

Aus der Universitäts-Frauenklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. SIEBKE).

## Die Reaktion des Kaninchenureters auf weibliche Sexualhormone.

Von

Dr. med. habil. **KURT STÜRMER**,  
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 15. Juni 1945.)

STOECKEL<sup>1</sup> schreibt in seiner Besprechung der 1941 abgeschlossenen, 1943 veröffentlichten Monographie von HOFF<sup>2</sup> über den Schwangerschaftsureter, diese Arbeit werde „den Anstoß geben zur Nachprüfung und zur weiteren klinischen und experimentellen Erforschung des noch nicht geklärten, wichtigen Problems von dem Wesen und dem Zustandekommen des Schwangerschaftsureters“. Es soll einer späteren Zusammenfassung vorbehalten bleiben, auf die HOFFSchen Ergebnisse einzugehen. Hier wird zunächst die Veröffentlichung von Versuchen nachgetragen, welche 1941 infolge des Krieges abgebrochen werden mußten. Nähere Einzelheiten sind aus der Inauguraldissertation von SCHULTE<sup>3</sup> zu ersehen.

Unsere vorhergehenden Untersuchungen<sup>4, 5, 6</sup> am Kaninchen verfolgten das Ziel, die hormonale Ätiologie des Schwangerschaftsureters tierexperimentell zu beweisen und auf diesem Wege zu einer womöglich ursächlich angreifenden Prophylaxe und Therapie der Schwangerschafts-pyelitis zu kommen. Mit Hilfe von Tonephingabe gelang es erstmalig — HOFF erzielte gleichzeitig durch seine Nierenbeckenfistel verwertbare Bilder —, den Kaninchenureter röntgenologisch darzustellen. Ferner fanden sich gewisse Regeln im Verhalten der Harnleiter- und Blasenfunktion nach Vasopressingabe: die Art der Wirkung ist von der Dosis abhängig.

Da sich die unten beschriebenen Versuche auf diese Arbeiten stützen, seien Methodik und Ergebnisse kurz skizziert:

Geschlechtsreife, nicht trächtige, isoliert gehaltene, unvorbehandelte weibliche Kaninchen im Gewicht von 4—5 kg werden in Pernoktonarkose — intravenös 0,3—0,5 cm<sup>3</sup> je Kilogramm Körpergewicht —, laparotomiert. Die Beobachtung der Ureterfunktion ist über Stunden hin möglich, wenn Abkühlung und Austrocknung des Gewebes vermieden werden. Nach intravenöser Injektion von 0,1 cm<sup>3</sup> Tonephin tritt eine vorübergehende mäßige Frequenzsteigerung der Ureteraktion ein. Die Harnblase wird geringgradig tonisiert. Nach Gabe von 0,2 cm<sup>3</sup> Tonephin arbeitet der enggestellte Ureter etwa 1½ Min. unverändert. Dann sistieren die Aktionen; für mehr als 15 Min. liegt der Ureter prall gefüllt. Die Harnblase zeigt kräftigere Kontraktionen. Demgegenüber wirken die Mengen

von 0,3—1,0 cm<sup>3</sup> Tonephin intravenös prinzipiell gleichartig. Nur ihre Wirkungsdauer steigt mit wachsender Dosis. Die Ureteraktionen stehen blitzartig still. Das Ureterrohr kontrahiert sich für einige Sekunden maximal. Dann füllt sich langsam, ohne Peristaltik, der Ureter von oben mit Urin und liegt nach 2—3 Min. prall gefüllt. Dieser aktionslose Zustand dauert etwa 40—80 Min. Die Harnblase ist von Beginn der Injektion an und während der ganzen Dauer des Ureterstillstandes maximal kontrahiert und füllt sich sehr langsam mit wenig Urin.

Wir nennen für unsere Zwecke dieses als gesetzmäßig erkannte Ansprechen der Harnleiterfunktion des Kaninchens auf den Reiz des Vasopressins den *Tonephineffekt*: Beschleunigung der Harnleiterperistaltik nach Gabe von kleinen Tonephindosen, sofortiger Stillstand der Peristaltik nach größeren Gaben. Die Reizschwelle für den Kaninchenureter liegt bei 0,2 cm<sup>3</sup> Tonephin intravenös.

#### *Versuche.*

*Dauergabe von Tonephin.* 4 Tiere erhielten 4—5 Tage lang täglich 2,0 cm<sup>3</sup> Tonephin subcutan. 24 Stunden nach der letzten Tonephingabe wurde laparotomiert. Die Aktionsfrequenz des Ureters war erheblich eingeschränkt. Während die Probepaparotomie dieser Tiere vor Beginn der Tonephindauergabe gezeigt hatte, daß durchschnittlich 2—4 Harnspindeln in der Minute den Harnleiter durchlaufen, wurden jetzt Intervalle von 70—90 Sek. beobachtet. Auch die Indigo-Carminausscheidung, die gewöhnlich 2—3 Min. nach der Injektion in die Ohrvene einsetzt, verzögerte sich bei diesen Tieren auf 6 Min. Dies dürfte der allgemeinen Diuresehemmung entsprechen. Der auch bei diesen Tieren akut erprobte Tonephineffekt konnte in unveränderter Form hervorgerufen werden. Ein Nebenbefund verdient Beachtung: der Dünndarm der Tiere war leer, der Dickdarm dagegen stark erweitert und mit Kot gefüllt. Während das unvorbehandelte Tier auf intravenöse Tonephingabe mit lebhaftester Darmperistaltik reagiert, verhielt sich der Darm dieser Tiere nach Tonephingabe fast ruhig. Es ergibt sich daraus eine Warnung vor Überdosierung oder Dauergabe von peristaltikanregenden Mitteln beim Menschen nach der Operation.

*Lösungsmittel des Tonephins.* Von der Herstellerfirma Bayer, Leverkusen erhielten wir Ampullen des Lösungsmittels ohne Hormon. Die Injektion auch größerer Dosen blieb bei 5 Tieren ohne jede Wirkung, sowohl auf Atmung und Kreislauf als auch auf Ureter und Blase.

*Prolan im akuten Versuch.* Das Prolan der Firma „Bayer“ in Leverkusen enthält als Trockenpulver in Ampullen bestimmte Hormonmengen. Je 100 RE oder 500 RE Prolan-Trockenpulver wurden in 2,0 cm<sup>3</sup> Aqua dest. steril gelöst. In mehreren Versuchen bei ein und demselben Tier und bei anderen Tieren wurden nach intravenöser Injektion von 100 RE Prolan sehr unterschiedliche Reaktionen des Harnleiters beobachtet. Mitunter steigerte sich die Aktionsfrequenz

des Ureters, mitunter sistierten die Aktionen für 54—81 Min., in anderen Versuchen trat keine deutlich sichtbare Veränderung der Funktion ein. Ebenso unregelmäßig war der Einfluß von 500 RE Prolan intravenös. Eine Tonussteigerung oder -senkung von Ureter oder Blase war nach diesen Dosen nicht zu beobachten.

*Prolan im Dauerversuch.* Eine Gruppe von Tieren wurde längere Zeit mit täglichen Gaben von 100 RE Prolan subcutan vorbehandelt. Wenn diese Tiere im Anschluß daran bei der Laparotomie 100 RE Prolan intravenös erhielten, sah man nach einigen Minuten gesteigerter Peristaltik ein längerdauerndes Sistieren der Ureteraktion, ohne erkennbare Tonussteigerung. Der Tonephineffekt zeigte keine Änderung gegenüber unvorbehandelten Tieren.

*Prolanpulver ohne Hormongehalt.* Der Hormongehalt des Prolanpulvers wurde durch 30 Min. langes Kochen zerstört, die Lösung auf 2,0 cm<sup>3</sup> eingengt und in 5 Versuchen intravenös gegeben. Hierbei zeigte sich keinerlei Beeinflussung der Ureterperistaltik. Es sind also die oben nach Prolaninjektion gesehenen Veränderungen auf das durch Hitzeeinwirkung zerstörbare Hormon und nicht auf irgendwelche Nebenprodukte zurückzuführen.

Eine Erklärung für das uneinheitliche Verhalten der Harnwege nach Prolangabe könnte darin liegen, daß diese Versuche mit zu geringen Dosen durchgeführt sind. Die Ratteneinheit ist außerordentlich klein: 5—6 RE entsprechen etwa 1 Mäuseeinheit. Versuche mit einer Einzeldosis bis zu 10000 RE sollen nachgeholt werden.

*Corpus-luteum-Hormon im akuten Versuch.* Das uns zur Verfügung stehende Corpus-luteum-Hormon der Firma Schering A.G. Berlin enthält 10 mg Progesteron in 1,0 cm<sup>3</sup> Glycerindiäthyläther gelöst. Wir sahen nach Injektion des Präparates auffallend unregelmäßige, lebhaftere Ureteraktionen. Nach der Wiederholung einer intravenösen Injektion von 1,0 cm<sup>3</sup> Progesteron starb 1 Tier sofort. Die Kontrollversuche mit dem hormonfreien Lösungsmittel bestätigten unsere Vermutung, daß die toxische Komponente des Glycerindiäthyläthers jene Rhythmikänderung verursacht.

Aus diesem Grunde benutzten wir zu unseren akuten Versuchen das Proluton der Firma Schering A.G. Es ist reines Progesteron, in Sesamöl gelöst. Da sich diese ölige Lösung zur intravenösen Gabe nicht eignet, verabreichten wir 10 mg Progesteron je Kilogramm Körpergewicht des Tieres solange vor Beginn des Tonephinversuches, daß zur Zeit des Versuches das resorbierte Hormon optimal wirksam sein mußte. In Anlehnung an die Arbeit von EFFKEMANN<sup>7</sup> nahmen wir an, daß dieser Zeitpunkt 21 Stunden post injektionem erreicht ist.

Wir sahen, daß das Proluton selbst keinen direkten Einfluß auf den Aktionsmodus des Ureters ausübt. Dagegen war der Tonephineffekt

verändert: 4 Tiere erhielten 21 Stunden nach entsprechender einmaliger Prolutongabe Tonephin. Nach  $0,2 \text{ cm}^3$  Tonephin füllte sich der Ureter zwar stärker, die Peristaltik dauerte aber weiterhin an. Auch nach  $0,3 \text{ cm}^3$  wurde kein Sistieren der Aktion erzielt. Erst nach  $0,4 \text{ cm}^3$  Tonephin hörte die Peristaltik nach einigen Minuten vollständig auf. Sogar nach  $1,0 \text{ cm}^3$  Tonephin setzten die Harnwellen nicht schlagartig aus, wie bei den unvorbehandelten Tieren, sondern erst nach Ablauf von 6—8 Min. In der Zwischenzeit war die Peristaltik beschleunigt. Die Harnblase war nach Tonephininjektion nicht so stark kontrahiert, wie erwartet werden mußte.

*Corpus-luteum-Hormon im Dauerversuch.* Eine Gruppe von Kaninchen erhielt über 20—28 Tage lang täglich 5 oder 10 mg Proluton der Firma Schering A.G. subcutan. Dann wurde 22—24 Stunden nach der letzten Injektion der Tonephineffekt ausgelöst. In 9 Versuchen ergab sich, daß unabhängig von der genauen Menge des vorher über längere Zeit täglich verabreichten Prolutons der Tonephineffekt gleichsinnig verändert war, wie oben im akuten Versuch mit Proluton beschrieben ist.

*Lösungsmittel des Corpus-luteum-Hormons.* In Kontrollversuchen mit Sesamöl wurde die Wirkungslosigkeit dieses Lösungsmittels bewiesen. Auch der Tonephineffekt war in typischer Weise, auch nach Dauergabe von Sesamöl, zu beobachten.

*Follikelhormon im akuten Versuch.* Die Firma Boehringer u. Söhne G.m.b.H. Mannheim stellte für uns Lösungen ihres Präparates Perlatan-Glucosid her, die in  $1,0 \text{ cm}^3$  Aqua dest. 10 mg östradiol-glucosid-phosphorsaures Natrium = 100 000 i. E. Follikelhormon gelöst enthalten.

Bei 4 Tieren wurden 10 mg Perlatan-Glucosid intravenös gegeben. Eine Änderung der Ureterperistaltik oder des Blasentonus trat nicht ein. Auch der anschließend auslösbare Tonephineffekt war unbeeinflusst.

*Follikelhormon im Dauerversuch.* Das Menformon forte der Firma Degewop enthält in  $1,0 \text{ cm}^3$  ölicher Lösung 5 mg Dihydrofollikelhormonbenzoat = 50 000 Einheiten. Wir gaben 6 Tieren 14 Tage lang je 5000 oder 10 000 Einheiten Follikelhormon täglich subcutan. Eine direkte Beeinflussung der Ureterfunktion ließ sich nicht erkennen. Dagegen war die Tonephinempfindlichkeit der Harnwege herabgesetzt: erst bei  $0,4 \text{ cm}^3$  Tonephin intravenös sistierte die Ureterperistaltik nach Ablauf von mehreren Minuten. Auch bei höherer Dosierung trat der Stillstand der Aktion nicht sofort ein, sondern erst nach 4—6 Min.

*Der Tonephineffekt bei graviden Tieren.* Diese Versuchsreihe konnte nur begonnen, nicht vollendet werden. Die Beobachtung an einem Kaninchen, das wir am 10. Tag der Gravidität laparotomierten, ergab

folgendes: Nach Injektion von  $0,2 \text{ cm}^3$  Tonephin nahmen Frequenz und Intensität der Ureteraktionen zu. Nach Injektion von  $0,5 \text{ cm}^3$  Tonephin intravenös verlangsamten sich die Aktionen und sistierten erst nach 3 Min. Auch mit höherer Dosierung von Tonephin ließ sich kein schlagartiger Stillstand der Peristaltik erzielen. Also demonstriert auch der Ureter dieses trächtigen Tieres die abnehmende Empfindlichkeit gegenüber Tonephin.

*Röntgenologische Untersuchung der mit Hormonen vorbehandelten Tiere.* Mit der von uns<sup>4</sup> gefundenen Methode der intravenösen Ureterographie des Kaninchens ließ sich bei den oben angeführten, mit Hormonen im akuten oder Dauerversuch vorbehandelten Tieren keine Erweiterung oder Atonie der Harnwege nachweisen. Röntgenologische Untersuchungen gravider Kaninchen mit dieser Methode stehen noch aus.

#### *Auswertung.*

Wie tonometrische Untersuchungen des Kaninchenureters<sup>6</sup> bewiesen haben, wird die Harnleiterfunktion unter Tonephineinwirkung nicht nur im Sinne einer Frequenzerhöhung oder -verminderung des Aktionsrhythmus verändert, sondern auch im Sinne eines Tonuswechsels. Mit der für diese Zwecke verwandten Druckpeife konnte festgestellt werden, daß der Tonephineffekt einhergeht mit einer Erhöhung des Uretertonus, welcher mit wachsender Tonephindosis ansteigt. Er erreicht seinen Höhepunkt bei  $0,1 \text{ cm}^3$  Tonephin intravenös in 8 Min. (etwa Verdoppelung des Tonuswertes), bei  $1,0 \text{ cm}^3$  Tonephin intravenös in 34 Min. (etwa Vervierfachung des Tonuswertes).

Diese Tonuserhöhung ist bedingt durch zwei Komponenten: einmal durch die muskelkontrahierende Wirkung des Tonephins, bewiesen durch die Beobachtung des in situ isolierten Ureterrohres (Arbeit<sup>6</sup> Abb. 3), ferner durch das Eng- und Blaßwerden des Harnleiters kurz vor der Erweiterung nach Gabe von  $0,3$ — $1,0 \text{ cm}^3$  Tonephin intravenös, und zum zweiten durch Stauung des Harnabflusses aus dem Ureter in die Blase infolge lebhafter Harnblasenkontraktion. Wir maßen die isometrische Kontraktion der Blase<sup>6</sup> mittels Manometer und sahen, daß der Druck in der Blase unter Tonephineinwirkung schnell ansteigt und lange Zeit hoch bleibt. Die Druckerhöhung ist auch hier abhängig von der Dosis. Ein quantitativer Vergleich der gewonnenen Tonuswerte von Harnleiter und Blase verbot sich, da die Versuchsanordnung zwangsläufig mit verschiedenen Meßmethoden arbeiten mußte.

Es darf aus diesen Druckbestimmungen geschlossen werden, daß die Ureteraktion maßgebend beeinflusst wird durch die Höhe des Tonus in Ureter und Blase. Von einer gewissen Tonushöhe ab sistieren die Aktionen. Es überwiegt an diesem Punkt der Einfluß des Tonus alle

anderen Momente, welche im übrigen eine Rolle spielen in der Steuerung der Motilität des Harnleiters, wie Weit- bzw. Engstellreflex oder Sekretionsgrad der Niere. Wir haben auch die Frage der Diurese nach Tonephingabe bearbeitet<sup>6</sup> und gelernt, daß diese pharmakologische Seite des Tonephins in ihrer Auswirkung auf die Rhythmik weit zurücksteht hinter der wirksamen Kraft des Tonus. Die Tonuslage der Harnleiter- und Blasenmuskulatur drückt sich also in der Aktion des Harnleiters aus. Die Veränderung des Tonephineffektes, d. h. die Abwandlung der typischen Ansprechbarkeit der Harnleiterfunktion des Kaninchens auf den Reiz des Vasopressins besagt folglich, daß sich die Tonuslage der Harnleiter- und Blasenmuskulatur geändert hat. Der Muskeltonus dieser Organe ist unter der Hormonwirkung niedriger geworden, da die doppelte Menge Tonephin erforderlich ist, um dieselbe Funktionsänderung hervorzurufen, welche bei unvorbehandelten Tieren zur Erzielung des Tonephineffektes benötigt wird. Auf Grund dieser Überlegungen erübrigte es sich, die Tonusmessungen der ableitenden Harnwege an den unter Hormonwirkung stehenden Tieren zu wiederholen. Wie die Ureteraktion der Ausdruck des Muskeltonus ist, gilt die Verlagerung des Tonephineffektes als Beweis für die tonussenkende Wirkung großer Mengen von Corpus-luteum- und Follikelhormon auf den Kaninchenureter.

Im selben Sinne ist unsere Beobachtung am Harnleiter des trächtigen Tieres zu werten; das Naturexperiment der Gravidität ruft dieselbe Verschiebung des Tonephineffektes hervor wie die künstliche Zufuhr von Sexualhormonen.

Ob es erlaubt ist, von einem qualitativen Unterschied zwischen Corpus-luteum- und Follikelhormon zu sprechen, da das erstere auch im akuten Versuch, das letztere dagegen nur im Dauerversuch den Tonus vermindert, ist noch fraglich und soll durch weitere Versuchsreihen geklärt werden.

Es war geplant, die funktionellen Ergebnisse unserer Untersuchungen durch histologische Schnitte der Hypophysen und der Genital- und Harnorgane der Tiere zu belegen. Leider sind die Präparate vor ihrer Auswertung durch das Kriegsgeschehen zerstört worden. Der Verlust wird jedoch durch die überzeugenden pathologisch-anatomischen Bilder und diesbezüglichen Ausführungen in der Arbeit von HOFF<sup>2</sup> wettgemacht.

Die Einordnung unserer Ergebnisse in die herrschende Vorstellung über die hormonale Beeinflussung von Uterus und Harnwegen und über die wechselseitigen Beziehungen zum Hinterlappenhormon erfolgt an anderer Stelle.

### *Zusammenfassung.*

1. Der Einfluß des Vasopressins auf die Harnleiterfunktion des Kaninchens wird nach akuten Gaben hoher Corpus-luteum-Dosen, nach längerer Vorbehandlung mit großen Mengen von Corpus-luteum-Hormon und nach Dauereinwirkung von Follikelhormon abgeschwächt. Der Tonephineffekt wird in dem Sinne verändert, daß die pharmakologische Grenzdosis von 0,2 cm<sup>3</sup> Tonephin intravenös am unvorbehandelten Tier auf 0,4 cm<sup>3</sup> Tonephin intravenös an dem unter Hormonwirkung stehenden Kaninchen heraufgesetzt wird. Die weiblichen Sexualhormone vermindern also den Tonus der Ureter- und Harnblasenmuskulatur beim Kaninchen.

2. Prolan in der angewandten niedrigen Dosierung von 100 RE und 500 RE übt keine sicher zu beurteilende Wirkung auf den Tonephin-effekt aus, ebensowenig die einmalige akute Gabe von großen Dosen Follikelhormon.

3. Im Röntgenbild waren keine Veränderungen des Kaninchenharnleiters unter Hormonwirkung festzustellen (Darstellung mittels der Tonephinmethode).

### **Literatur.**

<sup>1</sup> STOECKEL: Zbl. Gynäk. **39**, 1461 (1943). — <sup>2</sup> HOFF: Der Schwangerschafts-  
ureter. Stuttgart: Ferdinand Enke 1943. — <sup>3</sup> SCHULTE: Inaug.-Diss. Bonn  
1941. — <sup>4</sup> STÜRMER: Z. exper. Med. **108**, 662 (1941). — <sup>5</sup> STÜRMER: Arch. Gynäk.  
**171**, 314 (1941). — <sup>6</sup> STÜRMER: Arch. Gynäk. **171**, 503 (1941). — <sup>7</sup> EFFKEMANN:  
Arch. Gynäk. **169**, 307 (1939).

---