

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. W. B ü n g e l e r)

Unterschiedliche biologische Wirkungen des fetalen und materalen Anteils der Plazenta¹

Von **A. Geipel**

Frühere Untersuchungen hatten ergeben, daß sich im frischen Extrakt von Humanplazenten ein Faktor befindet, der die Phosphataufnahme embryonaler Organe in der Gewebekultur deutlich steigert [1]. Diese Wirkung ist von einer bestimmten Konzentration des Plazentarhomogenats abhängig [2]. Nicht berücksichtigt wurde bei diesen Untersuchungen, in welchem Anteil der Plazenta, dem mütterlichen oder dem fetalen Anteil, dieser stoffwechselwirksame Faktor enthalten ist. Die isolierte therapeutische Anwendung des materalen oder des fetalen Plazentarteiles könnte unterschiedliche Wirkungen hervorrufen [3]. Da bei Rinderplazenten beide Plazentarteile vollkommen voneinander getrennt werden können, versuchten wir, etwaige Unterschiede der Wirkungen zu klären.

Material und Methode

Als Präparate dienten pulverisierte Trockenextrakte aus totaler Rinderplazenta sowie aus deren materalen und fetalem Anteil. Die Organextrakte wurden aus den Plazenten gesunder Tiere gewonnen [4] und der wasserfreien Vakuum-Säure-Dampfhydrolyse unterzogen [5]. Die Wirkung der Plazentarpräparate wurde an Gewebekulturen von embryonaler Rattenleber und Tiertumoren (Walker-Karzinom und Yoshida-Sarkom) untersucht, wobei die Organ-Trockenpulver dem Nährmedium in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt wurden. Die Rattenembryonen wurden zwischen dem 15. und 19. Schwangerschaftstag gewonnen.

Für einen Ansatz wurden jeweils 3 Teilchen der gleichen Größenordnung mit einem Einzelgewicht von etwa 1,5 mg verwendet. Als Kulturmethode diente eine

¹ Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Unterstützung.

Modifikation der Uhrglasschälchenmethode, wobei die Explantate auf die Oberfläche eines Filterpapiers gebracht werden, das auf flüssigem Nährmedium schwimmt [6].

Als Nährmedium diente ein Gemisch, das aus 4 ccm Hanks-Lösung, 1 ccm Kälberserum und 0,5 ccm Plazentarextrakt bestand. Dazu kam 32-P-Orthophosphat, das in einer Konzentration von 0,5 μ C/ml Medium den Organkulturen zugesetzt wurde.

Die Trockensubstanz wurde im Verhältnis 1 : 100, 1 : 1000 und 1 : 4000 mit Hanks-Lösung verdünnt. Im vergleichenden Ansatz wurde der Zusatz von Präparaten aus totaler (beide Anteile enthaltender) Plazenta und von embryonalem und mütterlichem Anteil untersucht. Eine Kontrolle oder Leeransatz ist bei dieser Versuchsanordnung nicht möglich, weil die Voraussetzung gleicher nutritiver Wirkung aller Zusätze nicht realisierbar ist.

Die Kulturdauer betrug 24 Stunden, wobei die Explantate bei 37,5 °C gehalten wurden. Nach Beendigung der Inkubation wurden die Organstückchen durch mehrfaches Waschen in Hanks-Lösung von anhaftenden Mediumresten sorgfältig befreit und ihre Aktivität gemessen [6].

Ergebnisse und Besprechung

Bei Einwirkung von Rinderplazentarextrakt auf explantierte Rattenlebern ergab sich übereinstimmend bei verschiedenen Konzentrationen der Trockensubstanz (1 : 100, 1 : 1000 und 1 : 4000) der höchste Betrag der Phosphataufnahme durch die Explantate bei Totalextrakt aus beiden Anteilen der Plazenta. Dieser Befund war als Summationseffekt zu erwarten und nicht überraschend. Bei der Differenzierung zwischen maternem und fetalem Anteil der Plazenta war die Phosphataufnahme durch embryonale Lebern bei Verwendung des mütterlichen Plazentanteils deutlich höher als bei vergleichsweise untersuchtem Zusatz von Extrakt aus fetalem Anteil. Außerdem zeigte sich eine Verstärkung dieser Stoffwechselwirkung bei stärkerer Verdünnung des Extraktes. Wenn die Trockensubstanz im Verhältnis 1 : 100 mit Hanks-Lösung verdünnt wurde, so betrug die Steigerung der Phosphataufnahme von mütterlichem gegen fetalem Anteil + 6%, bei Extraktverdünnung 1 : 1000 + 13%, bei 1 : 4000 + 16%. Die angewendete Methode hat einen maximalen Fehler von 7% [6].

Tabelle I. Die Einwirkung von Rinderplazentarextrakt in verschiedener Konzentration auf die Phosphataufnahme embryonaler Rattenlebern in der Gewebekultur

Extraktverdünnung	Mediumzusatz	Anzahl der Messungen	Impulse pro min	Steigerung gegen Totalplazenta
Explantat: embryonale Rattenlebern				
1 : 100	materna Plazenta	22	1893	+ 6 %
1 : 100	fetale Plazenta	27	1775	—
1 : 100	Totalplazenta	26	2262	+ 27 %
1 : 1000	materna Plazenta	18	949	+ 13 %
1 : 1000	fetale Plazenta	19	840	—
1 : 1000	Totalplazenta	21	983	+ 17 %
1 : 4000	materna Plazenta	14	3134	+ 16 %
1 : 4000	fetale Plazenta	17	2681	—
1 : 4000	Totalplazenta	18	3326	+ 23 %

Präparate aus beiden Anteilen der Plazenta zusammen (Totalplazenta) ergaben entsprechend folgende Ergebnisse: Die Steigerung der Phosphataufnahme betrug gegenüber dem fetalen Anteil bei Verdünnung 1 : 100 + 27%, bei Extraktverdünnung 1 : 1000 + 17%, bei Verdünnung 1 : 4000 + 23%. Die Steigerung der Phosphataufnahme durch Totalextrakt gegenüber maternem Anteil betrug bei verschiedenen Konzentrationen in der Reihenfolge der oben angegebenen Extraktverdünnung + 19%, + 3% und + 6%.

Tabelle II. Die Wirkung von Rinderplazentarextrakt in verschiedener Konzentration auf die Phosphataufnahme von Tumoren in der Gewebekultur

Extrakt- verdünnung	Mediumzusatz	Anzahl der Messungen	Impulse pro min	Steigerung gegen Totalplazenta
Explantat: Walker-Tumor				
1: 100	materne Plazenta	16	1252	— 5 %
1: 100	fetale Plazenta	19	2197	+ 68 %
1: 100	Totalplazenta	17	1307	—
1: 1000	materne Plazenta	27	1362	+ 30 %
1: 1000	fetale Plazenta	27	1208	+ 15 %
1: 1000	Totalplazenta	27	1041	—
1: 4000	materne Plazenta	6	1803	+ 52 %
1: 4000	fetale Plazenta	7	820	— 31 %
1: 4000	Totalplazenta	7	1179	—
Explantat: Yoshida-Tumor				
1: 100	materne Plazenta	7	1611	— 30 %
1: 100	fetale Plazenta	7	2704	+ 18 %
1: 100	Totalplazenta	7	2283	—

Anders lagen die Verhältnisse bei Einwirkung der Plazentarpräparate auf den Stoffwechsel explantierter solider Tumoren. Hier zeigten Walker-Tumorexplantate die höchsten Impulswerte bei Verwendung von fetalem Extraktanteil, jedoch nur bei einer Verdünnung von 1:100. Dabei war die Phosphataufnahme gegenüber maternem Extraktanteil um 75% gesteigert und lag sogar über den Ergebnissen bei Verwendung von Totalplazenta, wobei der Fetalanteil um 68% höhere Aktivitäten aufwies als das Gesamtplazentarpräparat.

Diese Ergebnisse zeigen wesentliche Unterschiede zwischen embryonaler Rattenleber und Tumor, wobei die Lebern die höchsten Aktivitäten bei Verwendung von Totalplazenta und materalen Plazenta zeigten, die Tumoren bei Wirkung fetaler Plazenta. Der zweite Unterschied bestand darin, daß Leberexplantate bei verschiedenen Konzentrationen der Präparate immer bei Verwendung des materalen Anteils die höchste Steigerung aufwiesen, während die Tumorexplantate hierbei völlig uneinheitliche Werte zeigten. So lag bei einer Verdünnung der Trockensubstanz im Verhältnis 1:1000 die Aktivität für den Zusatz der mütterlichen Plazenta höher als für die Verwendung fetaler und höher als bei Totalplazenta. Es ergab sich also ein Umschlag in der Art, daß bei den Tumoren bei stärkerer Verdünnung der Plazentarfaktoren nicht mehr der fetale Anteil die höchsten Aktivitäten bot, sondern der materne. Die Steigerung gegenüber Totalextrakt betrug dabei bei einer Konzentration des Präparates in der Höhe 1:1000 im Medium + 30%, bei Zusatz von 1:4000 + 52%.

Bemerkenswert ist ferner bei einem Vergleich zwischen der Reaktion explantierter embryonaler Leber und solider Tumoren, daß die Werte der prozentualen Steigerung bei Tumoren höher liegen.

Die Ergebnisse beim explantierten Yoshida-Sarkom, das nur in einer Versuchsreihe untersucht wurde, wobei im Verhältnis 1:100 verdünnter Extrakt zur Anwendung kam, entsprachen etwa denen beim Walker-Karzinom.

Zusammenfassung

Rinderplazenten zeigen eine deutliche Abgrenzung zwischen mütterlichem und kindlichem Anteil. Es ist deshalb möglich, beide Anteile getrennt in ihrer Wirkung auf die Phosphatassimilation embryonaler Lebern und solider Tumoren in der Gewebekultur zu untersuchen. Zweck dieser Untersuchungen war es, festzustellen,

von welchem Anteil der Plazenta (matern oder fetal) ein bei früheren Untersuchungen gefundener stoffwechselwirksamer Faktor stammt. Dabei zeigten sich grundlegende Unterschiede in der Wirkung auf embryonale Rattenlebern und Tumoren in der Gewebekultur.

Bei embryonalen Lebern wurde die Phosphataufnahme durch Extrakt aus mütterlichem Plazentarteil am meisten gefördert. Bei Tiertumoren zeigte bei einer Verdünnung der Trockensubstanz mit Hanks-Lösung im Verhältnis 1 : 100 der fetale Anteil die höchsten Aktivitäten, wobei bei stärkerer Verdünnung ein Umschlag in der Art eintrat, daß nun der materne Anteil die höchsten Aktivitäten aufwies.

Schrifttum

1. Wrba, H., und H. Kalb, Naturwiss. **4** (1960) 85. — 2. Rabes, H., A. Geipel und H. Wrba, Z. ges. exp. Med. **136** (1962) 156. — 3. Theurer, K., Therapiewoche **11** (1957). — Theurer, K., und R. Triebel, Verfahren zur Herstellung von Präparaten aus isolierten Plazentarteilen. JBP 10 33 37 4. — 5. Theurer, K., DRP 1 690 821, Ärztl. Praxis **11** (1959) 1120 u. 1167. — 6. Wrba, H., und H. Rabes, Exp. Cell. Res. **26** (1962) 62.

Anschr. d. Verf.; Patholog. Institut der Universität München, Thalkirchnerstraße 36

ZENTRALBLATT FÜR GYNÄKOLOGIE

Erscheint wöchentlich, jährlich 52 Hefte. Bezugspreis vierteljährlich DM 17.—

B. G. Teubner, Leipzig C 1, Querstr. 17 (III/18/154) — Lizenz-Nr. 1383