

Waldi, D., und F. Munter, *Klin. Wschr.* **40** (1962) 827. — Werle, E., und K. Semm, *Arch. Gynäk.* **187** (1955) 106. — Wilken, H., *Dt. Gesd.wes.* **19** (1964) 1272. — Zondek, B., *Zbl. Gynäk.* **46** (1922) 851. — Zondek, B., und S. Aschheim, *Arch. Gynäk.* **130** (1927) 1. — Zondek, B., F. Sulman und R. Black, *J. Amer. Med. Ass.* **128** (1945) 939.

Anschr. d. Verf.: Dipl.-Chemiker Wolfgang Preibsch und OA Dr. Fritz Wagner, Akademie-Frauenklinik Erfurt, Walkmühlstraße 7

Aus der Frauenklinik Karl-Marx-Stadt
(Ärztlicher Direktor: OMR Chefarzt Dr. Irmscher)

Erfahrungen mit dem neuen immunologischen Schwangerschaftstest „Gravimun“ SSW®

Von A. Irmscher, K.-H. Seidel und G. Wehnl

Die Voraussetzung für eine intensive Schwangerenberatung ist die Früherkennung einer Gravidität. Bis vor einigen Jahren waren zur Frühdiagnose praktisch nur biologische Schwangerschaftsreaktionen bekannt, deren Prinzip darauf beruht, daß durch Applikation gonadotropinhaltiger Körperausscheidungen ganz bestimmte Phänomene am Tier hervorgerufen werden. Diese Methoden haben sich zweifellos in der Praxis bewährt. Die Sicherheit der Ergebnisse hängt jedoch von der Funktionstüchtigkeit der Testtiere ab, die leider periodischen Schwankungen unterworfen ist. Daher gingen die Forschungen auch immer wieder dahin, in-vitro-Teste zu entwickeln, welche die Treffsicherheit der biologischen Schwangerschaftsreaktion erreichen und möglichst übersteigen. Sie sollen auch labortechnisch einfacher und schneller anzufertigen sein und eine größere Reproduzierbarkeit aufzuweisen haben.

1965 kam ein neuer immunologischer Schwangerschaftstest „Gravimun“, Hersteller: Sächsisches Serumwerk KG, Dresden, auf den Markt. Er beruht auf dem Prinzip der Antigen-Antikörperreaktion, einer Hämagglutinationshemmung auf das Antigen Humanchorion-Gonadotropin (HCG).

Hammelerythrozyten werden mit menschlichem HCG vorbehandelt und fungieren als Antigenträger. Ebenfalls mit menschlichem HCG werden Kaninchen durch mehrere Injektionen immunisiert und bilden im Serum Antikörper aus. Die sensibilisierten Hammelerythrozyten gehen mit den im Kaninchenserum enthaltenen Antikörpern beim Zusammenkommen eine Antigen-Antikörper-Reaktion ein. Wird diesem Gemisch jedoch mehr Antigen zugesetzt, z. B. das im Urin von Schwangeren enthaltene HCG, so wird diese Hämagglutination gehemmt. Die Methodik wurde zu einer kaum mehr zu überbietenden Einfachheit entwickelt:

In einer Ampulle befindet sich ein Lyophilisat Antiserum (Antikörper gegen HCG) und Antigen (HCG). Dazu werden 0,4 ml Lösungsmittel gegeben und die Ampulle bis zur Lösung des gesamten Inhalts leicht bewegt. Mit einer ungebrauchten Kapillare gibt man 2 Tropfen des zu untersuchenden und vorher filtrierten Urins (es kann normaler Tagesurin verwandt werden) in die Ampulle. Danach wird diese an einen erschütterungsfreien Platz gestellt und in der Folgezeit nicht mehr berührt. Bereits nach 3 Stunden kann das Ergebnis abgelesen werden und bleibt nach unseren Erfahrungen mindestens 18 Stunden ablesbar. Bildet sich am Boden der Ampulle eine diffuse „Matte“, die bisweilen von einem unregelmäßigen Ring begrenzt sein kann, so ist der Test negativ, d. h., im Urin war kein Antigen (HCG) enthalten, das die Antigen-Antikörper-Reaktion hätte hemmen können. Bildet sich jedoch am Boden ein abgegrenzter „Knopf“ oder enger Ring im Zentrum des Gefäßes, so ist der Test positiv. Das bedeutet, der Urin enthielt HCG und hemmte die Antigen-Antikörper-Reaktion, und die nicht gebundenen Erythrozyten sanken ab. Die Nachweisgrenze liegt nach Angaben des Herstellers bei 2500 IE pro Liter.

Wir können heute über 360 Patientinnen berichten, bei denen wir zur Klärung der Diagnose den Gravimun-Test anwandten. Wir haben diese 360 Fälle in 2 Serien mit unterschiedlicher Fragestellung durchgeführt.

Der ersten Serie mit 230 Fällen lag die folgende Problemstellung zugrunde:

1. Erste Erfahrungen mit dem damals soeben erst in Versuchspackungen erschienenen „Gravimun“-Test.
2. Vergleiche mit den biologischen Tests, vor allem mit dem Kröten-Test.
3. Gewinnung von Erfahrungen über die Empfindlichkeit des Testes.
4. Sicherheit des Testes.

Die 230 Patientinnen der ersten Serie verteilen sich auf folgende Diagnosen:

Keine Gravidität: Insgesamt 68 Fälle	
Intakte Graviditäten:	
mens. I	33 Fälle
mens. II	43 Fälle
mens. III	31 Fälle
mens. IV	29 Fälle
mens. V	3 Fälle
mens. VI	1 Fall
<hr/>	
Insgesamt	140 Fälle
Abortus:	
Abortus imminens mens. I	1 Fall
Abortus imminens mens. II	5 Fälle
Abortus imminens mens. III	5 Fälle
Abortus imminens mit nicht genau feststellbarem Alter der Frucht	5 Fälle
Missed abortion	3 Fälle
Abortus incompletus mens. II	1 Fall
Abortus incompletus mens. III	2 Fälle
<hr/>	
Insgesamt	22 Fälle

Wir verglichen in den meisten Fällen den Gravimun-Test mit dem bei uns bisher üblichen Frosch-Test. Der Frosch-Test wird mit *Rana-esculenta*-Tieren mit Serum ausgeführt, da wir mit Urin zuviel Ausfall an Tieren durch Noxen hatten. Damit wurde also Serumgonadotropin bestimmt. Im Gegensatz hierzu verwandten wir beim Gravimun-Test normalen Tagesurin (keinen Morgenurin, hiermit könnte sogar die Empfindlichkeit noch gesteigert werden). Beim Vergleich der Ergebnisse mit dem Frosch-Test ergab sich in 35 Fällen keine Übereinstimmung. In diesen 35 Fällen fiel der Gravimun-Test positiv aus, während der Frosch-Test ein negatives Bild hatte.

Diese Fälle verteilen sich auf folgende Diagnosen:

Gravidität mens. I	22 Fälle
Gravidität mens. II	4 Fälle
Gravidität mens. III	1 Fall
Gravidität mens. IV	1 Fall
Abortus imminens	4 Fälle
Abortus incompletus	3 Fälle

Die Nachforschungen ergaben, daß in allen diesen Fällen der Gravimun-Test die richtige Aussage traf. Wir stützten die Befunde durch die Bestimmung der Gesamtöstrogene bei intakten Graviditäten, bei Abortus durch histologische Unter-

suchungen des Abrasionsmaterials sowie auch klinisch durch weitere Entwicklung der Graviditäten, durch Geburt oder Abortus.

Es fällt auf, daß bei Fällen von „missed abortion“ der Frosch-Test fast immer negativ ausfällt, während der Gravimun-Test teils positiv, teils negativ erscheint. Dies erklärt sich daraus, daß der Gravimun-Test empfindlicher ist als der Frosch-Test. Von dem bereits vor dem eingetretenen Fruchttod gebildeten HCG sind noch Reste vorhanden, die mit dem Urin ausgeschieden werden und die die positive Reaktion des empfindlichen Gravimun-Testes bedingen. Diese höhere Empfindlichkeit wird durch folgende Versuche deutlich:

	Gravimun	Frosch
Abortus imminens mens. II		
2 Tage vor Abrasio	+	—
unmittelbar vor Abrasio	+	—
1 Tag nach Abrasio	+	—
2 Tage nach Abrasio	+	—
3 Tage nach Abrasio	+	—
4 Tage nach Abrasio	—	—
Abortus imminens mens. II		
2 Tage vor Abrasio	+	—
2 Tage nach Abrasio	+	—

Die zweite Serie von 130 Gravimun-Testen führten wir von Januar bis April 1966 in unserer Klinik durch. Die Ergebnisse der Teste wurden durch den stationären oder ambulanten Verlauf kontrolliert.

Dieser zweiten Serie lag eine verschärfte Fragestellung zugrunde. Es wurden nur Schwangerschaften getestet, die durch Testbefund schwer oder nicht zu klären waren.

Vor allem aber interessierten uns jetzt die differentialdiagnostisch wichtigen Fälle: Abortus, Adnexitis, Regelstörungen im Präklimakterium und extrauterine Graviditäten. Von 42 Gravimun-Testen bei Schwangerschaften fielen 40 richtig positiv aus, 2 zeigten negative Ergebnisse. Bei beiden Patientinnen war die Menstruation erst 2 Tage überfällig.

22 Gravimun-Teste wurden bei Abortus angesetzt, wobei es sich sowohl um imminente, inzipiente als auch inkomplette Abortus handelte. Davon waren 18 richtig positiv, während 4 negativ ausfielen.

Bei der durch klinische Methoden bestätigten Diagnose „Adnexitis“ setzten wir 16 Teste an. 11 fielen richtig negativ, 5 dagegen positiv aus. 48 Gravimun-Teste wurden bei Regelstörungen im Präklimakterium durchgeführt. Davon fanden wir 33 richtig negative und 15 positive Fälle. Die erhöhte hypophysäre HCG-Ausschüttung im Präklimakterium ist bekannt. Es empfiehlt sich in diesen Fällen, den Urin 1 : 1 zu verdünnen.

Während der Untersuchungsperiode setzten wir den Gravimun-Test einmal bei einer Extrauterinravidität und einmal bei einem „missed abortion“ an. Beide waren negativ. Bei der Extrauterinravidität ist nach unseren Erfahrungen die kombinierte Anwendung des immunologischen Tests mit der Abderhaldenschen Reaktion noch immer die beste Methode (Seidel und Krabisch).

Der Gravimun-Test zeigte bei unseren 360 Untersuchungen nur 6 falsch-negative Ergebnisse, dagegen sahen wir 15 falsch-positive Werte bei Periodenstörungen im Klimakterium und 5 positive bei Adnexitiden: insgesamt also 3,5% falsche und 96,5% richtige Ergebnisse. Den ersten positiven Test fanden wir bei einer intakten Gravidität am 32. Zyklustag.

Wir haben die Beurteilung „falsch“ und „richtig“ in unserer Betrachtung von der Frage „Gravidität — ja oder nein“ aus gestellt. Man muß sich jedoch bei der

Beurteilung jedes Testes überlegen, was er anzeigt. Die immunologischen Schwangerschaftsteste reagieren auf eine erhöhte HCG-Ausscheidung. Somit sind die „falsch“ positiven Ergebnisse in jedem Falle ohne weiteres zu erklären. Es wurde nicht verheimlicht, daß die hohe Empfindlichkeit auch zu diagnostischen Schwierigkeiten führen kann.

Wir versuchen zur Zeit in besonderen Fällen durch Verdünnungen ein Mittel zu finden, um die Schwierigkeiten zu umgehen.

Neben der hohen Empfindlichkeit ist der Gravimun-Test jedoch auch technisch äußerst einfach in der Handhabung und an kein Labor gebunden. So kann dieser auch in der Sprechstunde der Schwangerenberatung oder des Frauenarztes angesetzt werden. Darüber hinaus stellen die schnelle Ablesbarkeit und die Konstanz der Ergebnisse über einen langen Zeitraum weitere Vorteile dar.

Wir können zusammenfassend feststellen:

1. Gravimun ist empfindlicher als der Frosch- oder der Kröten-Test. Das hat zur Folge, daß z. B. bei Abortus der Schwangerschaftstest länger positiv bleibt (Gravimun) als der Frosch-Test. Andererseits ist eine Früherkennung einer Gravidität mit Gravimun eher möglich als mit dem Frosch-Test (s. a. Punkt 4). Infolge seiner hohen Empfindlichkeit wird der Gravimun-Test bei erhöhten HCG-Ausscheidungen außerhalb der Gravidität, z. B. im Präklimakterium, positiv. In solchen Fällen muß der Urin verdünnt werden.
2. Der Gravimun-Test ist ausgezeichnet reproduzierbar. Wir haben bei allen bis jetzt erhaltenen Fabrikationschargen noch keinen Fall gefunden, bei dem Parallel-Versuche ungleich ausfielen, so daß in den meisten Fällen keine Parallel-Tests mehr angesetzt werden müssen.
3. Die Grenze positiv/negativ ist sehr scharf. Nur selten fanden wir einen Grenzfall zwischen positivem und negativem Bild. Daß es sich hierbei um echte Übergangsstadien bei ganz junger Gravidität handelte, beweist die Tatsache, daß die Wiederholungen positiv ausfielen und später Graviditäten auch anderweitig zu diagnostizieren waren.
4. In zahlreichen Fällen wurde der Frosch-Test mit dem Gravimun-Test verglichen. Wir fanden überwiegend Übereinstimmung. In Fällen mit abweichendem Ergebnis erwiesen sich später meist die Gravimun-Teste als die richtigen. Es handelt sich dabei sowohl um sehr frühe als auch um sehr späte Graviditäten. In diesen Fällen war der Frosch-Test negativ, Gravimun positiv. Bereits bei Gravidität mens. I erhielten wir positive Ergebnisse (von dem 32. Zyklustag an). Positive Gravimun-Teste ohne Gravidität zeigen erhöhte HCG-Ausschüttung an.
5. Der Gravimun-Test ist bei größter Einfachheit und Bequemlichkeit in der Handhabung von größerer Treffsicherheit als der Frosch-Test. Die Packungen sind äußerst praktisch ausgeführt, so daß der Test in jeder Sprechstunde ohne Laborkräfte ausgeführt werden kann.

Zusammenfassung

Das Wirkungsprinzip und die Methodik eines neuen immunologischen Schwangerschaftstestes „Gravimun“ wird besprochen.

Danach wird über zwei Untersuchungsreihen von insgesamt 360 Patientinnen berichtet. Der Test zeigte eine hohe Treffsicherheit von 96,5%.

Schrifttum

Seidel, K.-H., und H. Krabisch, Dt. Gesd.wes. **19** (1964) 1535.

Anschr. d. Verf.: OMR, Chefarzt Dr. med. A. Irmscher, Dr. med. Gabriele Wehnl, Dipl.-Chemiker K.-H. Seidel, Frauenklinik, 90 Karl-Marx-Stadt 9, Flemingstraße 4