

für Belladonna-Exclud-Zäpfchen sind alle Fälle, in denen ein Abbremsen der Wehen notwendig ist. Irgendeine Schädigung für Mutter oder Kind konnte ich in keinem Falle beobachten; nie eine nachteilige Auswirkung auf die Nachgeburtsperiode.

In dem Bestreben, bei allen Geburten, auch den »Hebammengeburten«, Geburten, deren Leitung von Anfang bis Ende in Händen der Hebamme liegt, den Frauen Erleichterung zu verschaffen, dürften die Belladonna-Exclud-Zäpfchen vorzügliche Dienste leisten. Es bestünde meines Erachtens keine Schwierigkeit, einer zuverlässigen und gewissenhaften Hebamme nach entsprechender Belehrung in dem Sinne, daß die Belladonna-Exclud-Zäpfchen kein wehenherab- sondern ein wehensteigerndes Präparat, und bei 3—5markstückgroßem Muttermund zu verabfolgen seien, das Mittel in die Hand zu geben, damit sie es zum Wohle der ihr anvertrauten Frauen verwende. Beachtet sie nur diese angegebene Vorschrift, so kann sie mit den Belladonna-Exclud-Zäpfchen sicher keinen Schaden anrichten. Bei ärztlich geleiteten Geburten bleibt den Frauen so manche Injektion, die oft unnötig ist und sich nicht immer fördernd für den Geburtsverlauf auswirkt, erspart.

Zum Schlusse sei noch die Frage aufgeworfen, ob den Hebammen nicht auch die Secale-Exclud-Zäpfchen für ihre Praxis anzuvertrauen seien. Ihre ausgezeichnete Wirkung nach vollständiger Entleerung des Uterus zur Anregung der Nachwehen ist ja allgemein bekannt. So manche Atonie mit all ihrer Aufregung und manchmal bedrohlichen Folgen würde der Hebamme und der Entbundenen erspart bleiben. Auf dem Lande ist nicht immer sofort ein Arzt erreichbar, die Hebamme gerät aber bei atonischen Blutungen am ersten außer Fassung und vergißt dann in ihrer Aufregung das hierfür Gelernte. Hat sie aber ein Mittel an der Hand, von dem sie weiß, daß es ihr neben den gelernten Handgriffen ziemlich sicher Atonien beheben hilft, so wird sie doch wesentlich beruhigter ihres verantwortungsvollen Amtes walten. Zu wissen, gegen Eventualitäten gerüstet zu sein, ist ein nicht zu verachtender Faktor in der Arbeit.

Aus der »Casa de Maternidad de Madrid«

Prof. Dr. José Bourkaib und Prof. Dr. José Botella

## Die Vereinfachung der Aschheim-Zondekreaktion durch den Kaninchentest von Friedman

Von Dr. Enrique Parache

Die Hauptschwierigkeit der Methode von Aschheim und Zondek besteht darin, daß zu ihrer Ausführung 5 unreife Mäuse notwendig sind. Aus diesem Grunde versuchten Friedman und Laphan aus Philadelphia diese Reaktion zu vereinfachen, indem sie das Experimenttier wechselten und ein weibliches Kaninchen verwandten. Ihre Begründungen sind die folgenden:

- 1) Der Eierstock des vom Männchen isolierten Kaninchens enthält weder luteinisierte noch hämorrhagische Gelbkörper, da die Ovulation erst nach dem Koitus eintritt.
- 2) Im Urin der schwangeren Frau finden sich Substanzen, die tatsächlich dem Hypophysenvorderlappenhormon gleichwertig sind.
- 3) Das Ovarium des Kaninchens reagiert rasch auf die Einspritzung von Schwangerenharn, indem es Luteinkörper und hämorrhagische Körper produziert.

Der Urin wird intravenös 3mal am Tage eingespritzt und zwar während 48 Stunden  $6 \times$  je 4 ccm, d. h. im ganzen 24 ccm.

Daß das Ovarium des Kaninchens sofort auf die Einspritzung reagiert, war durch die Arbeiten von Jares, Hill und Parkes über den Mechanismus der Ovulation des Kaninchens bekannt und in letzter Zeit durch die Autoren dieser Reaktion geprüft worden.

Nach den 48 Stunden wird das Tier getötet oder operiert. Wenn die Ovarien große Mengen von hämorrhagischen Körpern oder irgendeinen frischen Luteinkörper aufweisen, so ist die Reaktion positiv (Abb. 1, 2 u. 3). Die Reaktion ist negativ, wenn die Ovarien weder Luteinkörper noch hämorrhagische Follikel zeigen, aber wohl mehr oder minder größere Follikel enthalten (Abb. 4).



Abb. 1. Ovarium mit positiver Reaktion

Man verwendet genügend entwickelte Kaninchen, indem man in Betracht zieht, daß die Tragzeit beim Kaninchen 28—30 Tage dauert. Wir wissen, daß das vom Männchen isolierte Weibchen nicht schwanger oder im Brunstzustand ist und daß dadurch die Ovarien nicht diejenige Struktur haben, die die positive Reaktion charakterisiert.

Wenn viele Weibchen zusammen gehalten werden, kann es sein, daß sie sich gegenseitig in einen Brunstzustand versetzen oder in eine Pseudoschwangerschaft, die 20 Tage dauert. Darum ist es vorzuziehen, daß die Tiere in Einzelkammern isoliert werden.

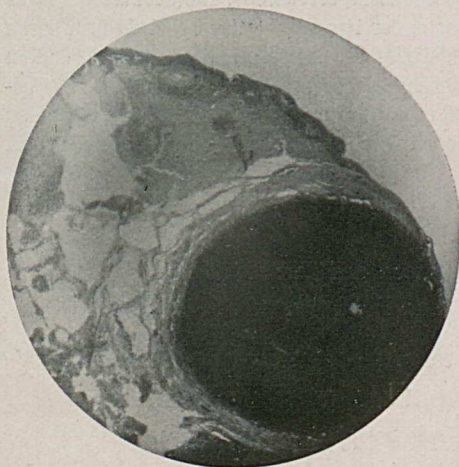


Abb. 2. Hämorrhagischer Follikel

Man kann die auf dem Markt gekauften Kaninchen nach 15tägiger Isolierung gebrauchen, da man schon durch Abtasten fühlen kann, ob sie schwanger sind oder nicht. Die Nichtschwangeren können sofort gebraucht werden.

Wenn ein Tier während dieser Isolierungsperiode abortiert, kann es nach 24 Stunden verwendet werden und ebenfalls im Falle es Junge geworfen hat, da ich beobachten konnte, daß diese Tiere eine intensivere Reaktion aufweisen. Falls man einmal notwendigerweise die Reaktion machen muß und keine Kaninchen zur Hand hat, die genügende Zeit isoliert waren, so kann man Tiere verwenden, die nur 10 Tage isoliert waren. Falls das Weibchen während dieser Zeit einen Koitus gehabt hat, so wird der Luteinkörper ein Alter von 8 oder 10 Tagen haben, den man mit einiger Erfahrung genau von den Lutein- oder hämorrhagischen Körpern unterscheiden kann.

Da es bewiesen ist, daß der Urin am Morgen am hormonhaltigsten ist, soll man den ersten Urin morgens gebrauchen. Gewöhnlich braucht man zu dessen Gewinnung keine aseptischen Maßnahmen. Nur wenn es sich um Frauen mit vielem eitrigem Fluß handelt, ist es angebracht, den Urin mittels Katheter zu holen. Um eventuellen Verwechslungen vorzubeugen, muß der Urin einwandfrei signiert

und sofort bei niedriger Temperatur aufbewahrt werden (im Eisschrank, Frigidaire oder einfach in einem Gefäß mit zerkleinertem Eis). Der Urin wird, so lange die Reaktion dauert, bei niedriger Temperatur aufbewahrt.

Bevor man die Urine dem Kaninchen einspritzt, soll man sie im Wasserbade wärmen, um dem Tier den Schok zu ersparen. Diese Maßnahme muß man mit Vorsicht vornehmen, da eine zu hohe Temperatur die Aktivität der im Urin enthaltenen Hormone zerstört. Nach jeder Einspritzung wird der Urin von neuem im Eisschrank aufbewahrt. Die Einspritzung wird jedesmal 4 ccm betragen, im ganzen 24 ccm wie ich schon angab, indem man die Flüssigkeit in die Marginalvene des Ohres des Tieres einspritzt.

Diese Operation ist leicht zu machen, wenn man eine feine Nadel mit guter Spitze benutzt und natürlich einige Übung besitzt. 48 Stunden nach der ersten Einspritzung wird bei dem Tier die Sektion gemacht, indem man ihm die Ovarien entfernt. Ich operiere jetzt die Kaninchen statt sie zu töten und anästhesiere mit Äther, wozu nur einige Tropfen nötig sind, die man dem Tier auf etwas Watte



Abb. 3. Luteinkörper



Abb. 4. Follikel

vor die Schnauze hält. Die Eierstöcke suche ich, indem ich zwei Schnitte unterhalb der Rippen mache. Diese Schnitte sind vorteilhafter wie die mediale Laparotomie, da sich bei dieser die Tiere auf die Wunde legen.

In den Fällen der zweifellos positiven oder negativen Reaktion belasse ich die Ovarien; im Zweifel führe ich die Ovariectomie aus. Im ersteren Falle dient das Kaninchen nach einiger Zeit wieder dem gleichen Zweck und im zweiten zur Ausführung von Experimenten, wo die Verwendung kastrierter Kaninchen notwendig ist. Die postoperative Mortalität der Kaninchen ist sehr gering, selbst wenn die Operation unter wenig aseptischen Umständen ausgeführt wird. Das Aussehen der Ovarien ist bei den Fällen der positiven Reaktion absolut charakteristisch. Man sieht deutlich die hämorrhagischen Follikel, die manchmal einen großen Teil der Ovarien einnehmen, ebenso die alten Follikel und die atretischen Luteinkörper. Die negativen Resultate erkennt man auf den ersten Blick, da sie mehr oder weniger größere, aber nicht hämorrhagische und niemals follikuläre Struktur aufweisen. Nach Friedman kommen Fälle vor, wo die einige Monate isolierten Kaninchen einige hämorrhagische Degenerationen der Follikel aufweisen. Ich habe diese Phänomene nie beobachten können, vielleicht nur deshalb, weil ich nie ein Kaninchen länger als die nötige Zeit isolierte. Die Autoren weisen darauf hin, daß dies nur in sehr seltenen Fällen zu sehen ist und vor allen Dingen, daß diese kleinen, spritzförmigen und fast mikroskopischen Blutungen nie mit den

großen Blutungen der positiven Reaktion, die in manchen Fällen einen großen Teil des Eierstockes bedecken, verwechselt werden können.

Falls ein Kaninchen infolge der toxischen Wirkung des Urins oder anderer Ursachen stirbt, so wird es seziert. Wenn der Eierstock das Vorhandensein einer positiven Reaktion angibt, so wird das Resultat als solches ausgestellt. Im entgegengesetzten Falle, wenn also die Reaktion negativ ist, so muß dieselbe nochmals ausgeführt werden, indem man den Urin entgiftet. Im allgemeinen sind die Reaktionen, die positiv werden sollen, schon positiv nach der 5. Einspritzung, aber manchmal werden sie erst nach der 6. positiv, fast nie vor der 4., wenn es sich um normale Fälle von Schwangerschaft handelt. Im Gegenteil war die Reaktion schon stark positiv, als wir in einem Falle von Mole das Kaninchen zum dritten Male spritzten und es nach einigen Stunden später starb. Dann machten wir in einem Falle von Chorionepitheliom Einspritzungen mit verdünntem Urin, und erhielten eine positive Reaktion. Ich habe konstatieren können, daß die Reaktion, die bei den gerade niedergekommenen Kaninchen ausgeführt wird, sich bei den positiven Fällen mit außergewöhnlicher Intensität zeigt, da die hämorrhagischen Follikelblutungen fast das ganze Ovarium einnehmen. Die Kaninchen, die abortiert haben, können nach 48 Stunden gebraucht werden und ergeben dieselben Resultate.

Ich habe 180 Reaktionen nach dem Verfahren von Friedman-Laphan ausgeführt:

		Positive	Negative
Schwangerschaften: 120	Von weniger als drei Monaten	83	—
	» mehr » » » »	37	—
Kontrollen:	Cystome	4	— 4
	Myome	4	— 4
	Karzinome	5	— 5
	Pyosalpinx	2	— 2
	Jungfrauen	3	— 3
	Menopause	1	— 1
	Klimakterische	1	— 1
	Männerurin	3	— 2
	Adnexitis	5	— 5
	Amenorrhöische, die nicht schwanger sind	21	— 21
	Ektopische Gravidität	4	3 1
	Chorionepitheliome	1	1 —
	Molen	4	4 —
	Wöchnerinnen	3	2 1
	Im Ganzen		130

Die Reaktion von Friedman-Laphan hat einen großen Wert für den praktischen Arzt und für die kleinen Kliniken, wo die Ausführung der Reaktion von Aschheim-Zondek und Brouha unmöglich ist, da die Verwendung von geschlechtlich unreifen Mäusen oder Ratten, männlichen oder weiblichen, notwendig ist. Um aber stets die 5 Mäuse mit dem nötigen Gewicht und Alter zu haben, sind enorme Mengen von Mäusen nötig, was einem Privatfrauenarzt oder einer kleinen Klinik unmöglich ist. Aber auch in den großen Kliniken stoßen diese Reaktionen von Aschheim-Zondek und Brouha, vor allen Dingen die erstere oft auf die gleiche Schwierigkeit. In dieser Hinsicht hat die Reaktion von Friedman-Laphan

enorme Vorteile vor den anderen, da man in jeder Klinik, so klein sie auch sein möge, ein geschlechtlich reifes Kaninchen isoliert haben kann. Ein anderer Vorteil von großer Wichtigkeit ist die größere Schnelligkeit, da man nach 48 Stunden das Resultat der Reaktion weiß, während man bei den anderen wenigstens 100 Stunden warten muß. Diese Reaktion kann noch mehr verkürzt werden, wenn man größere Harnmengen einspritzt, aber dies bietet eine geringere Sicherheitsgarantie und wird außerdem von den Tieren weniger gut ertragen. Auf jeden Fall kann diese Methode ausprobiert werden, indem man 2 Kaninchen verwendet, von denen 1 nach 20 oder 30 Stunden geopfert wird, nachdem man ihm 20 ccm Harn eingespritzt hat. Im entgegengesetzten Falle wartet man das Resultat der Sektion des anderen Kaninchens ab, die nach der normalen Zeit gemacht wird.

Man kann die Reaktion auch mit einem einzigen Tier machen, indem man die Laparatomie nach 18 oder 20 Stunden macht und wenn die Reaktion negativ ist, weiter einspritzt.

In den 5 Fällen von Blasenmole war die Reaktion stets positiv und die quantitative Reaktion wurde vollkommen bestätigt. Die Reaktion war mit verdünntem 50proz. Harn gemacht, stark positiv und bei einem der Fälle war die Reaktion stark positiv, nachdem das Kaninchen schon nach der 3. Einspritzung starb. Im 4. Fall war die Reaktion negativ, als die Reaktion einige Tage nach der Entfernung der Mole gemacht worden war. Das Gegenteil geschah im 5. Falle, wo die Reaktion 2 Monate nach der Entfernung der Mole ausgeführt wurde und stark positiv war, selbst bei Verwendung von diluiertem Urin. Wir machten die Diagnose auf Chorionepitheliom, die nachher klinisch und anatomisch bestätigt wurde. Immerhin ist die quantitative Reaktion unbestimmter, wie die qualitative und vor allen Dingen wird es notwendig sein, daß bei diesen Diagnosen die Kliniker mit dem Laboratorium zusammenarbeiten.

Ich muß nun auf einen Nachteil, den man vielleicht der Reaktion zuschreiben könnte, hinweisen — die mögliche Mortalität des Kaninchens beim Einspritzen. Der Widerstand der Kaninchen ist tatsächlich viel größer als der der Ratten und Mäuse, aber trotzdem gibt es eine Reihe von Todesfällen im Verlaufe der Reaktion. Diese sind in der Hauptsache durch die Giftigkeit der Urine verursacht, vor allem im Sommer, wenn man sie nicht sofort in den Eisschrank stellt. Das Verfahren der Entgiftung wurde schon angegeben. Aber viel wichtiger ist das Alter des Kaninchens, dessen Sterblichkeit je größer ist, je jünger es ist. Daher muß ich raten, vollkommen ausgewachsene Kaninchen zu verwenden.

Ich will diese Arbeit nicht schließen, ohne Versuche zu erwähnen, die die Reaktion von Brouha mit dem Kaninchen als Testobjekt betreffen. Ich schätze diese Reaktion nicht, da die Veranschaulichung der Reaktion viel größer ist, wenn sie an weiblichen Tieren ausgeführt wird.