

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA FISIOLOGIA DEL UTERO COMO ORGANO MUSCULAR.

Por Eliseo Ramírez y José De Lille.

El estudio de la fisiología del músculo uterino ha motivado un número considerable de investigaciones; sin embargo lejos de que hayan contribuido a precisar los fenómenos, la diversidad de los resultados, muchos de ellos contradictorios, dan un aspecto caótico al problema ya que ni siquiera hay uniformidad en los resultados obtenidos para un mismo animal y por un mismo investigador.

Los progresos de la técnica y el empleo de substancias cuya acción sobre los sistemas nervioso y muscular está bien conocida; el conocimiento reciente de la repercusión que el ciclo ovárico ejerce sobre el útero, etc., nos ponen en condiciones de intentar una explicación coordinadora en el complejo y aparentemente desordenado fenómeno.

Para el estudio de la motilidad uterina se ha recurrido a diferentes técnicas que corresponden a dos aspectos principales: primero el estudio de la motilidad "in situ"; segundo, el estudio de la motilidad en el útero aislado.

Millet observó, practicando laparatomías, que el útero de animales no embarazados presentaba movimientos contráctiles. **Boreischa** colocó perras y conejas en un baño caliente, les abrió la pared abdominal y observó los movimientos del útero sin que el aire penetrara a la cavidad del vientre. **Rosbach** y **Nikitin** abrieron la cavidad abdominal en conejas curarizadas, llenaron la cavidad con solución salina y observaron los movimientos del útero a través de un vidrio que obturaba la abertura de la pared. En 1908 **Edmunds** y **Rath** abrieron el abdomen en la gata, llenaron la cavidad con solución salina y registraron la contracción del útero por medio de un quimógrafo. **Godall** después de laparatomía en conejas amarró los cuernos, cerró el abdomen dejando una pequeña abertura para el paso del hilo y registró las contracciones en quimógrafo. **Pronyn** y **Henderson** recurrieron a la misma técnica en gatas acerebradas pe-

ro llenaron la cavidad abdominal con solución salina. **Frommel** en 1905, después de practicar una incisión abdominal de 10 centímetros en la coneja cubrió el útero con un algodón impregnado en solución salina y registró las contracciones uniendo el tubo con un manómetro de éter. **Fellner** exteriorizó el útero de la coneja, conectó cada cuerno con una palanca e inscribió las contracciones en un quimógrafo. **Mareckevald** investigó la acción del cornezuelo de centeno en 1884 con un procedimiento semejante al que posteriormente empleó **Frommel**.

El primero que estudió la motilidad del útero aislado fué **Franz** pero la técnica precisa fué dada en 1907 por **Kehrer** quien aplicó el procedimiento que **Magnus** había utilizado para el intestino.

Los trabajos efectuados en el útero aislado han tenido por objeto principalmente estudiar la acción de substancias terapéuticas; en nuestro trabajo titulado "Contribución experimental al esclarecimiento del determinismo del trabajo del parto" hemos hecho un resumen somero de los resultados obtenidos y hemos señalado la bibliografía correspondiente.

El estudio del automatismo del útero "in vitro" se hace colocando el órgano en líquido de Ringer oxigenado por el desprendimiento continuo de oxígeno; uno de los extremos se fija al fondo del vaso que contiene el líquido y el otro se fija a una palanca inscrip-tora. La pureza de las substancias con que se prepara el líquido de Ringer, el pH y la temperatura, son condiciones cuya variación modifica los resultados. Para que los resultados sean uniformes es conveniente seguir la técnica descrita por **Pittenger** en el "American Journal of Pharmacy" sept. 1927.

En condiciones siempre constantes, el automatismo del útero de la coneja y de la ratona presenta amplias variaciones: creemos que es posible señalar algunas condiciones que presiden las variaciones observadas. El automatismo en estos animales sólo es apreciable después de la pubertad; úteros de animales impúberes no muestran automatismo o sólo existe de muy pequeña amplitud.

Blair, Clark, Knaus y Parkes, Frazer Bonham y Gustavon, Wislocki y Guttmacher, Bourne y Burn, Durrant y Rosenfeld, señalan que en la rata y la ratona la frecuencia de las contracciones automáticas es mayor en los úteros extirpados de animales durante el diestro y menor durante el oestro y hasta llegan a señalar que la oestri-na ejerce un efecto retardante en la frecuencia de la contracción ute-

rina espontánea; en cambio Athias señala que la foliculina produce un notable aumento en la amplitud de las contracciones en el útero aislado. Para descubrir el origen de tales divergencias hemos efec-

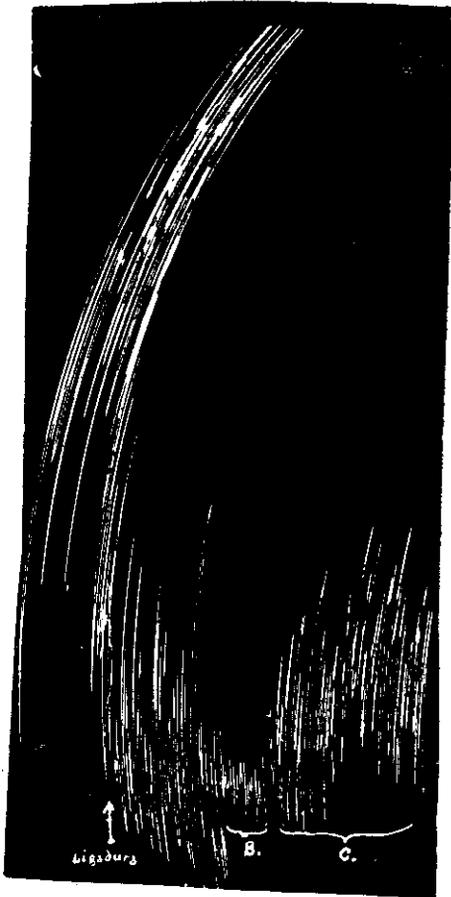


Fig. 1.—Gráfica que muestra la contracción del útero de cuy in vitro antes y después de la ligadura al nivel del cuello. B. contracción de la porción situada abajo de la ligadura; C, contracción de la porción situada arriba.

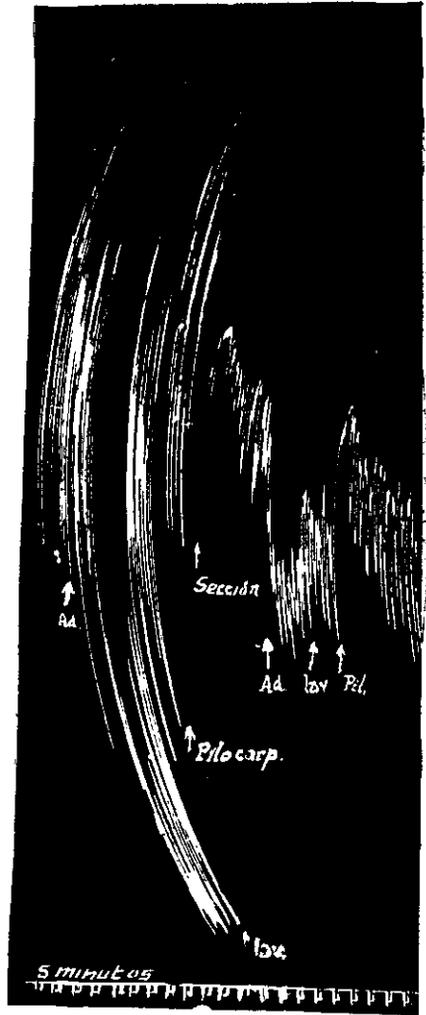


Fig. 2.—Gráfica que muestra la acción de la adrenalina y de la pilocarpina sobre el útero aislado de cuy antes y después de la ligadura al nivel del cuello.

tuado algunas observaciones con el objeto de precisar la influencia de la inervación en el automatismo.

El bien sabido que a los lados del cuello uterino se encuentra el plexo ganglionar de Frankenhauser en conexión con el simpático, el parasimpático y los nervios espinales. En la zona pericervical se encuentran los ganglios de Knuffer y en la parte inferior de la pared anterior de la vagina, el plexo ganglionar de Dembo.

Los investigadores que han descrito el automatismo uterino "in vitro" no han seguido una técnica uniforme: en unos casos utilizan los dos cuernos unidos; en otros un solo cuerno, y en ciertas ocasiones sólo un fragmento del útero. En condiciones tan desemejantes como las señaladas es probable que en unos casos se hayan conservado los plexos ganglionares y en otros seguramente han sido eliminados.

Para resolver la acción que los ganglios ejercen en el automatismo hemos obtenido una gráfica extirpando el útero con todo y vagina; después de obtenida la gráfica de la contracción total hemos practicado una ligadura inmediatamente arriba de la porción cervical (útero de cuy). La gráfica 1, demuestra que antes de la ligadura la contracción es muy amplia (la palanca inscriptora aumenta 3 veces la amplitud real); después de la ligadura la amplitud disminuye considerablemente y sobre todo hay marcada caída en el tono. Las porciones B y C de la gráfica se obtuvieron con el automatismo del útero abajo y arriba de la ligadura respectivamente. Como se ve, la contracción se debe casi exclusivamente al músculo colocado arriba de la ligadura que en cantidad es casi toda la longitud de los cuernos y sin embargo la amplitud y el tono fueron afectados claramente con la desconexión ganglionar. Para precisar la acción de los ganglios sobre el automatismo del útero estudiamos la acción de sustancias vago y simpaticotropas. Los resultados son los siguientes: (Fig. 2); el principio de la gráfica corresponde a la contracción del preparado uterovaginal; en la señal Ad. se agregó adrenalina en concentración de 1.6 por un millón; inmediatamente se produce una enérgica caída de tono persistiendo las contracciones con igual frecuencia y pequeña disminución de la amplitud. Se lavó la preparación volviendo el músculo a su tono normal; se añadió clorhidrato de pilocarpina a una concentración de 3 por mil: inmediatamente aumentó el tono conservando las contracciones su frecuencia y su amplitud anteriores; en resumen, la adrenalina disminuye el tono,

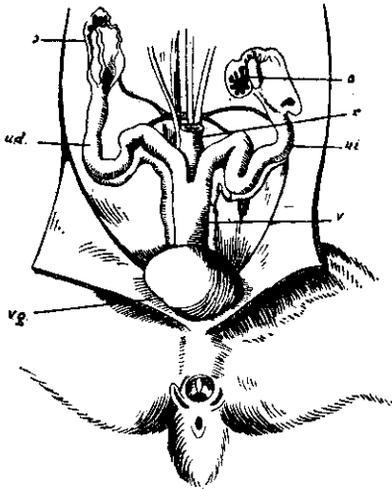


Fig. 3.—Aparato genital de la coneja, v., vagina; ui útero izquierdo; ud, útero derecho; o, ovario; r, recto; vg, vejiga.

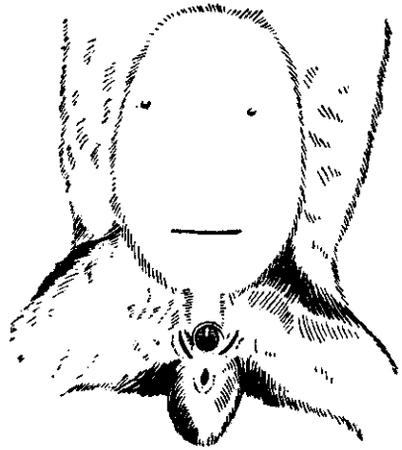


Fig. 4.—Esquema que muestra el sitio de la incisión.

la pilocarpina lo aumenta sin que ninguna de estas substancias modifique ostensiblemente la amplitud y frecuencia del automatismo. La sección inmediatamente arriba del cuello suprime anatómicamente una pequeñísima parte del tejido contráctil; en cambio la amplitud del automatismo se reduce considerablemente. Por consecuencia, el sistema ganglionar periuterino amplifica marcadamente el automatismo intrínseco del miometrio.

La adrenalina produce una caída del tono en la porción privada

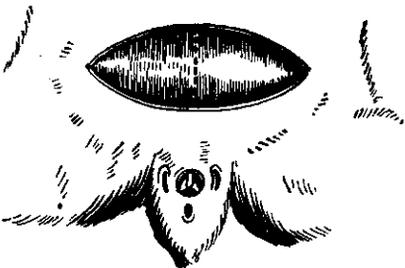


Fig. 5.—Primer plano; en el fondo se ven los músculos abdominales; en puntillito está indicado el sitio de la incisión.

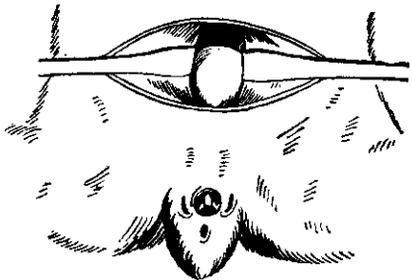


Fig. 6.—Separación de los labios de la herida abdominal; en el fondo se ve la vejiga.

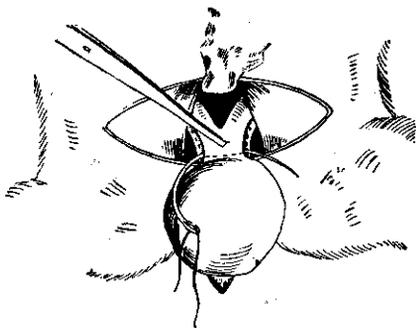


Fig. 7.—Reclinación de la vejiga; la aguja pasa por detrás de este órgano.

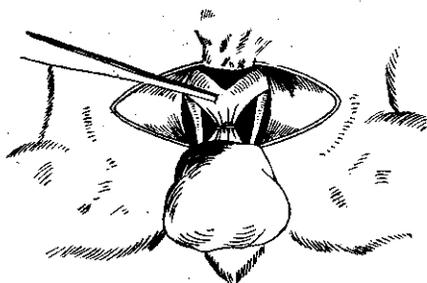


Fig. 8.—Ligadura de la vagina; segundo tiempo.

de sus ganglios; y una disminución de la amplitud que se recobra al lavar la preparación. La pilocarpina produce una elevación del tono; pero en vez de ser persistente como acontece con el útero provisto de sus ganglios, el descenso del tono se inicia casi inmediatamente.

Las experiencias mencionadas demuestran la importancia que sobre el automatismo ejerce la excitación directa de los ganglios. Se comprende por lo anterior que cuando el útero conserva no sólo sus plexos ganglionares, sino además sus conexiones nerviosas normales el automatismo y las modificaciones que pueden ejercer productos farmacodinámicos tienen forzosamente que diferir de los resultados obtenidos con fragmentos de útero "in vitro"; es por lo tan-

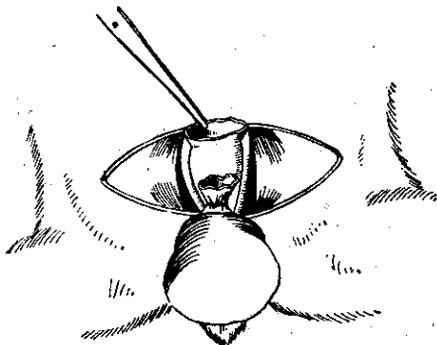


Fig. 9.—Se aboca el cabo proximal de la vagina a la herida abdominal.

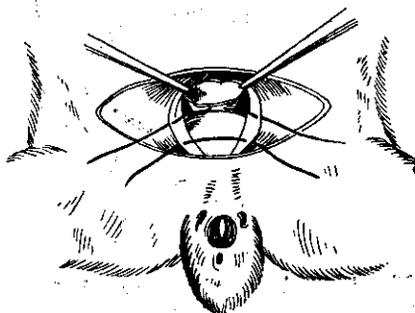


Fig. 1.—Sutura de los planos profundos.

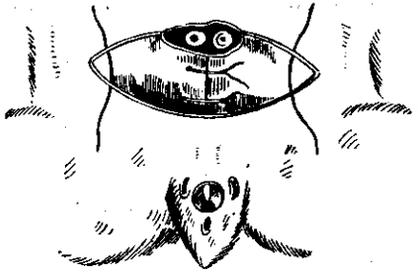


Fig. 11.—Sutura de los planos superficiales.

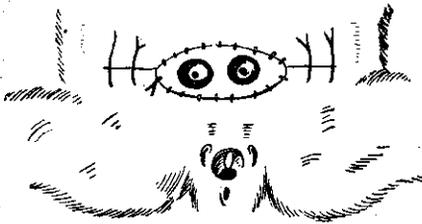


Fig. 12.—Aspecto que presenta el útero abocado a la piel.

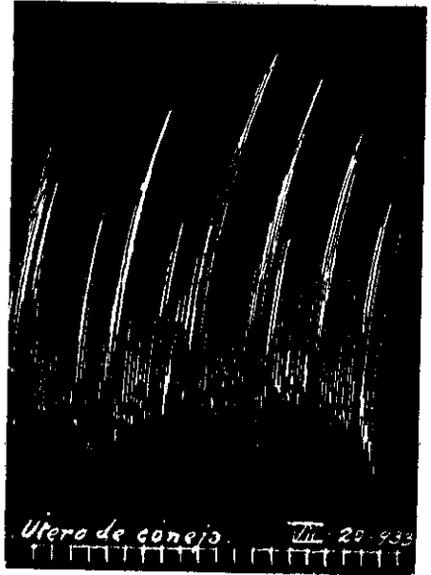


Fig. 14.—Gráfica que muestra la contracción del útero de la coneja in situ durante el celo.

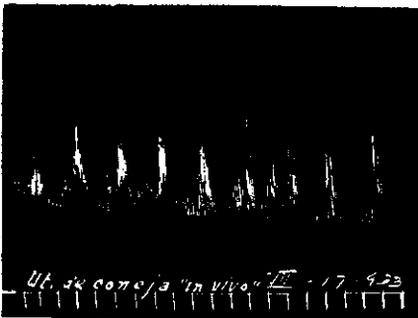


Fig. 13.—Gráfica que muestra la contracción del útero de la coneja in situ durante el intervalo.



Fig. 15.— Gráfica que muestra la contracción del útero de cuy in vivo.

to indispensable para el conocimiento de la fisiología del músculo uterino, hacer el estudio "in situ."

Las técnicas que hemos citado al principio de este trabajo modifican de tal manera las condiciones normales, que es muy aventurado sacar de ellas conclusiones firmes. El procedimiento que hemos seguido consiste en dejar el útero en sus condiciones normales, permitiendo la investigación por el abocamiento de la vagina a la pared abdominal; nuestra técnica es, con pequeñas variaciones, semejante a la empleada por **Reynolds** que está publicada en "The American Journal of Physiology" (marzo de 1930). Describimos a continuación la técnica que hemos empleado:

Una vez rasurada y aseptizada la pared del vientre, se practica una incisión horizontal arriba del pubis, que comprende la piel, el tejido celular, la capa muscular y el peritoneo (Figs. 4 y 5); se busca la vejiga y se reclina protegiéndola con una compresa (Fig. 6); se toma entonces la vagina y se secciona cerca de su extremidad superior, ligándose el cabo distal (Figs. 7, 8 y 9); el cabo proximal se lleva entonces a la herida cutánea y se sutura, quedando la extremidad inferior del útero abocada directamente al exterior (Figs. 10, 11 y 12).

El automatismo del útero "in situ" nos demuestra que la contracción uterina está formada por dos series de contracciones: durante un período de tiempo alrededor de 15 minutos, el útero presenta una serie de contracciones irregulares que se mantienen dentro de ciertos límites de amplitud (por término medio este período comprende 10 contracciones); en seguida el tono aumenta bruscamente, produciéndose durante 5 minutos contracciones más amplias; de nuevo cae el tono a su valor primitivo y se repite el fenómeno de modo semejante en tiempo y forma.

Obtuvimos en una coneja las gráficas de su automatismo cotidianamente, lo que nos demostró que durante el celo existe un marcado aumento de tono y mayor amplitud en las contracciones; el ciclo oestral fué determinado por medio del test vaginal de Allen. Como sería inútil presentar todas las gráficas obtenidas, nos concretaremos a transcribir dos que corresponden, una (Fig. 13), al intervalo, y la otra (Fig. 14), al celo.

Nuestras experiencias confirman las observaciones de **Reynolds** acerca de que durante el oestro se producen poderosas contracciones en el útero. Teniendo en cuenta el mecanismo de producción del oes-

tro, se puede pensar que la actividad uterina depende de la acción ejercida por la foliculina; la demostración directa de estos hechos se debe al autor antes citado; el automatismo del útero "in situ" no existe en animales impúberes, lo que se debe a la falta de actividad ovárica; en efecto, si a un animal (coneja o cuy) con automatismo normal, se le castra, el útero entra en reposo, pero se despierta de nuevo el automatismo por la inyección de foliculina.

Los productos que normalmente tienen acción sobre el automatismo son ineficaces, cuando se emplean en animales castrados, por lo tanto, es indispensable cuando se utilizan animales en ese estado, despertar el automatismo por la inyección de foliculina, siendo entonces posible el estudio de la acción de sustancias uteromiméticas.

El automatismo del útero de cuy "in situ" no presenta los dos períodos de contracción que hemos descrito para el útero de la coneja; las contracciones, sin embargo, no son de igual amplitud: hay una ligera variación cíclica del tono (Fig. 15), interrumpida por contracciones aisladas de mayor amplitud; este fenómeno se presenta igualmente en el útero extirpado, como lo han señalado **Stewart** y **Pittenger** al describir que el útero tiene dos movimientos: las pequeñas contracciones rítmicas y las contracciones tónicas.

El primer problema que abordamos fué el de determinar la influencia de la innervación en el automatismo: si depende exclusivamente del músculo, puede presumirse que cada uno de los cuernos conserva su autonomía; si por el contrario, existe una comunidad de acción, la intervención del sistema nervioso puede sostenerse desde el momento que en la coneja los dos cuernos uterinos desembocan separadamente en la vagina y no tienen fibras musculares comunes.

La figura 16 muestra las gráficas simultáneas obtenidas de los dos cuernos uterinos de una coneja; se aprecia con toda facilidad que existe una concordancia en tiempo entre las contracciones rítmicas y los períodos de aumento del tono; la diferencia de amplitud de las dos gráficas depende de una pequeña diferencia en el tamaño de los bulbos que sirvieron para el registro y que es imposible evitar. La figura 17, corresponde a las gráficas simultáneas tomadas con quimógrafo rápido; la interpretación clara que de ellas se obtiene es que las variaciones periódicas del tono son sincrónicas en ambos cuernos, lo que da una estructura comparable a las dos gráficas; pero cada una de las contracciones aisladas guarda indepen-

dencia al grado de que una contracción en un cuerno puede coincidir con un relajamiento en el otro, aunque en general, los dos cuernos se contraen y se relajan con cierto paralelismo; sin embargo, es frecuente que el principio de la contracción se adelante en un lado con

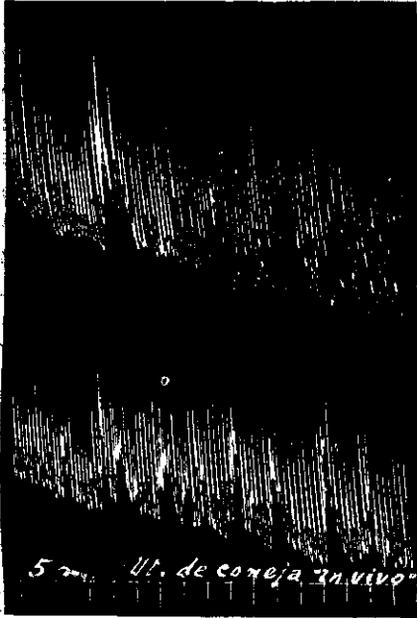


Fig. 16.—Gráfica que muestra la contracción de los dos cuernos uterinos de la coneja in situ.



Fig. 18.—Gráfica que muestra la acción de la atropina sobre el útero de la coneja in situ.

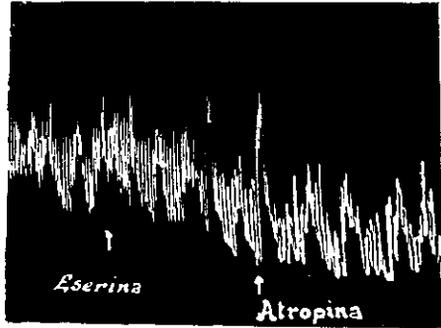


Fig. 19.—Gráfica que muestra la acción de la eserina y de la atropina sobre el útero de la coneja, in situ.

relación al otro; algunas veces una contracción amplia de un cuerno corresponde a dos o más contracciones del otro.

Naturalmente que "in vitro" los cuernos no trazan gráficas igualmente comparables; creemos por lo tanto, que el automatismo, autónomo en su origen miogénico para cada cuerno, está gobernado, en las variaciones cíclicas del tono, por la inervación.

Por lo anteriormente expuesto se imponía hacer el estudio comparativo de la acción farmacodinámica de drogas capaces de obrar sobre el miometrio exclusivamente y sobre el sistema vago-simpático de inervación.

La atropina paralizadora del vago, ejerce una acción despreciable sobre el automatismo "in vivo"; apenas produce una ligera regularidad en las contracciones; **Reynolds** señala que el sulfato de atropina no tiene efecto observable sobre el útero contráctil o quieto "in vivo" (Fig. 18); su acción se limita a prevenir la respuesta subsecuente a la ministración de pilocarpina, pero en cambio, el útero contraído por la pilocarpina se relaja con el sulfato de atropina.

La eserina no modifica las contracciones rítmicas, pero en cambio, produce una exageración marcada de las contracciones tónicas que son inhibidas por la atropina; en tal caso el automatismo se hace más irregular (Fig. 19).

Desde luego podemos descubrir que el automatismo miogénico es modificable por la inervación: la eserina excitante del vago, inhibe dicha acción.

La pilocarpina, cuya acción sobre el vago es más enérgica, produce la contracción del útero, acción que se evita cuando el vago es paralizado por la atropina; parece sin embargo, que la acción del parasimpático no se traduce por una influencia muy marcada, desde el momento que la atropina sola no influye ostensiblemente sobre el útero tanto "in vivo" como "in vitro."

La acetilcolina, cuya acción estimulante del parasimpático es superior a las dos drogas anteriormente empleadas (eserina y pilocarpina) produce "in vitro" una enérgica acción tónica (Fig. 20).

Pero es casi seguro que "in vivo" la acción del vago queda parcialmente neutralizada por la inervación simpática, ya que la inyección intravenosa de 5 miligramos de acetilcolina sólo produce un aumento del automatismo acompañado de frecuencia en las contracciones y mayor duración en las contracciones tónicas sin aumento marcado del tono (Fig. 21).

El equilibrio simpático-parasimpático parece establecerse en los ganglios pericervicales porque la nicotina que obra como estimulante del ganglio mismo produce un aumento del tono mucho más marcado que la acetilcolina cuando se inyecta un miligramo intravenosamente (Fig. 22).

El mecanismo regulador no sólo se establece entre los dos sistemas neurovegetativos, sino entre el músculo y su inervación.

Desde 1930 demostramos que por la adrenalina se puede disociar el umbral de excitación del músculo y del simpático. En el útero aislado de la coneja, soluciones muy débiles de adrenalina (1×10 mi-

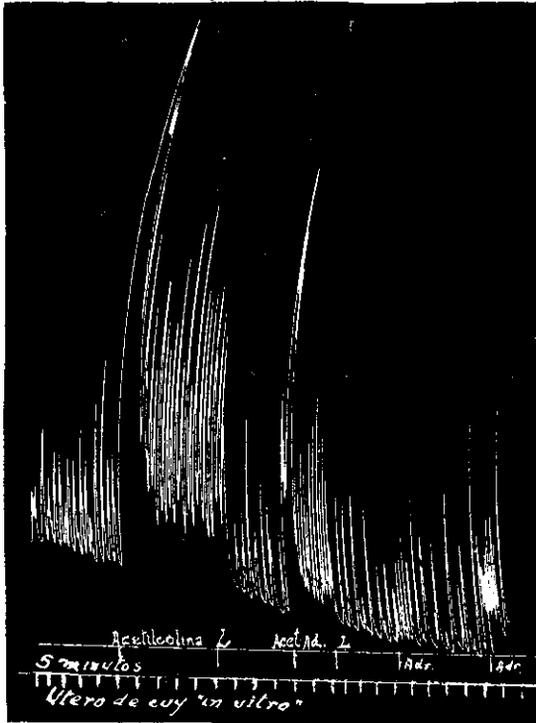


Fig. 20.—Acción de la acetilcolina sobre el útero de cuy in vitro.

liones) producen la parálisis de la fibra muscular lisa. Soluciones más concentradas ($1 \times 400,000$), llegan al umbral de excitación simpática y producen la contracción permanente del útero de la coneja.

“In vivo” la inervación parasimpática y la rapidez con que los eritrocitos absorben la adrenalina, según lo ha demostrado **Viole**, provocan una acción diversa a la obtenida “in vitro”; soluciones débiles de adrenalina (1 ó 2 décimos de c. c. de solución de milésimo) por inyección intraperitoneal no paralizan el automatismo; apenas

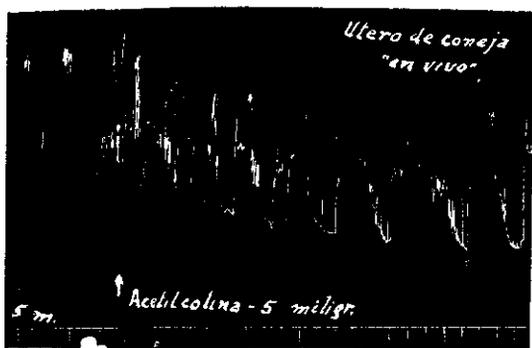


Fig. 21. — Acción de la acetilcolina sobre el útero de la coneja, in situ.

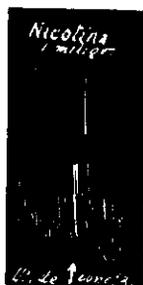


Fig. 22. - Acción de la nicotina sobre el útero de la coneja, in situ.

si se logra ampliar las pequeñas contracciones a expensas de las grandes contracciones tónicas (Fig. 23); es decir, se obtiene "in vivo" una acción opuesta a la obtenida por la acetilcolina (antagónica de la adrenalina).

A mayores concentraciones y por inyección intravenosa en vez de producirse la tetanización, sólo se logra una enérgica contracción tónica completamente fugaz seguida de un corto período de reposo para continuarse con el automatismo normal (Fig. 24).

Muy probablemente en la cual la acción del simpático es contrarrestada por la inervación antagónica, puesto que "in vitro" la

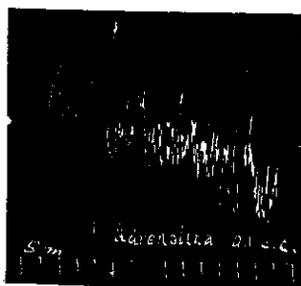


Fig. 23. — Acción de la adrenalina sobre el útero de coneja in situ.

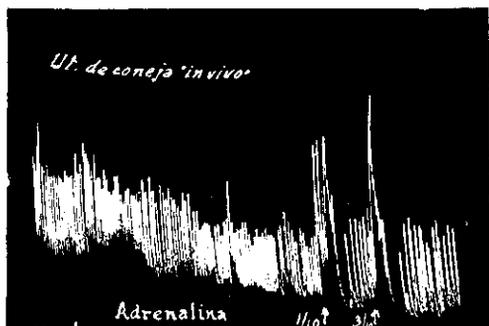


Fig. 24.—Gráfica que muestra la acción de la adrenalina sobre el útero de la coneja, in situ.

adrenalina produce a cualquier dosis la inhibición del automatismo.

Knaus y Clark han demostrado que tanto "in vitro" como "in vivo" un milésimo de miligramo de adrenalina en el líquido de Tyrode o 100 miligramos de adrenalina por inyección intravenosa producen una definida depresión en el automatismo del útero de la rata. Los trabajos de **Knaus y Clark** en la rata conducen a los mismos resultados que los de **Kochmann y Seel** en la cuy.

El curare que suprime la sinapsis fisiológica neuromuscular. muestra un completo antagonismo para la nicotina; como se desprende de los trabajos de **Fühner**.

Estamos seguros de que el perfeccionamiento de la técnica que permite el estudio del automatismo uterino "in vivo" y el método de la ligadura para el aislamiento fisiológico de los plexos ganglionares "in vitro" servirán para aclarar las relaciones neuromusculares del automatismo uterino, como se ha logrado en el estudio del mecanismo del funcionamiento cardíaco; no queremos terminar esta pequeña nota preliminar sin hacer hincapié en el hecho importante de que no se puede deducir la acción fisiológica de una substancia fundándose en la acción farmacodinámica que ejerza "in vitro", procedimiento en que se basa la pretendida acción terapéutica de una gran cantidad de productos útero miméticos que se consignan en las obras de terapéutica y que constantemente lanzan al mercado los fabricantes de drogas.

BIBLIOGRAFIA

1. **Ramírez Eliseo y De Lille José**.—Contribución experimental al esclarecimiento del determinismo del trabajo del parto. *Gac. Méd. de Méx.* 1930.
2. **De Lille José**.—La teoría humoral en el determinismo del parto. Tesis, 1930.
3. **Stewart y Pittenger**.—The application of some muscular tissues adapted to Physiologic Standarization. *Med. Bull.* Sep. 1913.
4. **Reynolds S.**—Action of Pilocarpine on uterine fistulae in the unanesthetized rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* Tomo XXX. 1933.
5. **Reynolds S. and Warfield M. Firor**.—Uterine motility in hypophysectomized and in pregnant rabbits. *Am. Journ. of Physiol.* May. 1933.
6. **Reynolds S.**—A method for recording uterine activity in chronic experiments on unanesthetized animals.—*Am. Journ. of Physiol.* March. 1930.
6. **Reynolds S.**—Responses of the Non-gravid uterus of the unanesthetized rabbit to pituitrin and pitocin. *Am. Journ. of Physiol.* March. 1930.
8. **Reynolds S.**—Humoral factors affecting uterine motility. *Endocrinology.* 1930.

9. **Almagia.**—Sulle causa que determinano il travaglio del parto. Arch. Farmac. 1924. XXXVII. Enero.
10. **Athias.**—Action d'extraits et produits dérivés d'organes a sécrétion interne sur l'uterus isolé, particulièrement apres le castration totale. Arch. inter. de pharm. et de thérap. 1921. 25. 423.
11. **Backman et Lundberg.**—L'action de l'atropine sur les effets provoqués par l'adrénaline sur l'uterus. C. R. Soc. de Biol. 1922. LXXXVII. 475.
12. **Backman und Lundberg.**—Beitrag zur Lehre von Pharmakodynamik des Atropins und des Adrenalins. Upsala Lakar. Forhand 1924. XXX. 1.
13. **Brouha et Simonnet.**—Influence de l'injection préalable d'extract de liquide folliculaire sur la réponse l'uterus a l'hypopyse. C. R. Soc. Biol. 1926. XCV. 674.
14. **Broking und Trendelenburg.**—Adrenalinnachweis und Adrenalinhalt des menschlichen Blutes. Deutsch Arch. f. Klin. Med. 1911. 103. 182.
15. **Cushny.**—On the movements of the uterus. Jour. of Physiol. 1906. 35. 1.
16. **Dale and Laindland.**—The physiological action of B-ioninazolylethylamina. Journ. of Physiol. 7910.41. 1911. 43.
17. **Dixon und Marshall.**—The influence of the ovary on pituitary secretion a probable factor in parturition. Journ. of Physiol. 1924. LIX. 276.
18. **Elliott.**—The action of adrenalin. Journ. of Physiol. 1905. 32. 401.
19. **Engelhorn.**—Klinische und experimentelle Beobachtungen über nervose Reflexe von verschiedenen Organen auf den Uterus. Arch. f. Gynak. 1912. 96.
20. **Esch.**—Ist die Geburt als anaphylaktischer Vorgang aufzufassen? Biologische Untersuchungen. Med. Wochens. 1912. 61.
21. **Favilli.**—Sull'azione degli autolizzati fetali nel meccanismo de parto. Sper. 1903. oct. LXXXVII.
22. **Franz.**—Studien zur Physiologie des Uterus. Zeits. f. Geburt, und, Gynak. 1904. 53. 361.
23. **Fuhner.**—Des Pituitrin un seine wirksamen Bestandteil Munich. med. Wochen. 1912. 16. 852.
24. **Fuhner.**—Über den Antagonismus Nicotin-curare Arch gesamt. Physiol. 1908. 129. 107.
25. **Garrum.**—The action of Adrenalin and ergotamine on the uterus of the rabbit. Jour. of Physiol. 1926. LXI. 141.
26. **Gilio.**—Experimentelle Extirpation des Pleus hypogastricus un des Sacralastes des Sympathicus. Zentralb. f. Gynak. 1896.
27. **Gohara.**—Über den Antagonismus zwischen Adrenalin und Atropin anglatmuskuligen Organen. Acta Sch. Med. Tokyo. 1920. 3. 363.
28. **Grubler.**—A note on tde effect of adrenalin upon strips of excised pregnant human uterus. Endocr. 1925. IX. 407.
29. **Guggisberg.**—Ueber die Wirkung der inneren Sekrete auf die Tätigkeit des Uterus. Zeitsch.f.Geburt u. Gynak. 1924. LXXV.
30. **Guggisberg.**—Die Wehen. (Biologie und Pathologie des Weibes. Halban u. Seitz) 1925. VI 1054.
31. **Handorn.**—Die Isolierung der Trophoblastzellen und ihr Einfluzz auf den uberlebenden Uterus. Monats. f. Geburt. u. Gynak. 1924. LXVII.

32. **Hartman**.—The differential effects of adrenalin on splanchnic and peripheral arteries. Amer. Jour. of Physiol. 1915. 38. 438.
33. **Hirschfeld und Modrakowski**.—Ueber den Einfluss der bei der Hamolyse frei werdenden Substanzen auf überlebende Froschgefäße. Munch. mod. Wochens. 1911. 28. 1494.
34. **Hochwart**.—Frolich und von Frankel. Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysins auf das sympathische und autonome Nervensystem. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. 93. 347.
35. **Kehrer**.—Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an der überlebenden und lebenden inneren Genitalien. Arch. f. Gynak. 1907. 81. 160.
36. **Kepinow**.—Ueber den Synergismus von Hypophysisextrakt und adrenalin. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1912. LXVII.
37. **Kochmann und Seel**.—Über die Abhängigkeit der adrenalin-wirkung auf der isolierten meerschweinchenuterus von zyklushormon-Zeitsch. f. gesamt. exp. med. 1929. 68. 238.
38. **Knaus**.—Bemerkungen zur Temesvary'schen arbeit über den Einfluss des Thymusextractes u. s. w. Zentralb. f. Gynak. 1926. L. 1307.
39. **Knupffer**.—Ueber die Ursache des Geburtsritzenrittes auf Grundlage vergleichend-anatomische Untersuchungen. Inaug. Dis. Dorpat. 1891.
40. **Kurdinowsky**.—Der Geburtsakt an isolierten Uterus beobachtet u. s. w. Arch. f. Gynak. 1904. 73. 76.
41. **Kurdinowsky**.—Physiologische und pharmakologische Experimente an der isolierten Gebärmutter. Inaug. Diss. St. St. St. Petersburg. 1904.
42. **Kurdinowsky**.—Physiologische Versuche an der Gebärmutter. Arch. f. Gynak. 1905. LXXVI. 182.
43. **Langley and Anderson**.—Histological and physiological observations upon the effect of section of the sacral nerves. Jour. of Physiol 1895. XIX.
44. **Marshall**.—The conditions governing parturition. Biolog. Rev. 1922. II. 129.
45. **Mauriceau**.—Traité des maladies des Femmes grossés. Paris. 1740.
46. **Mc Swiney and Brown**.—Reversal of the action of adrenalin. Jour. of Physiol. 1926. LVII. 52.
47. **Mickulicz, Radecki und Lueg**.—Der Einfluss experimenteller Kreislaufveränderungen auf die Kontraktionen des Kaninchenuterus. Arch. ges. Phys. 1924. CCH. 570.
48. **Neu**.—Untersuchungen über die Bedeutung des Suprarenis für die Geburtshilfe Arch. f. Gynak. 1908. 85. 617.
49. **Neu**.—Zur Pharmakologie und Klinischen Dignität der Uterustonika, unter besonderer Berücksichtigung des Hypophysinextraktes, Munich. med. Wochen. 1911. II. 565.
50. **Witere experimentelle Beiträge zur Biologie des Blutes in der Gestationsperiode des Weibes. Munich, med. Wochen. 1911. 38. 1910.**
51. **Zur Kritik der Frage. Adrenalinegehalt des Blutes innerhalb der Gestationszeit. Arch. f. Gynack. 1917. 107. 35.**
52. **O'Connor**.—Ueber den Adrenalinegehalt des Blutes. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1912. 67. 195.

53. **O'Connor.**—Über Adrenalinsbestimmung in Blutes. Munich. med. Woch. 1911. 27. 1439.
54. **Okamoto.**—Versuche am ausgeschnittenen Uterus. Acta Sch. med. Kyoto. 1918. 2.307.
55. **Pankow.**—Ueber Wirkungen des Pituitrin: Pflugers Arch. 1912. CXLVII. 89.
56. **Pott.**—Studium über die Veränderungen des Blutes wahren des Gestationsperiode des Weibes. Inaug. Diss. Heildelberg. 1911.
57. **Rogrig.**—Experimentelle Untersuchungen über die Physiologie der Uterus bewegung. Arch. f. Path. Anat. u. Physiol. 1879. 76. 1.
58. **Rubsamen und Kligermann.**—Pharmacologische Untersuchungen über der Überlebendes menschlichen Uterus. Zeitsch. f. Geburt. n. Gynak. 1911. 72.
59. **Santi.**—Vergleichendes Studium über die Wirkung des Hysophysenextraktes von trachtigen und nicht trachtigen Tieren auf die glatte Muskel farer. Arch. f. Gynak. 1914. 102. 432.
60. **Schotz.**—Beitrage zur Physiologie der Schwangerschaft. Berlin, 1910.
61. **Schantz.**—Lehrbuch der gesamten Gynakologie. 2. aufl. Wien 1906.
62. **Schneider.**—Ueber den Nachweis un Gehalt von gefasverengernden Substanzen im Serum von Schwangeren, Kreissenden, Wochnerinnen und von Nabelschnurblute. Arch. f. Gynak, 1912. 96. 171.
63. **Simonet et Fauret.**—Action de l'ergotinne sur l'uterus du cobaye. C. R. Soc. de Biol. 1926. CLXXII. 493.
64. **De Snov.**—Die Bedeutung der Plazenta, insvesondere des Thophoblastes, fur de Schwangerschaftsdaur und der Geubrtseintritt. Monats. f. Geburt. u. Gynak. 1922. LVII. 1.
65. **Sugimoto.**—Pharmakologische Untersuchungen am überlebenden Meerschwechenuterus. Arch f. exp. Path. u. Pharm. 1913. 24.27.
66. **Temesvary.**—Der Einflus des Thymusextraktes die Uterustatigkeit und dessen pratische auswendungen der Geburtschilfe Zetralb. f. Gynak. 1926. L. 322.
67. **Trendelenburg.**—Bestimmung des Adrenaliningehaltes im normalen Blute. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1910.63.161.
68. **Trendelenburg.**—Zur Besttimung des Adrenaliningehaltes im Blut. Munich. Med. Wochnen. 1911.36.1919.
69. **Tinolt.**—Umker des Adrenalinwirkung auf den überlebenden Uterus durch ionenverschiebung. Arch. f. Gynak. 1912.115.612.
70. **Van Dyke and A. Kraft.**—The role of the hyopphyse in the initiation of labor. Jour. of Phsiol. 1937. LXXXII. 84.
71. **Veit.**—Syncytiolyse und Hamolyse. Zentral. f. Geburt. 1903.XLIX.
72. **Vignes.**—Physiologie obstetricale normale et pathologique. Paris. 1923.
73. **Barger, G.**—The assay of ergot. J. Physiol. 1910; Reference 105.

74. **Barger, G.**—The chemistry of ergot. *Chem Drug.* 1920,105:470; *J.A.Ph.A.* 1921,10:69.
75. **Barger, G.**—Ergot, its history and chemistry. *Pharm. J.* 1920,105:470-473.
76. **Barger, G.**—Carr, F.H. and Dale, H.H.—An active alkaloid from ergot. *B.M.J.* 1906,2: 1792.
77. **Barger, G. and Dale, H. H.**—Ergotoxine. *J. Physiol.* 1906, 34:163,
78. **Barger, G. and Dale, H. H.**—Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *J. Pgyiol.* 1910.
79. **Bennecke, A.**—Die heutige stand der mutterkornfrage. *Arch. gynakol.* 1907, 83:669-676.
80. **Cushny, A. R.**—Ergot. *J. Pgyiol.* 1906, 35:1.
81. **Grawford, A. C.**—A review od the chemical work done in the active principle of ergot. *A. J. P.* 1911, 83: 147-171.
82. **Cushny, A. R.**—Ergot. *J. Pgyiol.* 1906, 35:1.
83. **Dale, H. H. and Dizon, W. E.**—Ergot. *J. Physiol.* 1914,29.
84. **Dale, H. H. and Ewins, A. J.**—Acetylcholine from ergot. *J. Physiol.* 1914.
85. **Dixon, W. E. and Haynes.**—Ergot. *Pharm. J.* 1905, 75:754.
86. **Edmunds, C. W. and Roth, G. B.**—Physiol assay of nitroglycerin tablets digitalin tablets and fluidextract of ergot. *J. A. M. A.* 1908,51: 2130.
87. **Edwins, A. J.**—Acetylcholine, a new active principle of ergot. *Biochem. J.* 1914,8:44-49.
88. **Frommel, Ergot.**—*Zeitschr. geburt. gynak.* 1882,8:205.
89. **Fuhner, H.**—Die pharmakologische wertbestimmung des mutterkorns und seiner preparate. *Pharm. nach. heft.* 4,1924.
90. **Goodall, A.**—A pharmacological estimate of the value of commercial samples of the liquid extract of ergot, with notes on ergot standarization.
91. **Heubner, W.**—Ergot - active constituents to date. *Pharm. zeit.* 1910,55: 37; *Proc. A. Ph. A.* 57:1554
92. **Heymans, A. and Regniers, P.**—Sur l'action vasculaire et sympathique de l'ergotamine et de l'ergotinine. *Arch. Int. pharmacodyn. ther.* 1927, 33: 236-249.
93. **Kehrer, E.**—Ergot. *Arch. gynak.* 1907, 81: No. 1, 192.
94. **Graemer, H.**—Ocheap drugs, or some of the factors influencing the quality of vegetable drugs. *A. J. P.* 1902, 74:311-323.
95. **Kraft, F.**—Uber das mutterkorn. *Arch. pharm.* 1906, 244: 336-359.
96. **Kurdinowski, Ergot.**—*Arch. anat. phys. (phys. abt.)* 1904, 372.
97. **Méndez, R.** — Antagonism of adrenaline by ergotamine. *JPET* 32:1928,32: 541-464.
98. **Oettel, H.**—Uber alkaloidbestimmung im mutterkorn. *A. E. P. P.* 1930, 149: 218-239.
99. **Pilcher, J. D. and Sollmann, T.** — Studies in the vasomotor centre. XII. The action of ergot and its constituents, ergotoxin, and histamin. *J. P. E. T.* 1914, 6:385-389.