2-ccm-Büretten erfolgte die Ablesung auf 2 Stellen genau, die 3. Stelle läßt sich gut abschätzen; die 4. Dezimalstelle ergibt sich aus der Berücksichtigung des Faktors der Titrierlösung sowie aus der Berechnung des Mittels der Doppel- oder Mehrfachbestimmungen gleichsam als Zwischenresultat auf dem Papier, das normalerweise im Gang der Analysenberechnung gar nicht in Erscheinung tritt.

Literaturverzeichnis.

Abel, J. J., und Mitarbeiter, J. of Pharmacol. **22**, 289 (1924). — *Backmann*, Pflügers Arch. **189**, H. 4/6 (1921). — *Barbour* and *Rapoport*, J. of Pharmacol. **18**, 407. — *Biehle, H.*, Verh. dtsch. Ges. Gynäk. **1927**. Arch. Gynäk. **132**. — *Bock, A.*, Arch. Gynäk. **131** (1928). — *Bockelmann* und *Rother*, Z. Geburtsh. **86**, 129 (1923). — *Fiske, C. H.*, und *Y. Subbarow*, J. of biol. Chem. **66**, 375. — *Franz, Th.*, Mschr. Geburtsh. **64**, 7. — *Gadient, St.*, Helvet. chim. Acta **6**, 729. — *Geller*, Arch. Gynäk. **132**, 230. — *Hoffström*, Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **23**, 326 (1910); zit. nach *L. Seitz*, Arch. Gynäk. **137**, 505. — *Keiser, F.*, Z. vergl. Physiol. **2**, H. 5, 453 (1925). — *Knaus*, Arch. Gynäk. **132**, 32, Kongreßber. (1925). — Arch. f. exper. Path. **124**, 125. — *Kochmann, M.*, und *R. Krüger*, Biochem. Z. **178**, 60. — *Kramer* und *Tisdall*, J. of biol. Chem. **46**, 339. — *Küstner, H.*, Arch. Gynäk. **132**, 202. — *Löwy*, zit. nach *S. G. Zondek*, Die Elektrolyte. Berlin 1927, S. 154. — *Lohmann, K.*, und *Jendrassik*, Biochem. Z. **178**, 419. — *Löwe, S.*, In Bethe-Bergmann, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **14 I**, 501. — *Luithlen*, Arch. f. exper. Path. **69**, 365. — *Mahnert*, Arch. Gynäk. **119**, 407 (1923). — *Mayer, A.*, Arch. Gynäk. **137**, H. 1 u. 2 (Kongreßreferat 1929). — *Rossenbeck*, Arch. Gynäk. **132**, 305 (Kongreßbericht 1927). — Schweiz. med. Wschr. **1927**, Nr 45, 1067 — Biochem. Z. **208**, 428 (1929). — *Seitz, L.*, Arch. Gynäk. **137**, H. 1 u. 2 (Kongreßreferat 1929). — *Spiro, K.*, Schweiz. med. Wschr. **51**, 457. — Klin. Wschr. **1923**, Nr 44, 2039. — *Tate* und *Clark*, Arch. internat. Pharmacodynamie **26**, 103 (1921); zit. nach *Löwe*, l. c. — *Tschopp, E.*, Mikrochemie **1927**, Nr 10/12. — Helvet. chim. Acta **8**, H. 6 (1925). — *Vögel* und *Margolina*, Arch. Gynäk. **135**, 478. — *Zondek, S. G.*, Die Elektrolyte. Ihre Bedeutung für Physiologie, Pathologie und Therapie. Berlin: Julius Springer 1927. — *Zondek* und *Reiter*, Klin. Wschr. **1923**, 1344.

(Aus der Universitäts-Frauenklinik Graz. — Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *Emil Knauer*.)

Zur Physiologie des Corpus luteum.

II. Mitteilung.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Hermann Knaus**,

Assistent der Klinik.

Mit 9 Textabbildungen.

In der I. Mitteilung über diesen Gegenstand wurden die Veränderungen beschrieben, welche im weiblichen Organismus unter dem Einflusse des Gelben Körpers auftreten und experimentell nachgewiesen werden können. Um ganz kurz zu wiederholen, antworten die Uterusmuskulatur, die Mucosa uteri, die Milchdrüsen und der Follikelapparat des Ovarium auf die Einwirkung des Corpus luteum in charakteristischer Weise. Und zwar verliert unter dem Einflusse des Gelben Körpers die Gebärmuttermuskulatur ihre Ansprechbarkeit für Hypophysenhinterlappensekret und damit ein Großteil ihres Tonus und ihrer spontanen Bewegungen; Mucosa uteri und Milchdrüsen reagieren mit einer lebhaften Proliferation ihrer Gewebselemente, und im Ovarium erleidet der Eireifungsprozeß eine absolute Hemmung. Die Gesetzmäßigkeit dieser Lebensvorgänge konnte an scheinschwangeren Kaninchen einwandfrei festgestellt werden.

Nachdem nun der Gelbe Körper an den weiblichen Fortpflanzungsorganen die erwähnten Reaktionen hervorruft, bleibt weiterhin der Beweis zu erbringen, daß mit seiner Entfernung aus dem Organismus diese in ihrer Entwicklung stillstehen bzw. wieder verschwinden. Die hierzu notwendigen Untersuchungen wurden an scheinschwangeren und an einseitig sterilisierten, also einhörnig schwangeren Kaninchen ausgeführt. An diesen wurden in Äthernarkose per laparotomiam entweder beide Ovarien samt Corpora lutea oder dort, wo technisch möglich, nur die Corpora lutea unter Belassung großer Ovarialreste entfernt. Dabei machte die gesonderte Exstirpation der Corpora lutea keinerlei Schwierigkeiten, da sich diese deutlich vom benachbarten Ovarialgewebe abheben und sich aus diesem leicht ausschälen lassen. Ob nun die eine oder die andere Methode angewendet wurde, die Ergebnisse waren immer dieselben.

A. Das Verhalten der Uterusmuskulatur.

Entnimmt man einem scheinschwangeren oder einseitig-schwangeren Kaninchen in den ersten 9 Stunden nach Entfernung der Corpora lutea das sterile Uterushorn und untersucht dieses im überlebenden Zustande hinsichtlich seiner physiologischen und pharmakologischen Funktionen, so zeigt dieses alle die Eigenschaften, wie sie an ihm in der Scheinschwangerschaft bzw. in den ersten 17 Tagen der wirklichen Gravidität gefunden wurden: Schlaffheit, geringe und unregelmäßige Kontraktionstätigkeit und refraktäres Verhalten gegenüber Hypophysenhinterlappenextrakt. Diese Lebensäußerungen kommen in Abb. 1, 9 Stunden post exstirpationem der Gelbkörper, klar zum Ausdruck. Es kreist im Organismus also trotz Fehlen der Corpora lutea entweder zu dieser Zeit noch immer genügend von diesem Hormon oder die Wirkung desselben ist eine so anhaltende, daß das Erfolgsorgan, die Uterusmuskulatur, noch 9 Stunden nach Ausschalten des ursächlichen Faktors dem Einflusse desselben unterworfen bleibt. Erst mit der 10. Stunde post operationem macht sich der Ausfall dieser Hormonwirkung geltend. So sehen wir in Abb. 2, 10 Stunden post exstirpationem der Corpora lutea, wie der Uterusmuskel wieder energischere Kontraktionen zeigt und auf Hypophysenhinterlappenextrakt bereits deutlich anspricht. Während aber 10 Stunden post exstirpationem der Corpora lutea das Hypophysenextrakt nur eine Steigerung in der Bewegungsfrequenz des Uterus erwirkt, den Tonus der Muskulatur dagegen noch nicht zu heben vermag, kommt es erst mit der 12. Stunde nach Wegnahme der Gelben Körper, Abb. 3, durch Förderung beider Funktionen des Muskels, der Bewegung und des Tonus, zu einer halbwegs typischen Hypophysenextraktreaktion. Und dieser Prozeß der Befreiung der Uterusmuskulatur vom Einflusse des Corpus luteum-Hor-

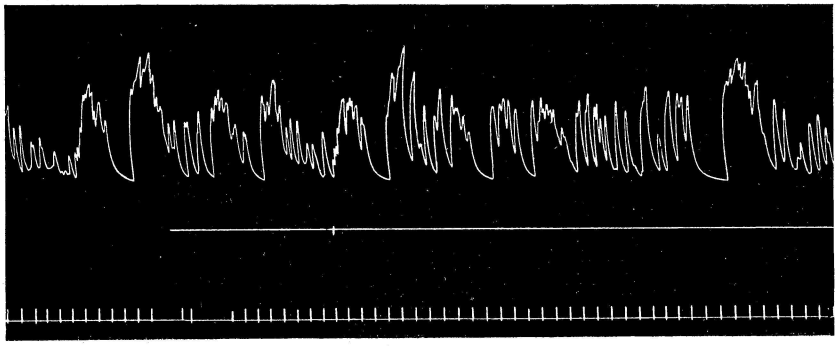

Abb. 1. Negative Hypophysenextraktreaktion 9 Stunden post exstirpationem der Corpora lutea.

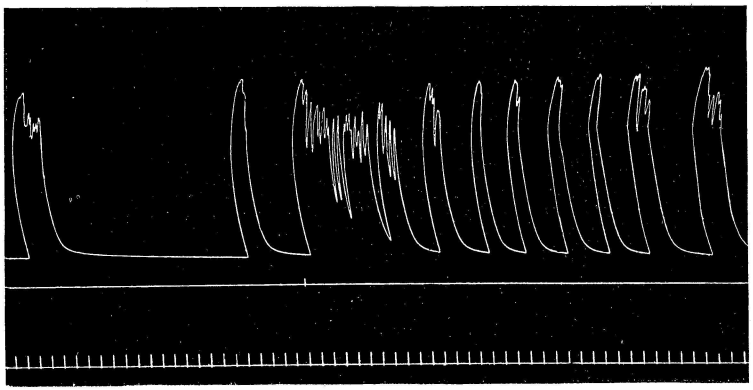

Abb. 2. Hypophysenextraktreaktion 10 Stunden post exstirpationem der Corpora lutea.

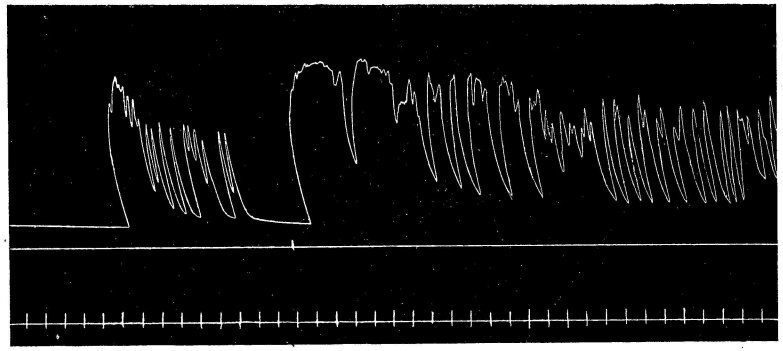

Abb. 3. Hypophysenextraktreaktion 12 Stunden post exstirpationem der Corpora lutea.

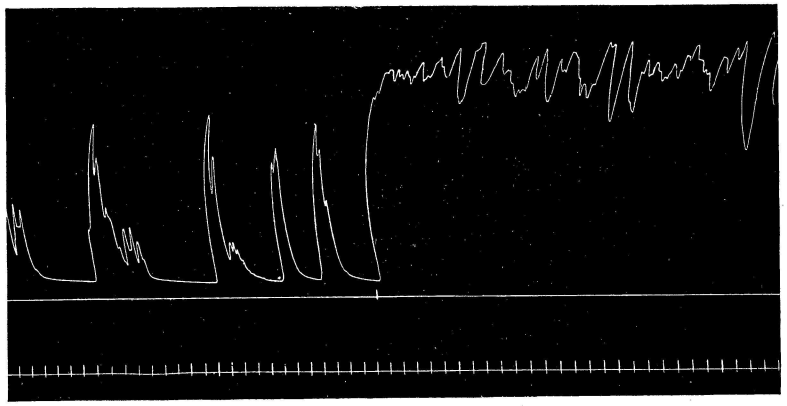

Abb. 4. Hypophysenextraktreaktion 24 Stunden post exstirpationem der Corpora lutea.

mons schreitet nun von Stunde zu Stunde fort, bis wir 24 Stunden post exstirpationem der Gelbkörper, Abb. 4, die gewohnt stürmische und charakteristische Hypophysenextraktreaktion an diesem Organe beobachten können.

Wir können also von der 9. Stunde nach Exstirpation der funktionstüchtigen Corpora lutea an der Uterusmuskulatur den Ablauf von Lebensvorgängen verfolgen, die in weitgehendem Maße jenen physiologischen Erscheinungen ähneln, welche am Ende der Scheinschwangerschaft und auch der wirklichen Gravidität an diesem Organe nachweisbar werden. Während in der Scheinschwangerschaft, wie bereits genau beschrieben, der durch die Degeneration der Gelben Körper bedingte Umschwung in der Funktion der Uterusmuskulatur ein ziemlich plötzlicher ist und vom 16. auf den 17. Tag post copulationem erfolgt, beginnt der Umstellungsprozeß in der wirklichen Gravidität mit dem 18. Tage und verläuft anfangs, dem langsamen Verfalle der Gelbkörper entsprechend, ganz allmählich, um erst in den letzten Tagen der Schwangerschaft in schnelleren Gang zu kommen, und mit oder knapp vor Eintritt der Geburt seinen Abschluß zu finden. Es führt also beim Kaninchen, wie anderenorts dargelegt, die Rückbildung des Corpus luteum mit der dadurch verursachten Freigabe des Gebärmuttermuskels für die volle Einwirkung des Hypophysenhinterlappenhormons am normalen Ende der Schwangerschaft zur Geburt. Nachdem nun unter physiologischen Bedingungen der Ausfall der Corpus luteum-Wirkung auf die Uterusmuskulatur den Eintritt der Geburt auslöst, muß auch die experimentelle Entfernung der Gelben Körper stets zur Unterbrechung der Schwangerschaft führen. Dieser Nachweis läßt sich ohne Schwierigkeit an Kaninchen mit einhörniger Schwangerschaft erbringen. Denn an so präparierten Tieren hat man einerseits die Möglichkeit, die Funktionsprüfung der Uterusmuskulatur am sterilen Horn anzustellen und so die Rückkehr der Hypophysenextraktreaktion zu bestimmen, und andererseits den Vorteil, am tragenden Horn desselben Tieres die Wirkung auf die Schwangerschaft selbst zu beobachten. Die Zuhilfenahme dieser experimentellen Anordnung liefert die Tatsache, daß es in Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen am natürlichen Ende der Gravidität beim Kaninchen nach Exstirpation der Corpora lutea keinen Fortgang der Schwangerschaft gibt. Die Unterbrechung der Schwangerschaft, welche der Entfernung der Gelben Körper folgt, geschieht allerdings auf 2fache Weise und ist in ihrer Art abhängig vom Zeitpunkte der Gravidität. In der ersten Hälfte der Schwangerschaft bis etwa um den 16. bis 17. Tag, wo durch die junge Schwangerschaft die Contractilität des Uterusmuskels noch keine nennenswerte Steigerung erfahren hat und das Ei noch fest an der Uteruswand haftet, werden die Eisäcke nicht ausgestoßen, sondern

resorbiert. Dabei ist in den ersten 9 Stunden post exstirpationem der Corpora lutea am graviden Horn noch keine Veränderung wahrnehmbar, ebenso lang also, als am benachbarten sterilen Horn die Hypophysenextraktprobe negativ bleibt. Mit der Rückkehr der postiven Hypophysenextraktreaktion dagegen, d. i. um die 10. Stunde post exstirpationem der Gelbkörper, beginnt das gravide Horn seine charakteristische blaurote Schwangerschaftsfarbe und seine für diese Zeit typische Schlaffheit zu verlieren, und unter diesem Wechsel seiner Farbe bis zum normalen Kolorit und unter Steigerung des Muskeltonus vollzieht sich eine langsam fortschreitende Verkleinerung der Fruchtsäcke bis zur vollkommenen Resorption. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft aber, wo unter dem Einflusse der erhöhten Contractilität des Muskels und seiner gesteigerten spontanen Bewegungstätigkeit die Lockerung in der Verbindung zwischen Placenta und Gebärmutterwand täglich zunimmt, die Bedingungen für eine Ausstoßung der Früchte also gegeben sind und mit jedem Tage verbessert werden, kommt es innerhalb von 48 Stunden post exstirpationem der Corpora lutea stets zum Abortus.

Diese Untersuchungsergebnisse zeigen uns abermals, daß die Einwirkung des Corpus luteum-Hormons auf die Funktion der Uterusmuskulatur eine ganz spezifische ist; weder Placenta, noch Ovarium, noch irgendeine andere Drüse des weiblichen Organismus ist imstande, an der Uterusmuskulatur diese Funktionsänderung hervorzurufen. Fernerhin bestätigen uns diese Untersuchungen, daß die durch das Corpus luteum bedingte Ausschaltung der normalen Hypophysenextraktwirksamkeit an der Uterusmuskulatur beim Kaninchen eine Voraussetzung für den Fortgang der Schwangerschaft bedeutet. Sowie am natürlichen Ende der Gravidität das Erlöschen der Corpus luteum-Funktion zum geburtsauslösenden Faktor wird, ebenso wird durch die experimentelle Entfernung der Gelben Körper die Schwangerschaft des Kaninchens ausnahmslos gestört und beendet.

B. Das Verhalten der Mucosa uteri.

Nach den Ergebnissen, welche in der I. Mitteilung bekannt gegeben wurden, und den eben geschilderten Beobachtungen an der Uterusmuskulatur ist es wohl naheliegend, zu erwarten, daß der im Experiment geschaffene plötzliche Ausfall der Corpus luteum-Sekretion auch die Mucosa uteri nicht unbeeinflußt lassen kann. Zum Studium dieser Vorgänge, welche durch Strukturveränderungen an der Decidua in Erscheinung treten, eignen sich am besten Uterushörner von Kaninchen, die am Ende der ersten Woche der Scheinschwangerschaft stehen. Zu dieser Zeit hat die Deciduabildung zufolge der vollen Funktion des jungen Corpus luteum ihre höchste Entwicklung erreicht

und spricht somit in diesem Zustande auf die Exstirpation der Gelben Körper am deutlichsten an. Aus diesem Grunde wurden an Kaninchen am 5. Tage der Scheinschwangerschaft die Corpora lutea entfernt, hernach in entsprechenden Intervallen die Tiere getötet und diesen das eine Uterushorn zur Prüfung seiner Muskelfunktion, das andere zwecks histologischer Untersuchung entnommen. Die Veränderungen, welche sich als Folgen des Experimentes an der Mucosa uteri einstellen,

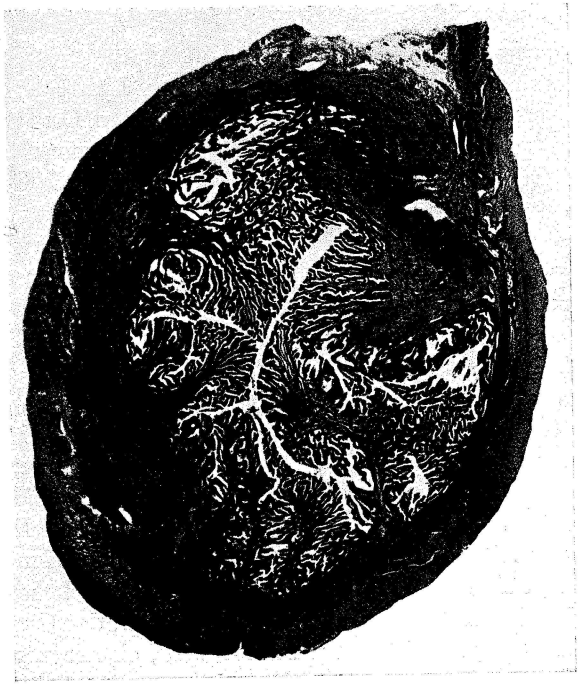

Abb. 5. Uterus am 6. Tage der Scheinschwangerschaft.

werden am besten ersichtlich, wenn man die histologischen Schnitte der Uteri der Experimentaltiere mit solchen von normal scheinschwangeren Tieren vergleicht. Wie aus Abb. 5 und Abb. 6 hervorgeht, wird bereits 24 Stunden post exstirpationem der Corpora lutea die Reaktion an der Decidua ersichtlich. Während in Abb. 5, am 6. Tage der Scheinschwangerschaft, die paarweise angelegten Schleimhautleisten in sehr zarten Verästelungen so gewuchert erscheinen, daß sie sich vielfach gegenseitig berühren und so das Cavum uteri nahezu ganz ausfüllen, sieht man in Abb. 6, 24 Stunden post exstirpationem der Gelbkörper, viel größere Zwischenräume zwischen den einzelnen Schleimhautfalten von dichterer Struktur. Es ist jedenfalls mit der Entfernung

der Gelben Körper am 5. Tage der Scheinschwangerschaft die Entwicklung der Decidua plötzlich abgebrochen worden, so daß 24 Stunden hernach der Querschnitt durch den Uterus Schleimhautverhältnisse zeigt, wie sie nur dem 5., und nicht dem 6. Tage der Scheinschwangerschaft entsprechen. Die Folgen der Exstirpation der Corpora lutea treten an der Mucosa uteri aber noch deutlicher zutage, wenn man bis zur histologischen Untersuchung der Uterushörner 48 Stunden

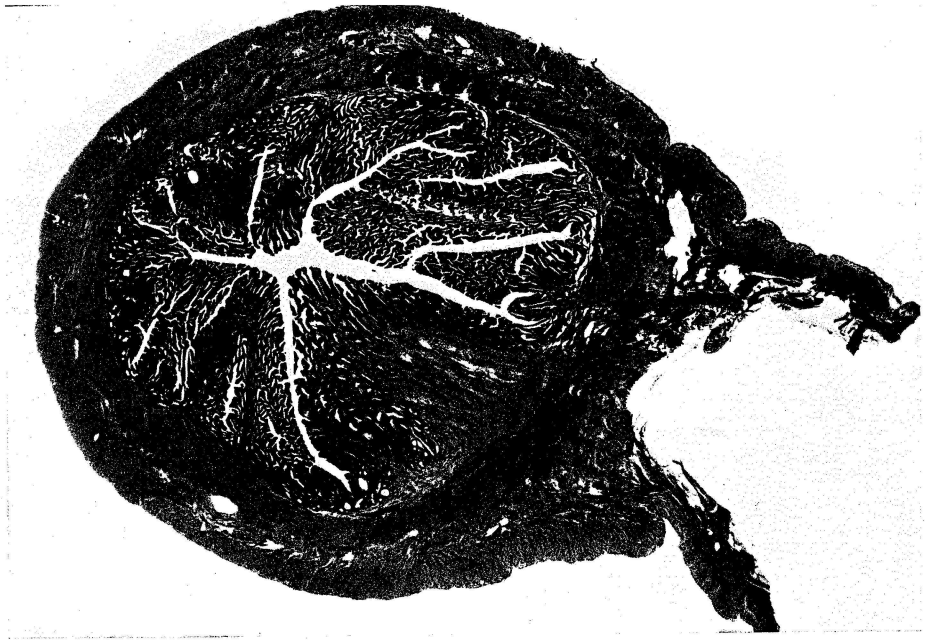

Abb. 6. Uterus am 6. Tage der Scheinschwangerschaft 24 Stunden post exstirpationem der Corpora lutea.

zuwartet. Abb. 7 gibt uns das Bild eines solchen Schnittes wieder, der von dem Uterus eines Kaninchens stammt, welchem auch am 5. Tage der Scheinschwangerschaft alle Corpora lutea genommen wurden. Hier ist aber nicht nur mehr feststellbar, daß das Wachstum der Decidua am 5. Tage der Scheinschwangerschaft stehen geblieben ist, sondern man sieht die Schleimhaut bereits in ausgesprochenem Verfall und rascher Rückbildung. Die Schleimhautzotten sind wieder plump und dick geworden, und geben in ihrer Mitte einen weiten Raum als Uterushöhle frei.

Damit erscheint aufs neue bewiesen, daß der Impuls, der die Mucosa uteri zur Bildung der Decidua anregt, allein vom Corpus luteum aus-

geht. Denn mit diesen Experimenten an scheinschwangeren Kaninchen, die sich von normalen Tieren nur durch die Gegenwart der Corpora lutea unterscheiden, wird jeder Zweifel von der Richtigkeit dieser Beobachtungen genommen.

C. Das Verhalten der Milchdrüsen.

In voller Übereinstimmung mit den Beobachtungen an der Gebärmutter stehen auch die Ergebnisse dieser Untersuchungen an den

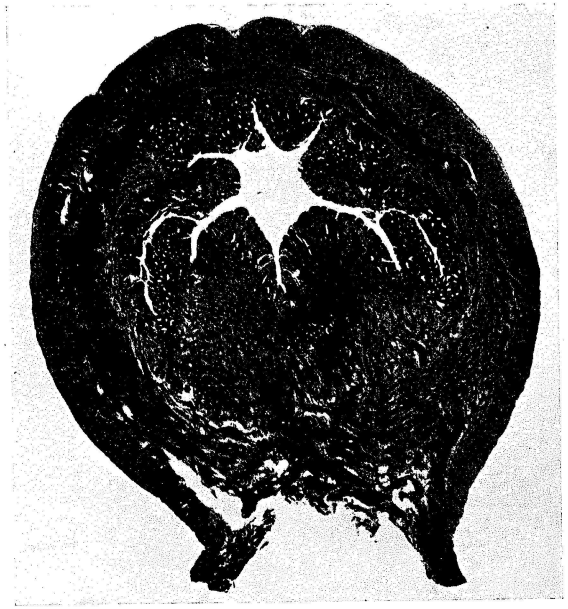

Abb. 7. Uterus am 7. Tage der Scheinschwangerschaft 48 Stunden post exstirpationem der Corpora lutea.

Milchdrüsen. Die lebhafte Proliferation der Milchdrüsen in der Scheinschwangerschaft kommt mit einem Schlage zum Stillstand, wenn man dem Kaninchen die Corpora lutea exstirpiert. Abb. 8 und Abb. 9 liefern uns Bilder von Milchdrüsen, die beide den Kaninchen am 8. Tage post copulationem entnommen wurden. Nur stammen die ersteren, Abb. 8, von einem Tiere bei ungestörter Scheinschwangerschaft, während jene von Abb. 9 einem Kaninchen angehörten, dem am 5. Tage der Pseudogravidität, also 3 Tage ante mortem, sämtliche Corpora lutea exstirpiert wurden. Der Unterschied in der Entwicklung der beiden Milchdrüsen ist so groß, daß darin der Ausfall der Corpus luteum-Wirkung beim zweiten Tiere voll zum Ausdruck kommt. Es ist also

auch hier das Milchdrüsenwachstum mit der Exstirpation der Gelbkörper am 5. Tage der Scheinschwangerschaft zu dem experimentell verursachten Abschluß gekommen. Daraus sehen wir, daß das Kaninchen der experimentellen Forschung die Gelegenheit bietet, über den Weg des sterilen Deckaktes und der dadurch ausgelösten Ovulation

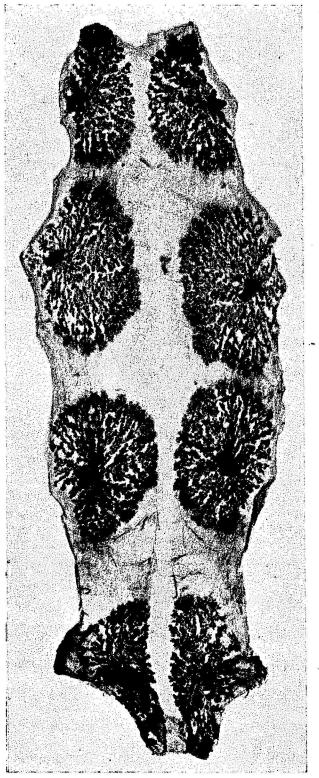

Abb. 8. Milchdrüsen am 8. Tage der Scheinschwangerschaft.

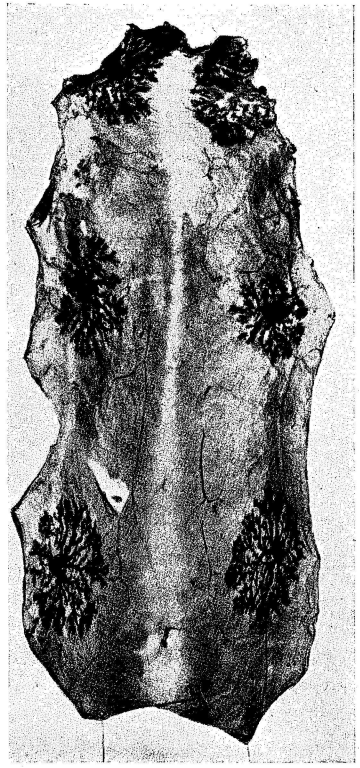

Abb. 9. Milchdrüsen am 8. Tage der Scheinschwangerschaft 72 Stunden post exstirpationem der Corpora lutea.

und Corpus luteum-Bildung die Milchdrüsen willkürlich zur Hypertrophie und diese durch Entfernung der Gelben Körper wieder zum Stillstand zu bringen.

Es fehlt hier nur noch der Nachweis, daß mit der Exstirpation der Corpora lutea am scheinschwangeren Kaninchen jene Hemmung wegfällt, welche in Gegenwart der Gelben Körper Follikelreifung und Ovulation erleiden. Nachdem aber die hierzu notwendigen Operationen an den Ovarien selbst ausgeführt werden müssen, Operations- und Beobachtungsfeld also ganz eng zusammenfallen, erscheint dieser Weg

im Sinne einer möglichst fehlerfreien Untersuchung nicht gangbar. Nur der seltene Zufall von Ovulation in einem Ovarium allein, wie ich ihn gelegentlich zahlreicher Experimente nur wenige Male beobachtet habe, würde unter vollkommener Schonung des Corpus luteum-freien Ovarium diesen fehlenden Nachweis in reiner Weise zu erbringen vermögen.

Nach diesen Untersuchungen erscheint mir die Beweiskette geschlossen, daß das Corpus luteum die Uterusmuskulatur, die Mucosa uteri, die Milchdrüsen und den Follikelapparat des Ovarium in der beschriebenen spezifischen Weise beeinflußt. Übrigens ist es *Corner* in jüngster Zeit gelungen, genügend wirksame Substanz aus Schweine-Corpora lutea in ölige Lösung zu bringen und auch damit nicht nur an kastrierten weiblichen Kaninchen jene typische Proliferation der Mucosa uteri hervorzurufen, wie diese seinerzeit schon von *Fellner* und *Herrmann* erzeugt werden konnte, sondern durch tägliche Injektionen von 1 ccm dieses Extraktes auch die Schwangerschaft 17 Tage über die Kastration hinaus zu erhalten. Diese Tatsache bedeutet die erfolgreiche künstliche Herstellung jenes kontinuierlichen Hormonstromes, wie er unter physiologischen Bedingungen aus dem Corpus luteum in den Organismus abfließt und durch die auffallend starke Durchblutung dieser Drüse gewährleistet wird. Diese dichte capillare Gefäßversorgung des Corpus luteum tritt besonders klar in dem plötzlichen Farbenwechsel zutage, welcher sich unmittelbar nach Unterbindung des ovariellen Gefäßstieles am Gelben Körper vollzieht.

Literaturverzeichnis.

Corner, Amer. J. Physiol. **86** (1928) and **88** (1929). — *Fellner*, Arch. Gynäk. **100** (1913). — *Herrmann*, Mschr. Geburtsh. **41** (1915). — *Knaus*, Arch. Gynäk. **138** (1929).

(Aus der Experimentell-biologischen Abteilung des Pathologischen Institutes der Universität Berlin [Vorstand: Prof. Dr. *A. Bickel*] und aus der Geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses der Jüdischen Gemeinde zu Berlin [leitender Arzt: San.-Rat Dr. *Abel*].)

Die Lage des Oxydationsquotienten des Harns bei der Menstruation.

Von

H. Lewin.

Mit 5 Textabbildungen.

Die Möglichkeit, einen Einblick in die mannigfachen Stoffwechselvorgänge des Organismus zu erhalten, wird sowohl durch das Bilanzstudium, einschließlich der Lungengaswechseluntersuchung, als auch durch das Studium der Harnquotienten geboten. Während man aber bei dem Bilanzstudium lediglich die absoluten Mengenverhältnisse einer Betrachtung zu unterziehen pflegt, dient das Quotientstudium dazu, die Beziehung der Stoffe zueinander kennenzulernen. Das Verhältnis zweier oder mehrerer Stoffe zueinander hat für die Erkenntnis der normalen und pathologischen Stoffwechselvorgänge eine immer größere Bedeutung erhalten. So ist z. B. die Betrachtung des respiratorischen Quotienten CO_2 : O schon seit langer Zeit der Ausgangspunkt zahlreicher interessanter Stoffwechseluntersuchungen auf allen Gebieten der Medizin geworden. Daneben gewann das Verhältnis von Ca : K : Na, sowie das des Harnstoffs zum Ammoniak ebenfalls gewisse Bedeutung für die Stoffwechselforschung.

Von *Voit*[1] und *Rubner*[2] ist auch der Kohlenstoffquotient, der das Verhältnis von C : N im Harn darstellt, in die Betrachtung der Stoffwechselvorgänge einbezogen worden. Von der Erwägung ausgehend, daß bei vollständiger Verbrennung aller organischen Substanzen im Tierkörper keine kohlenstoffhaltigen Verbindungen mehr in den Harn zur Ausscheidung gelangen würden, konnte angenommen werden, daß die stickstoffhaltigen Körper neben Kohlensäure und Wasser nur noch Harnstoff produzieren würden: Der Kohlenstoffquotient des Harns müßte dann gleich dem des Harnstoffs sein, der 0,43 beträgt. *Voit*[1] fand aber, daß der Quotient C : N im Harn größer ist als 0,43 und *Rubner*[1] fand selbst bei Hunden nach Eiweißfütterung einen C : N-Quotienten von 0,532. Daraus ging mit aller Deutlichkeit hervor, daß die Oxydation der Harnsubstanzen eine unvollständige ist. Die Unter-