

Biologie und Pathologie des Weibes

Ein Handbuch der Frauenheilkunde und der Geburtshilfe

Zweite, völlig neubearbeitete Auflage

Erster Ergänzungsband

Bearbeitet von

Dr. Birger Broman, Stockholm · Priv.-Doz. Dr. H. Dörr,
Worms/Rh. · Prof. Dr. H. Franken, Saarbrücken · Dr. G.
Hartmann, Wien · Prof. Dr. Karl Hoede, Würzburg · Prof. Dr.
Th. Koller, Basel · Prof. Dr. Herbert Lewin, Offenbach a. M.
Dr. R. Marbet, Basel · Prof. Dr. W. R. Merz, Basel · Dr. H.
Stamm, Basel · Prof. Dr. Axel Westman, Stockholm

Mit 218 Abbildungen im Text und 3 farbigen Tafeln

1957

VERLAG URBAN & SCHWARZENBERG

Berlin · Innsbruck · München · Wien

Inhaltsverzeichnis.

Der Rh-Faktor.

Von Dr. Birger Broman, Stockholm.

Mit 2 Abbildungen im Text.

	Seite
I. Historisches	1
II. Klinik und Pathologie der familiären Erythroblastosen (Morbus haemolyticus neonatorum)	6
Hydrops universalis congenitus	7
Icterus gravis	8
Anaemia neonatorum	8
III. Stand des heutigen Wissens und heutige Probleme	9
Die Verteilung des Rh-Antigenes im Organismus	9
Der diaplazentare Mechanismus der Immunisierung	10
Die Krankheit in Beziehung zur Familie	10
Die Verteilung der ABO-Gruppen bei der Rh-Immunisierung	11
Der Gesundheitszustand des Kindes in der Neugeborenenperiode	12
Kernikterus	14
IV. Die Behandlung an Morbus haemolyticus neonatorum erkrankter Kinder	16
Die gewöhnliche Bluttransfusion	16
Andere Behandlungsversuche	17
Der Blutaustausch	18
Die Technik des Blutaustausches	21
Die Technik der <i>Diamonds</i> chen Methode	22
Die Indikation des Blutaustausches. Prognose	24
V. Die Genetik der Rh-Gruppen	26
VI. Faktoren anderer Blutgruppensysteme, die eine Isoimmunisierung unter der Gravidität bedingen können (Kell-, Kidd-, MNS-, ABO-System)	29
ABO-System	29
VII. Die Bedeutung der Isoimmunisierung für die Mutter	32
VIII. Die Bedeutung der Immunisierung für Fetus und Kind	34
IX. Abort, Sterilität und Blutgruppenantigene	35
X. Blutgruppenimmunisierungen bei Tieren	36
XI. Organisatorisches	36
Literatur	37

Toxoplasmose.

Von Priv.-Doz. Dr. H. Dörr,
Direktor des Stadtkrankenhauses Worms/Rhein, Chefarzt der Frauenklinik.

Mit 12 Abbildungen im Text und 3 farbigen Tafeln.

	Seite
Einleitung	39
Klinik	45
Therapie	52
Literatur	52

Die Schmerzbetäubung in der Frauenheilkunde.

Von Prof. Dr. H. Franken, Saarbrücken.

Mit 9 Abbildungen im Text.

Die Allgemeinbetäubung	57
Die intravenöse Narkose	61
Die Wiederbelebung	65
Die örtliche Betäubung in der Gynäkologie	65
Die Infiltrationsanästhesie	65
Die Leitungsanästhesie	67
Die Lumbalanästhesie	72
Die Phenothiazinderivate	75
Die Muskelrelaxantien	77
Die Schmerzbetäubung in der Geburtshilfe	79
Die Lokal- und Leitungsanästhesie in der Geburtshilfe	83
Die Schmerzbetäubung beim Kaiserschnitt	84
Literatur	91

Penicillinbehandlung bei Syphilis.

Von Prof. Dr. Karl Hoede, Würzburg.

Einleitung	93
Allgemeines	93
Klinische Beobachtungen	93
Experimentelle Untersuchungen	95
Vorzüge und Erfolge	96
Nachteile und Versager	98
Nebenwirkungen	99
Penicillin in der venerologischen Praxis	103
Anwendungsformen	103
Klinische Erfahrungen	104
Regelbehandlung	108

Behandlung von Schwangeren	109
Nach Feststellung einer Syphilis	109
Behandlung von Schwangeren bei geheilter Syphilis	112
Behandlung von Neugeborenen und Säuglingen	114
Nach Feststellung einer Syphilis	114
Behandlung von Neugeborenen und Säuglingen bei Verdacht auf angeborene Syphilis	117
Transfusionssyphilis	119
Praktische Bedeutung	119
Möglichkeiten der Verhütung	120
Kasuistik der Gegenwart	123
Folgerungen für die Praxis	124
Serologie	125
Die neuen Verfahren	127
Folgerungen für die Praxis	130
Zusammenfassung	131
Literatur	131

Nachtrag zum Kapitel

Die neurohormonale Steuerung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems und ihre Störungen.

Von Prof. Dr. Axel Westman,

Direktor der Frauenklinik am Karolinska Sjukhuset, Stockholm.

Anatomische und physiologische Übersicht	133
Experimentelle Untersuchungen	137
Sexualfunktion	137
Schilddrüsenfunktion	141
Adrenocorticotropes Hormon	141
Laktation	142
Wachstum	144
Kohlenhydratstoffwechsel	144
Fettstoffwechsel	144
Wasserumsatz	145
Funktion der Uterusmuskulatur	146
Pigmentumsatz	147
Klinische Erfahrungen	148
Funktionsstörungen im Bereich der Sexualsphäre	148
Schilddrüsenstörungen	150
Wachstumsanomalien	151
Diabetes mellitus	151
Fett- und Magersucht	151
Diabetes insipidus	151
Laktation	153
Literatur	153

Thrombose und Embolie in Geburtshilfe und Frauenheilkunde.

Von Prof. Dr. Th. Koller, Prof. Dr. W. R. Merz und Dr. H. Stamm von der Universitäts-Frauenklinik Basel, und Dr. R. Marbet von den wissenschaftlichen Laboratorien der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co., A.-G., Basel.

Mit 60 Abbildungen im Text.

	Seite
I. Geschichtlicher Überblick	155
II. Pathologisch-anatomische und pathophysiologische Grundlagen der thromboembolischen Erkrankung	157
1. Das Gefäßsystem	157
Blut und Gefäße — Strömungsgeschwindigkeit — Gefäßwand — Venen	
2. Die Thrombusbildung und ihre Folgen	165
Blutgerinnung — Thrombusbildung — Regressive Veränderungen im Thrombus — Spätfolgen — Embolie	
3. Die Nomenklatur	173
III. Häufigkeit und Bedeutung der Thromboembolie	175
Vorkommen der Thromboembolie — Bedeutung des Embolietodes — Die Bedeutung prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen — Minimum der Embolienmortalität	
IV. Klinik der Thromboembolie	181
1. Die Thrombosegefährdung	181
2. Die Symptomatologie der Extremitätenthrombose	190
3. Die Symptomatologie der Lungenembolie	194
4. Verlaufsformen der tiefen Extremitätenthrombose	198
V. Therapie bei Thromboembolie	203
1. Indikationsstellung	203
Konservative Therapie — Antikoagulantien — Chirurgische Therapie — Übrige Behandlungsmethoden	
2. Konservative Therapie	205
Beinvenenthrombosen — Lungenembolie	
3. Antikoagulantientherapie	210
Übersicht über die Antikoagulantien	210
Chemie und Pharmakologie der wichtigsten Antikoagulantien	210
4. Behandlung der Thromboembolie mit chirurgischen Eingriffen	240
5. Weitere Therapiemethoden	240
VI. Spätfolgen	243
1. Pathogenese	243
2. Symptomatologie	244
3. Soziale Bedeutung	245
4. Therapie	245
VII. Thromboembolieprophylaxe	247
1. Die Thromboseprophylaxe	248
2. Die Embolieprophylaxe	252
VIII. Zusammenfassende Betrachtungen über die Thromboembolie	253
Literatur	255

Fehlbildungen der weiblichen Geschlechtsorgane, des kaudalen Harnapparates und der Kloake. Zwitterbildungen.

Von Dr. G. Hartmann, Wien.

Mit 86 Abbildungen im Text.

	Seite
Einleitung	267
I. Fehlbildungen der Keimdrüse	268
1. Die Mangelbildungen der weiblichen Keimdrüse	268
A. Doppelseitiges Fehlen der Keimdrüsen	268
B. Einseitiges Fehlen der Keimdrüse	273
C. Kümmerformen der Keimdrüse	279
2. Die Überschüßbildungen der weiblichen Keimdrüse	282
A. Überzahl und Zerschürung der Keimdrüsen	282
B. Riesenformen der Keimdrüsen	287
3. Formabweichung der Keimdrüse	289
4. Falschlagen der Keimdrüse	290
A. Falschlagen der Keimdrüse durch fehlerhaften Deszensus	290
B. Ovaria aberrantia	292
C. Die Senkung der Keimdrüsen	292
D. Die Hernia ovarii	293
Anhang: Verschmelzung der Eierstöcke	296
5. Gewebsfehlbildungen der Keimdrüse	296
II. Fehlbildungen der weiblichen Geschlechtsgänge	299
1. Fehlbildungen der weiblichen Geschlechtsgänge in ihrer Gesamtheit	299
A. Mangelbildungen der weiblichen Geschlechtsgänge in ihrer Gesamtheit	299
B. Überschüßbildungen der weiblichen Geschlechtsgänge in ihrer Gesamtheit	306
2. Fehlbildungen des Eileiters	306
A. Mangelbildungen des Eileiters	307
B. Überschüßbildung des Eileiters	308
C. Lageanomalien des Eileiters	311
D. Gewebsfehlbildungen des Eileiters	311
3. Fehlbildungen des Utero-Vaginalschlauches	312
A. Agenesie und Aplasie oder frühzeitige Rückbildung des Utero-Vaginalschlauches	313
B. Fehlbildungen durch mangelhafte Verschmelzung der Geschlechtsgänge	318
C. Angeborene Verschlüsse und Stenosen des Utero-Vaginalschlauches. (Gynatresia congenita)	357
D. Fehlbildungen des Uterus simplex	371
E. Gewebliche Entwicklungsanomalien des weiblichen Genitalschlauches	382
III. Fehlbildungen der Geschlechtspforte	391
1. Fehlbildungen des Hymens	391
2. Fehlbildungen der Vulva	393
A. Überschüßbildungen der Vulva	393
B. Mangelbildungen der Vulva	395
3. Die Epispadie	397
Anhang: Spaltbildung des subumbilikal-genitalen Abschnittes der vorderen Bauchwand; Blasenspalte, Kloakenspalte	400

	Seite
4. Bildungsfehler des Dammes und des Septum urorectale	407
A. Die Fehlbildungen des Dammes	407
B. Abnorme Ausmündung des Enddarmes	409
Anhang: Kloakenfehlbildungen. (Einige Entwicklungsfehler der Harnblase)	414
5. Fehlbildungen des Sinus urogenitalis, der Urethra und der Uretermündungen	427
A. Fehlbildungen des Sinus urogenitalis	428
B. Fehlbildungen der Urethra	432
C. Fehlbildungen an den Ureterenostien	435
6. Gewebsefehlbildungen an der Geschlechtspforte	449
IV. Fehlbildungen der Uterusligamente, des Beckenbindegewebes und des Beckenbauchfelles	450
V. Zwitterbildungen. Sexus anceps	453
1. Hermaphroditismus masculinus (testicularis)	463
A. Hermaphroditismus masculinus (testicularis) externus (Pseudothelie Benda)	467
B. Hermaphroditismus masculinus (testicularis) tubularis	468
2. Hermaphroditismus femininus (ovarialis)	476
A. Hermaphroditismus femininus (ovarialis) externus (Pseudandrie Benda)	476
B. Hermaphroditismus femininus (ovarialis) tubularis	490
3. Hermaphroditismus glandularis (ambiglandularis) Zweidrüsenzwitter	491
A. Hermaphroditismus glandularis mit Zwitterdrüse (Ovotestis)	498
B. Hermaphroditismus glandularis mit getrennten heterosexuellen Gonaden	501
C. Hermaphroditismus glandularis lateralis seu alternans	502
D. Hermaphroditismus verus mit ungeklärtem Keimdrüsenverhalten	514
4. Die Entstehung des Hermaphroditismus	514
Literatur	535

Die biologischen Schwangerschaftsreaktionen.

Von Prof. Dr. **Herbert Lewin**, Offenbach am Main.

Mit 49⁷ Abbildungen im Text.

Einleitung	541
Die Aschheim-Zondeksche Reaktion (AZR)	542
I. Zur Technik der Methode	549
II. Der Ausfall der AZR bei Tieren	551
III. SBR = Samenbläschenreaktion	552
IV. Die Schnellreaktion	552
V. Schwangerschaftsreaktion am weiblichen <i>Xenopus laevis</i> (<i>Hogben-Test</i>)	568
VI. Die Schwangerschaftsschnellreaktionen am männlichen Frosch bzw. an der männlichen Kröte	573
VII. Noch einige andere Schwangerschaftsreaktionen	588
VIII. Schlußbetrachtungen	584
Literatur	588

Die biologischen Schwangerschaftsreaktionen.

Von Prof. Dr. **Herbert Lewin**, Offenbach am Main.

Mit 49 Abbildungen im Text.

Einleitung.

Sieht man von den geradezu mystisch anmutenden Versuchen ab, die im Mittelalter und angeblich schon vor 3000 Jahren unternommen wurden, um eine Schwangerschaft aus den Ausscheidungen, insbesondere aus dem Urin, zu diagnostizieren, so kann man doch wohl erst jene Arbeiten als wissenschaftlich fundiert betrachten, welche kurz vor der *Abderhaldenschen* Entdeckung erschienen sind und wahrscheinlich mit zu dem Beginn einer biologischen Schwangerschaftsreaktion geführt haben.

J. Veit versuchte den Nachweis zu erbringen, daß Chorionzotten bei Zusatz von Schwangerenserum aufgelöst bzw. zerstört würden. Diese Syncytiolysinreaktion ist in vitro ausgeführt worden. Ähnliche Versuche stellte *W. Liepmann* an, indem er durch Injektion von Plazentareiweiß die Bildung von Antikörpern im Serum von Kaninchen erzeugte. Derartige Antikörper waren in der Lage, die im mütterlichen Serum gelösten Eiweißstoffe von Plazenta zu präzipitieren, das heißt, niederzuschlagen. Diesen Vorarbeiten folgte die Schwangerschaftsreaktion von *Emil Abderhalden*, welche er gemeinsam mit *Freund* und *Pinkussen* mitteilte. Die *Abderhaldensche* Schwangerschaftsreaktion beruht auf der Annahme, daß fremde Eiweißstoffe, sofern sie in den Blutstrom gelangen, ohne vorher im Verdauungstrakt verdaut worden zu sein, spezifische Abwehrfermente in den Körperzellen erzeugen, die die Fähigkeit besitzen, nunmehr diese Eiweißstoffe in einfachere Verbindungen, z. B. in Aminosäuren, abzubauen. Während der Schwangerschaft treten Zellen vom Chorion in den mütterlichen Kreislauf ein und wirken hier als Fremdeiweiß. Das Fremdeiweiß ruft dann von sich aus proteolytische Fermente (Enzyme) hervor.

Im großen ganzen sind es drei Gruppen, die als Methoden für die Feststellung der Abwehrfermente aufgestellt wurden:

1. die Methode des Dialysierverfahrens,
2. die optischen Methoden,
3. direkte Methoden.

Über die Arbeitsweise mit diesen Methoden ist von *Abderhalden*, von *Hirsch*, von *Zangenmeister* und *Krieger* und vielen anderen ausführlich berichtet worden. Trotz exakter Ausführung ist es den Nachprüfern nicht möglich gewesen, die anfangs günstig erscheinenden Erfolge *Abderhaldens* zu bestätigen. Es gab 15%, sogar bis zu 30% Versager, und zwar solche, bei denen trotz negativen Ausfalls eine Gravidität vorhanden war, als auch solche, bei denen sich trotz positiven Ausfalls keine Schwangerschaft bemerkbar machte. Selbst durch verbesserte Methoden, wie sie *Lüttge* und *Mertz* sowie *Sellheim* angaben, ließ sich die große

Anzahl von Fehlern nicht beheben. Das hatte zur Folge, daß die *Abderhaldensche* Schwangerschaftsreaktion als nicht brauchbar angesehen werden mußte, eben weil sie sich als unzuverlässig erwies (*Leitsch* u. a.). Eine Schwangerschaftsreaktion kann aber nur dann als solche anerkannt werden, wenn ihre Fehlerzahl, selbst bei den Nachprüfern, 1 bis 2% nicht überschreitet.

Vom theoretischen Standpunkt aus werden die *Abderhaldenschen* Gedankengänge dennoch ihren Wert behalten, insbesondere bei der Betrachtung der Antihormone, deren Wirkung offenbar eine fermentative ist (*Genann* u. *Spiegelhoff*, *Lewin* u. *Spiegelhoff*).

Die *Aschheim-Zondeksche* Reaktion (AZR).

Es gibt keine für die Schwangerschaft spezifischen Stoffe, sondern nur solche, wie *Aschheim* ausdrücklich betont, die für die Schwangerschaft charakteristisch sind. Denn gäbe es solche spezifische Stoffe, dann wäre das Ideal erreicht und eine mit 100prozentiger Sicherheit arbeitende Methode vorhanden. Von diesem Ideal ist die AZR nur wenig entfernt. Denn ihre Treffsicherheit liegt zwischen 98½ und 99%. 1—2% Fehler kann man wohl in Kauf nehmen. Sie werden nicht nur durch einen menschlichen Irrtumfaktor hervorgerufen, sondern auch dadurch, daß mit Tieren, wie Mäusen und Ratten, gearbeitet wird, die selbst nicht fehlerfrei zu reagieren brauchen.

Vor der epochemachenden Entdeckung von *Aschheim* und *Zondek* war man beim Studium des weiblichen Sexualhormons zu Ergebnissen gekommen, die einen Teil der Voraussetzungen für die Entdeckung der biologischen Schwangerschaftsreaktion brachten. So haben *Stockard* u. *Papanicolaou* 1917 zeigen können, daß sich an der Scheide des Meerschweinchens mit Hilfe von Entnahme des Scheidensekrets der ganze Brunstau- und -abbau darstellen lasse. *Long* u. *Evans* bestätigten dies für die Ratte und *Allen* u. *Doisy* für die Maus. Eine Abhängigkeit des Scheidenaufbaues von den Vorgängen in den Ovarien ist bereits längst vorher von den französischen Forschern *Lataste*, *Moreau* u. *Retterer* vermutet worden. Andere Forscher, die sich mit den Wirkungen des weiblichen Sexualhormons beschäftigten, benutzten als Test den tierischen Uterus, dessen Wachstumsvergrößerung sie zu messen pflegten. Diese teilweise recht subjektive Methode konnte glücklicherweise durch eine objektivere ersetzt werden, und zwar durch den sog. *Allen-Doisy-Test*, d. h. also durch den Scheidenabstrich an der weißen Maus, und entsprechend der Entdeckung von *Long* u. *Evans* auch durch die Verwendung der weißen Ratte für das Scheidenabstrichverfahren. Wegen der Bedeutung, die diese Tests gewannen und behielten, sei etwas ausführlicher auf sie eingegangen. Bei Maus und Ratte gibt es auf der Scheidenschleimhaut auch ein Ruhestadium. Es wird als Dioestrus bezeichnet. Zum besseren Verständnis sei hier eingeflochten, daß nur bei der kastrierten Ratte bzw. bei der kastrierten Maus ein endgültiges Ruhestadium herbeigeführt wird. Es wird Anoestrus genannt, im Gegensatz zum Dioestrus, der das vorübergehende Ruhestadium darstellt. Im Ruhezustand besteht die Scheidenschleimhaut lediglich aus zwei Zellanlagen: einer Keimschicht, das ist eine basale Zellanlage, und einer schleimführenden Zylinderzellenschicht. Im Abstrich sieht man hierbei einige Leukozyten und Epithelien sowie einige Schleimfäden.

Unter dem Einfluß des wachsenden Follikels bildet sich auf der Scheidenschleimhaut das zweite Stadium, nämlich der *Prooestrus*. Im Prooestrus hat sich die Basalschicht erheblich verändert. Auf ihr befinden sich viele Reihen polygonaler Zellen. Im Abstrich sieht man nur kernhaltige Epithelien. Es sind jene kernhaltigen Zylinderzellen, die in das Lumen der Vagina abgestoßen

wurden. Dem Prooestrus folgt nunmehr die eigentliche Brunst, Oestrus genannt, mit den verhornten kernlosen Zellen, die „Schollen“ heißen. Um ihretwillen spricht man auch von einem Schollenstadium. Wenn das reine Schollenstadium konstatiert werden kann, so ist der Beweis für das Vorhandensein und für die Wirkung des weiblichen Sexualhormons, auch östrogenes Hormon genannt, erbracht. Läßt die östrogene Wirkung nach, so tritt der Abbau der aufgebauten Schleimhaut ein, jenes Stadium, das den Namen Metoestrus trägt. Zunächst kommt es — beim Betrachten des Abstrichs — zu einer Verklumpung der Schollen, und danach erscheinen wieder Epithelien und Leukozyten. Zur Zeit des Metoestrus findet im Ovar die Bildung der Corpora lutea statt.

Tabelle nach B. Zondek.

	Ovarium	Uterus	Scheide	Scheiden-sekret
Dioestrus = Ruhestadium	Corpora lutea früherer Zyklen, kleine bis mittelgroße Follikel.	Rundes, enges Lumen, enge Drüsen, mittelhohes Epithel, dazwischen einige Leukozyten.	1. 1 Reihe zylindrischer Basalzellen; 2. 1–2 Reihen polygonaler Zellen; 3. 1(–2) Reihen Schleim sezernierender Zylinderzellen, vereinzelte Leukozyten.	Schleim, Leukozyten, Epithelien
Prooestrus = Proliferationsphase	Corpora lutea früherer Zyklen, größere Follikel mit einer Follikelhöhle.	Uteri im ganzen größer geworden, Lumen mit geschlängelten Konturen, hohe Epithelien u. Kernteilungen, reichliche Drüsen, keine Leukozyten.	1. 1 Reihe Basalzellen, darüber: 2. 8–10 Reihen polygonaler Zellen, deren oberste Schicht zu verhornen beginnt; darüber: 3. 1(–2) Reihen Schleim enthaltender, aber nicht mehr Schleim sezernierender Zellen, die sich abstoßen. Kernteilungen in den unteren Zellagen.	Epithelien
Oestrus = Brunst	Große Follikel mit großer Follikelhöhle, kleine Granulosazellen, umgeben v. 2–3 Reihen Thekazellen. Beim Übergang zum Metoestrus Beginn d. Corpus luteum-Bildung.	Uteri groß, stark gebuchtes Lumen, hohe Epithelien, ausgedehnte Drüsenbildung, keine Leukozyten.	1. 1 Reihe Basalzellen; 2. 10–12 Reihen polygonaler Zellen (geschichtetes Platten-Epithel); 3. Abstoßung der oberen Reihen verhornter Zellen ins Scheidolumen. In den unteren Lagen noch einige Kernteilungen.	Schollen
Metoestrus = Abbauphase	Junge Corpora lutea.	Uteri klein, Lumen wieder eng, rundlich, die Epithelien niedrig, Drüsen klein, zwischen den Epithelien massenhaft Leukozyten, die auch in die Epithelien eindringen. Keine Kernteilungen.	1. 1 Reihe Basalzellen; 2. die polygonalen Zellen sind von Leukozyten durchsetzt; 3. die Polygonalzellen stoßen sich bis zur Basalschicht ab. Keine Kernteilungen.	Leukozyten, Epithelien, Schollen
Castrata	fehlt	Uteri klein, enges Lumen, wenig Drüsen, niedriges Epithel, vereinzelte Leukozyten.	1. 1 Reihe Basalzellen; 2. 1–2 Reihen polygonaler Zellen; 3. 1(–2) Reihen schleimhaltiger und Schleim sezernierender Zellen, vereinzelte Leukozyten	Schleim, Leukozyten, Epithelien

Will man nun feststellen, ob östrogenes Hormon vorhanden ist, so bedient man sich zur Testung der kastrierten Maus oder der kastrierten Ratte. Zufuhr von weiblichem Sexualhormon, aber auch von sonst jedem östrogenen Stoff, führt aus dem Anoestrus heraus und über den Prooestrus zum regelrechten Oestrus hin, dem sich der Metoestrus anschließt. Die gleichen östrischen Veränderungen kann man am nichtkastrierten weiblichen Tier erhalten, solange es noch keine Zeichen der Geschlechtsreife zeigt. Das weibliche Sexualhormon wirkt also in gewissem

Palmbblattreaktion, während sie bei 2 nichtgraviden Frauen ausblieb. Bei diesen beiden Frauen wurde gelegentlich einer Operation ein Corpus luteum persistens gefunden. Das bedeutet, daß Progesteron in der Lage ist, die Östrogenwirkung, die nur 10 mg Oestradiol entsprach, zu unterdrücken. Dennoch darf nicht geschlossen werden, daß das Ausbleiben der Palmbblattreaktion bei der Graviden nur auf einer Überproduktion des Progesteron beruht. *B. Zondek* sah nämlich in einigen Fällen von „missed abortion“ eine negative Reaktion, und zwar solange negativ, solange der tote Föt im Uterus verblieb. In diesen Fällen war aber die Progesteronproduktion nicht hoch. Es muß also das Ausbleiben des Kristallisationsphänomens bei der schwangeren Frau noch einen anderen Grund als den des Progesteronüberschusses haben. Vermutlich ist dieser Grund: die Unfähigkeit der Zervixzellen, das Eindringen von Elektrolyten zu verhüten. Die Technik der Schwangerschaftsreaktion aus dem Zervixschleim, wie sie *Zondek* angibt, ist folgende:

Den Patientinnen werden 1,0 mg Oestron oder 0,3—0,4 mg Oestriol oder 0,2 mg Oestradiolbenzoat, welches 0,1 mg Cyren-B entspricht, intragluteal injiziert. Innerhalb von 4 Tagen erscheinen im trockenen Zervixschleim bei Nichtschwangeren die typischen Kristallisationsbilder, die als Palmbblattreaktion bezeichnet werden. Die Reaktion bleibt aus, wenn eine Schwangerschaft vorhanden ist. Im Zervixschleim von Graviden ist lediglich ein amorphes Bild zu sehen.

6. Farbphotographische Schwangerschaftsdiagnose.

Vielleicht ist es nicht uninteressant, auf ein Verfahren hinzuweisen, dessen sich *J. Farris* bedient, um auf eine schnelle und relativ unkomplizierte Art zu einer Graviditätsdiagnose zu gelangen. *Farris* fertigte Farbaufnahmen der Zervix von vielen Schwangeren und Nichtschwangeren an. Aus den Farbaufnahmen wurden Standardbilder zusammengestellt, welche die verschiedensten Tönungen der Zervix brachten. Indem die Standardbilder bei einer bestimmten Beleuchtung neben die Zervix der zu untersuchenden Frau gestellt werden, soll ein Farbvergleich die Gravide von der Nichtgraviden unterscheiden. Eine solche Methode erfordert allerdings große Übung. Sie verlangt aber außerdem noch einen farben-sicheren Untersucher.

V. Schwangerschaftsreaktion am weiblichen *Xenopus laevis* (*Hogben-Test*).

In einer 1930 erschienenen Publikation gab der Zoologe *Hogben* bekannt, daß es ihm gelungen sei, durch Injektionen von Hypophysenvorderlappenextrakt am südafrikanischen Krallenfrosch *Xenopus laevis* Daudin die Ovulation und auch die Eiablage auszulösen. *Xenopus laevis* zeigt an und für sich spontane Ovulationen, solange er sich in seiner tropischen Heimat Afrika befindet. Anders ist es in der Gefangenschaft, wo es kaum zu Ovulationen kommt, wie wir aus den Untersuchungen von *Bellerby* wissen. Bickenbach hat 1941 mit Recht darauf hingewiesen, daß die experimentellen Untersuchungen von *Hogben* von großer Bedeutung seien, weil ohne sie bzw. ohne das Wissen um die Ovulation, allmählich eine Ausrottung der Krallenfrösche in der Gefangenschaft hätte eintreten können. Glücklicherweise war es möglich, diesen Schwierigkeiten zu begegnen und die Fortpflanzung in Europa zu erzielen. Sporadische Laichablagen, die in Europa beobachtet wurden, waren an eine bestimmte Jahreszeit gebunden und noch von anderen Zufälligkeiten abhängig. Um sich von diesen Zufälligkeiten freizumachen, ging man in einigen Laboratorien (*Elkan*, *Landgrebe* u. *Purser*) und vor allem in dem der Ciba, Basel (*Gasche*), folgendermaßen vor: Man injizierte sowohl Männchen als auch Weibchen gonadotropes Hormon des Hypophysenvorder-

lappens oder Schwangerenharn. Auf diese Weise wurden die Tiere, unabhängig von Klima und Jahreszeit, zur Begattung gebracht. Nach den Feststellungen von *Gasche* ist darauf zu achten, daß die Temperatur des Aquariums nicht unter 20° Celsius liegt. Im Januar und Februar erreichte *Gasche* mit einer einzigen

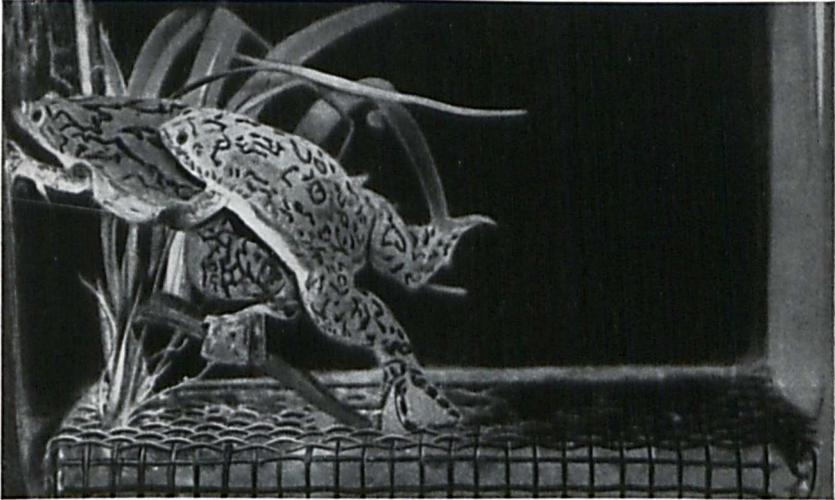


Abb. 206. Das Männchen umfaßt das Weibchen in der Lendengegend. (Nach *P. Gasche*)

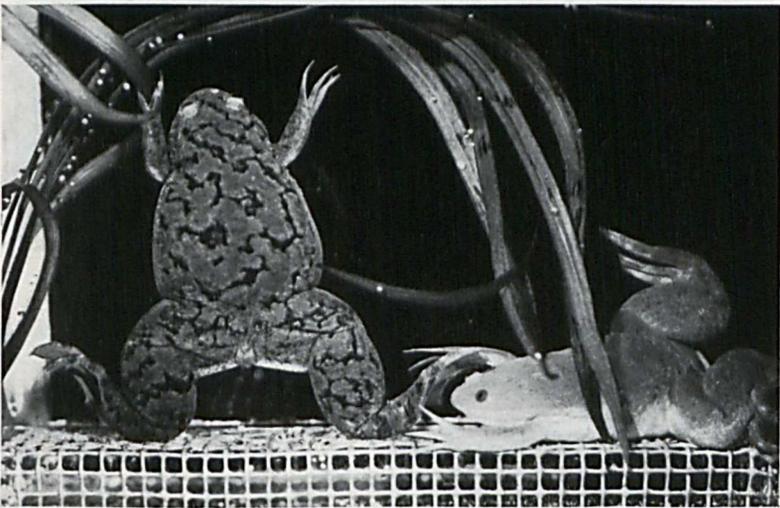


Abb. 207. Männchen ist kleiner als Weibchen (*Xenopus laevis*). Nach der Eiablage. Einzelne Eier sind an den Wasserpflanzen angeklebt. (Nach *P. Gasche*.)

Injektion von relativ geringer Dose Prolan (50—100 int. E.) Kopulation und Eiablage. Wenn kein Prolan zur Verfügung steht, nimmt man nach *Gasche* 100 ccm Morgenurin einer Graviden des 2. bis 8. Monats und versetzt den Harn mit der 4—5fachen Menge Azeton. Nach Abzentrifugieren des Niederschlages und

nach Abgießen der überstehenden Flüssigkeit wird der Niederschlag erneut mit Azeton und nach nochmals wiederholtem Abzentrifugieren mit Äther versetzt. Sobald der Äther verdunstet ist, wird der Rückstand in 5 cem 0,65%iger NaCl-Lösung oder Brunnenwasser aufgelöst, gut durchgemischt und wieder zentrifugiert. 1 cem dieser Lösung, welche 20 cem Harn entspricht, wird nun den weiblichen und männlichen Fröschen in den dorsalen Lymphsack injiziert. Im Winter muß die injizierte Hormonmenge allerdings höher sein. Schon wenige Stunden

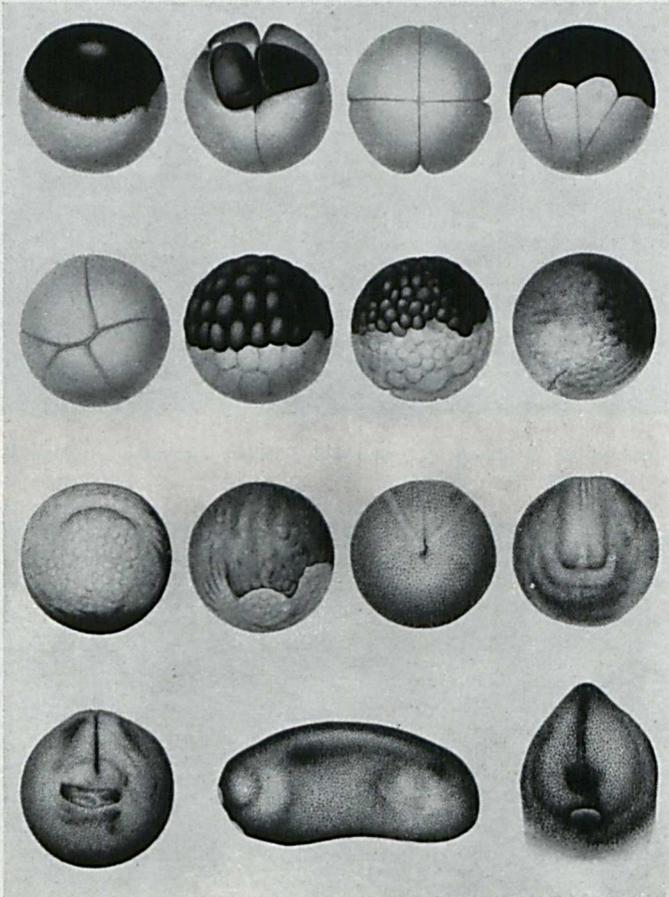


Abb. 208. Furchungsstadien von *Xenopus* (Krallenfrosch). (Nach P. Gasche.)

nach der Injektion tritt bei den Weibchen eine Schwellung und Rötung der drei Hautlappen auf, die den After umgeben, während die Männchen Quaktöne ausstoßen. Danach dauert es nicht mehr lange, bis das Männchen das Weibchen in der Lendengegend umfaßt (Abb. 206). Kurz nach diesem Umklammerungsakt findet die Eiablage statt (Abb. 207). Die Eier werden beim Austritt aus der Kloake von dem Männchen befruchtet. Es folgen nun die Furchungsvorgänge, wie sie in Abb. 208 dargestellt werden. 2—3 Tage nach dem Austritt und der Befruchtung der Eier sind bereits Larven im Wasser schwimmend zu sehen. Diese Larven scheiden mit Hilfe einer Drüse, welche sich am Kopfe befindet, einen klebrigen

Stoff aus, der ihnen dazu dient, sich an den Wasserpflanzen des Aquariums festzuhalten. Einige Tage später öffnet sich bereits die Mundmembran, so daß die kleinen Tierchen in die Lage versetzt werden, nach Nahrung zu schnappen. Von der Ernährung bzw. von der Verabreichung geeigneten Futters hängt fast alles für die Züchtung ab. Denn wenn das Futter zu grob ist, so verstopft es die Kiemen und die kleinen Tiere gehen zugrunde. *Gasche* ist es nach mühseligen Versuchen gelungen, eine Futterart herauszufinden, welche gut vertragen wird. Es handelt sich um eine Mischung von Brennesselpulver und Kleemehl. Die Mischung wird ganz fein pulverisiert, mit Wasser versetzt (5 g auf 100) und durch ein feines Leinentuch durchgeseibt. Eine solche Mischung wird in das Wasser des Aquariums geschüttet und verteilt (Abb. 209).



Abb. 209. Zuchtaquarium mit *Xenopus laevis*-Larven. Eingießen der Futterlösung. (Nach *P. Gasche* in „Revue Suisse de Zoologie“.)

Wenn die Larven eine Länge von 5 bis 6 cm erreicht haben, dann findet eine Metamorphose statt. Diese ist nach 15 Tagen beendet. Nach Beendigung der Metamorphose müssen den jungen Fröschen kleine Würmer als Nahrung gegeben werden. Es dauert jetzt noch 5—6 Monate bis die Männchen und 7—8 Monate bis die Weibchen die Geschlechtsreife erreichen (Abb. 210).

Außer *Hogben* hatten zunächst *Shapiro* u. *Zwarenstein* sowie *Bellerby*, ferner *Gasche* den *Hogben*-Test als geeigneten Schwangerschaftstest erkannt. In Deutschland waren es *Laves* und *Bickenbach*, welche den *Hogben*-Test eingehend überprüften. Im wissenschaftlichen Laboratorium der Ciba hatte außer *Gasche* noch *Ochsé* darüber publiziert. Mir selbst war es möglich, im Jahre 1947 im Laboratorium der Ciba und im Laboratorium der Universitätsfrauenklinik Basel den *Hogben*-Test zu erlernen und mich von seiner Brauchbarkeit zu überzeugen. Wir injizierten entweder 2 cm Serum oder 1 cm eines nach der Fällungsmethode von *B. Zondek* (siehe diese) erhaltenen Konzentrats in den dorsalen Lymphsack des weiblichen *Xenopus laevis*. Bereits 6—8—12 Stunden nach der Injektion

erfolgte eine Eiablage in reichlicher Menge (Abb. 211). 4—6 Wochen nach der Benutzung können dieselben Frösche wieder verwendet werden, vorausgesetzt, daß keine Kopulation stattgefunden hat. Der *Hogben*-Test bestreift förmlich durch seine Einfachheit und Zuverlässigkeit. Nachdem es gelungen war, *Xenopus*

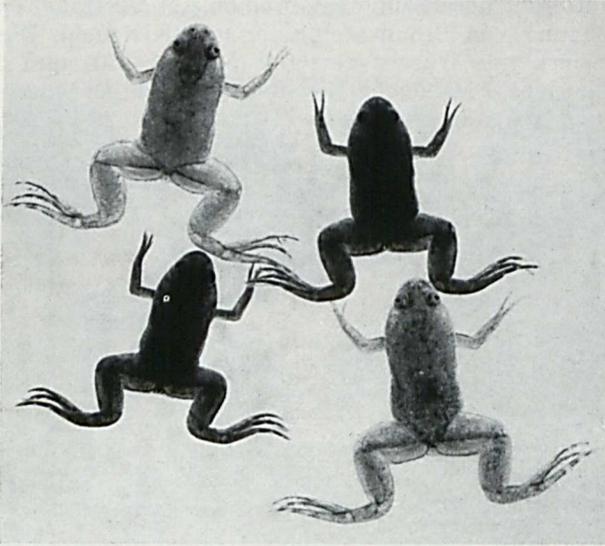


Abb. 210. Vier 1½ Monate alte Krallenfröschen, die auf weißem bzw. schwarzem Untergrund gehalten werden, passen sich diesem weitgehend an. Durch vermehrte Absonderung von Hormon des Hypophysenzwischenlappens kommt die Dunkelfärbung zustande. (Nach *P. Gasche* „Ciba-Zeitschrift“, Sondernummer 18, Juni 1942.)

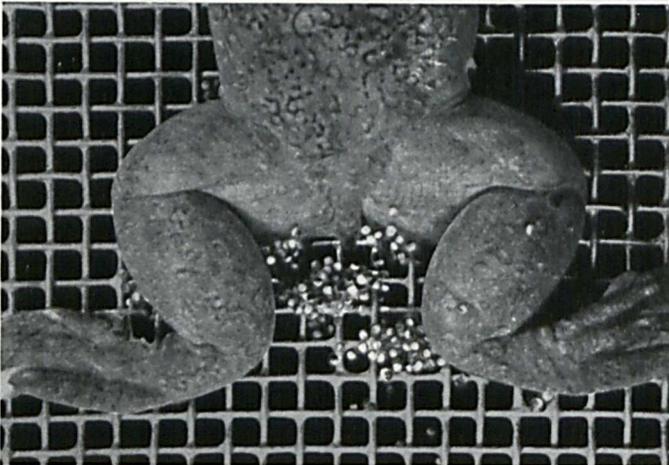


Abb. 211. Weiblicher Krallenfrosch 12 Stunden nach Einspritzung einer bestimmten Menge eines Harnextraktes. Positiver Testbefund. (Nach *P. Gasche* „Leben und Umwelt“.)

laevis auch in Europa zu züchten und in beliebiger Menge zu beschaffen, wäre der *Hogben*-Test sicherlich der erfolgreichste Schwangerschaftstest geworden, wenn er nicht von der noch einfacheren und noch schnelleren Reaktion am männlichen Kaltblüter übertrumpft worden wäre.

VI. Die Schwangerschaftsschnellreaktion am männlichen Frosch bzw. an der männlichen Kröte.

Daß man mit Hilfe von männlichen Tieren ebenfalls eine Schwangerschaftsreaktion aufbauen kann, wurde bereits auf S. 552 erwähnt. Es handelt sich um die an Mäusen angestellte sog. Samenbläschenreaktion (SBR), welche nur in Notzeiten angewandt wurde. Sie erlangte keine Bedeutung, weil ihre Ausführung noch mehr Zeit erfordert als die klassische AZR, ohne deren Treffsicherheit zu besitzen. Immerhin ist mit ihr bewiesen worden, daß das vorderlappenähnliche Hormon bzw. die beiden Hormone FSH und LH aus dem Schwangerenharn auch auf die männlichen Keimdrüsen zu wirken vermögen.

Smith, Engle u. *Tyndale* berichten, daß die gonadotropen Extrakte aus dem Harn klimakterischer Frauen bei Ratten, bei denen nach der Hypophysektomie ein völliges Daniederliegen der Gonaden mit den akzessorischen Drüsen eingetreten war, wieder ein Wachstum der Tubuli und ein Wiederauftreten der Spermatogenese bewirkten. Das interstitielle Gewebe und die akzessorischen Genitalorgane seien allerdings atrophisch geblieben. *Rubinstein* wiederholte diese Versuche an nichthyphosektomierten jungen und erwachsenen Rattenmännchen. Dabei beobachtete er eine Zunahme des interstitiellen Gewebes, die er auf die Wirkung der eigenen Hypophyse der Versuchstiere zurückführte. Die erwähnten Versuche von *Smith* und Mitarbeitern wurden mit dem Harn klimakterischer Frauen ausgeführt, der hauptsächlich FSH und in geringen Mengen LH enthält. Etwas anders gingen *Evans, Pencharz* u. *Simpson* sowie *Greep, Fevold* u. *Hisaw* vor, indem sie FSH und LH aus dem Hypophysenvorderlappen verwandten und die beiden Hormone getrennt injizierten. Dabei erwies es sich, daß bei hypophysektomierten, infantilen und erwachsenen Ratten, die sofort nach der Operation mit FSH behandelt wurden, während einer 30tägigen Behandlung eine normale Spermatogenese und eine normale Struktur der Tubuli aufrechterhalten werden konnten, während sich dies für das interstitielle Gewebe und für die Nebenorgane nicht erreichen ließ. Hier bestand die durch die Hypophysektomie herbeigeführte charakteristische Atrophie. Wurden dagegen die Tiere anschließend an die Hypophysenexstirpation mit LH behandelt, das ganz sicher frei von FSH war, so trat Zunahme des interstitiellen Gewebes und Vergrößerung der akzessorischen Organe ein, während die Tubuli atrophierten und die Spermatogenese zum Stillstand kam. Man kann also sagen, daß FSH und LH beim Weibchen und beim Männchen den gleichen gametokinetischen Einfluß ausübt. Denn Follikeln und Granulosazellen des Ovars sowie Tubuli des Hodens und Spermatogenese werden durch FSH stimuliert. Dasselbe Hormon hat jedoch auf das interstitielle Gewebe und auf die Theca interna des Ovars, ferner auf das interstitielle Gewebe des Hodens keine Wirkung. LH dagegen stimuliert das akzessorische Gewebe und die akzessorischen Genitalorgane, übt aber keinen Einfluß auf das germinative Gewebe aus. Die für die Ratten geschilderten Vorgänge nehmen sich bei anderen Tieren offenbar anders aus. Denn nach Untersuchungen von *Breuman* macht das FSH bei jungen Hähnen Wachstum der Tubuli und Kammwachstum, während LH das interstitielle Gewebe stimuliert aber die Kambildung nicht herbeizuführen vermag.

Wie liegen nun die Verhältnisse beim Kaltblüter?

In einer 1954 erschienenen zusammenfassenden Darstellung bespricht der bekannte Hypophysenforscher und Nobelpreisträger *Bernardo A. Houssay* die hormonale Regulation der Sexualfunktion des männlichen Frosches. Es handelt sich in dieser Schrift um die Darstellung exakter Forschungsergebnisse über die Vorgänge, welche beim Frosch zu einer Spermatogenese und Spermatorrhöe führen. Aus den in der Schrift zitierten Arbeiten ist ersichtlich, in welchem hohem Maße die Forschung auf dem erwähnten Gebiete durch *Houssay* und seine Mitarbeiter vorwärts getrieben worden ist. Kein Wunder, daß es gerade ein Schüler *Houssays* war, nämlich *Galli-Mainini*, dem es 1947 gelang, eine Schwangerschaftsreaktion am männlichen Frosch, und zwar am *Bufo arenarum* Hensel, zu entwickeln, die heute wohl in fast jedem biologischen Laboratorium der Welt geübt wird. *Houssay* schrieb mir 1953, er lege Wert darauf, daß der „Froschtest“ nach *Galli-Mainini* und nicht nach ihm genannt werde. Übrigens erfolgte etwa zu gleicher Zeit mit der erwähnten Entdeckung eine Mitteilung von *Robbins, Parker* u. *Bianco*, aus der hervorging, daß diese Autoren nach Verabreichung von Hypophysenvorderlappenextrakt und von Choriongonadotropin eine Spermatorrhöe beim männlichen *Xenopus laevis* erhalten hätten. *Xenopus laevis* ist aber als südafrikanischer Frosch, wie an anderer Stelle besprochen (S. 568), nur mit Mühe in Europa zu züchten und daher für die Ausföhrung der Schwangerschaftsreaktion weniger geeignet als der von *Galli-Mainini* verwendete *Bufo arenarum* Hensel und die anderen Froscharten, welche sich leicht beschaffen lassen. Es ist vielleicht wichtig, an dieser Stelle darauf hinzuweisen, daß es eine Anzahl von *Bufo*-Arten gibt, die bei uns unter Naturschutz stehen und nicht ohne weiteres benutzt werden dürfen. Wir benutzen daher *Rana esculenta* und *Bufo vulgaris*, die beide reichlich vorhanden, leicht erhältlich sind und nicht unter Naturschutz stehen. Wir legen Wert darauf, für jede Reaktion die beiden erwähnten Tiere gleichzeitig zu spritzen, und zwar deshalb, weil wir beobachtet haben, daß der grüne Wasserfrosch *Rana esculenta* schnell, wenn auch nicht immer sicher, die Erdkröte langsamer, dafür um so sicherer reagiert. Von *Paul*, von *Risse*, von *Brazel* wird außerdem noch die Kreuzkröte (*Bufo calamita*) zum Gebrauch empfohlen. *Darup* verwendet Erdkröten und Wasserfrösche. Den Grasfrosch (*Rana temporaria*) erachtet er als unbrauchbar. Auf Grund eigener Versuche kann ich ihm nur beipflichten.

Mit dem „Froschtest“ kann ein an sich physiologischer Vorgang auch künstlich hervorgerufen werden. Die Ausscheidung von Spermien, auf deren Vorhandensein die Schwangerschaftsdiagnose am männlichen Kaltblüter aufgebaut ist, tritt normalerweise nur zur Brunstzeit auf. Um diese Zeit reitet das Männchen auf dem Weibchen und umfaßt es mit seinen starken Vorderarmen. Die sexuelle Umarmung, auch Amplexus genannt, reizt auf reflektorischem Wege die Hypophyse so lange, bis sie Gonadotropin ausschüttet. Dadurch erfolgt beim Weibchen Ovulation und Eiablage und beim Männchen die Ausstoßung von Spermatozoen (*Houssay*). Mit dem Studium um die Beziehungen zwischen Hypophyse und Froschhoden wurde schon 1923 von *Houssay* und seinen Mitarbeitern begonnen. Die Ergebnisse sind außerordentlich interessant, ganz besonders diejenigen, durch welche die Feststellung erfolgte, daß mit wiederholten subkutanen Einpflanzungen von Froschhypophysen sowohl beim normalen als auch beim hypophysektomierten Frosch eine Hypertrophie der Hoden herbeigeföhrt werden kann. Zuföhr von gonadotropen Hormonen stimuliert die interstitiellen Zellen sowie die Spermatogenese und wirkt auf die *Sertoli*schen Stützzenlen ein. Infolgedessen sondern sich die in den Hodenkanälchen produzierten Spermatozoen von den *Sertoli*-Zellen ab, werden frei, passieren die entsprechenden Glomeruli und gelangen auf dem Wege über den Ureter in die Blase, aus der sie mit dem Urin entleert werden (Abb. 44).

Dieser Mechanismus wurde von *de Bobertis*, *Burgos* u. *Breyter* 1945 beschrieben. Er wird sowohl durch die gonadotropen Hormone der Hypophyse als

auch durch die des Gravidenharns herbeigeführt. Die Wirkung ist offenbar eine direkte, d. h. sie findet ohne Einschaltung des Zentralnervensystems und der Hypophyse statt. Denn die Spermatorrhöe konnte von *Houssay* auch bei enthirnten und hypophysenlosen Fröschen erzielt werden.

Was die Dauer und die Schnelligkeit des Effektes betrifft, so stellte *Houssay* fest, daß nach hohen intravenös verabreichten Dosen von Gonadotropin schon 10—15 Minuten später Spermatozoen im Ureter gesichtet werden konnten. Sie fanden sich nach 30—60 Minuten in der Kloake, wo sie bis zu drei Tagen verblieben.

Nach weiteren Untersuchungen von *Houssay* und von *Galli-Mainini* ist die Spermatorrhöe mit hypophysärem und mit plazentarem gonadotropem Hormon,

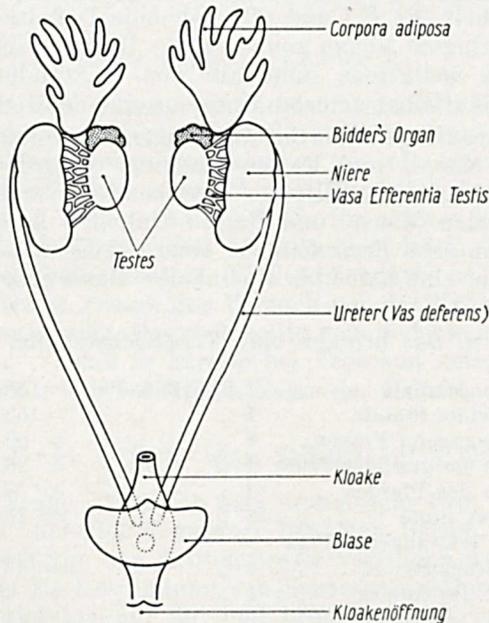


Abb. 212. Schematische Darstellung. (Nach *Houssay*.)

d. h. auch mit Schwangerenharn, zu erzielen, aber keineswegs mit anderen Hormonen oder etwa mit chemischen Substanzen irgendwelcher Art, sofern man *Bufo arenarum* Hensel verwendet. Es wurde in dieser Richtung von Fröschen und einigen Viehartarten untersucht: Leber, Niere, Nebenniere, Milz, Herz, Muskel, Schilddrüse, Hoden, Eierstock; ferner Urin von kastrierten Frauen und solchen, die sich in der Menopause befanden; Urin und Serum von graviden Ratten, Kühen, Schafen; außerdem Sexualhormone aller Art, auch synthetisch hergestellte, wie Oestradiol, Oestron, Oestriol, Testosteron, Progesteron, Nebennierenrinden-, Schilddrüsen-, Pankreashormon, nichtgonadotrope Hypophysenhormone; und schließlich noch verschiedene Enzyme, wie Trypsin, Papain und Hyaluronidase u. a.

Bei *Rana esculenta* und *pipiens* sowie bei *Xenopus laevis* kam es allerdings schon mal zu einer Spermatorrhöe durch Verabreichung von sympathikomimetischen Mitteln. Auf diese Tatsache wird auch von *Edam* mit aller Deutlichkeit hingewiesen.

1. Die „Froscheinheit“.

Wenn man sich vergegenwärtigt, wieviele Froscharten es gibt, und wenn man vor allem bedenkt, daß jahreszeitliche Schwankungen in bezug auf die Auslösung der Spermatorrhöe bzw. in bezug auf deren Nichtauslösung eine große Rolle spielen, so wird man es wohl als recht gewagt ansehen müssen, eine sog. Froscheinheit aufstellen zu wollen. Und doch ist dies geschehen. *Schweitzer* u. *Bas* (zit. nach *Houssay*) benutzen zu diesem Zweck den *Bufo arenarum* Hensel, dessen Gewicht etwa 100—120 g sein soll und sprechen also von einer BU (Bufu-Einheit). Eine BU ist die Menge gonadotropen Hormons, welche bei 2 von 3 gespritzten Fröschen die Spermatorrhöe hervorruft. *Bedoya* u. *Plaza* bringen *Rana esculenta* mit einem Gewicht von 30 ± 5 g für die Titration des Gonadotropins in Vorschlag und möchten von einer (E. esc.) Einheit-esculenta sprechen. *Edam* spricht von einer Froscheinheit (Fr. E.) und gibt folgende Definition dafür: „1 Fr. E. Prolan ist diejenige geringste Menge gonadotropes Hormon, die beim männlichen Frosch *Rana esculenta* spätestens innerhalb von 2 Stunden nach Injektion des in 0,5%igem Na-Bikarbonat gelösten Hormons eine deutliche Spermatorrhöe auslöst.“

Daß es internationale Wertbestimmungen des Gonadotropins gibt, ist bekannt, Sie werden in Mäuse- und Ratten-Einheiten ausgedrückt. Es ist deshalb notwendig, will man sich mit Hilfe der Froscheinheit verständlich machen, diese mit den internationalen Mäuse- und Ratten-Einheiten in Vergleich zu setzen. Nach *Edam* entspricht eine Froscheinheit einer Mäuseeinheit. Nach *Bickenbach* und *Paul* käme es auf eine halbe bis eineinhalbe Mäuseeinheit, also etwa auf dasselbe hinaus.

Schweitzer u. *Bas* bringen eine Vergleichstabelle, die ungefähr so aussieht:

Choriongonadotropin	1 BU (Bufu-Unit) =	38 IU (Int. Ratteneinheiten)		
Serum gravider Stuten	1 „ „	= 150 „ „	„	„
Serum schwangerer Frauen	1 „ „	= 50 „ „	„	„
Hypophyse der graviden Stute	1 „ „	= 28 „ „	„	„
Hypophyse des Pferdes	1 „ „	= 17 „ „	„	„
Plazenta der Stute	1 „ „	= 25 „ „	„	„
Serum der schwangeren Frau (nichtextrahiert)	1 „ „	= 13 „ „	„	„
Hypophyse des Rindes	1 „ „	= 0,6 „ „	„	„

2. Auswahl sowie Haltung der Frösche und Kröten.

Die von uns benutzten Tiere sind *Rana esculenta* und *Bufo vulgaris*. Sie werden zur Laichzeit ohne Schwierigkeiten eingefangen. Die Männchen vom Weibchen zu unterscheiden ist einfach; denn die Männchen sind kleiner; sie haben Schallblasen und geben Quaktöne von sich, wenn man sie mit Daumen und Zeigefinger an der oberen Rumpfgrenze drückt. Außerdem besitzen die Männchen starke Vorderarme und deutliche Daumenschwielen. Für Laboratoriumszwecke müssen die Männchen fortpflanzungsfähig, also geschlechtsreif sein. Nach *Brehm* sind aber Frösche meistens erst im 3. und 4. Jahre fortpflanzungsfähig. Ihr Gewicht ist um diese Zeit etwa 30 g und schwankt je nach der Art der Frösche um 5 g über oder unter 30 g.

Die Tiere werden am besten nach Fröschen und Kröten aussortiert und in einzelnen Terrarien gehalten. Die Terrarien sind im Laboratorium der Offenbacher städtischen Frauenklinik mit Erde, Steinen, Moos und mit einem Schwimmbecken ausgestattet. Sie befinden sich in einem frostfreien Kellerraum, der ein relativ großes und helles Fenster hat. Der Raum ist fast immer mit einer tageslichtähnlichen Lampe beleuchtet.

Außerdem steht ein Freilandterrarium für die wärmere Jahreszeit zur Verfügung. Das für die Sauberhaltung der Terrarien gesorgt werden muß, versteht sich von selbst, vor allem muß aber das Wasser des Schwimmbeckens des öfteren gewechselt werden. Als Nahrung werden Mehlwürmer verabreicht. Wahrscheinlich wird auch das Moos als Nahrung verwendet. Kröten sind entschieden anspruchsloser als Frösche. *Hodgson* machte den Vorschlag, die Tiere in einen Kühlschrank mit einer Temperatur von unter Null, aber bis höchstens minus 10° Celsius zu bringen. Der Vorteil dieser Haltung scheint der zu sein, daß die Tiere in einem Zustand verharren, der der Winterkälte im Freien entspricht. In diesem Zustand ist eine Nahrungszufuhr und eine Betreuung kaum notwendig. Außerdem können dadurch die jahreszeitlichen Schwankungen in der Spermiogenese vermieden werden. Will man aber die Tiere in den Versuch nehmen, so muß man sie vor Gebrauch allerdings eine Woche lang in wärmere Räume bringen.

3. Frösche oder Kröten?

Diese Frage wird von den Autoren recht unterschiedlich beantwortet. Die meisten scheinen Kröten zu bevorzugen, weil sie zwar langsamer aber sicherer reagieren. Bei Fröschen (*Rana esculenta*) können wir oft schon eine positive Reaktion nach $\frac{3}{4}$ Stunden erhalten, während uns dies bei Kröten nie vor zwei Stunden gelingt. Aus diesem Grunde halte ich es für notwendig, immer einen Frosch und eine Kröte gleichzeitig in den Versuch zu nehmen. Dadurch erhöht sich meines Erachtens die Treffsicherheit. Vielleicht könnte man dagegen einwenden, daß sich bei positivem Frosch der Versuch mit der Kröte erübrigt. Dem kann auch unter Umständen so sein. Dennoch sollte man bedenken — und das hat uns die Erfahrung gelehrt —, daß es gerade bei Fröschen gelegentlich mal zu Spontanejakulationen kommt, was bei Kröten kaum der Fall ist.

4. Serum oder Urin? (Siehe auch Tabelle auf S. 585—587.)

Eine zweite wichtige Frage ist die, ob man Serum oder Urin verwenden soll. *Klahn*, ferner *Manstein* u. *Schmidt-Hoensdorf* benutzen Serum. Diese Autoren sind der Ansicht, daß Serum von den Kröten besser vertragen werde. *Wieninger* u. *Lakomy* ziehen ebenfalls die Anwendung von Serum vor. Allerdings erwärmen sie das Serum vor der Injektion auf 60° und bringen die Kröte eine gewisse Zeitlang in eine Zimmertemperatur von 30°. Durch diese Vorsichtsmaßnahmen erreichen sie, daß sogar die Kröten bereits nach 30 Minuten reagieren und daß keinerlei Störungen auftreten. Nach unseren Erfahrungen hat die Verwendung von Serum mehrere Nachteile: 1. Ist man gezwungen, der Patientin Blut aus der Vene abzunehmen und sie dadurch unnütz zu belästigen. 2. Kommt es bei den Tieren zu länger anhaltenden Schädigungen, die erst später auftreten. Infolgedessen muß man mit solchen Fröschen oder Kröten eine erhebliche Zeit abwarten, ehe man ihnen das Prädikat „zur Wiederverwendung“ geben kann. 3. Ist man nicht in der Lage, ein sog. Konzentrat herzustellen bzw. Abstufungen vorzunehmen. Über die Bedeutung des „Konzentrats“ und der „Stufen“ wird auf S. 581 näher eingegangen. An dieser Stelle sei nur hervorgehoben, daß der Test mit Serum wahrscheinlich empfindlicher ist als der mit Nativurin, aber keineswegs so empfindlich sein kann, wie der mit konzentriertem Urin. Trotz der erwähnten Nachteile gebrauchen wir, ohne auf diese zu achten, auch manchmal Serum, und zwar dann, wenn wir es besonders eilig haben, wie dies gelegentlich für die Diagnose einer Extrauterin gravidität der Fall sein kann. Denn will man Urin verwenden, so muß man bis zum nächsten Morgen warten, um den ersten Urin nach der Nacht zu erhalten, weil dieser eine gewisse Hormonkonzentration aufzuweisen pflegt.

5. Die Ausführung der Reaktion.

Um auch beim Nativurin eine möglichst hohe Hormonkonzentration zu haben, wird, wie eben erwähnt, nur Frührurin verwendet. Zu diesem Zwecke läßt *Benthin* die Patienten am Abend vorher nichts mehr trinken. Diese Empfehlung ist ausgezeichnet und sollte unbedingt Beachtung finden.

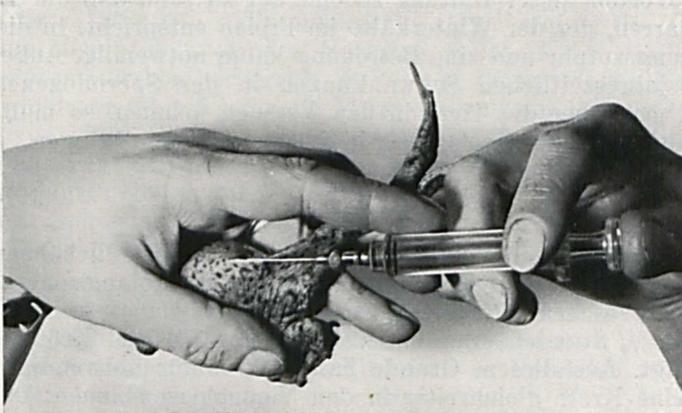


Abb. 213. Injektionstechnik (nach *H. Lewin*), aufgenommen im Anat. Institut der Univ. Frankfurt a. M. (Prof. *Starck*) durch Priv.-Doz. Dr. *Schneider*.

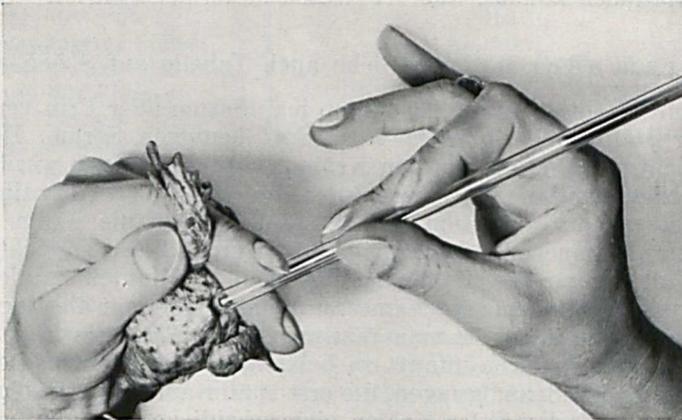


Abb. 214. Absaugen einiger Tropfen Urin aus der Kloake mit einer Pipette. (Nach *H. Lewin*.)

Es ist wichtig, Katheterurin abzunehmen, nicht nur um Bakterienfreiheit zu erhalten, sondern auch um ganz sicher zu sein, daß der Urin von der Patientin stammt, bei der eine Gravidität angenommen wird. Eine solche Maßnahme ist von besonderer Bedeutung bei der Untersuchung von Frauen, die sich um eine Anstellung, z. B. im Krankenhausbetrieb, bewerben und aus verschiedensten Gründen eine Gravidität verschweigen möchten.

Ist man gezwungen, den Urin aufzubewahren, weil das Laboratorium — z. B. am Sonntag — geschlossen ist, so kann man den Harn am besten in einem Kühl-

schränk konservieren. Allerdings muß man den Urin dann vor der Injektion auf 36—38° erwärmen, um keine Schockwirkung zu verursachen. Die Temperatur ist dabei genauestens zu kontrollieren; denn bei einer Erwärmung über 45° kommt es zu einem Hormonschwund und dadurch unter Umständen zu einem Versagen der Reaktion. Bei postalischem Versand setzt man dem Harn nach *Hallmann* Trieresol pur. (1 Tropfen auf 25—30 ccm) zu.

Um jede Giftwirkung auf die Tiere zu vermeiden, ist darauf zu achten, daß die Patientin mindestens 24 Stunden vor der Urinabgabe keine Medikamente zu sich nimmt. Im Zweifelsfalle kann man sich des Entgiftungsverfahrens von *B. Zondek* bedienen. Eine saure Harnreaktion ist unbedingt herzustellen. Als Injektionsmengen gelten bei uns 2 ccm sowohl für Urin als auch für Serum. Bevor die Injektion vorgenommen wird, findet eine Vortestung statt, um mit Sicherheit eine Spontanejakulation auszuschließen. Ist dies geschehen, so gibt man die Spritze unter die Rückenhaut des Tieres, und zwar vom Oberschenkel des Hinterbeins aus in den dorsalen Lymphsack hinein (Abb. 213).

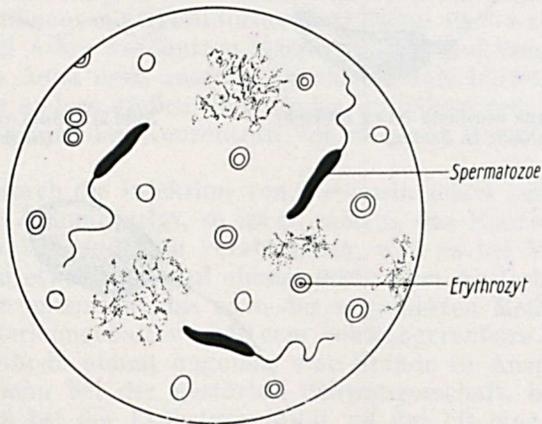


Abb. 215. Übersichtsbild, positiver Ausfall. (Nach *H. Lewin*.)

Um den Urin des Frosches bzw. der Kröte zu gewinnen, geht man mit einer Saugpipette in die Kloake ein (Abb. 214) und aspiriert einige Tropfen, welche man sofort auf einen Objektträger bringt und mit einem Deckgläschen bedeckt. Bei 600facher Vergrößerung wird unter dem Mikroskop nach dem Vorhandensein von Spermatozoen gefahndet. Übersichtsbild (Abb. 215): positiver Ausfall.

Die Spermatozoen sind an ihrem langgestreckten, leichtgebogenen und spitz zulaufenden Kopf deutlich zu erkennen. Der Spermienkörper ist beim Frosch graziler und sieht bei der Kröte plumper aus. Er endet in einem Geißelfaden, dessen Beweglichkeit deutlich auffällt. Sein Nachweis schützt vor Verwechslungen mit ähnlich aussehenden Gebilden, z. B. mit Bakterien. Die Sichtung von Spermatozoen spricht für einen positiven Ausfall der Schwangerschaftsreaktion (Abb. 216 bis 218). Bei negativem Ausfall wird immer weiter getestet, zunächst nach 2 Stunden, sodann nach 3—4 Stunden bis 24 Stunden. Dieses Vorgehen ist notwendig, weil gelegentlich auch Spätreaktionen auftreten können.

Mele und auch *Romaniello* glauben auf ein Mikroskop verzichten zu können, wenn der aus der Kloake entnommene Urin als trüb wahrgenommen wird. Ich möchte davon abraten, eine Diagnose ohne mikroskopische Untersuchung stellen zu wollen; denn ein trüber Kloakeninhalt kann auch von Bakterien herrühren.

6. Die Diagnosestellung der Frühgravidität.

Es gibt Fälle, in denen es von Wichtigkeit ist, die Diagnose auf Schwangerschaft möglichst früh zu stellen. Abgesehen davon dürfte es aber auch interessant sein zu wissen, wie früh man mit einer positiven Reaktion rechnen kann. *S. Aschheim* hat als erster mit Hilfe seiner Reaktion die Diagnose „Schwangerschaft“ schon vor dem Ausbleiben der Menses gestellt. Mit dem Froschtest hat *Bratanov* 10 Tage nach der Konzeption, *Wieninger* u. *Lakomy* 4 Tage vor der zu erwartenden Menstruation und *Fobe* 2 Tage nach dem Ausbleiben der Menses positive Resultate erhalten. Ein positiver Test am 3. Tag nach ausgebliebener Periode wurde von *Fennemann* und von *Klahn* beschrieben. An und für sich müßte es durchaus möglich sein, eine so frühe Gravidität abzulesen, wenn man sich entschließt, den Harn der schwangeren Frau stark zu konzentrieren. Es kommt dabei darauf an, eine größere und unter Umständen recht große Urinmenge derart einzuziehen, daß das Injektionsquantum nicht höher als beim Nativurin liegt.

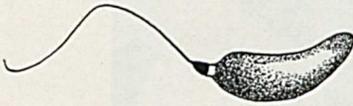


Abb. 216. *Rana esculenta* (etwa 800fach).
(Nach *H. Lewin*.)



Abb. 217. *Bufo vulgaris* (etwa 800fach).
(Nach *H. Lewin*.)

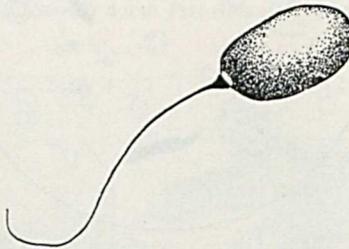


Abb. 218. *Bufo viridis* (etwa 800fach). (Nach *H. Lewin*.)

Nur so wird der konzentrierte Urin von den Fröschen vertragen, und nur so kann man das Hormondefizit, das eben bei der Frühst- und auch bei der Frühgravidität besteht, einigermaßen ausgleichen.

Konzentrationsverfahren sind von vielen Autoren angegeben worden, von *Brazel*, von *Brody*, von *Risse* u. *Lewin* (zit. nach *Lewin-Spiegelhoff*), von *Mannherz* u. *Daacke*. *Hartleb* verwendet ein Konzentrat, welches nach der Methode von *Zondek* von 10 ccm Urin auf 1—2 ccm Injektionsmenge eingengt wird. Ebenso geht *Burggraf* vor. *Thalmair* benutzt an der I. Universitäts-Frauenklinik in München (Prof. Dr. *Bickenbach*) das Verfahren der Prolanfällung nach *Katzmann* u. *Doisy*, modif. nach *Kneip*, wie folgt:

Zu 30 ccm Urin, welcher mit Essigsäure auf p_H 5 gebracht wird, fügt man unter kräftigem Rühren langsam 2,3 ccm einer in Azeton gesättigten Lösung von Benzoessäure zu. Dabei entsteht ein voluminöser Niederschlag der Säure, der das Hormoneiweiß mitreißt. Die Fällung wird auf dem Jenaer Glasfiltertiegel G 2 — notfalls durch Porzellannutsche — mit Papierfilter abgesaugt. Die letzten Reste im Rührgefäß werden mit gesättigter wäßriger Benzoessäurelösung ebenfalls in die Nutsche gespült. Nach dem Absaugen fügt man zum Niederschlag 23 ccm

einer Azeton-Äther-Mischung (1 + 9) hinzu, wodurch die Benzoesäure wieder in Lösung geht. Nun wird nochmals annähernd bis zur Trockene abgesaugt; alle bisherigen Filtrate wieder verworfen. Den Rückstand löst man, indem man ihn auf dem Filter mit 15 ccm 0,5%iger Natr.-bic.-Lösung kräftig aufwirbelt und langsam in ein unterstelltes Reagenzglas tropfen läßt. Dieses Filtrat ist fast klar und farblos und stellt dann die gebrauchsfertige Injektionslösung dar. Von ihr benutzt *Thalmair* 4 ccm, indem er zwei Tieren je Tier 2 ccm injiziert. Auf diese Weise hat jedes Tier das Äquivalent von 15 ccm erhalten. *Thalmair* (persönliche Mitteilung) konnte bei einem solchen Vorgehen die Fehlergrenze unter 1% setzen.

An meiner Klinik ist folgende Einengungsmethode üblich, die sich ausgezeichnet bewährt hat: 10 ccm filtriertem Gravidenharn werden 40 ccm 96%iger Alkohol, der auch vergällt sein kann, zugefügt. Dieses Gemisch läßt man $\frac{1}{2}$ Stunde stehen, bis die Flüssigkeit stark milchig wird. Danach umschütteln und in 2 bis 4 Zentrifugenröhrchen so lange zentrifugieren, bis oben klare Flüssigkeit sichtbar ist und bis sich unten das Sediment abgesetzt hat. Abgießen der Flüssigkeit und Alkohol verdunsten lassen, d. h. das Sediment trocken machen. Danach etwa 3 ccm Äther zusetzen, Sediment mit Glasstäbchen aufrühren, wieder zentrifugieren, Flüssigkeit abgießen und Äther verdunsten lassen, bis das Sediment trocken ist. Danach wiederum 2 ccm Aqua dest. zusetzen, nochmals aufschütteln, den Inhalt von einem Röhrchen ins andere gießen und wieder zentrifugieren. Die nunmehr erhaltene klare Flüssigkeit ist das Konzentrat, von dem wir 2 ccm zur Injektion anwenden.

Wenn die Frösche durch die Injektion von Nativurin schon „müde“ werden, was sich in schwächerer Atmung zeigt, so ist es ratsam, das Konzentrat in zwei Portionen (Abstand von $\frac{1}{2}$ Stunde) zu verabreichen, weil es bei Verabreichung der gesamten Menge von etwa 2 ccm auf einmal leicht zum Absterben der Tiere kommen kann. Immerhin entspricht das nach der angeführten Methode entstandene Konzentrat dem Hormongehalt von 10 ccm Schwangerenharn. Die Ausführung der Einengungsmethode nimmt ungefähr eine Stunde in Anspruch. Sie ist aber notwendig, wenn man bei der gestörten Schwangerschaft, bei der Frühgravidität und vor allem bei der Frühgravidität, zu der oft eine Extrauterin-gravidität gehört, in diagnostischer Hinsicht weiterkommen möchte.

Wie bedeutungsvoll dies sein kann, zeigen die Ausführungen von *Winter*, welcher auf eine Einengungsmethode aufmerksam macht, die *v. Massenbach* und *v. Eickstedt* erarbeitet haben. Diese beiden Autoren teilten 1954 ein Verfahren mit, welches es ermöglicht, durch Ultrafiltration die hochmolekularen Gonadotropine, die bekanntlich Proteohormone sind, von den niedermolekularen Steroidhormonen zu trennen. Unter Verwendung eines Hochdruckapparates mit „Ultracellafiltern“ wird eine Anreicherung der gonadotropen, also auch der für den biologischen Schwangerschaftsnachweis notwendigen Hormone erreicht, und zwar derart, daß bereits sehr geringe Hormonmengen aus dem Urin festgestellt werden können. Damit würde sich die Treffsicherheit der Diagnose „Extrauterin-gravidität“ noch weiter erhöhen lassen.

7. Der „abgestufte“ Froschtest.

Der abgestufte Froschtest, den *Hartleb* an der Univ.-Frauenklinik (Professor Dr. *Naujoks*) entwickelt hat, beruht auf quantitativen Untersuchungen der Hormonmenge des Gravidenharns. Den Fröschen oder Kröten wird konzentrierter Urin, Nativurin und solcher Urin verabreicht, der in verschiedenen Stufen verdünnt worden ist. Auf diese Weise bestimmt man den Hormontiter. Das Schema von *Hartleb* ist folgendes:

Stufe	Harnmenge	Injektionsmenge ccm
1	10 (Konzentrat)	2
2	1—2	1—2
3	0,7	2
4	0,5	2
5	0,4	2
6	0,2	2
7	0,02	2

Eine positive Reaktion mit erheblich verdünntem Urin, wie sie z. B. Stufe 6 und 7 darstellt, kommt bei Blasenmole und Chorionepitheliom vor. Andererseits läßt sich ein Abort nach *Hartlebs* Angaben, und auch nach unseren Erfahrungen, nicht mehr aufhalten, wenn die Stufe 4 negativ ausfällt, die vorher positiv war. Hierbei muß man sich aber die Hormonverhältnisse in der Gravidität vergegenwärtigen. Nach den Feststellungen von *Browne* u. *Venning* liegt der höchste Hormongehalt zwischen dem 50. und 70. Tag der Gravidität. Nach den neuesten Untersuchungen von *Rabau* u. *Szejnberg* ist es die Zeit zwischen dem 61. und 110. Tag einer Schwangerschaftsamenorrhöe, in der der Hormontiter den höchsten Anstieg erfährt. In diesem Zusammenhang sei die Mitteilung von *Hasenbein* erwähnt, welcher mit Hilfe eines von ihm entwickelten Regenwurmtestes die Beobachtung machte, daß Regenwürmer gegenüber dem Hypophysenvorderlappenhormon eine relativ größere Empfindlichkeit zeigen als gegenüber dem vorderlappenähnlichen Hormon, dem sogenannten Choriongonadotropin. *Hasenbein* stellte des weiteren fest, daß in den Fällen von gestörter Gravidität, in denen der Choriongonadotropintiter — gemessen am abgestuften Froschtest — immer mehr und mehr absank, der Spiegel des hypophysären Gonadotropins — gemessen am Regenwurmtest — laufend anstieg. Es würde den Rahmen meines Beitrages entschieden überschreiten, wenn ich auf Grund der Feststellung von *Hasenbein* die negative Korrelation: „Hypophysenvorderlappenhormon/vorderlappenähnliches Hormon des Gravidenharns“ einer besonderen Betrachtung unterzöge, zumal ich über eigene Erfahrungen mit dem Regenwurmtest nicht verfüge. *Hasenbein's* Beobachtungen könnten unter Umständen die so sicher erscheinenden Feststellungen über die selbständige Bildung der gonadotropen Hormone in der Plazenta in Frage stellen. Immerhin hatte *Hasenbein*, wie er selbst schreibt, „den Eindruck, als wenn die Hypophyse das Absinken des Choriongonadotropins durch hypophysäres Gonadotropin ersetzen will“.

Zu einer ähnlichen Annahme kommen *Langreder* u. *Vierneisel*. Sie sind der Meinung, daß bei gestörter Gravidität „primär der Chorionhormonspiegel absinkt und daraufhin reaktiv vermehrt hypophysäres FSH ausgeschüttet wird“. Die vermehrte FSH-Ausschüttung spricht nach Ansicht der Autoren für die Tatsache, daß — bei Verwendung von infantilen weißen Mäusen zum Zwecke der Ausführung der AZ-Reaktion — eine blasse Hydrometra zu beobachten ist. Das Auftreten einer solchen Hydrometra neben einer positiven AZ-Reaktion ist für eine gestörte Gravidität verdächtig. Der Verdacht auf eine abgestorbene Schwangerschaft ist aber entschieden vorhanden, wenn bei einer blassen Hydrometra nur HVR I auftritt.

8. „Abgestufter Froschtest“ und Extrauterin gravidität.

Für die Diagnosestellung der Extrauterin gravidität stehen uns verschiedene Untersuchungsmethoden zur Verfügung: Die klinische Beobachtung, die histologische Untersuchung des Abradates, die Douglas-Punktion und schließlich die biologischen Schwangerschaftsreaktionen am Warm- und am Kaltblüter. Daß die klinische Beobachtung mit exakter Aufnahme der Anamnese und mit gründlicher

Beurteilung des Tastbefundes von wesentlicher Bedeutung ist, steht außer Frage. Sie muß aber in schwierigen Fällen noch eine Unterstützung durch die anderen Methoden erhalten. Dabei wird die histologische Untersuchung am wenigsten in der Lage sein, eine Hilfsstellung zu leisten. Das hat seinen Grund darin, daß die Beurteilung der abradierten Uterusmukosa in bezug auf eine Extrauterin-gravidität für den Histologen sehr schwierig ist, weil die Unterschiede zwischen Menstrualmukosa und Graviditätsmukosa nur quantitative sind (*Hinz u. Terbrüggen, Baniecki*). Eine größere Unterstützung kann uns die Douglas-Punktion geben. Allen überlegen ist nach unseren Erfahrungen die Auswertung des Froschtestes.

An der Universitätsfrauenklinik Frankfurt beobachtete *Hartleb* mit Hilfe des „abgestuften Froschtestes“ den Hormonspiegel von Frauen, bei denen Verdacht auf eine Extrauterin-gravidität bestand. Er stellte fest, daß in den ersten 16 Tagen nach Ausbleiben der Menses lediglich durch die Verwendung des Urinkonzentrates, also Stufe 1, eine sichere Auskunft über das Bestehen einer intakten Gravidität, sei sie intra- oder extrauterin, gegeben sein kann. Nach dem 16. Tage gelang es *Hartleb*, auch mit Stufe 2, 3 und 4 positive Resultate zu erhalten. Etwas anders lag es bei der gestörten Extrauterin-gravidität, bei der man zwischen innerem Fruchtkapselaufbruch, d. h. Tubarabort, und äußerem Fruchtkapselaufbruch, d. h. Tubenruptur, zu unterscheiden hat. Beim Tubarabort beobachtete *Hartleb* ein rasches Absinken des Hormontiters. Stufe 4, 3 und 2 wurden negativ, Stufe 1 blieb aber positiv. Bei der Tubenruptur fand sich dagegen ein hoher Hormontiter. In Gemeinschaft mit *W. Lämmlein* konnte ich diese Ergebnisse im großen ganzen bestätigen. Wir fanden aber bei unseren Untersuchungen noch, daß in vielen Fällen von Frühst- und Früh-Extrauterin-gravidität (2—3—6 Wochen nach Ausbleiben der Menses), meistens wenn sie intakt, manchmal auch wenn sie gestört war, das Konzentrat positiv und der Nativurin negativ ausfiel. Interessanterweise zeigte sich dieses Resultat sowohl beim Frosch als auch bei der Kröte. Infolgedessen sprechen wir ein Ergebnis als recht typisch für die Extrauterin-gravidität an, wenn bei negativem Nativurin das Konzentrat positiv erscheint. Fällt beides, Konzentrat und Nativurin, positiv aus, so darf daraus aber keineswegs geschlossen werden, daß nunmehr eine Extrauterin-gravidität nicht vorhanden sei.

VII. Noch einige andere Schwangerschaftsreaktionen.

1. *Richardson*-Test.

Es handelt sich hierbei um einen biochemischen Test, der auf dem Nachweis von freiem Oestron im Harn beruht. *Richardson* teilte ihn 1951 mit. In 30 Minuten kann das Ergebnis bereits vorliegen. Man benutzt eine frisch zubereitete gesättigte Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 70% igem Alkohol. Sie dient als Reagens auf das freie Oestron des Schwangerenharns. Der positive Ausfall zeigt sich in einer Braunfärbung. Es ist wichtig, den Urin mit reinem Chloroform auszuschütteln, bevor man das Reagens hinzufügt. Die unter meiner Aufsicht vorgenommene Nachprüfung durch *W. Lämmlein* konnte die günstigen Ergebnisse von *Richardson* nicht bestätigen. Es zeigte sich auch, daß beim Vorhandensein einer Azetonurie stets positiver Ausfall der Reaktion eintritt. Ganz abgesehen davon erhielten wir bei 20 Schwangeren 4 negative und bei 20 Nichtschwangeren 5 positive Ergebnisse. *Seitz* fand an der Universitätsfrauenklinik in Frankfurt bei 511 Versuchen 87% positiv richtige und 94% negativ richtige Resultate. Andere Untersucher, wie *Kraus, Neumeister, Würterle, Levens, Prete, Roth u. Leonhard, Colás* sowie *Stimmel*, kommen zu weit ungünstigeren Ergebnissen.

2. Pregnandioltest nach *Guterman*.

In der Schwangerschaft ist der Progesteronspiegel und auch sein Ausscheidungsprodukt, das Pregnandiol, erhöht. *Guterman* verwandte den qualitativen Nachweis des Pregnandiols, der auf einer chemischen Farbreaktion beruht. Der Test ist in dieser Form nicht genug zuverlässig. Deshalb versuchte *Kaiser* durch Anwendung quantitativer Pregnandiolbestimmungen eine größere Sicherheit zu erreichen.

3. Fermentmethode von *Werle* u. *Semm*.

Im Plasma gravider Frauen ist ein Ferment vorhanden, welches Oxytocin zu inaktivieren vermag. Es ist die Oxytocinase. Mit Hilfe einer quantitativen Aktivitätsbestimmung der Oxytocinase ist es möglich, aus dem Serum sowohl eine Schwangerschaft zu diagnostizieren als auch das Alter der Frucht zu bestimmen. Das letztere ist im Hinblick auf die Feststellung einer abgestorbenen Frucht von besonderer Bedeutung. Denn bei intrauterinem Fruchttod ist der Oxytocinasepiegel weit niedriger als er dem Alter der Frucht entsprechen würde.

4. Hinweis auf andere Tests.

Es gibt noch eine große Anzahl von Tests, die man versuchte als Schwangerschaftsreaktionen auszubauen. Erwähnt seien davon der Melanophorentest (*K. Ehrhardt* 1927), der Jodtest (*Schlör*), der Prostigmintest (*Soskin, Wachtel* u. *Hechter*), der Test mit dem Präparat *Duogynon* der Firma *Schering*, ferner die Histidinreaktion nach *Kapeller-Adler* und die Reaktion nach *Visscher* u. *Bowman*. Eine hervorragende Zusammenstellung fast aller Schwangerschaftsreaktionen bringt *Cowie* in seinem Werk „Pregnancy Diagnosis Tests“. In seinem Handbuchbeitrag zur Biologie und Pathologie des Weibes von *Halban* u. *Seitz* geht *E. Kehrer* auf viele schon früher geübte Methoden ein, welche eine Frühdiagnose der Gravidität ermöglichen sollten.

VIII. Schlußbetrachtungen.

An der Offenbacher Städtischen Frauenklinik sind wir aus Sparsamkeitsgründen gezwungen, nur den „Froschtest“ auszuführen. Wie an anderer Stelle bereits erwähnt, verwenden wir dazu einen Frosch (*Rana esculenta*) und eine Kröte (*Bufo vulg.*) zu gleicher Zeit. Wir benutzen Nativurin, Konzentrat und lediglich in Eilfällen Serum. Hin und wieder führten wir die klassische AZ-Reaktion zur Kontrolle aus. In letzter Zeit bedienten wir uns außerdem noch eines Warmblüterschnelltestes, und zwar der Hyperämiereaktion in der Modifikation von *Heinze*. Bei den positiven Resultaten haben wir kaum einen Fehler erlebt. Dagegen liegen die Fehler bei den negativen Ergebnissen zwischen 1 und 1½% (*Lämmlein* u. *Lewin*).

Um einen Überblick über das Vorgehen und die Resultate anderer Laboratorien zu erhalten, wandte ich mich an eine größere Zahl von Frauenkliniken und bat diese um die Beantwortung von 3 Fragen: 1. Welche Schwangerschaftsreaktionen werden ausgeführt? 2. Wird für den Kaltblüterschnelltest Nativurin, Konzentrat oder Serum benützt? 3. Wie hoch dürften in etwa die Fehler sein?

Die folgende Tabelle bringt eine kurze Zusammenstellung der Antworten.

Klinik	Beantwortung der Anfrage durch	Welche Reaktionen werden ausgeführt?	Die Reaktionen am männlichen Kaltblüter werden ausgeführt mit			Zuverlässigkeit der Kaltblüterreaktion in $\frac{0}{10}$ Fehler
			Nativurin	Konzentrat	Serum	
Univ.-Frauenklinik Düsseldorf (Prof. Dr. Schmidt- Elmendorff)	Prof. Dr. Schmidt- Elmendorff	AZ-Reaktion, Krötentest	+	+	+	etwa 2%
Univ.-Frauenklinik Mainz (Prof. Dr. Schwalm)	Doz. Dr. Friedberg, Dr. Jäger	Krötentest	—	+ in Aus- nahmefällen (bei Differen- tialdiagnose E.U.G.)	fast aus- schließlich Serum	etwa $\frac{1}{2}$ %
Univ.-Frauenklinik Würzburg (Prof. Dr. Burger)	Prof. Dr. Dubrausky	AZ-Reaktion mit juvenilen Ratten und Krötentest	—	—	Serum	etwa 1%
Univ.-Frauenklinik Frankfurt a. M. (Prof. Dr. Naujoks)	Dr. Risse	AZ-Reaktion, Frosch- und Krötentest	+	+	—	etwa 1%
Univ.-Frauenklinik Münster (Prof. Dr. Goecke)	Prof. Dr. Hollstein	AZ-Reaktion, Frosch- und Krötentest	+	—	+	etwa 3%
Städt. Frauenklinik Darmstadt (Prof. Dr. Vöge)	Prof. Dr. Vöge	AZ-Reaktion, Krötentest	—	+	—	zuverlässig, keine ge- nauen Zah- lenangaben
Univ.-Frauenklinik Heidelberg (Prof. Dr. Runge)	Doz. Dr. Stoll	AZ-Reaktion, Frosch- und Krötentest	+	+	+	etwa 2%
Städt. Frauenklinik Lübeck (Prof. Dr. v. Massenbach)	Prof. Dr. v. Massenbach	AZ-Reaktion, Krötentest	+	+	—	zuverlässig, keine ge- nauen Zah- lenangaben
Univ.-Frauenklinik Leipzig (Prof. Dr. Schröder)	Doz. Dr. Behrenz	AZ-Reaktion, Froschtest	+	—	—	etwa 10%
Charité und Univ.- Fr.-Klin. Berlin (Prof. Dr. Kraatz)	Doz. Dr. Winter	AZ-Reaktion, Krötentest	+	—	—	etwa 15%
Städt. Frauenklinik Wiesbaden (Prof. Dr. Haselhorstf)	Oberarzt Dr. Klahn	Krötentest	—	—	+	etwa 2%
Frauenklinik Altona (Prof. Dr. W. Schultz)	Dr. Schuppis	Krötentest (AZ-Reakt. zur quantitativen Auswertung)	+	—	—	falsch posi- tiv 1—20/10, falsch nega- tiv 3—50/10
Univ.-Frauenklinik Marburg (Prof. Dr. Huber)	Doz. Dr. H. A. Müller	Krötentest	+	—	—	zuverlässig, keine Zah- lenangaben
II. Univ.-Fr.-Klin. Wien (Prof. Dr. Zacherl)	Prof. Dr. Zacherl	Krötentest mit Bufo viridis	+	+	—	entspr. d. AZ-Reakt. $\frac{1}{2}$ —10/10

Tabellenfortsetzung

Klinik	Beantwortung der Anfrage durch	Welche Reaktionen werden ausgeführt?	Die Reaktionen am männlichen Kaltblüter werden ausgeführt mit			Zuverlässigkeit der Kaltblüterreaktion in % Fehler
			Nativurin	Konzentrat	Serum	
Univ.-Frauenklinik Kiel (Prof. Dr. Philipp)	Doz. Dr. Stange	AZ-Reaktion, Krötentest	selten Nativurin	+	selten Serum	etwa 1 $\frac{1}{2}$ %
Univ.-Frauenklinik Giessen (Prof. Dr. Roemer)	Doz. Dr. Klees	AZ-Reaktion, Froschtest	+	+	—	etwa 2%
Univ.-Frauenklinik Göttingen (Prof. Dr. Kirchhoff)	Doz. Dr. Stadtmüller	AZ-Reaktion, Hyperämietest, Krötentest, Froschtest	+	—	—	Frosch- und Krötentest etwa 4 $\frac{0}{10}$
Univ.-Frauenklinik Tübingen (Prof. Dr. Bickenbach)	Doz. Dr. Probst	AZ-Reaktion, Froschtest, Krötentest	+ in Ausnahmefällen	—	+	falsch posit. 0 $\frac{0}{10}$ falsch negat. bei Kröte 3—5 $\frac{0}{10}$ falsch negat. bei Frosch 5—8 $\frac{0}{10}$
Univ.-Frauenklinik Rostock (Prof. Dr. H. H. Schmid)	Dr. Starke	Froschtest, Krötentest	—	—	+	falsch posit. 0 $\frac{0}{10}$ falsch negat. 1 $\frac{0}{10}$
Univ.-Frauenklinik Berl.-Charlottbg. (Prof. Dr. v. Mikulicz-Radecki)	Dr. Dieke	Froschtest, Krötentest	ausnahmsweise Harn	—	+	etwa 2%
Univ.-Frauenklinik Berlin-Moabit (Prof. Dr. v. Schubert)	Prof. Dr. v. Schubert	Krötentest	—	—	+	falsch posit. 0 $\frac{0}{10}$ falsch negat. selten Fehler
Univ.-Frauenklinik Erlangen (Prof. Dr. Dyroff)	Prof. Dr. Dyroff	AZ-Reaktion, Froschtest	+	+	ausnahmsweise	etwa 2-4%
Univ.-Frauenklinik Freiburg (Prof. Dr. Elert)	Dr. Vierneisel	AZ-Reaktion, Froschtest	+	zeitweise +	—	falsch negat. etwa 5,2 $\frac{0}{10}$ (bei gestört. Gar.), sonst zuverlässig
Univ.-Frauenklinik Halle (Prof. Dr. Mestwerdt)	Oberarzt Dr. Alex	AZ-Reaktion, Froschtest	—	—	+	keine genauen Zahlen
I. Univ.-Fr.-Klinik München (Prof. Dr. Bickenbach)	Doz. Dr. Döring	Krötentest	—	+	+	etwa 1%
Univ.-Frauenklinik Graz (Prof. Dr. Nawratil)	Prof. Dr. Nawratil	AZ-Reaktion, Krötentest	—	—	+	1,7%
II. Univ.-Fr.-Klinik München (Prof. Dr. Fikentscher)	Dr. Semm	AZ-Reaktion, Frosch- und Krötentest, Hyperämietest nach Reiprich, Oxytocinasebestimmung	—	+	+ für dringende Fälle	4 $\frac{0}{10}$ falsch negativ etwa 2 $\frac{1}{2}$ %

Tabellenfortsetzung

Klinik	Beantwortung der Anfrage durch	Welche Reaktionen werden ausgeführt?	Die Reaktionen am männlichen Kaltblüter werden ausgeführt mit			Zuverlässigkeit der Kaltblüterreaktion in % Fehler
			Nativurin	Konzentrat	Serum	
Univ.-Frauenklinik Bonn (Prof. Dr. Siebke)	Oberarzt Dr. Puck	AZ-Reaktion	—	—	—	—
Univ.-Frauenklinik Köln (Prof. Dr. Kaufmann)	Prof. Dr. Kaufmann	Krötentest (Bufo vulgaris)	+	—	—	falsch posit. 0% falsch negat. 4,7%
Univ.-Frauenklinik Innsbruck (Prof. Dr. Tapfer)	Doz. Dr. Schwarz	AZ-Reaktion, Froschtest	+	+	—	zuverlässig, keine Zahlenangaben
Univ.-Frauenklinik Hamburg (Prof. Dr. Schubert)	Doz. Dr. Napp	AZ-Reaktion, Krötentest	in Ausnahmefällen	—	+	zuverlässig, keine Zahlenangaben

Allen in der Tabelle aufgeführten Autoren danke ich vielmals für die Mühe, die sie sich mit der sorgfältigen Beantwortung meiner Fragen gemacht haben. Es ist mir aus Raummangel leider nicht möglich, auf die interessanten Ausführungen näher einzugehen. Dies soll später in einer besonderen Arbeit geschehen. Wenn man aber die Antworten aufmerksam liest, so erkennt man, wie notwendig es ist, eine bestimmte Mindestforderung an jedes einer Frauenklinik angegliederte biologische Laboratorium in bezug auf die Schwangerschaftsreaktionen zu stellen.

Ein solches Laboratorium sollte nämlich in der Lage sein, wenigstens folgende 3 Reaktionen auszuführen:

1. Die klassische AZ-Reaktion an infantilen weißen Mäusen, möglicherweise mit dem Abstrichverfahren und mit der histologischen Untersuchung der Ovarien.
2. Die Schnellreaktion am männlichen Kaltblüter (*Galli-Mainini*).
3. Als Schnellreaktion am Warmblüter einen der Hyperämietests an der Ratte (*Reiprich-Aschheim*; *Zondek, Sulman u. Black*; *Heinze*).

Wie wichtig es ist, bei der AZ-Reaktion in besonderen Fällen auch die histologische Untersuchung der Ovarien vorzunehmen, geht aus einer persönlichen Mitteilung von *Dyroff-Erlangen* hervor, dem es gelungen ist, dadurch in etwa 3% der Fälle, die makroskopisch negativ verlaufen waren, doch noch HVR II bzw. HVR III aufzudecken. Dabei wiederum handelte es sich hauptsächlich um Extrauteringraviditäten mit ganz schwach positivem oder negativem Froschtest.

Wenn es sich immer nur darum handeln würde, intrauterine Graviditäten zu diagnostizieren, so wäre es wohl kaum notwendig, Schwangerschaftsreaktionen anzustellen, geschweige denn zu diesem Zwecke eine Schnellreaktion zu verlangen. Doch haben wir es gar nicht so selten mit Störungen der Gravidität zu tun, welche ein rasches ärztliches Handeln im Interesse der Patientinnen erfordern; gemeint sind alle Fälle von intakter oder geplatzter Extrauteringravidität, ferner die Fälle von Blasenmole und Chorionepitheliom, von Myom bzw. Karzinom in Verbindung mit Gravidität, von missed abortion und von anderen exquisiten, mit einer Schwangerschaft verbundenen Erkrankungen. Ein gut funktionierendes Laboratorium kann entschieden helfen, manchen diagnostisch schwierigen Fall zu klären und damit durch Ausführung einer Operation die kranke Frau zu heilen oder sie vor einer — unter Umständen unnötigen — Operation zu bewahren. Aus diesem Grunde sollten wir es uns zum Prinzip machen, wenigstens in allen Zweifelsfällen den Schwangerschaftstest lieber einmal zuviel als einmal zu wenig

anzustellen und lieber Schnellreaktionen zu verwenden bzw. diese der klassischen AZ-Reaktion beizufügen.

Die Literatur über das Gebiet der biologischen Schwangerschaftsreaktionen ist derart groß, daß es mir nicht möglich war, alle noch so wertvollen Arbeiten zu zitieren. In den von mir erwähnten zusammenfassenden Publikationen, die mir in dankenswerter Weise von S. u. P. *Aschheim*, von *Houssay*, von *B. Zondek* zugeschickt wurden, und in weiteren, auf die mich *K. Ehrhardt*, *Hecht-Lucari* und *Heinze* hingewiesen haben, sind viele Autoren zu finden, die ich nicht zitiert habe. Erst kürzlich schrieb mir *S. Aschheim*, daß die Einzeldarstellungen nach seiner Kenntnis des „Index medicus“ um 1940 bereits auf 400 angewachsen wären, und daß mit dem Jahre 1955 die Zahl von 1000 sicherlich schon überschritten sei. Die Bibliographie der biologischen Schwangerschaftsreaktionen ist also zu einem Problem geworden, die Reaktionen selbst sind es zum Glück nicht mehr. Was im Altertum Geheimnis war, ist später noch lange ein Rätsel geblieben. Aber dieses Rätsel wurde von *Aschheim* u. *Zondek* so gut wie gelöst.

Literatur: *Aberhalden*, Die Abwehrfermente des tierischen Organismus, 2. Auflage, Springer, Berlin 1913. — *Ders.*, *Freund* und *Pincussen*, *Erg.*, Geb. u. Gyn. 2 (1922). — *Allen u. Doisy*, zit. nach *Aschheim* u. *Zondek*: *Arch. Gyn.* 127 (1925). — *Anselmino, K. J.*, u. *Hoffmann, F.*, Die Wirkstoffe des Hypophysenvorderlappens. Verlag Springer, Berlin 1941. — *Aschheim, Pierre*, *Extrait de Bruxelles-Medical* 48, 2355—2362 (1954). — *Ders.*, *Le Biodiagnostic de la Grossesse par la réaction de l'hyperémie ovarienne chez le rat (Test de Reiprich)*, *Expansion* 1951, Paris. — *Aschheim, S.*, *Médecine et Hygiène*, Genève, Nr. 105 (1947). — *Ders.*, *Apartado de los «Annales de la Facultad de Medicina»*, Montevideo, 5—6, 696 (1950). — *Ders.*, *Extrait de la Semaine des Hospitiaux de Paris*, 33, 7. Sept. 1945. — *Ders.*, *Les hormones sexuelles*. Verlag Herrmann u. Cie. Paris 1938. — *Ders.*, *Gonades et régulations hypophysaires*. Rapport présenté aux Journées Médicales de Paris internationales, 1937. — *Ders.*, *Les annales d'endocrinologie*, 1, 41—45, 1946. — *Ders.*, *Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harne*. S. Karger Verlag, Berlin 1933. — *Antoine, s. Bratanov*. — *Bedoya, J. M.*, u. *Plaza, F.*, *Geburtsh. und Frauenheilk.* 10, 509 (1950). — *Bellerby, C.*, *J. of Physiol.* 67, 32—33 u. 33—34 (1929). — *Ders.*, *J. Biochem.* 27, 615 (1933). — *Ders.*, *Nature*, London, 133, 494 (1933). — *Benthin, D.*, *Zbl. Gyn.* 76, 423—430 (1954). — *Bianco, P. D.*, s. Robbins. — *Bickenbach, W.*, *Zbl. Gyn.* 65, 1548 (1941). — *Ders.*, *Zbl. Gyn.* 69, 32—37 (1947). — *Bickenbach, W.*, und *Paul, H.*, *Klin. Woch.* 28, 79 (1950). — *Blaisch*, zit. n. P. *Aschheim*. — *Bowman, s. Visscher*. — *Brasche, D.* *med. Wschr.* S. 893 (1954). — *Bratanov*, *Tagungsber. d. gyn. geb. Ges. Wien* vom 8. 11. 1949, zit. n. *Antoine*, *Zbl. Gyn.* 73, 987 (1951). — *Brazel, E.*, *Neue Med. Welt* 1, 384 (1950). — *Ders.*, *Neue Med. Welt* 1, 1462 (1950). — *Ders.*, *Zbl. Gyn.* 72, 527—532 (1950). — *Ders.*, *Münch. Med. Wschr.* 94, 1625—1926 (1952). — *Brehm, A.*, „*Brehms Tierleben*“, Leipzig 1952, Bd. 2, Seite 174. — *Breuman*: *Anat. Rec.* 64 (1935). — *Breyter, s. de Robertis*. — *Brody, H.*, *Amer. J. Obstet.* 57, 581—585 (1949). — *Brouha, A.*, *C. R. Soc. Biol. Paris*, 106, 6—7 (1931). — *Brouha, Hinglair* et *Simonnet, C. R. Soc. Biol. Paris* 99, 1384—1386 (1928). — *Dies.*, *Paris méd.* 1, 221—225 (1930). — *Browne, J. L. S.*, u. *Venning, E. M.*, *Lancet*, 231, 1507—1511 (1936). — *Bunde*, zit. n. P. *Aschheim*. — *Ders.*, *Amer. J. Ob. Gynec.* 53, 317 (1947). — *Burgos, s. de Robertis*. — *Burggraf, F.*, *Diss.* Frankfurt 1951. — *Campos da Paz, A.*, *Amer. J. Ob. Gynec. Suppl.* 61 A, 790 (1951). — *Cohen, s. Oneson*. — *Colds*, *Clin. laborat. Zaragoza* 56, 330 (1953). — *Corner, s. Wilson*. — *Cowie, A. T.*, *Pregnancy diagnosis tests: a review Commonwealth agricultural bureaux. Joint publication* Nr. 13. *Gr. Brit.* 1948. — *Cuboni, E.*, *Berliner tierärztl. Wschr.* 2, 357—362 (1936). — *Daacke, s. Mannherz*. — *Darup, E.*, *Med. Klin.* 44, 1626 (1949). — *Ders.*, *Zbl. Gyn.* 72, 58 (1950). — *Diszfalusy, E.*, *Geburtsh. u. Frauenhk.* 13, 14—24 (1953). *Dubrausky, V.*, zit. n. P. *Aschheim*. — *Ders.*, *D. med. Wschr.* 22, 768—769 (1950). — *Edam, K.*, *Geburtsh. u. Frauenhk.* 10, 513 (1950). — *Ders.*, *Geburtsh. u. Frauenhk.* 11, 749 (1951). — *Ders.*, *Südwestd. Ärzteblatt* 5, 208 (1950). — *Ders.*, *Med. Welt* 20, 1625 (1951). — *Ehrhardt, K.*, *Arch. Gyn.* 132, 197—200 (1927). — *Ders.*, *Münch. Med. Wschr.* 74, 1879—1881 (1927). — *Ders.*, *Klin. Wschr.* 8, 2044—2047 (1929). — *Ders.*, *Dtsch. Med. Wschr.* 56, 1560—1562 (1930). — *Ders.*, *Arch. Gyn.* 149, 188—198 (1932). — *Ders.*, *Zbl. Gyn.* 56, 2618—2619 (1932). — *Ders.*, *Mschr. Geb. Gyn.* 90, 316—320 (1932). — *Ders.*, *Münch. Med. Wschr.* 80, 1985—1986 (1933). — *Ders.*, *Münch. Med. Wschr.* 83, 6—10 (1936). — *Ders.*, *Klin. Wschr.* 15, 514—516 (1936). — *Ders.*, *Arch. Gyn.* 148, 236—264 (1932). — *Eichstädter, s. Kaiser*. — *Elerit, R.*, *Hypophyse, im Seitz-Amreich*, Bd. I. — *Elkan, E.*, *Brit. med. J.* 2, 1253—1256 (1938). — *Ders.*, *Brit. med. J.* 1, 899—900 (1939). — *Engle, E. T.*, s. Smith, P. E. — *Evans, s. Long*. — *Evans, Pencharz* und *Simpson*, *Endocrinologie* 18 (1934). — *Falkenstein, s. Ramsey*. — *Farris, J.*, zit. n. P. *Aschheim*. — *Ders.*, *Americ. J. Obstet. Gynec.* 4, 208 (1954). — *Fee* u. *Parker, J.*, *J. of Physiol.* 67, 383—388 (1929). — *Fennemann, A.*, *Gebh. u. Frauenhk.* 12, 365—367 (1952). — *Fevold, s. Greep*. — *Fobe, H.*, *Therap. Umschau* 9, 158 (1952). — *Frank, R. T.*,

- Americ. J. Ob. Gyn. 42, 492 (1941). — Ders., s. Salmon J. — *Fried*, zit. n. P. Aschheim. — *Friedman, M. H.*, Americ. J. Physiol. 89, 438—442 (1929). — Ders., Amer. J. Physiol. 90, 617—622 (1929). — Ders., Endocrinology, 14, 328—336 (1930). — *Friedman, M. H.*, u. *Lapham, M. G.*, Amer. J. Ob. Gynec. 21, 405—410 (1931). — *Galli-Mainini, C.*, J. Americ. Med. Assoc. 2, 121—125 (1948). — Ders., J. clin. Endocrinol. 7, 653—658 (1947). — Ders., Endocrinology 43, 349 (1948). — *Gasche, P.*, Rev. Suisse Zool. 50, 262—269 (1943). — Ders., Sonderdruck aus Ciba-Z. 1942. — Ders., Helv. Physiol. et Pharmacol. Act. 2, 607—626 (1944). — Ders., Leben und Umwelt 5, 74—79 (1945). — Ders., Leben und Umwelt 4, 49—54 (1945). — *Geist, s. Salmon, J.* — *Guterman, H. S.*, J. clin. Endocrin. 4, 262 (1944). — Ders., J. clin. Endocrin. 5, 407 (1945). — *Gnann, G.*, u. *Spiegelhoff, W.*, Ztschr. f. Vitamin-, Hormon- und Fermentforschung, Bd. II, H. 5—6 (1948/49). — *Greenblatt, s. Kuppermann.* — *Greep, Fevold, H. L.*, u. *Hisaw, F. L.*, Anat. Rec. 65 (1937). — *Guisti, L.*, s. Houssay. — *Hallmann, L.*, Klin. Chemie u. Mikroskopie, Stuttg. 1952. — *Hamlett*, Americ. J. Physiol. 118, 664—666 (1937). — *Hammond u. Marshall*, Reproduction in the rabbit. Oliver and Boyd, Edinburgh 1925. — *Hartleb, H.*, Arch. Gyn. 180, 247 (1951). — Ders., Gebh. u. Frauenhk. 11, 938—943 (1951). — Ders., Ref. in Gebh. u. Frauenhk. 11, 1035 (1950). — Ders., Gebh. u. Frauenhk. 13, 525—530 (1953). — *Hasenbein, G.*, persönl. Mitt. vom 23. 6. 1952. — Ders., Arch. Gyn. 181, 15—28 (1951). — Ders., Zbl. Gyn. 74, 1048—1051 (1952). — Ders., Zbl. Gyn. 76, 552—555 (1954). — *Hechter, O.*, s. Soskin. — *Heim, K.*, Klin. Wschr. 8, 357 (1931). — *Heinze*, Laborassistent an der Universitäts-Frauenklinik Basel, siehe bei C. Hofmann und H. Keller. — *Henkert, E. F.*, Zbl. Gyn. 76, 22—27 (1954). — *Hinglais*, siehe Brouha. — *Hirsch, P.*, Klin. Wschr. 4, 1365—1369 und 1412—1415 (1925). — *Hisaw*, siehe Greep. — *Hodgson, J. E.*, J. Americ. Assoc. 153, 271—274 (1950). — *Hoffmann, s. Anselmino.* — *Hoffmann, C.*, Rev. franç. Gyn. et obst. 5—6, 212 (1952). — *Hoffmann, J.*, Female Endocrinology. W. B. Saunders Comp. Philadelphia und London 1946. — Ders., s. Mazer. — *Houssay, B. A.*, Hormonal Regulation of the Sexual Function of the male toad, Acta Physiol. Latinameric. Vol. 4, 1954, Buenos Aires. — Ders., Bull. Acad. Med. Paris 114, 371 (1935). — Ders., New Engl. J. Med. 214, 913 (1936). — Ders., Quarterly Rev. Biol. 24, 1 (1949). — Ders., C. R. Soc. Biol. Paris 143, 1254 (1949). — *Houssay, B. A., Biasotti, A.*, u. *Sammartino, R.*, C. R. Soc. Biol. Paris 120, 725 (1935). — *Houssay, B. A.*, u. *Guisti, L.*, C. R. Soc. Biol. Paris 104, 1105 (1930). — *Houssay, B. A., Guisti, L.*, u. *Lascano González, J. M.*, C. R. Soc. Biol. Paris 102, 864 (1929). — *Houssay, B. A.*, u. *Lascano González, J. M.*, C. R. Soc. Biol. Paris 101, 938 (1929). — *Kaiser, R.*, Gebh. u. Frauenhk. 13, 513—524 (1953). — Ders., Zbl. f. Gyn. 72, 974—977 (1950). — *Kaiser, R.*, u. *Eichstätter, A.*, Arch. f. Gyn. 185, 726—738 (1955). — *Kapeller-Adler, R.*, Biochem. Z. 264, 131—141 (1933). — Ders., Klin. Wschr. 13, 21—22 (1934). — *Kehrer, E.*, Biol. u. Pathol. des Weibes (Halban-Seitz) VI, 2. 1929. — *Keller, H.*, Gynaecologia. Vol. 138, Nr. 3 (1954). — *Kelso*, zit. n. P. Aschheim. — *Klahn, J.*, Gebh. u. Frauenhk. 11, 743 (1951). — *Kneer, M.*, „Die Sexualhormone“. Enke-Verlag, Stuttgart 1951. — *Kneip*, Klin. Wschr. 26, 504 (1948). — *Kraus, E. J.*, Klin. Wschr. 8, 731—732 (1929). — Ders., Med. Klinik 26, 1484—1486 (1930). — *Kraus H. H.*, Zbl. f. Gyn. 74, 1527—1528 (1952). — *Kuppermann u. Greenblatt, J.*, Clin. Endocrinol. 3, 548 (1943). — *Katzmann u. Doisy*, zit. nach Kneip. — *Lämmlein, W.*, Dissert. Frankfurt, 1954. — *Lämmlein, W.*, u. *Lewin, H.*, Gynaecologia 136, 332—340, 1953. — *Landgrebe u. Purser*, Nature 148, 115 (1941). — *Langreder, W.*, u. *Vierneisel, B.*, Arch. f. Gyn. 185, 781—793 (1955). — *Lapham, s. Friedman.* — *Lascano González, s. Houssay.* — *Latuste, Moreau u. Retterer*, zit. n. S. Aschheim (Buch). — *Laves, W.*, Dtsch. med. Wschr. 66, 5—7 (1940). — *Lax*, Zbl. f. Gyn. 72, 468 (1950). — *Leitsch, A.*, Brit. med. J. 2, 161—165 (1914). — *Leonard, W. G.*, s. Roth. — *Levens, H. E.*, Klin. Wschr. 31, 136 (1953). — *Lewin, E.*, Gebh. u. Frauenhk. 13, 832—835 (1953). — *Lewin, H.*, Dtsch. med. Rundschau 3, 931 (1949). — Ders., s. Lämmlein. — *Lewin, H.*, u. *Spiegelhoff, W.*, Die Cyclushormone des Weibes, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1951. — *Liepmann*, Dtsch. med. Wschr. 22 (1903). — *Lilie, P.*, u. *Hartleb, H.*, Gebh. u. Frauenhk. 9, 651 (1949). — *Long u. Evans*, Anat. Rec. 18, 249 (1920). — *Dies.*, Mem. Univ. California 6, 98 (1922). — *Louros, N. C.*, Klin. Wschr. 13, 1156 (1934). — *Lüttge u. Mertz*, Dtsch. med. Wschr. 52, 1677—1678 (1926). — *Mannherz, K. H.*, u. *Daacke, H. J. von*, Med. Welt 20, 1417 (1951). — *Manstein, B.*, u. *Schmidt-Hoensdorf, F.*, Ärztl. Forschung 3, 53 (1949). — *Dies.*, D. med. Wschr. 74, 1258—1260 (1949). — *Marshall, s. Hammond.* — *Massenbach, von*, zit. n. P. Aschheim. — Ders., Zbl. f. Gyn. 71, 894 (1949). — *Massenbach, v.*, u. *v. Eichstedt*, Arch. f. Gyn. 184, 776—785 (1954). — *Mazer u. Hoffmann, J.*, Americ. J. Obst. Gynec. 17, 186—191 (1929), u. 18, 48—53 (1929). — *Mele, V.*, zit. n. Lämmlein, Dissert. Ffm. 1954. — *Mertz, s. bei Lüttge.* — *Meyer-Bornsen*, Geburtsh. u. Frauenhk. 9, 55 (1949). — *Neumeister, E.*, Ärztl. Wschr. 7, 1054—1056 (1952). — *Ochsé*, Gynaecologia 126, 58—77 (1948). — *Oneson u. Cohen*, Endocrinology 51, 173 (1952). — *Papanicolaou, s. bei Stockard.* — *Parker, s. Fee.* — *Parker, F.*, s. Robbins. — *Paul H.*, Ärztl. Wschr. 5, 902 (1950). — Ders., s. Bickenbach. — *Pencharz, s. Evans.* — *Philipp, E.*, Zbl. f. Gyn. 54, 1858 (1930). — Ders., Dtsch. med. Wschr. 58, 217—219 (1932). — Ders., in Seitz-Armreich: Handb. d. Biol. u. Pathol. des Weibes, Bd. 8, S. 603 ff. München 1950. — *Prete, G.*, Scr. obst. 5 (1952). — *Rabau u. Szejnberg*, Gynaecologia 139, 158 (1955). — *Ramsey, Falkenstein u. Sujkowski*, J. Lab. and Clin. Med. 29, 419 (1944). — *Ratschow, M.*, u. *Horst-Meyer, H.*, Grundlagen der Therapie mit Sexualhormonen in der inneren Medizin, Ferdinand Enke-Verlag.

- Stuttgart 1952. — *Reiprich, W.*, Klin. Wschr. 12, 1441—1444 (1933). — *Ders.*, Z. Gebh. u. Gyn. 109, 285—332 (1934). — *Richardson, G. C.*, Americ. J. Obst. Gyn. 61, 1317—1323 (1951). — *Risse, E.*, Südd. Apoth. Ztg. 89, 599 (1946). — *Ders.*, Dtsch. Apoth. Ztg. 90, 444—445 (1950). — *Ders.*, in Lewin-Spiegelhoff: Die Cyclushormone des Weibes, Verlag Enke, Stuttgart 1951. — *Robertis, E. de, Burgos, M. H.*, u. *Breyter, E.*, Rev. Soc. Argent. de biol. 21, 269 (1945). — *Ders.*, Proc. Soc. exper. Biol. Med. 61, 20 (1946). — *Robbins, S. L., Parker, F.*, u. *Bianco, P. D.*, Endocrinology 40, 227—229 (1947). — *Roland, M.*, Americ. J. Obst. Gyn. 63, 81 (1952). — *Romaniello, G.*, Scr. Obstetr. 5 (1952), Ref. in Zbl. Gyn. 76, 42 (1954). — *Roth, L. G.*, u. *Leonard, W. G. jr.*, U.S. Armed Forces, M. J. 5, 83—85 (1954). — *Rubinstein, Endocrinology* 23 (1938). — *Rydberg, E.*, Acta Obst. Gyn. Scand. 28, 172 (1948). — *Salmon, J., Geist, Salmon, A., Frank, J. Clin. Endocrin.* 2, 167 (1942). — *Sammartino, R.*, s. Houssay. — *Schaible, G.*, u. *Schlüren, R.*, Dtsch. med. Wschr. 77, 628—629 (1952). — *Schlör, G.*, Dtsch. med. Wschr. 75, 1666—1667 (1950). — *Schlüren, R.*, s. Schaible. — *Schneider, W.*, u. *Spurny, J.*, Gebh. u. Frauenhk. 15, 10 (1955). — *Schweitzer u. Bas*, zit. n. Houssay. — *Seitz, H.*, Gebh. u. Frauenhk. 12, 1134—1137 (1952). — *Sellheim, H.*, Klin. Wschr. 4, 247—253 u. 299—302 (1925). — *Semm, K.*, s. Werle. — *Shapiro u. Zwarenstein*, Nature, London 133, 762 (1934). — *Siegmund, H.*, Blasenmole u. malign. Chorionepitheliom im Handbuch der Biol. u. Pathol. d. Weibes, Band IX, 1944, Urban u. Schwarzenberg, Wien. — *Simmonet*, s. Brouha. — *Simpson, s. Evans.* — *Smith, P. E., Engle, E. T.*, u. *Tyndale*, Proc. Soc. exp. Biol. 31 (1934). — *Soskin, S.*, J. Americ. Med. Assoc. 122, 463 (1943). — *Soskin, S., Wachtel, H.*, u. *Hechter, O.*, J. Americ. Med. Assoc. 114, 2090—2091 (1940). — *Spurny, s. Schneider.* — *Spiegelhoff, W.*, s. bei Gnann u. bei Lewin; s. Lewin u. Spiegelhoff (Monographie). — *Stimmel, B. F.*, Americ. J. obst. Gyn. 65, 633—634 (1953). — *Stockard u. Papanicolaou*, Americ. J. Anat. 22, 225 (1917). — *Sujkowski, s. Ramsey.* — *Szejnberg*, s. Rabau. — *Tyndale, s. Smith, P. E.* — *Veit, J.*, Z. Geburtsh. 49, 210—232 (1903); 56, 247 (1905). — *Venning, s. Browne.* — *Vierneisel, s. Langreder.* — *Visscher, J. P.*, u. *Bowman, D. E.*, Proc. Soc. exp. Biol. 31, 460—461 (1934). — *Voss, H. E.*, Arzneim. Forsch. 4, 467—477 (1954). — *Ders.*, Die Physiologie der Hypophysenvorderlappenhormone. 5. Colloquium der Ges. f. phys. Chemie, Springer Verlag 1954. — *Wachtel, H.*, s. Soskin. — *Werle, E.*, u. *Semm, K.*, Arch. f. Gyn. 187, 106—111 (1955). — *Wieninger, E.*, u. *Lakomy, W.*, Wien. Klin. Wschr. 62, 155 (1950). — *Dies.*, Med. Klin. 46, 439 (1951). — *Wieninger, E.*, Zbl. Gyn. 78, 945—956 (1956). — *Wiesner, B. P.*, Brit. med. J. 2, 296 (1933). — *Wilson, K. M.*, und *Corner, G. W.*, Amer. J. Obst. Gyn. 22, 513—519 (1931). — *Würterle, A.*, Zbl. Gyn. 75, 564—569 (1953). — *Winter*, Vortrag, gehalten auf der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Gynäkologie am 22. April 1956 in Pymont. — *Zander, J.*, Gebh. u. Frauenhk. 11, 610—622 (1951). — *Zangenmeister u. Krieger*, Münch. med. Wschr. 75, 1577—1580 (1928). — *Zondek, B.*, s. Aschheim. — *Ders.*, Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens, 2. Aufl., Springer, Wien 1935. — *Ders.*, Klin. Wschr. 9, 2285—2289 (1930). — *Ders.*, zit. n. P. Aschheim. — *Ders.*, Some problems related to ovarian function and to pregnancy. Recent progress in horm. research, Vol. X (1954). Academic Press Inc. New York. — *Zondek, B.*, u. *Cooper, K.*, J. of Obst. and Gyn. Vol. 4, 5, 484—491 (1954). — *Zondek, B., Sulman, F.*, u. *Black, R.*, J. Americ. med. Assoc. 128, 939, 1945. — *Dies.*, J. Americ. med. Assoc. 136, 965—969, 1948. — *Zwarenstein, s. Shapiro.* — *Zuckerman*, Americ. J. Physiol. 110, 597—601 (1935).