

ZENTRALBLATT FÜR GYNÄKOLOGIE

57. Jahrg.

30. Dezember 1933 / Nr. 52

Inhalt:

Originalmitteilungen:

I. **M. R. Becker** (Dresden), Erfahrungen mit der Schwangerschaftsschnellreaktion am Kaninchen unter Kontrolle durch die originale A.Z.R. (S. 3073.)

II. **F. v. Kühbacher** (Szeged, Ungarn), Zur Frage der Schwangerschaft bei Amenorrhöe. (S. 3078.)

Maligne Tumoren (Allgemeines): **Meyer**, Säurebehandlung der inoperablen malignen Tumoren (S. 3080.) — **Bonney**, Die chirurgische Behandlung des Cervixkarzinoms. (S. 3080.)

Register. (S. 3081.)

Aus der Wissenschaftlichen Abteilung des Sächsischen Serumwerkes A.-G.
in Dresden

Erfahrungen mit der Schwangerschaftsschnellreaktion am Kaninchen unter Kontrolle durch die originale A.Z.R.

Von Dr. M. R. Becker

Die Bestrebungen, die bewährte Aschheim-Zondekreaktion (A.Z.R.) zu verkürzen, führten auch zur Verwendung von Kaninchen an Stelle der infantilen Mäuse.

Friedmann(1) und Schneider(2) gelang es, durch intravenöse Verabfolgung von Gravidenharn eine echte Ovulation, wie nach dem Deckakt, und Follikelhämatome hervorzurufen und zwar bereits nach 24—48 Stunden. Verwendet wurden 12—14 Wochen alte, weibliche Kaninchen. Die Harndosis betrug 5—7 ccm. Infolge der Einfachheit und Genauigkeit der Probe ließ sich eine frühe Schwangerschaft von allen Verhältnissen, die eine solche vortäuschen können, rasch unterscheiden. Das schnelle Verschwinden des Hormons nach der Entbindung und das Andauern der Reaktion nach unvollkommenem Abort oder fötalem Tod machte die Probe auch für die Diagnose von Retention dezidualen Gewebes oder unvollkommenem Abort geeignet. Auch bei Entfall des Ovarialhormons bei Karzinom, in der Menopause oder nach Ovariectomie hypertrophiert die Hypophyse und sondert größere Hormonmengen ab; sie reichten aber dennoch nicht zu einer positiven Reaktion am Kaninchen aus. 12—20 Tage nach dem Koitus tritt die positive Reaktion auf.

Reinhart und Scott(3) spritzten über 3 Monate alten, weiblichen Kaninchen 5—15 ccm Morgenharn intravenös ein und laparotomierten nach 24 Stunden. Bei negativem Ausfall erfolgte nochmalige Injektion von 5 ccm Harn und nach 48 Stunden die endgültige Untersuchung der Ovarien durch die alte Laparatomiewunde.

Magath und Randall (4) verfahren in gleicher Weise und hoben den Wert der Reaktion bei gefahrdrohenden Zuständen, wie Extrauterin gravidität, hervor. Desgleichen bestätigten Davis und Walker (5) die Brauchbarkeit der Friedmann-modifikation der A.Z.R.

Büttner (6) empfahl in eiligen Fällen die Kaninchenschnellreaktion. Am empfindlichsten schienen ihm Tiere zu sein, die sich im Beginn der Geschlechtsreife befinden, etwa von 2000 g Gewicht. Die kürzeste, beobachtete Zeit zwischen Injektion und Ablesung betrug 12 Stunden, sonst 24—48 Stunden. Die Kosten der Reaktion ließen sich durch wiederholte Verwendung der Tiere bei negativem Ausfall erniedrigen. Die Ergebnisse sind etwa dieselben wie bei der Originalmethode.

Clauberg (7, 8) benutzte 600—800 g schwere, weibliche Kaninchen, denen er zweimal 1 ccm Harn subkutan einspritzte. Bei Chorionepitheliom trat die positive Reaktion bereits nach 48 Stunden ein, gekennzeichnet durch massive Reaktion des Ovars (Blutpunkte und Luteinisierung). Zum Nachweis von Blasenmole mußten fünfmal 2 ccm Harn einem infantilen Kaninchen subkutan injiziert werden, um eine positive Reaktion zu erhalten. Zur Schnellreaktion auf normale Schwangerschaft wurden dagegen 10 ccm Harn intravenös eingespritzt und zwar 1200—1500 g schweren Tieren. Nach 30—48 Stunden erfolgte die Ovarkontrolle.

Brouha (9) gab ebenfalls seine Erfahrungen mit der Kaninchenschnellreaktion bekannt und betonte, daß die Ergebnisse vollkommen mit der Klinik übereinstimmen. Er erhielt im allgemeinen nach 15, höchstens nach 24 Stunden das gewünschte Ergebnis. In einem Falle trat eine positive Reaktion bereits 24 Stunden nach der ersten fehlenden Menstruation auf.

Stricker (10) hatte bei 75 Fällen, die er mit Hilfe der Originalmethode von Aschheim-Zondek kontrollierte, keinen Versager. In einigen Fällen lieferte das Kaninchen sogar einen positiven Ausfall, wo die A.Z.R. nur negativ mit Hypophysenvorderlappenreaktion I (H.V.R. I) anzeigte. Er verwendete Kaninchen im Gewicht von 2000 g, da leichtere Tiere oft nicht genügende Reaktionsfähigkeit in ihrem Ovar besitzen. Die einzigen Fehlresultate, die er bei Vorversuchen hatte, rührten von der Verwendung von Tieren um 1500 g her. Über 2500 g Gewicht soll man nicht hinausgehen, während das Alter der Tiere, wenn sie nur 3 Monate alt sind, keine Rolle spielt. Eine spontane alte Blutung wurde nur einmal beobachtet, war aber leicht als solche zu erkennen. Es wurden stets 10 ccm Frühharn intravenös injiziert. 24 Stunden später wurden die Ovarien entfernt, um nach kurzer Wartezeit wegen der dann besseren Sichtbarkeit der Follikelhämatome das Ergebnis festzustellen. »Die Kaninchenreaktion (K.R.) liefert«, so sagt er am Schluß, »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.«

Siegmund (11) berichtete erschöpfend über die Erfahrungen mit der biologischen Schwangerschaftsreaktion am Kaninchen und empfiehlt, bei der Einspritzung von Gravidenharn auf den Entwicklungsgrad der Kaninchen zu achten (infantil, juvenil, geschlechtsreif). Bei reifen Kaninchen (2000—2300 g) post partum ist nach Hammond und Marshall bereits 12—14 Stunden post inject. und zwar mit 2—3 ccm Harn eine Ovulation zu erreichen. Die Verwendung juveniler Tiere (1200—1600 g) hat den Vorteil, daß hier weder Spontanovulationen noch Corpora lutea, sowie Follikelblutungen zu berücksichtigen sind. Jedoch ist

es besser, erst nach 48 Stunden den negativen Ausfall zu ermitteln. Derartige Kaninchen brauchen auch nicht 3 Wochen isoliert gehalten zu werden wie reife Tiere. Während Zondek und Clauberg die Verwendung reifer Kaninchen zur Schwangerschaftsdiagnose ablehnen, hat Verf. in 68 kontrollierten positiven Fällen kein Fehlresultat beobachtet, während bei 12 negativen Ergebnissen 2 Fehlresultate ermittelt wurden. Die Verwendung von Plasma oder Blut bietet keine Vorteile. Dagegen teilte Hofmann (12) Kaninchenversuche an 2½ kg schweren, weiblichen Tieren mit, denen er aus 25 ccm Blut gewonnenes und mit Äther ausgeschütteltes Serum intravenös einspritzte (etwa 13 ccm). Das Ergebnis wurde nach 24 Stunden abgelesen, wobei das Tier laparotomiert wurde. Die Befunde besaßen eine absolute Richtigkeit, ja der klinische Verlauf entschied auch in Fällen, wo andere hormonale Schwangerschaftsreaktionen abweichende Ergebnisse aufwiesen, stets zugunsten der berichteten Methode.

Kovats (13) berichtete über 161 Versuche an 5—6 Monate alten weiblichen Kaninchen, denen er binnen 24 Stunden 18 ccm angewärmten Harn in 3 Portionen und desgleichen am folgenden Tage nochmals dieselbe Menge intravenös einspritzte. Nach 48 Stunden wurde zweifingerbreit oberhalb der Darmbeinschaukel in einer Entfernung von 1—1,5 cm lateral vom seitlichen Rand der Rückenmuskulatur je eine Öffnung von 1 cm angelegt, um die Ovarien besichtigen zu können. Die negativ befundenen Tiere wurden wieder verwendet. Ein früheres Ablesen der Reaktion erhöht ebenso wie die Verminderung der eingespritzten Harnmenge die Anzahl der Fehlresultate. Die Richtigkeit seiner Methode betrug 99,2%.

Kraul (14) hebt als Vorzüge der K.R. ihre Schnelligkeit (16—48 Stunden) und die Einfachheit (nur eine Injektion) hervor. Als Nachteile führt er die teure Anschaffung und Haltung der Kaninchen an, die Notwendigkeit einer Operation und die Unsicherheit bei Verwendung infantiler Kaninchen, sowie die Möglichkeit spontaner Follikelblutungen bei älteren Kaninchen.

In gleicher Weise betonten Bourg (15) und Weymeersch, Bourg und Rocmans (16) die Brauchbarkeit der Kaninchenmethode für die Schnellidiagnose normaler und pathologischer Gravidität, sowie von Blasenmole und Chorionepitheliom.

In der letzten Zeit hat Hübscher (17) über eine nur wenige Stunden dauernde, hormonale Schwangerschaftsreaktion am Kaninchen berichtet, die darin besteht, daß intraovariell 0,2 ccm Serum oder Harn eingespritzt werden, wobei das Ergebnis bereits nach 3—10 Stunden erhoben werden kann. Durch das liebenswürdige Entgegenkommen von Herrn Prof. Gässler, Staatl. Frauenklinik Dresden, wofür ihm auch an dieser Stelle gedankt sei, war es uns möglich, positive und negative Blutproben für derartige Versuche zu erhalten. Wir konnten uns aber nicht davon überzeugen, daß diese Methode praktische Brauchbarkeit für ein vielbeschäftigtes Laboratorium besitzt, schon wegen der technischen Schwierigkeit und vor allem wegen der Unsicherheit, die dadurch entsteht, daß das Ovar direkt durch die Injektion betroffen wird, wodurch die Möglichkeit spontaner Blutungen gegeben ist.

Auf Grund der angeführten Erfahrungen mit der K.R. in der Fachpresse und, da bei eiligen Proben, die unserer wissenschaftlichen Untersuchungsabteilung nicht nur aus Deutschland, sondern auch aus dem europäischen Ausland zur Anstellung der A.Z.R. zuzugingen, die originale A.Z.R. zu lange Zeit beanspruchte, entschlossen wir uns auch zur Anstellung der K.R., die wir allerdings bisher stets durch die originale A.Z.R. kontrollierten.

Unter 133 ausgeführten Untersuchungen stimmten beide Methoden 117mal überein (72 negative und 45 positive Ergebnisse) = 88%. Von den übrigen 16 Fällen starben bei zwei Untersuchungen die Kaninchen, trotz Ätherentgiftung des Harnes, während die A.Z.R. durchgeführt werden konnte = 1,5%. Bei Abzug dieser zwei Fälle von der Gesamtzahl erhöht sich der Prozentsatz der übereinstimmenden Ergebnisse auf rund 90%.

Die restlichen 14 nicht übereinstimmenden Ergebnisse verteilten sich wie folgt:

a. K.R. negativ	}	5 Fälle
A.Z.R. positiv		
b. K.R. positiv	}	2 Fälle
A.Z.R. negativ		
c. K.R. positiv	}	5 Fälle
A.Z.R. negativ mit H.V.R. I		
d. K.R. negativ	}	2 Fälle.
A.Z.R. negativ mit H.V.R. I		

Da die K.R. infolge Verwendung auch älterer, jedenfalls nicht nur infantiler Tiere, wie bei der A.Z.R., nicht in der Lage ist, die bekannte H.V.R. I. als charakteristisches Merkmal der Hypophysenvorderlappenhormon-Wirkung zu unterscheiden, ist man berechtigt, die unter d angegebenen 2 Fälle mit zu den übereinstimmenden Ergebnissen zu rechnen. Das erhöht dann den Prozentsatz derselben auf über 90%. Die K.R. ist in der Lage, nur positive oder negative Ergebnisse aufzuzeigen, was auf der einen Seite wegen der dadurch bedingten Eindeutigkeit einen Vorteil darstellt, andererseits aber einen Nachteil, weil dadurch die feineren Abstufungen von positiv und negativ über die H.V.R. I z. B. bei absterbender oder ganz junger Gravidität wegfallen. — So betonte kürzlich wieder Gianella (18) die Bedeutung der H.V.R. I bei abgestorbener Gravidität und besonders bei verschleppter Extrauterin gravidität, da sie oft noch 1½—2 Monate nach Absterben der jungen Schwangerschaft positiv ist.

Nun sei ein kurzer Überblick über die Fälle gegeben, die offensichtliche Abweichungen beider Methoden ergeben. Bei den unter a. zusammengefaßten 5 Fällen mit negativer K.R. und positiver A.Z.R. handelte es sich um folgendes:

1) »Letzte Regel vor 6 Wochen, livide Schleimhaut, Uterus weich.« lautete der Vorbericht. Weitere Angaben über den Verlauf des Falles waren nicht zu erhalten.

2) Durch vorgenommene Operation wurde eine extrauterine Schwangerschaft festgestellt.

3) Es handelte sich um eine Bauchhöhlenschwangerschaft, die am Tage der telephonischen Mitteilung der K.R. platzte.

4) Die Pat. hat sich nicht wieder vorgestellt. Es handelte sich um die Differentialdiagnose Myom oder Gravidität.

5) Es handelte sich um einen auch klinisch nicht aufgeklärten Fall, bei dem erst eine Schwangerschaft angenommen wurde. Dann traten Blutungen auf. Die später ausgeführte Operation ergab nur Fibrome, aber keine Schwangerschaftsreste im Uterus. Die kachektische Pat. starb an den Folgen des Eingriffs. Wahrscheinlich ist zur Zeit der Blutungen ein Abortus erfolgt.

Eine Übersicht über die Gewichte der verwendeten Kaninchen, die Dauer der Reaktion und die gespritzte Harndosis ist recht aufschlußreich:

	Kaninchengewicht	Reaktionsdauer	Gespritzte Harnmenge
1)	850 g	48 Stunden	19 ccm
2)	1200 g	45 Stunden	10 ccm
3)	1400 g	65 Stunden	20 ccm
4)	1200 g	48 Stunden	20 ccm
5)	1100 g	48 Stunden	20 ccm

Demnach war bei 1) das verwendete Kaninchen noch zu jung und bei 2) war die gespritzte Harnmenge zusammen mit dem auch noch niedrigen Kaninchengewicht die Ursache für das Negativbleiben der Reaktion. Auch bei 4) und 5) dürften zu junge Tiere das Fehlresultat erklären.

Bei den unter b. zusammengestellten beiden Fällen mit positiver K.R. und negativer A.Z.R. handelte es sich um folgendes:

1) Es lag eine Schwangerschaft mens. II vor, die wegen hochgradiger Adipositas schwer zu diagnostizieren war.

2) Es lag eine junge Gravidität vor.

Demnach hat in beiden Fällen die A.Z.R. versagt, was aber bei 1) dadurch erklärt werden kann, daß nur eine Maus überlebte, während die übrigen vier an Harnvergiftung starben, und zwar auch das überlebende Tier bereits krank war, so daß dadurch die mangelnde Reaktionsfähigkeit verständlich erscheint. Bei 2) dürfte nach dem Vorbericht die A.Z.R. deshalb versagt haben, weil eine ganz junge Schwangerschaft vorlag, auf die das Kaninchen infolge der größeren Harndosis eher reagierte. Jedenfalls muß man diese 2 Fälle zugunsten der K.R. buchen, so daß sich dadurch deren Richtigkeit auf 92,3% erhöht.

Bei den unter c. gruppierten Fällen mit positiver K.R. und negativer A.Z.R. mit H.V.R. I handelte es sich um folgendes:

1) Es lag sicher Gravidität vor, aber die Pat. hat sich nicht wieder blicken lassen.

2) Es handelte sich um eine fortgeschrittene Extrauteringravidität, wie die Operation ergab.

3) Es handelte sich um eine im Absterben begriffene Gravidität.

4) Es handelte sich um eine ganz junge, nicht mehr intakte Gravidität.

5) Es handelte sich um Tubargravidität.

Hier lagen demnach durchweg ganz junge, pathologische oder absterbende Schwangerschaften vor, wo die A.Z.R. erfahrungsgemäß oft schwächer anzeigt (negativ mit H.V.R. I) und somit die K.R. eine deutliche Überlegenheit besitzt, infolge der applizierten größeren Hormondosis im Harn.

Ergänzend ist festzustellen, daß die Verwendung juveniler Kaninchen von 1500—2000 g Gewicht die Sicherheit der Ergebnisse wesentlich erhöht. Mit solchen Tieren erhielten wir nur übereinstimmende Ergebnisse. Ebenso ist die Harnmenge, die eingespritzt wird, von ausschlaggebender Bedeutung, sie soll möglichst 20 ccm betragen und wird mit 1 Stunde Zwischenraum in 2 Portionen verabfolgt. Dergleichen ist es notwendig, erst nach 48 Stunden das Ergebnis festzustellen, zeitigere Ablesung verringert gleichfalls die Sicherheit, da individuelle Schwankungen der Reaktionsbereitschaft auf das Hypophysenvorderlappenhormon bei den Kaninchen anzunehmen sind. Die Hauptquelle für Fehlresultate liegt jedoch bestimmt in der Verwendung zu junger, noch infantiler Tiere.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die K.R. schon wegen ihrer großen Schnelligkeit für die Klinik brauchbar und bedeutungsvoll ist, vor allem, weil sie

bei pathologischer Gravidität mehr positive Ergebnisse liefert als die A.Z.R., während letztere bei gestörter Schwangerschaft bessere Hinweise ergibt. Jedenfalls müssen die fünf Ergebnisse dieser Gruppe zugunsten der K.R. eingesetzt werden, so daß sich deren Richtigkeit, da ja überall Gravidität vorlag, auf 95% erhöht. Da wir anfangs auch leichtere, also infantile Tiere verwendeten, kann die Sicherheit der K.R. durch Benutzung nur juveniler Tiere usw. gewiß auf den gleichen Grad wie die originale A.Z.R. erhöht werden. Berücksichtigt man hierbei noch die Tatsache, daß in sieben Fällen (Gruppen b. und c.) die Richtigkeit der K.R., was die Diagnose Gravidität als solche, ohne Rücksicht auf Intaktheit anbetrifft, die der originalen A.Z.R. übertrifft, so beweist das die Wichtigkeit der K.R. für die Klinik ohne weiteres, zumal ihr Ergebnis nur die halbe Zeit der A.Z.R. benötigt und auch eine größere Anzahl übereinstimmender Ergebnisse positiver Art vorkam, wo die A.Z.R. nur ein ganz schwach positives Ergebnis aufwies, während die K.R. stark positives Ergebnis hatte. Es handelte sich auch hier vor allem um Fälle von Extrauteringravität. Daher sei auf die Schnelldiagnose durch die K.R. bei allen klinisch nicht sicher diagnostizierbaren Fällen von Gravidität der geschilderten Art gebührend hingewiesen.

Literaturverzeichnis

- 1) Friedmann, Amer. J. Physiol. **1929**, 89, 97. — 2) Schneider, Surg. etc. **52**, 56 (1931). — 3) Reinhart und Scott, J. amer. med. Assoc. **19**, 96. — 4) Magath und Randall, J. amer. med. Assoc. **96**, 23. — 5) Davis und Walker, New England J. Med. **1931**, Nr 12. — 6) Büttner, Münch. med. Wschr. **1932**, 1542. — 7) Clauberg, Zbl. Gynäk. **1932**, 16. — 8) Clauberg, Dtsch. med. Wschr. **1933**, 525. — 9) Brouha, Gynéc. et Obstétr. Rev. Mens. **1931**. — 10) Stricker, Münch. med. Wschr. **1932**, 213. — 11) Siegmund, Wien. klin. Wschr. **1933**, 15. — 12) Hofmann, Zbl. Gynäk. **1932**, 2534/37. — 13) Kováts, Zbl. Gynäk. **1933**, 754. — 14) Kraul, Wien. klin. Wschr. **1933**, 558. — 15) Bourg und Weymærsch, Le Scalpel **1932**, 3. — 16) Bourg und Rocmans, Rev. franç. Gynéc. **1933**, 122. — 17) Hübscher, Münch. med. Wschr. **1933**, 632. — 18) Giannela, Schweiz. med. Wschr. **1933**, Nr 26.

Aus der Frauenklinik der Kgl. ung. Franz Josef-Universität
in Szeged (Ungarn). Direktor: Prof. Dr. J. Berecz

Zur Frage der Schwangerschaft bei Amenorrhöe¹

Eine ungewöhnliche Ätiologie der Amenorrhöe

Von Dr. F. v. Kühbacher, klinischer Assistent

Die Konzeption bei bestehender Amenorrhöe gehört nicht zu den großen Seltenheiten, denn einerseits kann bei Amenorrhöe — in engerem Sinne — die Funktion des Ovariums ungestört vor sich gehen, andererseits kann es sich um eine temporäre Amenorrhöe handeln, wobei die Befruchtung noch vor Eintreten der Menstruation stattfinden kann. Bei jahrelang dauernder Amenorrhöe nimmt jedoch die Möglichkeit der Konzeption in gesteigertem Maße ab, so daß die Schwangerschaft in derlei Fällen immerhin eine seltene Erscheinung darstellt. Der hier mitgeteilte Fall verdient in erster Linie wegen der Ursache der Amenorrhöe Erwähnung.

¹ Nach einem Vortrag anlässlich der Tagung der Gesellschaft ungarischer Frauenärzte in Budapest 1930.