

Ben Depots an Azetylcholin in fast allen untersuchten Geweben niemals ein Mangel an diesem Stoff vorhanden sein könnte. Trotzdem sehen wir durch Zufuhr von Azetylcholin, Carbaminoylcholin und anderen Cholinabkömmlingen eine günstige Beeinflussung mancher Krankheitszustände, vor allem der Hypertonie, der verminderten Darm- und Drüsentätigkeit und endlich des Eklampsismus. Diese Indikationsgebiete deuten neben den erwähnten Lücken in unserem Wissen auf weitere Forschungsaufgaben in physiologischer, pharmakologischer und klinischer Hinsicht.

Schrifttum:

1. McLean: Biochem. J., Bd. 9, S. 351–378, 1915. — 2. Stanek: Z. physiol. Chem., Bd. 48, S. 334–346, 1906. — 3. Trier: Ebenda, Bd. 80, S. 409–411, 1912; Sieburg u. Patzschke: Z. exper. Med., Bd. 36, 1913; J. D. Macht: J. of Pharmacol., Bd. 22, 1924. — Riehl: Arch. exper. Path., Bd. 135, S. 369, 1928; Hülse: Ebenda, Bd. 143, 1929; Bohn: Klin. Wschr., Bd. 9, S. 2147, 1930. — 9. Mott u. Halliburton: Proc. Physiol. Soc. III; J. of Physiol., Bd. 24, 1899. — 10. Coriat: J. of Physiol., Bd. 12, S. 353, 1903. — 11. Weiland: Pflügers Arch., Bd. 149, S. 171, 1912. — 12. le Heux: Ebenda, Bd. 173, S. 8, 1918. — 13. Ebenda, Bd. 190, S. 280, 1921. — 14. Hunt u. Taveau: Brit. med. J., Bd. 2, S. 1788, 1906; Amer. J. Physiol., Bd. 45, S. 197, 1917; II. ebenda, S. 231, 1917; Dale u. Richards: J. of Physiol., Bd. 52, S. 110, 1918. — 15. Gaskell: The involuntary nervous system 1916. — 16. O. Löwi u. Navratil: Pflügers Arch., Bd. 206, S. 123, 1924; ebenda, Bd. 214, S. 678, 1926. — 16a. Plattner u. Bauer: Pflügers Arch., Bd. 214, S. 678, 1926 und Bd. 220, S. 190, 1928. — 17. Zunz u. la Barre: C. r. Soc. Biol., Paris, Bd. 97, S. 721, 1927. — 18. Viale: Bull. Soc. Biol. spec., Bd. 3, S. 16, 1928. — 19. Dale: J. of Pharm., Bd. 6, S. 147, 1914. — 20. Dale: Lancet, 1929, I, S. 1285. — 21. Benelli: Arch. Pharmacol. spec., Bd. 17, S. 193 bis 225, 1914. — 22. Patta u. Varisco: Ebenda, Bd. 19, S. 102–137, 1915. — 21a. Teschendorf: Biol. Z., Bd. 118, S. 267, 1921. — 22a. Müller: Pflügers Arch., Bd. 134, S. 289–310, 1910. — 23. Hunt u. Taveau: loc. cit. sub 14; J. of Physiol., Bd. 1, S. 303, 1909. — 24. Heß: Verh. dtsh. intern. XI. Physiol.-Kongr. Edinburgh 1923. — 25. O. Rießer: Arch. exper. Path., Bd. 161, 1931, hier ausführliche Literatur zusammengestellt und über Cholin. — 26. Rießer u. Steinhäusen: Pflügers Arch., Bd. 197, S. 289, 1922. — 27. Kapfhammer: Hoppe-Seyler, Z. physiol. Chem., Bd. 191, H. 3/4, 1930; Bd. 199, H. 1/3, 1931; Bd. 200, H. 4/6, 1931; Bd. 207, H. 1/2, 1932; Inaug.-Diss. von Hungerland, Freiburg i. B. 1932. — 28. Böhm: Arch. exper. Path., Bd. 19, S. 87–100, 1885. — 29. Guggenheim u. Löffler: Biochem. Z., Bd. 74, S. 209–218, 1916. — 30. Ebenda, Bd. 72, S. 325–50, 1916. — 31. Rießer: Z. physiol. Chem., Bd. 86, 1913; Bd. 90, 1914. — 32. Satta: Arch. Pharmacol. spec., Bd. 17, S. 337–49, 1914. — 33. Straub W.: Arch. exper. Path., Bd. 169, 1932. — 34. Kreitmair: Arch. exper. Path., Bd. 164, 1932. — 35. Nöll: Ebenda, Bd. 167, 1932; Velten: Ebenda, erscheint. — 36 u. 37. Eversmann: Münch. med. Wschr., Nr. 41, S. 1734, 1931. — 38. Schulze: Zbl. Gynäk., Nr. 43, 1932.

(Anschr. d. Verf.: Pharmakologisches Institut Erlangen.)

Aus der Universitäts-Frauenklinik Erlangen.

Die Schwangerschaftsunterbrechung durch Röntgenstrahlen.

Von Prof. Dr. med. et phil. H. Wintz.

Die Frage nach der Brauchbarkeit der Röntgenstrahlen zur Unterbrechung der Schwangerschaft ist mir in den letzten Jahren öfter von Gynäkologen und praktischen Aerzten gestellt worden. Eine eingehende kritische Würdigung dieses Verfahrens erscheint daher erwünscht.

Versuche zur Unterbrechung der Schwangerschaft durch Röntgenbestrahlung wurden schon im ersten Jahrzehnt der Röntgentherapie durch Fraenkel¹⁾ vorgenommen. Eine größere Anzahl anderer Autoren beschäftigte sich dann ebenfalls mit diesem Problem, so daß befürwortende, aber auch eine ganze Reihe ablehnender Veröffentlichungen vorliegen. Da aber in der damaligen Zeit die Anwendung der Röntgenstrahlen durch die gänzlich unsichere Dosierung nicht gefahrlos war, so blieb der „Strahlenabort“ ziemlich bedeutungslos. Nachdem wir nun über günstige elektrische Vorbedingungen und vor allem über exakte Meßmethoden verfügen, war es naheliegend, die alten Versuche wieder aufzunehmen.

In den letzten Jahren erschienen Berichte von so erstaunlich günstigen **Resultaten**, daß schon deshalb die gynäkologische Wissenschaft sich zu einer eingehenden Prüfung des Verfahrens entschließen muß. Dies um so mehr, als doch unser allgemein geübtes Vorgehen keineswegs eine ideale Methode darstellt; denn jeder Arzt weiß, daß die operative Unterbrechung der Schwangerschaft eine gefährliche Maßnahme ist; selbst bei exakter Ausführung der Operation unter peinlicher Beachtung von Sterilität und Antisepsis sind Todesfälle möglich, ganz zu schweigen von den häufigen Nachkrankheiten.

Es ist verständlich, daß gerade der praktische Arzt mit größtem Interesse von Ergebnissen liest, wie sie Ganzoni und Widmer²⁾ veröffentlicht haben: 73 Frauen in den ersten Schwangerschaftsmonaten wurden bestrahlt; bei 65 ging ein glatter Spontanabort vor sich; auch Harris und Kean³⁾

haben den Spontanabort bei 37 von 40 Frauen ohne jeden weiteren Eingriff erreicht.

Dazu kommt, daß diese Autoren neben der Einfachheit ihres Vorgehens auch die Gefahrlosigkeit besonders betonen.

Die Ergebniszahlen, für sich allein betrachtet, sprechen zweifellos eindringlich für den Wert des Strahlenaborts; Bedenken müssen uns aber aufsteigen, wenn wir den klinischen Verlauf von der Bestrahlung bis zur vollständigen Entleerung des Uterus verfolgen. Denn nach der Bestrahlung vergeht zunächst längere Zeit bis überhaupt der Ausstoßungsprozeß beginnt. So mußten Ganzoni und Widmer bei ihren Fällen zwischen 20 und 45 Tage auf den Spontanabort warten, bei Harris und Kean finden wir eine Inkubationszeit von durchschnittlich 4–5 Wochen. Die kürzeste Zeit ist mit 10 Tagen angegeben, die längste mit 128 Tagen. Ganzoni und Widmer berichten sogar über Wartezeiten von 152, 155 und 180 Tagen. Der Verlauf des Abortes selbst ist nur in den wenigsten Fällen in einigen Tagen beendet. Meist dauert die Abortblutung 5–10 Tage, aber auch 14–16 Tage sind nichts Ungewöhnliches, und in einem Fall wird sogar von 35 Tagen berichtet.

Der „Strahlenabort“ belastet also die Frau und ihren Arzt in ganz ungewöhnlicher Weise durch geduldiges, unbestimmbares Zuwarten; die Anhänger des „Röntgenaborts“ sagen zwar, daß, wenn ein sicherer Erfolg vorauszusagen sei, dieses Abwarten ruhig in Kauf genommen werden könne. Begreiflich aber ist, daß manche Frauen andere Hilfe aufsuchten, und daß dann Aerzte kurz entschlossen die instrumentelle Ausräumung vorgenommen haben.

Es soll nun zunächst auf die biologischen Grundlagen für die Unterbrechung der Schwangerschaft mit Röntgenstrahlen eingegangen werden.

Alle jungen, wachsenden Zellen haben eine größere Strahlenempfindlichkeit, als die älteren Zellen, deren Stoffwechsel auch langsamer abläuft. Die Erfahrungsgesetze über die Abstufung der Radiosensibilität beweisen, daß alle fötalen Elemente zu der Gruppe höherer Strahlenempfindlichkeit gerechnet werden müssen als die Muskulatur des Uterus und das gesamte um den Uterus herumliegende Gewebe. Hochradiosensibel sind im Becken der Frau nur die Follikelzellen des Ovariums, deren Radiosensibilität sich zur Toleranzgrenze der Muskelzellen des Uterus verhält wie 1:6.

Daraus ergibt sich, daß man den Fötus mit Röntgenstrahlen zum Absterben bringen kann, ohne daß man eine irreparable Schädigung der Uterusmuskulatur und des parametranen Gewebes setzt. In Betracht zu ziehen ist aber die Gefährdung der Ovarien; deshalb ist das Verhältnis ihrer Radiosensibilität zu der Empfindlichkeit der fötalen Elemente zu untersuchen.

Für die Radiosensibilität der fötalen Zellen liegen in der Literatur sehr auseinandergehende Angaben vor. Schlüsse aus Tierversuchen ergaben nur ganz allgemeine Anhaltspunkte, weil ihre unmittelbare Uebertragung für menschliches Gewebe wegen der gänzlich anderen Volumdosis, die bei der Bestrahlung des Menschen zur Anwendung kommt, nicht zulässig ist.

Ganzoni und Widmer fanden bei ihren elektrometrischen Messungen, daß 250–300 R jene Dosis sei, die etwa in der Mitte des Uterus vorhanden sein müsse, wenn ein Abort fast mit der Sicherheit des Experiments eintreten solle; mit dieser Dosis würden die lebenswichtigen Teile des Fötus so getroffen, daß dieser absterbe. Um allgemein verständlich zu sein, sei versucht, die Zahlenangaben der beiden Autoren in eine Korrelation mit der HED zu bringen: 40–50 Proz. der HED entsprechen ungefähr der „Abortdosis“ von Ganzoni und Widmer.

Da nun unsere Kastrationsdosis, wie es an vielen Tausenden von Fällen bewiesen ist, 34 Proz. der HED beträgt, so ergibt unsere Umrechnung zunächst einen Widerspruch mit Ganzoni und Widmer; denn die beiden Autoren schreiben, daß ihre Abortdosis kleiner sei, als die definitive Kastrationsdosis. Sie kamen zu diesem Schluß, weil einige ihrer Kranken durch die Bestrahlung nur temporär amenorrhöisch wurden, und einzelne sogar nach Ablauf der Strahlenamenorrhöe wieder konzipierten; bei weitaus der Mehrzahl der ohne Komplikation verlaufenden Strahlenaborte sind aber offenbar die Frauen dauernd amenorrhöisch geworden.

¹⁾ Zbl. Gynäk. 1907, 953.

²⁾ Strahlenther. 19, 485, (1925); 36, 510, (1930); 38, 754, (1930).

³⁾ Strahlenther., 28, 637, (1928).

Den Widerspruch zwischen Dosisingabe und Erfolg aufzuklären, erscheint um so notwendiger, als gerade die Anschauung von der Erhaltung der Ovarialfunktion den Strahlenabort manchen Aerzten annehmbar erscheinen läßt. Ganzoni und Widmer haben mit einem vorderen Einfallsfeld bestrahlt, manchmal auch ein zweites Einfallsfeld vom Rücken her appliziert, die Dosis von 40–50 Proz. der HED am Muttermund gemessen, also in der Mitte des Bestrahlungsfeldes. Die in den Ovarien zur Wirkung kommende Strahlenmenge ist aber um 15–30 Proz. kleiner, weil am Rande des Bestrahlungsfeldes die Streustrahlendosis geringer ist. So ist es also möglich, daß bei einer Applikation von 40 Proz. der HED in Uterusmitte die Ovarien nur von 25–30 Proz. der HED getroffen werden.

Es ist also lediglich eine mißverständliche Ausdrucksweise, wenn Ganzoni und Widmer ihre Abortdosis kleiner als die Kastrationsdosis bezeichnet haben. Denn die im Fötus applizierte Strahlenmenge ist tatsächlich größer.

Unsere Versuche und Messungen haben nun gezeigt, daß 50 Proz. der HED nur der unteren Grenze jener Strahlenmenge entspricht, die zum Absterben des Fötus führt. Die notwendige Dosis liegt bei 60 Proz. der HED.

Nun ist aber die Unterbrechung der Schwangerschaft mit Röntgenstrahlen nicht allein von der Applikation einer Dosis abhängig, die lebenswichtige Teile des Fötus vernichtet. Die Problemstellung beim Strahlenabort verlangt vor allem auch die Ausstoßung des ganzen Eies; deshalb ist zunächst nach den Gründen für das große, zeitliche Intervall zwischen Bestrahlung und Ausstoßung des Eies zu suchen.

Eine naheliegende Erklärung ist, daß das Absterben des bestrahlten Fötus sehr langsam vor sich geht; ein großer Teil der Inkubationszeit wird also hierfür verbraucht. Wehen und Ausstoßung setzen ein, wenn der Föt tot ist.

Eine weitere Möglichkeit den Vorgang zu deuten, sehen wir in einem Vergleich mit der „missed abortion“. Damit bezeichnet Duncan den Zustand, daß ein abgestorbener Föt weitergetragen wird, weil der Uterus wehenlos bleibt; verhaltene Fehlgeburt nach Bumm.

Auch bei der „missed abortion“ erfolgt das Absterben des Fötus steril, unter toxischen Einflüssen. Somit ist es ganz verständlich, daß bei primärem Fruchttod der Verlauf des Abortes anders vor sich gehen muß, als wenn die Uterusmuskulatur gereizt wird oder Blutungen zwischen die Eihüllen erfolgen.

Ueber das auslösende Moment für den Wehenbeginn und die Ausstoßung des retinierten Eies bei der „missed abortion“ finden sich in der Literatur verschiedene Hypothesen; sicherlich ist nicht in jedem Fall der Mechanismus derselbe. Für die Zurückhaltung des Eies sind wohl biologisch innersekretorische Einflüsse maßgebend; auf Grund der Beobachtungen beim Röntgenabort messe ich der Intaktheit des Corpus luteum graviditatis und der in ähnlicher Weise funktionierenden interstitiellen Drüse die größte Bedeutung bei.

Unter diesen Gesichtspunkten erklärt sich die lange Inkubationszeit. Wird abgegrenzt der Uterus mit 50 Proz. der HED bestrahlt, so tritt zunächst langsam der Fruchttod ein; auch die Zellen des Chorions werden abgebaut. Die Veränderung des Ovariums und des auf die Schwangerschaft eingestellten innersekretorischen Systems erfolgt sekundär. Es muß also längere Zeit vergehen, bis endlich als Folge des gesamten Rückbildungsprozesses die Ausstoßung vor sich geht.

Mit der alleinigen Bestrahlung des Fötus wird also der Zustand der „missed abortion“ geschaffen. Dies kann aber niemals als ideales Verfahren betrachtet werden; denn die lange Wartezeit ist nicht nur eine seelische Belastung für Kranke und Arzt, sondern sie bringt unbedingt gewisse Gefahren mit sich. Mögen auch bisher keine besonderen Komplikationen eingetreten sein, so müssen wir es doch als gewagt betrachten, daß die Kranke in ihrem Heim oder bei ihrer Arbeit den Eintritt des Abortes abwartet. Eine solche gefühlsmäßige Einstellung zur Gefährlichkeit eines Abortes besteht wohl bei jedem Gynäkologen, zumal doch heute die Lebensbedingungen eine besonders saubere Häuslichkeit nicht garantieren. Dazu kommt oft die Indolenz beider Ehegatten, vor allem in Bezug auf die Kohabitation. Man kann einwenden, daß meine Befürchtungen übertrieben seien, weil die echten Spontanaborte im Privathaus ziemlich günstig verlaufen.

Nr. 5.

Die Abkürzung der Inkubationszeit würde zweifellos eine Verbesserung des Verfahrens bedeuten. Der Weg hierfür ist gegeben, wenn man es als richtig unterstellt, daß die Zurückhaltung der toten Frucht durch den Fortbestand der innersekretorischen Funktion des Ovariums begünstigt wird. Also ist das Ovarium in den Strahlenkegel mit einzubeziehen, damit es eine Dosis bekommt, die seine Funktionseinstellung bewirkt. Setzt man ein größeres Einfallsfeld über Uterusmitte an, so fallen die Ovarien in die Randbezirke des Strahlenkegels.

Bei einer Applikation von 50–60 Proz. der HED in Uterusmitte erhalten die Ovarien eine Dosis von 35 Proz. oder etwas mehr, ihre Ausschaltung ist die Folge. Das Corpus luteum graviditatis bildet sich rascher zurück. Eine gewisse Zeit, etwa 14 Tage, wird aber immer bis zum Beginn der Ausstoßung vor sich gehen.

Die Dauer der Abortblutung wird durch dieses Vorgehen auch nicht beeinflusst, denn sie ist von der Kontraktionsfähigkeit des Uterus, vom Wehenverlauf und von der Haftung einzelner Zotten abhängig. Glatte Spontanaborte, wie sie bei bestrahlten Frauen häufig beobachtet wurden, bilden daher nicht eine Gewähr, daß im einzelnen Fall die Unterbrechung der Schwangerschaft ohne instrumentelle Säuberung des Uterus vor sich geht.

Die längere Zeit, die zwischen Bestrahlung und Abort vergehen muß, birgt noch eine ganz besondere Gefahr in sich: **das strahlengeschädigte Kind.**

Es liegt immerhin im Bereich der Möglichkeit, daß durch irgendeinen unglücklichen Umstand die verabfolgte Dosis niedriger ausfällt als beabsichtigt war. Die Frucht stirbt dann nicht ab, es kommt auch nicht zum Abort, und wenn nun nicht die operative Ausräumung der Gebärmutter vorgenommen wird, kommt ein mit höchster Wahrscheinlichkeit mißbildetes Kind zur Welt. Wie die Veröffentlichungen in der Weltliteratur zeigen, haben etwa die Hälfte der in utero bestrahlten Kinder schwerste Schädigungen davongetragen. Daher ist es unsere heiligste Pflicht, wohl darauf zu achten, daß diese traurige Statistik auch nicht um einen Fall vermehrt wird.

Nun sollte man meinen, daß, wenn schon einmal eine Maßnahme zur Unterbrechung der Schwangerschaft vorgenommen wurde, Arzt und Kranke andere Maßnahmen ergreifen, wenn der Erfolg ausbleibt. Aber gerade die Scheu vor der Operation führt die Kranke meist zum Röntgentherapeuten. Die lange Wartezeit ist ihr bekannt, Indolenz und Gleichgültigkeit tun das ihrige, alle Ratschläge werden mißachtet, und schließlich wird die Frau von der Geburt des strahlengeschädigten Kindes überrascht. Daß ich hier keine theoretische Konstruktion aufstelle, beweisen 3 in der Literatur niedergelegte Vorkommnisse. Die Frauen hatten sich der Nachbeobachtung entzogen, zweimal wurden mikrocephale Kinder geboren, ein weiteres Kind starb am 5. Tage nach der Geburt an Krämpfen.

Versuchen wir nun kritisch auf Grund aller Erfahrungen, der anderer Autoren und der eigenen, **die Anwendbarkeit des Strahlenabortes** zu würdigen.

Die benötigte Dosis ist relativ hoch. Die Grundlagen für den voraussichtlich glatten Verlauf werden nur durch gleichzeitige Mitbestrahlung des Ovars mit einer Dosis in der Höhe der Kastrationsdosis geschaffen. Nun ist aber doch in vielen Fällen die Einleitung bei jüngeren Frauen notwendig. Für diese kann der Strahlenabort zweifellos nicht in Frage kommen, denn es ist unstatthaft, bei Frauen unter 30 Jahren ohne lebenswichtige Notwendigkeit durch Röntgenstrahlen die Regel dauernd auszuschalten.

Am Ovar nur die Dosis der temporären Strahlenamenorrhoe zu applizieren, im Uterus dagegen 50–60 Proz. der HED zur Wirkung zu bringen, würde an sich für den Röntgenabort genügen, aber so sicher kann niemand den Dosisabfall regulieren, zumal die genaue Bestimmung der Lage der Ovarien nicht möglich ist.

Damit erfährt die Indikation zum Strahlenabort eine weitgehende Einschränkung.

Zweifellos sind Ausnahmen zulässig. Es gibt Fälle, die so gelagert sind, daß eine weitere Schwangerschaft nicht mehr in Frage kommen kann; für die Lungentuberkulose ist sogar die Dauerausschaltung günstig. Der Entschluß zu einem solchen

Vorgehen ist durch die Beobachtung erleichtert, daß spätere Ausfallserscheinungen bei den während der Schwangerschaft bestrahlten Frauen viel schwächer sind, als sie etwa nach Kastrationsbestrahlung wegen Uterusmyomen oder klimakterischer Blutungen gesehen werden. Auch Orgasmus und Libido sind, wenn die Dosis am Ovar 40 Proz. der HED nicht überstieg, kaum verändert. Wir erklären diese Beobachtungen mit den innersekretorischen Wechselbeziehungen der Schwangerschaftsamenorrhoe, bei der offenbar andere Drüsen mit innerer Sekretion Ausfallserscheinungen verhindern. Da nun das innersekretorische System auf die physiologische Amenorrhoe vor der Bestrahlung eingestellt war, ist eine leichtere Umstellung auf die nunmehr dauernd bestehende Amenorrhoe möglich. Bei Frauen über 35 Jahren, in Fällen indizierter Dauersterilisation, kann also die Unterbrechung durch Strahlen häufiger als bisher in Betracht gezogen werden; doch darf auch hier der Strahlenabort nicht als die immer vorzuziehende Methode der Wahl bezeichnet werden, weil die Inkubationszeit und die länger dauernde Abortblutung nun einmal dieses Vorgehen belasten.

Wenn die Frauen nicht vor und während des Aborts im Krankenhaus gehalten werden können, erscheint die Gefährdung nicht viel kleiner als bei der instrumentellen Ausräumung.

Auch die Gefahr, ein strahlengeschädigtes Kind zu bekommen, ist ohne dauernde Ueberwachung der bestrahlten Frau nicht von der Hand zu weisen. Wiederum ein beachtenswerter Nachteil, der dem Verfahren anhaftet.

Trotz all dieser Bedenken möchte ich die Unterbrechung der Schwangerschaft mit Röntgenstrahlen für einzelne ausgesuchte Fälle befürworten. Aber bei einer so besonders verantwortungsvollen Maßnahme müssen Hausarzt, Gynäkologe und Röntgentherapeut vom ersten Tage ab in guter Uebereinstimmung zusammenarbeiten, damit bei dem ersten Anzeichen des Abganges dieser spezialärztlich geleitet wird, oder, wenn nach längerer Wartezeit der Spontanabort nicht erfolgt, die operative Entleerung des Uterus durchgeführt wird. Nur so besteht die Möglichkeit, daß der Verlauf des Röntgenaborts relativ ungefährlich und ohne weitere Komplikationen erfolgt.

Auch bei dem Vorliegen einer offensichtlich unangreifbaren medizinischen Indikation darf der Hausarzt es niemals dem Ermessen einer Frau anheimgeben, ob sie zum Röntgenologen gehen will, um die Bestrahlung ausführen zu lassen, oder zum Gynäkologen, damit er die Auskratzung vornehme. Durch gemeinsame Ueberlegung der in Frage kommenden Spezialisten ist zu entscheiden, welche Maßnahme für den einzelnen Fall empfehlenswert ist. Nur wenn die Unterbrechung der Schwangerschaft durch Röntgenstrahlen nicht weiterhin in der Literatur als eine harmlose Maßnahme dargestellt wird, werden wir in ihr eine wertvolle Bereicherung unseres therapeutischen Handelns sehen; wahllos die Strahlen zur Einleitung eines Aborts anzuwenden, belastet die Röntgentherapie nur in unwürdiger Weise.

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Erlangen.

(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Wintz.)

Ueber die Wertbestimmung der Kombination Baldrian-Hopfen.

Von Dr. phil. Fr. Luther.

Baldrian und Hopfen werden in der Medizin aus verschiedenen Indikationen therapeutisch verordnet, so bei Neurasthenie, Hysterie und Schlaflosigkeit, bei Organneurosen, namentlich des Herzens, des Verdauungsapparates und der Genitalsphäre. Jedoch war der Erfolg bisher wechselnd insofern, als die Kranken verschieden reagierten. Wir müssen bestrebt sein, nicht nur bei denjenigen Präparaten der pharmazeutischen Industrie eine Standardisierung zu erreichen, die bei Ueberdosierung schädlich für den menschlichen Organismus werden können, sondern auch bei sog. „harmlosen“ Medikamenten, wie Baldrian-, Hopfen-, Kamille-Extrakten, Rhabarber u. a., vor allem um ein an wirksamer Substanz

möglichst gleichwertiges Medikament in Händen zu haben, dann aber auch zur Kontrolle der Haltbarkeit dieser Präparate.

Als **Untersuchungsmaterial** habe ich die „Hovaletten“ herangezogen, die die wirksamen Bestandteile des Hopfens und Baldrians in konzentrierter Form enthalten.

Außer den Tabletten — es wurden nur die ungezuckerten verwandt — standen noch die beiden konzentrierten Dialysate zur Verfügung. Diese Dialysate sind durch Extraktion der frischen Hopfenblüten und Baldrianwurzeln hergestellt, und zwar das Hopfendialysat durch Aether-Alkoholextraktion. Die Extrakte werden im Vakuum soweit eingedampft, daß 1 g des konzentrierten Auszugs 10 g des flüssigen Auszugs entspricht, das sind gleich 10 g frischer Droge.

Um gewisse pharmazeutische Präparate zu standardisieren, stehen zwei **Methoden** zur Verfügung, die chemische oder die pharmakologische. Da jeder Baldrianextrakt chemisch uneinheitlich ist und wir derzeit noch nicht genau wissen, welche von den Substanzen die therapeutisch wirksamen sind, ist eine chemische Einstellung nicht möglich. Haffner¹⁾ hat zuerst ein Baldrianpräparat pharmakologisch eingestellt, indem er die Baldrian-Mäuseeinheit (B. M. E.) aufstellte. Nachdem ich Haffners Methode an offiziellen Baldrian-tinkturen verschiedener Stärke erprobt und bestätigt gefunden hatte, habe ich sie auch auf die Hovaletten angewendet.

Mit der Hopfenkomponente dieses Präparates verhält es sich ähnlich wie mit Baldrian. Wir haben im Extrakt ätherisches Öl, Hopfenharz, Hopfenbittersäuren und einen Gerbstoff, also eine chemisch uneinheitliche Substanz. Es ist uns nicht bekannt, welche von diesen Stoffen dem Hopfen den therapeutischen Wert geben. Der Gedanke lag nahe, auch beim Hopfen die weiße Maus als Testobjekt zu verwenden und gegebenenfalls die „Hopfen-Mäuseinheit“ (H. M. E.), aufzustellen, zumal beide Drogen chemisch und pharmakologisch ähnlich sind. Die Hopfenbittersäure läßt sich durch Oxydation mit Permanganat in Baldriansäure überführen und Hopfen hat gleich dem Baldrian eine beruhigende Wirkung.

Zunächst wurden die Mäuseinheiten des Baldrian- und des Hopfendialysats²⁾ bestimmt.

Zur **Bestimmung der B. M. E.** wurden Dialysatmengen von 0,1 g ansteigend subkutan injiziert, jede Dosis einer Gruppe von 4 Mäusen. Das abgewogene Dialysat wurde in 0,5 ccm bis 1 ccm destilliertem Wasser gelöst. 0,2 g erwies sich als die tödliche Grenzdosis pro 20 g Maus. Folglich ist die B. M. E. für das konzentrierte Baldriandialysat 0,01 g.

Versuchsbeispiele:

1. Maus 18 g werden 0,5 g Baldriandialysat subkutan injiziert. Nimmt nach 5 Minuten Seitenlage ein. Tot nach 15 Minuten.
2. Maus 18 g, Injektionsmenge 0,2 g, lebt nach 12 Stunden.
3. Maus 17 g, Injektionsmenge 0,2 g, Seitenlage nach mehreren Stunden, tot nach 10 Stunden.
4. Maus 19 g, Injektionsmenge 0,2 g Seitenlage nach 4 Stunden, tot nach 9 Stunden.

	Injektionsmenge:	Ergebnis:
Maus 18 g	0,2 g	tot nach 10 St.
" 20 "	" "	lebt " 15 "
" 19 "	" "	" " 15 "
" 21 "	" "	tot " 9 "

Zur **Bestimmung der H. M. E.** wurde mit einer Injektionsmenge von 0,2 g Dialysat begonnen in der Meinung, daß der Hopfenextrakt weniger wirksam sein würde als der des Baldrians. Wider Erwarten lag aber die tödliche Dosis erheblich niedriger. Schon 0,03 g Dialysat war die tödliche Grenzdosis. Also ist die H. M. E. für das konzentrierte Hopfendialysat 0,002 g (0,0015 g). Das abgewogene Dialysat wurde in 0,2 ccm bis 0,5 Olivenöl suspendiert und injiziert, jede Dosis einer Gruppe von 4 Mäusen.

Versuchsbeispiele:

1. Maus 17 g und Maus 12 g werden je 0,5 ccm Olivenöl subkutan injiziert, keine Wirkung.

	Injektionsmenge:	Ergebnis:
Maus 18 g	0,03 g	tot nach 10 St.
" 17 "	" "	" " 9 "
" 19 "	" "	lebt " 8 "
" 18 "	" "	lebt " 12 "

¹⁾ Haffner, Münch. med. Wschr. II, 29.

²⁾ Die beiden Dialysate wurden mir in liebenswürdiger Weise von der Chem. Fabrik Zyma zur Verfügung gestellt.