

Medizinische Klinik

Wochenschrift für praktische Ärzte

Geleitet von

Geh. San.-Rat Professor Dr. Kurt Brandenburg, Berlin und Professor Dr. Alfred Decastello, Wien
Verlag von Urban & Schwarzenberg, Wien IX, Frankgasse 4

Nr. 50

Wien und Prag, 14. Dezember 1934

30. Jahrgang

Klinische Vorträge

Nachdruck aller Beiträge verboten

Aus der Frauenklinik der Deutschen Universität in Prag
(Vorstand: Prof. Dr. Hermann Knaus)

Über die Ursachen der Geburtsauslösung*)

Von Prof. Dr. Hermann Knaus.

Im Jahre 1891 schrieb der englische Physiologe Michael Foster in seinem Lehrbuch der Physiologie über die Ursache des Geburtseintritts folgende sinnvolle Bemerkung: „Wir befinden uns im Dunkeln, wenn wir uns fragen, warum der Uterus nach Monaten wirkungsloser Kontraktionen plötzlich in eine mächtige und erfolgreiche Tätigkeit gerät und in manchmal nur wenigen Stunden, oder selbst in noch kürzerer Zeit, die Last ausstößt, die er solange mit erstaunlicher Duldsamkeit getragen hat. Keine der verschiedenen Hypothesen, die zur Erklärung dieser Erscheinung vorgebracht wurden, kann als befriedigend bezeichnet werden.“ Es ist am heutigen Tage nicht meine Aufgabe, Ihnen diese vielen, seit dem Altertum aufgestellten Hypothesen in chronologischer Folge einzeln auseinanderzusetzen, sondern ich will meine Ausführungen dort beginnen, wo ich selbst durch Glück und Zufall auf dieses interessante Arbeitsfeld gelenkt wurde.

Die Engländer Dixon und Marshall haben im Jahre 1924 die Ansicht ausgesprochen, daß der Eintritt der Geburt vom Wiedererwachen der normalen Ovarialfunktion am Ende der Schwangerschaft abhängt, die zu einer solchen Steigerung der Sekretion des Hypophysenhinterlappens führe, daß dadurch der kontraktionsbereite, hochschwangere Uterus in kräftige und erfolgreiche Wehentätigkeit gerate. Und zwar stellten die Autoren auf experimentellem Wege fest, daß bei Hunden nach intravenöser Injektion von Ovarienextrakt, das von Corpus-luteum-freien Organen gewonnen worden war, das Hypophysenhinterlappensekret im Liquor ganz beträchtlich zunahm, während Organauszüge von Eierstöcken, die Corpora lutea von einerlei welchem Stadium der Entwicklung enthielten, die Sekretion des Hirnanhangs zu steigern nicht imstande waren. Daraus schlossen sie, daß mit dem Schwinden des Corpus luteum gegen Ende der Gravidität von seiten des Ovarium eine intensive Stimulation auf den Hinterlappen der Hypophyse einsetze, die mit ihrer Mehrproduktion an uteruserregender Substanz die Geburt in Gang bringe. Dixon und Marshall räumten selbst ein, daß dieser sog. ovario-hypophysäre Mechanismus nur einer der Faktoren sein dürfte, die bei der Auslösung der Geburt eine maßgebende Rolle spielen.

Im Herbst 1924, also annähernd um dieselbe Zeit, war ich im Pharmakologischen Institut der Universität London unter Prof. Clarks Führung damit beschäftigt, die Fortleitung der Kontraktionswelle im isolierten Rattenuterus, ihre Beziehung zum östrischen Zyklus und zur Schwangerschaft sowie ihre Beeinflussbarkeit durch verschiedene Stoffe zu studieren. Die hierzu angewandte Methode bestand darin, daß der horizontal auf eine Korkplatte aufgelegte Uterus mittels Stecknadeln mechanisch in drei gleiche Abschnitte geteilt wurde, wovon jeder durch einen feinen Seidenfaden mit je einem zarten Strohhebel in Verbindung gebracht wurde. Auf diese Weise war es möglich, gleichzeitig die Bewegungen von drei Partien des Muskelschlauches zu beobachten, die miteinander in organischem Zusammenhang standen. Die Registrierung der Bewegungen wurde auf optischem Wege durchgeführt. Diese experimentellen Untersuchungen erschlossen folgende Tatsachen. Während zur Zeit des Diöstrus die Fort-

pflanzung der Kontraktionswelle von Abschnitt zu Abschnitt des Organes eine langsame ist und nur innerhalb des ovariellen Anteiles des Muskelrohres vor sich geht, der vaginale Abschnitt des Uterus ist in selbständigem, langsamerem Rhythmus seine Zusammenziehungen ausführt, kontrahieren sich alle Abschnitte des Muskels während der Brunst und in der Schwangerschaft in absolut gleichförmigem Rhythmus nahezu im selben Augenblick. Wird nun zu einem solchen Präparat von diöstrischer Natur eine entsprechende Dosis von Hypophysenextrakt hinzugesetzt, so gewinnt dieser Uterus die mechanische Leistungsfähigkeit und Eigenart der Bewegungen, wie sie für die Zeit der Brunst und Schwangerschaft charakteristisch sind. Es hat also den Anschein, als ob die Änderungen im physiologischen Verhalten der Gebärmuttermuskulatur während der verschiedenen Phasen des östrischen Zyklus und der Schwangerschaft durch das Hypophysensekret gesteuert würden. Diese Beobachtungen deckten sich insofern mit denen von Dixon und Marshall, als sie nennenswerte Schwankungen der Hypophysensekretion im Verlauf der erwähnten Perioden möglich erscheinen ließen. Es war somit bestechend, anzunehmen, daß tatsächlich während der Schwangerschaft eine Steigerung der sekretorischen Tätigkeit der Hypophyse stattfindet, die schließlich am Ende der Gravidität ein solches Ausmaß erreicht, daß dadurch die Geburtswehen ausgelöst werden.

Die Annahme dieser Möglichkeit brachte mich zu folgender Überlegung. Sollte der eben entwickelte Gedankengang wirklich dem Ablauf der natürlichen Ereignisse entsprechen, so müßte das Einbringen von adäquaten Mengen von Hypophysenextrakt in den Organismus zu irgendeinem Zeitpunkt der Schwangerschaft zum Ausstoßen der Frucht führen. Dieser Weg schien um so mehr gangbar, als ich gefunden hatte, daß die Hypophysenextraktreaktion am Uterus in situ mindestens 1 Stunde anhält, somit bei stündlicher intravenöser Verabfolgung von gleichen Dosen dieses Hormons eine ziemlich gleichförmige Aktion am Uterus während einer willkürlich gewählten Zeitperiode erhalten werden kann. Für diese Untersuchungen, die ich in Prof. Marshall's Institut in Cambridge ausgeführt habe, wurden Kaninchen als Experimentaltiere verwendet, und zwar aus folgenden Gründen. Einmal kann der Beginn der Gravidität auf die Stunde genau bestimmt werden, da sich die erfolgreiche Kopulation der Kaninchen vor den Augen des Beobachters abspielt, andererseits ist die Tragzeit dieser Tiere innerhalb einer Rasse von ziemlich gleichförmiger Dauer, nämlich 32 Tage.

Der Arbeitsplan war derartig festgelegt, daß mit Tieren am 32. Tag der Schwangerschaft begonnen, dann Tag für Tag zurückerarbeitet, bis schließlich an Kaninchen experimentiert wurde, die im Beginn der Schwangerschaft standen. Durch stündliche Verabreichung einer bestimmten Menge von Hypophysenextrakt wurde erreicht, daß sich das Tier während einer Zeitdauer von 10 Stunden unter einem mehr oder weniger gleichförmigen Einfluß dieses Hormons befand. Die Untersuchungen wurden mit minimalen Dosen von Pituitrin begonnen und in der Absicht weitergeführt, mit steigenden Dosen zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft die Ausstoßung der Früchte zu erzwingen. Die damit gewonnenen Beobachtungen ließen sich in drei zeitlich verschiedene Gruppen ordnen.

1. Gruppe: Am 32., 31., 30. und 29. Tage der Schwangerschaft war es stets möglich, durch Verabreichung von Pituitrin die Austreibung der Föten zu erwirken. Die eben noch wirksamen Dosen von Pituitrin entsprachen für den 32. und 31. Tag der

*) Antrittsvorlesung, gehalten am 5. November 1934.

Schwangerschaft 0,0076 mg frischer Hinterlappensubstanz, für den 30. Tag 0,3 mg und für den 29. Tag 0,6 mg pro Kilo Kaninchen. Es erfüllten also die gewonnenen Versuchsergebnisse die gehegten Erwartungen, d. h. es konnte vom 32. Tag zurück zum 29. Tag der Schwangerschaft mit steigenden Dosen von Pituitrin die Geburt künstlich eingeleitet werden.

2. Gruppe: In der Zeit vom 28. Tag zurück zum 18. Tag der Schwangerschaft war es nicht nur mit den angegebenen, sondern sogar mit ganz unphysiologisch hohen Dosen niemals möglich, die unmittelbare Entleerung des Uterus herbeizuführen, wohl aber mit Dosen entsprechend 2 mg frischer Drüse in den folgenden Tagen den Abortus. Als Ursache des Abortus wurden Blutungen zwischen Plazenta und Uteruswand festgestellt, wobei sich folgende wichtige Tatsache ergab. Während am 18. Tage der Schwangerschaft die Blutaustritte, die als unmittelbare Folge der Pituitrinreaktion am Uterusmuskel zustande gekommen waren, nur mit dem Mikroskop entdeckt werden konnten, nahmen diese mit jedem Tag der Schwangerschaft derart an Intensität zu, daß man am 28. Tage der Tragzeit als unmittelbares Versuchsergebnis ein Bild schwerster Zerstörung vor sich hatte.

3. Gruppe: In den ersten 17 Tagen der Schwangerschaft waren alle Versuche, die Schwangerschaft zu unterbrechen, völlig ergebnislos, d. h. alle Tiere brachten trotz der an ihnen vorgenommenen Behandlung am normalen Ende der Gestationsperiode einen normalen Wurf zur Welt.

Nach diesen Beobachtungen war es unmöglich, weiterhin anzunehmen, daß der Eintritt der Geburt ausschließlich von der Menge des im mütterlichen Organismus kreisenden Hypophysensekretes abhängt. Denn wäre dies der Fall, so hätten alle Versuche mit der Entleerung des Uterus am Tage des Versuches enden müssen. Dagegen waren bei gleichbleibenden Dosen von Pituitrin die unmittelbaren Versuchsergebnisse vom 18. Tage der Schwangerschaft an mit jedem folgenden Tage in der Stärke des Ausfalles so verschieden, daß diese Erscheinung nur mit einer zunehmenden Änderung des Erfolgsorganes, also der Uterusmuskulatur selbst, erklärt werden konnte. Diese Änderung schien darin zu bestehen, daß der Uterusmuskel mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft Tag für Tag an Kontraktionsfähigkeit gewinne, die am Ende der Gravidität eine derartige Ausbildung erreicht, daß die daraus resultierenden Spontankontraktionen zur Entleerung des Hohlorgans führen.

So überzeugt ich von der Richtigkeit der geschilderten Auslegung dieser Untersuchungsergebnisse war, so war ich mir doch bewußt, daß die Kritik der modernen Muskelphysiologie für den endgültigen Beweis der aufgestellten Behauptungen eine Methode verlangen wird, mittels der auf graphischem Wege diese physiologische Zustandsänderung der Uterusmuskulatur während der Schwangerschaft gezeigt werden könne. Eine zufällige Beobachtung wies nun auch den Weg zur Lösung dieser Frage. Gelegentlich der letzt angeführten Studie war ich zwecks autoptischer Feststellung der unmittelbaren Hypophysenextraktreaktion am schwangeren Uterus genötigt, eine Anzahl gravidierender Kaninchen zu töten. Zwei von diesen Tieren, beide nahe dem Ende der Tragzeit, waren nur in einem Horn schwanger, während das zweite leere Horn die Wachstumsveränderungen zeigte, wie sie jedem Gynäkologen am menschlichen Uterus bei extrauteriner Gravidität bekannt sind. Neben der deutlichen Vergrößerung des sterilen Horns aber war seine enorme Verkürzung im Zustand der Kontraktion auffallend. Es hatte damit den Anschein, daß dieses sterile Horn unter dem Einfluß der Schwangerschaft im zweiten Horn mit der anatomischen Veränderung auch das physiologische Verhalten angenommen hatte, das für diese Zeit als charakteristisch gefunden worden war. Ein solches leeres Uterushorn, dennoch ausgezeichnet mit allen Merkmalen der Schwangerschaft, versprach nun, für ein methodisch-exaktes Studium mit graphischer Registrierung der wechselnden physiologischen Verhältnisse der Gebärmuttermuskulatur während der Schwangerschaft geeignet zu sein. Auf Grund dieser Erwägungen wurde der Plan gefaßt, eine systematische physiologische Untersuchung nach Magnus-Kehrer an sterilen Uterushörnern von gravidierenden Kaninchen anzustellen, bei denen die Sterilität des einen Hornes durch eine vorangehende operative Tubenunterbindung künstlich erzielt werden sollte.

Aus den so gewonnenen Kurven, die ich Ihnen nun projiziere und die ausschließlich der spontanen Kontraktionstätigkeit des Uterus entsprechen, erkennen wir, daß sich die Gebärmutter bereits am 2. Tage post coitum durch die keimende Gravidität

beeinflusst zeigt. Dieser Einfluß macht sich in einer allmählichen Abnahme der autonomen Bewegungsfähigkeit und des Tonus des Organes geltend, was am 4. Tage der Schwangerschaft noch deutlicher hervortritt und bis etwa um den 8. Tag vorherrschend bleibt. So sehen Sie, wie zu Beginn der Schwangerschaft der schlaffe und energielose Uterus nur schwache Bewegungen ausführt. Mit dem 10. Tage der Schwangerschaft jedoch fängt eine Steigerung der Muskelaktivität an, die bereits am 14. Tage der Gravidität ein Ausmaß erreicht, wie es annähernd dem Bewegungstypus eines nichtschwangeren Hornes entspricht. Dabei kommt es zum Wiederanstieg des Tonus, zur Zunahme der Kontraktibilität, sichtbar im Höherwerden der Kurven, und zur Steigerung der Bewegungsfähigkeit. Mit dem 18. Tage der Schwangerschaft aber setzen regelmäßig aufeinanderfolgende Zusammenziehungen des Muskels ein, die bereits an einen gewissen Wehentypus von geringer Dauer erinnern. Während die Kontraktionen des Uterus am 18. Tage der Schwangerschaft durch ihren einfachen Bewegungsablauf auffallen, beobachten wir in den folgenden Tagen, wie sich die immer höher und stürmischer werdenden Bewegungen in Gruppen ordnen und so allmählich ausgesprochenen Wehencharakter gewinnen, bis diese am 29. Tage ihre maximale Höhe erlangen. An diesem Tage kontrahiert sich der Muskel von 22 cm im Zustande der Erschlaffung auf 7 cm im Zustande der Kontraktion und hat damit den Höchstpunkt seiner Kontraktionsfähigkeit erreicht, d. h. er verkürzt sich nun um mehr als zwei Drittel seiner Länge.

Mit dem 30. Tage der Schwangerschaft tritt aber noch etwas Besonderes hinzu: Während bis dahin der Tonus der Muskulatur allmählich anstieg, setzt am 30. Tage eine intensive Tonussteigerung ein. Von nun an fällt das Horn auch in der Ruhe nicht mehr in einen Zustand wirklicher Erschlaffung zurück, sondern der Uterus wird mit jedem Tage kürzer, die Kontraktionen täglich niedriger und es hat den Anschein, als ob das Organ in eine Kontraktur verfallt. Und mit dieser akuten Zunahme an Tonus kommt es zur Geburt. Unmittelbar nach der Geburt gerät der Uterus vorübergehend in einen Zustand tetanischer Kontraktion (wie die Gebärmutter einer frischentbundenen Frau), die sich beim Kaninchen schon in der ersten Stunde post partum wieder allmählich zu lösen beginnt. Dieser Erschlaffungsprozeß des Muskels kommt darin zum Ausdruck, daß das in Suspension hängende Organ von Stunde zu Stunde länger wird und unter Beibehaltung seiner Kontraktionsfähigkeit wieder höhere Kurven liefert. Nach etwa 12 Stunden post partum ist der für die Geburt charakteristische hohe Tonus der Uterusmuskulatur gänzlich geschwunden und damit machen sich auch schon in der Funktion des Muskels die Folgen der rapid fortschreitenden fettigen Degeneration der Muskelzellen geltend. Wenn Sie nun die weiteren Kurven verfolgen, die an den einzelnen Tagen des Puerperiums gewonnen wurden, so können Sie daraus ersehen, wie rasch der puerperale Uterus seine in der Schwangerschaft erworbenen funktionellen Eigenschaften wieder verliert, bis er am 6. Tage post partum als bleiches, atrophisches Organ kaum mehr imstande ist, sich überhaupt zusammenzuziehen.

Wenn wir uns an Hand der schematischen Darstellung der Gewichtsveränderungen, der Kontraktilitäts- und Tonusschwankungen des Uterus in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett die geschilderten Ereignisse nochmals vor Augen halten, so können wir mit Deutlichkeit wahrnehmen, wie der in der 2. Hälfte der Gravidität allmählich wachsende und damit an Kontraktilitätsgröße und -frequenz sowie an Tonus zunehmende Uterus vom 30. Tage ab in markantem Aufstiege einer Kontraktur zustrebt, die mit der Geburt zeitlich zusammenfällt. Obgleich wir auf Grund dieser Tatsachen den jähen Tonusanstieg der außerordentlich kontraktionsfähigen Gebärmuttermuskulatur am Ende der Schwangerschaft als Ursache des Geburtseintrittes nicht mehr leugnen können, so bleibt vorderhand noch immer die Frage offen: „Was zwingt die Uterusmuskulatur zu dieser, die Geburt herbeiführenden Kontraktur?“ Die Antwort auf diese Frage dürften wir zu finden imstande sein, wenn ich Ihnen von folgenden Versuchsergebnissen berichte. Gelegentlich der Prüfung der Hypophysenextraktwirkung auf die überlebend erhaltenen Uteri wurde die Beobachtung gemacht, daß die sterilisierten Hörner von gravidierenden Kaninchen aus der Zeit vom Beginn bis zum 18. Tage der Tragzeit auf Pituitrin in keiner Weise ansprachen. Damit war so weit Klarheit geschaffen, daß die Ursache, warum in dieser Periode der Gravidität jeder Versuch der Schwangerschaftsunterbrechung vergebens war, nicht allein im mangelnden Kontraktionsvermögen der Uterusmuskulatur, sondern in erster Linie darin

gelegen war, daß in dieser Zeit der Uterusmuskel selbst durch abnorm hohe Dosen von Hypophysenextrakt auch nicht in Spuren erregt zu werden vermag. Diese Erscheinung ist jedenfalls sehr bemerkenswert, da man bisher geglaubt hat, daß durch Hypophysenextrakt jeder Uterus prompt und kräftig stimuliert werden könnte.

Erst mit dem 18. Tage der Tragzeit kehrt die Ansprechbarkeit der Uterusmuskulatur für Hypophysenextrakt meist wieder zurück, und zwar in einer ganz schrittweise zögernden Art, wie Sie diese in den Kurven, die ich Ihnen jetzt demonstrieren will, selbst zu verfolgen Gelegenheit haben werden. Die nächste Kurve zeigt Ihnen die Pituitrinreaktion eines überlebenden Kaninchenuterus am 18. Tage der Schwangerschaft, die deshalb auffällt, weil die Reaktion ungewöhnlich lange auf sich warten läßt. Während unter normalen Verhältnissen der isolierte Uterus auf Hypophysenextrakt unmittelbar anspricht, vergehen hier Minuten, ehe sich die ersten Zeichen des Hormoneinflusses geltend machen. Aus dieser Kurve ist aber nicht nur die Verzögerung im Eintritt der Pituitrinreaktion ablesbar, sondern sie veranschaulicht auch, daß das Hypophysenhinterlappenextrakt an diesem Tage vorwiegend die Bewegungsfrequenz und weniger den Tonus der Gebärmuttermuskulatur zu steigern vermag: die durch Pituitrin vermehrten Kontraktionen weisen nur auf einen Zustand der Gebärmutter hin, der keine Tendenz zu normaler Erschlaffung und Ruhigstellung des Organes nach den einzelnen Bewegungen anzeigt, sie überragen aber nirgends das Niveau der Spontankontraktionen, was einen wesentlichen Unterschied von der Pituitrinreaktion am nichtschwangeren Uterus darstellt. Diese Anzeichen unterdrückter Ansprechbarkeit für Hypophysenhinterlappenextrakt bleiben trotz der täglich zunehmenden Funktionssteigerung der Uterusmuskulatur auch in den folgenden Tagen der Schwangerschaft bestehen. Die physiologischen Schwankungen in dieser Hinsicht gehen jedoch so weit, daß selbst zu dieser Zeit fortgeschrittener Schwangerschaft eine vollständige Unerregbarkeit der Uterusmuskulatur für Pituitrin bestehen kann. So sehen wir aus den folgenden Kurven, daß der Uterus auch am 22. und selbst am 27. Tage der Schwangerschaft eine absolute Reaktionslosigkeit gegenüber Pituitrin aufweisen kann. 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, die nunmehr eine Beschleunigung in der Rückkehr zu normaler Hypophysenextraktansprechbarkeit erwarten läßt. Und am 31. Tage der Schwangerschaft finden wir die Richtigkeit dieser Annahme bestätigt, indem hier nur mehr Sekunden an Wartezeit vergehen, bis der Uterus mit einer markanten Leistungssteigerung antwortet. Wie anders aber noch ist die Reaktion im Zeitpunkt der Geburt. Hier setzt sich die Einwirkung des Hypophysenextraktes unmittelbar nach seiner Verabfolgung durch und ruft an der Uterusmuskulatur momentan eine Kontraktionstätigkeit hervor, die diesen Organismus zum idealen Wehenmittel stempelt. Der Verlauf dieser Kurve fördert jedenfalls die Vorstellung, daß die nun funktionell vollreife Uterusmuskulatur der Stimulation von seiten der Hypophyse hemmungslos und arbeitsfreudig Folge leistet. Dieser Zustand hält auch noch über die Geburt hinweg an, und zwar so lange, bis der früher erwähnte Verfall der Muskelzellen post partum auf die Funktion der Uterusmuskulatur seinen bestimmenden Einfluß geltend macht. Und in dem Maße, mit dem die Degeneration fortschreitet, verliert der Muskel wieder die Fähigkeit, auf Hypophysenextrakt hin Kurven zu schreiben, wie wir sie für die gebärende Uterusmuskulatur als charakteristisch kennen gelernt haben.

Wenn wir nun über das bisher Gesagte Rückschau halten, so können wir sagen: der Eintritt der Geburt hängt nicht allein von der Menge des im Organismus kreisenden Hypophysenhinterlappensekretes ab, denn wir sind nicht imstande, mittels dieses Extraktes zu allen Zeitpunkten der Schwangerschaft die Geburt einzuleiten. Wir haben weiter gesehen, daß die Uterusmuskulatur im Laufe der Schwangerschaft beträchtlich an Kontraktibilität, Bewegungsfähigkeit und Tonus gewinnt. Dieser erst allmähliche Anstieg des Tonus erfährt in den letzten Tagen der Schwangerschaft eine akute Steigerung, die schließlich die Geburt bedingt. Gleichzeitig haben wir die Beobachtung gemacht, daß der anfangs gegenüber Hypophysenextrakt vollkommen refraktär eingestellte Uterus kurz vor der Geburt die Fähigkeit wiedererlangt, auf dieses Hormon in der uns bekannten Weise anzusprechen. Es sieht demnach aus, als ob ein Antagonist des Hypophysenhinter-

lappens hier mit im Spiele wäre, der für die Auslösung der Geburt die entscheidende Rolle innehat.

Daraus ergibt sich die Frage: Welches Organ hat im schwangeren Organismus des Kaninchens die Aufgabe, dem Hypophysenhinterlappensekret die Wirksamkeit an der Uterusmuskulatur innerhalb der ersten 17 Schwangerschaftstage zu verwehren, dann diesem entgegenzuarbeiten, bis sich im Zeitpunkte der Geburt der ungehemmte Einfluß des Hirnanhangs auf die Gebärmutter durchgesetzt hat? Für die Lösung dieser Frage kommen wohl nur zwei Möglichkeiten in Betracht, und das sind: das Corpus luteum und das wachsende Ei selbst. Um die Stellung jedes einzelnen der beiden Körper gegenüber der Uterusmuskulatur bestimmen zu können, wäre es notwendig, auf eine einwandfrei physiologische Weise im Organismus des Experimentaltieres Bedingungen zu schaffen, die getrennt voneinander die erwünschte hormonale Einwirkung des Eies oder des Corpus luteum auf die Gebärmutter für längere Zeit garantieren. Damit könnte man ein Präparat gewinnen, aus dessen funktionellem Verhalten gegenüber Hypophysenextrakt die Entscheidung in der aufgeworfenen Frage zu erlangen wäre. Glücklicherweise ist gerade das Kaninchen eines der wenigen unter den Tieren, das allen Anforderungen dieser experimentellen Untersuchung gerecht wird.

Van Beneden und Heape haben als erste festgestellt, daß das Fortpflanzungsleben des Kaninchens im Gegensatz zur überwiegenden Mehrzahl der Säuger keinem periodisch ablaufenden ovariellen Zyklus unterliegt, also hier keine spontane Ovulation stattfindet, sondern daß diese nur als Folge eines starken sexuellen Reizes, wie ihn z. B. die Kopulation darstellt, zustande kommt. Ancel und Bouin bestätigten diese Tatsache unter Beibringung einer weiteren wichtigen Beobachtung, und zwar, daß nach Unterbleiben einer Befruchtung der etwa 10 Stunden post coitum aus den Ovarien austretenden Eizellen eine sogenannte Pseudoschwangerschaft zur Entwicklung kommt. Diese Pseudoschwangerschaft des Kaninchens zeichnet sich dadurch aus, daß sie Veränderungen am weiblichen Organismus hervorruft, die in ihrem Charakter jenen der wirklichen Gravidität außerordentlich ähnlich sind. Als Ursache der gesteigerten Blutfülle des Uterus, der dezidualen Wucherung der Mucosa uteri, sowie des beträchtlichen Wachstums der Milchdrüsen bis zur Milchsekretion kann in diesem Falle aber nicht der keimende Fötus angesehen werden, da die Eizelle unbefruchtet nach wenigen Stunden degeneriert, sondern das Corpus luteum allein, das sich an der Stelle jedes gesprungenen Follikels im Ovarium entwickelt. Diese Entwicklung der Corpora lutea in der Pseudoschwangerschaft des Kaninchens dauert regelmäßig 16 Tage, wonach ein rascher Verfall dieser Drüsen einsetzt, die ein völliges Schwinden der Schwangerschaftsveränderungen an den Geschlechtsorganen und Milchdrüsen nach sich zieht. Dabei scheint sich das Tier selbst wie vor bzw. in der Geburt zu fühlen, da es alle üblichen Vorbereitungen wie zum normalen Wurf besorgt, d. h. ein Heunest trägt und dieses mit Wolle auslegt, die es sich vom eigenen Brust- und Bauchfell auszieht. Um diese Scheinschwangerschaft willkürlich und sicher zu erzeugen, haben Ancel und Bouin die Methode des sterilen Koitus eingeführt, die in der Verwendung von vasktomierten Rammlern besteht. Dabei kommt es bis auf die Ejakulation des Samens zu einem normal verlaufenden Deckakt ohne Schwängere, der aber genügt, die Ovulation, die Bildung der Corpora lutea und damit die Pseudoschwangerschaft auszulösen.

Danach war das scheinchwangere Kaninchen das geeignete Objekt, die Frage zu entscheiden, ob das Corpus luteum oder das Ei das in der Schwangerschaft wechselnde Verhalten der Uterusmuskulatur gegenüber dem Hypophysensekret bedingt. Mit Hilfe dieses Untersuchungsobjektes konnte ich die endgültige Feststellung machen, daß alle Uteri von jenen Kaninchen, in deren Ovarien Corpora lutea für das Auge sicher nachweisbar in Entwicklung standen, auf Pituitrin in keiner Weise ansprechen. Die folgende Kurve, am 10. Tage der Scheinschwangerschaft gewonnen, gibt von dem vollkommenen Ausbleiben jeder Wirkung des Hypophysenextraktes auf die Gebärmutter in dieser Zeit ein anschauliches Beispiel. Damit ist der Beweis erbracht, daß das Corpus luteum der bisher unbekannte Antagonist des Hypophysenhinterlappens ist. Solange also im Organismus Corpora lutea ihr wirksames Sekret ausscheiden, ist der Gebärmuttermuskulatur die Fähigkeit genommen, auf den hormonalen Reiz des Hypophysensekretes in der üblichen Weise zu reagieren. Daraus ergeben sich bereits unter physiologischen Verhältnissen eine deutliche Erschlaffung und Ruhigstellung der Uterusmuskulatur

in dieser Periode, die darin ihre Erklärung finden, daß die Gebärmutter der natürlichen Stimulation für Tonus und Bewegung, die das Hypophysenhinterlappenhormon für die gesamte glatte Muskulatur des Körpers darstellt, temporär entzogen ist.

Wenn wir nun in Kenntnis dieser Tatsachen an die Frage nach den physiologischen Vorgängen herangehen, die sich im Laufe der Schwangerschaft an der Gebärmuttermuskulatur abspielen und diese für die Geburtsarbeit vorbereiten, so werden wir, meines Erachtens, jetzt zu einer befriedigenden Lösung des alten Problems der Ursache des Geburtseintrittes kommen. Denn wir können nun mit Sicherheit behaupten, daß das refraktäre Verhalten der Uterusmuskulatur gegenüber dem Hypophysenhinterlappensekret zu Beginn der Schwangerschaft auf die dominierende Stellung des Corpus luteum zurückzuführen ist. Das allmähliche Wiederkehren der Empfindlichkeit des Uterus für den Hypophysenextrakt mit dem 18. Tage der Schwangerschaft erklärt sich nunmehr aus dem schleichend einsetzenden Nachlassen der inneren Sekretion des Corpus luteum zu diesem Zeitpunkte. Während das in der Zeit vom 18. bis zum 29. Tage der Schwangerschaft allmählich verfettende Corpus luteum seinen die Uterusmuskulatur anfänglich beherrschenden Einfluß langsam verliert, drängt sich das Ei mit seinen das Muskelwachstum fördernden Impulsen immer mehr in den Vordergrund der Ereignisse und sichert auf diese Weise der Uterusmuskulatur mit jedem Tage eine Zunahme an Kontraktilität und Tonus. Diese allmählich zunehmende Leistungssteigerung der Uterusmuskulatur während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft tritt jedoch mit dem 30. Tage der Tragzeit aus der Bahn ihrer bisher ruhig fortschreitenden Entwicklung, indem von diesem Zeitpunkte an bis zum Eintritt der Geburt ein akuter Anstieg des Muskeltonus einsetzt. Neben dieser akuten Steigerung des Muskeltonus beobachten wir weiter, wie in den letzten Tagen der Schwangerschaft der Uterus für die Einwirkung des Hypophysensekretes immer empfänglicher wird. Dieses Verhalten des Uterusmuskels hat nach dem Vorhergesagten seine natürliche Erklärung in den Befunden von Hammond und Siegmund, die auf histochemischem Wege nachgewiesen haben, daß die Corpora lutea des graviden Kaninchens erst in den allerletzten Tagen der Tragzeit Zeichen des vollständigen Verfalles erkennen lassen. Daraus erklärt es sich, daß auch deren Funktion in diesen Tagen deutlich nachläßt bzw. endet und damit jene Hemmung zum Versiegen kommt, die sich seit dem Entstehen der gelben Körper im schwangeren Kaninchen zwischen Uterusmuskulatur und Hypophysenhinterlappenhormon eingeschoben hatte.

Der Eintritt der Geburt hängt also von zwei Faktoren ab, die entsprechend dem Charakter jedes einzelnen der beiden eine verschiedene Bezeichnung verdienen. Und zwar wäre als der die Geburt allmählich vorbereitende Faktor die Uterusmuskulatur selbst mit ihrer stetigen Zunahme an Kontraktilität und Tonus anzusehen, während die Rückbildung des Corpus luteum mit ihrer Freigabe des Gebärmuttermuskels für die volle Einwirkung des Hypophysenhinterlappenhormones als letztes, geburtsauslösendes Moment in Frage kommt. Der erstgenannte Faktor, die für die Schwangerschaft spezifische Zunahme der Kontraktilität des Uterusmuskels, wird, wie wir nach klinischen Beobachtungen von Halban und eigenen experimentellen Untersuchungen wissen, durch die für die Schwangerschaft ebenso spezifische Hypertrophie der Uterusmuskulatur bedingt, die ihrerseits wieder durch das von der Plazenta in den mütterlichen Organismus ausgeschiedene Brunsthormon hervorgerufen wird. Und damit diese bis zum Ende der Schwangerschaft ständig zunehmende Hypertrophie der Uterusmuskulatur erreicht wird, steigt die Ausscheidung des Brunsthormons, wie Zondek, Hartmann, Winter u. a. festgestellt haben, von 600 Mäuseeinheiten im zweiten Monat der Schwangerschaft bis auf 170 000 Mäuseeinheiten im Liter Harn vor der Geburt. Denn nur unter dem Drucke dieser enormen, von der Plazenta ausgeschütteten Brunsthormonmengen, deren Zweck bisher nicht ganz verständlich war, kommt es zu dieser charakteristischen Schwangerschaftshypertrophie des Gebärmuttermuskels, die sich funktionell in der für die Geburtsarbeit notwendigen Steigerung seiner Kontraktilität, d. i. einer extremen Verkürzbarkeit jeder einzelnen Muskelzelle, auswirkt. Wird der Uterus z. B. in der ersten Zeit der Schwangerschaft, also noch ehe er diese extreme Kontraktionsfähigkeit erlangt hat, vor die Aufgabe gestellt, seinen Inhalt auszustoßen, so ist er zumeist dieser Aufgabe noch gar nicht gewachsen, und es kommt daher beim Kaninchen gewöhnlich zur Resorption des Fruchtsackes im

Uterus und beim Menschen so häufig zur unvollständigen Lösung und Ausstoßung des Eies, d. i. zum Abortus incompletus. Je mehr sich aber der Termin der Fehlgeburt dem normalen Ende der Schwangerschaft nähert, desto seltener wird der Abortus incompletus, weil der nun schon kontraktiler gewordene Uterusmuskel imstande ist, sich gegenüber der Plazenta energischer zu verschieben und diese samt der Frucht vollständig auszustoßen.

Was den zweiten, die Geburt auslösenden Faktor anlangt, tritt dieser so lange nicht in volle Aktion, als das Corpus luteum sein das Hypophysenhinterlappensekret paralysierendes Hormon ausscheidet. Und diese Hormonproduktion wird auch durch den Einfluß der Plazenta geregelt, indem ein von ihr stammender zweiter Stoff, das sogenannte „Vorderlappenhormon“, mit seiner luteinisierenden Eigenschaft das Corpus luteum graviditatis in Funktion erhält. Während aber die Ausscheidung des Brunsthormons durch die Plazenta mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft gewaltig zunimmt, nimmt die Vorderlappenhormonproduktion mit dem Alter der Schwangerschaft ab, was zur Folge hat, daß der Gelbe Körper in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft allmählich degeneriert und schließlich die mächtig hypertrophierte und höchst kontraktile Gebärmuttermuskulatur für die Einwirkung des Hypophysenhinterlappensekretes vollständig freigibt, was unter allen Umständen das Ende der Schwangerschaft bedeutet. Denn werden beim Kaninchen zu irgendeinem Zeitpunkt der Schwangerschaft die Corpora lutea entfernt, so gewinnt der Uterus in 24 Stunden seine normale Ansprechbarkeit für das Hypophysenhinterlappenhormon wieder zurück und entledigt sich seines Inhaltes bei nunmehr erhöhtem Tonus und gesteigerter Kontraktionstätigkeit entweder durch Resorption oder durch Ausstoßung des Eies. Diese experimentellen Untersuchungsergebnisse und die daraus abgeleiteten Schlußfolgerungen haben eine wertvolle Bestätigung ihrer Richtigkeit durch die Mitteilungen von Corner und seinen Mitarbeitern gefunden, aus denen hervorgeht, daß es diesen amerikanischen Autoren gelungen ist, durch tägliche Injektionen eines selbst hergestellten, wirksamen Corpus-luteum-Extraktes die Schwangerschaft am Kaninchen auch nach Exstirpation der Gelben Körper 17 Tage lang zu erhalten und so ohne Störung den normalen Geburtstermin zu erreichen. In jüngerer Zeit hat nun der Amerikaner Snyder einen weiteren Nachweis für die Rolle geliefert, die das Corpus luteum in der Auslösung der Geburtswehen spielt, indem er an graviden Kaninchen nach einmaliger Injektion eines Extraktes (Antuitrin S, Parke, Davis & Co.) aus menschlichem Schwangerenarn die Ovulation und damit eine neuerliche Bildung funktionstüchtiger Corpora lutea provozierte, was zur Folge hatte, daß die Geburt von stark übertragenen, zumeist abgestorbenen Früchten erst nach Beendigung der Funktionsperiode dieser jungen Corpora lutea eintrat. Bei solchen Tieren konnte auch das Tausendfache der normalen Pituitrindosis, die, wie wir gesehen haben, nach intra-venöser Injektion in den letzten Tagen der Schwangerschaft stets zur unmittelbaren Ausstoßung eines Fötus führt, keine nachweisbare Wehentätigkeit auslösen. Alle diese Tatsachen beleuchten den elektiven Einfluß des Gelben Körpers auf die Funktion der Gebärmuttermuskulatur und dessen eine Bestimmung für die Auslösung der Geburt.

Durch die hier angeführten Untersuchungsergebnisse hat die Frage nach dem Mechanismus des Geburtseintrittes zumindest bei einem Säuger, nämlich dem Kaninchen, eine nach allen Richtungen befriedigende Antwort gefunden. Denn hier kennen wir nun die zwischen Uterus, Plazenta und Corpus luteum bestehenden Beziehungen und Vorgänge, die die Geburt vorbereiten und schließlich auslösen. Wie aber überall in der lebenden Welt eine erstaunliche Mannigfaltigkeit herrscht, so auch im hormonalen Mechanismus des Geburtseintrittes bei den verschiedenen Säugern. Während nämlich die Uterusmuskulatur des Kaninchens, der Katze, der Kuh und des Menschen unter dem Einfluß des Gelbkörperhormones ihre Ansprechbarkeit für das Hypophysenhinterlappensekret verliert, reagiert hingegen, wie Sommer, Siegmund und Kammerhuber gezeigt haben, der Uterus des Meerschweinchens, der Ratte und der Maus auch in Gegenwart eines jungen funktionstüchtigen Corpus luteum auf Pituitrin stets mit einer energischen Kontraktion und Tonussteigerung. Diese Tiergruppe unterscheidet sich aber nicht nur hinsichtlich der Unbeeinflussbarkeit ihrer Uterusmuskulatur durch das Corpus-luteum-Hormon, sondern auch im Verhalten ihres Uterus gegenüber Adrenalin von den anderen Säugern: bei ihr hemmt das Adrenalin, bei jenen fördert es die Gebärmuttermuskeltätigkeit.

Und trotzdem bei dieser Tiergruppe kein Einfluß des Gelbkörperhormons auf die Uterusmuskulatur nachzuweisen ist, waren Nelson, Miklos, Hoopes u. a. durch Injektion von Corpus-luteum-Extrakt oder durch provozierte Gelbkörperneubildung nach einmaliger Injektion von Schwangerenharnextrakt (Antuitrin S, Prolan) an graviden Ratten imstande, genau wie beim Kaninchen die Schwangerschaft beträchtlich zu verlängern und so übertragene und daher meist tote Früchte zu erzielen. Daraus erhellt, daß das Corpus luteum auch hier einen die Geburtswehen unterdrückenden Einfluß auf die Uterusmuskulatur ausübt, wiewohl wir von der Natur dieser Einflußnahme noch keinerlei Kenntnis besitzen. Im Gegensatz zu diesen Erfahrungen aus der Tierwelt, wo uns der protektive Einfluß des Corpus luteum auf die Schwangerschaft einheitlich entgegentritt, stehen einzelne Beobachtungen von ungestörtem Fortgang der Schwangerschaft beim Menschen nach Exstirpation beider Ovarien in den ersten Monaten der Gravidität. Dieses bis vor kurzem noch völlig ungeklärte, eigenartig resistente Verhalten des Menschen gegenüber Entfernung seines Corpus luteum in der frühen Schwangerschaft hat nach den Mitteilungen von Erhart, Fels, Tansk u. a., daß auch die menschliche Plazenta geringe Mengen von Corpus-luteum-Hormon produziere, vielleicht Aussicht, in absehbarer Zeit erforscht zu werden. Daß das Corpus-luteum-Hormon aber auch beim Menschen bis gegen das Ende der Schwangerschaft eine wehenhemmende Wirkung auf den Uterus ausübt, beweisen nicht nur die Tatsache, daß mit der Exstirpation des Gelben Körpers die Schwangerschaft nahezu immer unterbrochen wird, son-

dern auch die neuesten therapeutischen Erfolge in der Behandlung von drohenden Fehlgeburten (habituelle Abortus) mit Corpus-luteum-Präparaten.

Wenn wir endlich alle die Faktoren überblicken, die bei den verschiedenen Säugern und dem Menschen den Eintritt der Geburt bedingen, so können wir feststellen, daß der eine, die Geburt vorbereitende Faktor, d. i. die durch das Brunsthormon der Plazenta verursachte Hypertrophie der Gebärmuttermuskulatur überall vertreten ist; die nur dadurch erreichbare maximale Steigerung der Kontraktilität des Uterusmuskels gewährleistet am Ende der Schwangerschaft eine erfolgreiche Geburtsarbeit. Zudem haben Bourne, Burn und Reynolds einen direkten motilitätssteigernden und die Pituitrinwirkung verstärkenden Einfluß des Brunsthormons auf die Uterusmuskulatur nachgewiesen und auch dieser Eigenschaft des Brunsthormons eine ursächliche Bedeutung für den Eintritt der Geburt zugeschrieben. Der die Geburt auslösende Faktor, d. i. das Corpus luteum bzw. das Erlöschen seiner Funktion gegen Ende der Schwangerschaft, hat, wie wir gesehen haben, in der Reihe der Säuger wechselnden Charakter und zeichnet sich, soweit gegenwärtig erforscht ist, beim Kaninchen, der Katze, der Kuh und dem Menschen durch eine gegen das Hypophysenhinterlappenhormon gerichtete, antagonistische Wirkung aus.

Der Mechanismus des Geburtseintrittes ist demnach ein fein abgestimmtes Spiel und Gegenspiel von Hormonen des Corpus luteum, der Hypophyse und Plazenta in deren verschiedenen Einflüssen auf die Funktion der Uterusmuskulatur.

Berichte über Krankheitsfälle und Behandlungsverfahren

Aus der Behandlungsstelle für Überempfindlichkeitskranke (Geh. Med.-Rat Prof. Dr. R. Otto) beim Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“

Zur Klinik des Asthma bronchiale

Von Albrecht Wiehler.

Im Laufe des letzten Jahrzehntes ist eine größere Zahl von Arbeiten erschienen, welche den Schluß zu gestatten scheinen, daß die Auffindung und Ausschaltung der für den Überempfindlichkeitskranke schädlichen Allergene dem Spezialisten im größten Teil der Fälle keine besonderen Schwierigkeiten mehr bereiten. Weiterhin wurden sehr viele grundsätzlich verschiedene Behandlungsmethoden publiziert, deren jede es für sich in Anspruch nahm, das Asthma in der Mehrzahl der hiermit behandelten Fälle heilen zu können. Hiernach müßte man annehmen, daß es kaum noch ungeheilte Asthmakranke in Deutschland gibt, was leider keineswegs den Tatsachen entspricht. Diese Divergenz zwischen Praxis und Publikationen ist u. E. zum großen Teil darauf zurückzuführen, daß die meisten Arbeiten zwar dem Spezialisten wertvolle Hinweise für die weitere Erforschung des allergischen Krankheitsbildes geben [vgl. die Zusammenfassung Urbachs (1)], daß die Arbeiten andererseits aber durch zu einseitiges Betonen der jeweiligen Spezialmethoden dem Praktiker die Übersicht über dieses Gebiet erschweren.

Die folgende Zusammenstellung, welche die von uns in der Zeit vom 1. April 1933 bis zum 1. März 1934 im Institut „Robert Koch“ untersuchten Asthmapatienten betrifft, soll daher auf Grund unserer Beobachtungen einen kurzen Überblick über das klinische Bild des Bronchialasthmas geben und dabei die für den Praktiker wichtigen Gesichtspunkte hervorheben. Auf ausführliche Literaturhinweise ist verzichtet worden.

Über die unserer Behandlung zugrunde liegenden theoretischen Anschauungen und speziell in unserem Institut gemachten Erfahrungen berichteten R. Otto (2) sowie L. Adelsberger (3) und H. Munter (s. später). Im übrigen sei auf die Monographien u. a. von Storm van Leeuwen (4) und Kämmerer (5a) verwiesen.

Bei der folgenden Besprechung wurden die Krankengeschichten von 176 Patienten, die in letzter Zeit behandelt wurden, verwandt: 51 dieser Patienten standen länger als 1 Jahr, alle übrigen mindestens mehrere Monate in unserer Beobachtung. Auch für eine sehr vorsichtige Beurteilung des Behandlungserfolges sind derartig lange Zeiträume wegen des wechselläufigen Verlaufes des Bronchialasthmas unbedingt erforderlich.

Untersuchung.

Ohne auf die Symptomatologie zunächst einzugehen, sei hier kurz der Gang der Untersuchung aufgeführt, der gerade bei den allergischen Krankheiten mit einer ausführlichen Anamnese beginnen muß. Die Anamnese hat außer der Erblichkeitsanamnese eine ganze Reihe von Fragen zu umfassen, die während der weiteren Behandlung immer wieder erörtert werden müssen.

Diese Fragen lassen sich in der Hauptsache unter folgenden Gesichtspunkten zusammenfassen:

I. Klinischer Verlauf: a) wann erste Anfälle, b) weiterer Verlauf.

II. Spezielle Anamnese nach a) örtlichen Allergenen, b) Hausallergenen, c) Kleider- und Bettallergenen, d) Nahrungsmittelallergenen, e) Tier- und Pflanzenallergenen.

III. Allgemeine endogene Einflüsse: a) Vagusreiz durch Körperlage, b) Schilddrüsenhormon, c) Sexualhormone.

IV. Allgemeine exogene Einflüsse auf die allergische Reaktivität: a) Tageszeit, b) Jahreszeit, c) Wetter.

I. **Klinischer Verlauf.** Die Frage nach dem ersten Auftreten der Anfälle ist für die Klärung der Asthmaentstehung sehr wichtig. Wir sahen, daß bei 30 Pat., die früher nie allergische Symptome gezeigt hatten, die ersten Anfälle im Anschluß an eine Infektion der oberen Luftwege auftraten, daß also in diesen Fällen eine allergische Disposition nicht ausschließlich vorlag oder daß zumindest erst durch die Infektion die vorher latent gewesene Idiosynkrasie manifest wurde. Meist war es eine Bronchitis oder eine Bronchopneumonie; gelegentlich handelte es sich aber auch um eine Tonsillitis oder Nebenhöhlenerkrankung. [Vgl. gleichlautende Beobachtungen, u. a. von Kämmerer (5b) und Hajos (6).] Auch während des weiteren Verlaufes wurden die Anfälle bei vielen Patienten durch akute Erkältungen immer wieder von neuem ausgelöst.

Storm van Leeuwen (7) diskutierte neuerdings die Frage, ob diese Katarrhe als Ursache oder als ein den Anfällen koordiniertes Symptom des Asthmas zu werten sind; er maß ihnen in einem Teil seiner Fälle ebenfalls eine ursächliche Bedeutung bei. Es ist wichtig, das bronchitische Asthma von dem echten allergischen Bronchialasthma abzutrennen.

Eine genauere Würdigung des Befundes und Krankheitsverlaufes erleichtert außerdem eine differentialdiagnostische Abtrennung: 1. des kardial bedingten Asthmas und 2. der indurierenden Lungentuberkulose.

II. **Spezielle Allergenanamnese.** Örtliche Allergene, wie sie von Tiefensee (8) für Ostpreußen und von Storm van Leeuwen (4) für Holland nachgewiesen wurden und die durch