

nicht nur die Methode der Wahl für die Frühdiagnose der Schwangerschaft, sondern sie ist ganz allgemein in allen Fällen, bei denen Schwangerschaft differentialdiagnostisch in Frage kommt, angezeigt. (Dies wird anhand einer größeren Anzahl praktischer Beispiele erläutert.)

Die klassischen Untersuchungen über die Sexualhormone haben uns auf dem Gebiete der experimentellen Erforschung der Drüsen mit innerer Sekretion ein ganz wesentliches Stück weitergebracht, und es ist das über dreitausend Jahre alte Problem, die Schwangerschaft aus dem Harn zu diagnostizieren, als gelöst anzusehen.

Literatur:

Aschheim S.: Zbl. Gynäk. Nr. 10, 1928. Zbl. Gynäk. Nr. 1, 1929. Z. ärztl. Fortbildg. Nr. 1, 1929. Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. Karger, Berlin 1930. Med. Ges. Leipzig. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 2, 1931. — Aschheim S. u. Zondek B. bzw. Zondek B. u. Aschheim S.: Klin. Wschr. Nr. 47, 1926. Klin. Wschr. Nr. 6 u. 28, 1927. Klin. Wschr. Nr. 1, 18 u. 30/31, 1928. Arch. Gynäk. Bd. 127, 1, Bd. 130, 1, 1927. — Albrecht H.: Aertzl. Ver. München. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 15, 1931. — Bérblinger u. Muth: Zbl. Gynäk. Nr. 45, 1923. — Biedl A.: Sitzung d. med. Ges. zu Leipzig. Ref. Münch. med. Wschr. S. 626, 1928. Innere Sekretion. II. Aufl. — Brühl R.: Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 18, 1928 u. Nr. 19, 1929. — Ehrhardt: Münch. med. Wschr. Nr. 30, 1929. Aertzl. Ver. Frankfurt. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 2, 1929. Zbl. Gynäk. Nr. 25, 1930. — Fahlbusch O.: Z. Gynäk. Nr. 25, 1930. — Hilgers W.: Med. Ges. zu Magdeburg. 1931. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 27, 1931. — Hopman B. C.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 26, 1931. — Leevit J.: Z. Chir. Nr. 27, 1931. — Long u. Evans: Proc. acad. Sci. (USA). Cit. nach Aschheim. — Neumann H. O.: Aertzl. Verein Marburg. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 37, 1931. — Nürnberger L.: Med. Klin. Nr. 10, 1931. — Pfeiderer A.: Z. Geburtsh. Bd. 88, H. 1, 1931. — Reinhardt: Med. Ges. Leipzig. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 2, 1931. — Sellheim: Med. Ges. Leipzig. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 2, 1931. — Siebke H.: Med. Ges. Kiel. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 30, 1929. — Smith Ph.: Amer. J. physiol. Bd. 80. Cit. n. Biedl. — Schottmüller H.: Aertzl. Ver. Hbg. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 38, 1931. — Stockard u. Papanicolaou: Amer. J. anat. 1917, 22. Cit. n. Biedl. cit. n. Aschheim. — Stricker K.: Aertzl. Ver. München. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 15, 1931. — Vogt E.: Med. Klin. Nr. 45, 1929. — Zondek B.: Naturforschervers. Hbg. Ref. Münch. med. Wschr. S. 1817, 1928. Klin. Wschr. Nr. 6, Nr. 9, Nr. 15, Nr. 31, 1930. Klin. Wschr. Nr. 32, 1931.

(Ansehr. d. Verf.: Oldenburg/O., Wallgraben 5.)

Aus dem Laboratorium der Universitäts-Frauenklinik München. (Direktor: Geheimer Rat Professor Dr. A. Döderlein.)

Ueber die Schnelldiagnose der Schwangerschaft aus dem Harn.

Von Dr. Karl Stricker, Assistenzarzt der Klinik.

Die Aschheim-Zondeksehe Schwangerschaftsreaktion mit ihren drei Phasen (der Follikelreifung — H.V.R. I, der Bildung von Blutpunkten — H.V.R. II, und der Bildung der Corpora lutea atretica — H.V.R. III) ist in ihrer Bedeutung und ihrer Genauigkeit nach wie vor unerreicht geblieben. Sie kann nur übertroffen werden, wenn eine zuverlässige chemische Reaktion entdeckt wird, mittels derer es jedem Arzt möglich ist, in der Sprechstunde im Reagenzglas die Diagnose der Gravidität zu sichern. Unangenehm empfunden wird an der Reaktion lediglich der Umstand, daß sie 96—100 Stunden, bei zweifelhaftem Ausfall durch die Notwendigkeit einer serienmäßigen histologischen Untersuchung noch 2 Tage länger in Anspruch nimmt, ferner, daß infolge der Giftwirkung vieler Harne etwa 6—7 Proz. aller Fälle nicht untersucht werden konnten. Letzterer Umstand ist durch die Aetherentgiftungsmethode fast beseitigt worden. Für die lange Dauer der Reaktion bleiben aber die Schwierigkeiten bestehen. Es ist nun allerdings im allgemeinen vollkommen bedeutungslos, ob eine Frau sofort oder nach Ablauf von 4 Tagen die Frühdiagnose ihrer Schwangerschaft erfährt, wenn die Exaktheit der Reaktion bestehen bleibt. Auch der Zweck, für unverheiratete Kranke, bei Sicherung der Frühdiagnose eine Heirat zu beschleunigen, ist durch die Originalmethode vollkommen erfüllt. Dringend ist lediglich die Diagnose bei Verdacht auf lebende Extrauterin gravidität oder, wenn irgendein anderer Umstand, eine medizinische Komplikation, einen sofortigen Bescheid verlangt. Man hat infolgedessen Wege gesucht, um die Reaktion abzukürzen, und veröffentlichte folgende

Methoden:

1. Aschheim gibt an, daß er schon nach 60 bis 72 Stunden bei der Originalmethode und Injektion von 6mal 0,4 Urin positive Resultate erzielen konnte; bei verlangter Beschleunigung der Reaktion ließ er also mehr als 5 Tiere im Versuch, von denen einige nach 60—72 Stunden, die übrigen wie immer

nach 96 Stunden getötet wurden. Das Ergebnis ist nur zuverlässig bei positivem Ausfall.

2. Zondek hat die Fällungsschnellreaktion angegeben, bei der er durch Vorbehandlung des Urins mit 10proz. Essigsäure, 96proz. Alkohol und mit Aetherausüttelung eine 6fache Harnkonzentration erreicht, so daß jede Maus im Versuch anstatt Hormon aus 2,4 ccm Harn, solches aus 14,4 ccm Harn erhält. Die Tiere werden nach 51 bis 57 Stunden getötet. Die Reaktion ist nur bei positivem Ausfall beweisend und beruht auf dem Nachweis auch nur eines Blutpunktes — also der H.V.R. II —.

3. Kürzlich hat Zondek eine weitere Schnellreaktion erprobt, die die Originalmethode bei absoluter Sicherheit um 24 Stunden verkürzt und mit ihr vollkommen gleiche Ergebnisse erzielt: „die Aether-Zuckermethode“.

30 ccm frischfiltrierten Frühurins werden im Scheidetrichter mit 90—120 ccm Narkoseäther 3—5 Minuten tüchtig geschüttelt. Der im Trichter unten stehende Harn wird abgelassen und der Urin etwa 1 Stunde am offenen Fenster gehalten, damit der Aether verdampft. Nach Zusatz von 0,9 g Traubenzucker (Originaltabletten der Firma Merck, 1 Tablette = 0,9 g Traubenzucker) wird der Harn umgerührt, bis der Zucker vollkommen aufgelöst ist. Der Urin ist dann gebrauchsfertig. Der Versuch wird, wie in der Originalmethode, an 6 juvenilen weiblichen Mäusen ausgeführt; jedes Tier erhält 6 mal 0,5 = 3 ccm Harn eingespritzt. Injektion an den beiden ersten Tagen möglichst um 9, 12 und um 17 Uhr, nach 72 Stunden Sektion der Tiere.

Die Reaktion ist positiv bei Nachweis eines Blutpunktes oder eines Corpus luteum atreticum. Zondek hat bisher bei 100 untersuchten Harnen keine Fehlurteile. Eine mikroskopische Untersuchung ist deswegen nicht mehr nötig, weil bei der Aether-Zuckermethode die Blutpunkte und die gelben Körper makroskopisch auffallend deutlich hervortreten.

Kritik: Man darf zu den erwähnten Schnellreaktionen sagen, daß die beiden ersten ungenau sind und die Aether-Zuckermethode in ihren Ergebnissen zwar genau, die Abkürzung der Dauer auf 72 Stunden aber keine solche Beschleunigung darstellt, daß sie für die Diagnose der lebenden Extrauterin gravidität einen wesentlichen Vorteil gegenüber der Originalmethode bedeutet.

4. Als erster hat Friedmann einen neuen Weg beschritten durch die Verwendung des Kaninchens zur Aschheim-Zondekschen Schwangerschaftsreaktion. Ich habe die ersten Kaninchenreaktionen bei Aschheim gesehen. Die Wahl des Kaninchens hat seinen besonderen Grund darin, daß es zu den wenigen Tieren gehört, bei denen eine Ovulation nur nach vorausgegangener Kohabitation erfolgt. Injiziert man einem nicht geschlechtsreifen Kaninchen Schwangerenharn intravenös, so kann man schon nach 24 Stunden durch die hormonale Einwirkung im Ovar die gleichen Erscheinungen nachweisen, wie sie durch die Kopulation hervorgerufen werden, nämlich die Bildung von Blutungen in den Follikeln bis zum Follikelsprung. Bei Kaninchen kennt man keinen Genitalzyklus. Das Ovar steht in einer dauernden Proliferationsphase, so daß jederzeit ein sprungreifer Follikel vorhanden ist. Die plötzliche starke Hormonzufuhr durch den Schwangerenharn muß also nicht erst eine Follikelreifung herbeiführen, sondern bewirkt gleich eine Blutung oder den Follikelsprung. Damit ist die Möglichkeit erwiesen, innerhalb 24 Stunden im Kaninchenversuch die Schwangerschaft zu diagnostizieren.

Auswahl der Tiere. Die verschiedenen Autoren geben Gewichte von 1200—1800 g für die Versuchstiere an. Nach meinen Erfahrungen sind diese Gewichte durchschnittlich zu niedrig gesetzt und führen zu Fehlresultaten. Man soll keine Tiere wesentlich unter 2000 g wählen, weil Tiere mit geringerem Körpergewicht nicht genügend Reaktionsfähigkeit in ihrem Ovar besitzen. Die einzigen Fehlresultate, die ich bei meinen Vorversuchen unter Kontrolle durch die Originalmethode hatte, beruhen lediglich darauf, daß das Gewicht der Tiere sich um 1500 g bewegt hatte. Nach oben hin soll man möglichst nicht über Gewichte von 2500 g hinausgehen. Das Alter der Tiere spielt keine Rolle, wenn etwa 3 Monate Lebensdauer erreicht sind. Wichtig und unerlässlich ist, daß die Tiere mindestens 3 Wochen vom männlichen Tier isoliert gehalten werden. Es soll vorkommen, daß beim erwachsenen Kaninchen spontan, ohne Kohabitation, Follikelhämatoeme auftreten. Bei einiger Übung wird man aber die frischen Blutungen

von den älteren spontan entwickelten Follikelhämatomen leicht unterscheiden können. Ich habe ein einziges Mal eine spontane alte Blutung gesehen.

Technik der Reaktion. Die verschiedenen Autoren injizieren 5–20 cem Schwangerenurins in die Ohrvene in einmaliger oder bei größeren Mengen in mehrmaliger Verabreichung. Ich habe mich bei meinen Versuchen auf eine einmalige Injektion von 10 cem Harn beschränkt und diese Menge als vollkommen ausreichend befunden. Wahrscheinlich genügen auch 5 cem. Da aber die Kaninchen die Injektion ohne Schaden vertragen, sehe ich keine Veranlassung, auf Kosten der Genauigkeit eine geringere Urinmenge zu verwenden. Bei langsamer Injektion kommen keine Todesfälle vor. Es genügt immer ein Tier zur Reaktion. Wie bei der Originalmethode wird Frührin benutzt. Bei verschiedenen Versuchen habe ich Tagesurin genommen. Die Reaktion gab auch hier einwandfreien, aber auch bedeutend schwächeren positiven Ausfall, so daß bei der Sicherung der Diagnose die Betrachtung mit der binokularen Lupe unbedingt notwendig war. Der Harn bedarf keiner weiteren Bearbeitung als lediglich einer Filtrierung, was natürlich gegenüber der Aetherausschüttelung eine ganz bedeutende Verbilligung der Reaktion bedeutet. Zur Ausführung der Injektion als solcher bedarf man natürlich einer Hilfe.

Diagnosestellung. 24 Stunden nach erfolgter Injektion wird die Laparotomie vorgenommen, die Ovarien werden entfernt. Es ist nicht empfehlenswert, die Ovarien nur in situ zu betrachten, besonders bei zweifelhaften Fällen. Aschheim hat mich darauf hingewiesen, daß man nach Exstirpation der Ovarien und kurzer Wartezeit vor der Betrachtung die Erscheinungen am Eierstock viel deutlicher beobachten kann und ich vermag dies nur zu bestätigen. Die Reaktion gilt als positiv bei Feststellung einer einzigen Follikelblutung. Die Bildung des Blutpunktes wird in den verschiedensten Formen beobachtet. Man findet 10 oder mehr starke Follikelblutungen mit frischem, hellrotem Blut. Man findet aber andererseits oft nur 1–2 ganz in der Oberfläche oder unter der Oberfläche gelegene Follikelblutungen. Bei Betrachtung mit der binokularen Lupe sieht man gerade bei diesen Fällen eine Auffaserung der Follikelwand in einer rißartigen Form, die wohl der Follikelsprungstelle gleichzusetzen ist. Man hüte sich vor der Fehldiagnose vielleicht einmal vorhandener alter Blutung, die aber durch ihre tief schwarze Färbung leicht zu unterscheiden ist. Bei negativem Ausfall der Reaktion findet man ein glattes, weißliches Ovar, unterbrochen lediglich durch die etwas hervorspringenden wasserklaren Follikel. Eine mikroskopische Untersuchung ist nicht notwendig.

Wertung der Reaktion. Unter meinen 75 Reaktionen, die ich nach Ausbildung der Methode und nach Ausschaltung von Versuchen an zu kleinen Tieren angestellt habe, findet sich gegenüber dem jedesmal als Kontrolle ausgeführten Originalversuch nach Aschheim-Zondek kein einziger Versager. In einigen Fällen hatte ich sogar positiven Ausfall, während die Originalmethode bei der ersten Probe nur die H.V.R. I und erst bei der zweiten Untersuchung die H.V.R. II und III zeigte. Der Wert der Reaktion als Schnelldiagnose ist damit wohl bewiesen. Ersetzen kann uns allerdings die Kaninchenreaktion die Originalmethode nicht:

a) Es ist nicht ohne weiteres möglich, die notwendige Anzahl isolierter Tiere überall zu halten, zumal auch die Kaninchen, an denen bereits Versuche gemacht wurden, nicht immer zu anderweitiger Verwendung abgegeben werden können. Es liegt kein ständiger Bedarf an kastrierten Kaninchen vor und nicht jedem klinischen Institut stehen Stallungen in einem Ausmaß zur Verfügung, daß Hunderte von kastrierten und von nicht geschlechtsreifen Kaninchen gehalten werden können, schon mit Rücksicht auf den Isolierungszwang und auf die Beschaffung des notwendigen Futters.

b) Ob es möglich ist, Tiere, an denen schon einmal eine Reaktion angestellt wurde, nach Ablauf einiger Wochen wieder zu verwenden, vermag ich nicht zu beurteilen, da ich hierüber keine Erfahrung besitze. Ich halte es für unzweckmäßig, da ich aus dem oben erwähnten Grunde: bessere Diagnose am herausgenommenen Ovar, regelmäßig kastriere.

c) Die Dreiphasenwirkung der Originalmethode ist für die Hormonbestimmung nicht zu entbehren.

d) Die Schwierigkeit der Haltung der Tiere macht die Kaninchenreaktion zu teuer. Es ist für München allerdings nicht richtig, daß das Kaninchen in der Anschaffung höhere Kosten macht als 5 Mäuse. Beides hält sich unter den hiesigen Verhältnissen etwa die Waage. Es trifft hier aber auch heute nicht mehr zu, daß Mangel an juvenilen Mäusen vorhanden ist. Die zuverlässigen Mäusehändler sind auf die

Schwangerschaftsreaktion eingestellt, so daß sie fast immer in der Lage sind, die nötige Anzahl von Versuchstieren zu liefern. Das hat gegenüber der Selbsthaltung eines Stammes von etwa 200 Mäusen den Vorteil einmal der geringeren Arbeit mit der Mäusezucht als solcher, zum andern der Ersparnis von Futtermitteln. Besteht wirklich einmal ein augenblicklicher Mangel an Mäusen, so kann man ja immer einen Kaninchenversuch ohne zwingende medizinische Notwendigkeit einschieben. —

Schlußfolgerung.

Die Kaninchenreaktion liefert uns innerhalb von 24 Stunden eine Sicherung der Schwangerschaftsdiagnose. Das ist von so elementarer Bedeutung für die erhaltene Extrauterin-gravidität und für medizinisch dringliche Fälle, daß man auf sie heute nicht mehr verzichten kann. Sie überragt durch die Kürze ihrer Dauer alle anderen bekannten Schnellreaktionen, sie ist bei exakter Ausführung und bei sorgfältiger Tierauswahl absolut einwandfrei. Die Prozente der Versager müssen allerdings, wie auch bei den anderen erwähnten Schnelldiagnosen, durch längere Beobachtung festgestellt werden.

Es empfiehlt sich für Aerzte, die eine derartige Reaktion für eine ihrer Kranken anstellen lassen wollen, die Schnelldiagnose am Kaninchen wirklich nur in dringenden Fällen zu verlangen, da sonst kein klinisches Institut mehr in der Lage wäre, den Anforderungen an die Ausführung der Reaktion gerecht zu werden.

In einer Arbeit von Mettenleiter findet sich die Bemerkung, daß die Vereinfachung der Aschheim-Zondekschen Originalmethode durch den Kaninchenversuch die Schwierigkeiten beseitigen wird, die bisher einer allgemeinen Anwendung der Schwangerschaftsreaktion aus dem Harn im Wege standen. Hiergegen möchte ich mich auf das allerentschiedenste wenden. Die Anstellung sowohl der Originalmethode wie auch der Schnellreaktion gehört absolut in die Laboratorien der klinischen Institute und in die Hand geübter ärztlicher Untersucher. Nur so schützen wir uns vor Fehlurteilen und erhalten uns die Genauigkeit und den Wert der Methode in Statistik und Urteil der Aerzte und Kranken.

Literatur:

Aschheim: Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. Abhandl. aus der Geburtshilfe u. Gynäk. u. deren Grenzgebieten, 1930. — Derselbe: Vorderlappen der Hypophyse in der Geburtshilfe und Gynäkologie, Referat z. Frankfurter Gyn.-Kongr. 1931. — Bellerby: J. of Physiol. 1929. — A. Brouha: L'Utilisation de la lapine pour le diagnostic biologique de la grossesse. Gynécol. et Obstétrique, Revue mensuelle Nr. 5, 1931. — Brouha: C. R. Soc. Biol. 1931. — Brouha, Hinglais et Simonnet: C. R. Acad. Méd. Paris 1930. — A. Brindeau et H. Hinglais: De l'emploi de la lapine pour le diagnostic biologique de la grossesse. Gynécol. et Obstétrique Revue mensuelle Nr. 5, 1931. — Bourg: Arch. Intern. de Méd. Expér. 1931. — Hammond: Reproduktion in the Rabbit, Edinburgh 1925. — Friedmann: Amer. J. Physiol. 90, 1929. — N. W. Mettenleiter: Technische Vereinfachung der Aschheim-Zondekreaktion. Zbl. Gynäk. 1931, Nr. 43. — H. L. Reinhart u. Ernest Scott: The hormone test for pregnancy. Amer. J. klin. Pathol. I, 113, 1931. — P. F. Schneider: Surg. ect. 19, 335, 1930. — B. Zondek: Die Hormone des Ovariums u. des Hypophysenvorderlappens. — Derselbe: Hypophysenvorderlappen. Referat zum Frankfurter Gynäk.-Kongreß 1931. — Derselbe: Beschleunigte hormonale Schwangerschaftsreaktion. Klin. Wschr., H. 32, 1931.

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der deutschen Universität in Prag. (Vorstand: Prof. Dr. Anton Ghon.)

Weitere Erfahrungen mit der Samenblasenreaktion (SBR) zur Erkennung der Schwangerschaft aus dem Harn.

(Mit Unterstützung durch die Ella Sachs-Plotz-Stiftung in Boston, USA.)

Von Prof. E. J. Kraus.

In Heft 40 der Med. Klinik 1930 habe ich über ein der Schwangerschaftsreaktion von Aschheim nachgeahmtes Verfahren berichtet, das es gestattet, bei Verwendung männlicher, infantiler Mäuse schon nach 3 Tagen eine bestehende Schwangerschaft bei der Frau zu erkennen bzw. auszuschließen. — Kurz zusammengefaßt gestaltet sich das Verfahren wie folgt.

3 bis 4 infantile männliche, aus dem gleichen Wurf stammende Mäuse bzw. Mäuse von gleichem Alter und Gewicht, die nicht weniger als 6 und womöglich nicht mehr als 9 g wiegen sollen, werden nach dem Schema der Aschheim'schen Reaktion mit dem Morgenharn der Frau in Dosen von 0,3, 0,4 und 0,5 cm subkutan gespritzt. 1 Tier wird