

ERWIN RIMBACH

ENZYMOLOGIE  
DER GEBURTSHILFE

---

# ENZYMOLOGIE DER GEBURTSHILFE

(Normale und pathologische Gestation im Licht  
von Serumfermentuntersuchungen)

Von

Doz. Dr. med. habil. Erwin Rimbach

Oberarzt der Universitäts-Frauenklinik Jena

Mit 24 Abbildungen, 1 Schema und 21 Tabellen im Text



VEB GUSTAV FISCHER VERLAG JENA

1960

# ENZYMLOGIE DER GEBURTSHILFE

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. med. GUSTAV DÖDERLEIN

in Dankbarkeit gewidmet

## Vorwort

Die auf biochemischem Gebiet bisher geleistete Arbeit zur Erforschung der Enzymologie geht aus mehreren zusammenfassenden Darstellungen hervor. Der Brückenbau zur praktischen Medizin mit seinem befruchtenden Einfluß auf Prophylaxe, Differentialdiagnose und Therapie blieb bisher unvollkommen. Daher erscheint es notwendig, den Stand der enzymologischen Forschung aus dem Blickpunkt der gesamten Thematik einzelner größerer klinischer Fachrichtungen aufzuzeigen und damit nicht nur die Ergebnisse der klinischen Grundlagenforschung und heutigen diagnostischen Möglichkeiten, sondern auch die zukünftigen Entwicklungsaussichten zu umreißen. Das Blutserum als überragende Fundgrube für veränderliche Stoffwechselgrößen eignet sich in besonderem Maße für die Erkennung grundlegender Lebensäußerungen sowie für die Diagnostik. In diesem vorliegenden Buch wurden nur die auf dem Gebiet der Geburtshilfe bisher durchgeführten Bestimmungen der Serumfermentaktivität berücksichtigt.

Die eigenen Untersuchungen erfolgten im chemischen Labor der Universitäts-Frauenklinik Jena an einem Universalspektrophotometer (VEB Zeiss), welches im Rahmen eines Forschungsauftrages beschafft wurde. Die erforderlichen Testsubstrate stammten von der Fa. C. F. Boehringer, Mannheim, deren Mitarbeiter Dr. JUNKER und Fräulein Dr. SPECHT manche methodischen Fragen klären halfen.

Für die freundliche Mitarbeit bei der technischen Durchführung der Untersuchungen danke ich vor allem Herrn Dipl.-Chem. A. BONOW. Schließlich sei dem Verlag für sein großzügiges Entgegenkommen bei der Drucklegung des Buches ein besonderer Dank abgestattet.

Jena, August 1960

E. RIMBACH

## Inhaltsverzeichnis

Einleitung . . . . .	1
I	
Einführung in die Enzymologie . . . . .	2
Ergebnisse der Enzymforschung in der Geburtshilfe . . . . .	4
Fermentaktivität im Ovar . . . . .	4
Follikelsprung . . . . .	5
Eiwanderung . . . . .	6
Implantation . . . . .	6
Fermente in der Gravidität . . . . .	7
Oxytocinase . . . . .	7
Abwehrfermente . . . . .	8
Histaminase . . . . .	9
Phosphatasen . . . . .	9
$\beta$ -Glukuronidase . . . . .	11
Cholinesterase . . . . .	11
Katalase . . . . .	11
Lipase . . . . .	11
Carboanhydratase . . . . .	12
Schwangerschaft und Fermente . . . . .	12
II	
Transaminasen . . . . .	13
Nachweis der Fermente . . . . .	
Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase (GOT) im Serum (SGOT) . . . . .	14
Glutaminsäure-Brenztraubensäure-Transaminase (GPT) im Serum (SGPT) . . . . .	14
Milchsäuredehydrogenase (MDH) . . . . .	16
Aldolase (ALD) . . . . .	17
Berechnung der Fermentaktivität . . . . .	18
Methoden der statistischen Auswertungen . . . . .	19
III	
Eigene Fermentuntersuchungen in der normalen Gestation . . . . .	20
SGOT-Aktivität in der normalen Schwangerschaft . . . . .	20
SGOT-Aktivität im Anschluß an die Geburt und im Wochenbett . . . . .	22
SGPT-Aktivität in der normalen Gestation . . . . .	29
MDH-Aktivität in der normalen Gestation . . . . .	30
ALD-Aktivität in der normalen Gestation . . . . .	32

## IV

Serumfermentuntersuchungen in der pathologischen Schwangerschaft . . . . .	34
Ikterus in und e graviditate . . . . .	34
Serumfermentaktivität bei Ikterus in graviditate . . . . .	36
Haemolytischer Ikterus . . . . .	36
Hepatitis epidemica in graviditate . . . . .	36
Ikterus e graviditate . . . . .	39
Nephrotoxischer Schwangerschaftsikterus (sog. „hepatorenales Syndrom“) . . . . .	39
Idiopathischer Schwangerschaftsikterus . . . . .	45
Serumfermentaktivität bei Hyperemesis gravidarum . . . . .	57
Serumfermentaktivität bei Praeeklampsie und Eklampsie . . . . .	68
Mütterliche Serumfermentaktivität bei intrauterinem Fruchttod . . . . .	72
Serumfermentuntersuchungen bei Rh-Inkompatibilität und bei Morbus haemolyticus neonatorum . . . . .	77

## V

Fermentaktivität im Nabelschnurblut bei Neugeborenen mit verschiedenem Geburtsgewicht . . . . .	82
Vergleichende Fermentuntersuchungen im Nabelschnurblut und im mütterlichen Venenblut . . . . .	88
Fermentaktivität im Nabelschnurblut bei mütterlichem Ikterus . . . . .	98
Schlußbetrachtungen . . . . .	100
Schrifttum . . . . .	104
Register . . . . .	111

## Einleitung

In ihrem Streben nach Selbsterhaltung formte die Natur besondere Gesetze für den Eintritt und den Verlauf einer Gravidität. Die schöpferische Kraft des Lebensprinzips, dem wir untergeordnet sind, offenbart sich einzigartig in den eine Schwangerschaft vorbereitenden Umgestaltungen. Nicht erst die Konzeption, sondern schon die Follikelreifung mit der Möglichkeit einer Gravidität führt zur Bildung eines Eibettes. Mit der Implantation der befruchteten Eizelle setzt ein erstaunlicher Vorgang ein: die selbständige, parasitäre Entwicklung eines neuen Lebewesens innerhalb eines Wirtsorganismus, der im wesentlichen nur als Fruchthalter, zur Bereitstellung von Nährstoffen und zum Abtransport von Schlackenstoffen dient. Als Mittler ist die Plazenta eingeschaltet, ein Organ, bestehend aus mütterlichem und fetalem Gewebe, das mit seiner vielfältigen Hormonproduktion eine zentrale Stellung einnimmt.

Wir sind noch weit davon entfernt, alle Wechselwirkungen zu kennen, die sich aus der Sicherung der fortschreitenden fetalen Entwicklung zwischen der Frucht und dem mütterlichen Organismus ergeben.

Aber die bahnbrechenden Kenntnisse von medizinischen Randgebieten wie der Physiologie und insbesondere der Biochemie, die mit den Forschungen von WÖHLER und LIEBIG im Anfang des 19. Jahrhunderts ihren Ausgang nahmen (KÜHNAU<sup>138</sup>), brachten auch der Geburtshilfe entscheidende Anregungen, auf deren Boden die Entwicklung prophylaktischer und zahlreicher therapeutischer Maßnahmen möglich war.

Ein großer Fortschritt gelang der wissenschaftlichen Medizin in unserem Jahrhundert unzweifelhaft mit der Erforschung hormoneller Reaktionen und der Reindarstellung und Synthetisierung von Hormonen. Aber auch die Entfaltung dieses großen Gebietes bedeutete nicht den Abschluß, sondern nur einen Markstein auf dem Wege zur Erkennung der Lebensvorgänge. Die Bedeutung der Hormone als Stoffwechseleffektoren ist nun eine fundamentale Tatsache. Sie hat wesentlich mit dazu beigetragen, den Dualismus zwischen der Zellulärpathologie von VIRCHOW und der Humoralpathologie von ROKITANSKY zu begraben. So schließt sich heute der Ring um beide Vorstellungen durch die humoral, neural und intrazellulär wirkenden Biokatalysatoren Hormone, Vitamine und Fermente, aus deren fehlerhaftem Zusammenspiel die größten Störungen nicht nur für das Leben der Zelle, sondern auch für den gesamten Organismus resultieren.

## Einführung in die Enzymologie

Nach WILLSTÄTTER „ist das Leben nichts anderes als die geregelte Zusammenwirkung enzymatischer Prozesse“.

Der Leitsatz zur „Klinischen Enzymologie“ von ABDERHALDEN<sup>2</sup> „Krankheiten sind Störungen im harmonischen Zusammenwirken von Fermenten“, könnte in der Zukunft bewiesen werden. Aber vorläufig fehlt uns noch eine gesicherte Grundlage, die ausreichende Kenntnis der im gesunden Organismus vorhandenen „Fermentharmonie“. Welche wissenschaftliche Leistung bis zur Erreichung dieses möglichen Endzieles notwendig ist, vermag wohl annähernd der Umfang der bisher erschienenen, nicht ohne Widersprüche gebliebenen Enzymliteratur anzudeuten, mit der nur ein bescheidener Einblick in die Enzymphysiologie und -pathologie gelang.

Die Enzymologie haftet noch weitgehend auf dem Boden der Grundlagenforschung. Nur mühsam gelingt es, die nicht abzuschätzende Vielzahl endogener und exogener Faktoren zu entflechten, die mit dem normalen und gestörten intermediären Stoffwechsel verbunden sind und unter denen die Fermente eine außerordentlich wichtige Stellung innehaben.

Warum ist nun das Gebiet der Fermente so schwer zu durchdringen? Über ihre Wirkungsweise sind wir unterrichtet. Bedingt vergleichbar den Katalysatoren der unbelebten Natur lösen sie biochemische Reaktionen aus und beschleunigen sie. Jedes Ferment hat einen spezifischen Angriffspunkt in den spaltenden und aufbauenden Umwandlungsprozessen des Organismus und unterscheidet sich grundsätzlich in seiner Struktur, der Art seiner Wirkung und der Substratspezifität. Entsprechend ihrer Funktion kann eine Einteilung erfolgen in Hydrolasen, die größere Molekülkomplexe durch Hydrolyse umsetzen, und in Desmolasen mit der Wirkung auf kleinere Substrate. Die Definition vom chemischen Standpunkt geht allerdings weit darüber hinaus. Sie stellen zusammengesetzte Eiweißkörper dar, die aus einem hochmolekularen Anteil, dem Apoferment als Trägersubstanz und einem niedrigmolekularen Anteil als Wirksubstanz, dem Coferment, bestehen.

Doch ebenso wenig wie die Zahl aller möglichen biochemischen Umsetzungen im menschlichen Organismus kennen wir die genaue Anzahl der daran beteiligten Fermente, die vorwiegend intrazellulär lokalisiert sind. Bisher konnten schon etwa 100 Enzyme allein in den Mitochondrien der Zelle nachgewiesen werden. Sie katalysieren energieliefernde Reaktionen, wie z. B. die des Zitronensäurezyklus und der oxydativen Phosphorylierung, die in allen bisher untersuchten Zellen ablaufen. Fermentsysteme mit besonderen Aufgaben finden sich nur in bestimmten Organen. Die übrigen Zellbestandteile, Mikrosomen, Cytoplasma und Zellkern, weisen kleinere Enzymgruppen auf. Mehrere Fermente sind nicht nur an eine Zellfraktion gebunden. Von der Lipase z. B. befinden sich 42% im Zellplasma, 17% in den Mitochondrien, 19% in den Mikrosomen und 4% im Zellkern.

Große Schwierigkeiten bestehen in der Isolierung und Reindarstellung der bekannten Fermente, die mit zellfraktionierenden Methoden (Ultrazentrifuge) vorgenommen wird. Seit der ersten Kristallisierung eines Fermentes, der Urease (SUMNER<sup>242</sup> 1926), ist es bis jetzt gelungen, etwa 70 Enzyme zu gewinnen.

Der Serumenzym Spiegel hält sich bei allen Fermenten in bestimmten, individuell schwankenden Grenzen und wird als Ausdruck der Sekretions-, Aktivierungs- und Inaktivierungs- und Eliminierungsvorgänge betrachtet. Abgesehen von bluteigenen, insbesondere den Gerinnungsfermenten, wurden bisher zahlreiche Enzyme im Blutplasma gefunden, ohne daß über ihre Bedeutung immer Klarheit herrscht. Nach Inaktivierung einiger Serumfermente wurden keine klinisch faßbaren Ausfallserscheinungen beobachtet. Sehr häufig stellen sie gealterte, im Rahmen des Zellstoffwechsels funktionslos gewordene Bestandteile von sonst gesunden Zellen dar. Sie befinden sich wie die Fragmente aus geschädigten Zellen nur auf dem Wege zu den Ausscheidungsorganen, Niere und Gallenblase. Eine Hyperfermentämie kann auch auf einer Überproduktion beruhen und durch den Verschluß eines Ausführungsganges zustandekommen.

In der klinischen Diagnostik nehmen gewebsmorphologische Untersuchungen des durch Curettage, Probeexzision und Operation gewonnenen Materials einen besonders wichtigen Platz ein. Mit keiner Methode kann ein besserer Einblick in die Struktur des untersuchten Gewebsabschnittes erzielt werden. Doch weit über den Bereich der Histologie hinaus vermag das Zustandsbild des strömenden Blutes diagnostische Hinweise auf allgemeine und spezielle Organerkrankungen zu geben.

Manche Fermente sind vorwiegend in einzelnen Organen lokalisiert. So wurde die  $\beta$ -Glukuronidase zwar überall, aber in hoher Konzentration vor allem im Endometrium gefunden. Pankreas und Speicheldrüsen bilden die Hauptquelle der Amylase, während die unspezifische Cholinesterase vor allem aus der Leber und die saure Phosphatase aus der Prostata stammt. Allerdings werden Amylase und saure Phosphatase nach außen sezerniert und erscheinen im Serum in großer Menge nur bei bestimmten Krankheiten, z. B. bei akuter Pankreatitis und bei Knochenmetastasen eines Prostatakarzinoms. Einige Serumenzyme, wie die Aldolase, Milchsäuredehydrogenase und die Transaminasen gelangen aus verschiedenen Organen, aber mit dem weitaus größten Anteil aus der Leber, in das Blutserum.

Ihr Nachweis wird biologisch und biochemisch (BAMANN und MYRBÄCK<sup>13</sup>) geführt und gründet sich auf den Umsatz des spezifischen Substrates, der bei einigen Methoden indirekt aus dem Verbrauch des zugehörigen Cofermentes hervorgeht. An zahlreichen Enzymreaktionen ist das Dihydrodiphosphopyridinnukleotid ( $\text{DPNH} + \text{H}^+$ ) als Coferment beteiligt. Der Umfang seines Überganges in die oxydierte Form (DPN) ist gleichbedeutend mit dem Ausmaß der Aktivität des Apofermentes und bildet die Grundlage des optischen Testes von WARBURG und CHRISTIAN<sup>252</sup>). Der große Vorzug dieser Methode liegt in ihrer geringen Fehlerbreite. In einer eigenen Untersuchungsreihe stellten wir bei unseren Bestimmungen eine durchschnittliche Fehlerbreite von  $\pm 6\%$  fest. Bei zahlreichen anderen Verfahren, insbesondere den biologischen Aktivitätsbestimmungen, kann keine optimale Meßgenauigkeit erreicht werden. Als Beispiel sei die Bestimmung der Serumoxycocinase am isolierten Rattenuterus erwähnt, die eine Fehlerbreite von nahezu  $50\%$  aufweist. Ein weiterer Vorteil bei der Anwendung des optischen Testes ergibt sich aus dem relativ geringen Arbeitsaufwand zur Ermittlung der Enzymaktivität gegenüber den oft schwierigen und einen längeren Zeitraum erfordernden biologischen und chemischen Methoden. Da die Durchführung des optischen Testes bei Messungen im ultravioletten Bereich an das Vorhandensein eines Spektralphotometers gebunden ist, kann aber vorläufig nicht mit der breiten Anwendung dieser Methode gerechnet werden. In der letzten Zeit ist es gelungen, zum Nachweis der Transaminasen einen Farbttest zu entwickeln (Fa. BOEHRINGER, Mannheim), zu dem nur ein normales

Kolorimeter benötigt wird. Die Serumcholinesterase-Aktivität kann ohne Gerät mit Hilfe von Testpapier bestimmt werden.

Serumfermentuntersuchungen haben auf allen Gebieten der Medizin zu beachtlichen Ergebnissen geführt. Akute Krankheitszustände, wie Pankreatitis und Herzinfarkt, können an dem charakteristischen Anstieg der Amylase aus dem Pankreas und an dem starken Ansteigen der Transaminaseaktivität aus dem Herzmuskel erkannt werden. Bei Knochenmetastasen eines malignen Tumor kommt es ebenso wie bei Lebermetastasen zu einer Erhöhung des alkalischen Phosphatasespiegels. Durch zusätzliche Bestimmung der Hexoisomerase ist eine genauere Lokalisierung der Metastase möglich, da dieses Ferment nur bei Leberaffektionen vermehrt vorgefunden wird. Ein besonders interessantes Kapitel stellt die Erkennung kongenitaler Enzymopathien dar, deren Zahl mit Verbesserung und breiterer Anwendung der Methoden immer mehr zunimmt. Unter den bekanntesten angeborenen Enzym-anomalien befinden sich der Phenylbrenztraubensäureschwachsinn, die Galaktosämie, die Sichelzellanämie und die Speicherkrankheiten Gierke, Gaucher, Niemann-Pick und andere. Auch die kongenitale Hypothyreose beruht auf einem Enzymdefekt ebenso wie die Agammaglobulinämie, Afibrinogenämie, die essentielle Hypercholinesterinämie und viele andere Krankheiten. So führen Fermentuntersuchungen im Rahmen der klinischen Problematik zur diagnostischen und differentialdiagnostischen Klärung von Krankheitszuständen und weisen daher häufig auf eine gezielte Therapie, der sich durch Substitution des Fermentmangels ebenso Erfolgsaussichten eröffnen wie durch Zuführung von Cofermenten und aktivierenden Substanzen.

Vordringlich bleibt jedoch die Erforschung von Aktivitätsänderungen im gesunden und kranken Organismus. Daher wurden von uns auf geburtshilflichem Gebiet einige Serumfermente untersucht, über die wir in der Literatur unseres Fachgebietes nur wenig Hinweise finden konnten, wobei unser Hauptinteresse der Serum-Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase (SGOT) galt. Die Aktivität dieses Fermentes wurde von uns in größerem Stil in der normalen Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett bestimmt, während die anderen Fermente, Serum-Glutaminsäure-Brenztraubensäure-Transaminase (SGPT, in der Literatur meist verwendete, aus dem amerikanischen Schrifttum entnommene Abkürzung für: Serum-Glutamic-Pyruvic-Transaminase), Milchsäuredehydrogenase (MDH) und Aldolase (ALD) vorwiegend bei normalem Verlauf der Schwangerschaft bestimmt wurden. Zum Zwecke dieser Darstellung wurden insgesamt 1150 Enzymaktivitätsuntersuchungen verwertet. Wir waren bemüht, die erhaltenen Ergebnisse im Rahmen der bisher bekannten gesamten Gestationsenzymologie darzustellen.

## Ergebnisse der Enzymforschung in der Geburtshilfe

### Fermentaktivität im Ovar

Noch recht gering sind unsere Kenntnisse über die Enzymsysteme des Ovar. DIRSCHERL<sup>50</sup> schreibt in der 2. Auflage der Biologie und Pathologie des Weibes von SEITZ-AMREICH „Über Fermente des Ovariums scheint nichts bekannt zu sein“. In der Tat sind nur vereinzelte Mitteilungen erschienen, aus denen nur wenig hervorgeht. Es ist anzunehmen, daß sich in den Follikeln ein besonders aktiver Fermentkeim befindet. JUNG<sup>122</sup> erwähnt die Untersuchungen von SCHOCHET, der schon 1912 im Liquor folliculi proteolytische Fermente feststellte. Eine Bestätigung fanden diese

Ergebnisse 1942 von PETRY. Durch seine eigenen Untersuchungen wurde von JUNG ebenfalls im Follikelsaft, aber auch im Ovargewebe eine erhebliche Proteinaseaktivität nachgewiesen. Außerdem fanden sich andere Fermente wie Phosphatasen, Lipasen und Esterasen im Ovar in hoher Konzentration. Zu ähnlichen Ergebnissen kam FUHRMANN<sup>72</sup>. Nach diesem Autor ist in der Theka folliculi eine starke Peptidaseaktivität vorhanden. Die Kathepsinaktivität im Corpus luteum ist höher als im Ovarrestgewebe. Sie zeigt einen deutlichen Anstieg während der Gravidität.

In isolierten Corpora lutea der Ratte während der Gestation und Laktation konnte von MEYER und MCSHAN eine Aktivitätssteigerung energieliefernder Enzyme festgestellt werden, die sich nicht im Restovar ausprägt und die Grundlage für die Progesteronproduktion bildet.

Die Anschauung von der Allmacht der Hormone bedarf zweifellos einer Korrektur. Ein gut eingespieltes Hormonorchester als stimulierender Faktor kann ja nur auf der Grundlage eines intakten, synthetisierenden Fermentsystems entstehen. Man kann sich gut vorstellen, daß eine Enzymopathie des Ovar zu einer ähnlichen Korrelationsstörung führt wie die mangelhafte Cortisolsynthese in der Nebennierenrinde, die ja auf einem angeborenen Enzymdefekt beruht. Die Folge ist eine verstärkte ACTH-Produktion ohne Rücksicht auf die Wertigkeit der anderen Rindenhormone. Sie führt letzten Endes zu dem klinischen Bild des adrenogenitalen Syndrom (FASSBENDER<sup>67</sup>).

Die Gewebsaktivität zahlreicher Enzyme ist hormonabhängig und zeigt zum Teil erhebliche Zyklusschwankungen, wie durch Endometriumuntersuchungen festgestellt werden konnte. So nimmt nach BURGER<sup>36</sup> die Aktivität der unspezifischen Cholinesterase in der proliferativen Zyklusphase deutlich zu, während zur gleichen Zeit der Cholinesterasespiegel des Serum keine Änderung zeigt. Auch die Aktivität der  $\beta$ -Glukuronidase des Endometrium (ODELL und FISHMAN<sup>176</sup>), die para-Polyphenoloxydase, Adenosintriphosphatase und Hyaluronidase sowie der eiweißspaltenden Endo- und Exopeptidasen nimmt nach Follikelhormoneinwirkung zu.

Gegenüber diesen histochemischen Untersuchungsergebnissen an zahlreichen menschlichen und tierischen Organen konnten zyklusbedingte Änderungen der Serumfermentaktivität bisher nicht nachgewiesen werden. Lediglich im Urin stellte STAEMMLER<sup>232</sup> in der Nähe des Ovulationstermins eine verminderte Uropepsinausscheidung fest.

### Follikelsprung

Der Follikelsprung ist offenbar an eine aktive lokale Fermentleistung gebunden. Es ist denkbar, daß die proteolytischen Enzyme des Liquor folliculi im Reifezustand des Follikel ihre höchste Aktivität erreicht haben. Diese Proteinasen lösen durch Zerstörung der Tunica alba die Ovulation aus, werden anschließend resorbiert und mit dem Urin ausgeschieden. Ein Nachweis dieser „Uroovoproteinasen“ gelang ROEMER<sup>203</sup> 1946 und später KRAUS<sup>134</sup> um die Zeit des Follikelsprunges.

SCHUBERT und WOHLZOGEN<sup>209</sup> sehen die Ovulation unter einem anderen Blickwinkel. Nach ihrer Hypothese werden unter dem Einfluß des luteotropen Hormons die Mukopolysaccharide in dem ausgereiften Follikel fermentativ abgebaut. Es würde dieser Vorgang zu einem Anstieg des osmotischen Druckes innerhalb des Follikels führen, wodurch die Ruptur eintritt. Da es den Autoren tierexperimentell gelang, die Ovulation durch Hyaluronidase-Hemmstoffe zu unterdrücken, wird nach ihrer Meinung der Follikelsprung durch ein Ferment aus der Gruppe der Hyaluronidasen ausgelöst. Histochemische Untersuchungen von JENSEN und ZACHARIAE<sup>120</sup> in präovulatorischen Graafischen Follikeln und die praktische Anwendung von Hyaluronidase-Hemmstoffen zur Fertilitätsherabsetzung könnten diese Hypothese unter-

stützen. Die wechselseitige Induktion zwischen Hormonen und Enzymsystemen darf aber nicht als ein autarker Funktionskreis mit der alleinigen Abhängigkeit von den angebotenen Substraten aufgefaßt werden. Sie wird nach GITSCH<sup>76</sup> durch vegetative Zentren gesteuert, die sich im Hypothalamus, aber auch in Bezirken außerhalb dieser Hirnregion befinden. So wird das Ausbleiben der Ovulation von Ratten, bei denen eine massive Läsion des Tegmentum des Mittelhirns hervorgerufen wurde, verständlich (CRITCHLOW).

Der hormonelle Angriffspunkt für die schwangerschaftsvorbereitenden Umwandlungsvorgänge, die sich so eindrucksvoll in der Tube und im Uterus vollziehen und durch Gefäßerweiterung und Permeabilitätserrhöhung ein echtes Wachstum aufweisen, ist wahrscheinlich das gesamte intrazelluläre Fermentsystem, dessen Glieder ohne Ausnahme eine Aktivitätssteigerung erfahren, wenn eine optimale Stoffwechselleistung erzielt werden soll. Ähnlich der Hypertrophie der Luteinzellen im Schwangerschaftsgelbkörper wird es sich um eine Zellhypertrophie handeln.

### Eiwanderung

Follikelsprung und Tubenaufnahme bedeuten die Überleitung zum Hauptakt des Fortpflanzungsdramas, zur Konzeption. Aber vorläufig hat die unbefruchtete Eizelle nur eine begrenzte Entwicklungsfähigkeit. Ihre Stoffwechselenergie reicht zwar für die erste Reduktionsteilung als vorbereitende Maßnahme auf die Konzeption. Anschließend tritt jedoch ein Ruhestadium ein ohne morphologisch schnell erfaßbare Veränderungen. Der Zeitraum für die Vereinigung mit einer Samenzelle ist kurz und beträgt nur wenige Stunden. Sie wird durch eine fermentative Wechselwirkung zwischen Ei und Tube überhaupt erst hergestellt, ebenso wie die Befruchtungsfähigkeit der Samenzellen an einen Aufenthalt in der Tube von etwa 6 Stunden gebunden ist (AUSTIN<sup>11</sup>). Die ernährende Funktion wird von den Zellen der Zona radiata übernommen, die nach den phasenkontrastmikroskopischen Untersuchungen von SHETTLES<sup>219</sup> durch Fortsätze in die der Zona pellucida anliegende Zellschicht gelangen und zum Teil erst im perivitellinen Spaltraum enden. SHETTLES bezeichnet diesen Raum als Behälter für das „Nährbad“ der Eizelle im Ovar und während der Tubenwanderung. Erst nach der Konzeption beginnt ihre eigentliche Entwicklung mit einem Wachstum, das, verglichen mit der Größe der Geschlechtszellen, unvorstellbar ist. Bei Erreichen des Uteruskavum nach einigen Tagen befindet sich der wachsende Keim im Übergang von der Morula zur Blastocyste.

### Implantation

Der Stoffwechsel der befruchteten Eizelle vor der Implantation scheint reduziert zu sein. Sie nimmt kaum an Größe zu, muß aber jetzt schon eine besondere Fermentleistung aufbringen, da die Teilungsvorgänge eine erhebliche Energiemenge verbrauchen. Es ist möglich, daß der Eileiterwand eine begrenzte histiotrophe Funktion zukommt (KNEER und Mitarbeiter<sup>130</sup>), die nach Auflösung der Zellen der Zona radiata durch ein proteolytisches Ferment der Tubenschleimhaut und durch mechanische Einwirkungen beginnt. Der Keimling steht schon in den ersten Entwicklungsstadien mit Tube und Ovar in einem Funktionskreis mit fein abgestufter Reaktionsfolge zahlreicher Stoffwechseleffektoren bei ausreichendem Substratangebot. FRIZ und MEY<sup>71</sup> erzeugten in Tierversuchen eine Hypoglykämie zwischen Ovulation und Implantation und erreichten allein damit eine Schädigung der Fruchtanlagen, die entweder eine Nidation verhinderte oder nur eine unvollkommene, kurzfristige Nidation zuließ. Die Voraussetzung für den erheblichen Sauerstoffverbrauch des

befruchteten Eies ist nach KNEER und Mitarbeitern<sup>130</sup> in der Sekretionsphase besonders günstig, da sich in diesem Zeitraum die Atmung des Tubenepithel gegenüber der Follikelphase verringert hat. Dadurch besteht ein  $O_2$ -Gefälle von der Eileiterwand zum Lumen. AUGUSTIN und MOSER<sup>10</sup> halten eine ernährnde Funktion der Tube durch ihre Untersuchungen der alkalischen Phosphatase in der Tube und im befruchteten Ei für sehr wahrscheinlich. Ein Beweis dafür scheint FRIZ<sup>70</sup> durch seine Tierexperimente bei Kaninchen gelungen zu sein. Er stellte den Übergang von radioaktivem Schwefel  $S^{35}$  vom Tubensekret in das sich entwickelnde Ei fest mit einer Konzentration, die im Ei höher als in der Umgebung lag.

Aus eigener Kraft heraus ist die Eizelle nicht zu weiterer eigener Entwicklung fähig. Eine Parthenogenese ist beim Menschen noch nie beobachtet worden. Sie kann offenbar deswegen nicht stattfinden, weil die Fermentsysteme beider Geschlechtszellen für sich allein unvollständig sind. Die nicht befruchtete Eizelle scheint nicht in der Lage zu sein, Nährstoffe aus der Tube aufzunehmen. Vielleicht wird sie dazu erst durch die Spermahyaluronidase befähigt. Schon die Aszension der Spermien mit Penetriern des zervikalen Schleimpfropfes und die Konzeption sind an eine ausreichende Menge Hyaluronidase im Ejakulat gebunden. Die Vervollständigung des Fermentsystems und die eigene Bildung von Hyaluronidase ermöglichen den Übertritt von Nährstoffen durch die aufgelockerte Zellmembran und ihre Verarbeitung. Sie führt aber vor allem zu einer veränderten Synthese von Hormonen, die wiederum einen entscheidenden aktivitätssteigernden Einfluß auf die Enzyme des Corpus luteum ausüben.

Die weitere Entwicklung der Frucht wird nun sehr wesentlich von seiner Fermentpotenz bestimmt. Im Hinblick auf unsere später zu schildernden Untersuchungen im Nabelschnurblut nehmen wir an, daß der Foetus „fermentautark“ ist. Anzahl und Wertigkeit seiner Fermente weisen schicksalhaft auf das Endziel. Bei schwerer Enzymunterwertigkeit kann die Entwicklung schon nach kürzester Zeit stehenbleiben und zum Spontanabortus führen. Kleinere Enzymdefekte durch Fehlen einer „Nukleinsäurematritze“ sind der Anlaß zur Ausprägung einer kongenitalen Embryopathie. Darüber prognostische Hinweise aus dem Schwangerenblut zu erhalten, wird kaum jemals möglich sein.

Die Zona pellucida hat ihre Aufgabe als Nährbadbehälter bis zum Beginn der Implantation erfüllt. Sie wird durch die gesteigerte Aktivität proteolytischer Fermente des Trophoblasten zu diesem Zeitpunkt, da wahrscheinlich das Reservoir für das Nahrungsbedürfnis der wachsenden Frucht erschöpft ist, gesprengt. Diese Proteinase wirken aber gleichzeitig destruktiv auf das Endometrium und sind mit den mütterlichen antitryptischen Enzymen als Reaktion auf ihre Wirkung maßgeblich an der Ausbildung des Eibettes beteiligt. Die vielfach verwobenen hormonellen und fermentativen Vorgänge bleiben nicht lokal beschränkt, sondern sie prägen den gesamten schwangeren Organismus und sind durch bestimmte im Serum nachweisbare Änderungen exakt erfaßbar.

## Fermente in der Gravidität

### Oxytocinase

Schon etwa vom 16. Tage nach der Konzeption an gelingt der Nachweis eines schwangerschaftsspezifischen Fermentes, der Serumoxytocinase, die sich nach den Untersuchungen von SEMM<sup>213-215</sup> nur bei Primaten 1. Ordnung in einer mit der Dauer der Schwangerschaft zunehmenden Aktivität zu finden scheint.

Das Enzym wurde bisher nur im Serum von schwangeren Frauen und von Rhesusaffen nachgewiesen. Untersuchungen bei zahlreichen Haustierarten brachten ein negatives Ergebnis. SEMM fand die Serumkonzentration am Ende der Gravidität 60mal höher als am Ende der 8. Schwangerschaftswoche. TUPPY und NESVADBA<sup>246</sup> stellten einen Anstieg um das 23fache gegenüber dem Normalwert fest. Jedoch ist die Identität der von ihnen kolorimetrisch gemessenen Aminopeptidaseaktivität mit der Serumoxytocinase nicht sicher erwiesen.

Die Entwicklung des aufrechten Ganges, vielleicht auch die Bildung der Plazenta haemochorialis olliformis führten zu dieser besonderen fermentativen Schutzvorrichtung, die mit immer größerer Wirksamkeit die zunächst noch vorhandenen Spontankontraktionen des Uterus kompensiert und das später durch verschiedene Einflüsse ausgeschüttete Oxytocin schnell abbaut.

Das Oxytocin-Oxytocinase-System des schwangeren Blutes ist zu unterscheiden von dem System in Erythrozyten, im Ovar, Pankreas, Uterusmuskel und in der Leber, dessen Aktivität nicht wie diejenige der Serum-Oxytocinase eine Verbindung mit einem zweiwertigen Metall aufweist. Weitere Untersuchungen über die Bildungsstätte der Serumoxytocinase führten SEMM zu der Annahme, daß das Enzym aus der Plazenta stammt. Außer der durch Metallkomplexbildner hemmbaren Serumoxytocinase wurde in Extrakten aus Blasenmolengewebe auch eine nicht hemmbare Gewebe-Oxytocinase gefunden. Der Bläscheninhalt bestand nur aus der schwangerschaftsspezifischen Serumoxytocinase. Die biologische Bestimmung des spezifischen Enzyms am isolierten Rattenuterus weist eine größere Fehlerbreite auf, da Serum nicht ohne Oxytocin uterusaktiv ist.

BELLER und GÖBELSMANN<sup>15-17</sup> nennen mehrere Substanzen, die eine oxytocin-ähnliche Uteruswirkung hervorrufen. Neben dem wichtigsten Stoff, dem Serotonin (5-Hydroxytryptamin) handelt es sich um Acetylcholin, K<sup>+</sup>-Ionen, ATP, Angiotonin und verschiedene Polypeptide. Um diese Fehlerquellen bei dem üblichen Versuchsansatz, d. h. dem Vergleich einer NaCl-Oxytocin-Lösung mit Schwangerenserum, auszuschalten, wurde Serotonin durch Zugabe von Heparin oder Heparinoid und Lysergsäurediäthylamid gehemmt. Allein durch die Serotoninblockade konnte die Fehlerbreite von etwa 50% auf durchschnittlich 17%, und durch weitere Maßnahmen, z. B. Verwendung zellfreien Plasmas, Atropinzusatz und anderen bei 10 sogenannten „Vier-Punkt-Versuchen“ auf  $\pm 3,1\%$  gesenkt werden.

MÜLLER-HARTBURG und Mitarbeiter<sup>167</sup> verwendeten die von TUPPY und NESVADBA<sup>246</sup> angegebene Methode zur Bestimmung des Oxytocinasespiegels. Dabei wird das aus L-Cystin-di- $\beta$ -naphthylamid durch Oxytocinase abgespaltene  $\beta$ -Naphthylamid kolorimetrisch bestimmt. Eine geringfügige Enzymaktivität war auch bei Nichtschwangeren und bei Männern zu finden. Ein weiterer Unterschied gegenüber dem biologischen Test betraf die relativ spät erst nachweisbare eindeutige Reaktion während der Frühgravidität. Als Schwangerschaftstest ist diese Methode daher nicht vor der 12. Woche der Gravidität brauchbar.

### Abwehrfermente

Auch der mütterliche Organismus wurde mit einer spezifischen Schutzfunktion ausgestattet, da mit der Verschleppung von Chorionzellen artfremdes Eiweiß in die mütterliche Blutbahn gelangt. Diese parenterale Dauerinjektion führt zum Auftreten von Proteinasen, die E. ABDERHALDEN<sup>1</sup> als Abwehrfermente bezeichnete. Ihr Nachweis stellt die erste biologische Schwangerschaftsreaktion dar, die aber wegen methodischer Schwierigkeiten keine breitere klinische Anwendung fand. ABDERHALDEN führte

zunächst die Polarimetrie, später das Dialysierverfahren durch. Auch die nachfolgenden Untersuchungsmethoden mit Verwendung eines Refraktometers, eines Interferometers und die spektralphotometrische Messung konnten sich nicht durchsetzen. Vor kurzem berichtete IRMSCHER<sup>118</sup> über eine vereinfachte Methode, mit der die Leitfähigkeit der zu Aminosäuren abgebauten Polypeptide bestimmt wird. Die Aminosäuren sind Zwitterionen mit positiver und negativer Ladung, die in saurer Lösung Kationen und in alkalischer Lösung Anionen bilden. Durch die Messung der elektrischen Leitfähigkeit nach Inkubation des zu untersuchenden Serum, dem Plazentasubstrat zugefügt war, konnte eine Treffsicherheit von 95,5% erzielt werden, die sich auf alle Monate der Gravidität erstreckte, obwohl es sich ja nicht um eine schwangerschaftsspezifische Reaktion handelt. Die Fehlerquellen sind aber offenbar gering.

### Histaminase

Als weiteres Schutzferment könnte die Histaminase bezeichnet werden, die Histamin irreversibel inaktiviert. Durch Aktivitätserhöhung der Histaminase auf mehr als das 20fache bis zum 7. Monat wird ein normaler Histaminspiegel während der Gravidität beibehalten und eine pathologische Gefäßerweiterung verhindert.

### Phosphatasen

Zu den während der Schwangerschaft und im nichtgraviden Zustand am häufigsten untersuchten Fermenten gehören die Phosphatasen (STARK und JUNG<sup>121, 236</sup>), v. VALVERDE-PINEDO<sup>247</sup>), da die zu ihrem Nachweis entwickelten Methoden (GOMORI<sup>79-81</sup>) verhältnismäßig leicht durchführbar sind und wenig Zeit erfordern. Sie finden sich reichlich in der Darmschleimhaut, Leber, Niere, Milchdrüse und in den Knochen. In der Darmschleimhaut wird die Phosphorylierung der Glukose, d. h. ihre Veresterung mit Phosphorsäure, katalysiert, während unter ihrem Einfluß in der Niere die Spaltung der organischen Phosphorsäureverbindungen vollzogen wird, wobei die freiwerdenden Phosphorsäuren zum Teil ausgeschieden werden. Die Phosphatasen lassen sich überall dort nachweisen, wo Transphosphorylierungsvorgänge ablaufen. Da sie vielfach in Grenzmembranen gefunden werden, ist es naheliegend, eine Transportfunktion anzunehmen. Zu ihren vielfältigen Aufgaben gehört aber offenbar auch ihre Beteiligung an der Glykogensynthese (WISLOCKI und DEMPSEY<sup>262-265</sup>), am Aufbau von Proteinen (OBER<sup>174</sup>) und bei der Kalkablagerung. Wie schon erwähnt, besteht für die Phosphataseaktivität ebenso wie für andere Fermente eine hormonelle Abhängigkeit. ATKINSON und ENGLE<sup>9</sup> konnten nach Östrogenzufuhr eine Aktivitätssteigerung der alkalischen Phosphatase im Endo- und Myometrium des Uterus von Rhesusaffen nachweisen. Eine zusätzliche Progesteronbehandlung rief eine Verminderung der Aktivität hervor.

Zu den gleichen Ergebnissen kam auch OBER bei seinen Phosphataseuntersuchungen im Endometrium während des mensuellen Zyklus sowie im Myometrium unter der Geburt.

Interessant sind die histochemischen Studien an Plazenten tierischer und menschlicher Herkunft (THOMSEN<sup>244, 245</sup>, WISLOCKI und DEMPSEY<sup>262</sup>, SEELICH und EHRLICH-GOMOLKA<sup>210</sup>). An einem zahlenmäßig größeren Material stellte THOMSEN fest, daß die alkalische Phosphatase streng im Protoplasma des synzytialen Epithel lokalisiert ist mit stärkster Aktivität in den als Grenzmembran funktionierenden Abschnitten. Bis zum 8. Schwangerschaftsmonat kommt es zu einer ständigen Aktivitätszunahme,

die dann bis zum Eintritt der Geburt wieder abfällt. Der Phosphatasereichtum in den peripheren, zum intervillösen Raum hin gelegenen synzytialen Anteilen bei nicht voll differenzierten Zotten könnte mit dem diaplazentaren Stoffaustausch in Zusammenhang stehen. Der Aktivitätsnachweis der alkalischen Phosphatase in Epithelabschnitten reifer Plazentazotten, die keine wesentliche Stoffaustauschfunktion besitzen, macht ihre Beteiligung bei der Östrogen- und Progesteronproduktion wahrscheinlich. Nicht vorhanden ist die alkalische Phosphatase in der LANGHANSschen Zellschicht, in der Zottengrundsubstanz sowie in den fetalen Zottenkapillaren und im fetalen Blut. THOMSEN erblickt darin einen Beweis für den geringen Eigenstoffwechsel der Plazenta. Außerdem ist zu vermuten, daß in der Plazenta keine Synthese von resorbierten Stoffen unter Mitwirkung dieser Phosphatase vor sich geht.

Im Gegensatz zur alkalischen Phosphatase, deren Aktivität in der Plazenta etwa gleichsinnig mit der Pregnandiolausscheidung verläuft, fällt die Aktivität der sauren Plazentaphosphatasen schon nach einem Maximum im dritten Schwangerschaftsmonat ab. Es ist daher möglich, daß sie der Steuerung der Gonadotropine unterliegt. Im intervillösen Raum und im Blut der fetalen Zottengefäße ist keine Aktivität vorhanden. Ihre Bedeutung liegt offenbar im Stofftransport der frühen Plazentaperiode, im Kalkstoffwechsel und in der Bereitstellung von Nährstoffen.

Die Serumaktivität der alkalischen Phosphatase bleibt während der Gravidität zunächst unverändert. Erst in den letzten 3 Monaten kommt es zu einem Anstieg bis auf etwa die doppelte Höhe des Normalwertes (BODANSKY und Mitarb.<sup>21</sup>, MERANZE<sup>162</sup> und JUNG und Mitarb.<sup>121</sup>). Dieser Anstieg fand bis heute keine sichere Erklärung. Es erscheint fraglich, daß sie nur der Ausdruck einer Demineralisation des mütterlichen Knochensystems infolge des hohen Mineralbedarfs des Feten in der Spätschwangerschaft ist, worauf BODANSKY und Mitarbeiter hinweisen. Die Kalkmobilisation aus dem Knochen entsteht durch kompensatorische Hyperfunktion der Nebenschilddrüse. Als Beweis für ihre Auffassung dient den Autoren die Erniedrigung der alkalischen Phosphataseaktivität bei parathyreoidektomierten Ratten. Auch bei einem Hyperparathyreoidismus infolge einer RECKLINGHAUSENSchen Erkrankung ist ein deutlich erhöhter Serumphosphatasespiegel vorhanden, während jedoch die Unterfunktion der Nebenschilddrüse im allgemeinen mit einer normalen Phosphataseaktivität einhergeht (WALSER<sup>251</sup>).

Eine Phosphataseerhöhung durch eine latente rachitische Knochenstoffwechselstörung, wie sie von MERANZE und Mitarbeiter vermutet wurde, konnte von JUNG und STARK nicht bestätigt werden. Nach Vitamin D-Behandlung in den letzten Schwangerschaftsmonaten fanden sie einen unveränderten Aktivitätsanstieg im Serum. Erst bei einer Hypervitaminisierung kann sie erniedrigt sein (FANCONI<sup>66</sup>). Wahrscheinlich wird die Erhöhung in der Gravidität durch mehrere Faktoren bewirkt, wie die Beobachtung des Serumspiegels im Anschluß an die Geburt zeigt.

Mit dem Zeitpunkt der Geburt kommt es zu einem Abfall der Serumphosphatase, der von JUNG und STARK in erster Linie auf die Ablösung der Plazenta als dem mutmaßlichen Fermentspender bezogen wird. Das weitere Absinken des Serumspiegels geht langsam vor sich. Es ist daher noch mit anderen Enzymquellen zu rechnen. Neben einer möglichen Fermenterhöhung durch den schwangerschafts- und wochenbettsbedingten Knochenumbau muß im Anschluß an die Geburt an einen Fermentabstrom aus der laktierenden Brustdrüse gedacht werden, die einen besonderen Fermentreichtum aufweist.