

Über den Pregnosticontest, eine immunologische Schwangerschaftsschnellreaktion

Aus dem Pathologischen Institut des Marienkrankenhauses Hamburg
(Chefarzt: Prosektor Dr. Dr. Carl Böhne)

CARL BÖHNE

Der Nachweis der Schwangerschaft im Laboratorium gründet sich auf die Bestimmung eines gonadotropen Hormons, des Choriongonadotropins, das in den Langhansschen Zellen der Chorionzotten der Plazenta gebildet wird. Es ist bei der normalen Schwangerschaft etwa vom 10. Tag nach der Konzeption im Blut und Urin nachweisbar. Außerhalb der Schwangerschaft findet sich ein Gonadotropin bei Chorionepitheliomen beider Geschlechter, bei Blasenmolen, bei Disgerminom, in geringen Mengen auch bei Kastraten, bei Frauen in der Menopause, selten auch bei extragenitalen Karzinomen.

Der Nachweis des Choriongonadotropins in der Schwangerschaft durch biologische Schwangerschaftsreaktionen ist überall gebräuchlich, ob man sich je nach Übung dabei der Aschheim-Zondekschen Reaktion an der infantilen weiblichen Maus, der Friedmanschen Reaktion am weiblichen Kaninchen, des Hyperämietestes am Rattenovar oder des Krötentestes bedient.

In der Praxis wird ganz überwiegend der Krötentest angewandt, der sich wohl am besten für eine schnelle, zuverlässige und technisch einfache Schwangerschaftsdiagnose eignet.

Wir haben uns seit langen Jahren vom Aschheim-Zondek- und Friedmantest ausgehend, dem Krötentest zugewandt. Er bedarf besonderer Vorsichtsmaßnahmen und größerer Erfahrung. Die Versuchstiere sind aus zuverlässigen Großhandlungen zu beziehen. Die Wartung und Fütterung der Tiere muß in guten Händen liegen. Die Empfindlichkeit der Versuchstiere schwankt in den verschiedenen Jahreszeiten. In den Monaten März bis Mai sind sie überempfindlich, und es kommt beim Katheterisieren zu Samenblasenentleerungen vor der Injektion des zu prüfenden Untersuchungsmaterials. In den Monaten Juli bis August sind die Versuchstiere sehr viel weniger empfindlich. Wärme und Dunkelheit erhöhen, Kälte und Beleuchtung vermindern die Reaktionsfähigkeit. Nach diesen Erfahrungen muß sich die Untersuchungsmethodik und die praktische Auswertung der Ergebnisse richten.

Unsere eigene Methodik sei in einigen Worten geschildert:

1. Ansäuern des Morgenurins mit einigen Tropfen Essigsäure. Filtrieren.
2. Ausfällen des Hormoneiweißes durch 90% Äthylalkohol, schütteln (evtl. im Schüttelapparat), hochtourig zentrifugieren.
3. Waschen des Niederschlags mit Äther. Zentrifugieren.
4. Aufnahme des Bodensatzes in 2 ccm Aqua dest.
5. Injektion in den dorsalen Lymphsack.
6. Entnahme des Untersuchungsmaterials aus der Kloake nach 3—4 Stunden. Untersuchung auf Krötenspermien im Phasenkontrastmikroskop.

Wenn Venenblut zur Verfügung steht, geben wir 3—4 ccm Serum ohne jede Vorbehandlung in den dorsalen Lymphsack.

Falsch negative Resultate werden in der Literatur mit 2—5% angegeben. Es liegt entweder an den Versuchstieren, die nicht entsprechend gewartet oder zu häufig zur Schwangerschaftsreaktion benutzt wurden, oder es liegt an dem Untersuchungsmaterial, das zu früh zur Reaktion eingesandt wurde. Der Krötentest eignet sich durchaus für normale Schwangerschaften, erscheint aber für pathologische Schwangerschaften häufig zu wenig empfindlich. Ein großer Teil der Bauchhöhlenschwangerschaften und der absterbenden Schwangerschaften sind nicht zu erfassen. Besonders in der ambulanten Praxis sind zur Beurteilung des Reaktionsergebnisses zuverlässige Angaben über den Zyklus, das Datum der letzten Regel und nähere klinische Angaben nicht entbehrlich. Wiederholungen der Schwangerschaftsreaktion sind zur Auswertung unklarer Fälle häufig nicht zu vermeiden.

Seit einigen Jahren sind **immunologische Schwangerschaftsreaktionen** stark in den Vordergrund des Interesses gerückt. Auch sie beruhen auf dem Nachweis des Choriongonadotropins im Urin. Es bedurfte langjähriger Erprobung serologischer Reaktionen mittels bekannter Agglutinations-, Präzipitations- und Komplementbindungsreaktionen, die sich aber nur in der Hand des Fachserologen bewährt haben. Für die Praxis waren einfachere immunologische Methoden notwendig, deren Reagentien fabrikmäßig in haltbarer Form und entsprechender Einstellung hergestellt und in den Verkehr gebracht werden konnten. Eine dieser immunologischen Nachweismethoden beruht auf einer von Wide und Gemzell (1960) studierten Hämagglutinationshemmungsreaktion. Die Firma Organon-Oss hat auf der Grundlage dieser Reaktion ein praktisches Besteck herausgegeben, das diesen Schwangerschaftstest zu einer sehr einfachen und zuverlässigen Reaktion gestaltet. Wir haben diesen „Pregnosticontest“ an einem größeren Untersuchungsmaterial überprüft.

Das **methodische Prinzip** des Pregnosticontestes läßt sich wie folgt beschreiben: Als Antigen dient ein an formalin- und tanninvorbehandelte Schaferythrozyten absorbiertes Choriongonadotropin, als Antikörper ein Anti-Choriongonadotropin, das durch Immunisierung von Kaninchen leicht und sicher gewonnen werden kann. Wenn das Anti-Choriongonadotropin (Antiserum) durch das Choriongonadotropin im schwangeren Urin gebunden wird, kann es mit den sensibilisierten Schaferythrozyten nicht mehr reagieren. Dadurch wird die Erythrozytenagglutination als Indikator der Antigen-Antikörperreaktion gehemmt. Es bildet sich in der Kuppe des

Reagenzglases ein scharf begrenzter brauner Ring sedimentierter Erythrozyten. Diese Ringbildung bleibt bei positiver Hämagglutination aus, bei der die Erythrozyten in der Schwebel bleiben. In diesem Falle ist im Urin kein Gonadotropin nachweisbar. Die Schwangerschaftsreaktion ist also negativ. Die Firma Organon hat den Pregnosticontest als Hämagglutinationsreaktion quantitativ ausgearbeitet und die Empfindlichkeit auf die Bedürfnisse der Praxis des Schwangerschaftsnachweises eingestellt.

Wir haben uns im wesentlichen an die der Packung beigegebenen Arbeitsvorschriften gehalten. Zum Antiserum in der Ampulle gibt man 0,1 ccm filtrierten Morgenurins. Dazu gibt man 0,4 ccm einer Erythrozytensuspension in Michaelis-puffer, setzt die Ampulle als Reaktionsgefäß in ein passendes Gestell, schüttelt etwa 1 Minute durch und liest nach 1—2 Stunden das Ergebnis ab.

Wir haben den Einfluß der Reaktions-temperatur auf den Reaktionsablauf geprüft. Bei 18°C beginnt die Ringbildung nach etwa 1 Stunde und ist nach 2—3 Stunden abgeschlossen. Bei 37°C beginnt die Ringbildung sich schon nach 30 Minuten abzuzeichnen und ist nach 1½ Stunden beendet. Unspezifische grobe Flockungen treten bei dieser Reaktionstemperatur von 37°C schon nach etwa 2 Stunden auf. Man lernt sie bald von den spezifischen Ringbildungen abgrenzen.

Das Reaktionsgestell muß während des Reaktionsablaufes ruhig stehen bleiben. Wir stellen es auf eine Schaumgummiplatte und lesen — ohne das Gestell zu berühren — bei starker Beleuchtung von oben ab. Dabei lassen sich unspezifische Flockungen und Ausfällungen besonders gut beobachten.

Zur **Reaktion** wird prinzipiell Morgenurin mit einem spezifischen Gewicht von über 1015 verwandt. Bakterielle Infekte stören die Reaktion nicht. Fälle von Graviditätszystopyelitis geben gleichsichere und gleichstarke Reaktionen. Der Urin läßt sich ohne merkliche Abschwächung der Reaktion 14 Tage im Eisschrank aufheben. Die Aufschwemmung sensibilisierter Erythrozyten im Puffer ist nach unseren Erfahrungen bis zu 4 Wochen verwendbar, doch müssen noch weitere Erfahrungen abgewartet werden. Wie bei allen serologischen Untersuchungen läuft eine positive und eine negative Kontrolle mit.

Entscheidende **Störungen** beim Pregnosticontest treten besonders bei Brutschranktemperatur nach 3—4 Stunden auf. Es kommt zu unregelmäßigen groben Flockungen, die die scharfe Begrenzung der spezifischen Ringbildung überdecken. Es empfiehlt sich somit, die Schwangerschaftsreaktion spätestens nach 2 bzw. 3 Stunden abzulesen und nicht über Nacht stehen zu lassen.

Wir haben im Verlauf der Untersuchungsreihe insgesamt 257 Urine nach der **Pregnosticontestmethode im Vergleich mit dem Krötentest** untersucht. Bei 175 Fällen bestand ein Verdacht auf Schwangerschaft, und bei 101 Fällen waren beide Reaktionen einwandfrei positiv. Nur in 10 Fällen war der Pregnosticontest positiv und der Krötentest negativ.

In einem Fall von frischem Abort im 2. Schwangerschaftsmonat war der negative Krötentest ein unklar gebliebener Versager. In 2 Fällen handelte es sich um komplette Frühaborte nach Anamnese und Befund offenbar 3 bzw. 7 Tage vor Materialentnahme für die Schwangerschaftsreaktionen. In 2 Fällen lagen Bauchhöhlenschwangerschaften vor, die operiert und histologisch gesichert wurden. 5 Fälle waren offenbar zu früh eingeschickt worden, ehe die Wartezeit für den Krötentest von 18 Tagen nach überfälliger Regel abgelaufen war. Bei 2 Fällen wurde nach 14 Tagen die Diagnose Schwangerschaft durch den positiven Krötentest gesichert. In 1 dieser Fälle ließ sich anamnestisch zuverlässig eruieren, daß der Pregnosticontest 5 Tage nach Ausbleiben der Regel einwandfrei positiv war. 3 Fälle konnten nicht aufgeklärt werden, da die Frauen nicht zur Nachuntersuchung erschienen.

In 1 Fall absterbender Frucht im 3. Schwangerschaftsmonat war zunächst der Pregnosticontest positiv, der Krötentest negativ. 4 Wochen später waren beide Schwangerschaftsreaktionen negativ.

In der Untersuchungsreihe hatten wir keinen Fall von negativem Pregnosticontest bei positivem Krötentest. In 1 Fall frischer Tubenschwangerschaft wurde der Krötentest 2 Tage, der Pregnosticontest 6 Tage nach Exstirpation der Tube negativ. In 8 Fällen normaler Schwangerschaft und Geburt blieb der Krötentest 2 Tage, der Pregnosticontest 5 oder 6 Tage positiv. In 3 Fällen therapeutischer Hormongaben (Duogynon über 2 Tage) blieb der Krötentest negativ, während der Pregnosticontest am 1. und 2. Tag nach Absetzen der Medikation positiv, vom 3. Tag an negativ ausfiel. In 2 Fällen schwerer stationär behandelter Graviditätstoxikose waren beide Schwangerschaftsreaktionen eindeutig positiv.

Bei 64 Fällen von Schwangerschaftsverdacht fielen beide Schwangerschaftsreaktionen eindeutig negativ aus. Bei Kontrolle der überwiegenden Mehrzahl dieser negativen Fälle hat sich in keinem der Fälle ein Verdacht oder ein Beweis für eine Schwangerschaft ergeben.

In der Versuchsreihe haben wir gleichzeitig 81 Urine aus dem klinischen Labor mit dem Pregnosticontest untersucht, bei denen sicher keine Schwangerschaft vorlag. Von diesen Fällen waren 6 Fälle positiv oder stark verdächtig: 1 Mann von 57 Jahren mit Seminometastasen, 1 Mann von 76 Jahren mit perforierter Appendizitis, 2 Männer von 62 bzw. 63 Jahren mit Schrumpfgallenblase, 1 Frau von 52 Jahren mit Kollumkarzinom nach Totalexstirpation und 1 Fall von Uterus myomatosus mit Hypertension am Tage nach der Exstirpation. Nach Verdünnung des Morgenurins 1 : 1 mit Aqua dest. waren am folgenden Tage alle Pregnosticonteste negativ. Es fiel uns auf, daß bei allen diesen Fällen eine mehr oder weniger ausgeprägte Eiweißausscheidung bestand. Es scheint, daß ein Nierenschaden die Ausscheidung des Hormons erleichtert.

Zusammenfassung

1. Der Pregnosticontest ist eine sehr spezifische und hochempfindliche Reaktion auf Choriongonado-

tropin und damit auf eine lebende Schwangerschaft. Sie wird sehr wahrscheinlich um den 5. Tag nach überfälliger Regel positiv und bleibt bis zum 5.—6. Tage nach Beendigung der Schwangerschaft positiv.

2. Der Pregnosticontest ist wesentlich empfindlicher als der übliche Krötentest auch nach Anreicherung des Morgenurins und erfaßt Frühschwangerschaften, Tubenschwangerschaften und absterbende Schwangerschaften, die vom Krötentest nicht erfaßt werden.

3. In sehr seltenen Fällen kommt es zu positiven Pregnosticontesten bei Nichtgraviden, nach unseren Erfahrungen im wesentlichen bei älteren Patienten beiderlei Geschlechts mit Proteinurie. Befundkon-

trolle nach Verdünnung des Urins ist zu empfehlen. Ganz allgemein gilt auch für den Pregnosticontest wie für die anderen Schwangerschaftsreaktionen, daß er in Übereinstimmung mit anamnestischen und klinischen Angaben einzeln auszuwerten ist. Auch beim Pregnosticontest kann die Wiederholung der Reaktion bei Diskrepanz der klinischen Befunde und Laborbefunde notwendig sein.

4. Der Pregnosticontest ist technisch sehr einfach und ohne Hilfsmittel eines Laboratoriums und ohne Tierstall bequem anzusetzen und auszuwerten. Nach gründlicher Einarbeitung in Methodik und Auswertung kann er die biologischen Schwangerschaftsteste ohne weiteres ersetzen.

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Ein Beitrag zur Behandlung des Ulcus cruris mit Brintobal®*-Paste

Dr. H. ELSCHNER, Gelnhausen

Die Ulcus cruris-Patienten stellen in meiner Fachpraxis mit vorwiegend ländlichem Einzugsgebiet ca. 20% aller Patienten dar. Jeder Kollege, der sich für dieses Krankheitsbild interessiert, kennt die Anhänglichkeit gerade dieser Kranken, die oft weite Wege nicht scheuen, um sich ihren allwöchentlichen Verband in der Praxis anlegen zu lassen. Auch ist kaum ein Patient für die Besserung seiner Beschwerden unter konsequenter Therapie so dankbar, wie gerade der Ulcus cruris-Patient.

Auf die Pathogenese der Erkrankung an dieser Stelle einzugehen erübrigt sich, sie ist hinreichend bekannt und wird in zahlreichen Publikationen und Lehrbüchern erörtert (Greither, Jaeger, Klüken, Martorell, Santler et al., Schmitz u. a.). Die Ursache ist letztlich in gestörten Durchblutungsverhältnissen der unteren Extremität zu suchen, sei es auf dem Boden konstitutioneller Veneninsuffizienz, nach abgelaufenen Phlebitiden (postphlebitische Ulzera) oder auf dem Boden arterieller Veränderungen (Arteriosklerose, Ulkus bei maligner Hypertonie [Martorell]).

Das Unterschenkelgeschwür tritt isoliert kaum auf einer gesunden Haut auf, sondern ist meist von einer Vielfalt ekzematöser, hämorrhagischer und sklerosierender Hautveränderungen begleitet. Meist kann man alle Formen der Pyodermien in der Umgebung der Ulcera beobachten. Am häufigsten findet sich die erythemato-squamöse Form der Dermo-Epidermitis von Gougerot, die von den älteren Autoren als das variköse Ekzem bezeichnet wurde. Hierin einbezogen wurden auch die periulzerös häufig vorkommenden Kapillaritiden. Ursache dieser ekzema-

tösen Veränderungen in der Ulkus-Umgebung sind einmal die gestörten Durchblutungsverhältnisse der Haut, die auch zum Ulkus selbst führten, außerdem die häufig in die Umgebung herablaufenden Sekrete des Ulkus-Grundes, die ja eine Brutstätte für eine bakterielle Mischflora darstellen. Häufig ist aber auch der Grund für die entzündlichen Veränderungen in der Ulkus-Umgebung in einer ungeschickten Behandlung mit ungünstigen Lokaltherapeutika wie Lokalanaesthetika, Penicillin-Salben, Peru-Balsam etc. zu suchen.

Dieses peri-ulzeröse Ekzem neigt mehr als jedes andere Ekzem zur Generalisierung (Haxthausen). Die Beobachtung, daß es plötzlich unter der Behandlung zum Auftreten nummulärer Herde am Körper des Patienten kommt, kann wohl jeder bestätigen, der einmal Unterschenkelgeschwüre bzw. Unterschenkelektzeme behandelt hat. Differentialdiagnostisch muß natürlich eine Sensibilisierung gegen irgend ein angewandtes Lokaltherapeutikum ausgeschlossen werden.

Die Behandlung des Ulcus cruris hat also diesem peri-ulzerösen Ekzem unbedingt Rechnung zu tragen.

Beim Anlegen des Verbandes in der Sprechstunde werden also zwei Medikamente benötigt: eins für das Ulkus selbst und ein zweites für die Ulkus-Umgebung. Ich gehe meistens so vor, daß ich nach Reinigung des Ulkus-Grundes und der Ulkus-Umgebung mit etwas Zellstoff zuerst die umgebende Haut behandle. Das hat vor allem den Zweck, die Ulkus-Umgebung vor dem Medikament zu schützen, das für den Gewebs-Defekt selbst gedacht ist.

* Hersteller: Basoderm GmbH, Biberach/Riss (Württ.)