

(Aus dem Institut für Geburtshilfe. — Direktor: Prof. *A. Rachmanov* †.)

## **Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Mucosa uteri bei Einführung von Silkwormgut und deren wesentliche antikonceptionelle Wirkung.**

Von

Prof. Dr. **W. H. Stefko** und Dr. **A. Lourié**, Moskau.

Mit 4 Textabbildungen.

Das elementare Streben zur Beschränkung der Geburtenfrequenz ist sozusagen zu einem sozialen Problem geworden. Zahlreiche Experimente mit Immunitätsreaktionen (Spermolysine, Spermatotoxine) Unfruchtbarkeit bei Frauen zu erzielen, erwiesen dies Verfahren in praktischer Hinsicht als wertlos. Daher wird in letzter Zeit den intrauterinen antikonceptionellen Mitteln eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Zu diesen gehört vor allem das Silkwormgut, dessen durchsichtige elastische Fäden aus den Drüsen eines Maulbeerwurmes stammen. Die Einführung einiger Büschel von Silkwormgut erzeugt laut amerikanischen Autoren (*M. Halton*) eine dauerhafte Unfruchtbarkeit im Verlaufe von drei und mehr Monaten. Das Wesen der Wirkung des Silkwormgut auf die Gebärmutter im Sinne der Unfruchtbarmachung ist bisher nicht genau untersucht worden. Unserer Meinung nach dürfte dies nicht allein für den pathologischen Anatomen, sondern auch für den Gerichtsarzt von Bedeutung sein.

Auf Anregung von Prof. *A. N. Rachmanov* wurden von uns einige vorläufige Versuche mit Einführung von Silkwormgut in die Gebärmutter bei Kaninchenweibchen mit nachfolgender anatomischer Untersuchung des Uterus ausgeführt.

Außerdem wurde bei einer Frau nach dreinomatigem Verweilen von Silkwormgut im Uterus eine Ausschabung mit histologischer Untersuchung vorgenommen. Den Kaninchenweibchen (2) wurde das Silkwormgut nach geringer Spaltung der Scheidewände eingeführt, da sonst die Einführung wegen der anatomischen Eigenschaften der Geschlechtsteile nicht gelingt. Diese Operation wird von den Tieren gut und anscheinend ohne Folgen überstanden. Zwei Wochen nach der Einführung des Silkwormgut wurden die Weibchen mit dem Männchen gepaart

und nach einem Monat getötet. Der ganze Geschlechtsapparat wurde zur Untersuchung genommen. In keinem einzigen Fall war Schwangerschaft erfolgt. Die makroskopischen Veränderungen äußerten sich in starker Hyperämie der Mucosa uteri und teilweise des Scheidengewölbes mit Auflockerung. Bei einem Kaninchenweibchen, das nach 1½ monatigem Verbleib des Silkwormgut getötet wurde, fand sich im Uterus nichts mehr von Seidenfäden vor. Makroskopisch bestand Hyperplasie der Schleimhaut, die auffallend dicht und hügelig war.

### *Histologische Untersuchungen.*

**Kaninchen-Gebärmutter.** Die Schleimhaut der Gebärmutter ist verdickt, besteht aus vielen Schichten stark gequollener Zellen mit gut ausgeprägtem Kern. Das Lumen der oberflächlichen Drüsen ist größtenteils erweitert und enthält ein flüssiges leicht basophiles Sekret. Die Epithelzellen der Drüsen haben ein scharf ausgeprägtes basophiles Protoplasma und einen energisch sich färbenden Kern. Die Gefäßräume sind größtenteils mit Blut gefüllt, die Wandungen der Gefäße daher gedehnt und durchschnittlich nicht überall gleichförmig. Die Endothelzellen einiger Gefäße haben an gewissen Stellen eine runde, kugelartige Form und hellen Inhalt (Vakuolen-Degeneration). In den tiefen Schichten des Myometrium sieht man zwischen einigen Muskelbüscheln und Drüsen eine große Anhäufung von flüssigem Sekret. In einigen Gefäßen (Venen) ist eine bedeutende Anhäufung von Blutplasma bemerkbar, augenscheinlich infolge einer Veränderung des Gefäß-Ultrafilters. Die Schleimdrüsen wachsen in das Innere des Myometrium hinein. Das submuköse Gewebe der Gebärmutter ist aufgelockert. Bemerkenswert sind die isoliert zerstreuten Bündel von Muskelfasern.

Das Myometrium selbst weist ebenfalls Auflockerung und geringe Anschwellung (Ödem) sowie große Menge von Bindegewebeelementen auf.

**Pathologisch-anatomische Diagnose:** Hyperplasie der Mucosa uteri mit Hyperplasie der Schleimdrüsen; letztere im Zustand einer Hypersekretion. Hyperämie, geringes Ödem und Auflockerung des Myometrium.

**Eierstöcke:** Kein einziges reifes Ei. Zahlreiche Primordialfollikel und Corpora lutea alba.

**Tuben:** Ohne wesentliche Abweichung.

### *Ausschabung der Mucosa uteri nach 1 monatigem Verbleib des Silkwormgut in 2 Fällen (Frauen).*

Bei mikroskopischer Untersuchung wurde festgestellt, daß das Geschabsel aus lockeren untereinander zusammenhängenden Mucosazellen des Uterus besteht, zwischen denen wässriges Sekret zu sehen ist. Die Zwischenzellenräume sind erweitert und ödematös. Überall reichliche Anhäufung von Schleimdrüsen mit erweitertem Lumen. Die äußere Oberfläche des Geschabsels hat erodierte Ränder mit scharf ausgeprägter Hyperämie und einzelnen Leukocyten.

Überall (abgesehen von den Schleimdrüsen) im Stroma Anhäufung eines schleimigen Sekrets.

**Diagnose:** Hyperplasie der Mucosa mit Hyperplasie und Hypersekretion der Schleimdrüsen. Erosionen der Mucosa.

Aus der Beschreibung der durch das Silkwormgut hervorgerufenen Veränderung in der Uteruswand ist zu ersehen, daß hierbei eine scharf ausgeprägte Hypersekretion der Uterusschleimdrüsen und stellenweise

Hyperplasie derselben erfolgt. Die Hyperplasie und Hypersekretion ist sowohl in den oberflächlichen wie in den tiefen Uterusdrüsen zu sehen.

Diese Erscheinungen sind offenbar durch eine physikalisch-chemische Wirkung des Silkwormguts auf die Uterusschleimhaut hervorgerufen. Nach dem morphologischen Bilde muß man annehmen, daß diese Wir-

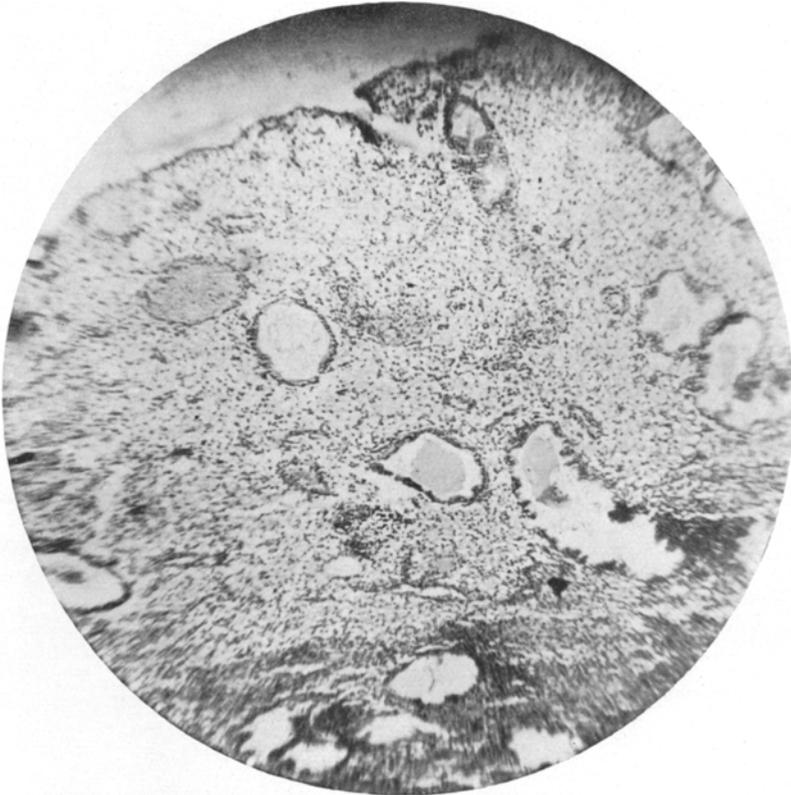


Abb. 1. Hyperplasie der Mucosa uteri bei einer Frau, 3 Wochen nach Einführung von Silkwormgut. Starke Überfüllung der Schleimdrüsen mit wässrigem, basophilem Sekret.

kung zu einer Veränderung des osmotischen Druckes und der Oberflächenspannung führt. Nach den Untersuchungen von *E. Bauer* und mir liegt (s. Zeitschr. f. Krebsf. 1924, H. 6) die Bedeutung der angegebenen physiologischen Erscheinungen in der Entstehung verschiedener atypischer Zellwucherungen. Meine Experimentalforschungen über die Wirkung des Steinkohlenteers auf die Haut der Amphibien zeigten ebenfalls, daß die Veränderung der Oberflächenspannung auf verschiedenen atypischen Wucherungen der Schleimdrüsen und der Neubildung

von Lymphspalten beruhen kann. Silkwormgut erzeugt augenscheinlich eine lang dauernde Veränderung der Oberflächenspannung, die noch lange Zeit nach seinem Eindringen in den Uterus zu bemerken ist. Infolgedessen müssen wir eine Veränderung des osmotischen Druckes annehmen, jener Kraft, dank welcher zwischen den Geweben und der umgebenden Flüssigkeit ein regelmäßiger Stoffwechsel entsteht und

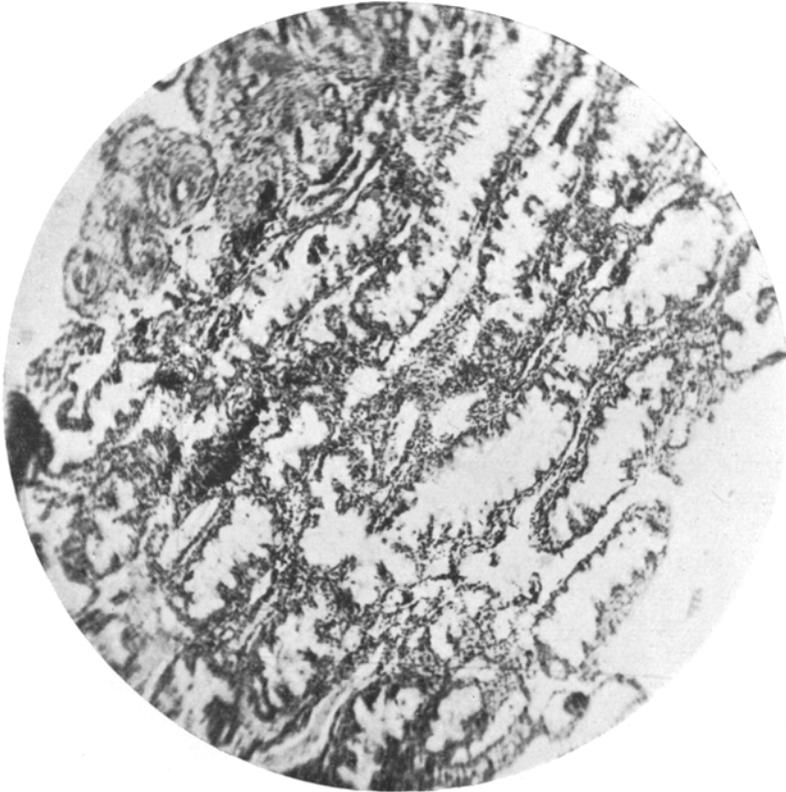


Abb. 2. Uterusschleimhaut bei einer Frau nach 2 monatiger Anwesenheit von Silkwormgut. Starke Wucherung der Schleindrüsen und deren Epithel. (Endometritis glandularis!)

als Folge davon eine verstärkte Tätigkeit der Drüsen, eine Hypersekretion und vermehrtes Einströmen des Sekrets in den Uterus.

Die Untersuchungen von *Traube*, *Höber* und *Gordon* zeigen, daß eine sehr energische Diffusion nicht selten dem Leben der Zellen durch starke Erhöhung ihrer normalen Durchgängigkeit schaden kann.

Die kurze Experimentdauer gibt uns nicht die Möglichkeit, irgendwelche Schlüsse über die Wirkung des Silkwormgut zu ziehen. Ferner ist unbedingt zu bemerken, daß nach den Ergebnissen der experimentellen

Beiträge über Neubildung (*Teutschländer, E. Bauer* u. a.) die Veränderung der Oberflächenspannung auf die Entwicklung verschiedener atypischen Wucherungen der epithelialen und anderen Gewebe bei wahrscheinlichem Vorhandensein einer entsprechenden konstitutionellen Disposition einen Einfluß haben kann. Hierauf können wir einstweilen hinsichtlich des Silkwormgut keine Antwort geben.

Versuchen wir nun, auf Grund der durch das Silkwormgut hervorgerufenen histologischen Veränderungen in der Uteruswand der Frage über den Einfluß dieser Veränderungen auf die Spermatozoen näher zutreten.

*Das mikroskopische Bild zeigt, daß bei Einführung des Silkwormgut keinerlei Entzündungserscheinungen mit Leukocytenemigration und Phagocytose der Spermazoiden stattfinden.*

*Die Ursache der Tatsache, daß die Spermatozoen bei Einführung des Silkwormgut in den Uterus ihre befruchtende Fähigkeit verlieren, ist in anderen Erscheinungen zu suchen: in der Veränderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Uterussekrets.*

Der lebende Organismus im ganzen kann als ein gewisses Kolloidsystem betrachtet werden, das sich in beständigem energetischem Gleichgewicht befindet. Die verschiedenen physiologischen Prozesse, die in diesem System vorsichgehen, erscheinen mit bekannten physikalisch-chemischen Reaktionen zusammenzuhängen, durch welche physiologische und morphologische Veränderungen entstehen. Ein bestimmter Zustand der Ruhe und des Gleichgewichts des lebenden Organismus wird physikalisch-chemisch als Isotonie und Isoionie erklärt.

Die Ionenkonzentration und der osmotische Druck erscheinen als jene Momente, welche den Zustand des kolloiden Sekrets der Uteruschleimhaut bestimmen. Bei diesen oder jenen pathologischen Zuständen des Organismus und bei äußeren Reizen entsteht eine starke Störung des kolloiden Zustandes des Sekrets sowie der Zellen selbst und der Interzellularstoffe, Gewebssäfte, Drüsenapparatprodukte usw.

Die Lokalwirkung des Silkwormgut führt zu einer allgemeinen Veränderung des Drüsenapparats des Uterus, die von einer Veränderung des Sekrets selbst begleitet wird. Mikroskopisch finden wir im Lumen der Drüsen ein flüssiges Sekret mit geringem spezifischen Gewicht. Die Verdünnung des Sekrets muß auf die Hyperfunktion der Schleimdrüsen zurückgeführt werden. Aus den physiologischen Untersuchungen von *Ranke, Buglia, Schwarz* u. a. wissen wir, daß eine intensive Drüsen-tätigkeit fast stets von gesteigertem Wasserverbrauch aus dem Blute infolge Störung des osmotischen Druckes zwischen Blut und Gewebe begleitet wird.

Zweifellos unterscheidet sich das Reizsekret, wie ich es mir zu benennen erlaube, scharf von jenem gewöhnlichen Sekret, das bei nor-

malem, in Ruhe befindlichem Organismus die innere Fläche des Uterus befeuchtet.

Dieses betrifft hauptsächlich die Ionenkonzentration und die wechselseitigen Verteilungsverhältnisse der Anionen und Kationen, Ca, Li, Na (quantitativ und qualitativ).

Aus einer ganzen Reihe älterer und neuer Arbeiten (*Galhorn, Irokawa, Jamona*) kennen wir die wichtigste Bedeutung der Ionenkonzentration, insbesondere der Anionen, auf die Bewegung und die Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen.

Höchst interessant ist die Tatsache, daß identische Salze, bei gleicher Konzentration, häufig eine ganz verschiedene Wirkung auf die Spermatozoen verschiedener Tierarten ausüben.

Mit Rücksicht darauf, daß die Natur des Milieus ein äußerst wichtiges Moment für die Lebenstätigkeit der Spermatozoen und ihre Befruchtungsfähigkeit ist (*Callum, Loeb* u. a.), ist die Veränderung der Natur des Uterusssekrets bei Einführung des Silkwormgut anscheinend die Ursache des Verlustes der normalen biologischen Eigenschaften der Spermatozoen.

Als Bestätigung dieser Annahme können die Beobachtungen über die Biologie der Spermatozoen dienen. So beweisen *Schröder, Metenleister* u. a., daß die Befruchtung bei der  $p_H$ -Konzentration max. 7,5—8,0 eintreten kann. In unseren Fällen war nach Angaben von Dr. *Retschmenskij*, dem wir bei dieser Gelegenheit unseren Dank aussprechen,  $p_H$  gleich 9 und höher.

Tabelle der  $p_H$ -Konzentration im Uterusschleim<sup>1)</sup>.

Fall	Vor Silkwormgut	7 Tage nach Silkwormgut	Nach 1 Monat
1	8,4	9,6	9,4
2	8,1	9,4	9,3
3	8,6	9,3	—
4	8,2	9,0	—
5	8,1	9,0	—

Außer den möglichen Veränderungen der biologischen Eigenschaften der Spermatozoen die durch die obenerwähnte Wirkung des Silkwormgut auf die Uteruswand hervorgerufen werden, ist die Ursache der Sterilität bei Einführung des Silkwormgut in den Uterus, wahrscheinlich auch in den geschilderten hochgradigen Veränderungen der Schleimhaut überhaupt zu suchen. Diese Veränderungen der Mucosa machen wahrscheinlich die Implantation der Eier in der Uterusschleimhaut nach Einführung des Silkwormgut unmöglich.

Eine andere überaus wichtige Frage bei Anwendung von Silkwormgut wie auch anderer analoger Mittel ist die, wie diese Mittel auf die Ent-

<sup>1)</sup> Nach Angaben von Privatdozent A. *Retschmenskij*.

wicklung des Embryo wirken, falls die Schwangerschaft bei Anwesenheit von Silkwormgut im Uterus erfolgt.

Nach den früher erwähnten Ergebnissen amerikanischer Forscher, *M. Halton*, sollen bei 3 monatigem Verbleib des Silkwormgut im Uterus (ohne Erneuerung) die antikonzptionellen Eigenschaften desselben verloren gehen. Diese Frage, die zweifellos eine enorme soziale Bedeutung für die Beurteilung der Tauglichkeit dieser oder jener antikonzptionellen Mittel im Sinne ihres Einflusses auf die richtige Entwicklung der Frucht im Falle einer (zufälligen oder freiwilligen) Befruchtung besitzt, konnte

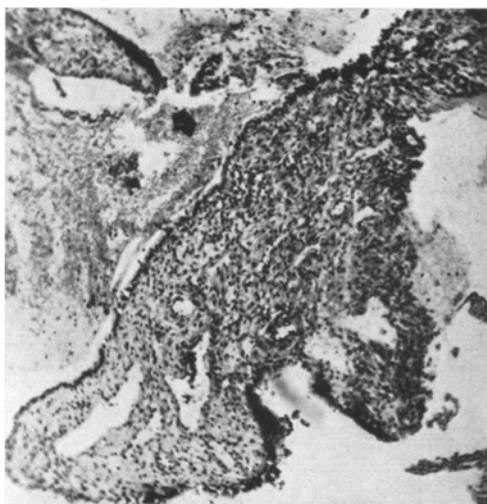


Abb. 3. Die Schwangerschaft (bei einer Frau) nach 3 monatiger Anwesenheit von Silkwormgut. Schnitt durch eine Zotte, in welcher die Bindegewebswucherung in die Augen fällt. Zwischen den Zotten liegt eine schleimige Masse mit Leukocyten und Syncytialzellen.

bei gegenwärtiger Arbeit nicht gelöst werden, da es uns an genügendem Material fehlte.

Dr. *Lourié* teilte mir zwei Fälle von künstlichem Abort (ca. 1 $\frac{1}{2}$  Monate) mit. Die Schwangerschaft trat 4 Monate nach Einführung des Silkwormgut bei einer völlig gesunden Frau ein.

In Anbetracht dessen, daß der Embryo selbst und seine Befestigungsstelle bei der Ausschabung sich stark traumatisiert erwiesen, war es unmöglich, über den Befestigungsort der Frucht und verschiedene andere topographische Besonderheiten, eine Aufklärung zu geben.

Bei mikroskopischer Untersuchung der Mucosa uteri erscheint sie stark verdickt, mit ausgedehnter Wucherung der oberflächlichen und tiefliegenden Schleimdrüsen. In den Schleimdrüsen selbst bildet das Epithel große Auswüchse mit festonartigen Rändern. Die Deciduaellen zeigen keine Abweichung von der Norm. Die Chorionzotten sind deutlich aufgelockert. Das Syncytium ist äußerst unregelmäßig und nicht voll entwickelt, stellenweise zeigen sich in den Syncytialzellen kleine Herde mit fragmentierten Kernen und geschrumpften Zellen. In solchen Herden ist stets eine mehr oder weniger bedeutende Leukocytenanhäufung und Zytolyse zu finden.

Rings um die Eintrittsstelle des Silkwormgut, im tief unter der Schleimhautwucherung liegenden fibrösen Gewebe, zeigt die Mucosa selbst eine scharf ausgeprägte Abplattung des Epithels und Erweiterung des Lumens der Schleimdrüsen.

Aus den Untersuchungen der zu diesem Fall gehörenden Präparate ist zu ersehen, daß infolge des längeren Verweilens des Silkwormgut

im Uterus als eines Fremdkörpers, eine Verwucherung der Schleimhaut entsteht und daher seine Entfernung beschwerlich und mit mehr oder weniger tiefer Verletzung der Uteruswand verbunden ist (dicht am Myometrium). Die reaktiven Erscheinungen nach 3 monatigem Verweilen des Silkwormgut lassen anscheinend allmählich nach, und die Uterusschleimhaut wird zur Implantation des befruchteten Eies (wenigstens in Fällen einer einmaligen Einführung des Silkwormgut) fähig. Doch ist aus dem geschilderten Falle wenigstens zu ersehen, daß im Chorion und Syncytialgewebe dabei ziemlich bedeutende Veränderungen stattfinden, die sich im Vorhandensein nekrotischen Bezirken im Syncytialgewebe mit nachfolgender Leukocytenemigration und Auflockerung des Stromas der Zellen selbst sowie recht deutlichen

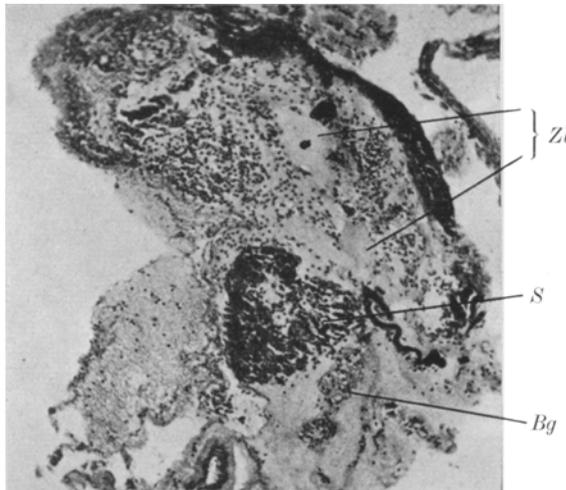


Abb. 4. Derselbe Fall. Schnitt durch die Zotte. *Zl* = Cytolysis; *S* = Anhäufung von Syncytialzellen, Epithelzellen und Leukocyten; *Bg* = degenerierte Blutgefäße.

allgemeinen Strukturveränderungen äußern. Die Fruchtschädigung unter dem Einfluß verschiedener äußerer und innerer Faktoren nennt man Embryophthorie. Die Ursachen der Embryophthorie nach *L. Borchardt*<sup>1)</sup> kann man einteilen in a) mechanische, b) psychische Ursachen, c) Temperaturveränderungen, d) Sauerstoffmangel, g) chemische Einflüsse — Gifte, h) infektiöse Einflüsse. Zu diesen Faktoren, welche im Grunde der Embryophthorie liegen, kann man, mit großer Wahrscheinlichkeit, einige antikonzeptionelle Mittel zurechnen. Ein wichtiges Beispiel dieser spezifischen Einwirkung der Mittel, welche eine Sterilisierung des Organismus hervorrufen, sind Röntgenstrahlen. Die Bestrahlung der Keimdrüsen (Ovarien) und des schwangeren Uterus

<sup>1)</sup> *L. Borchardt*. Konstitution und innere Sekretion 1926.

führt zu hochgradiger Entwicklungshemmung des Fetus oder Neugeborenen.

Die genaue Wirkung des Silkwormgut auf embryonale Entwicklung ist uns nicht bekannt. In zwei hier zugeführten Beispielen, könnten wir aber diese embryophthorische Wirkung des Silkwormgut konstatieren.

Die Ursache dieser Wirkung des Silkwormgut auf embryonale Organe (Syncytium, Chorionzotten usw.) sind, wie ich glaube, physikalischer (mechanischer) und physiko-chemischer Natur. Auf Grund von *F. Mall, Prizbram* u. a. können wir behaupten, daß diese Veränderungen eine überaus große Bedeutung in den Störungen des normalen Stoffwechsels des Embryo haben und zu weiteren Entwicklungsstörungen des Embryo führen können, indem hieraus eine ganze Reihe konstitutioneller und anatomischer Anomalien (Teratogenese) entstehen kann.

#### *Schlußfolgerungen.*

1. Bei Einführung des Silkwormgut sind keinerlei Entzündungsprozesse zu beobachten. Die Anwesenheit des Silkwormgut beeinflusst die physikalisch-chemischen Vorgänge im Uterus, die in Veränderung der Eigenschaften des Uterusschleimdrüsensekrets und Strukturveränderungen der Mucosa selbst (Hypoplasie, Erosionen) ihren Ausdruck finden.

2. Weiter ist eine vom Bindegewebe ausgehende Verwachsung der Silkwormgutfäden und ein Stillwerden der klinischen Erscheinungen (Blutung, gesteigerte Schleimabsonderung) zu konstatieren. Die Blutungen sind die Folge der beobachteten Erosionen. Parallel hiermit geht eine Alkaleszenzabnahme vor sich.

3. Infolge tiefgehender Veränderungen in der Mucosa uteri und im Chorion kann man den Einfluß des Silkwormgut auf die Entwicklung des Embryo und den normalen Verlauf seines Lebensprozesses nicht bestreiten.

4. Auf Grund der Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Untersuchungen, die tiefgehende Veränderungen im Schleimhaut- und Muskelgewebe (Hyperplasie der Schleimdrüsen, Auflockerung des Myometriums, Umgestaltung im Chorion) zeigen, kann Silkwormgut nicht als ein indifferentes Mittel für die Gebärmutter angesehen werden.