

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München

Vorstand: Geh.-Rat Prof. Dr. Max Borst

Untersuchungen über die temporäre hormonale Sterilität nach Haberlandt¹

Zugleich ein Beitrag zur Frage über die angebliche ovulationshemmende Wirkung der sogenannten »interstitiellen Eierstocksdrüse« während der Gravidität

Von D. Gostimirović und G. O. Krämer

Unter der temporären hormonalen Sterilität nach Haberlandt versteht man eine gewollte zeitweise Unfruchtbarkeit geschlechtsreifer weiblicher Tiere nach Behandlung mit ovulationshemmenden Hormonen.

Haberlandt nimmt an, daß in der ersten Zeit der Trächtigkeit das Corpus luteum, in späteren Zeiten der Trächtigkeit, in denen der Gelbkörper Rückbildungsvorgänge zeigt, die »interstitielle Eierstocksdrüse« die Ovulationshemmung verursachen. Es ist diesem Autor gelungen, durch homoioplastische Transplantation von Ovarien trächtiger Tiere auf geschlechtsreife Tiere, durch Injektion von Extrakten aus den Eierstöcken gravider Tiere und von Placentaextrakten (Optonen nach Abderhalden, hergestellt von der Firma Merck, Darmstadt), sowie durch Verfütterung dieser Hormone an geschlechtsreife Tiere, eine temporäre hormonale Sterilität hervorzurufen. Die Versuche wurden an Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen durchgeführt. Haberlandt schlägt vor, diese Behandlungsart versuchsweise auch beim Menschen vorzunehmen, insbesondere im Hinblick darauf, daß die hormonale Sterilisierung auch durch perorale Gaben bei Versuchstieren durchgeführt werden konnte.

Gegen den Haberlandt'schen Vorschlag wendet sich Greil mit der Mahnung, daß die Optone bei Menschen neben der spezifischen auch eine toxische Wirkung entfalten könnten. Köhler vertritt die Auffassung, daß die Ergebnisse Haberlandt's nicht als spezifische Wirkung der Hormone, sondern als Wirkung der parenteralen Zufuhr proteinogener Amine zu deuten seien. Knaus bestätigt nach Versuchen an Ratten, Mahnert nach Kaninchenversuchen die Möglichkeit, mit Corpus luteum-Behandlung eine zeitweise Unfruchtbarkeit zu erzielen. Sakharoff und Pavlenkow prüften die Angaben von Haberlandt bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen nach und fanden, daß bei Ratten und Meerschweinchen nur eine kurz dauernde, bei Kaninchen dagegen eine länger andauernde Sterilität zu erzielen ist. Die beiden letztgenannten Autoren heben jedoch hervor, daß sich bei Kaninchen eine zeitweise Unfruchtbarkeit auch durch Pferdeserum oder Insulin (Vogt) erzielen läßt, weshalb sie die Versuche an Kaninchen noch weiter zu verfolgen gedenken. In jüngster Zeit haben Horneffer und Meyerhoff die Haberlandt'schen Angaben an der weißen Maus nachgeprüft und ein völlig negatives Ergebnis erhalten.

Die widersprechenden Angaben über die Möglichkeit einer zeitweisen hormonalen Sterilität haben uns bereits vor 2 Jahren veranlaßt, diese Frage näher an

¹ Diese Untersuchungen wurden von der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft unterstützt.

weißen Mäusen zu studieren. Neben der Frage, ob es möglich ist, eine zeitweise hormonale Unfruchtbarkeit bei der weißen Maus nach Angaben von Haberlandt zu erzielen, wurde gleichzeitig noch die Frage verfolgt, welcher Bestandteil des Eierstockes trächtiger Tiere, das Corpus luteum oder die sogenannte »interstitielle Drüse« das ovulationshemmende Hormon bildet.

Wir können uns über den Funktionszustand des Eierstockes am lebenden Weibchen durch zwei Untersuchungsmethoden unterrichten: Erstens durch die Kontrolle des Brunstzyklus (BZ.) mit der Scheidenabstrichmethode (nach Stockard und Papanikolaou), zweitens durch die Prüfung der Fruchtbarkeit der Versuchstiere. Die Proöstrus- und Östrusphase, festgestellt durch die Scheidenabstrichmethode, zeigen an, daß im Ovarium des Nagetieres progressive Veränderungen vor sich gehen (Allen)². Wenn nun Haberlandt angibt, daß durch seine Behandlungsart eine zeitweise Ovulationsverhinderung und dadurch eine zeitweise Unfruchtbarkeit zustande kommt, so muß, falls die Haberlandt'schen Angaben zutreffen, im Tierexperiment die Feststellung genügen, daß nach der hormonalen Behandlung im Scheidenabstrich stets die Diöstrusphase vorliegt. Ganz anders müßte man die Fruchtbarkeit bei Tieren prüfen, bei denen Brunsterscheinungen trotz Sterilität auftreten können, so z. B. bei Kühen und Stuten (vgl. W. Frei). Die unbehandelte geschlechtsreife weibliche Maus zeigt keinen regelmäßigen BZ. Allenfalls kann von einem »relativ« regelmäßigen BZ. gesprochen werden (Gostimirović). Diese relative Regelmäßigkeit ist hauptsächlich durch die verschiedene Länge der Diöstrusphase bedingt (Gostimirović). Wenn man nun geschlechtsreife weibliche Mäuse irgend welchen Behandlungen unterzieht, um die Veränderungen der Ovarialfunktion zu studieren, so sind die bereits bei unbehandelten Tieren auftretenden länger andauernden Diöstrusphasen zu berücksichtigen. Die Fruchtbarkeit der weißen Maus ist nach der Fekundität und der Fertilität (Parkes) zu beurteilen. Unter Fekundität versteht man die Zahl der erfolgreich begatteten Tiere in Prozenten aller begatteten Tiere, unter Fertilität die Wurfgröße, d. h. die Anzahl der Neugeborenen im Wurf. Die Fekundität ist bei der weißen Maus in den einzelnen Monaten eines Jahres großen, die Fertilität dagegen nur geringen Schwankungen unterworfen (Gostimirović). Bei sorgfältiger Beurteilung der Fruchtbarkeit behandelter Mäuse, müssen somit auch die physiologischen Schwankungen insbesondere der Fekundität berücksichtigt werden. Fernerhin sei bemerkt, daß bei der weißen Maus die Trächtigkeit leicht durch verschiedene nicht hormonale Behandlungsarten (durch Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung, von »unspezifischen« Eiweißkörpern) zu beeinflussen ist (Parkes und Bellerby, Gostimirović), so daß es angebracht erscheint, auch die Wirkungen der »unspezifischen« Eiweißkörper auf die Fruchtbarkeit zu berücksichtigen.

Um unsere vorhin gestellten Fragen zu beantworten, wurden daher folgende Untersuchungsgruppen aufgestellt:

1. Versuchsreihe: Um festzustellen, ob homoioplastische Transplantationen von Ovarien trächtiger Tiere auf nichtträchtige eine zeitweise Ovulationsverhinderung hervorrufen, wurden solche Transplantationen bei 46 Mäusen vorgenommen. Da ein Tier frühzeitig nach der Transplantation getötet wurde, eine weitere Anzahl der Versuchstiere verendete, konnte nur bei 37 Tieren das Verhalten der Ovarialfunktion nach der Verpflanzung studiert werden. Dies geschah auf verschiedene

² Über das Verhalten des BZ. bei Mäusen, welche röntgenbestrahlt wurden, vgl. bei v. Schubert sowie Parkes.

Weise: Bei 14 Tieren wurde lediglich die Ovarialfunktion mit der Scheidenabstrichmethode studiert, den übrigen 23 Tieren wurde nach Ablauf von 4 Wochen ein geschlechtsreifes erprobtes Zuchtmännchen beigegeben. In der Mehrzahl der Fälle dieser Versuchsreihe (33 Versuchstiere = 89,18% der Fälle), konnten keine Ovulationshemmungen erzielt werden. Bei 4 Versuchstieren (10,81% der Fälle) konnte eine Änderung des BZ. im Sinne einer Verlängerung der Diöstrusphase beobachtet werden. Bei 23 Tieren, welchen 4 Wochen nach der Transplantation ein Männchen zugegeben wurde, konnte bei 3 eine Fekunditätsgröße von 100% und eine Durchschnittsfertilität von 6,06, bei 20 eine Fekundität von 26,09% und eine Fertilität von 5,5 festgestellt werden. Da wir die Fruchtbarkeit dieser 23 Versuchstiere mit der von unbehandelten Kontrollen nicht vergleichen konnten, ist eine genauere Beurteilung dieser Ergebnisse nicht möglich. Da unsere Versuchstiere bei der Zugabe des Zuchtmännchens stets spontane Östrusphasen vorgezeigt haben, und da geschlechtsreife unbehandelte weibliche Mäuse, wie noch später geschildert wird, in einem beträchtlichen Prozentsatz der Fälle länger andauernde Diöstrusphasen vorzeigen können, gelangen wir zu der Auffassung, daß die homoioplastische Transplantation von Ovarien trächtiger Tiere auf geschlechtsreife keine zeitweise Ovulationshemmung verursacht.

2. Versuchsreihe: Um die Frage zu entscheiden, ob das Corpus luteum trächtiger Tiere bei geschlechtsreifen Tieren die Ovulationshemmung verursacht, wurden bei 25 geschlechtsreifen Mäusen kleine Teilchen (etwa 0,2 g) von Corpora lutea trächtiger Kühe subkutan und intramuskulär 4 Wochen lang jeden 2. Tag implantiert. Diese Implantation haben wenige Tiere gesundheitlich gut überstanden. Es konnte nur bei 8 Versuchstieren das Verhalten der Ovarialfunktion während und nach der Behandlung studiert werden. Während der Behandlung konnte bei 5 Versuchstieren (62,5%) keine spontane Östrusphase beobachtet werden. 3 Versuchstiere wurden nach Abschluß der Behandlung getötet, um die histologischen Veränderungen zu studieren. Zu den übrig gebliebenen 5 Versuchstieren wurde 2 Tage nach Abschluß der Behandlung ein erprobtes Zuchtmännchen gegeben. 1 Tier ging an einer akuten Erkrankung zugrunde. Von den 4 begatteten Tieren wurden 3 trächtig. Die Fekundität betrug 75%, die durchschnittliche Fertilität 5,67. Diese Fruchtbarkeit kann mit der in der 4. Versuchsreihe verglichen werden, da beide Behandlungen und die Zugabe des Zuchtmännchens zur gleichen Zeit erfolgt sind (vgl. 4. Versuchsreihe).

3. Versuchsreihe: Um die Frage zu beantworten, ob die sogenannte »interstitielle Drüse« des Eierstockes ovulationshemmende Wirkung besitzt, wurden 14 Versuchstiere behandelt. Es wurden während der Dauer von 4 Wochen jeden 2. Tag etwa 0,12 g des Interstitiums, welches lipoidhaltige Zellen enthielt, intramuskulär und subkutan implantiert. Bei 10 Versuchstieren, welche die Behandlung gut überstanden haben, wurde nur in 2 Fällen zu Ende der Behandlung das Auftreten eines spontanen Östrus vermißt. Von diesen 10 Versuchstieren wurden 3 nach Abschluß der Behandlung zur histologischen Untersuchung der Eierstöcke getötet. Es konnte demnach nur 7 Versuchstieren 2 Tage nach Abschluß der Behandlung ein erprobtes Zuchtmännchen beigegeben werden, um das Verhalten des BZ. sowie der Fruchtbarkeit zu studieren. Bei 7 Pärchen konnten 5 erfolgreiche Begattungen beobachtet werden. Der Fekunditätsprozentsatz dieser Versuchstiere betrug 57,14, die durchschnittliche Fertilität 6,5. Nach der geschilderten Behandlung trat somit in der Mehrzahl der Fälle (8=80%) keine Beeinträchtigung des BZ. und nur in der Minderzahl (2=20%) eine Verlängerung der Diöstrusphase auf.

Da auch bei Versuchstieren, welche mit »unspezifischen« Eiweißkörpern behandelt wurden, eine Verlängerung der Diöstrusphase von fast gleicher Dauer beobachtet werden konnte, vertreten wir die Auffassung, daß die sogenannte »interstitielle Drüse« trächtiger Tiere keine spezifischen Inkrete absondert, welche die Ovulation hemmen.

4. Versuchsreihe: Um zu entscheiden, ob sich die Ovarialfunktion geschlechtsreifer Mäuse durch »unspezifische« Eiweißkörper beeinflussen läßt, wurden 23 kleine Leberteilchen von geschlechtsreifen und gesunden Mäusen in derselben Art und Weise wie bei den oben geschilderten Versuchen implantiert. Diese Behandlung haben die Tiere ebenso schlecht überstanden. Es konnte nur bei 11 Versuchstieren das Verhalten der Ovarialfunktion nach der Behandlung studiert werden. Nur in 2 Fällen (18,18%) konnte während der Behandlung eine länger andauernde Diöstrusphase beobachtet werden. 2 von diesen 11 Versuchstieren wurden nach Abschluß der Behandlung getötet, um die Eierstöcke dieser Versuchstiere histologisch zu untersuchen. Den übrigen Versuchstieren wurde 2 Tage nach Abschluß der Implantationsbehandlung ein erprobtes Zuchtmännchen zugegeben. Von diesen 9 Versuchstieren gingen 2 Versuchstiere akut zugrunde. Die Fruchtbarkeit der 7 Leberimplantationstiere zeigte kurz nach der Behandlung folgendes Verhalten: Die Fekundität betrug 54,04%, die durchschnittliche Fertilität war 6,0. Die Fruchtbarkeit dieser Versuchsgruppe kann mit der Fruchtbarkeit jener Versuchstiere verglichen werden, welche mit Corpus luteum trächtiger Tiere behandelt wurden, da diese Behandlung und die Zugabe des erprobten Zuchtmännchens zur gleichen Zeit erfolgten. Die Fekundität der mit Corpus luteum behandelten Versuchstiere war gegenüber den mit »unspezifischen« Eiweißkörpern behandelten Kontrolltieren erhöht. Jedoch sind diese Durchschnittswerte aus einem zu geringen Material errechnet, so daß wir nicht berechtigt sind, zu behaupten, die Corpus luteum-Behandlung erhöhe die Fruchtbarkeit. Wohl aber sind diese Zahlen dafür beweisend, daß eine Verringerung der Fruchtbarkeit nicht erfolgte.

5. Versuchsreihe: Um festzustellen, ob die Jahreszeiten, in welchen wir die Behandlung vorgenommen haben, einen gewissen Einfluß auf die Ovarialfunktion ausgeübt haben, wurde bei 19 unbehandelten Mäusen des gleichen Stammes das Verhalten des BZ. studiert. Da die homoioplastische Ovarialtransplantation zu verschiedenen Zeiten ausgeführt wurde, konnten nicht alle diese teilweise weit voneinander entfernten Zeitpunkte berücksichtigt werden. Zur Zeit der Corpus luteum- sowie der Leberimplantationsbehandlung konnte bei unbehandelten Versuchstieren nur in einem Falle (5,26%) keine spontane Östrusphase beobachtet werden. Zur Zeit der Implantationsbehandlung mit der »interstitiellen Eierstockdrüse« konnte in 2 Fällen bei unbehandelten Versuchstieren (10,53%) ein Ausbleiben der spontanen Östrusphase beobachtet werden. Nach Abschluß der geschilderten Behandlungsarten konnten bei 3 von 19 unbehandelten Tieren (15,79%) länger andauernde Diöstrusphasen beobachtet werden. Es konnte somit festgestellt werden, daß die Jahreszeit nur einen unbedeutenden Einfluß auf den BZ. ausgeübt hat.

Zusammenfassend können die oben gestellten zwei Fragen folgendermaßen beantwortet werden:

Die homoioplastische Transplantation von Ovarien trächtiger Mäuse auf nichtträchtige ergab in bezug auf die Möglichkeit einer zeitweisen Ovulationshemmung ein völlig negatives Ergebnis.

Durch die Behandlung geschlechtsreifer weiblicher Mäuse mit Implantationen von Corpus luteum trächtiger Kühe konnte während der Behandlung nicht stets,

immerhin aber in 62,5% der Fälle, eine Ovulationshemmung erzielt werden; unmittelbar nach Beendigung der Corpus luteumbehandlung konnte keine weitere Ovulationshemmung festgestellt werden. Die hormonale Sterilität geschlechtsreifer Mäuse, welche durch die Behandlung mit Corpus luteum trächtiger Kühe erzielt wurde, ist also von kurzer Dauer.

Durch die Implantationsbehandlung geschlechtsreifer Mäuse mit der sogenannten »interstitiellen Drüse«, trächtiger Kühe konnte sowohl während wie nach der Behandlung keine Ovulationshemmung verursacht werden. Es darf daher angenommen werden, daß in der Gravidität das Interstitium, welches lipoidhaltige Zellen enthält (»interstitielle Drüse«), keine ovulationshemmenden Hormone bildet.

Die eingehende Darstellung unserer Untersuchungen wird in Kürze erscheinen.

Aus der Chirurg.-gynäkol. Abteilung der Städt. Krankenanstalten Aachen
Chefarzt: Dr. M. Krabbel

Künstliche Blutleere bei gynäkologischen Operationen, insbesondere bei Kolporrhaphien

Von Oberarzt Dr. Hillebrand

Die Vorzüge der Esmarch'schen Blutleere bei der Mehrzahl der Operationen an den Extremitäten sind bekannt.

Bei den Operationen an Rumpf, Hals und Kopf ist eine ebensolche Blutleere wünschenswert, war bisher aber nicht möglich.

Die ersten Versuche, das Operationsgebiet zu anämisieren, gehen auf Braun zurück.

Um die Lokalanästhesie zu verbessern und ihre Wirkungsdauer zu verlängern, setzte er dem Novokain, welches damals als Ersatz für das Kokain neu aufkam, Suprarenin zu. Braun dachte jedoch noch nicht an Operationen in künstlicher Blutleere, sondern lediglich an eine durch den Adrenalinzusatz verzögerte Resorption des Lokalanästhetikums und dadurch erzielte längere Wirkung. Müller, Payr und Moskowicz haben zuerst an umschriebenen Stellen des Operationsgebietes zwecks Blutleere Suprarenin injiziert. Den Otologen sind Adrenalintupfer zur Blutstillung bei Operationen geläufig.

Borchers hat die Suprareninanämie, wie er seine künstliche Blutleere nennt, systematisch weiter ausgebaut und Protatektomien, Nabel- und Narbenbrüche, Zungen- und Mundbodenresektionen, Laminektomien, Rektumamputationen, Kaiserschnitt, Thorakoplastiken u. a. mit gutem und befriedigendem Erfolg nach seiner Methode durchgeführt.

Wir haben uns wiederholt bei Strumektomien, Mammaamputationen, Exzision von Hämangiomem und Prolapsoperationen von den Vorzügen des Borchers'schen Verfahrens überzeugt. Da die Methode bei den Gynäkologen kaum bekannt ist, sei es mir gestattet, die Aufmerksamkeit weiterer Kreise darauf zu lenken.

Die Technik ist folgende: je nach der Größe des Operationsgebietes werden 100—400—800 ccm physiologische Kochsalzlösung mit Adrenalin versetzt. Man nimmt dazu höchstens 40 Tropfen = 2 ccm der Stammlösung, im Minimum aber soviel, daß 5 Tropfen auf 100 ccm der Adrenalinkochsalzlösung kommen. Es ist