

岡山醫學會雜誌第39年第12號 (第455號)

昭和2年12月31日發行

OKAYAMA-IGAKKAI-ZASSHI

Jg. 39, Nr. 12 (Nr. 455), Dezember 1927

原 著

Pharmakologische Untersuchung an den Adnexa uteri in verschiedenen physiologischen Zuständen, mit Berücksichtigung des zugehörigen Uterus.

Von

Masao Fujita.

*Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Okayama
(Vorstand: Prof. Dr. K. Okushima)*

Eingegangen um 31. Mai 1927.

Einleitung.

In neuerer Zeit hat die pharmakologische Untersuchung über die überlebenden glattmuskeligen Organen so grosse Fortschritte gemacht, dass es scheinen könnte, als ob nichts mehr zu erforschen übrig bliebe. Doch ist die Wirkung des Giftes am Uterus nicht so einfach wie am Darm und anderen Organen, da der Uterus eigene physiologische Veränderungen, z. B. Schwangerschaft, Geburt u. s. w. erfährt. Adrenalin wirkt, z. B. auf den Darm vieler Tiere immer hemmend und auf Blutgefässe kontrahierend, am Uterus aber ist seine Wirkung je nach der Art der Tiere, nach dem Schwangersein oder Nichtschwangersein sehr komplex. Das beruht darauf, dass zwar pharmakologische Untersuchungen für den Uterus sehr oft vorgenommen worden sind, jedoch die Resultate vieler Forscher mit gewissen Giften nicht immer gleich waren.

Es ist leicht zu vermuten, dass man analoge Tatsachen nicht nur am Uterus, sondern auch an dessen zugehörigen Apparaten, wie Tuba, Lig. rotundum und Lig. latum wahrnehmen kann, wovon uns schon einige Experimente einen Teil zeigen, obwohl ihre Zahl

doch gar gering ist. Gohara¹⁾ sagte, dass Adrenalin an der Tuba verschieden wirke, je nachdem das Individuum schwanger sei oder nicht. Doch war die Zahl der von ihm gebrauchten Gifte nicht-so gross, auch berücksichtigte er die physiologischen Veränderungen nicht besonders, weil diese Frage nicht den hauptsächlichsten Gegenstand seiner Experimente bildete. Lig. rotundum des Menschen zeigt nach Tani²⁾ gegen einige Gifte eine verschiedene Empfindlichkeit, je nachdem das Individuum eine Geburt erlebt hat oder nicht. Betreffs dieses Organes ist erst neulich von Junkmann und Stross³⁾ eine interessante Untersuchung veröffentlicht worden. Doch sind un,s weil ihre Beschreibung nicht so ausführlich ist, die feineren Einzelheiten noch nicht recht deutlich, Dazu fehlte auch die besondere Berücksichtigung der physiologischen Veränderungen.

Daher nahm ich in vorliegender Arbeit eine Klassifikation der Giftwirkung vor, in erster Linie für Tuba und Lig. rotundum bei den verschiedenen physiologischen Zuständen des Uterus, und wollte gleichzeitig damit vergleichend die Reaktion des Uterus in jedem Stadium untersuchen.

Meine Aufgabe bestand somit darin, folgende Fragen zu beantworten: Zeigt Uterus, Tuba und Lig. rotundum im virginalen Zustande für das gleiche Arzneimittel die gleiche Reaktion oder nicht? Wie beeinflusst die Schwangerschaft und Geburt die Giftwirkung? Welches Mittel zeigt trotz physiologischer Veränderungen keine verschiedene Wirkung?

Methodik.

Als Versuchstiere brauchte ich Kaninchen. Lig. rotundum des Kaninchens ist fadendünn, und verläuft an der Vorderfläche des Lig. latum aus der Gegend des Tubenansatzes zum inneren Leistenring. Da die an der Längsachse entlang laufenden Blutgefässe durchsichtig sind, kann man leicht Lig. rotundum wahrnehmen. Von einem zum Tode verbluteten Kaninchen wurde Lig. rotundum, Tuba und Uterus ausgeschnitten und in Stücke von ca. 0.4 cm geschnitten. Dann ernährte ich das Präparat nach der Führerschen Methode mit der auf 38°C erwärmten Lckeschen Lösung, hing es in der Richtung der Längsachse auf und liess mit Hilfe des Goharaschen Schreibhebels seine Bewegungen und Tonusänderung auf dem berussten Papier des Kymographion registrieren. Nachdem die Bewegungen und der Tonus bestimmt waren, wurde die Giftlösung zu der Nährflüssigkeit zugesetzt.

Das so ernährte Lig. rotundum macht regelmässige lebhaftige Pendelbewegungen, ähnlich wie der Darm. Aber zuweilen zeigt es regelmässige Bewegungen mit kurzen Pausen, zuweilen lebhaftige Pendelbewegungen, welche von regelrechten Tonuschwankungen begleitet werden. Nur bei virginalem Lig. rotundum fand ich oft die Erscheinung der Pendelbewegungen nicht.

Bei den Experimenten wurden durch die Veränderungen der physiologischen Zustände fünf Perioden unterschieden, nämlich: Das virginale, das nichtvirginale nicht-trächtige, das erste Stadium der Schwangerschaft (der Uterus hat keine Anschwellungen,

ist aber livid gefärbt und das frische Corpus luteum wird im Ovarium wahrgenommen, oder der Uterus hat kleinfinger-oder daumenkopfgrosse Anschwellungen), das letzte Stadium derselben und das Puerperium. Ich machte in diesen Stadien an Lig. rotundum, Tuba und Uterus vergleichende Experimente.

Die zum Experiment gebrauchten Gifte erstreckten sich auf die folgenden 14 Arten: Adrenalin, Pilokarpin, Chinin, Nikotin, Pituitrin, Strophanthin, Morphin, Physostigmin, Atropin, Kokain, Barium, Papaverin, Calcium und Kalium. Die unten angegebene Menge des Giftes ist die, welche in 100 ccm Nährflüssigkeit zugesetzt wurde.

1. Adrenalin.

Es wurde schon von Langley⁴⁾, Dale⁵⁾, Kehrer⁶⁾ u. a. berichtet, dass Adrenalin auf den ausgeschnittenen Uterus meistens eine erregende Wirkung ausübt. Aber einige fanden eine andere Wirkung dieses Giftes. Fulta u. Fleming⁷⁾ sahen schon Erregung oder Hemmung der spontanen Bewegungen am Uterus des unträchtigen Kaninchens. Auch Cushman⁸⁾ sah selten Hemmung, auch wenn meistens Erregung beobachtet wird.

Nach dem Junkmann und Strosschen Versuche wurde Lig. rotundum durch Adrenalin bei der Katze abgespannt, beim Kaninchen erregt, und seine Wirkung war ganz gleich wie am zugehörigen Uterus.

An der Tuba zeigt Adrenalin, nach Gohara, bei Unträchtigkeit, in geringen Dosen Hemmung und über gewisse Dosen hinaus Erregung, aber bei Trächtigkeit immer nur Erregung.

Bei meinen Versuchen wurden meistens 0.00003—0.0005 g Adrenalinchlorhydrat gebraucht.

1) An Lig. rotundum des vaginalen Kaninchens zeigt Adrenalin fast immer eine hemmende Wirkung, es verursacht den Untergang des Tonus und das Verschwinden der Bewegungen. Die Hemmung ist sehr deutlich bei über 0.0001 g (Fig. 1). Einige Fälle erleiden sehr selten durch 0.0002—0.0004 g keine

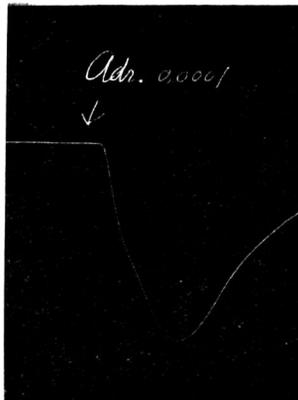


Fig. 1

Lig. rotundum d. Kaninchens (virginal)
↑ Adrenalinchlorhydrat 0.0001g

Wirkung oder eine schwache Erregung, obgleich sie eine Hemmung unter 0.0001 g zeigten. An der Tuba des vaginalen Kaninchens zeigt Adrenalin in geringen Mengen, wie 0.00003—0.0001 g, meistens eine Hemmung, doch bei über 0.0002 g zeigt es meistens eine Erregung. Sehr selten aber sah ich eine Erre-

gung bei geringen Mengen, wie 0.00004 g und eine Hemmung bei 0.0002 g. Wenn ich den zugehörigen Uterus prüfte, sah ich aber immer eine Erregung.

2) Am Lig. rotundum des nichtvirginalen nichtträchtigen Kaninchens zeigt Adrenalin in diesen Mengen meistens eine Erregung, aber auch ziemlich oft eine Hemmung. Doch die hemmende Wirkung ist dabei im allgemeinen schwach, und macht manchmal sogar einer nachfolgenden Erregung Platz. Beobachtet man aber die Wirkung des Adrenalins an dem zugehörigen Uterus und der Tuba (Fig. 2), so sieht

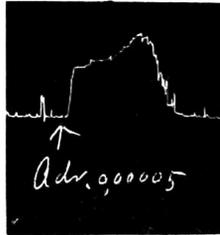


Fig. 2

Kaninchentuba (nichtvirginal nichttrchtig)
 † Adrenalinchlorhydrat 0.00005 g

man an beiden Organen fast immer die erregende Wirkung. Nur an der Tuba zeigt Adrenalin in kleinen Dosen, wie beim virginalen Material, sehr selten eine Hemmung, aber in Dosen über eine gewisse Grenze hinaus dagegen eine Erregung.

3) In früheren Studien der Gravidität zeigt das Adrenalin am Lig. rotundum in Dosen von 0.00003—0.00004 g, fast keine Wirkung, aber bei über 0.00005 g meistens eine deutlich erregende Wirkung. Ziemlich oft zeigt es auch direkt nach der Einwirkung eine temporäre Hemmung, oder zuweilen nach derselben eine Erregung. Beim Versuche an zugehörigen Uterus und Tuba reagierten die beiden Organe fast immer mit Erregung, nur selten mit Erschlftung.

4) In letzten Stadium der Gravidität zeigt Adrenalin am Lig. rotundum fast immer eine erregende Wirkung (Fig. 3), nur selten eine hemmende. Auch am Uterus und an der Tuba in demselben Stadium

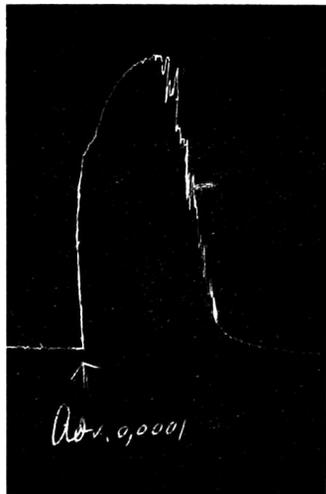


Fig. 3

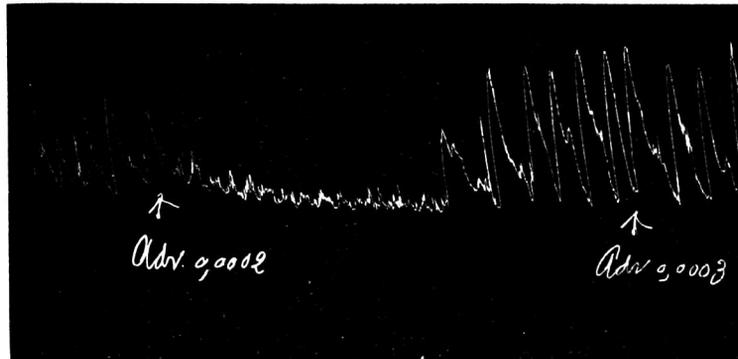
Lig. rotundum d. Kaninchens (Ende d.
 Schwangerschaft)
 † Adrenalinchlorhydrat 0.0001 g

wird fast immer eine erregende Wirkung, wie am Lig. rotundum beobachtet.

5) In dem Wochenbett zeigt das Lig. rotundum meistens eine Erregung, nur bei kleinen Dosen

Adrenalin, wie 0.00001—0.0001 g, selten eine Hemmung. An der zugehörigen Tuba bewirkt das Gift immer eine Erregung, während es an dem Uterus ausser einer Erregung auch manchmal eine Hemmung hervorruft (Fig. 4).

Fig. 4



Kümmchenuterus (Wochenbett)

↑ Adrenalinchlorhydrat 0.0002 g

↑ Adrenalinchlorhydrat 0.0003 g

Ich habe schon mitgeteilt⁹⁾, dass am Lig. rotundum, wie am Uterus und an den Gefässen die Erregung durch Adrenalin von gewissen Dosen Atropin oder Chinin gehemmt wird, und dass Adrenalin, wenn das betreffende Organ im voraus mit einer gewissen Dosis von Atropin oder Chinin vorbehandelt ist, im Gegensatz dazu die Hemmung zeigt (bei der Schwangerschaft, besonders in späteren Stadien derselben). Daraus kann man mit recht schliessen, dass die hemmenden und fördernden Sympathikusfasern auch in dem Lig. rotundum vorhanden sind.

Aus den oben erwähnten Resultaten findet man, dass das Lig. rotundum je nach dem physiologischen Zustande auf Adrenalin verschieden reagiert. Im virginalen und im nichtvirginalen nichtträchtigen Zustand zeigt es nämlich Hemmung, in dem ersten Stadium der Trächtigkeit meistens Erregung, oft auch Hemmung, und im letzten Stadium der Trächtigkeit sowie in dem Wochenbett fast immer Erregung.

Diese Resultate sind von den oben erwähnten Junkmann und Strossschen Angaben sehr verschieden. Ihre Resultate haben nach meinen Versuchen nur für das letzte Stadium der Trächtigkeit und das Wochenbett Gültigkeit. An der Tuba zeigt das Adrenalin bei virginalem Material in kleinen Dosen eine hemmende, aber in grösseren eine erregende Wirkung, während es bei anderen Zuständen fast immer Erregung hervorruft. Vergleicht man mein Ergebnis mit dem Goharaschen, so zeigt sich auch ein Unterschied. Sein Resultat an der nichtträchtigen Tuba stimmt nur mit meinem an der virginalen überein. Am Uterus beobachtete ich, dass das Adrenalin in oben genannten Menge in jedem Stadium, ausgenommen im Wochenbett, meistens Erregung ausübt, wie

auch die Beobachtungen vieler Autoren lauten.

Die oben erwähnten Resultate können im ganzen in der folgenden Tabelle zusammengestellt werden.

Tabelle 1. Wirkung des Adrenalins.

Physiol. Zustand	Lig. rot.	Tuba	Uterus
Virginal	H	H/E	E
Nichtvirg. nichtgravid.	E (h)	E	E
Anfang d. Gravid.	E (h)	E	E
Ende d. Gravid.	E	E	E
Wochenbett	E	E	E (h)

Anmerkung: E = fast immer Erregung, H = fast immer Hemmung, E (h) = meistens Erregung, aber auch oft Hemmung, H/E = Hemmung in kleineren, Erregung in grösseren Dosen.

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich ist, sind die Wirkungen des Adrenalins auf diese 3 Organe nur in dem virginalen Stadium von einander verschieden, aber in allen anderen Stadien (in der nichtvirginalen nichtträchtigen Zeit, in der Trächtigkeit und im Wochenbett) einander sehr ähnlich. Daraus kann man leicht schliessen, dass in der Tuba und im Lig. rotundum, besonders im letzteren, die hemmenden Sympathikusfasern in der virginalen Zeit viel empfindlicher sind als die fördernden, während dieses Verhältnis nach der Trächtigkeit oder der Geburt ganz umgekehrt wird, um mit demjenigen im Uterus und in der Tuba im grossen und ganzen übereinzustimmen.

2. Pilokarpin.

Es ist im allgemeinen bekannt, dass Pilokarpin auf den Uterus und andere glattmuskelige Organe erregend wirkt. Nach Gohari hat es aber auf die Tuba keine Wirkung, obwohl die anderen Parasympathikusgifte, wie Physostigmin oder Muskarin, eine Erregung hervorrufen. Junkmann und Stross teilten mit, dass auch Lig. rotundum gegen Pilokarpin in jeder Dosis ganz unempfindlich ist.

Ich brauchte in diesem Experiment 0.001—0.02 g Pilokarpinhydrochlorid.

Diese Dosen Pilokarpin bedingen am Lig. rotundum des virginalen Kaninchens in den meisten Fällen eine schwache Hemmung, und der Tonus sinkt. Aber eine solche Senkung des Tonus geht wieder zurück, zuweilen steigt der Tonus sogar über den ursprünglichen Wert. Oft wurde auch keine Wirkung des Pilokarpins in gleichen Mengen nachgewiesen. Eine erregende Wirkung konnte ich niemals beobachten. Am Lig. rotundum von jedem Stadium, von der nichtvirginalen nichtträchtigen Zeit (Fig. 5), vom ersten Stadium der Trächtigkeit (Fig. 6) und von dem Puerperium, zeigt es meistens eine Hemmung, dann und wann keine Wirkung, selten im Gegensatz dazu eine schwache Erregung oder am Anfang eine hemmende, dann eine erregende Wirkung. Im letzten Stadium der Trächtigkeit zeigt es meistens auch Hemmung, aber es kommt häufiger vor als bei den obigen Fällen, dass es erst Hemmung, dann Erregung hervorruft.

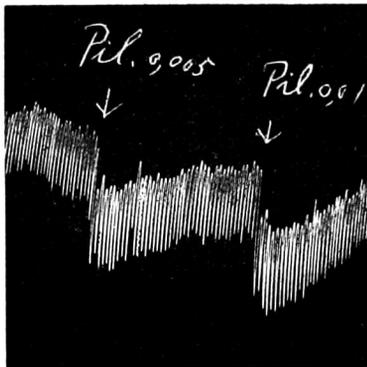


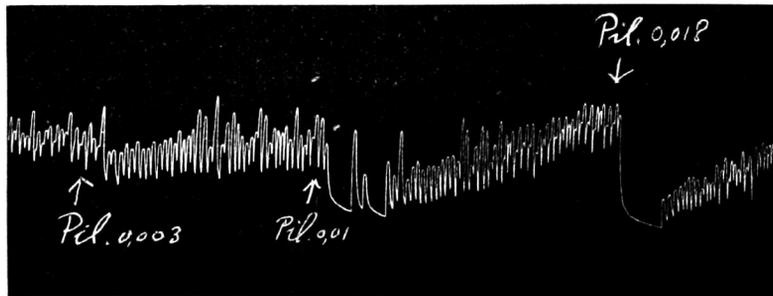
Fig. 5

Lig. rotundum d. Kaninchens (nichtvirg. nichtgravid)

↑ Pilokarpinchlorhydrat 0.005 g

↑ Pilokarpinchlorhydrat 0.01 g

Fig. 6



Lig. rotundum d. Kaninchens (Anfang d. Schwangerschaft)

↑ Pilokarpinchlorhydrat 0.003 g

↑ Pilokarpinchlorhydrat 0.01 g

↑ Pilokarpinchlorhydrat 0.018 g

Die Wirkung von Pilokarpin auf die Tuba ist im allgemeinen unendlich. In jedem Stadium zeigt es in oben genannten Dosen meistens keine Wirkung, aber verhältnismässig oft eine schwache Erregung, wobei der Tonus etwas gesteigert wird (Fig. 7). Sehr selten habe ich auch eine hemmende Wirkung konstatiert.

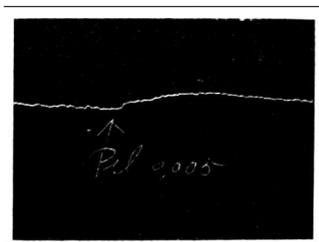


Fig. 7

Kaninchentuba (nichtvirg. nichtgravid.)

↑ Pilokarpinchlorhydrat 0.005 g

Am Uterus zeigt Pilokarpin fast jedes Stadium hindurch eine deutliche erregende Wirkung. Nur ist die Wirkung im letzten Stadium der Trächtigkeit und im Wochenbett schwächer ausgeprägt, als im ersten Stadium der Trächtigkeit und in der virginalen Zeit, oder bleibt sogar manchmal ganz aus.

Tabelle 2. Wirkung des Pilokarpins.

Physiol. Zustand	Lig. rot.	Tuba	Uterus
Virginal	H (o)	O (e)	E
Nichtvirg. nichtgravid.	H (o)	O (e)	E
Anfang d. Gravid.	H (o)	O (e)	E
Ende d. Gravid.	H (h : e)	O (e)	E (o)
Wochenbett	H (o)	O (e)	E (o)

Anmerkung: O (e) = meistens keine Wirkung, aber auch oft Erregung, H (h : e) = meistens Hemmung, aber auch oft erst Hemmung dann Erregung. Die anderen Zeichen Vergl. Tabelle 1.

Pilokarpin zeigt also bei dem Lig. rotundum im allgemeinen Hemmung, bei der Tuba keine Wirkung oder schwache Erregung, aber bei dem Uterus fast immer eine deutliche Erregung.

Die Hemmung durch Pilokarpin ist, wie ich am Lig. rotundum beobachtet habe, an anderen glattmuskeligen Organen sehr selten zu sehen. Sucht man auch in der Literatur nach, kann man nur einige Beispiele finden. Kondo¹⁰⁾ beobachtete, dass Pilokarpin am Darm des Frosches meistens Hemmung zeigt; Takaori¹¹⁾ teilte mit, dass es auf die isolierte Kaninchenmilz immer hemmend wirkt. Auch bei Hühnerblinddarm habe ich gesehen, dass Pilokarpin, welches sonst Erregung bewirkt, doch eine Hemmung hervorruft, wenn der Darm im voraus mit Atropin behandelt wird¹²⁾. Woher kommt solch hemmende Wirkung des Pilokarpins? Das kann man bei allen Fällen regelmässig nicht beurteilen. Wenigstens wird man aber vermuten können, dass das Lig. rotundum an Parasympathikusnerven sehr arm sei oder diese selbst sehr unempfindlich seien.

3. Pituitrin.

Schon in früherer Zeit hat Fühner¹³⁾ mitgeteilt, dass Hypophysenpräparate (Hypophysin oder Pituitrin) auf den Uterus verschiedener Tierarten erregend wirken. Guggenheim¹⁴⁾ bestätigte dies auch am Uterus des Kaninchens und der Ratte. Aber nach Biedl¹⁵⁾ verursacht diese Substanz am nichtträchtigen Uterus des Kaninchens dernech eine Hemmung, obwohl der nichtträchtige Uterus des Meerschweinchens, und der trächtige sowie Puerperaluterus des Kaninchens mit Erregung reagieren. Nach dem Harnschen Experiment¹⁶⁾ erlitt der Uterus des Meerschweinchens und der Katze immer eine Erregung, während sich der Kaninchenuterus je nach dem Zustande verschieden verhielt, d. h. der trächtige Uterus zeigte immer eine Erregung, während der nichtträchtige eine unbestimmte Wirkung, bald Hemmung, bald Erregung nach derselben, oder nur die Erregung aufwies. Die Sawakowchen Resultate¹⁷⁾ am ausgechnittenen Uterus des Kaninchens sind wieder etwas anders. Er fand, dass Pituitrin am nichtträchtigen Uterus immer Erregung, aber am trächtigen (ausgenommen das letzte Stadium der Trächtigkeit) öfters Hemmung hervorruft.

Ganz neuerdings hat auch Takahashi¹⁶⁾ den Sawakoschen im ganzen gleiche Resultate bekommen. Wie oben erwähnt, sind die Resultate vieler Autoren über die Wirkung von Pituitrin auf den Uterus nicht ganz übereinstimmend.

Nach Junkmann und Stross wirkt Pituitrin auf das Lig. rotundum des Kaninchens erregend.

Was für eine Wirkung es auf die Tuba hat, ist nun von besonderem Interesse, gerade da seine Uteruswirkung in der Literatur sehr mannigfaltig behandelt ist.

Ich brauchte 0.01—0.2 ccm Pituitrin, Park-Davis.

1) Am vaginalen Lig. rotundum zeigt das Pituitrin, in geringeren Mengen als 0.04 ccm, fast keine oder nur eine unbestimmte Wirkung. Pituitrin von 0.05—0.2 ccm zeigt auch keine einheitliche Wirkung, da es bald eine schwach erregende, bald eine schwach hemmende, manchmal sogar keine Wirkung aufweist. Auch an der Tuba desselben Stadiums übt Pituitrin in den genannten Dosen in den meisten Fällen keinen Einfluss aus. Aber ich sah ab und zu eine schwache Erregung, eine Hemmung wurde dagegen niemals gefunden. Trotzdem das Pituitrin an den genannten Adnexorganen keine konstante Erregung hervorruft, bewirkt es doch bei dem zugehörigen Uterus eine deutliche Erregung, die sich in einer Beschleunigung der Pendelbewegungen oder einer Tonussteigerung manifestiert.

2) Auch am nichtvirginalen nichtträchtigen Lig. rotundum zeigt Pituitrin meistens Hemmung, doch zeigt es verhältnismässig oft auch Erregung. Aber diese Wirkung sind im allgemeinen schwach. Zuweilen wurde eine Erregung nach einer vorübergehenden Hemmung gesehen. An der Tuba hat Pituitrin hier, wie im vaginalen Zustand, meistens keine nennenswerte Wirkung, wenn auch bisweilen eine Beschleunigung der Bewegungen nachgewiesen wurde. Am zugehörigen Uterus zeigt das Gift auch hier eine beträchtliche Erregung.

3) Im ersten Stadium der Trächtigkeit zeigt das Lig. rotundum bei Einwirkung von Pituitrin in geringeren Dosen als 0.04 ccm kaum, erst in Dosen von 0.05—0.2 ccm in den meisten Fällen eine vorübergehende Hemmung (Fig. 8). In seltenen Fällen wirkt das Gift von Anfang an schwach erregend, wobei

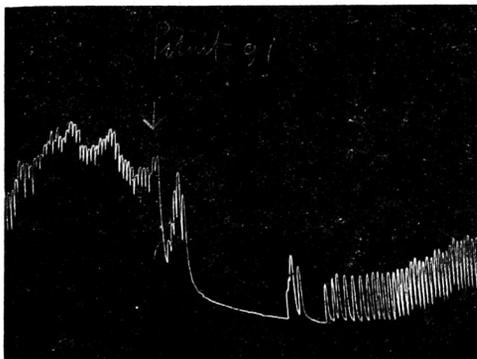


Fig. 8

Lig. rotundum d. Kaninchens (Anfang d. Schwangerschaft)

↑ Pituitrin 0.1 ccm im 100 ccm Nährlös.

die Bewegungen etwas zunehmen. Die Tuba zeigt auch in diesem Zustand eine fast gleiche Reaktion auf Pituitrin, wie in dem vaginalen, d. h. meistens fast keine, selten aber eine schwache Hemmung. Die Wirkung dieses Giftes auf den zugehörigen Uterus ist ganz verschieden von der auf den vaginalen Uterus. Es zeigt meistens keine deutliche Wirkung, nur selten wurde eine Hemmung (Fig. 9), eine Erregung nach einer vorübergehenden Hemmung oder eine schwache Erregung wahrgenommen.

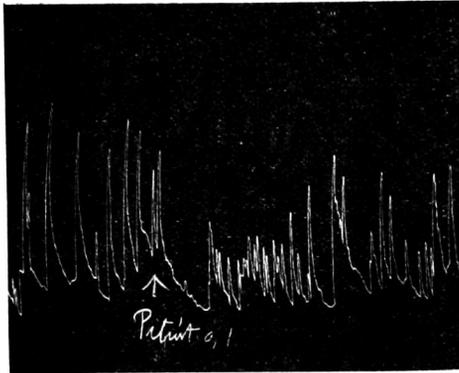


Fig. 9
Kaninchenuterus (Anfang d. Gravid.)
↑ Pituitrin 0.1 cem

4) Am Lig. rotundum des letzten Stadiums der Trächtigkeit war die Wirkung des Pituitrins ganz anders als an demjenigen im früheren Stadium der Trächtigkeit. Hier wirkt Pituitrin meistens deutlich fördernd (Fig. 10). Nur selten sah ich eine schwache Hemmung. An der Tuba desselben Zustandes pflegt

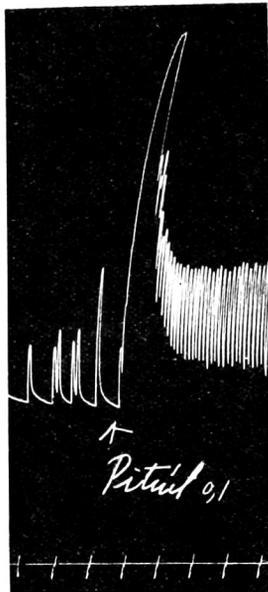


Fig. 10
Lig. rotundum d. Kaninchens (Ende d.
Schwangerschaft)
↑ Pituitrin 0.1 cem

Pituitrin keine Wirkung auszuüben, aber ziemlich oft wirkt es auch schwach erregend. Und der Uterus zeigt eine schwache Erregung.

5) In dem Puerperalstadium bewirkt Pituitrin bei dem Lig. rotundum meistens eine temporäre Hemmung (Fig. 11), selten auch eine Erregung. Im selben Zustand zeigt die Tuba, wie in den obigen Fällen, fast keine Wirkung, obwohl der Uterus immer mit Erregung reagiert.

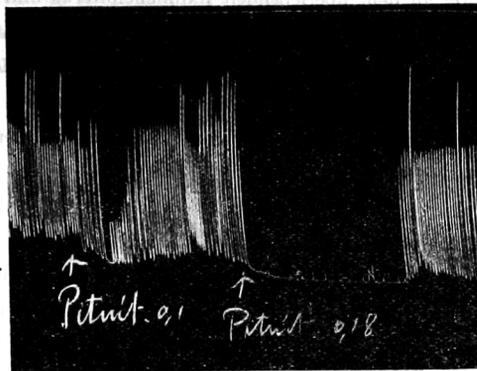


Fig. 11

Lig. rotundum d. Kaninchens (Wochenbett)

- ↑ Pituitrin 0.1 cem
- ↑ Pituitrin 0.18 cem

Tabelle 3. Wirkung des Pituitrins.

Physiol. Zustand	Lig. rot.	Tuba	Uterus
Virginal	E.H.O	0	E
Nichtvirg. nichtgravid.	H (e)	0	E
Anfang d. Gravid.	H	0	H.O
Ende d. Gravid.	E	0 (e)	E
Wochenbett	H	0	E

Anmerkung: E.H.O = Erregung, Hemmung oder keine Wirkung.

Aus diesen Resultaten ergibt sich, dass das Pituitrin am Lig. rotundum nicht immer eine einheitliche Erregung verursacht, wie Junkmann und Stross angegeben haben. Es tritt in dem virginalen Stadium, im ersten Stadium der Trächtigkeit und im Puerperalstadium meistens Hemmung auf, während in der nichtvirginalen nichtträchtigen Zeit ausser Hemmung verhältnismässig oft auch Erregung, und im letzten Stadium der Trächtigkeit sogar meistens Erregung konstatiert wird.

Die Tuba ist für Pituitrin ganz unempfindlich. Sie zeigt im allgemeinen keine deutliche Wirkung.

Am Uterus war die Wirkung den Sawako- und Takahashischen Resultaten fast gleich, d. h. nur im ersten Stadium der Schwangerschaft zeigt der Uterus meistens eine sehr schwache oder keine Wirkung. Im letzten Stadium und in nichtträchtigen Fällen zeigt er dagegen meistens eine deutliche Erregung.

Wie wir sehen, zeigen diese 3 Organe nicht bei der Verschiedenheit ihres physiologischen Zustandes, sondern auch in ein und demselben Zustande keine gemeinsame Beeinflussung, durch das Pituitrin.

4. Chinin.

Chinin ist von alters her als ein kontrahierendes Mittel für den Uterus bekannt. Dies wird experi-

mentell von Cushny am lebenden Kaninchen, von Kehler an dem überlebenden Kaninchenuterus und am Uterus in situ, von Sugimoto¹⁹⁾ am Meerschweichenuterus, und neuerdings von Ham²⁰⁾ und Sawako²¹⁾ auch am Kaninchenuterus konstatiert. Okamoto²²⁾ aber fand am nichtträchtigen Uterus meistens eine Hemmung, während der trächte bei Chinin Erregung zeigte.

Nach Junkmann und Stross hat Chinin keine Wirkung auf das Lig. rotundum. Aber es gibt, meines Wissens noch keine Mitteilung über die Wirkung dieses Giftes auf die Tuba.

Ich brauchte 0.001—0.02 g Chininchlorhydrat.

1) Bei dem Lig. rotundum des virginalen Kaninchens übt 0.001—0.003 g Chinin keine oder eine fördernde Wirkung aus. In den Mengen von 0.005—0.02 g zeigt es dagegen eine hemmende Wirkung, wobei der Tonus abfällt, oder keine Wirkung. An der Tuba wirkt Chinin von 0.002—0.005 g meistens fördernd und verursacht Vermehrung der Bewegungsfrequenz oder Zunahme des Tonus. Chinin von 0.01—0.02 g zeigt gewöhnlich nach einem temporären Tonusaufstieg Hemmung, manchmal aber nur die Hemmung. An dem betreffenden Uterus aber wird nach Chinin fast immer Erregung beobachtet, und eine hemmende Wirkung ist nur selten zu sehen.

2) Auf das Lig. rotundum des nichtvirginale nichtträchtigen Kaninchens wirkt Chinin von 0.002—0.005 g meistens erregend. Bei grösseren Dosen als diese treten beide Wirkungen, hemmende resp. fördernde, auf. An der Tuba desselben Kaninchens verursacht die gleiche Menge Chinin meistens eine schwache Erregung, nur selten Hemmung. Der zugehörigen Uterus wird durch dieses Gift fast immer gereizt, nur selten wird eine hemmende Wirkung nachgewiesen.

3) Auf das Lig. rotundum des ersten Graviditätsstadiums wirkt Chinin von 0.001—0.005 g meistens fördernd. In einzelnen Fällen bewirkt es aber Hemmung oder keine Veränderung. Bei Mengen von 0.006—0.02 g ist die Wirkung unbestimmt, u. zw. bald eine erregende, bald eine hemmende. An der Tuba von demselben Stadium zeigt Chinin in der gleichen Menge meistens Hemmung. Aber manchmal zeigt sich auch eine Erregung, eine Hemmung nach der temporären Erregung oder keine Wirkung. Am zugehörigen Uterus wurde dagegen immer eine deutlich fördernde Wirkung gefunden.

4) Im späteren Stadium der Trächtigkeit zeigt Chinin am Lig. rotundum in 0.001—0.003 g meistens eine erregende, aber in 0.005—0.02 g dagegen meistens eine hemmende Wirkung. An der Tuba wirkt es meistens erregend. Doch der dabei gesteigerte Tonus lässt bald wieder nach oder sinkt subnorm. Bisweilen tritt dabei keine Erregung, sondern von Anfang an eine Hemmung auf. Am Uterus wirkt das Chinin in den angegebenen Dosen, wie in obigen Fällen, stets ausgesprochen erregend.

5) In dem Puerperium zeigt das Lig. rotundum nach Chinin meistens Hemmung, zuweilen aber wurde eine kurze Tonussteigerung oder keine Wirkung beobachtet. Die Tuba zeigt dagegen am meisten

Tabelle 4. Wirkung des Chinins.

Physiol. Zustand	Lig. rot.	Tuba	Uterus
Virginal	E.0/H	E/E : H	E
Nichtvirg. nichtgravid.	E/E.H	E	E
Anfang d. Gravid.	E.H	H (e)	E
Ende d. Gravid.	E/H	E : H	E
Wochenbett	H (e)	E (h)	E/H

Erregung, manchmal aber auch Hemmung oder keine Wirkung, und am Uterus desselben Zustandes bedingt das Chinin von 0,001—0,005 g hauptsächlich Erregung, während es in höheren Dosen wie 0,01—0,02 g eine hemmende Wirkung entfaltet.

Die Resultate können in der Tabelle 4 gezeigt werden.

Kurz, das Chinin hat am Lig. rotundum in der virginalen, in der nichtvirginalen nichtträchtigen Zeit und im späteren Stadium der Trächtigkeit hauptsächlich eine erregende Wirkung, die bei Steigerung der Dosis in eine hemmende übergeht. Im ersten Stadium der Trächtigkeit zeigt es aber beide Wirkungen, und im Puerperalstadium im Gegensatz dazu meistens eine hemmende Wirkung. An der Tuba ist die Wirkung einfacher, da es fast in jedem Stadium meistens Erregung hervorruft, und nur im ersten Trächtigkeitstadium meistens Hemmung bedingt. Die Wirkung auf den Uterus ist fast bei jedem Stadium eindeutig; sie ist, ausgenommen bei grösseren Dosen am Puerperaluterus, immer eine erregende.

Von einem anderen Standpunkt aus gesehen, ist die Wirkung des Chinins auf diese 3 Organe in all diesen Stadien sehr ähnlich der des Pituitrins, da man nur am Anfang der Trächtigkeit und in Puerperium eine Übereinstimmung vermisst.

5. Nikotin.

Nach Kehrer ist die Wirkung des Nikotins auf den Uterus je nach den Tierarten, nach dem Abschnitte der Uterus, nach Trächtigkeitsein oder Nichtträchtigkeitsein ganz verschieden. Er beobachtete vor allen Dingen am Kaninchenuterus die erregende Wirkung mit dem Aufsteigen des Tonus. Sugimoto berichtete aber, dass der Meerschweinchenuterus im allgemeinen auf dieses Gift kaum reagiert. Okamoto beobachtete am Uterus verschiedener Tiere im allgemeinen nach anfänglicher Hemmung Erregung. Vor allem behauptete er, dass der unträchtige Kaninchenuterus direkt nach der Applikation des Giftes eine temporäre Tonussteigerung zeigt.

Betreffs der Nikotinwirkung auf die Tuba liegt schon Goharas Ergebnis vor. Nach ihm ruft das Gift eine vorübergehende starke Kontraktion hervor.

Junkmann und Stross sahen, dass Nikotin auf das Lig. rotundum immer erregend wirkt, und dass die Wirkung im allgemeinen etwas stärker war als die am Uterus.

Ich brauchte Nikotintartrat von 0,001—0,02 g.

1) Am Lig. rotundum im virginalen Zustand zeigt das Nikotin in geringeren Mengen, wie 0,002 g, eine leichte Erregung, die eine schwache Tonussteigerung zur Folge hat. In 0,005—0,02 g zeigt es fast immer eine verhältnismässig deutliche hemmende Wirkung, es tritt auch eine Herabsetzung des Tonus ein, welche aber meistens in mehreren Minuten wieder auf die Norm zurückgeht (Fig. 12). An der Tuba dieses Stadiums bringt Nikotin in der gleichen Menge eine vorübergehende Erregung direkt nach der Einwirkung hervor. Zuweilen folgt dieser Erregung eine sekundäre Hemmung. Am Uterus zeigt dieses Gift auch eine ähnliche Wirkung, wie an der Tuba.

2) Am Lig. rotundum des nichtvirginalen nichtträchtigen Tieres zeigt Nikotin in den erwähnten

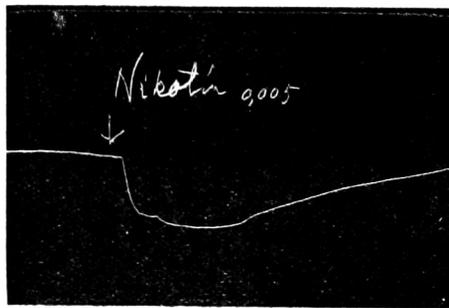


Fig. 12

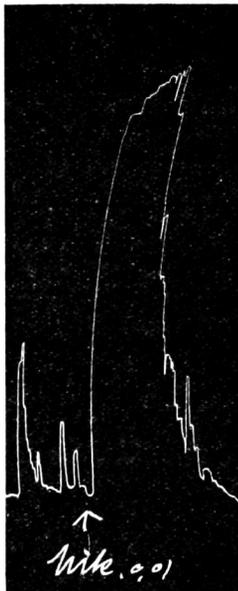
Lig. rotundum d. Küninchens (virginul)

↑ Nikotintartrat 0.005 g

Mengen entweder Hemmung (Fig. 13) oder Erregung. Manchmal wird aber auch Hemmung nach der Erregung gesehen. Im Gegensatz dazu zeigt es an der Tuba fast immer Erregung. Am Uterus zeigt das Gift nach anfänglicher schwache Hemmung oder auch ohne diese eine starke Erregung. Aber in seltenen Fällen tritt, wie auch beim virginalen Uterus, keine Wirkung auf.

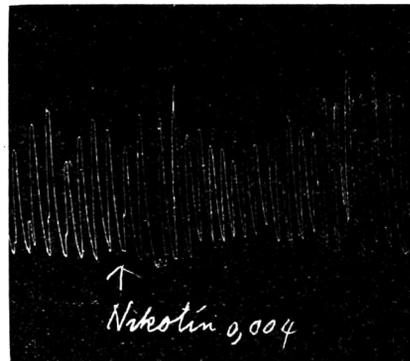
3) Im frühen Stadium der Trächtigkeit, in welchem man noch keine Anschwellungen im Uterus sehen kann, hat Nikotin für Lig. rotundum meistens eine erregende Wirkung; es bedingt Tonussteigerung, die aber dann bis zum früheren Niveau oder noch unter dasselbe sinkt. Zuweilen aber zeigt es von Anfang an Hemmung. In dem Stadium, in welchem man ungefähr daumenkopfgrosse Anschwellungen im Uterus wahrnehmen kann, zeigt es am Lig. rotundum meistens anfangs eine schwache Hemmung, dann Erregung,

Fig. 13

Lig. rotundum d. Küninchens
(Ende d. Gravid.)

↑ Nikotintartrat 0.01 g

Fig. 14



Küninchenuterus (Ende d. Gravid.)

↑ Nikotintartrat 0.004 g

zuweilen anfangs Erregung und dann Hemmung. Als ich Nikotin an dem zugehörigen Uterus prüfte, zeigte es in der oben erwähnten Menge in dem erst genannten Stadium beide Wirkungen, Erregung oder Hemmung. Ausserdem fand ich manchmal Erregung nach der bisweilen Hemmung. Zuweilen sah ich auch keine Reaktion. Aber am Uterus im letzt genannten Stadium, d. h. am Uterus mit kleinen Fruchtsäckchen, zeigt es meistens Hemmung, Niedergang des Tonus, Verkleinerung oder Verschwinden der Bewegungen. Die Wirkung liess aber in einigen Minuten nach. Sehr selten sah ich dagegen Erregung nach der Hemmung. An der Tuba dagegen zeigt Nikotin in den beiden Stadien fast immer Erregung, und nur selten nach einer schwachen Hemmung Erregung.

4) Im letzten Stadium der Schwangerschaft zeigt das Nikotin am Lig. rotundum meistens eine gelegentliche Erregung (Fig. 13), oder nach der Erregung eine Hemmung. Zuweilen sah ich nach einer schwachen Hemmung eine starke Erregung. Auf den Uterus hat das Gift keine merkbare Wirkung (Fig. 14), nur selten eine schwache Erregung. Aber an der Tuba zeigt es immer Erregung.

5) In dem Puerperium wirkt das Nikotin auf das Lig. rotundum fördernd oder hemmend. Bei dem Uterus und der Tuba bewirkt es meistens Erregung, selten aber hat es keine Wirkung.

Tabelle 5. Wirkung des Nikotins.

Physiol. Zustand	Lig. rot.	Tuba	Uterus
Virginal	E/H	E	E
Nichtvirg. nichtgravid.	E.H	E	E.H: E
Anfang d. Gravid. (Uterus ohne Anschwellungen)	E (h)	E	E.H
Anfang d. Gravid. (Uterus mit kleinen Anschwell.)	H: E (e: h)	E	H
Ende d. Gravid.	E (h: e)	E	O (e)
Wochenbett	H.E	E	E

Die Nikotinwirkung auf das Lig. rotundum stimmt, wie in Tabelle 5 deutlich gezeigt ist, mit den Resultaten von Junkmann und Stross gar nicht überein. Die Erregung, welche sie behauptet haben, tritt nicht immer auf, sondern meiner Beobachtung nach kommt bald Hemmung, bald Erregung oder die eine nach der anderen zum Vorschein. Die Wirkung ist nämlich je nach der Verschiedenheit des physiologischen Zustandes sehr verschieden. Auch ist die Wirkung auf den Uterus von der, die Kehrer und Okamoto beschrieben haben, verschieden. Sie ist in dem virginalen und puerperalen Zustand meistens eine erregende, im ersten Stadium der Trächtigkeit eine erregende oder hemmende, im letzten Stadium derselben nicht bemerkbar und am nichtvirginalen nicht-trächtigen Uterus meistens eine deutlich erregende oder eine solche, die sich nach einer schwachen Hemmung entwickelt. Betreffs der Wirkung an der Tuba ist mein Befund mit dem Goharas übereinstimmend; sie ist in jedem Stadium meistens eine erregende.

6. Kokain.

Nach der Beschreibung Okamoto's erregt Kokain den Uterus des Kaninchens heftig, aber eine grosse

Dosis desselben verursacht einen Stillstand der Bewegung und ein Fallen des Tonus. Über die Wirkung auf das Lig. rotundum und den Eileiter aber finde ich noch keine Mitteilung.

Ich brauchte 0.001—0.02 g Kokainchlorhydrat.

1) Am Lig. rotundum in der virginalen Zeit übt das Kokain in diesen Dosen keine ausgeprägte Wirkung aus, sondern zeigt zuweilen eine schwache Erregung, oder eine schwache Hemmung. Diese Verschiedenheit der Wirkung scheint zu der Dosis Kokain keine Beziehung zu haben; trotzdem es Präparate gibt, die durch 0.02 g erregt werden, gibt es auch solche, die durch 0.002 g gehemmt werden, und umgekehrt. Am Eileiter derselben Zeit zeigt eine kleine Dosis Kokain, wie 0.001—0.005 g, meistens Erregung, in 0.01—0.02 g zeigt es dagegen Hemmung. Doch habe ich zuweilen Präparate gesehen, die durch 0.01 g erregt wurden. In der Probe mit dem Uterus zeigte dieselbe Menge Kokain immer Erregung.

In dem ersten Stadium der Trächtigkeit, in dem noch keine Anschwellungen im Uterus bemerkbar sind, hat Kokain auf die drei genannten Organen beinahe dieselbe Wirkung.

2) Das nichtvirginale nichtträchtige Lig. rotundum zeigt durch 0.001—0.008 g Kokain fast immer Erregung, aber durch 0.01—0.02 g hauptsächlich Hemmung, zuweilen aber auch Erregung. Der Eileiter zeigt meistens Erregung, doch selten Hemmung oder nach einer schwachen Erregung Hemmung. Dennoch zeigt der Uterus immer Erregung.

3) In dem trächtigen Stadium, in welchem am Uterus kleinfinger- oder Daumengrosse Anschwellungen wahrgenommen werden, wirkt das Kokain auf das Lig. rotundum meistens erregend, und lässt den Tonus steigen. Am zugehörigen Eileiter und Uterus zeigt es auch immer Erregung.

4) Am Lig. rotundum in dem letzten Stadium der Trächtigkeit und des Puerperiums zeigt das Kokain in 0.002—0.008 g fast immer Erregung, doch in 0.01—0.02 g ausser der Erregung auf oft Hemmung. Am Uterus und Eileiter derselben Periode zeigte, sich, wie in den anderen Stadien, fast immer Erregung.

Tabelle 6. Wirkung des Kokains.

Physiol. Zustand	Lig. rot.	Tuba	Uterus
Virginal	E.H.O	E/H	E
Nichtvirg. nichtgravid.	E/H	E	E
Anfang d. Gravid. (Uterus ohne Anschwellungen)	E.H.O	E/H	E
Anfang d. Gravid. (Uterus mit kleinen Anschwell.)	E	E	E
Ende d. Gravid.	E (h)	E	E
Wochenbett	E (h)	E	E

Kokain übt also auf das Lig. rotundum in der virginalen Zeit und in dem äusserst frühen Stadium der Schwangerschaft keine bestimmte Wirkung aus. In dem Stadium, in dem der Uterus ca. daumengrosse Anschwellungen hat, bewirkt es dagegen fast immer Erregung. Auch in dem letzten Stadium der Schwangerschaft und im Wochenbett ruft es in den meisten Fällen dieselbe Wirkung, doch in grösseren Dosen ausser der Erregung oft auch Hemmung hervor. Am nichtvirginalen nichtträchtigen Lig. rotundum zeigt es in kleinen Dosen Erregung, aber in grösseren Hemmung. An der Tuba zeigt das Kokain in den meisten Stadien auch Erregung, ausgenommen im virginalen und im sehr frühen

Stadium der Trächtigkeit, in denen das Gift in grösseren Dosen Hemmung hervorruft. Aber am zugehörigen Uterus zeigt es in jedem Stadium fast immer Erregung.

7. Calcium.

Die Wirkung des Calciums auf den Uterus ist neuerdings von Takahashi¹⁸⁾ in diesem Institut genau beschrieben worden. Die bisherige Literatur ist in dieser Arbeit auch berücksichtigt. Wie viele Autoren behaupten, bewirkt es beim Kaninchenuterus in kleineren Dosen Erregung, aber in höheren Hemmung, welche letztere nach Takahashi keine endgültige ist, sondern später in Erregung übergeht. Takahashi sah sogar bei noch höheren Dosen wieder erregende Wirkung.

Junkmann und Stross behaupteten, dass Calcium auf das Lig. rotundum hemmend wirkt. Über die Wirkung auf die Tuba habe ich noch keinen Bericht gesehen.

Ich brauchte bei meinen Versuchen hauptsächlich 0.005—0.04 g Calciumchlorid.

1) Am Lig. rotundum in der virginalen Zeit zeigt das Calcium in 0.005—0.006 g noch keine erkennbare Wirkung. Wenn die Dosis 0.01—0.04 g erreicht, so zeigt es fast immer Hemmung. Am Eileiter desselben Stadiums zeigt 0.01—0.04 g Calcium meistens Hemmung, nur zuweilen keine Wirkung. Doch am Uterus desselben Stadiums zeigt es fast immer Erregung, nur zuweilen bleibt es ohne Wirkung, aber verursacht niemals Hemmung.

2) Im nichtvirginalen nichtträchtigen Stadium zeigt das Calcium am Lig. rotundum, wie im virginalen Zustand, Hemmung (Fig. 15), ebenfalls am Eileiter Hemmung, während am Uterus meistens Erregung hervorgerufen wird (Fig. 16—A).

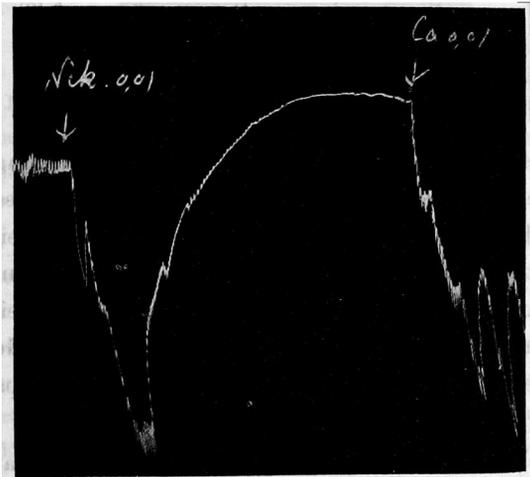


Fig. 15

Lig. rotundum d. Kaninchens
(nichtvirg. nichtgravid.)

↑ Nikotintartarat 0.01 g

↑ Calciumchlorid 0.01 g

3) In dem ersten Stadium der Schwangerschaft zeigt es am Lig. rotundum auch fast immer Hemmung, nur selten Erregung. Die Wirkung auf die Tuba ist fast ebenso. Die Wirkung auf den Uterus dieses Stadiums jedoch ist von der Wirkung auf den in einem anderen Stadium befindlichen verschieden, sie zeigt meistens eine schwache Hemmung (Fig. 16—B), zuweilen bleibt aber jede erkennbare Wirkung aus. Präparate, die Erregung zeigten, sah ich nur selten.

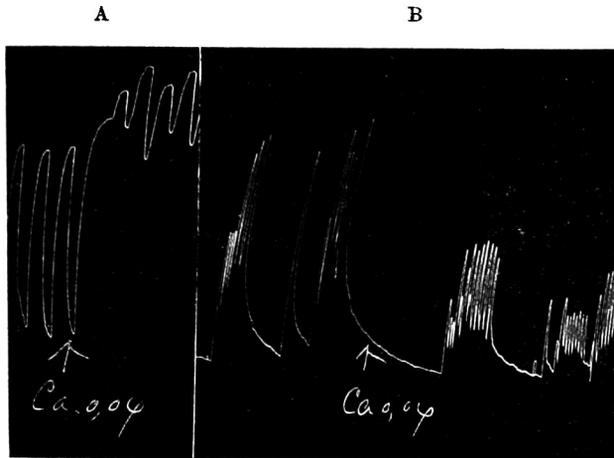


Fig. 16

A. Kaninchenuterus (nichtvirg. nichtgravid.)

↑ Calciumchlorid 0.04 g

B. Kaninchenuterus (Anfang d. Gravid.)

↑ Calciumchlorid 0.04 g

4) Bei Lig. rotundum und Tuba in dem letzten Stadium der Trächtigkeit und in dem Puerperium zeigt das Gift ebenfalls Hemmung, doch am Uterus meistens Erregung oder unter Umständen keine Wirkung.

Tabelle 7. Wirkung des Calciums.

Physiol. Zustand	Lig. rot.	Tuba	Uterus
Virginal	H	H.O	E (o)
Nichtvirg. nichtgravid.	H	H	E (o)
Anfang d. Gravid.	H	H	H.O
Ende d. Gravid.	H	H	E (o)
Wochenbett	H	H	E (o)

Nach oben erwähnten Experimenten konnte ich erkennen, dass die Wirkung des Calciums auf das Lig. rotundum in jedem Stadium hauptsächlich in Hemmung besteht, gerade wie Junkmann und Stross beobachteten. Bei der Tuba zeigt es ebenfalls meistens Hemmung. Doch auf den Uterus übt es nach den physiologischen Veränderungen eine nicht ganz eindeutige Wirkung aus. In fast allen Stadien nämlich zeigt es meistens Erregung, aber in dem ersten Stadium der Schwangerschaft wurde entweder im Gegensatz dazu eine hemmende, manchmal auch keine Wirkung nachgewiesen, und Präparate, die Erregung zeigten, waren nur sehr selten zu sehen.

Früher sah Sawako ähnliche Erscheinungen in der Pituitrinwirkung auf den ausgeschnittenen Kaninchenuterus, und vermutete, dass dieser nichterregenden Wirkung des Pituitrins im ersten Schwangerschaftsstadium der Einfluss des Hormons von Corpus luteum aus zugrunde liegen müsste. Ob diese Wirkung des Calciums ihren Ursprung auch in demselben Einfluss haben könnte oder nicht, würde jetzt eine interessante Frage sein.

8. Kalium.

Nach Mathison²³⁾ wirkt Kalium an dem Ösophagus und dem Uterus der Katze erregend. Diese erregende Wirkung des Kaliums auf den Uterus wurde seitdem auch von Späth²⁴⁾, Hanke und Kösslej²⁵⁾, Soref²⁶⁾, Tate und Clark²⁷⁾, Okamoto, Hayakawa²⁸⁾ u. s. w. nachgewiesen.

Junkmann und Stross konstatierten, dass eine Erhöhung des Kaliumgehaltes der Tyrodeschen Lösung um das 4 Fache auf das Lig. rotundum, wie auf den Uterus erregend wirkte. Aber über die Wirkung des Kaliums auf den Eileiter scheint mir kein Bericht zu finden zu sein.

Ich benutzte hier 0.01—0.2 g Kaliumchlorid.

1) Ich liess auf das Lig. rotundum in der virginalen Zeit 0.01—0.03 g Kalium wirken, fand aber keinen erkennbaren Einfluss. Wenn die Dosis bis auf 0.05—0.2 g zunimmt, so zeigt sich immer eine Hemmung und der Tonus fällt (Fig. 17). Es gab zuweilen auch Fälle, die nach einer temporären Hem-

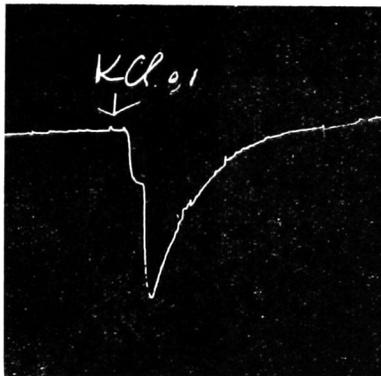


Fig. 17
Lig. rotundum d. Kaninchens
(virginal)
↑ Kaliumchlorid 0.1 g

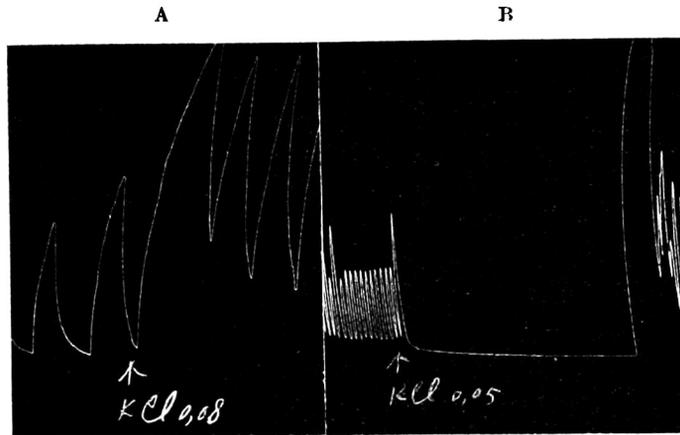
mung Erregung zeigten. Auch bei dem Eileiter derselben Zeit zeigt das Kalium ebenfalls Hemmung. Im Gegensatz dazu wirkt es auf den zugehörigen Uterus aber immer erregend und verursacht Zunahme der Pendelbewegungen und Erhöhung der Tonus.

2) In dem nichtvirginalen nichtträchtigen Falle bewirkt Kalium bei Lig. rotundum und Tuba, ebenso wie in dem virginalen, eine vorübergehende Hemmung. Aber am Uterus sah ich ausser der Erregung zuweilen erst eine schwache Hemmung, dann Erregung.

3) Am Lig. rotundum in dem ersten Stadium der Trächtigkeit zeigt 0.05—0.06 g Kalium meistens eine temporäre Hemmung, doch finden sich zuweilen Präparate, die Erregung nach der Hemmung zeigen. Eine grosse Menge Kalium, wie 0.08—0.1 g, zeigt meistens Erregung (Fig. 18—A), und nur zuweilen eine temporäre Hemmung. Am Eileiter bedingt 0.05—0.2 g Kalium fast immer erst eine schwache Hemmung dann Erregung. Je grösser die Dosis ist, desto ausgesprochener ist die Erregung nach der Hemmung. Zuweilen zeigt sich aber von Anfang an eine Erregung. Auf den Uterus von demselben Stadium wirkt 0.05—0.08 g Kalium fast immer erregend, und durch noch grössere Mengen Kalium, wie 0.1—0.2 g wird der Uterus starr zusammengezogen. Selten aber waren Präparate, die bei 0.06—0.07 g eine schwache Hemmung zeigten.

4) Im letzten Stadium der Trächtigkeit reagiert das Lig. rotundum gegen Kalium zwar zuweilen mit vorübergehender Hemmung oder nach einer temporären Hemmung mit Erregung, aber in den meisten

Fig. 18



- A. Lig. rotundum d. Kaninchens (Anfang d. Gravid.)
 ↑ Kaliumchlorid 0.08 g
- B. Lig. rotundum d. Kaninchens (Wochenbett)
 ↑ Kaliumchlorid 0.05 g

Fällen von Anfang an mit Erregung. Auf die Tuba desselben Stadiums wirkt das Gift fast immer mit Erregung, und nur sehr selten ist eine Hemmung zu sehen. Am Uterus ist ferner meistens Erregung zu konstatieren, auch wenn es zuweilen Präparate gibt, die erst Hemmung, dann Erregung zeigen.

5) Bei dem Puerperalstadium reagiert das Lig. rotundum gegen Kalium meistens erst mit einer Hemmung, die sich in einer Verkleinerung der Bewegungen oder in deren Erlöschen kundgibt, und dann mit Erregung (Fig. 18—B). Am Eileiter verursacht das Kalium auch meistens Beschleunigung der Bewegungen und Tonussteigerung nach einer temporären Hemmung. Am Uterus zeigt es meistens von Anfang an Erregung, obwohl verhältnismässig oft Fälle vorkommen, in denen erst Hemmung, dann Erregung verursacht wird.

Tabelle 8. Wirkung des Kaliums.

Physiol. Zustand	Lig. rot.	Tuba	Uterus
Virginal	H	H	E
Nichtvirg. nichtgravid.	H	H	E
Anfang d. Gravid.	H/E (h)	H : E	E
Ende d. Gravid.	E (h)	E	E
Wochenbett	H : E	H : E	E (h : e)

Aus oben erwähnten Resultaten ergibt sich, dass Kalium auf das Lig. rotundum anders wirkt, als Junkmann und Stross behauptet haben. Es wirkt darauf nicht immer erregend, sondern verschiedenartig, je nach den physiologischen Veränderungen. Im virginalen und im nichtvirginalen nichtträchtigen Stadium wirkt es im Gegenteil stets hemmend. Es wirkt auch im ersten Stadium der Trächtigkeit in kleinen Dosen meistens

hemmend, aber in grösseren in den meisten Fällen und in dem letzten Stadium derselben meistens erregend. In dem Puerperalstadium ist die Wirkung meistens erst eine hemmende dann eine erregende. Auf die Tuba wirkt es, wie beim *Lig. rotundum*, im virginalen und im nichtvirginalen nichtträchtigen Zustand fast immer mit einer temporären Hemmung. Aber in dem ersten Stadium der Trächtigkeit und im Puerperalstadium bedingt es meistens nach einer Hemmung Erregung, und in dem letzten Trächtigkeitsstadium zumeist Erregung. Was die Wirkung auf den zugehörigen Uterus anbelangt, so ist sie etwas anders, da sie fast in allen Stadien in Erregung besteht, und sich nur zuweilen, besonders im puerperalen Zustande ziemlich oft eine der anfänglichen Hemmung folgende Erregung nachweisen lässt.

9. Physostigmin, Atropin, Strophanthin, Barium und Papaverin.

Physostigmin wirkt, wie bekannt, auf verschiedene glattmuskelige Organe immer erregend. Junkmann und Stross sahen am *Lig. rotundum*, und Goharn am Eileiter auch die Erregung.

In meinem Experiment zeigte 0.001—0.01 g Physostigminsalicylat am *Lig. rotundum* auch meistens Erregung, nur an dem virginalen Material und in dem ersten Stadium der Schwangerschaft wurde zuweilen eine schwache Hemmung nachgewiesen. Auch am Eileiter zeigt das Gift in allen Stadien fast immer eine erregende Wirkung, nur in dem ersten Stadium der Schwangerschaft und hier nur selten eine schwache Hemmung. Am Uterus bewirkt es immer Erregung.

Wenn man 0.001—0.01 g Atropin auf das *Lig. rotundum* wirken lässt, so zeigt sich in jedem Stadium fast immer Erregung, nur in der virginalen Zeit wurde ausser der Erregung zuweilen Hemmung oder keine Wirkung beobachtet. Am Eileiter bekam ich dasselbe Resultat. An dem Uterus zeigt sich fast immer Erregung. Nur an dem Puerperaluterus war die Erregung im allgemeinen schwach, und blieb sogar oft aus.

Ausserdem untersuchte ich die Wirkung von Morphinchlorhydrat (0.002—0.03 g), Strophanthin (0.0005—0.01 g) und Bariumchlorid (0.005—0.02 g). Diese Gifte verursachen an dem *Lig. rotundum* und dem Eileiter ebenso wie an dem zugehörigen Uterus Erregung, Hemmung sah ich nie. Nur in der Intensität der Wirkung übertrifft die Schwangerschaft die unträchtige Zeit.

Papaverinchlorhydrat (0.0005—0.005 g) endlich bedingt an den drei Organen in jedem Stadium eine ausgezeichnete Hemmung.

Wie man aus diesen Resultaten sieht, haben alle diese Gifte, im Gegensatz zu den oben erwähnten, nicht nur dieselbe Wirkung auf die drei Organe, sondern auch ihre Wirkung werden durch physiologische Veränderungen nicht beeinflusst. Unter diesen Stoffen ist Physostigmin in seiner Wirkung auf das *Lig. rotundum* vor allem bemerkenswert. Physostigmin ruft nämlich bei diesem Organ Erregung hervor, obgleich Pilocarpin, das auch ein Parasympathikusgift ist, wie oben erwähnt hier Hemmung bedingt. Diese Tatsache scheint dafür zu sprechen, dass beim Physostigmin, nicht nur seine parasympathische, sondern auch seine Muskelwirkung eine wesentliche Rolle spielt.

Zusammenfassung.

1. Ich untersuchte die Wirkung verschiedener Gifte auf die Adnexorgane des Uterus beim Kaninchen, vor allem auf das Lig. rotundum und die Tuba, auf welche sich bisher die pharmakologische Untersuchung nur wenig erstreckte, nahm besondere Rücksicht auf die Veränderung des physiologischen Zustandes und verglich ferner die Wirkung an diesen Organen mit derjenigen an dem zugehörigen Uterus.

2. Es wurde die Wirkung der Gifte auf das Lig. rotundum in jedem Stadium untersucht, nämlich in der virginalen, in der nichtvirginalen nichtträchtigen Zeit, in dem ersten und letzten Stadium der Trächtigkeit und im Puerperium. Da zeigen die folgenden Gifte fast immer in jedem Stadium an diesem Organ dieselbe Wirkung: Pilocarpin (H), Calcium (H), Atropin (E), Strophanthin (E), Physostigmin (E), Barium (E), Morphin (E), Papaverin (H). Doch war die Wirkung der anderen 6 nicht so einfach, wie Junkmann und Stross behauptet hatten, sondern sie veränderte sich durch die physiologische Veränderung ausgesprochen (Tabelle 9).

Tabelle 9. Wirkungen auf das Lig. rotundum.

	virginal	nichtvirg. nichtgravid.	Anfang d. Gravid.	Ende d. Gravid.	Wochenbett
Adrenalin	H	E (h)	E (h)	E	E
Pituitrin	E.H.O	H (e)	H	E	H
Chinin	E.O/H	E/E.H	E.H	E/H	H (e)
Nikotin	E/H	E.H	E.H	E (h : e)	H.E
Kokain	E.H.O	E/H	E (h)	E (h)	E/H
Kalium	H	H	H/E (h)	E (h)	H : E

3. An der Tuba wurde konstatiert, dass nicht nur Adrenalin, wovon schon Gohara einiges geschrieben hat, sondern auch Chinin, Kokain und Kalium je nach den verschiedenen physiologischen Zuständen andere Wirkungen zeigen (Tabelle 10).

Tabelle 10. Wirkungen auf die Tuba.

	virginal	nichtvirg. nichtgravid.	Anfang d. Gravid.	Ende d. Gravid.	Wochenbett
Adrenalin	H/E	E	E	E	E
Chinin	E/E : H	E	H (e)	E : H	E (h)
Kokain	E/H	E	E/H.E	E	E
Kalium	H	H	H : E	E	H : E

4. Wenn die Wirkungen dieser Gifte auf das Lig. rotundum mit denjenigen auf den zugehörigen Eileiter und Uterus verglichen werden, so zeigen die Wirkungen der 6 Arten, Physostigmin, Atropin, Morphin, Barium, Papaverin und Strophanthin auf diese Organe fast keinen wesentlichen Unterschied. Doch wirken die anderen nicht so einfach.

Pilokarpin und Pituitrin zeigen bei den 3 Organen von einander verschiedene Wirkungen. Pilokarpin nämlich wirkt auf das Lig. rotundum in allen Stadien hauptsächlich hemmend und auf die Tuba nicht nennenswert oder schwach erregend, während es am Uterus fast immer eine deutliche Erregung resultiert. Auch Pituitrin bewirkt am Lig. rotundum meistens Hemmung, nur im späteren Stadium der Trächtigkeit immer Erregung, auf die Tuba übt es fast keine Wirkung aus. Dagegen wirkt es auf den Uterus immer erregend, mit Ausnahme des ersten Stadiums der Trächtigkeit, in der eine hemmende oder keine Wirkung gezeigt wird.

Ferner zeigen Calcium und Kalium beim Lig. rotundum und Eileiter eine ähnliche Wirkung, am Uterus aber eine sehr verschiedene. Calcium wirkt nämlich auf das Lig. rotundum und die Tuba immer mit Hemmung, während es beim Uterus ausser am Anfang der Trächtigkeit immer Erregung verursacht (bei welcher letzteren es dagegen eine schwache Hemmung oder keine Wirkung bedingt). Beim Kalium ist der Hauptunterschied darin zu finden, dass es am Lig. rotundum und an der Tuba in dem virginalen und nichtvirginalen nichtträchtigen Stadium immer Hemmung, im Puerperium zuerst Hemmung dann Erregung hervorruft, während es am Uterus in allen Stadien fast immer erregend wirkt.

Die Wirkungen von Adrenalin, Chinin, Kokain und Nikotin an den 3 Organen endlich sind nicht so sehr verschieden. Die Wirkung des Adrenalins am Lig. rotundum und an der Tuba unterscheidet sich von der am Uterus hauptsächlich dadurch, dass es im virginalen Stadium Hemmung verursacht, während Hemmung am Uterus im Puerperium oft beobachtet wird. Nikotin zeigt am Lig. rotundum wie am Uterus beiderlei Wirkungen, aber an der Tuba nur Erregung. Dagegen bewirken Chinin und Kokain am Lig. rotundum, wie an der Tuba ausser Erregung auch Hemmung, während der Uterus nach Ihnen nur Erregung zeigt.

5. Wenn man von den Wirkungen des Adrenalins und Pilokarpins auf die periphere motorische Innervation des Lig. rotundum und der Tuba folgert, so scheint, dass in erster Linie diese Organe auch mit beiderlei Fasern von Sympathikus versehen sind und dass die hemmenden Fasern in der virginalen Zeit empfindlicher sind als die fördernden Fasern, während dieses Verhältnis durch das Schwangerwerden oder durch die Geburt umgekehrt wird. Weiter zeigt Pilokarpin als Parasympathikusgift am Lig. rotundum und am Eileiter nicht nur keine deutliche Erregung, sondern am Lig. rotundum im Gegenteil Hemmung. Auf Grund dieser Tatsache könnte ich folgendes annehmen. In diesen Adnexorganen müsste entweder keine Verteilung der Parasympathikusfasern vorhanden sein, oder wenigstens diese weniger empfindlich sein oder eine dünnere Verbreitung haben als im Uterus. Da aber Physostigmin wenn auch es als ein Parasympathikusgift bekannt ist, auch an diesen beiden Organen im Gegensatz zu Pilokarpin fast immer erregend wirkt, so liegt es sehr nahe zu glauben, dass es hier ausser der Nerven noch eine Muskelwirkung entfaltet.

Literaturverzeichnis.

- 1) Gohara, Kinki Fujinkagaku-Kaiho Nr. 7, S. 368, 1919. 2) Tani, Kinki Fujinkagaku-Zasshi Bd. 9, S. 741, 1926. 3) Junkmann und Stross, Klin. Wochenschr. Jg. 4, S. 1119, 1925. 4) Langley, Journ. of Physiol. Vol. 27, p. 237, 1901. 5) Dale, Journ. of Physiol. Vol. 34, p. 187, 1906. 6) Kehler, Arch. f. Gynäkol. Bd. 81, S. 160, 1907. 7) Faltu u. Fleming, Munch. med. Wochenschr. Nr. 50, S. 2649, 1911. 8) Cushny, Journ. of Physiol. Vol. 35, p. 1, 1906—07. 9) Fujita, Okayama Igakukai-Zasshi Jg. 39, Nr. 10, 1927. 10) Kondo, Kyoto Igaku-Zasshi Bd. 16, S. 663, 1919. 11) Takanori, Kyoto Igaku-Zasshi Bd. 20, S. 329, 1923. 12) Fujita, Okayama Igakukai-Zasshi Nr. 441, 1924. 13) Führer, Zeitschr. f. ges. exp. Med. Bd. 1, S. 397, 1913. 14) Guggenheim, Therapeut. Monatschr. Jg. 26, S. 795, 1912. 15) Biedl, Innere Sekretion 2 Aufl. 2 Theil S. 146, 1913. 16) Hara, Kinki Fujinkagaku-Zasshi Nr. 6, S. 188, 1918. 17) Sawako, Nippon Yakubutsugaku-Zasshi Bd. 1, S. 352, 1925. 18) Takahashi, Okayama Igakukai-Zasshi Jg. 39, Nr. 4 (Nr. 447), 1927. 19) Sugimoto, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 74, S. 27, 1913. 20) Hara, Kinki Fujinkagaku-Kaiho Nr. 8, S. 156, 1920. 21) Sawako, Nippon Yakubutsugaku-Zasshi Bd. 2, S. 145, 1926. 22) Okamoto, Acta Schol. med. Univ. in Kyoto Bd. 2, S. 307, 1917—18. 23) Mathison, Journ. of Physiol. Vol. 42, p. 471, 1911. 24) Spaeth, U. S. A. public health bull 115, 1918. 25) Hanke & Koeslei, Journ. of biol. Chem. Vol. 43, p. 579, 1920. 26) Soref, Journ. of Physiol. Vol. 54, 1921, Proc. Physiol. Sec. 83. 27) Tate u. Klark, Arch. intern. de Pharm. et Therap. Vol. 26, p. 103, 1922. 28) Hayakawa, Toyo Igaku-Zasshi Bd. 2, S. 677, 1923.

内容大意

種々ノ生理的狀態ニ於ケル子宮附屬器ノ藥物學的研究。
殊ニ之等ニ對スル藥物ノ作用ト當該子宮ニ
對スル作用トノ比較。

岡山醫科大學藥物學教室（主任奥島教授）

藤田正夫

1. 余ハ未ダ其研究基ヲ寡キ子宮附屬器就中圓靱帶及ビ喇叭管ニ對スル諸種藥物ノ作用ヲ、今日迄殆ド顧ミラザリシ生理的狀態ノ變化ヲ特ニ顧慮シテ實驗研究シ、尙ホ之等ニ對スル藥物ノ作用ヲ、當該子宮ニ對スル夫レト比較觀察セリ。即チ處女、經産非娠、妊娠初期、妊娠末期、産褥ノ各時期ニ於テ、同一動物ノ之等臟器ニ對スル之等ノ藥物ノ同一分量ヲ作用セシメテ互ニ其成績ヲ比較セリ。實驗ニ供セル藥物ハ「アドレナリン」、「ピロカルピン」、「ピツイトリン」、「ヒニーン」、「ニコチン」、「コカイン」、「カルチウム」、「カリウム」、「アトロピン」、「ストロファンテン」、「フィゾスチグミン」、「モルフィン」、「バリウム」、「パバヴェリン」ノ十四種ナリ。

2. 先づ圓韌帯ニ於ケル成績ニ就キテ觀ルニ、「ピロカルピン」(抑制),「カルチウム」(抑制),「アトロピン」(興奮),「ストロファンチン」(興奮),「フィゾスチグミン」(興奮),「バリウム」(興奮),「モルフィン」(興奮),「パバヴェリン」(抑制)ノ八物質ハ本臓器ノ生理的變化ニヨリテ之等ノ作用ニ影響ヲ被ラズ,殆ド常ニ上ニ示セルガ如キ作用ヲ呈シタリ. 然ルニ,他ノ六物質ハ夫等ノ作用,次表ニ示スガ如ク生理的各時期ニヨリテ差違ヲ示スヲ見タリ.

	處 女	經 産 非 妊	妊 娠 初 期	妊 娠 末 期	産 褥
アドレナリン	抑制	興奮 (時ニ抑制)	興奮 (時ニ抑制)	興奮	興奮
ピツイトリルン	興奮, 抑制又ハ無作用	抑制 (時ニ興奮)	抑制	興奮	抑制
ヒニン	興奮 (少量), 抑制 (ヨリ大量)	興奮 (少量), 興奮又ハ抑制 (ヨリ大量)	興奮, 抑制	興奮 (少量), 抑制 (ヨリ大量)	抑制 (時ニ興奮)
ニコチン	興奮 (少量), 抑制 (ヨリ大量)	興奮, 抑制	興奮, 抑制	興奮 (時ニ抑制ノ後興奮)	抑制, 興奮
コカイン	興奮, 抑制又ハ無作用	興奮 (少量), 抑制 (ヨリ大量)	興奮 (時ニ抑制)	興奮 (時ニ抑制)	興奮 (少量), 抑制 (ヨリ大量)
カリウム	抑制	抑制	抑制 (少量), 興奮 (ヨリ大量)	興奮 (時ニ抑制)	抑制ノ後興奮

3. 喇叭管ニ對シ,「アドレナリン」,「ヒニン」,「コカイン」,「カリウム」ノ四物質ハ生理的變化ニヨリテ其作用ニ影響ヲ被ル. 即チ下ノ表ニ示スガ如シ.

	處 女	經 産 非 妊	妊 娠 初 期	妊 娠 末 期	産 褥
アドレナリン	抑制 (少量), 興奮 (ヨリ大量)	興奮	興奮	興奮	興奮
ヒニン	興奮 (少量), 興奮後抑制 (ヨリ大量)	興奮	抑制 (時ニ興奮)	興奮ノ後抑制	興奮 (時ニ抑制)
コカイン	興奮 (少量), 抑制 (ヨリ大量)	興奮	興奮 (少量), 興奮又ハ抑制 (ヨリ大量)	興奮	興奮
カリウム	抑制	抑制	抑制ノ後興奮	興奮	抑制ノ後興奮

然ルニ他ノ十物質ハ殆ド影響ヲ被ラズ. 「ピロカルピン」ハ各時期ニ於テ同様ニ作用ナキカ又ハ興奮ヲ「ピツイトリルン」ハ殆ド作用ヲ呈セズ,「ニコチン」ハ興奮ヲ, 爾他ノ七物質ハ圓韌帯ニ於ケルト同様ノ作用ヲ示ス.

4. 圓韌帯ニ對スル之等藥物ノ作用ヲ, 當該子宮竝ニ喇叭管ニ對スル夫レト比較スルニ,「フィゾスチグミン」,「アトロピン」,「モルフィン」,「バリウム」,「パバヴェリン」,「ストロファンチン」ノ六物質ハ, 三臓器ニ對シ, 各時期ヲ通ジテ, 殆ド作用ノ本質的差異ヲ示サズ. 然ルニ爾余ノ八物質ハ然ラズ.

「ピロカルピン」及ビ「ピツイトリン」ハ三臓器ニ對シ、互ニ異ナル作用ヲ示ス。即チ「ピロカルピン」ハ子宮ニ對シテハ各時期共、殆ド常ニ著明ナル興奮作用ヲ示スニ、圓靱帶ニ對シテハ主トシテ抑制的ニ、喇叭管ニ對シテハ何等作用セザルカ、又ハ興奮的ニ作用ス。又「ピツイトリン」ハ子宮ニ對シ、妊娠初期（無作用又ハ抑制）ヲ除ク外、各時期ニ於テ興奮作用ヲ示スニ、圓靱帶ニ對シテハ妊娠末期（著明ナル興奮）ヲ除ク外主トシテ抑制ヲ、喇叭管ニ對シテハ殆ド作用ヲ呈セズ。

「カルチウム」及ビ「カリウム」ノ二物質ハ、圓靱帶及ビ喇叭管ニ對シテハ相似タル作用ヲ呈スルモ、子宮ニ於テハ之ト大ニ異ル。即チ「カルチウム」ハ子宮ニ於テハ妊娠初期ニ於テ弱キ抑制又ハ無作用ナルノ外、各時期トモ殆ド常ニ興奮作用ヲ呈スルニ拘ラズ、圓靱帶及ビ喇叭管ニ對シテハ主トシテ抑制ヲ示ス。又「カリウム」ハ子宮ニ對シテ各時期共、殆ド常ニ興奮的ニ作用スルニ拘ラズ、圓靱帶及ビ喇叭管ニ於テハ妊娠時ヲ除ク外、他ノ時期ニ於テハ抑制的ニ作用ス。

而シテ「アドレナリン」、「ヒニーン」、「コカイン」及ビ「ニコチン」ノ四物質ハ、之等三臓器ニ對シ、前記諸物質ノ如ク甚シク異ナル作用ヲ呈セズト雖モ尙ホ異ナル點アルヲ知ル。即チ「アドレナリン」ハ三臓器ニ對シ、一般ニ興奮的ニ作用スルモ、子宮ニ於テハ比較的屢々産褥時ニ、又圓靱帶及ビ喇叭管ニ於テハ、處女期ニ於テ主トシテ抑制作用ヲ示スノ差違アリ。「ニコチン」ハ喇叭管ニ對シテハ各時期共唯興奮作用ノミヲ示スニ、子宮及ビ圓靱帶ニ於テハ、時期ニヨリ、抑制又ハ興奮作用ヲ示ス。又「ヒニーン」及ビ「コカイン」ハ、子宮ニ對シテハ唯興奮作用ノミヲ示スニ、圓靱帶及ビ喇叭管ニ對シテハ興奮ノ外尙ホ抑制作用ヲモ示セリ。

5. 圓靱帶及ビ喇叭管ニ於ケル末梢神經主宰、ヲ「アドレナリン」竝ニ「ピロカルピン」ノ作用ヨリ推測スルニ、先ヅ「アドレナリン」ノ作用ヨリ、交感神經ノ制止纖維ノ興奮性ハ、處女期ニ於テハ其催進纖維ヨリモ、ヨリ鋭敏ナルニ、妊娠又ハ分娩ニヨリテ反對トナルモノト推察セラル。次ニ、「ピロカルピン」ハ兩臓器ニ對シテ興奮作用ヲ呈セザルノミナラズ、圓靱帶ニ於テハ反對ニ抑制作用ヲ示ス事實ヨリ考察スル時ハ之等子宮附屬器ニ於テハ、副交感神經ノ分布ノ全ク缺除スルカ、又ハ存スルモ、子宮ノ場合ト異リ、甚シク不鋭敏ナルモノト推定セラル。然ルニ同ジク副交感神經毒タル「フィズチグミン」ハ、「ピロカルピン」ト異リ、之等臓器ニ對シテモ興奮作用ヲ呈スルガ故ニ、本物質ハ神經性作用ノ外、筋自巳ニ對シ、刺戟作用ヲ呈スルモノト推察セラル。

