeln zu können.

Wir kommen nun zu einer weiteren, also der 3. Wirkung des Corpus luteum. Neben den lebhaften Reaktionen an der Muscularis und Mucosa uteri löst das Corpus luteum auch an den Milchdrüsen ein rapid fortschreitendes Wachstum aus. Wir haben gesehen, daß das Wachstum bis zum 16. Tage der Scheinschwangerschaft anhält. Nach diesem Tage jedoch läßt sich ein weiteres Sprossen der Milchdrüsenorgane nicht mehr nachweisen. Dagegen wird aber nach einem kurzen Stillstand in der Entwicklung bereits am 18. Tage post coitum Milch in den Drüsenschläuchen sichtbar. Die Milchsekretion beginnt also kurze Zeit nach dem Erlöschen des Impulses zum Wachstum, sie ist mithin der Ausdruck des Abbaues der hypertrophierten Milchdrüse. In genauer Übereinstimmung mit den Vorgängen an der Gebärmutter während der Scheinschwangerschaft macht sich also auch an den Milchdrüsen der Einfluß des gelben Körpers bis einschließlich 16. Tag post coitum geltend und der Verfall des Corpus luteum bedingt, wie für die Mucosa uteri, auch für die Milchdrüse den Zusammenbruch.

Schließlich haben wir uns noch mit der letzten Wirkung des Corpus luteum, nämlich der auf das Ovar zu befassen. Wie eingangs erwähnt, ist das Kaninchen in seiner Fortpflanzungsart dadurch charakterisiert, daß bei ihm in der Regel keine spontane Ovulation eintritt, sondern daß diese nur durch die Kopulation ausgelöst wird. Dieser Umstand ermöglicht es, in einfacher Weise experimentell festzustellen, ob das Corpus luteum wirklich, wie vielfach behauptet wird, einen die Ovulation hemmenden Einfluß auf den Follikelapparat des Ovarium ausübt. Kommt dem Corpus luteum diese Befähigung tatsächlich zu, so müßte in der Scheinschwangerschaft nach dem Deckakte die Ovulation ausbleiben. HAMMOND hat als erster an einer Reihe von scheinschwangeren Kaninchen per autopsiam nachgewiesen, daß dies zutrifft. Nach diesen Beobachtungen kann es keinen Zweifel mehr darüber geben, daß das Corpus luteum auf hormonalem Wege die Follikelreifung und Ovulation unterdrückt. Erst nach dem 16. Tage der Scheinschwangerschaft, also mit Aufhören der

Corpus luteum-Funktion, reagiert das Kaninchen auf die Kopulation wieder mit der Ovulation.

Fassen wir das Ergebnis der Untersuchungen am scheinschwangeren Kaninchen nochmals zusammen, so können wir dem Corpus luteum folgende Funktion zuschreiben: Es bedingt, und zwar durch Ausschaltung der Wirksamkeit des Sekretes des Hypophysenhinterlappens, eine weitgehende Ruhigstellung und Erschlaffung der Uterusmuskulatur; es verursacht eine mächtige Hypertrophie der Uterusschleimhaut und der Milchdrüsen. Schließlich hemmt es im Ovarium alle generativen Vorgänge. Da diese nach ASCHHEIM und ZONDEK, sowie FEE und PARKES, die am Kaninchen arbeiteten, Folge des Einflusses des Hypophysenvorderlappens auf das Ovar sind, schaltet also das Corpus luteum auch dessen Einfluß aus. Es kommt daher dem Corpus luteum unter anderem die wichtige Aufgabe zu, den kontinuierlichen Einfluß der ganzen Hypophyse auf das weibliche Genitale zu bestimmten Zeiten zu unterbrechen.

Sind die am scheinschwangeren Kaninchen geschilderten Verhältnisse auch an sich von physiologischem Interesse, so würden sie doch für uns Mediziner wesentlich an Bedeutung gewinnen, wenn der beschriebene Einfluß des gelben Körpers auf den weiblichen Organismus in gleicher Weise auch an der Frau nachweisbar wäre. Die Forderung nach diesem Nachweis zu stellen, sind wir um so mehr berechtigt, als die Scheinschwangerschaft des Kaninchens ein Analogon jenes Zustandes der geschlechtsreifen Frau darstellt, der mit der Ovulation beginnt und mit dem Eintritt der Menstruation endet. Nachdem bei Frauen mit regelmäßig vierwöchentlichem mensuellen Zyklus die Ovulation in der Zeit vom 14. bis 16. Tage desselben eintritt, so müßte mit der daraufhin folgenden Bildung des Corpus luteum auch hier der Einfluß desselben auf Gebärmutter, Milchdrüsen und Eierstock wie beim scheinschwangeren Kaninchen erkennbar werden. Und in der Tat läßt sich an der Frau die Funktion des Gelben Körpers in der zweiten Hälfte des mensuellen Zyklus in vollem Umfange nachweisen.

Durch die Untersuchungen von HITSCHMANN und ADLER, und SCHROEDER wissen wir, daß die Schleimhaut der menschlichen Gebärmutter um den 16. Tag des mensuellen Zyklus in ein lebhaftes Wachstum gerät, an dem sich, wie beim Kaninchen, vor allem die Drüsen beteiligen; diese Sekretionsphase des Endometrium hält nach SCHROEDER bis etwa zum 25. bis 28. Tag des Zyklus an, um über das Stadium der Desquamation zur menstruellen Blutung zu führen. Weiterhin haben in dieser Zeit des mensuellen Zyklus ROSENBERG und POLANO auch in den Brüsten der Frau jene Proliferation des Milchdrüsenorgans nachgewiesen, wie sie uns aus der Scheinschwangerschaft des Kaninchens bereits bekannt ist. Schließlich ruhen während der Sekretionsphase des Endometrium, welche durch das Corpus luteum erzeugt wird, nach ROBERT MEYER, RUGE und SCHROEDER im Ovarium, analog den Verhältnissen beim Kaninchen, Follikelreifung und Ovulation. Dadurch erhält endlich die Ovarialfunktion der Frau, sowie der Mehrzahl der übrigen Säuger, ein charakteristisches cyclisches Gepräge. Es sind also von den 4 beim scheinschwangeren Kaninchen vom Corpus luteum ausgelösten Erscheinungen bereits 3 während des Intermenstruum der Frau nachgewiesen. Es fehlte mithin nur noch der Nachweis der Corpus luteum-Wirkung auf die Muskulatur der menschlichen Gebärmutter. Daß um diese Zeit auch an der Uterusmuskulatur der Frau etwas vor sich geht, darauf weist bereits das allgemein bekannte klinische Symptom der prämenstruellen Erschlaffung und Schwellung des Uterus hin. Den Zusammenhang dieser Erscheinung mit der Funktion des Corpus luteum präziser nachzuweisen und damit gleichzeitig die Analogie in der Wirkungsweise des Corpus luteum in der Scheinschwangerschaft des Kaninchens und im Prämenstruum der Frau darzutun, schien es mir wünschenswert, die Methode zur Prüfung der Uterusmuskelfunktion, welche beim Kaninchen so klare Ergebnisse geliefert hatte, auch bei der Frau anzuwenden, nämlich die Reaktion gegenüber Hypophysenextrakt. Diese Prüfung vorzunehmen, schien um so bedeutungsvoller, als damit die Möglichkeit bestand, durch sie genau den Beginn der Corpus luteum-Wirkung und damit den Ovulationstermin

festzustellen. Nachdem die Methode meines Vorgehens andernorts ausführlich mitgeteilt wurde, möchte ich mich hier darauf beschränken, die von mir gewonnenen Ergebnisse kurz mitzuteilen. In den ersten 14 bis 16 Tagen des mensuellen Zyklus antwortet die menschliche Gebärmutter auf Pituitrin stets mit einer deutlichen Reaktion. Um den 16. Tag des mensuellen Zyklus aber verliert sie ihre Ansprechbarkeit für Pituitrin und damit ist das bisher noch ausständige Symptom der Corpus luteum-Wirkung im Körper der Frau experimentell sichergestellt.

Aus der Summe aller dieser Untersuchungsergebnisse geht hervor, daß die Scheinschwangerschaft des Kaninchens und die Zeit von der Ovulation, d. i. 14.—16. Tag des mensuellen Zyklus, bis zum Eintritt der Menstruation bei der Frau von gleicher Art sind, und zwar charakterisiert durch die Gegenwart des Corpus luteum. Mit dem Erlöschen der Corpus luteum-Funktion kommt es, abgesehen von den übrigen Reaktionen an Gebärmutter, Milchdrüsen und Ovarium, in beiden Fällen zu einem weitgehenden Zerfall der Mucosa uteri, der beim Kaninchen nur zur Entleerung eines honiggelben, fadenziehenden Sekretes aus dem Genitale, bei der Frau jedoch zur menstruellen Blutung führt. Unterbleibt die Menstruation, so haben wir demnach darin den Ausdruck einer fortgesetzten Corpus luteum-Funktion zu erblicken. Dies ist bekanntlich der Fall zu Beginn der Gravidität. Und damit stehen wir vor einer neuen Frage, welche lautet: Was bedingt denn eigentlich mit Eintritt der Schwangerschaft die Erhaltung des Corpus luteum über das Ende des mensuellen Zyklus hinaus? Um die Ursache dieser Erscheinung zu ermitteln, bedarf es abermals einer genauen Untersuchung der Funktion des Corpus luteum am Tier, und zwar diesmal am schwangeren.

Im Vordergrund steht zunächst die Frage, ob nach erfolgter Konzeption auch beim Kaninchen die Funktion des Corpus luteum über den Zeitraum der Scheinschwangerschaft hinaus anhält. Nachdem wir in der Uterusmuskulatur einen empfindlichen Indicator für die Funktion des Corpus luteum kennengelernt haben, bereitet uns die Prüfung, ob das Corpus luteum auch nach dem 16. Tage der Schwangerschaft noch in Tätigkeit bleibt, keine Schwierigkeiten. Die gegebene Methode bestand in der Prüfung der Pituitrinempfindlichkeit der Uterusmuskulatur in der Schwangerschaft. Wir prüften sie an sterilisierten Uterushörnern einseitig schwangerer Kaninchen. Der Vorteil in der Verwendung dieses Objektes für Untersuchungen an der überlebenden Gebärmutter liegt darin, daß die sterilisierten Organe, ohne selbst schwanger, unförmig und so für das Experiment ungeeignet zu werden, unter dem Einflusse der Gravidität im zweiten Horn auf hormonalem Wege alle charakteristischen Veränderungen dieser Zeit mitmachen. Solange diese sterilen Uterushörner von einhörnig schwangeren Kaninchen auf Pituitrin nicht ansprechen, solange haben wir es mit einem funktionierenden Corpus luteum zu tun.

Kurven, welche nach der geschilderten Methode in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft gewonnen wurden, zeigen uns, daß die Uterusmuskulatur auch nach dem 16. Tage, nämlich bis zum 18. Tage gar nicht und von da ab bis zum 29. Tage der Gravidität, wenn überhaupt, so nur sehr abgeschwächt auf Pituitrin reagiert. Erst am 29. Tage der Schwangerschaft nehmen wir wahr, daß die Uterusmuskulatur wieder lebhafter und nach kürzerer Latenzzeit als in den vorangehenden Tagen auf Pituitrin antwortet und damit in ihrer Funktion Veränderungen zu erkennen gibt, welche nunmehr eine Beschleunigung in der Rückkehr zu normaler Hypophysenextrakt-Ansprechbarkeit anzeigt, welche am Tage der Geburt auch tatsächlich nachweisbar wird.

Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse sind wir berechtigt, zu behaupten, daß beim schwangeren Kaninchen das Corpus luteum stets bis einschließlich 17. Tag der Gravidität seine volle Funktion ausübt. Frühestens mit dem 18. Tage der Schwangerschaft kann ein allmähliches Nachlassen seiner sekretorischen Tätigkeit eintreten; doch kommt es auch vor, daß der gelbe Körper über diesen Zeitpunkt hinaus selbst bis zum 27. Tage der Schwangerschaft seine volle Funktion behält und erst in den letzten Tagen der Gravidität der De-

generation verfällt, welche bis vor Eintritt der Geburt (32. Tag der Schwangerschaft) ausnahmslos zum vollständigen Versiegen seiner Hormonausscheidung führt.

Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß beim Kaninchen, ebenso wie bei der Frau, in der echten Schwangerschaft die Funktion des gelben Körpers über das Ende der Scheinschwangerschaft hinaus erhalten bleibt. Es ist also nach der üblichen Ausdrucksweise aus dem Corpus luteum spurium ein Corpus luteum graviditatis geworden. Tatsächlich handelt es sich hierbei natürlich nicht um verschiedene Arten von Corpus luteum, sondern nur um verschiedene Zustände in Entwicklung und Funktion des gleichen. Wenn wir weiterhin die durch das Corpus luteum ausgelösten Wachstumsvorgänge an der Mucosa des sterilisierten Uterushornes und an den Milchdrüsen während der Schwangerschaft mit jenen der Scheinschwangerschaft vergleichen, so läßt sich dabei die Differenzierung zwischen Corpus luteum spurium und Corpus luteum graviditatis nicht etwa erst, wie an der Uterusmuskulatur, am 17. Tage, sondern an diesen Organen bereits am 10. Tage post coitum erkennen. Denn schon von diesem Tage ab zeigen Uterusschleimhaut und Milchdrüsen des schwangeren Kaninchens eine deutlich lebhaftere Proliferation ihrer Gewebselemente als in der entsprechenden Zeit der Scheinschwangerschaft. Und dieser intensivere Wachstumsprozeß in der Schwangerschaft findet, nicht wie am 16. Tage der Scheinschwangerschaft, einen plötzlichen Abschluß, sondern er bleibt lange darüber hinaus noch im Gange, um in weitgehender Übereinstimmung mit den Veränderungen in der Funktion der Uterusmuskulatur in der letzten Woche der Schwangerschaft allmählich in Stillstand und Rückbildung überzugehen. Auf Grund der Veränderungen an der Gebärmutter und an den Milchdrüsen in der Scheinschwangerschaft bzw. in der Gravidität können wir endlich kurz zusammenfassend sagen, daß nach einer anfänglich identischen Entwicklung das Corpus luteum graviditatis aus dem Corpus luteum spurium hervorgeht, und zwar vom 10. Tage post coitum ab eine stärkere und bedeutend längere Funktion äußert als das Corpus luteum spurium.

Nachdem bis zum 10. Tage post coitum in der Scheinschwangerschaft sowohl als auch in der Gravidität sich die Veränderungen, welche unter dem Einflusse des Gelben Körpers am Uterus und an den Milchdrüsen auftreten, vollkommen gleichartig entwickeln, muß also in der Gravidität kurze Zeit vor dem 10. Tage irgend etwas hinzukommen, das die nachfolgende Differenzierung der beiden Corpus luteum-Formen bedingt. Und in der Tat vollzieht sich in der Schwangerschaft gerade um diese Zeit ein wichtiges Ereignis, nämlich die Implantation des befruchteten Eies. Da am 8. Tage post coitum unter Bildung der Placenta die organische Verbindung des Eies mit dem mütterlichen Körper stattfindet, erscheint es naheliegend, daran zu denken, daß die Hormone des Eies, welche mit der Implantation nunmehr in den mütterlichen Kreislauf gelangen, die Ursache für die Bildung des Corpus luteum graviditatis darstellen. Diese Anschauung bedurfte allerdings erst der experimentellen Überprüfung. Diese habe ich durchgeführt und von ihr soll nunmehr die Rede sein.

Der Unterschied zwischen den Funktionen des Corpus luteum spurium und des Corpus luteum graviditatis zeigt sich, wie wir sahen, beim Kaninchen am deutlichsten am 17. Tage post copulationem. Während am 17. Tage der Scheinschwangerschaft die Uterusmuskulatur stets eine positive Hypophysenextraktreaktion gibt und damit die vollständige Degeneration des Corpus luteum spurium anzeigt, spricht am 17. Tage der Schwangerschaft der Uterus niemals auf Pituitrin an, was die volle Funktion des Corpus luteum graviditatis an diesem Tage beweist. Sollten nun tatsächlich die Hormone des Eies die Heranbildung des Corpus luteum graviditatis verursachen, dann müßte die Exstirpation der bereits implantierten Eier die Rückumwandlung des Corpus luteum graviditatis in das Corpus luteum spurium zur Folge haben, d. h. es müßte die Uterusmuskulatur so behandelte gravidere Kaninchen schon am 17. Tage post coitum, also wie nach der Scheinschwangerschaft, eine positive Hypophysenextraktreaktion

geben. Diesem Gedankengange entsprechend sind wir experimentell vorgegangen:

Die an einem ausgewachsenen Kaninchen durch Tubensterilisation künstlich geschaffene, einseitige Schwangerschaft bietet die Möglichkeit, unter Schonung der Ovarien und des sterilisierten Hornes das tragende Horn zu exstirpieren und damit zu jedem willkürlich gewählten Zeitpunkte der Schwangerschaft den Einfluß der Eier auf die Corpora lutea auszuschalten. Wie sich diese Wegnahme der Eier auf die Corpora lutea auswirkt, kann nachfolgend an der Pituitrinempfindlichkeit des zurückgebliebenen sterilen Uterushornes, dem empfindlichsten Indicator für die Funktion des gelben Körpers, ermittelt werden.

Zu diesem Zwecke verwenden wir ein einhörig schwangeres Kaninchen, welchem am 10. Tage der Gravidität das tragende Horn exstirpiert wird, also zu einem Zeitpunkte, wo erwiesenermaßen im Ovarium bereits das Corpus luteum graviditatis angelegt ist. Eine Woche nach dieser Operation, d. i. am 17. Tage post coitum, wird das Tier getötet und diesem das sterile Uterushorn zwecks Untersuchung seiner Pituitrinempfindlichkeit entnommen. Liegt nun tatsächlich im Ei das Agens, welches das Corpus luteum graviditatis bildet und dieses bis gegen Ende der Schwangerschaft in Funktion erhält, dann können wir nach diesem experimentellen Vorgehen am 17. Tage keine Corpus luteum-Wirkung mehr auf den Uterus erwarten. Daß dies in der Tat der Fall ist, beweist eine stark positive Hypophysenextraktreaktion an der Uterusmuskulatur. Wir haben also durch die Exstirpation des tragenden Hornes aus dem Corpus luteum graviditatis wieder ein Corpus luteum spurium gemacht, dessen autonome Funktion nur bis einschließlich 16. Tag post coitum anhält. Aus diesem Grunde muß der Kontrollversuch, der nach gleicher Versuchsanordnung aber schon 6 Tage post operationem, also am 16. Tage post coitum anzustellen ist, stets ein Ausbleiben der Hypophysenextraktreaktion ergeben. Die Richtigkeit dieser Überlegung wird durch das Versuchsergebnis vom 16. Tage voll bestätigt. Damit ist der sichere Nachweis erbracht, daß die Hormone des Eies, und zwar wohl jene der Placenta, die Entwicklung und Erhaltung des Corpus luteum graviditatis bis gegen Ende der Schwangerschaft bedingen.

Diese damit erwiesene Abhängigkeit des Corpus luteum graviditatis von den Hormonen des implantierten Eies gibt uns endlich die erwünschte Aufklärung über die biologischen Vorgänge, welche an der Frau das erste klinische Symptom beginnender Schwangerschaft, nämlich das Ausbleiben der Menstruation, i. e. Fortdauer der Corpus luteum-Funktion verursachen. Es muß also auch beim Menschen die Implan-

tation des befruchteten Eies rechtzeitig vor dem Ende der Funktionsdauer des Corpus luteum spurium erfolgen, damit aus diesem ein Corpus luteum graviditatis werden und so die junge Schwangerschaft einen durch die Amenorrhöe begünstigten Anfang nehmen kann. Nachdem aber die Uterusmuskulatur bereits 1–2 Tage vor dem Eintritt der Menstruation wieder eine positive Pituitrinreaktion gibt und damit den Verfall des Corpus luteum spurium anzeigt, ist bei vierwöchentlichem mensuellen Zyklus die Implantation des befruchteten Eies spätestens am 26.–27. Tage desselben eine *conditio sine qua non* für die Bildung eines Corpus luteum graviditatis. Wenn wir weiterhin bedenken, daß als Minimum der Gesamtwanderzeit des befruchteten menschlichen Eies von der Ovulation bis zur Implantation 10 Tage angenommen werden, so müssen bei Frauen mit vierwöchentlichem Zyklus Ovulations- und Imprägnationstermin spätestens auf den 14.–16. Tag zusammenfallen, damit noch rechtzeitig die Implantation stattfindet und so durch die Bildung des Corpus luteum graviditatis die Menstruation verhindert und der Fortgang der keimenden Schwangerschaft gesichert wird. Diese wichtigen Tatsachen allein geben uns, selbst wenn wir heute über die Lebensdauer der unbefruchteten Keimzellen in den oberen weiblichen Genitalwegen gar nichts wüßten, an sich eine völlig ausreichende Erklärung für die physiologische Sterilität in den letzten 10 Tagen des mensuellen Zyklus. Ist das Corpus luteum graviditatis aber einmal gebildet, so sehen wir auch am menschlichen Organismus alle die Reaktionen an Gebärmutter, Milchdrüsen und Ovarien während der Schwangerschaft in verstärktem Maße auftreten, wie diese in charakteristischer Weise bereits unter dem Einflusse des Corpus luteum menstruationis während der zweiten Hälfte des mensuellen Zyklus an den genannten Organen sichtbar werden.

Literatur: FEE u. PARKES, J. of Physiol. 67 (1929). — ANCEL et BOUIN, C. r. Soc. Biol. Paris 66 u. 67 (1909) — C. r. Assoc. de Anat. 13. Réunion (1911) — J. Physiol. et Path. gén. 13 (1911) — C. r. Soc. Biol. Paris 72 (1912). — HAMMOND and MARSHALL, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 87 (1914). — HAMMOND, Reproduction in the rabbit. Edinburgh: Oliver and Boyd 1925. — HILL and O'DONOGHUE, Quart. J. microsc. Sci. 59 (1913). — SOBOTTA, Erg. Anat. 8 (1897). — ZONDEK u. ASCHHEIM, Z. Geburtsh. 90 (1926) — Dtsch. med. Wschr. 1926, Nr 8 — Klin. Wschr. 1927, Nr 6 u. 28. — HITSCHMANN u. ADLER, Mschr. Geburtsh. 27 (1908) — Arch. Gynäk. 27 (1908). — SCHROEDER, Arch. Gynäk. 101 (1914); 104 (1915) — Der mensuelle Genitalzyklus des Weibes. In Veit-Stoekels Handbuch 1928. — ROSENBERG, Frankf. Z. Path. 27 (1922). — POLANO, Arch. Gynäk. 120 (1923). — MEYER u. RUGE, Zbl. Gynäk. 1913, Nr 2. — RUGE II, Arch. Gynäk. 100 (1913); 109 (1918). — KNAUS, Arch. f. exper. Path. 124 (1927); 134 (1928) — Münch. med. Wschr. 1929, Nr 10 u. 28 — Zbl. Gynäk. 1929, Nr 35 — Arch. Gynäk. 138 (1929); 140 (1930); im Druck (1930).

ORIGINALIEN.

ZUR METHODIK DER SCHWANGERSCHAFTSREAKTION AUS DEM HARN DURCH NACHWEIS DES HYPOPHYSENVORDERLAPPENHORMONS.

1. Fällungsschnellreaktion. — 2. Entgiftung des Harns.
Verbesserung der Schwangerschaftsreaktion.

Von

Prof. Dr. BERNHARD ZONDEK.

Aus der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Spandau (Prof. Dr. B. ZONDEK).

Die Grundlage der hormonalen Schwangerschaftsreaktion aus dem Harn ist das Testobjekt zum Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons. Mittels des Implantationsversuches konnte ich (1925/1926) zeigen (Z. Geburtsh. 90, 378 (1926)), daß im Hypophysenvorderlappen beiderlei Geschlechts Stoffe produziert werden, die am Ovarium der infantilen Maus spezifische Reaktionen auslösen (HVR. I–III). Diese Reaktionen benutzte ich in Gemeinschaft mit ASCHHEIM als Test-

objekt für das Hypophysenvorderlappenhormon (Klin. Wschr. 1927, Nr 6). Ohne dieses Testobjekt wäre die Schwangerschaftsreaktion nicht möglich gewesen, denn nach Einspritzung des Harns wird die Schwangerschaftsdiagnose am Ovar der infantilen Maus abgelesen. Ich erwähne dies, weil CORDUA (Zbl. Gynäk. 1930, Nr 4) in den Binzchen Versuchen einen Vorläufer unserer hormonalen Schwangerschaftsreaktion erblickt. BINZ hatte (Münch. med. Wschr. 1924, Nr 27) festgestellt, daß man durch Serum von Graviden eine starke Wachstumssteigerung des Uterus auslösen kann. Ähnliches sah er auch nach Injektion des Inhalts eines Parovarialkystoms und einmal auch mit dem Serum einer Myomkranken. Auch durch Serum Nichtgravidier konnte eine gewisse Wachstumssteigerung erzielt werden, die sich aber besonders in der Längsrichtung auswirkte, während beim Serum von Graviden die Dickenzunahme überwog, so daß der Uterus eine gedrungene Gestalt annimmt. Die Beobachtung, die BINZ mit dem Serum Schwangerer gemacht hatte, ist zweifellos richtig, nur darf sie nicht für die Schwangerschaftsdiagnostik