

Aus dem Entbindungsheim der Stadt Wien (Brigittaspital)
Vorstand: Primararzt Dr. H. Högler

Erfahrungen mit der chemischen Schwangerschaftsdiagnose nach Kapeller-Adler (Histidinnachweis im Harn)

Von Dr. Kurt Stern

Die große Verantwortung, die auf dem Arzt bei jeder Stellung einer Schwangerschaftsdiagnose ruht, hat schon seit langem zu zahlreichen Bemühungen Anlaß gegeben, die subjektive klinische Untersuchung durch objektive Laboratoriumsmethoden zu ergänzen und zu unterstützen. Keiner der hier eingeschlagenen Wege, die dieses Ziel mittels chemischer, immunbiologischer oder auf dem Gebiet der Stoffwechseluntersuchungen gelegener Verfahren zu erreichen suchten, erwies sich jedoch für die Praxis als gangbar. Erst die grundlegenden und umfassenden Studien Aschheim's und Zondek's über die Endokrinologie der weiblichen Geschlechtsfunktion deckten für die Gestationsperiode charakteristische hormonale Verhältnisse auf, die ihre praktische Verwertung in der nach diesen Autoren genannten Schwangerschaftsreaktion fanden. Durch die Autoren selbst, sowie in zahlreichen Nachprüfungen, wurde eine so hohe Zuverlässigkeit der Reaktion demonstriert, daß sie sich in kürzester Zeit einen gesicherten Platz und weiteste Verbreitung im klinischen Laboratorium erobern konnte.

Es ist unter diesen Umständen leicht begreiflich, daß daher an jede neue laboratoriumsmäßige Schwangerschaftsreaktion besonders hohe Ansprüche bezüglich ihrer Leistungsfähigkeit gestellt werden. Nun hat vor etwa 2 Jahren Kapeller-Adler (1) auf eine ältere Angabe eines amerikanischen Autors (2) über eine erhöhte Histidinausscheidung im Urin Schwangerer zurückgegriffen. Nachdem sie zunächst mittels einer von ihr ausgearbeiteten Methode der quantitativen Histidin (H.)-Bestimmung die Gesetzmäßigkeit einer außerordentlich hohen H.-Exkretion während der Gravidität und im Gegensatz hierzu deren völliges Fehlen bei nichtschwangeren Personen festlegen konnte, gelang es ihr im weiteren Verlauf ihrer Arbeiten, den H.-Reichtum des Harnes auch durch eine qualitative Reaktion sinnfällig zu machen und solcherart eine an klinischem Material leicht anwendbare und überprüfbare chemische Schwangerschaftsdiagnose zu schaffen. Die Ergebnisse der bis zu diesem Zeitpunkte mitgeteilten Arbeiten, die die genannte Reaktion zur Anwendung brachten, sind nun keineswegs einheitlich: neben äußerst günstigen Angaben (Alders (3), Weiss (4), Chometh (5)) mit Fehlersätzen von 2—8% finden sich auch solche (Ohligmacher (6), Louros (7), Brandsch (8), Hecksteden (9)), die infolge des hohen Prozentsatzes (15—30%) der erhobenen Fehldiagnosen die Möglichkeit der praktischen Verwertung der Reaktion in Zweifel ziehen. Dieser Umstand, sowie die Tatsache, daß im Laufe der vorliegenden Untersuchung eine bisher unbekannte Fehlerquelle aufgedeckt werden konnte, mögen diese Mitteilung trotz des relativ geringen untersuchten Materials — im ganzen 174 Fälle — rechtfertigen.

Da wir uns genau an die im Original angegebenen Vorschriften hielten, erübrigt sich eine detaillierte Darstellung der Methode. Im Prinzip beruht sie auf einer Bromierung des allfällig vorhandenen H., das nach Alkalisierung erhitzt,

einen rotviolettten Farbton liefert. So einfach im wesentlichen das Verfahren auch ist, so bedarf es zu seiner erfolgreichen Anwendung doch einer gewissen Übung bezüglich zweier Punkte. Der erste ist der ausreichende, aber nicht übermäßige Zusatz des Bromierungsreagens, der zweite die Beurteilung und Unterscheidung des rotviolettten Farbtones der positiven Reaktion von den gelbbraunen Farbnuancen, die oft bei negativen Harnen auftreten. Beide Schwierigkeiten werden leicht überwunden, wenn man die Reaktion mit einer größeren Anzahl von Harnen Hochschwangerer oder beliebigen Harnen, denen H. zugesetzt wurde, einübt. Auf diese Weise erlernt man es bald, den erforderlichen Bromzusatz auch unabhängig vom Austüpfeln auf Jodkali-Stärkekleisterpapier am charakteristischen Farbenschlag des Harnes von Rot nach Gelb zu erkennen; ebenso bereitet die Beurteilung der positiven Farbreaktion bei diesen hohen H.-Konzentrationen auch dem Anfänger keine Schwierigkeit, wodurch er bald die Sicherheit der Diskrimination auch bei niedrigeren H.-Konzentrationen erwirbt. Wir möchten noch betonen, daß wir — wie auch schon von Chometh (5) vorgeschlagen — die Farbenbeurteilung schon während der ersten Minuten des Kochens der Probe vornehmen, da zu dieser Zeit besonders bei schwach positiven Fällen der rotviolette Farbton am deutlichsten hervortritt.

Das von uns untersuchte Material läßt sich in drei Gruppen einteilen: 1) Harnschwangerer Frauen vom 4.—8. Lunarmonat, 2) Harn Frühgravider (4.—12. Woche), 3) Harn nichtschwangerer Kontrollpersonen, zumeist von gynäkologischen Fällen stammend.

1) Harn von Graviditäten des 4.—8. Lunarmonates. In dieser Gruppe gelangten 100 Fälle zur Untersuchung. Es sei hervorgehoben, daß im Gegensatz zur Originalvorschrift hier zum größten Teil nicht 24-Stundenharn, sondern teils Morgenharn, teils auch ad hoc produzierte Urinportionen verwendet wurden. Bei letzteren wurde jedoch darauf gesehen, daß sie nicht zu diluiert waren, wofür Farbe und spezifisches Gewicht als Kriterium herangezogen werden können. Von den 100 Fällen dieser Gruppe konnte in 88 ein positives Resultat erzielt werden. Diese verhältnismäßig hohe Zahl der Fehldiagnosen ließ sich nun zum Teil auf eine ganz bestimmte Fehlerquelle zurückführen. Die zufällig kurz nacheinander gemachte Beobachtung, daß die Harn von zwei Pat. mit Schwangerschafts-pyelitiden trotz vorgeschrittener Gravidität eine negative Reaktion lieferten, gab uns nämlich zur Vermutung Anlaß, daß die in diesen Fällen mittels des Griess'schen Reagens stark vermehrt nachweisbaren Nitrite einen störenden Einfluß auf die H.-Reaktion ausüben. Diese Annahme fand nun tatsächlich ihre experimentelle Bestätigung in Versuchen, in denen Harnen mit stark positiver H.-Reaktion auf 5 ccm je 0,5 ccm einer 1proz. NaNO_2 -Lösung zugesetzt wurden; die hierauf ausgeführte H.-Reaktion war regelmäßig negativ.

Die Anstellung der Reaktion ist bei Nitritanwesenheit schon dadurch erschwert, daß der ausreichende Bromzusatz weder durch den oberwähnten Farbenschlag des Harnes deutlich wird, noch durch Austüpfeln auf Jodkali-Stärkekleisterpapier nachweisbar ist, da dieses außer durch freies Brom auch durch die freiwerdende salpetrige Säure gebläut wird. Über den Mechanismus der durch die Nitrite bewirkten Hemmung der H.-Reaktion, die übrigens auch an reinen wässrigen H.-Lösungen beobachtet werden konnte, läßt sich zwar keine absolut sichere Aussage machen, doch ist es sehr wahrscheinlich, daß die beim Zusatz des sauren Bromreagens freiwerdende salpetrige Säure das wirksame Agens darstellt. Diese verwandelt nämlich nach der aus dem van Slyke-Verfahren bekannten Reaktions-

weise das H., dem die Formel einer β -Imidazolyl- α -aminopropionsäure zukommt, durch Desaminierung in die β -Imidazolyl- α -Oxypropionsäure; diesem Reaktionsprodukt ist nun die für das H. charakteristische Farbreaktion nicht mehr eigentümlich (siehe Kapeller-Adler, Biochem. Z. I. c.). Jedenfalls ist die durch die Bromierung bewirkte Oxydation der Nitrite zu Nitraten für die Wirkung der ersteren nicht verantwortlich zu machen, da der Zusatz einer äquimolekularen Nitratlösung ohne Einfluß auf die H.-Reaktion bleibt.

Die Durchsicht der in dieser Gruppe untersuchten Fälle ergab nun, daß von den 12 hier erhobenen Fehldiagnosen 7 eine positive Nitritreaktion zeigten, durch Ausschaltung dieser Fälle wird also der Fehleratz von 12 auf ungefähr 6% gesenkt, wobei noch zu ergänzen ist, daß die ersten 34 Fälle — darunter 3 Fehldiagnosen — noch nicht auf Nitritanwesenheit geprüft wurden und daher der Treffersatz möglicherweise noch höher sein könnte. Ohne den statistischen Wert dieser an einem verhältnismäßig kleinen Material gewonnenen Zahlen zu überschätzen, wird man der Aufdeckung und Berücksichtigung der genannten Fehlerquelle doch eine gewisse Bedeutung zusprechen müssen, um so mehr als die Nitritanwesenheit im Harne auf eine nicht allzuseitene Schwangerschaftskomplikation, nämlich die Coli-Cystitis bzw. Coli-Cystopyelitis, zurückgeht. Sicher kommt daneben auch eine nach der Harnentleerung einsetzende Nitritbildung in Betracht, weshalb sich besonders in der warmen Jahreszeit bei Sammlung eines Tagesharnes das Aufhängen unter Toluol und kühle Aufbewahrung empfehlen dürfte. Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß in zwei Fällen Urine trotz eines durch das Griessche Reagens nachgewiesenen mäßigen Nitritgehaltes eine positive H.-Reaktion lieferten. Hierbei werden wohl die quantitativen Verhältnisse zwischen der H- und der Nitritkonzentration maßgebend sein.

2) Harne von Graviditäten der 6.—12. Schwangerschaftswoche. Es wurden 20 Fälle untersucht, hiervon 5 in der 6. Schwangerschaftswoche, 12 in der 8. und 3 in der 12. Schwangerschaftswoche. Hierbei erhielten wir in 16 Fällen positive Resultate, negativ reagierten 2 6-wöchige, 1 8-wöchige und 1 12-wöchige Gravidität. In letzterem Fall handelte es sich um eine 44jährige Pat., bei der nach einem amenorrhöischen Intervall aufgetretene Blutungen an die Differentialdiagnose Ab. imminens-klimakterische Metrorrhagie denken ließen, bis der nach einigen Tagen auftretende Spontanabort die Entscheidung brachte. Interessanterweise war auch die gleichzeitig mit der H.-Reaktion ausgeführte Aschheim-Zondek-Reaktion negativ ausgefallen, so daß diese Fehldiagnose nicht ausschließlich der H.-Reaktion zur Last gelegt werden darf. Zur Untersuchung wurden in dieser Gruppe ausschließlich Tagesharnen verwendet, die Nitritreaktion fiel stets negativ aus.

3) Harne nichtgravidier Kontrollpersonen. In dieser Gruppe wurden 54 zumeist gynäkologische Fälle untersucht; nach den klinischen Diagnosen geordnet, handelte es sich um 13 Adnexerkrankungen, 6 Myome, 6 klimakterische Metropathien bzw. Metrorrhagien, 5 Descensus vaginae, 5 Erosiones portionis, 3 Hypoplasien, 2 Ovarialcysten, 2 Cervicitiden, 2 Retroflexiones uteri, 2 Carcinomata colli uteri, 2 Status post vaginaler Totalexstirpation, 1 Hydronephrose, 1 Prolapsus uteri, 1 Appendicitis chronica, 1 Colpitis senilis, 1 Ovarialtumor, 1 Tbc. pulmonum. Die Urinproben — teils Tages-, teils Morgenharnen — erwiesen sich sämtlich nitrit-frei. Ein positives Resultat, also eine Fehldiagnose, fand sich nur bei 3 Fällen, und zwar bei 1 Cervicitis, 1 klimakterischen Metrorrhagie und 1 Ovarialtumor, dessen histologischer Befund Fibroma ovarii thecocellulare xanthomatodes lautete.

Zusammenfassend lassen sich aus den hier mitgeteilten Ergebnissen folgende Schlüsse über die Leistungsfähigkeit und Verwendbarkeit der H.-Reaktion ziehen. Von besonderer Bedeutung erscheint zunächst die geringe Zahl der Fehldiagnosen — ungefähr 5,6% — bei Kontrollharnen Nichtschwangerer. Berücksichtigt man andererseits die ziemlich hohe Zahl der negativen Resultate bei Harnen Frühgravidier (15—20% — soweit man überhaupt aus einem so geringen Material Prozentzahlen abzuleiten berechtigt ist), so wird man gerade in diesen Fällen, in denen eine laboratoriumsmäßige Schwangerschaftsdiagnose wohl am häufigsten in Anspruch genommen werden wird, dem positiven Ergebnis eine weitaus höhere Bedeutung zusprechen müssen als dem negativen. Hingegen scheint bei vorgeschrittenen Graviditäten, die dem Kliniker allerdings unvergleichlich seltener diagnostische Schwierigkeiten bereiten und daher in der Laboratoriumspraxis der Schwangerschaftsdiagnose eine viel geringere Rolle spielen, der positive und der negative Ausfall einen gleich hohen Treffersatz von ungefähr 94% zu besitzen. Trotzdem also die chemische Schwangerschaftsdiagnose mittels des Nachweises der Histidinurie nach dem vorliegenden Material die Aschheim-Zondek'sche Reaktion an Verlässlichkeit nicht zu erreichen vermag, glauben wir ihre Anwendung doch befürworten zu können. Hierbei denken wir namentlich an Anstellung der H.-Reaktion als Vorprobe; ihr positiver Ausfall würde dann im Zusammenhalt mit dem klinischen Befund eine Schwangerschaft sehr wahrscheinlich machen, ihr negativer Ausfall könnte in zweifelhaften Fällen noch immer durch die Aschheim-Zondek-Reaktion kontrolliert werden. Durch ein derartiges Vorgehen wären sicherlich in vielen Fällen große Ersparnisse an Zeit und Material zu erzielen, da ja die H.-Reaktion neben dem Vorzug ihrer einfachen, für jeden einigermaßen mit chemischen Methoden vertrauten Arzt leicht erlernbaren Technik auch den Vorteil einer raschen Durchführbarkeit und geringer Kosten besitzt, sich also auch zur »Sprechstundenprobe« eignet. Erst bei einem Versagen der H.-Reaktion können dann die komplizierteren Verfahren — Aschheim-Zondek-Reaktion oder Röntgenuntersuchung in den seltenen Fällen unklarer Befunde bei vorgerückter Gravidität — herangezogen werden.

Literatur

- 1) Kapeller-Adler, Biochem. Z. **264**, 131 (1933); Klin. Wschr. **13**, 21 (1934). —
- 2) Voge, Brit. med. J. **2**, 829 (1929). — 3) Alders, Sitzgsber. im Zbl. Gynäk. **1934**, Nr 21. — 4) Weiss, Klin. Wschr. **1934**, Nr 44. — 5) Chometh, Med. Klin. **1934**, Nr 48. — 6) Ohligmacher, Klin. Wschr. **1934**, Nr 30. — 7) Louros, Klin. Wschr, **1934**, Nr 44. — 8) Brandsch, Zbl. Gynäk. **59**, 132 (1935). — 9) Hecksteden, Dtsch. Z. gericht. Med. **24**, 253 (1935).