

daran wird **folgende Entschliebung** den Teilnehmern vorgelegt und einstimmig angenommen:

»Die Nordwestdeutsche Gesellschaft für Gynäkologie weist auf die dringende Notwendigkeit hin, an allen Krankenhäusern die Versorgung der schwangeren, gebärenden und unterleibskranken Frauen einem Facharzt für Geburtshilfe und Gynäkologie zu übertragen. Dies ist heute mit Rücksicht auf die Volksgesundheit eine nicht mehr zu umgehende Forderung. Da jetzt hierfür aufs beste ausgebildete Frauenärzte in ausreichender Menge zur Verfügung stehen, ist es nicht mehr zu verantworten, diese wichtige Aufgabe der Gesundheitspflege von anderen, nicht dafür besonders ausgebildeten Ärzten im Nebenamte mitversehen zu lassen.«

Schmidt (Hamburg): Der biologische Schwangerschaftsnachweis mit afrikanischen Krallenfröschen.

Im Jahre 1930 fand der südafrikanische Zoologe Hogben, daß der weibliche »Krallenfrosch« auf Injektion gonadotropen Hormons mit Eiablage reagiert. Seit dieser Entdeckung arbeiten Wissenschaftler in allen Teilen der Welt daran, den Krallenfrosch für die hormonale Schwangerschaftsdiagnose nutzbar zu machen. Im Jahre 1803 beschrieb Daudin als erster den Krallenfrosch, und nach ihm erhielt das Tier den Namen: *Xenopus laevis* Daudin. Die Bezeichnung Krallenfrosch stammt von drei krallenähnlichen Gebilden an den Hinterbeinen. Der Frosch ist in Südafrika beheimatet; bisher sind nicht weniger als acht *Xenopus*-arten beschrieben worden, die angeblich alle für den Schwangerschaftsnachweis geeignet sind. Wir verfügen hier über *Xenopus laevis*, *X. fraseri* und *X. mülleri*. In seiner Heimat lebt der Krallenfrosch in Tümpeln und Teichen, verläßt nie das Wasser und ernährt sich von kleinen Fischen, Würmern und Kaulquappen. Nach zwei Jahren sind die Frösche ausgewachsen und geschlechtsreif. Die Weibchen werden etwas größer als die Männchen und sind leicht an drei Hautläppchen an der Kloake zu erkennen. In Afrika wechseln Zeiten des Hungers, in denen der Frosch in der Hauptsache von seinem stark entwickelten Fettkörper lebt, und Zeiten des Nahrungsüberflusses, in denen sich die Geschlechtsprodukte ausbilden, miteinander ab.

Zum ersten Male berichteten Shapiro und Zwarenstein im Jahre 1933 über die Verwendung des Krallenfrosches in der hormonalen Schwangerschaftsdiagnose. Sie hatten in mehr als 100 Versuchen richtige Ergebnisse erzielt. Elkan führte 1938 mit über 2000 Fröschen nahezu 300 Schwangerschaftsnachweise durch und bezeichnete den Test als sehr zuverlässig. 1939 betonte Crew, daß in seinen Versuchen der Hogbentest dem Aschheim-Zondek-Nachweis durchaus gleichwertig sei. In Deutschland haben seither Lawes, Martius, Dietel und Bickenbach mit dem Krallenfrosch gearbeitet.

Während des Krieges haben in Amerika Weisman und Coates in großem Umfange Schwangerschaftsnachweise durchgeführt und die ausgezeichneten Ergebnisse verschiedener Forschergruppen zusammengestellt. Von 1000 klinischen Fällen, die zur Diagnose der Schwangerschaft herangezogen wurden, waren 673 einwandfrei positiv, 316 einwandfrei negativ, 0 ungenau positiv und 11 ungenau negativ. Es ergibt sich also eine Genauigkeit von 98,9%.

In neun Fällen von rißloser Tubenschwangerschaft wurde mit dem Hogbentest jedesmal die richtige Diagnose gestellt, während der Friedmann-test in einem Drittel der Fälle versagte.

In 4 Fällen von sicherer Blasenmole reagierten zwei Frösche noch bei einer Original-Urinverdünnung von 1:20 mit Eiablage, ein dritter bei einer

Verdünnung von 1 : 10 und der vierte nur auf die Injektion von Originalurin und konzentriertem Urin.

Zusammenfassend kommen Weisman und Coates zu dem Ergebnis, daß der Høgbentest der Aschheim-Zondek-Reaktion und dem Friedmann-test an Sicherheit gleichkommt, ihnen aber an Schnelligkeit überlegen ist (Reaktion bereits nach vier bis zwölf Stunden).

Als weitere Vorteile lassen sich anführen:

Es genügt eine einzige Injektion konzentrierten Urins;

die bei Mäusevarien notwendige histologische Untersuchung fällt weg; die Frösche lassen sich nach einer Ruhepause von vier Wochen für einen neuen Versuch verwenden.

Vor zwei Jahren standen mir im »Aquarium Hamburg« noch 28 männliche und weibliche Frösche zur Verfügung, die trotz Hunger und Kälte den Krieg überstanden haben. Es ließ sich nicht mehr eindeutig feststellen, ob es sich um importierte oder bereits nachgezüchtete Tiere handelte. Nach Fütterung mit Regenwürmern, gehackter Leber und Herz erholten sich die Frösche recht gut. Nach einigen Monaten wurde versucht, sie zur Nachzucht zu bringen und darauf verzichtet, mit diesem unter den ungünstigen Kriegsverhältnissen gehaltenen Material Schwangerschaftsnachweise durchzuführen, besonders deshalb, weil wir in Deutschland vorläufig nicht die Möglichkeit haben, Frösche zu importieren.

Um eine gute Eiablage mit Befruchtung zu erzielen, erwies es sich als zweckmäßig, die Männchen sechs Stunden vor den Weibchen mit Hypophysenvorderlappen-Hormon zu spritzen, da die weiblichen Tiere bei gleichzeitiger Injektion oft schon ovulierten, bevor die Männchen zur Befruchtung kamen. Nach einigen vergeblichen Versuchen kopulierte ein Teil der mit Praeophyson gespritzten Paare sehr gut, und wir erhielten Eiablagen bis zu 2000, von denen bis zu 90% befruchtet waren. Bei einer Temperatur von 20–25° C schlüpfen die Larven in zwei bis drei Tagen aus. Dann begann die recht schwierige Aufzucht. Durch die ausgezeichnete Unterstützung des »Aquarium Hamburg« gelang es, mit Algen und Preßsäften verschiedener Pflanzen eine große Anzahl von Fröschen aufzuziehen. Bei guter Fütterung treten die Larven bereits nach acht Wochen in die Metamorphose. Nach acht bis zehn Monaten sind dann die ersten Tiere geschlechtsreif, im Gegensatz zu den Fröschen in Südafrika, die ihre Geschlechtsreife erst nach zwei Jahren erreichen. Im Augenblick verfügen wir über etwa 30000 Larven und Jungfrösche sowie einige Hundert geschlechtsreife Frösche.

Unter den verschiedenen Methoden, die bisher zur Urinkonzentration angegeben wurden, scheint mir die Urinbereitung nach Weisman und Coates die Methode der Wahl zu sein. 80 ccm Urin der Patientin werden mit der doppelten Menge Azeton versetzt. Nach einiger Zeit dekantiert man, läßt den Niederschlag trocknen und stellt dann mit 2 ccm Aqua dest. eine Lösung des darin enthaltenen Hormons her. Bei alkalischer Reaktion des Konzentrats wird der p_H -Wert auf 5,5 gebracht. 1 ccm der Lösung wird einem geschlechtsreifen Weibchen vom Hinterbein her vorsichtig in den dorsalen Lymphsack eingespritzt. Frühestens nach 4–6 Stunden legt dann der Frosch, den man am besten auf ein Drahtsieb in einen 10-Liter-Behälter setzt, bei vorliegender Schwangerschaft seine Eier ab. Erfolgt nach 20 Stunden noch keine Eiablage, so wird noch ein zweiter Frosch gespritzt; wenn dieses Tier nach weiteren 30 Stunden keine Eier ablegt, so ist die Reaktion als endgültig negativ zu werten.

In 11 Fällen von sicherer Schwangerschaft erfolgte bei uns prompt die Eiablage nach 6 Stunden. Die parallel laufenden A.-Z.-Reaktionen waren ebenfalls nach 5 Tagen positiv. Eins unserer Weibchen legte nicht weniger als 7000 Eier ab.

Für weitere Versuche wurden die in Sammelbehältern lebenden Weibchen in Einzelbehälter gesetzt. Überraschenderweise ovulierten einige der besonders laichvollen Weibchen spontan allein auf den Frischwasserreiz hin (p_H des Wassers: 7,1).

Zunächst wurde nun versucht, die Umweltbedingungen zu verändern, um eine Spontanovulation zu verhindern. Die Wassertemperaturen wurden erniedrigt und erhöht, der p_H -Wert bis auf 8,4 gebracht. Diesmal ovulierten allerdings nur ein geringer Prozentsatz. Weitere 5 Weibchen wurden nach einer 10tägigen Hungerpause mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung und 3 Weibchen mit 1 ccm Aqua dest. gespritzt. Davon reagierten nach Frischwasserzusatz 2 der mit Kochsalz behandelten Tiere mit einer geringen Menge von Eiern (3 bzw. 5), während die mit destilliertem Wasser gespritzten Weibchen keine Eier ablegten.

Seit Anfang März kopulierten laichreife Frösche auch schon, wenn sie paarweise zusammengesetzt wurden, ohne eine vorhergehende Hormoninjektion. Aus den befruchteten Eiern schlüpften die Larven. Auch Bickenbach und Dosch haben diese Spontanovulationen beobachtet. An Stelle der von Bickenbach vorgeschlagenen Methode, Follikelhormon zu füttern, wurde nun wegen der exakteren Dosierungsmöglichkeit Hormon eingespritzt.

Zunächst wurde versucht, die Ausscheidung von Follikelreifungshormon beim Frosch durch synthetisches Follikelhormon Cyren A und Cyren B zu verhindern, jedoch ohne jeden Erfolg. Von 16 mit Cyren B intramuskulär gespritzten Tieren ovulierten 9. Eine Woche später wurden die gleichen Weibchen mit nicht behandelten Männchen zusammengesetzt und lieferten befruchtete Eier.

Auf die Injektion von 20 bzw. 40-ME. Menformen ovulierten jedoch 3 sehr laichvolle Weibchen auch nach Frischwasserzusatz nicht. 2 dieser Tiere erhielten am folgenden Tage eine Injektion des üblichen Konzentrates von Urin sicher schwangerer Frauen und legten innerhalb von 10 Stunden einige Eier ab (10–14), während ein weiteres Weibchen, das mit dem Urin einer Nichtschwangeren behandelt wurde, keine Eier ablegte. Dieser letzte Versuch läßt allerdings noch keine Schlüsse zu, inwieweit man mit natürlichem Follikelhormon die spontane Ovulation bei Kaltblütern verhindern kann, und es muß erst in Reihenversuchen überprüft werden, ob sich durch Follikelhormon die Ausscheidung von Follikelreifungshormon beim Frosch hemmen läßt, und ob das zugefügte Follikelhormon die Wirkung des eingespritzten Prolans möglicherweise beeinträchtigt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die ausgezeichneten Ergebnisse, die in den USA. und England beschrieben wurden, vermutlich mit frisch importierten Tieren erzielt worden sind, denn über Spontanovulationen ist bisher weder in der englischen noch in der amerikanischen Literatur etwas zu finden.

Wesentlich erscheint mir, daß unsere hier gezüchteten und länger in unserem Klima gehaltenen Frösche auf eine bestimmte Minimalfütterung eingestellt werden müssen, da sehr stark entwickelte Fettkörper festgestellt

wurden, obwohl die Frösche schon häufig zur Fortpflanzung gebracht worden waren. Auch die frühe Geschlechtsreife ist zweifellos eine Domestikationserscheinung. Wahrscheinlich ist auch der Krallenfrosch, nachdem er sich auf unseren Jahreszeiten-Rhythmus umgestellt hat, zur Zeit der Laichablage besonders empfindlich. Die Fortpflanzungszeit scheint, den einheimischen Kaltblütern entsprechend, in unseren Breiten zwischen Februar und Mai zu liegen. In dieser Zeit neigen die Frösche wohl leicht zu Spontanovulationen, die man möglicherweise mit Follikelhormon verhindern kann. Sollte unser handelsübliches Follikelhormon versagen, so könnte man mit fröscheigenem oder Fischfollikelhormon Versuche durchführen.

Das Problem der Zucht des Krallenfrosches auf breiterer Basis ist nunmehr gelöst. 500 weibliche geschlechtsreife Nachzuchtfrösche stehen jetzt schon für weitere Untersuchungen zur Verfügung. Es ist ein besonders glücklicher Umstand, daß die Frauenklinik Finkenau mit ihrem großen Krankennmaterial durch die günstige Verbindung mit dem in nächster Nähe gelegenen »Aquarium Hamburg« die Möglichkeit hat, Schwangerschaftsnachweise in großem Umfange durchzuführen. Es ist zu hoffen, daß es gelingt, mit unseren Nachzuchttieren einwandfreie Ergebnisse zu erzielen, so daß in absehbarer Zeit den Krankenhäusern und Instituten ausreichend auf ihre Reaktionsfähigkeit geprüfte Frösche überlassen werden können. Wahrscheinlich wird der Krallenfrosch in der Hormonforschung noch eine bedeutende Rolle spielen.

Aussprache

Bickenbach (Münster): Ich habe seit 1943 mit dem *Xenopus laevis* Daudin gearbeitet. Es war mir damals gelungen, die Tiere zur Laichablage zu bringen und Jungfrösche aufzuziehen. Ich habe über meine Erfahrungen 1944 in einer Arbeit berichtet, die infolge der Kriegsverhältnisse erst in einem der letzten Zentralblätter für Gynäkologie veröffentlicht wurde. Bei meinen damaligen Versuchen zeigte sich, daß der Krallenfrosch sehr umweltempfindlich ist. Ich habe im Sommer 1944, als die Tiere optimal gehalten und gepflegt wurden, eine Reihe einwandfreier Schwangerschaftsreaktionen, etwa 40, durchführen können. Eines Tages fingen aber die Tiere auch an, spontan, ohne mit Schwangerenharn gespritzt zu sein, Eier abzulegen. Diese Spontanovipositionen beeinträchtigen die Zuverlässigkeit des Testes sehr wesentlich. Ich nahm die Tiere dann nach meiner Berufung nach Münster dorthin, evakuierte sie nach Salzuffen, wohin die Kliniken der Universität Münster aus Luftschutzgründen verlegt wurden und konnte die Krallenfrösche nur sehr schlecht pflegen. Dieselben Tiere, die ein halbes Jahr vorher spontan ihre Eier ablegten, waren dann auch nach hohen Dosen von Prolaninjektionen nicht mehr zur Eiablage zu bringen. Die Tiere sind sehr umweltlabil und die Ansprechbarkeit der Hypophyse bzw. der Gonaden ist außerordentlich variabel. Wenn man an hier gezüchteten Krallenfröschen den Schwangerschaftstest durchführen will, so wird es darauf ankommen, die Lebensverhältnisse so zu standardisieren, daß die umweltbedingten Reaktionsunterschiede kontrollierbar sind oder in Wegfall kommen. In dieser Richtung hat sich m. E. die weitere Forschung über den Krallenfroschtest zu bewegen.

Martius (Göttingen): Bericht über einige Harninkontinenzoperationen.

In einer Reihe von Operationsskizzen wird über drei Blasenscheidenfisteloperationen berichtet, die kürzlich und kurz hintereinander ausgeführt wurden und einige wesentliche, operationstechnische Punkte besonders deut-