Aus d. Univ.-Frauenklinik in Graz. Vorstand: Hofrat Prof. Dr. E. Knauer.

Über die Bedingungen der Hypophysenhinterlappenextrakt-Wirksamkeit auf die Uterusmuskulatur.

Von Priv.-Doz. Dr. **Hermann Knaus**, Assistent der Klinik.

Schon Burn und Dale haben gelegentlich ihrer umfangreichen Untersuchungen zwecks Ausarbeitung einer verläßlichen Methode zur Standardisation von Hypophysenhinterlappenextrakt die Beobachtung gemacht, daß Uteri, wenn wahllos von Meerschweinchen entnommen, in ihrer Empfindlichkeit gegenüber Hinterlappenextrakt große Schwankungen zeigten. Dieses wechselnde Verhalten des Uterus gegenüber Hypophysenextrakt, eine Eigenschaft, welche anfänglich die Gebärmutter als Testobjekt für diesen Organauszug ungeeignet erscheinen ließ, erwies sich später als abhängig von den zyklischen Funktionsänderungen der Geschlechtsdrüsen. Während Uteri von Meerschweinchen im Dioestrus, welche bei der Entnahme aus den getöteten Tieren stets schlank, bleich und fast vollständig erschlafft waren, eine konstante mittlere Empfindlichkeit für Hinterlappenextrakt besaßen, wiesen die dicken, kurzen und stark durchbluteten Uterushörner brünstiger Meerschweinchen eine so gesteigerte Reizbarkeit und Neigung zu übermäßigen Spontankontraktionen, wie eine außerordentliche Ansprechbarkeit für Hypophysenextrakt auf, daß für die Gewinnung biologisch einheitlicher Testorgane eine besondere Auswahl unter den Experimentaltieren getroffen werden mußte. Die genannten Autoren kamen schließlich zu der Erkenntnis, daß für die Standardisation von Hypophysenextrakt nur Uteri von solchen Meerschweinchen brauchbar waren, welche von virginellen, von Böcken streng separiert gehaltenen Weibchen im Gewicht von 200—300 g stammten. Diese von Burn und Dale aufgestellten Richtlinien haben durch die II. internationale Konferenz zur biologischen Wertbestimmung gewisser Arzneimittel in Genf (1925) volle Anerkennung erfahren und gelten nun als Voraussetzung für die exakte Standardisation von Hypophysenhinterlappenpräparaten.

So wie den Pharmakologen diese veränderliche Empfindlichkeit der einzelnen Uteri gegenüber Hypophysenextrakt im Experiment aufgefallen ist, so ist es den Geburtshelfern nicht entgangen, daß die Anwendung des Hypophysenextraktes als wehenerregendes Mittel nicht immer denselben erwünschten therapeutischen Erfolg hervorruft. So sind wir nicht imstande, mit Hilfe von Hypophysenextrakt die Schwangerschaft zu unterbrechen oder eine Frühgeburt einzuleiten, ohne zu wissen, aus welchem Grunde das Hypophysenextrakt die Gebärmuttermuskulatur vor dem normalen Ende der Gravidität, wenn überhaupt, so nur zu mangelhaften, kurz dauernden Wehen anzuregen vermag. Man hat bisher von einer fehlenden oder ungenügenden Sensibilisierung des Uterus für die Einwirkung des Hypophysenextraktes zu dieser Zeit der Schwangerschaft gesprochen und auch angenommen, daß dieser Zustand auch dort vorherrsche, wo die Gebärmutter selbst in der Geburt auf Hypophysenextrakt schlecht oder gar nicht anspricht. Die große Zahl der im Handel stehenden Hypophysenhinterlappenpräparate hat es ferner mit sich gebracht, daß nach Anwendung der einzelnen Fabrikate zur Förderung der Wehentätigkeit der therapeutische Effekt ein stark wechselnder zu sein pflegt, wohl naheliegend abhängig von der Menge an wirksamer Substanz in der Volumseinheit dieser Extrakte. Schließlich hat sich noch die Anschauung Geltung ver-

schafft, daß in den verschiedenen Phasen der Geburt mit besonderem Vorteile verschiedene Hypophysenpräparate angewendet werden sollen, die, z. B. das Thymophysin, vorzüglich in der Eröffnungsperiode, dagegen in der Nachgeburtsperiode unwirksam seien. Diese mannigfaltigen klinischen Beobachtungen lassen anscheinend die Möglichkeit offen, daß die Hypophysenextraktwirksamkeit in der Zeit von der Eröffnungs- bis zur Nachgeburtsperiode, abgesehen von der Wertigkeit des jeweiligen Hypophysenpräparates, von einer Änderung im Verhalten der Uterusmuskulatur während der Geburt gegenüber diesem Hormon bestimmt wird.

Die Ergebnisse ausgedehnter physiologischer und pharmakologischer Untersuchungen am Kaninchenuterus in allen Perioden der Schwangerschaft, während der Geburt und im Puerperium gestatten nun einen tieferen Einblick in alle die Vorgänge, welche sich in der Uterusmuskulatur zu diesen Zeiten abspielen und so auch für den Ausfall der Hypophysenextraktreaktion an diesem Organ von ausschlaggebender Bedeutung werden. Die Methode, welche in allen diesen Untersuchungen angewandt und bereits anderenorts genau beschrieben wurde, besteht, kurz wiederholt, in der Verwendung des operativ sterilisierten Uterushornes bei einhörniger Schwangerschaft des Kaninchens. Die Tatsache, daß die erstmalig am Tier festgestellte uteruserregende Wirksamkeit des Hypophysenextraktes auch für die menschliche Gebärmutter gilt, kann nur der Behauptung dienen, daß die folgenden experimentell gewonnenen Untersuchungsergebnisse auch zur Erklärung für das Ausbleiben oder für Schwankungen in dieser Reaktion am menschlichen Uterus geeignet erscheinen. So haben, ganz im allgemeinen, die im Experiment beobachteten, gesetzmäßig auftretenden Erscheinungen stets auch am Menschen sich verfolgen lassen, während der umgekehrte Weg mancher klinischen Wahrnehmung die geforderte Stützung versagte.

Es sollen nun die drei bisher bekannten Faktoren besprochen werden, von welchen die Hypophysenextraktreaktion an der Uterusmuskulatur im Experiment abhängig ist.

A. Vom physiologischen Zustande der Uterusmuskulatur.

So wie der unterentwickelte Gebärmuttermuskel vor der Geschlechtsreife nur imstande ist, ganz schwache Spontankontraktionen auszuführen, so bestimmt diese mangelnde Kontraktilität auch den Charakter der Hypophysenextraktreaktion zu dieser Zeit. Fig. 1 zeigt uns die wohl deutliche, aber sehr kümmerliche

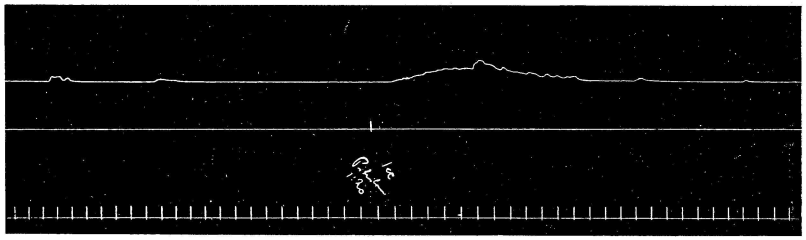

Fig. 1.

Kaninchenuterus (0,60 g Gewicht), isoliert in 380 ccm Nährsalzlösung: Reaktion nach 1 ccm Pituitrin in Verdünnung 1:20. Zeitmarke 20 Sekunden.

Antwort des Uterushornes eines Kaninchens auf Hypophysenextrakt knapp vor der geschlechtlichen Entwicklung.

Hat der Uterus mit der Geschlechtsreife seine volle Ausbildung erlangt, welche sich nicht nur in Größe und Form des Organs, sondern auch in einer kräftigen spontanen Kontraktionstätigkeit desselben zu erkennen gibt, so steigert sich dementsprechend auch seine Fähigkeit, auf Hypophysenextrakt zu reagieren. In Fig. 2 sehen wir die typische Hypophysenextraktreaktion des Uterus eines voll

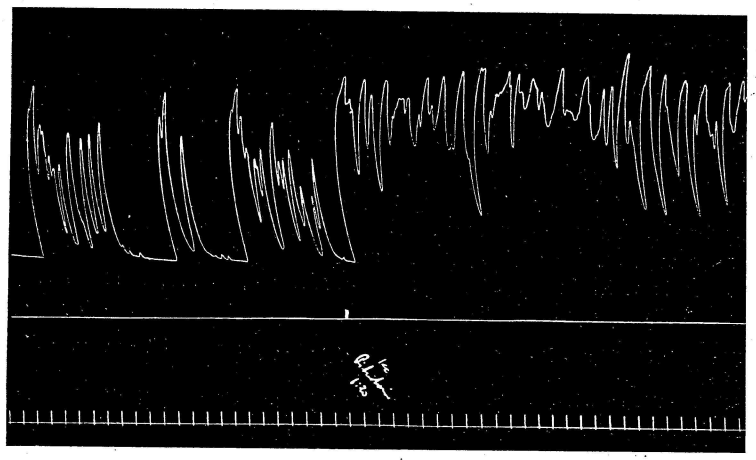

Fig. 2.
Kaninchenuterus (3 g Gewicht): Reaktion nach 1 ccm Pituitrin 1 : 20.

ausgewachsenen virginellen Tieres. Diese Reaktion zeichnet sich durch eine deutliche Steigerung des Tonus, wie durch eine Verstärkung der Kontraktionsfähigkeit des Muskels aus.

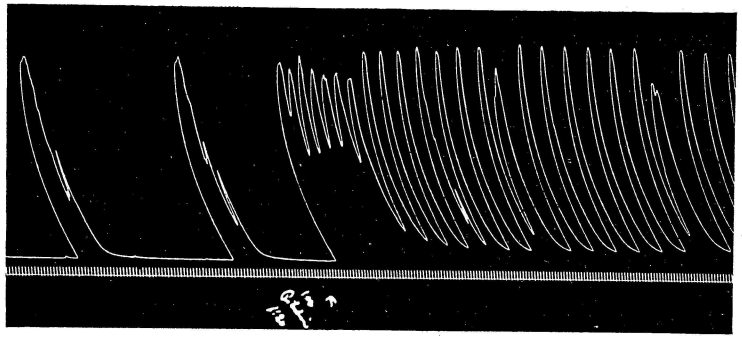

Fig. 3.
Kaninchenuterus in der Geburt: Reaktion nach 1 ccm Pituitrin 1:20.
Zeitmarke 5 Sekunden.

Wenn in der Schwangerschaft unter dem Einfluß der Hormone der Placenta die Uterusmuskulatur allmählich zu wachsen beginnt, so daß jede einzelne Muskelzelle bis zur Geburt ein Vielfaches ihrer ursprünglichen Größe besitzt, hebt sich damit im gleichen Maße die Funktion dieses Organs. Denn nur durch diese charak-

teristische Zunahme der Kontraktilität des Uterusmuskels im Laufe der Gravidität gewinnt die Gebärmutter schließlich die Fähigkeit, erfolgreiche Geburtsarbeit zu leisten. Und in diesem Stadium funktioneller Höchstleistung reagiert der Uterus auf Stimulation durch Hypophysenextrakt in einer Weise, wie diese nur der Geburtsphase eigentümlich ist.

Die Fig. 3, intra partum, und Fig. 4, 3 Stunden post partum, veranschaulichen, mit welcher regelmäßig verstärkten Wehentätigkeit der Uterus dank seiner physiologischen Zustandsänderung in der Geburt auf Hypophysenextrakt hin antwortet. Es kommt dabei, worauf besonders geachtet werden möge, zu keiner tetanischen Steigerung des Tonus der Muskulatur, sondern zu einer für den Fortgang in der Geburt geradezu idealen Form rhythmisch erhöhter Kontraktionstätigkeit. Mit dieser Eigenschaft, an der gebärenden Uterusmuskulatur gleichförmig ablaufende

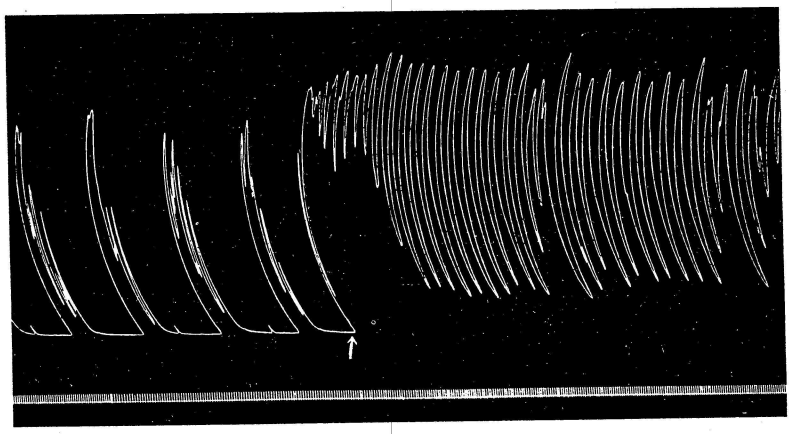

Fig. 4.
Kaninchenuterus 3 Stunden post partum: Reaktion nach 1 ccm Pituitrin 1 : 20.

Kontraktionswellen auszulösen, ist das Hypophysenhinterlappenextrakt zum unbestritten besten Wehenmittel geworden.

Mit dem Fortfall der Placenta, welche, wie ich jüngst nachweisen konnte, auf hormonalem Wege für den mächtigen Aufbau der Uterusmuskulatur in der Schwangerschaft sorgt, beginnt bereits kurz nach der Geburt der rapid fortschreitende puerperale Niedergang der Gebärmutter, womit nicht nur die Größe und Schwere dieses Organs, sondern auch seine muskuläre Funktion schwindet. Dieser Verlust an Tonus und Kontraktilität bedingt es auch, daß die puerperale Gebärmutter um so schwächer auf Hypophysenextrakt zu reagieren vermag, je länger der Zeitpunkt der Geburt zurückliegt. Schon 24 Stunden post partum ist der Kaninchenuterus, wie Fig. 5 es wiedergibt, nicht mehr imstande, nach Zusatz von Hypophysenextrakt auch nur ähnliche Kontraktionen zu zeigen, wie sie diesem Organ in der Geburt eigentümlich sind. Die Degeneration der Muskelzellen im Puerperium führt endlich zu einem fast völligen Erlahmen des Kontraktionsvermögens der Gebärmutter, welche in diesem Zustande weitfortgeschrittener puerperaler Involution selbst durch Hypophysenextrakt kaum mehr erregt zu werden vermag. So sehen wir in Fig. 6, wie 40 Tage post partum der atrophische Uterus

eine Hypophysenextraktreaktion zeigt, welche in ihrer Form ganz an jene des infantilen Organes erinnert. In beiden Fällen ist also das Darniederliegen der Muskelfunktion die Ursache der mangelhaften Reaktionsfähigkeit der Gebärmutter gegenüber Hypophysenextrakt deutlich zu erkennen.

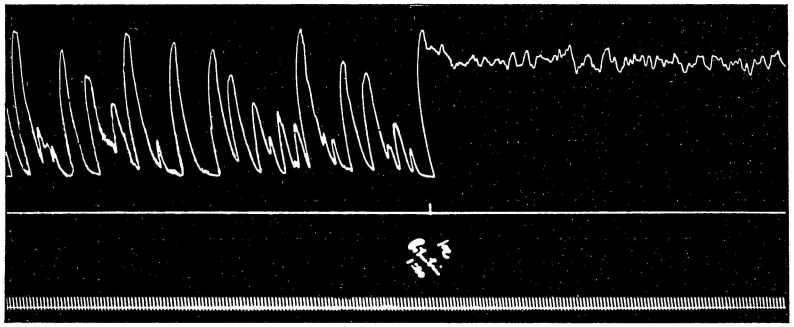

Fig. 5.
Kaninchenuterus 24 Stunden post partum: Reaktion nach 1 ccm Pituitrin 1:20.

Wenn wir die Kurven 1—6 nochmals untereinander vergleichen, die markante Verschiedenheit unter den einzelnen Typen beobachten, welche durchweg unter Anwendung derselben Methodik und Dosierung des zugesetzten Hormones gewonnen wurden, so können wir beurteilen, wie weitgehend der Ausfall der Hypo-

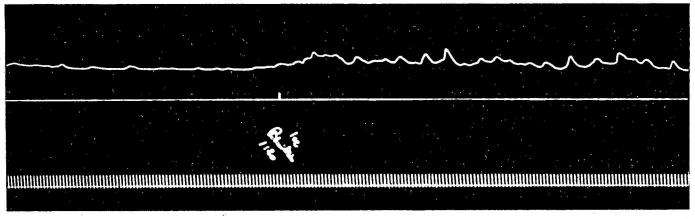

Fig. 6.
Kaninchenuterus 40 Tage post partum: Reaktion nach 1 ccm Pituitrin 1:20.

physenextraktreaktion vom jeweiligen physiologischen Zustande der Uterusmuskulatur beeinflußt wird.

B. Von der Funktion des Corpus luteum.

Wie in früheren Mitteilungen bereits nachgewiesen wurde, verliert die Uterusmuskulatur unter dem Einfluß des Corpus luteum ihre Reaktionsfähigkeit auf Hypophysenhinterlappenextrakt. Der Nachweis dieses biologischen Verhaltens der Gebärmuttermuskulatur konnte an Uterushörnern scheinschwangerer Kaninchen erbracht werden.

So ist in der Zeit, während welcher das Corpus luteum seine volle Funktion entfaltet, der Uterus selbst durch abnorm hohe Dosen von Hypophysenextrakt auch nicht im geringsten zu erregen. Fig. 7, am 4. Tage der Schwangerschaft gewonnen, gibt ein anschauliches Beispiel völlig negativer Hypophysenextrakt-

wirksamkeit am Kaninchenuterus. Wie wir aber durch morphologische Untersuchungen am gelben Körper während der Schwangerschaft wissen, sprechen Degenerationserscheinungen an dieser Drüse dafür, daß schon im Laufe der späteren Hälfte der Gravidität seine Funktion nachzulassen beginnen dürfte. Mit der geschilderten biologischen Reaktion haben wir nun die Möglichkeit in der Hand, am

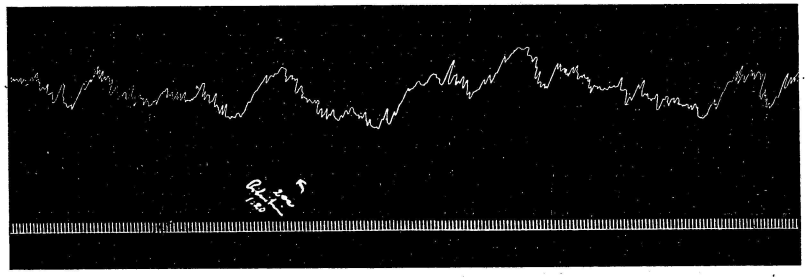

Fig. 7.
Kaninchenuterus am 4. Tage der Schwangerschaft: Fehlen jeder Reaktion nach 2 ccm Pituitrin 1:20.

Uterus zu entscheiden, wie lange das Corpus luteum in der Schwangerschaft seine volle Funktion ausübt. Während beim Kaninchen in ganz gesetzmäßiger Weise die Hypophysenextraktprobe am 17. Tage der Schwangerschaft noch negativ verläuft, spricht der Uterus am 18. Tage, wenn auch nicht in normaler Form, so doch

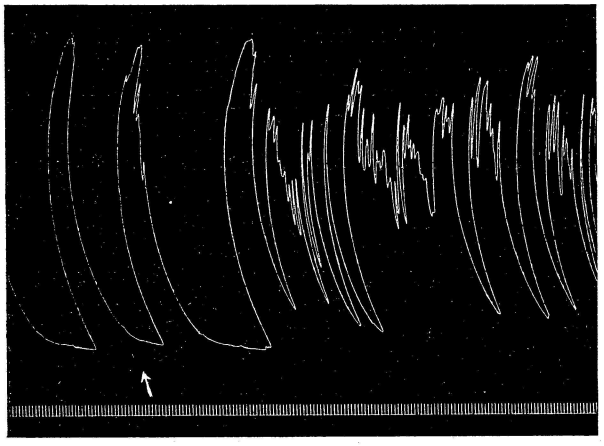

Fig. 8.
Kaninchenuterus am 20. Tage der Schwangerschaft: Reaktion nach 1 ccm Pituitrin 1:20.

bereits auf Hypophysenextrakt an, was besagt, daß das Corpus luteum vom 17. auf den 18. Tag der Schwangerschaft in seiner Funktion nachläßt. Daß es seine Funktion nicht ganz einstellt, geht daraus hervor, daß die Hypophysenextraktreaktion der Uterusmuskulatur zu dieser Zeit keine typische ist, sondern noch merkbar durch die Gegenwart des gelben Körpers unterdrückt wird. Während ein durch das

Corpus luteum unbeeinflußter Uterus auf Hypophysenextrakt unmittelbar mit erhöhtem Muskeltonus und gesteigerter Frequenz seiner Kontraktionen antwortet, läßt die Reaktion bei gedrosselter Corpus luteum-Funktion minutenlang auf sich

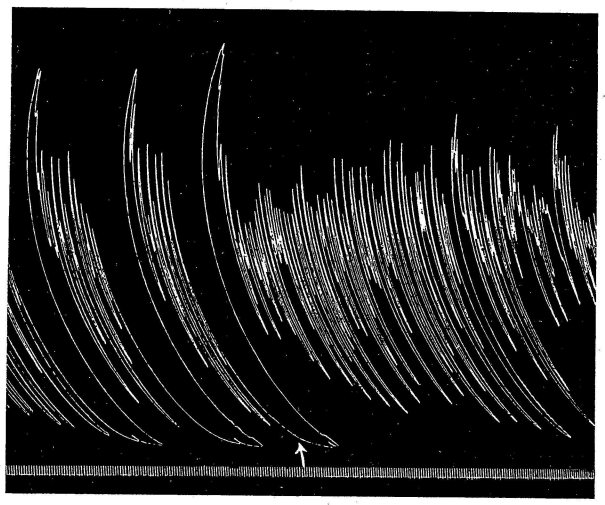

Fig. 9.
Kaninchenuterus am 29. Tage der Schwangerschaft: Reaktion nach 1 ccm Pituitrin 1:20.

warten und äußert sich nur in regerer Kontraktionstätigkeit ohne nennenswerte Tonussteigerung. Dieser Reaktionstypus kommt in Fig. 8, dem 20. Tage der

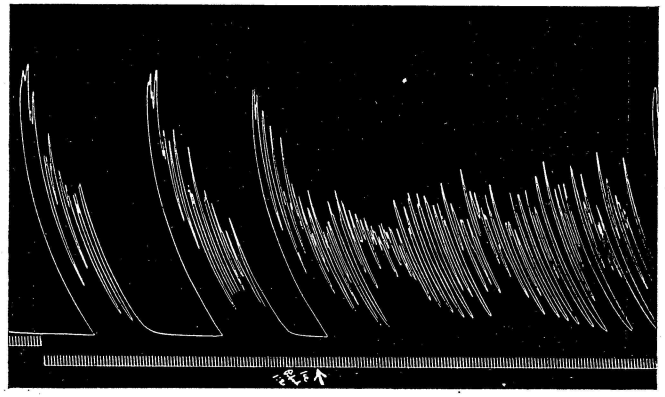

Fig. 10.
Kaninchenuterus am 31. Tage der Schwangerschaft: Reaktion nach 1 ccm Pituitrin 1:20.

Schwangerschaft entsprechend, deutlich zum Ausdruck. Der Umstand, daß die mit dem 18. Tage der Schwangerschaft auftretende minutenlange Latenzzeit, ein Charakteristikum der Hypophysenextraktreaktion dieser Schwangerschaftsperiode,

vom 29. Tage ab täglich an Dauer einbüßt, welche Erscheinung aus Fig. 9 u. 10 leicht und sicher abzulesen ist, beweist, daß das Corpus luteum in den letzten Tagen der Schwangerschaft einer rasch verlaufenden Degeneration verfällt. Damit wird die Uterusmuskulatur immer mehr und mehr der Hypophysensekreteinwirkung freigegeben, bis diese schließlich im Zeitpunkte der Geburt an der Gebärmutter eine Reaktion auslöst, welche das vollständige Erloschensein der Funktion des Corpus luteum anzeigt.

Die in diesem Abschnitte wiedergegebenen Kurven lassen in vollem Umfange die Bedeutung erkennen, welche der Gegenwart des voll oder herabgesetzt funktionierenden Corpus luteum im weiblichen Organismus für die Wirksamkeit des Hypophysenextraktes auf die Uterusmuskulatur zukommt.

C. Von der Wertigkeit des Hypophysenhinterlappenextraktes.

Daß die Intensität einer Reaktion in selbstverständlicher Abhängigkeit zur Menge des Stoffes steht, welcher sie verursacht, bedarf keiner weiteren Betonung. Deshalb ist es für die praktischen Ärzte und Geburtshelfer besonders wichtig, wenigstens annähernd zu wissen, wieviel an wirksamer Substanz verabreicht wird, wenn man irgendeines der nun schon vielen Hypophysenhinterlappenpräparate des Handels in Anwendung bringt. Trendelenburg hat es vor einigen Jahren unternommen, eine Anzahl dieser Fabrikate zu prüfen und hat darauf hingewiesen, daß nahezu alle von ihm untersuchten Fabrikate bei weitem nicht die Stärke haben, welche von den einzelnen Firmen angegeben wurde. Seither haben sich unsere Kenntnisse hinsichtlich erfolgreicher Darstellung von Hypophysenextrakt allerdings wesentlich gehoben, womit auch die Qualität der käuflichen Hypophysenhinterlappenpräparate im allgemeinen eine merkliche Besserung erfahren haben. Außerdem ist mit Einführung der Voegtlineinheiten zur Wertbestimmung des Hypophysenextraktes eine Richtlinie gegeben, nach welcher sich alle Firmen bei der Herstellung und pharmakologischen Prüfung ihrer Präparate halten können. Es sei nun noch hervorgehoben, daß eine Voegtlineinheit 0,5 mg Standardhypophysenhinterlappenpulver, hergestellt nach der Methode Prof. Voegtlin, gleichkommt, und daß 1 mg dieses Hinterlappenpulvers 7 mg frischer Drüse entspricht.

Mit Rücksicht darauf, daß neuerdings vielfach angewandte Präparate hinzugekommen sind, deren Titration für die Anwendung am Krankenbett mir von einer gewissen Bedeutung zu sein scheint, habe ich selbst solche Wertbestimmungen durchgeführt.

Diese wurden am isolierten Meerschweinchenuterus nach der Methode von Burn und Dale, sowie am Blutdruck der dezerebrierten Katze nach Dale und Laidlaw, mit den besonderen Richtlinien, angegeben von Hogben, Schlapp und Macdonald, ausgeführt und mit den Ergebnissen abgeschlossen, welche in der folgenden Tabelle ihre Wiedergabe finden. 1 ccm des angegebenen Fabrikates entspricht der ermittelten Anzahl von Voegtlineinheiten.

1)	Pituisan, Sanabo, Wien, 20% . .	10	Voegtlineinheiten.
2)	Pitocin, Parke, Davis & Co. . .	10	»
3)	Pituitrin, Parke, Davis & Co. . .	8,5	»
4)	Hypophysin, stark, Höchst . . .	8,5	»
5)	Pituin, Graz	8,5	»
6)	Hypophysen, Chemosan	8,5	»
7)	Pituitrin Dr. Heisler	6	»

8)	Posthypin, Pharmaganz	5,2	Voegtlineinheiten.
9)	Thymophysin, Chemosan	4,25	»
10)	Pituigan forte, Dr. Hennig	4,25	»
11)	Hypophen, Gehe	4,25	»
12)	Hypophysenextrakt »Schering« (Pitraphorin)	4,25	»
13)	Pituglandol »Roche«	4,25	»
14)	Pituhorma, Düsseldorf	1,1	»
15)	Pituloben, Dr. Fahlberg	0,08	»

Wie sehr die einzelnen Präparate untereinander im Gehalt an wirksamer Substanz differieren, geht zur Genüge aus dieser Tabelle hervor. Es ist somit wohl leicht verständlich, daß man nach Gebrauch des einen oder des anderen dieser Extrakte eine quantitativ verschiedene Reaktion an der Gebärmutter beobachten mag. Im folgenden sollen noch die besonderen Eigenschaften zweier Präparate einer genaueren Besprechung unterzogen werden.

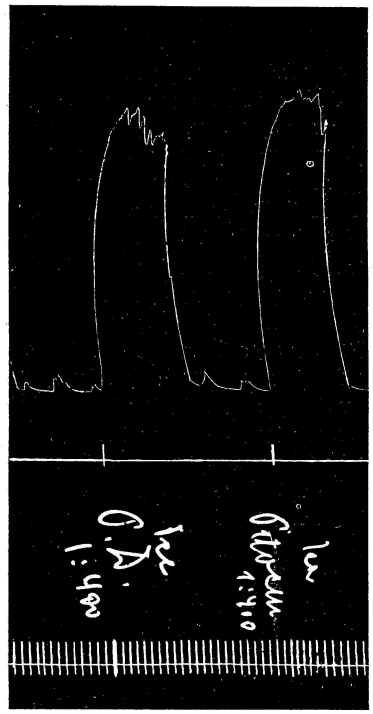

Fig. 11.

Meerschweinchenuterus: Standardisation von 1 ccm Pituitrin 1:400 mit 1 ccm Pitocin 1:400: Zeitmarke 20 Sekunden.

Von der Mehrzahl der Autoren, welche sich mit dem Hypophysenhinterlappenextrakt und dessen Einwirkung auf den tierischen Organismus intensiver beschäftigt haben, wird die Ansicht vertreten, daß das Extrakt aus der Pars posterior der Hypophyse mindestens zwei pharmakologisch verschieden wirksame Substanzen enthalte, und zwar die sogenannte Pressor- und Oxytocicsubstanz. So sehr auch diese Anschauung durch eine Reihe experimenteller Untersuchungsergebnisse gestützt wurde, so war es doch bisher niemandem in überzeugender Weise gelungen, die uteruserregende von der blutdruckhebenden Substanz auf chemischem Wege zu trennen. Erst im vorigen Jahre konnten Kamm und seine Mitarbeiter im Laboratorium der Firma Parke, Davis & Co. die beiden Substanzen chemisch getrennt darstellen, welche jetzt unter dem Namen Pitocin (Oxytocic) und Pitressin (Pressor) in den Handel kommen. Daß durch den Prozeß der chemischen Trennung der beiden Substanzen die uteruserregende Wirksamkeit des Pitocin keine Einbuße erleidet, kann durch einen Standardisationsversuch dieses Präparates gegenüber dem gewöhnlichen Pituitrin derselben Firma einwandfrei festgestellt werden. So sieht man aus Fig. 11, daß das Pituitrin dem Pitocin in seiner Wirkung auf den Uterus sogar etwas nachsteht. Dagegen zeigt die Wertigkeitsbestimmung dieser Extrakte am Blutdruck der dezerebrierten Katze, wie aus Fig. 12 ersichtlich, daß das Pitocin im Vergleich mit dem Pituitrin nur Spuren der blutdruckhebenden Substanz enthält. Diese Eigenschaft des Pitocin erweitert

in sehr vorteilhafter Weise die Indikationsbreite für das Hypophysenextrakt in der Geburtshilfe, und zwar ermöglicht sie so seine Anwendung in allen jenen Fällen, wo wir mit Rücksicht auf seinen Einfluß auf den Blutdruck bisher den Gebrauch von Hinterlappenpräparaten abgelehnt haben. Denn die Tatsache, daß die verhältnismäßig noch große Dosis von 0,4 ccm Pitocin 1:10 intravenös am überaus reaktionsempfindlichen Kreislaufsystem der enthirnten Katze nur eine Blutdrucksteigerung von 10 mm bedingt, rechtfertigt die Annahme, daß seine Anwendung am Menschen den Blutdruck vollkommen unbeeinflußt läßt. Und so dürfte durch diesen Umstand das Pitocin gerade in der Geburtshilfe, wo man das Hypophysenextrakt vorwiegend nur wegen seiner wehenfördernden Eigenschaft anwendet, an besonderer Bedeutung gewinnen und vor allem zur Beschleunigung der Geburt bei Eklampsie gute Dienste leisten. Über gute klinische Erfolge nach Gebrauch von Pitocin in der Bekämpfung von Wehenschwäche mit graphischer

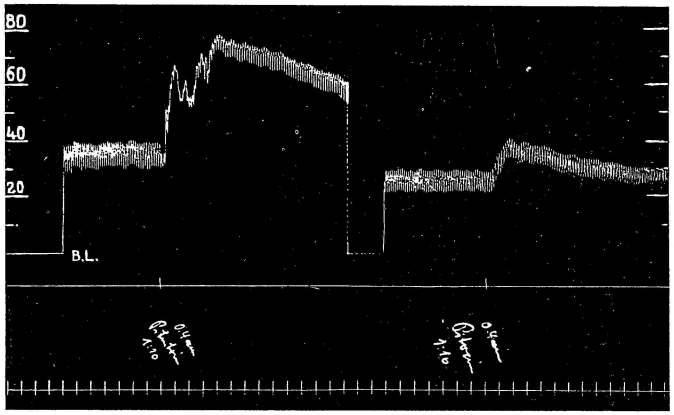

Fig. 12.

Katze, dezerebriert: zuerst 0,4 ccm Pituitrin 1:10 intravenös, dann 0,4 ccm Pitocin 1:10. Zeitmarke 20 Sekunden.

Registration des therapeutischen Effektes liegen bereits Berichte von Bourne und Burn vor.

Das zweite Präparat, welches unter den 15 hier standardisierten Fabrikaten wegen der ihm zugeschriebenen Eigentümlichkeit, in der Eröffnungsperiode allen übrigen Präparaten an Wirksamkeit überlegen zu sein, einer eingehenderen Besprechung unterzogen werden soll, ist das Thymophysin. Schon vor 2 Jahren habe ich an den experimentellen Untersuchungen, in welchen Temesváry die besonderen Vorteile einer kombinierten Anwendung von Thymus- und Hypophysenhinterlappenextrakt zwecks Wehenanregung betonte, Kritik geübt. In einer Entgegnung darauf versuchte der genannte Autor meine Argumente in erster Linie damit zu entkräften, daß er mir vorhielt, keine Nachprüfungen seiner experimentellen Arbeiten angestellt zu haben. Um meine seinerzeitige Kritik nochmals zu rechtfertigen, will ich nun hier die in eigenen Versuchen gewonnenen Belege bringen. Wie Fig. 13 beweist, unterscheidet sich Thymophysin in seiner Wirkung auf den Uterus vom Pituitrin, Parke, Davis & Co. nur dadurch, daß es die Hälfte der wirksamen Substanz desselben besitzt.

Woher kommt nun die Divergenz zwischen Temesváry's Angaben und den meinen. Nach einem Studium der beiden Standardwerke: Burn and Dale, Reports an biological standards, pituitary extracts, London 1922, und Burn, Methods of biological assay, Oxford 1928, wird Temesváry zugeben müssen, daß seine experimentellen Stützen für die Ausnahmestellung des Thymophysins unter den Hypophysenpräparaten der Kritik nicht standhalten. In diesen beiden englischen Monographien wird Temesváry alle die Erwiderungen finden, welche ich ihm in Beantwortung seiner Entgegnung auf meine kritische Arbeit hin hier selbst geben könnte. Ich unterlasse diese Erwiderungen aber, weil ich der Meinung bin, daß der Hinweis auf die Aufklärung von seiten einer an der strittigen Frage unbeteiligten, also neutralen Seite sachlicher wirkt und meinen Ausführungen die polemische Note nehmen soll.

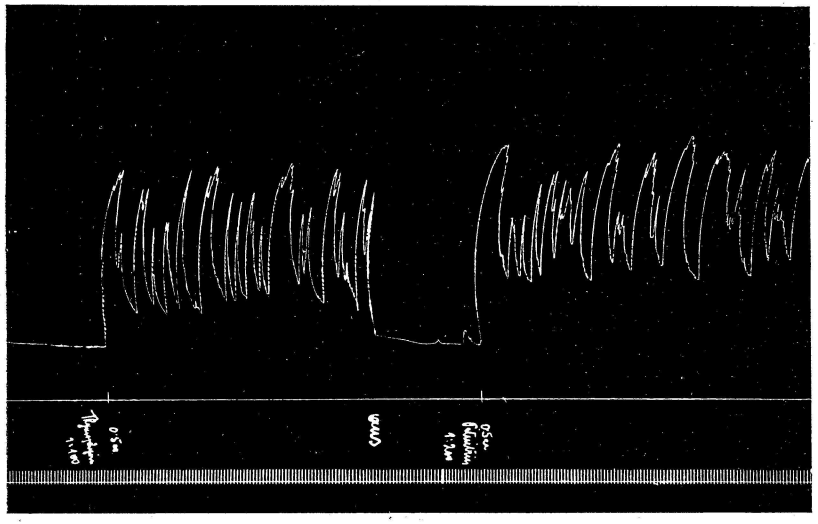

Fig. 13.
Meerschweinchenuterus: Standardisation von 0,5 ccm Thymophysin 1:100 mit 0,5 ccm Pituitrin 1:200. Zeitmarke 20 Sekunden.

Wie das Thymophysin den Blutdruck beeinflußt, soll Fig. 14 klarlegen.

Diese Kurven zeigen in Übereinstimmung mit der Standardisation des Thymophysins am Meerschweinchenuterus, daß dieses Präparat die Hälfte an wirksamer Substanz des reinen Hypophysenhinterlappenextraktes derselben Firma (Chemosan), des Hypophysens, enthält. Während aber das Hypophysen die für das reine Hypophysenextrakt typische Kurve gibt, geht nach Thymophysin der Blutdrucksteigerung eine vorübergehende Blutdrucksenkung voran, welche wohl auf die Beimischung von Thymusextrakt zurückzuführen ist und sich bekanntlich mit allen möglichen Organextrakten, wie z. B. auch mit unreinem Hypophysenextrakt, erzielen läßt. Diese Depressorwirkung findet in der älteren Literatur über den Hypophysenextrakt eine ausreichende Würdigung.

Die in den drei vorangehenden Abschnitten geschilderten experimentellen Untersuchungsergebnisse dürften imstande sein, so manchen Mißerfolg am Gebärbett nach Hypophysenextraktmedikation zu erklären. So wissen wir nun die Ursache,

warum es uns nicht gelingt, mittels Hypophysenextrakt einen Abortus einzuleiten oder eine Frühgeburt herbeizuführen: Selbst bei noch mangelhaft funktionierendem Corpus luteum ist die Uterusmuskulatur in ihrer Ansprechbarkeit für Hypophysenextrakt so weit gehemmt, daß es zu keiner erfolgreichen Geburtsarbeit kommen kann. Auch mag am normalen Ende der Schwangerschaft ein persistierendes Corpus luteum zur Ursache des Übertragens werden oder der Grund sein, daß die unter diesen Umständen schlechte Wehentätigkeit durch Hypophysenextrakt nicht oder nur schwach anzuregen ist. Aber außer diesem die Gebärmuttermuskulatur ruhigstellenden Einfluß, der vom Corpus luteum ausgeht, kommt, wie aus dem ersten Kapitel über die experimentellen Untersuchungen hervorgeht, für den Ausfall der Hypophysenextraktreaktion dem physiologischen Zustande der Uterusmuskulatur selbst große Bedeutung zu. So wie wir oben gesehen haben, daß der infantile, hypoplastische Uterus auf Hypophysenextrakt nur schlecht anspricht, so mag auch bei

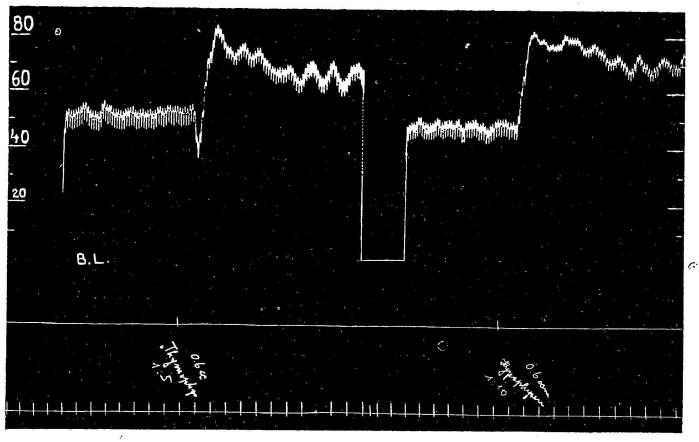

Fig. 14.
Katze, dezerebriert: Zuerst 0,6 ccm Thymophysin 1:5, dann 0,6 ccm Hypophysen 1:10.

sonstigen Störungen der Entwicklung der Uterusmuskulatur, wie wir sie am Ende der Schwangerschaft oft genug beobachten, ein Ausbleiben oder teilweises Versagen der Hypophysenextraktwirkung die Folge sein. Daß es aber ein Hypophysenextrakt geben sollte, das, wie es für das Thymophysin behauptet wird, nur in der Eröffnungsperiode wirksam ist und die Uterusmuskulatur in der Nachgeburtsperiode unbeeinflußt läßt, ist, physiologisch gedacht, ein Ding der Unmöglichkeit. Denn solange die Placenta, welche durch ihre Hormone den Funktionszustand der Uterusmuskelzellen bestimmt, nicht ausgestoßen ist, kann von einer Änderung im Verhalten des Gebärmuttermuskels gegenüber Hypophysenextrakt nicht die Rede sein.

Daß auch die Geschwindigkeit der Resorption des injizierten Präparates für die Intensität der Reaktion am Erfolgsorgan maßgebend ist, wird am besten aus dem Unterschiede in der Wirkung nach intravenöser und subkutaner Injektion klar. Nachdem im allgemeinen die Bedingungen für die Resorption von injiziertem Material aus der Subkutis während der Schwangerschaft und besonders am Ende derselben schlechte sind, wofür ich in meinen Arbeiten über die Funktion der

Schilddrüse in der Gravidität genügend Beweise geliefert habe, kann auch die in einzelnen Fällen vorherrschende pathologische Herabsetzung der Resorptionsfähigkeit aus dem subkutanen Gewebe für eine schlechte Hypophysenextraktwirkung bestimmend sein. Um einem solchen Zwischenfall vorzubeugen, wird es sich stets empfehlen, das Hypophysenextrakt intramuskulär zu verabfolgen.

An dieser Stelle scheint es mir angebracht zu sein, darauf hinzuweisen, daß die im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse auch in experimentellen Untersuchungen am Menschen ihre Bestätigung gefunden haben. A. Bourne und J. H. Burn (Geburtshelfer und Pharmakologe) haben auch an der menschlichen Gebärmutter die pharmakologische Wirkung von Hypophysenpräparaten registriert, und zwar unter Anwendung eines in den gebärenden Uterus eingeführten Gummibläschens zur Feststellung der intrauterinen Druckschwankungen. Diese bemerkenswerten Untersuchungen brachten gerade hinsichtlich des Gebrauches von Hypophysenextrakt als wehenanregendes Mittel wertvollen Aufschluß, indem einmal unter Ausschaltung jeder subjektiven Täuschung gezeigt werden konnte, daß im allgemeinen bereits eine Dosis von zwei Voegtlineinheiten genügt, um in allen Phasen der Geburt eine optimale Wehensteigerung hervorzurufen. Und zwar beginnt die Reaktion, wie aus den dort abgebildeten Kurven ersichtlich, durchschnittlich 4—5 Minuten nach der intramuskulären Injektion und hält ungefähr 1 Stunde an. So wurde neben der klinischen Beobachtung der therapeutisch angestrebten Beschleunigung des Geburtsverlaufes die Wirkung des Hypophysenextraktes auf den menschlichen Uterus auch in Kurvenform festgehalten. Der klinische Erfolg, ebenso wie die auf objektive Weise gewonnene graphische Wiedergabe der Gebärmutterkontraktionen beweisen abermals, daß jedes wirksame, reine Hypophysenhinterlappenpräparat in richtiger Dosierung an der menschlichen Gebärmutter in der Eröffnungs-, Austreibungs- und Nachgeburtsperiode eine rhythmisch verstärkte Wehentätigkeit auslöst. Zu tetanischer Kontraktion des Uterus, welche der Ausdruck maximaler Reaktion des Organs ist, kommt es nur bei Überschreitung der therapeutischen Dosis, d. h. bei Überdosierung. Sie zu vermeiden, schlagen Bourne und Burn vor, alle Firmen mögen 0,5 ccm-Ampullen zu 2—2,5 Voegtlineinheiten in den Handel bringen, welche, in stündlichen Intervallen injiziert, gewöhnlich ausreichen, die therapeutisch erwünschte Wirkung zu entfalten.

Die beiden englischen Autoren haben in ihren Versuchen am Menschen weiterhin noch gezeigt, daß die in der Regel therapeutisch gut wirksame Dosis von zwei Voegtlineinheiten in manchen Fällen nur eine geringe oder selbst gar keine Änderung der Kontraktionstätigkeit der Gebärmutter auslöst. Damit ist auch für den Menschen der objektive Nachweis geliefert, daß die Ursachen von Versagern nach Hypophysenextraktmedikation nicht nur in der Beschaffenheit des Präparates, sondern auch in der des Organismus, letzten Endes also des Erfolgsorgans, liegen können. Einige Ursachen dieser Versager glauben wir durch die hier mitgeteilten Untersuchungen aufgedeckt zu haben. Auf sie hinzuweisen, ist der Zweck der vorliegenden Arbeit.

Literatur:

Bourne u. Burn, The Lancet **1928**, 694; J. Obstetr. **34** (1927). — Burn u. Dale, Medical research council. Reports on biological standards. London 1922. — Dale u. Laidlaw, J. of Pharmacol. **1912**. — Hogben, Schlapp u. Macdonald, Quart. J. exper. Physiol. **1924**. — Kamm, J. amer. chem. Soc. **1928**. — Knaus, Arch. f. exper. Path. **124** (1927); **134** (1928); Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 9 **1928**, Nr 13; **1929** Nr 10; Z. Geburtsh. **94** (1928); Zbl. Gynäk. **1924**, Nr 15; **1926**, Nr 20; **1928**, Nr 40; Arch. Gynäk. **119** (1923); **123** (1924); Arch. klin. Chir. **131** (1924). — Temesváry, Zbl. Gynäk. **1926**, Nr 6; **1928**, Nr 33. — Trendelenburg, Klin. Wschr. **1925**, Nr 1.

Aus der Prosektur der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in Eglfing bei München.

Die Bedeutung funktioneller Gefäßstörungen für die anatomischen Veränderungen am Zentralnervensystem bei puerperaler Eklampsie.

Von **A. v. Braunmühl**, Assistenzarzt der Heilanstalt Eglfing bei München.

Die puerperale Eklampsie stellt dem Kliniker wie Anatomen nach wie vor eine Reihe ungeklärter Fragen. Und so scheint es gerechtfertigt, dieses interessante Problem von verschiedenen Seiten anzugehen.

Wenn sich der Neuropathologe an der Fragestellung beteiligt, wird er vergleichsweise daran erinnern dürfen, wie auf einem ganz anderen, in mancher Hinsicht doch nicht so fernliegendem Gebiet, das uns übrigens nicht weniger Fragestellungen aufgibt — ich meine das der Epilepsie —, die Zusammenarbeit von Klinik und Anatomie Wertvolles gebracht hat. Hier haben Spielmeyer's Untersuchungen über die Pathogenese des Krampfes erwiesen, daß bei den epileptischen Anfällen »funktionelle Gefäßkrämpfe oder irgendwelche Einflüsse auf die Strombahnnerven eine grundsätzliche Rolle spielen«.

Da der Neuropathologe nicht auf die mannigfachen, das Eklampsieproblem berührenden Erklärungsversuche einzugehen braucht, greifen wir den Punkt heraus, der nach unseren, am Zentralnervensystem Eklamptischer vorgenommenen Untersuchungen hier für eine Reihe von Fragen von Bedeutung zu sein scheint: die Frage nach der Wirksamkeit zirkulatorischer Störungen bei der puerperalen Eklampsie.

Schon lange war dem Kliniker beim bzw. nach dem eklamptischen Anfall das Auftreten einer Blutdrucksteigerung bekannt. Dieser plötzliche Anstieg des Blutdruckes, der der Eklampsie wie der akuten Urämie gemeinsam ist, hängt nach Pal mit einer pressorischen Gefäßkrise zusammen, charakterisiert durch »temporäre Kontraktionsstürme aller Arteriolen«, durch arterielle Stauung im Kreislauf, die sich unter anderem in zerebralen Angiospasmen auswirkt. Solche funktionelle Gefäßstörungen, Angiospasmen, hebt auch Fahr hervor, wenn er dem toxischen Agens gerinnungserregende, hämolytische, vasokonstriktorische Eigenschaften zuschreibt. Und wenn Volhard für die einmal bestehende und immer wieder nachgewiesene Graviditätshypertonie schreibt: »Ich wenigstens zweifle nicht daran, daß bei dieser (Schwangerschaftsniere) die Blutdrucksteigerung extrarenal bedingt ist, daß der ihr zugrunde liegende Schwangerschaftsangiospasmus sich in Albuminurie und Oligurie äußert und die bekannten degenerativen Prozesse im Parenchym zur Folge hat«, so tritt wieder ein funktionelles Moment, der Schwangerschaftsangiospasmus, in den Vordergrund.

Der Anatom wird nun bei der Deutung seiner histologischen Bilder mit um so mehr Berechtigung auf solche funktionelle Einflüsse am Zirkulationsapparat zurückgreifen, je wahrscheinlicher ihm die klinische Forschung das Vorliegen dieser intra vitam ja um so vieles leichter nachweisbaren Störungen in den Strombahngebieten macht. Nun hat die klinische Arbeitsrichtung gerade auf dem Arbeitsfeld der puerperalen Eklampsie dem Anatomen selten gut vorgearbeitet und mit Hilfe kapillarmikroskopischer Studien Interessantes beigebracht. So konnten Hinselmann und Nevermann das Bestehen von Gefäßspasmen, wie sie gerade Pal