

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

Zur Physiologie des Corpus luteum.

IV. Mitteilung.

Von

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

Mit 8 Textabbildungen.

Unsere Kenntnisse über die Physiologie des Corpus luteum sind nunmehr soweit gediehen, daß wir auf Grund der Untersuchungsergebnisse, welche in den ersten drei Mitteilungen über diesen Gegenstand zusammengefaßt wurden, einen definitiven Unterschied zwischen Corpus luteum spurium und Corpus luteum graviditatis machen können. Diese Differenzierung zwischen den beiden Typen von Corpus luteum wird, wie in der 3. Mitteilung genau beschrieben, nach vergleichenden Untersuchungen der Scheinschwangerschaft mit der wirklichen Gravidität des Kaninchens bereits am 10. Tage post copulationem erkennbar. Nachdem bis zum 10. Tage post coitum in der Scheinschwangerschaft sowohl als auch in der Gravidität sich die Veränderungen, welche unter dem Einflusse des Gelben Körpers am Uterus und an den Milchdrüsen auftreten, vollkommen gleichartig entwickeln, muß also in der Gravidität kurze Zeit vor dem 10. Tage post coitum irgendetwas hinzukommen, das die nachfolgende Differenzierung der beiden Corpus luteum-Formen bedingt.

In der Scheinschwangerschaft des Kaninchens gehen die unbefruchteten Eizellen, wie Hammond experimentell gezeigt hat, bereits 2 Stunden post ovulationem zugrunde. Es entwickeln sich dort also die Corpora lutea ganz unabhängig vom Sein oder Nichtsein der Eizellen und behalten sodann in ganz gesetzmäßiger Weise eine autonome Lebensdauer von 16 Tagen. Kommt es dagegen unmittelbar post ovulationem zur Befruchtung, dann wandern die heranwachsenden Eichen 4 Tage durch die Tuben und treten hernach in die Gebärmutterhöhle ein, um sich da erst am 8. Tage der Schwangerschaft zu implantieren. An diesem Tage also findet unter Bildung der Placenta die organische Verbindung des Eies mit dem mütterlichen Körper statt. Nachdem nun dieses Ereignis kurz vor den Zeitpunkt fällt, zu welchem sich die

Anfänge in der Differenzierung zwischen Corpus luteum spurium und Corpus luteum graviditatis zu erkennen geben, erscheint es naheliegend, daran zu denken, daß die Hormone des Eies, welche mit der Implantation am 8. Tage der Schwangerschaft erstmalig in den mütterlichen Kreislauf gelangen, die Ursache für die Bildung des Corpus luteum graviditatis darstellen. Obwohl dieser Zusammenhang in den geschilderten biologischen Geschehnissen einer auf diesem Gebiete geübten Beobachtung kaum entgehen kann, bleibt dennoch der experimentelle Nachweis für die Richtigkeit dieser Anschauung ausständig. Dieser fehlende Beweis, daß das Ei, und zwar allem Anschein nach Stoffe der Placenta, die Bildung des Corpus luteum graviditatis verursachen, kann aber auf folgende Weise erbracht werden.

Der Unterschied zwischen den Funktionen des Corpus luteum spurium und des Corpus luteum graviditatis zeigt sich beim Kaninchen am deutlichsten am 17. Tage post copulationem. Denn, während am 17. Tage der Scheinschwangerschaft die Uterusmuskulatur stets eine positive Hypophysenextraktreaktion gibt und damit die vollständige Degeneration des Corpus luteum spurium anzeigt, spricht am 17. Tage der Schwangerschaft der Uterus niemals auf Pituitrin an, was die volle Funktion des Corpus luteum graviditatis an diesem Tage beweist. Sollten nun tatsächlich die Hormone des Eies die Heranbildung des Corpus luteum graviditatis verursachen, dann müßte die Exstirpation der bereits implantierten Eier die Rückumwandlung des Corpus luteum graviditatis in das Corpus luteum spurium zur Folge haben, d.h. es müßte die Uterusmuskulatur so behandelter gravider Kaninchen schon am 17. Tage post coitum, also wie nach der Scheinschwangerschaft, eine positive Hypophysenextraktreaktion geben. Das aus diesem Gedankengang abgeleitete Experiment nimmt nun folgenden Verlauf.

An einem ausgewachsenen Kaninchen werden durch einseitige Tubensterilisation Verhältnisse geschaffen, wie sie in Abb. 1 zur Darstellung kommen. Wir sehen hier das gesamte innere Genitale eines Kaninchens bei einhörniger Schwangerschaft. Diese künstlich geschaffene, einseitige Schwangerschaft bietet nun die Möglichkeit, unter Schonung der Ovarien und des sterilisierten Hornes das tragende Horn zu exstirpieren und damit zu jedem willkürlich gewählten Zeitpunkte der Schwangerschaft den Einfluß der Eier auf die Corpora lutea auszuschalten. Wie sich diese Wegnahme der Eier auf die Corpora lutea auswirkt, kann nachfolgend an der Pituitrinempfindlichkeit des zurückgebliebenen sterilen Uterushornes, dem empfindlichsten Indicator für

die Funktion des Gelben Körpers, ermittelt werden.

Daß nicht etwa die Äthernarkose, bzw. die operative Entfernung des tragenden Hornes als solche zur Vernichtung der zurückgelassenen Corpora lutea führt, soll folgender Vorversuch sicherstellen. Exstirpiert

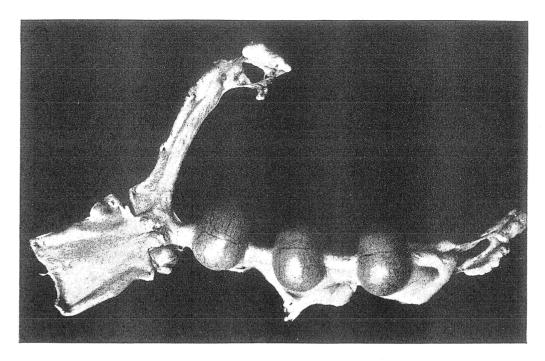


Abb. 1. Innere Genitalorgane eines Kaninchens bei einhörniger Schwangerschaft.

man z. B. am 9. Tage der Schwangerschaft einem einseitig sterilisierten Kaninchen das gravide Horn und entnimmt dem so operierten Tiere 3 Tage später, also am 12. Tage post copulationem, das sterile Horn,

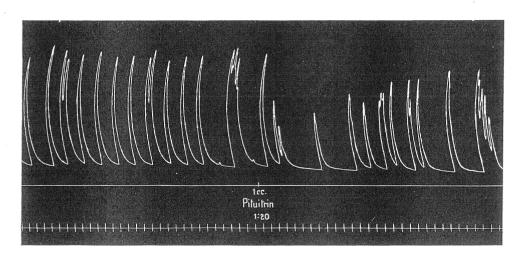


Abb. 2. Exstirpation des tragenden Hornes am 9. Tage; Pituitrin-Probe am sterilisierten Horn am 12. Tage post coitum. Reaktion negativ.

um an demselben im isolierten Zustande die Pituitrinprobe auszuführen, so kann man, wie Abb. 2 dies veranschaulicht, feststellen, daß diese vollkommen negativ verläuft. Die in diesem Falle leicht angedeutete, sogar inverse Reaktion, wie sie die Uterusmuskulatur in Gegenwart von Corpus luteum manchmal liefert, spricht also mit absoluter Sicherheit für die anhaltende Funktion des Gelbkörpers selbst 3 Tage post

operationem. Ebenso finden wir in diesem Uterus jene Entwicklungsphase der Decidua, Abb. 3, wie sie dem 12. Tage der Scheinschwangerschaft eigentümlich ist (vgl. hiermit Abb. 13 der 1. Mitteilung) Dieses charakteristische Verhalten des Uterus, das nur durch die Hormone des Gelben Körpers hervorgerufen wird, gibt uns für diese Art der Untersuchungsmethode die Gewähr, daß wir, ohne einen allgemeinen Schaden anzurichten, mit der Exstirpation des tragenden Hornes wirklich nur den hormonalen Einfluß des Eies auf den mütterlichen Organismus auszuschalten vermögen.

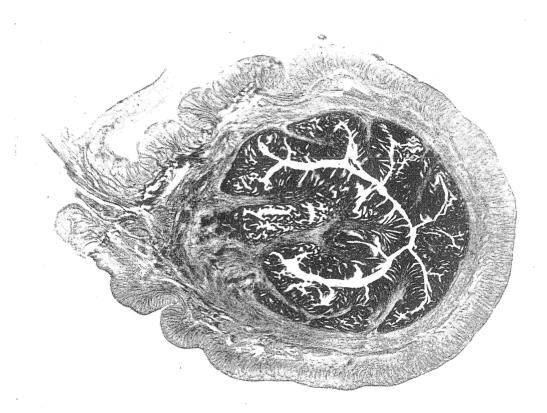


Abb. 3. Exstirpation des tragenden Hornes am 9. Tage; steriles Horn am 12. Tage post coitum. Vergrößerung 1:13.

Nach diesem positiven Erfolg bei der Prüfung der Brauchbarkeit dieser Untersuchungsmethode wollen wir nun an die Ausführung des Experimentum crucis selbst herangehen. Zu diesem Zwecke verwenden wir ein einhörnig schwangeres Kaninchen, welchem am 10. Tage der Gravidität das tragende Horn exstirpiert wird, also zu einem Zeitpunkte, wo erwiesenermaßen im Ovarium bereits das Corpus luteum graviditatis angelegt ist. Eine Woche nach dieser Operation, d. i. am 17. Tage post coitum, wird das Tier getötet und diesem das sterile Uterushorn zwecks Untersuchung seiner Pituitrinempfindlichkeit entnommen. Liegt nun tatsächlich im Ei das Agens, welches das Corpus luteum graviditatis bildet und dieses bis Ende der Schwangerschaft

in Funktion erhält, so können wir nach diesem experimentellen Vorgehen am 17. Tage keine Corpus luteum-Wirkung mehr auf den Uterus erwarten. Daß dies in der Tat der Fall ist, beweist die stark positive Hypophysenextraktreaktion an der Uterusmuskulatur (Abb. 4). Wir

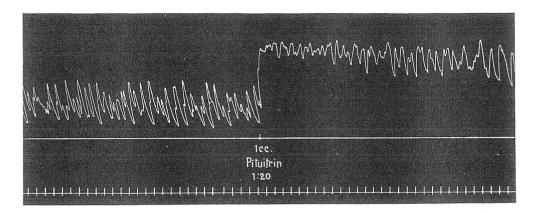


Abb. 4. Exstirpation des tragenden Hornes am 10. Tage; Pituitrin-Probe am sterilisierten Horn am 17. Tage post coitum. Reaktion positiv.

haben also durch die Exstirpation des tragenden Hornes aus dem Corpus luteum graviditatis wieder ein Corpus luteum spurium gemacht, dessen autonome Funktion nur bis einschließlich 16. Tag post coitum anhält. Aus diesem Grunde muß der Kontrollversuch, der nach gleicher Ver-

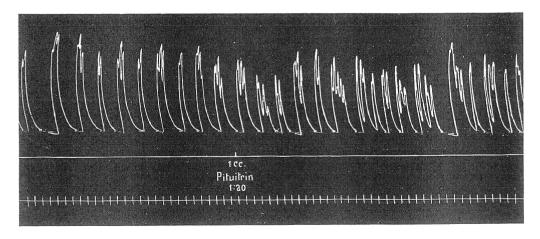


Abb. 5. Exstirpation des tragenden Hornes am 10. Tage; Pituitrin-Probe am sterilisierten Horn am 16. Tage post coitum. Reaktion negativ.

suchsanordnung, aber schon 6 Tage post operationem, also am 16. Tage post coitum anzustellen ist, stets ein Ausbleiben der Hypophysen-extraktreaktion ergeben. Die Richtigkeit dieser Überlegung wird durch das Versuchsergebnis vom 16. Tage, Abb. 5, voll bestätigt. Damit ist der sichere Nachweis erbracht, daß die Hormone des Eies, und zwar wahrscheinlich jene der Placenta, einen wenn auch nicht gerade luteinisierenden Einfluß (Scheinschwangerschaft!) auf das Ovarium ausüben,

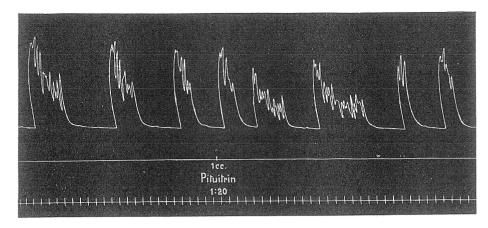


Abb. 6. Exstirpation des tragenden Hornes 14 Stunden vor der Pituitrin-Probe am sterilisierten Horn, entnommen mit Beginn des 17. Tages post coitum. Reaktion negativ.

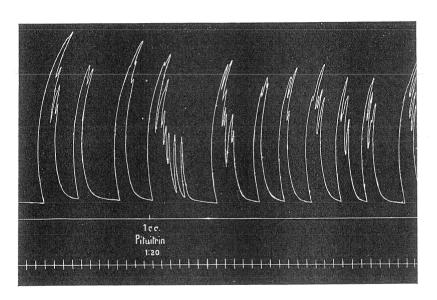


Abb. 7. Exstirpation des tragenden Hornes 30 Stunden von der Pituitrin Probe am sterilisierten Horn, entnommen mit Beginn des 17. Tages post coitum. Reaktion negativ.

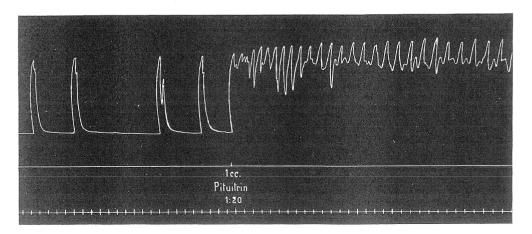


Abb. 8. Exstirpation des tragenden Hornes 48 Stunden vor der Pituitrin-Probe am sterilisierten Horn, entnommen mit Beginn des 17. Tages post coitum. Reaktion positiv.

so doch die Entwicklung und Erhaltung des Corpus luteum graviditatis bis gegen Ende der Schwangerschaft bedingen.

Nachdem wir mit diesen Untersuchungsergebnissen einen hormonalen Wirkungsmechanismus nachgewiesen haben, der seinen Weg vom Ei auf das Corpus luteum und von diesem wieder zurück auf den Uterus nimmt, fragt es sich weiterhin, nach welcher Zeit eine in der oben beschriebenen Weise herbeigeführte Störung dieses endokrinen Systems am Erfolgsorgan desselben, i. e. Uterus, zur Auswirkung gelangt. Zwecks Beantwortung dieser Frage wurden an mehreren einhörnig schwangeren Kaninchen in kürzeren zeitlichen Abständen vor dem 17. Tage der Gravidität die Fruchtsäcke exstirpiert. Die daraufhin an den zurückbelassenen sterilen Uterushörnern angestellten Untersuchungen haben folgende Resultate ergeben. Entfernt man aus einem einhörnig schwangeren Kaninchen 14 Stunden vor Beginn des 17. Tages der Schwangerschaft das tragende Horn, um hernach zu diesem Zeitpunkte die Ansprechbarkeit des sterilisierten Uterushornes auf Pituitrin zu prüfen, so erhalten wir stets einen negativen Ausgang des Versuches (Abb. 6), der besagt, daß 14 Stunden nach Ausschaltung der fetalen Hormone die Rückumwandlung des Corpus luteum graviditatis in ein Corpus luteum spurium noch nicht so weit vollzogen ist, daß sie sich am Uterus geltend macht. Wiederholt man diesen Versuch mit jedoch 30 stündlichem Intervall zwischen Exstirpation des tragenden Hornes und der Pituitrinprobe am sterilen Horn zu Beginn des 17. Tages, so kann man abermals die Unwirkamkeit des Pituitrins an der Uterusmuskulatur, wie in Abb. 7 und damit die Gegenwart des anscheinend noch ungestört funktionierenden Corpus luteum graviditatis feststellen. Wird aber mit Anfang des 15. Tages der Schwangerschaft das tragende Horn exstirpiert und 48 Stunden post operationem am sterilen Horn der Pituitrinversuch, Abb. 8, ausgeführt, so fällt dieser nunmehr positiv aus. Daraus konnen wir schließen, daß der hormonale Impuls, der vom Ei auf das Corpus luteum und von dort auf den Uterus geht, erst nach mehr als 30 Stunden an seinem Erfolgsorgan anlangt. Innerhalb dieser Zeit bedingt demnach der Wegfall des Corpus luteum-erhaltenden Faktors, der vom Ei ausgeht, Degenerationsvorgänge in den Luteinzellen, welche nach Ablauf von rund 24 Stunden zur vollkommenen Erschöpfung der Funktion des Gelben Körpers in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft führt. Wir kommen endlich auf dieses Zeitausmaß von rund 24 Stunden, wenn wir berücksichtigen, daß am Uterus, wie in der 2. Mitteilung ausführlich beschrieben, erst 10 Stunden nach Unterbrechung der Corpus luteum-Inkretion die hierfür charakteristischen Folgeerscheinungen treten.

Dieses Abhängigkeitsverhältnis zwischen Ei und Corpus luteum graviditatis ist hinsichtlich seiner Auswirkungen auf den schwangeren Uterus

nicht nur für den Physiologen interessant, sondern gewinnt vor allem für den Geburtshelfer an Bedeutung, weil er sich damit ein klareres Bild von den biologischen Vorgängen machen kann, welche beim spontan auftretenden oder künstlich in Gang gebrachten Abortus zur Ausstoßung der Frucht führen. So ergibt sich z. B. daraus, daß die Dauer der Zeit, welche vom Augenblicke der Störung der Schwangerschaft bis zum Auftreten der Wehen verstreicht, im wesentlichen dadurch bestimmt wird, ob die primäre Ursache des Abortus vom Corpus luteum oder vom Ei ausgeht. Weiterhin wird nach primärer Schädigung des Eies die zur Entleerung führende Wehentätigkeit erst dann auftreten können, wenn dieses selbst abgestorben oder seine Verbindung mit der Gebärmutterwand soweit gestört ist, daß fetale Hormone nicht mehr in den mütterlichen Organismus gelangen. Denn erst dann kommt es zur Degeneration des zugehörigen Corpus luteum, welche ihrerseits die Gebärmuttermuskulatur für die Einwirkung des Hypophysenhinterlappensekretes freigibt, wodurch endlich der Motor in Gang gebracht wird. Daraus ersehen wir, daß dem Corpus luteum unter Anderem die Aufgabe zukommt, den kontinuierlichen Einfluß der ganzen Hypophyse auf das weibliche Genitale zu bestimmten Zeiten zu unterbrechen. Denn in gleicher Weise wie das Corpus luteum die Einwirkung des Hinterlappens der Hypophyse auf die Uterusmuskulatur auszuschalten vermag, hebt es die Beziehung zwischen Vorderlappen der Hypophyse und dem Ovarium auf, so daß in seiner Gegenwart Follikelreifung und Ovulation stillstehen.

In diesen 4 Mitteilungen zur Physiologie des Corpus luteum wird in Würdigung und Fortführung des Born-Fraenkelschen Gedankens ein Tatsachenmaterial geliefert, das geeignet sein dürfte, die Stellung des Gelben Körpers als Drüse mit spezifischer innerer Sekretion enger zu umschreiben und zu festigen.

Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse aus allen 4 Mitteilungen.

- 1. Die Scheinschwangerschaft des Kaninchens dauert regelmäßig 16 Tage.
- 2. Der Einfluß des Corpus luteum auf die Gebärmutter wird beim Kaninchen bereits 32 Stunden post coitum nachweisbar.
- 3. Unter dem Einflusse des Corpus luteum verliert die Gebärmuttermuskulatur ihre Ansprechbarkeit für Hypophysenhinterlappenextrakt.
- 4. Das Corpus luteum löst in der Mucosa uteri und in den Milchdrüsen eine lebhafte Proliferation aus.
- 5. Im Ovarium hemmt das Corpus luteum Follikelreifung und Ovulation.
- 6. Die Exstirpation des Corpus luteum führt zum Stillstand bzw. Rückgang dieser Reaktionen an Gebärmutter, Milchdrüsen und Eierstock.

- 7. Die Uterusmuskulatur wird 10 Stunden post exstirpationem des Gelben Körpers wieder für Hypophysenextrakt ansprechbar.
- 8. Die Exstirpation des Corpus luteum hat beim Kaninchen ausnahmslos die Unterbrechung der Schwangerschaft zur Folge.
- 9. In der Schwangerschaft des Kaninchens beginnt das Corpus luteum frühestens am 18. Tage in seiner Sekretion nachzulassen. Seine verminderte Funktion hält aber bis vor Eintritt der Geburt (32. Tag der Schwangerschaft) an.
- 10. Die durch das Corpus luteum verursachten Reaktionen an Gebärmutter und Milchdrüsen sind in der Schwangerschaft stärker als in der Scheinschwangerschaft.
- 11. Dieser Unterschied in den Reaktionen wird bereits am 10. Tage post coitum nachweisbar.
- 12. Wir unterscheiden demnach ein Corpus luteum spurium und ein Corpus luteum graviditatis.
- 13. Das Corpus luteum spurium wird durch die Hormone des Eies zum Corpus luteum gravidatitis.
- 14. Das Corpus luteum schaltet den Einfluß der ganzen Hypophyse auf das weibliche Genitale aus.
- 15. Der zyklische Charakter der Ovarialfunktion wird durch das Corpus luteum bedingt.

Literaturverzeichnis.

Hammond, Reproduct. in the Rabbit, Oliver and Boyd, Edinburgh 1925. — Knaus, Arch. Gynäk. 138 (1929); 140 (1930); 141 (1930).