

Die immunologischen Schwangerschaftsreaktionen

Aus der Univ.-Frauenklinik Homburg-Saar (Direktor: Prof. Dr. H. Limburg)

G. LOSKANT

Gravidität

Die Einführung der immunologischen HCG-Nachweismethoden brachte durch einfache Technik und z. T. schnelle Ablesbarkeit der Reaktion eine Erleichterung der Diagnostik bei erhöhter Treffsicherheit. Die Auffindung des Prinzips erwies sich als echter Fortschritt. In der handelsüblichen Form stellen die immunchemischen Testverfahren eine Vereinfachung dar, zumal die Tierhaltung, wie sie beim Krötentest nach Galli-Mainini oder der Aschheim-Zondek-Reaktion notwendig ist, wegfällt.

Der immunologische Reaktionsablauf ist je nach Test unterschiedlich und basiert auf der Antigen-eigenschaft des choriongonadotropen Prinzips. Im Gegensatz zu den Tierversuchen, bei denen die biologische Aktivität erfaßt wird, ist das immunologische Verfahren an die Existenz einer antigenen Determinantengruppe gebunden. Der immunologische Schwangerschaftstest sagt somit nichts über das Vorhandensein von biologisch aktivem HCG aus (5, 9, 11, 16, 33). Nur so erklärt sich die Tatsache, daß die quantitativ ermittelten Werte bei gleichen HCG-Proben mit den immunologischen Tests höher liegen als im Tiertest.

Der HCG-Nachweis wurde als Komplement-bindungs-(KBR) (8), als Präzipitations- (25) und als Hämagglutinationshemmungsreaktion (38, 34) versucht.

Die in der Praxis heute üblichen Tests, wie Pregnosticon (Organon Oss, Holland) (30, 38), Gravindex (Ortho Pharm. Corp. New Jersey, USA) (18, 19), Prepuerin (Burroughs, Wellcome & Co., London) (11), sind **Hämagglutinationshemmteste** oder Modifikationen. Diese Methode wurde 1960 von Wide und Gemzell (38), sowie Swierczynska und Samochowiec (30) beschrieben und basiert auf Untersuchungen aus dem Jahre 1944 von Salk (28) und 1951 von Boyden (6). Durch Adsorption von Antigen an Erythrozyten wird bei Zusatz von Antikörper im Reagensglas eine gleichförmig — lachsfarbene Veränderung als Ausdruck der Agglutination beobachtet.

Gibt man zuvor zum Antikörper das freie Antigen, so kann man bei nachfolgendem Zusatz der präparierten Erythrozyten ihre Agglutination verhindern; es kommt zur ringförmigen Ablagerung der mit nicht gebundenem Antigen beladenen Erythrozyten am Boden der Glasröhre (: Hämagglutinationshemmung). Damit bietet sich an, auch das choriongonadotrope Prinzip als Protein mit Antigen-eigenschaft, gut sichtbar nachzuweisen. Diese Reaktions-

weise liegt den obengenannten Tests zu Grunde und wurde von uns (31) in den Abb. 1, 2, 3 als Schemata veranschaulicht.

Von den anderen HCG-Nachweismethoden haben wir (23, 31) den nicht mehr im Handel befindlichen Hyland-Test, der auf der Präzipitationsmethode nach Boyd (zit. nach McKean 25) in der Modifikation von Ouchterlony beruht, geprüft; wegen der

mit Schwangerenarn im Harn einer Nichtschwang.

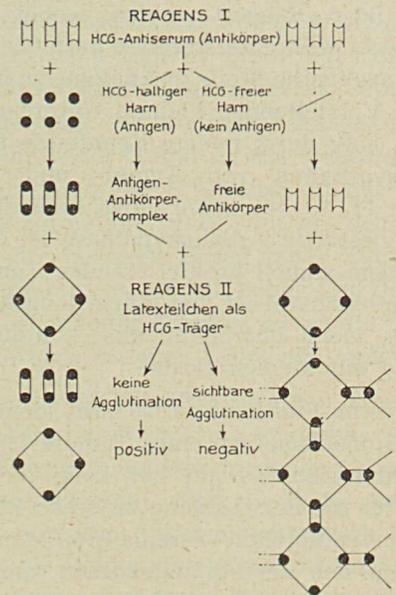


Abb. 1: Reaktionsschema des Gravindex-Tests

mit Schwangerenarn im Harn einer Nichtschwang.

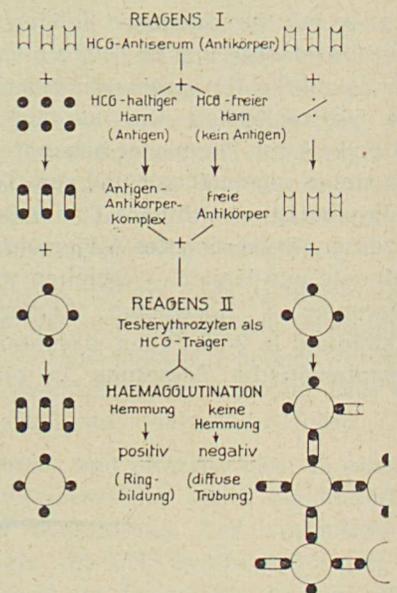


Abb. 2: Reaktionsschema des Pregnosticon-Tests

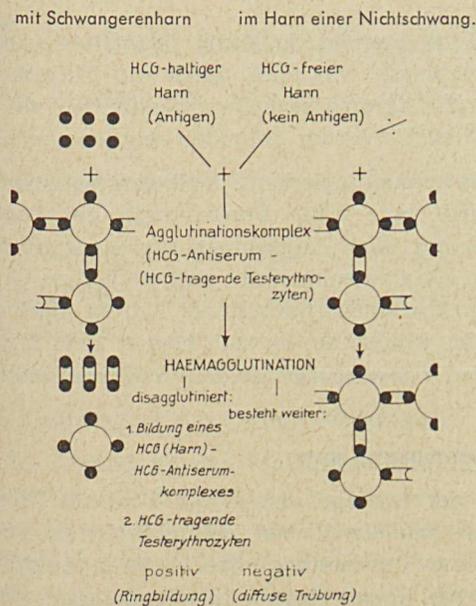


Abb. 3: Reaktionsschema des Prepuerin-Tests

Diese Ergebnisse stimmen weitgehend mit den in der Literatur auffindbaren überein.

Die Tests unterscheiden sich in ihrer Handlichkeit, wie auch in ihrer Empfindlichkeit gegenüber HCG. 1965 wurde die Empfindlichkeit des Gravindex-Tests verringert, wohl um gelegentlich falsch positive Resultate zu vermeiden.

Die Tab. 2 gibt einen Überblick über die wichtigsten Anforderungen an einen Schwangerschaftstest und unsere **Beurteilung**. Alle angeführten immunologischen Testverfahren hatten zur Zeit der Frühschwangerschaft eine ausreichende Sicherheit und zeigen ab 35. Tag post menstruationem eine Gravidität an. Auch bei fortgeschrittener Gravidität im II. und III. Trimenon sind die immunologischen Methoden im Gegensatz zu den biologischen Reaktionen durchwegs empfindlich genug, um die jetzt verminderte HCG-Ausscheidung nachzuweisen. Nach der Entbindung werden die Tests innerhalb von 6 Tagen post partum negativ.

Dennoch müssen falsch positive oder falsch negative Ergebnisse auch bei den immunologischen Verfahren berücksichtigt werden. **Falsch positive Reaktionen** können theoretisch erklärt werden als Kreuzreaktion zwischen Anti-HCG-Serum und hypophysärem Gonadotropin. LH und HCG scheinen eine gleiche antigene Determinatengruppe zu besitzen (12, 13, 29, 32, 35, 36, 39, 40). Die Tatsache, daß die hypophysäre LH-Ausscheidung zur Ovulationszeit und im Klimakterium Werte erreicht, die weit unterhalb der Schwellenwerte der einzelnen Tests liegen, machen, ebenso wie unsere an anderer Stelle publizierten Untersuchungen (23), die Kreuzreaktion mit LH als Ursache der positiven Reaktion nur im Ausnahmefall wahrscheinlich. Daneben sind positive immunchemische Schwangerschaftstests unter Tranquillizermedikation (7, 10, 24) und bei Genital-Tbc (14) bekannt geworden. **Falsch negative Tests** können neben sehr frühen Schwangerschaften bei gestörten Graviditäten mit verminderter HCG-Ausscheidung vorkommen.

geringeren Treffsicherheit, wie auch der Umständlichkeit des Verfahrens, hat sich der Test gegenüber den in den folgenden Jahren aufkommenden Konkurrenzpräparaten nicht behaupten können.

Die **Treffsicherheit** der heute üblichen immunologischen Tests liegt über 95%. Wir konnten (23) unter Vernachlässigung aller Empfehlungen zur Erhöhung der Treffsicherheit (: ausschließliche Verwendung von Morgenurin mit erhöhter HCG-Konzentration (26, 37), Berücksichtigung des spezifischen Gewichtes oder des pH-Wertes der Harnprobe), also unter den Bedingungen der Praxis, die aus Tab. 1 ersichtlichen Werte ermitteln.

Tab. 1: Treffsicherheit der gebräuchlichsten immunologischen Testverfahren zur Bestimmung einer Schwangerschaft im Vergleich zum Krötentest nach Galli-Mainini

Pregnosticon-Test	96,9%
Gravindex-Test	95,0%
Prepuerin-Test	96,4%
Kröten-Test	92,8%

Tab. 2: Die Beurteilung eingeführter Nachweismethoden einer Schwangerschaft nach praktischen Kriterien

	Pregnosticon-Test	Gravindex-Test	Prepuerin-Test	Kröten-Test
effektive Arbeitszeit	5 Min.	2,5 Min.	20—25 Min.	5 Min.
zusätzliche Reaktionszeit	2 Std.	—	5—6 Std.	2—4—24 Std.
Ablesbarkeit	+++	+	+++	+++
Empfindlichkeit	+++	++	+++	+
Handlichkeit	+++	+++	+	++
Zuverlässigkeit	+++	++	+++	++
Kosten pro Test*	DM 5,50	DM 5,—	DM 8,67	ca. DM 1,50

* Laut Rote Liste 1965

Besondere Beachtung wurde den immunchemischen HCG-Nachweismethoden im Zusammenhang mit pathologischen Graviditäten entgegengebracht. Voraussetzung einer diagnostischen Aussagemöglichkeit ist, daß die Schwangerschaftsstörung mit einer verminderten oder erhöhten Produktion von choriongonadotropem Hormon einhergeht. Die mengenmäßige Erfassung der Hormonausscheidung ist durch das Anlegen einer Harnverdünnungsreihe möglich, wobei, zum Ausdruck in Internationalen Einheiten, der dem entsprechenden immunchemischen Testverfahren typische Schwellenwert zu Grunde gelegt wird. Unter Bezugnahme auf ein HCG-Handelspräparat konnten wir (23) in weitgehender Übereinstimmung mit der Literatur (1, 2, 3, 4, 11, 15, 20, 21, 27) für die genannten Tests die aus Tab. 3 ersichtlichen Schwellenwerte ermitteln. Die Schwellenwerte beziehen sich auf die Lösung des HCG-Präparates in 0,9%iger Kochsalzlösung.

Tab. 3: Schwellenwerte der immunologischen Schwangerschaftstests

Pregnosticon-Test	1500—1750 IE HCG/L
Gravindex-Test	3000—3500 IE HCG/L
Prepuerin-Test	1000—1250 IE HCG/L

Bei einem großen Teil von **drohenden Fehlgeburten** kann man eine deutliche Verringerung der HCG-Produktion feststellen. Leider ist der prognostische Aussagewert der Reaktion nicht immer zutreffend.

So konnten wir bei völlig „normalen“ HCG-Werten komplette Abortvorgänge beobachten und bei negativem Gravindex und einem in der Verdünnung 1:2 positivem Pregnosticon den Erhalt einer Schwangerschaft erleben.

Während wir im ersten Trimenon der ungestörten Schwangerschaft etwa 200 000 IE/L HCG als Harnausscheidung feststellten, legen höhere Werte den Verdacht einer Blasenmole oder eines Chorionepithelioms nahe. Als verdächtige Werte konnten wir bei histologisch bestätigten Befunden eine Titerhöhe ab 1 Mill. IE/L HCG festlegen.

Besonders aufschlußreich und geeignet für die Beurteilung der Therapie ist die HCG-Titerbewegung im Verlauf einer Behandlung der Blasenmole und des Chorionepithelioms (22). Doch muß einschränkend gesagt werden, daß in seltenen Fällen von besonders bösartig verlaufenden entdifferenzierten Chorionepitheliomen die Schwangerschaftstests negativ sein können (17).

Bei einem entsprechenden klinischen Bild und suspektem Adnexbefund kann ein schwach positiver immunologischer Test die Verdachtsdiagnose einer **Extrauterin gravidität** stützen. Der Wert der Aus-

sage wird aber durch häufig registrierte negative Testergebnisse wie auch durch die Tatsache, daß selten (21) ektopische Schwangerschaften mit „normalen“ HCG-Werten gefunden werden, gemindert.

Die immunologischen Schwangerschaftstests stellen somit eine echte Bereicherung der Labordiagnostik dar. Ihre Anwendung und Beurteilung bedarf im Zusammenhang mit pathologischen Graviditäten kritischer Zurückhaltung. Nur in Verbindung mit dem klinischen Befund kommt dem Test bei gestörter Schwangerschaft eine helfende Bedeutung zu.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird ein Überblick über die handelsüblichen immunologischen Testverfahren zur Bestimmung einer Schwangerschaft gegeben. Auf Grund eigener Untersuchungen wird die Treffsicherheit der einzelnen Reaktionen angegeben und zu ihrer Brauchbarkeit in der Praxis Stellung genommen. Die falsch positiven oder negativen Ergebnisse werden diskutiert. Auf die Verwendungsmöglichkeit der HCG-Nachweismethoden bei gestörter Gravidität wird an Hand eigener Erfahrungen eingegangen.

Literatur

- (1) Baumgarten, K.: *Prakt. Arzt* 18: 789 (1964).
- (2) Baumgarten, K.: *Wien. med. Wschr.* 114: 660 (1964).
- (3) Baumgarten, K., H. Holzner und A. Kratochwil: *Wien. klin. Wschr.* 76: 680 (1965).
- (4) Bettendorf, G.: *Dtsch. med. Wschr.* 90: 661 (1965).
- (5) Borth, R., M. Ferin und A. Menzi: *Acta endocrin. (Kbh.)* 50: 335 (1965).
- (6) Boyden, S. V.: *J. exp. Med.* 93: 107 (1951).
- (7) Brillhart, J. R.: *Obstet. Gynec. N. Y.* 14: 58 (1959).
- (8) Brody, S., and G. Carlstrom: *Lancet* II: 99 (1960).
- (9) Connon, A. F.: *J. Endocrin.* 30: 79 (1964).
- (10) Foxworthy, D. L., and R. M. Lehman: *Obstet. Gynec. N. Y.* 10: 385 (1957).
- (11) Fulthorpe, A. J., J. A. C. Park, J. C. Tovey and J. C. Mondkton: *Brit. med. J.* 1: 1049 (1963).
- (12) Goss, D. A., and J. Lewis, jr.: *Endocrinology* 74: 83 (1964).
- (13) Goss, D. A., and M. L. Taymor: *Endocrinology* 71: 321 (1962).
- (14) Hohlweg, W.: Referat auf der 10. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 10. und 11. Juni 1966, Velden/Wörthersee.
- (15) Hepp, H.: *Med. Welt* 1965: 2810.
- (16) Hobson, B., and L. Wide: *Acta endocrin. (Kbh.)* 46: 632 (1964).
- (17) Jung, H.: Diskussionsbemerkung 10. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 10. und 11. Juni 1966, Velden/Wörthersee.
- (18) Keele, D. K., and J. Webster: *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* 106: 106 (1961).
- (19) Keele, D. K., E. J. Rempl, J. Bean and J. Webster: *J. clin. Endocrin.* 22: 287 (1962).
- (20) Lemke, J., and Ch. Lauritzen: *Zbl. Gynäk.* 85: 1081 (1963).
- (21) Loewit, K., und V. Philadelph: *Wien. med. Wschr.* 115: 107 (1965).
- (22) Loskant, G.: Vortrag, 134. Tagung der Mittelrheinischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie, 6. bis 8. Mai 1966, Kassel.
- (23) Loskant, G.: *Z. Geburtsh. und Gynäk.* 166: 185 (1967).
- (24) Marks, V., and P. Shackcloth: *Brit. med. J.* II: 52 (1963).
- (25) McKean, C. M.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 80: 596 (1960).
- (26) Mishell, D. R. jr., L. Wide and C. A. Gemzell: *J. clin. Endocrin.* 23: 125 (1963).
- (27) Rimbach, E., and Z. Dacic: *Med. Klin.* 60: 525 (1965).
- (28) Salk, J. E.: *J. Immunol.* 49: 87 (1944).
- (29) Shahani, S. K., and S. S. Rao: *Acta endocrin. (Kbh.)* 46: 317 (1964).
- (30) Swierczynska, Z., and E. Samochowiec: *Path. Microbiol.* 24: 67 (1961).
- (31) Taeger, B.: Untersuchungen zu neueren, immunologischen Schwangerschaftsnachweismethoden. *Med. Diss. Homburg-Saar* 1966.
- (32) Taymor, M. L., D. A. Goss and L. Buytendorp: *Fertil. Steril.* 14: 603 (1963).
- (33) Toaff, R., D. Ayalon, B. Lunenfeld and A. Eskhol: *J. Obstet. Gynaec. brit. Emp.* 72: 236 (1965).
- (34) Warrack, A. J. N.: *Practitioner* 194: 731 (1965).
- (35) Weiser, P.: *Klin. Wschr.* 42: 292 (1964).
- (36) Weiser, P.: *Klin. Wschr.* 43: 402 (1965).
- (37) Wide, L.: *Acta endocrin. (Kbh.) Suppl.* 41: 70, 1 (1962).
- (38) Wide, L., and C. A. Gemzell: *Acta endocrin. (Kbh.)* 35: 261 (1960).
- (39) Wide, L., and C. A. Gemzell: *Acta endocrin. (Kbh.)* 39: 539 (1962).
- (40) Wide, L., P. Roos and C. A. Gemzell: *Acta endocrin. (Kbh.)* 37: 445 (1961).

(Anschrift des Verf.: Oberarzt Dr. G. Loskant, 665 Homburg-Saar, Universitäts-Frauenklinik.)

s. auch:

- 1) Brazel, E.: Ein neuer Schwangerschafts-3-Minuten-Test (Objektträgermethode): *Med. Welt* 1964, S. 1515—1516, Heft 28
- 2) Hepp, H.: Klinische Erfahrungen mit immunologischen Schwangerschaftstesten: *Med. Welt* 1965, S. 2810—2817, Heft 50