

stoßung des Kindes erschlafft zunächst der Uterus. Dabei wird Blut in die utero-placentaren Gefäße angesaugt. Bei der nächsten Wehe wird der Rückfluß des Blutes gehemmt, das Blut wird placentawärts gepreßt, die dünnwandigen und durch die Geburtsreifung entsprechend veränderten mütterlichen Gefäße reißen ein und das ausströmende Blut erzeugt das retro-placentare Hämatom, welches die Placenta von ihrer Unterlage ablöst. Bei jeder folgenden Erschlaffung und Wehe wiederholt sich dieses Spiel und vergrößert sich das die Ablösung der Placenta bedingende Hämatom.

Einem ähnlichen Vorgang verdankt meiner Ansicht nach auch die Blutung bei Placentaresten ihren Ursprung. Der Placentarest wird als ein Fremdkörper empfunden, der Uterus kontrahiert sich, um ihn auszustoßen, kann dies aber nicht, weil der Placentarest zunächst einen zu kleinen Angriffspunkt für die austreibenden Kräfte bietet. Auf die Kontraktion folgt eine Erschlaffung und damit eine Ansauung von Blut, welches bei der folgenden Kontraktion in das Uteruslumen hineingepumpt wird. Dieses Spiel wiederholt sich solange, bis es dem Organismus gelungen ist, den als Fremdkörper empfundenen Inhalt auszustoßen. Es blutet also nicht aus der Haftstelle des Placentarestes, sondern aus dem freien Teil der Uterusinnenfläche, in späteren Stadien vor allem aus der unmittelbaren Umgebung des Placentarestes, in der die Regeneration infolge der reaktiven entzündlichen Vorgänge die geringsten Fortschritte gemacht hat.

Bei der Retention kleiner Deciduaereste blutet es häufig erst in späteren Stadien des Wochenbettes, bis das kleine, zunächst nicht störende Gebilde durch Anlagerung von Blutgerinnseln so groß geworden ist, daß es als lästiger Fremdkörper wirkt und den obgenannten Mechanismus auslöst.

Auch bei submukösen Myomen blutet es erst dann so profus und anhaltend, wenn sich der Uterus bemüht, das Myom auszutreiben. Auch hier ist die Ursache der Blutungen in der Saug- und Druckwirkung der Uteruskontraktionen zu suchen. Nach der E nukleation des Myoms hört die Blutung auf, selbst wenn wir keine einzige Gefäßunterbindung vornehmen.

3) N. Alders: Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn durch Histidinnachweis

Nach kurzer Besprechung der Geschichte, der Ausführung und der Schwierigkeiten der von Kapeller-Adler ausgearbeiteten Schnellmethode des Histidinnachweises im Harne wird über Erfahrungen mit dieser Methode der biologischen Schwangerschaftsdiagnose berichtet. An der Frauenklinik Prof. Weibel wurden bisher über 500 Harne auf Histidin untersucht; von diesen entfallen 233 auf schwangere, 256 auf nichtschwangere Frauen und 11 auf gesunde und kranke Männer; dazu kommt die Begutachtung des Harnes von Wöchnerinnen, Neugeborenen, von Frauen mit gestörter intrauteriner und ektopischer Schwangerschaft und von trächtigen Tieren.

In den 233 Fällen sicherer, ungestörter, intrauteriner Schwangerschaft gab der Harn 231mal, d. h. in 99,1%, positive Histidinreaktion. Die zwei negativen Resultate in dieser Gruppe (0,9%) betrafen eine Schwangerschaft zwischen der 8. und 12. Woche (unter 66 gleichartigen Fällen) und eine Frühschwangerschaft (unter 35 Graviditäten bis zur 8. Woche). In diesen Fehlschlägen wurde einige Tage später die Histidinreaktion positiv gefunden. In einigen Fällen konnte Histidin schon 3—9 Tage nach dem 1. Tage der ausgebliebenen Periode gefunden werden. Im Laufe der ersten 10 Tage nach Beendigung der Gravidität sistiert die Histidinausscheidung; dabei bestehen große individuelle Schwankungen.

In 10 Fällen von Tubenschwangerschaft war die Histidinreaktion 6mal negativ, 4mal positiv; ihr Ausfall bei gestörter ektopischer Schwangerschaft ist abhängig von der Zeit, die seit dem Absterben des Eies vergangen ist.

Von 267 Harnen nichtschwangerer, meist genitalkrankter Personen gaben 19 (7,0%) positive Histidinreaktion. Bis auf zwei im zeugungsfähigen Alter stehende Frauen, bei denen die letzte Periode schwächer war als sonst, betrafen diese Fehlschläge teils postklimakterische Personen, teils Pat., die regelmäßig menstruiert waren. Werden die Fälle, bei denen klinisch die Frage einer Schwangerschaft gar nicht aktuell war, ausgeschaltet, so ergibt die »gereinigte« Statistik einen Fehler von $\frac{3}{4}\%$ für Nichtschwangere. Die Ursache der Histidinausscheidung durch manche Nichtschwangere ist vorläufig unklar; jedenfalls handelt es sich nicht um eine für bestimmte Krankheiten typische Erscheinung.

Von 30 amenorrhöischen Frauen sicher ohne Schwangerschaft zeigte keine einzige Histidinausscheidung; ebensowenig die 11 untersuchten gesunden und kranken Männer.

Bei endogenem Eiweißzerfall läßt sich im allgemeinen kein Histidin im Harn finden (Karzinome, Lebercirrhosen, Pyosalpingitiden usw.)

Bei allen untersuchten 500 Fällen ergibt sich ein Fehler von 4,2% in der ungerinigten, von 0,8% in der gereinigten Statistik.

Da im ersten Harn Neugeborener nie Histidin gefunden wurde, kann der Fetus für die Bildung dieses Stoffes nicht in Frage kommen. Möglicherweise entsteht das Histidin — ebenso wie es Abderhalden für die Bildung der Abwehrfermente annimmt — durch überstürzten Stoffwechsel in der Placenta. Es wird auf die Parallelität zwischen der Aschheim-Zondek'schen und der Histidinreaktion hingewiesen. (Im Harn trächtiger Tiere konnte kein Histidin gefunden werden.)

So unklar auch vorläufig die theoretischen Grundlagen der neuen Schwangerschaftsreaktion sein mögen, erscheint es doch nicht als übertriebener Optimismus, wenn man die Histidinprobe als einen bedeutsamen Fortschritt im Problem der biologischen Schwangerschaftsdiagnose bezeichnet.

Aussprache. M. Weiss (als Gast): Wenn ich als Internist zu dem zur Diskussion stehenden Thema das Wort ergreife, so geschieht dies aus zwei Gründen: 1) ist das Arbeitsgebiet mir nicht fremd, da ich schon vor 20 Jahren im Anschluß an meine Untersuchungen über die Ehrlich'sche Diazoreaktion auch die Histidinausscheidung im Harn untersucht habe; 2) liegt es im Rahmen der von mir betriebenen pathochemischen Harndiagnostik, allen Reaktionen des Harnes meine Aufmerksamkeit zu schenken, welche diagnostische oder prognostische Verwertung finden können. Ich habe daher gerne die Gelegenheit wahrgenommen, auch die von Fr. D. Kapeller modifizierte Knoop'sche Reaktion auf Histidin unter die diagnostischen Harnproben aufzunehmen, welche von mir seit vielen Jahren auf der I. medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses dank der Gastfreundschaft ihres früheren Chefs, Hofrat Prof. Pal, und des jetzigen Abteilungsvorstandes, Prof. Czyhlarz, durchgeführt werden. Denn außer dem Verhalten bei der Gravidität interessiert naturgemäß die Frage, ob das Phänomen der vermehrten Histidinausscheidung im Harn auch sonst bei Krankheiten gefunden wird. Ich will gleich vorwegnehmen, daß etwas stärkere Histidinausscheidung von mir nur bei Phthisen gefunden wurde, was auch schon Fr. Kapeller festgestellt hat. Schwache Histidinausscheidung war nicht ganz selten auch in normalen Fällen, und zwar anscheinend häufiger bei Männern als bei Frauen, was auch schon aus den Arbeiten Kapeller's hervorzugehen scheint. Die Intensität dieser Histidinreaktionen erreichte aber nie-

mals jenen Grad, den wir bei Frauen in der Gravidität finden. Insbesondere zeigten auch dekompensierte Vitien, perniziöse Anämien und Karzinome des Digestionstraktes — Genitalkarzinome hatte ich noch nicht Gelegenheit zu untersuchen — keine deutliche Knoop'sche Reaktion im Harn. Es ist ja möglich, daß weitere Untersuchungen in dieser Hinsicht noch das eine oder andere interessante Detail ergeben werden; soviel kann ich aber schon jetzt auf Grund meiner Untersuchungen sagen, daß die stärkste Histidinreaktion in der Schwangerschaft gefunden wird, und zwar mit einer Regelmäßigkeit, welche auf eine gesetzmäßige Änderung des Stoffwechsels in diesem Zustand hinweist.

Meine Befunde der vermehrten Histidinausscheidung im Harn bei Graviden beanspruchen noch aus einem anderen Grunde eine erhöhte Bedeutung für die Frage. Die bisherigen Untersuchungen erfolgten zum Teil mit der ursprünglichen, von Voge und Burt White verwendeten, zum Teil mit der von Fr. Kapeller verbesserten Methodik. Aber auch diesem Verfahren haften Nachteile an, welche bisher nicht vermieden werden konnten. So verweise ich nur darauf, daß endo- und exogene Farbstoffe bei der Beurteilung der Probe stören können. Der größte Nachteil ist aber die relative Umständlichkeit des Verfahrens, welche seine Einbürgerung in die Praxis erschwert.

Ich habe nun den Histidinnachweis im Harn so vereinfacht, daß derselbe in der von mir geübten Art zumeist nur wenig mehr Zeit in Anspruch nimmt als eine andere Harnprobe des Arztes in der Sprechstunde. Es würde den Rahmen einer Diskussionsbemerkung überschreiten, wollte ich dieses Verfahren hier auseinandersetzen, welches noch Gegenstand weiterer Nachprüfung ist. Nur in Kürze will ich betonen, daß ich auch auf dem von mir eingeschlagenen neuen Weg, welcher viele Fehlerquellen der früheren Verfahren ausschaltet, die gleiche Konstanz in der vermehrten Histidinausscheidung des Harnes während der Gravidität gefunden habe. Damit eröffnet sich aber die Möglichkeit, die neue Schwangerschaftsreaktion auch dem praktischen Gynäkologen zugänglich zu machen. Ich hoffe, bald Gelegenheit zur Demonstration meiner Untersuchungstechnik zu haben. Bis dahin stelle ich mich, soweit meine Arbeitskraft reicht, zu vergleichenden und differentialdiagnostischen Untersuchungen gerne zur Verfügung.

W. Latzko: Der Vortr. hat erwähnt, daß bei den nichtgraviden Fällen ein Mißerfolg in ungefähr 7%, bei Reinigung der Fälle aber von nur $\frac{3}{4}$ % zu beobachten sei. Diese Reinigung geschah so, daß jene Mißerfolge ausgeschieden wurden, bei denen die Diagnose Schwangerschaft nicht in Betracht kam. Man muß dann aber auch bei den Grundzahlen die Nichtgraviden ausscheiden, da es nach den Regeln der Statistik nicht angeht, das Gesamtmaterial mit den gereinigten Zahlen zu vergleichen.

O. Frankl: Ich habe nach dem ersten Vortrag der Frau Dr. Kapeller-Adler der neuen Schwangerschaftsprobe sofort meine Aufmerksamkeit zugewendet und habe im Laufe der Zeit 142 Harnen durch die Autorin der Methode untersuchen lassen. Die Ergebnisse gestalteten sich folgendermaßen: Bei 48 sicher schwangeren Frauen war der Histidinbefund positiv. Bei sicher graviden Frauen war der Histidinbefund 3mal negativ. Es bestanden Schwangerschaften von 6—8 Wochen Dauer, und bei allen dreien konnte die Gravidität in viel späteren Stadien absolut festgestellt werden. Bei nichtgraviden Frauen wurde Histidin im Harn 63mal vermißt, bzw. in Spuren nachgewiesen. Positiver Histidinbefund trotz Fehlens einer Gravidität wurde 12mal erhoben, und zwar 4mal bei Carcinoma colli uteri, 1mal bei Carcinoma corporis uteri, 1mal bei Sarcoma uteri. Die anderen Fälle betreffen

gesunde, nichtschwängere Frauen. Das Verschwinden des Histidins aus dem Harn nach Beendigung der Schwangerschaft erfolgt sehr ungleich. Es wurden 16 derartige Untersuchungen angestellt. Während in einzelnen Fällen am 3. oder 4. Tage nur mehr Spuren oder nichts mehr vorhanden war, wurden in einem Fall am 8., in einem anderen Fall am 14. Tage post partum noch erhebliche Histidinmengen gefunden.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß bei Bestehen einer Schwangerschaft in der Regel, aber nicht immer, die Histidinausscheidung durch den Harn auffällt. Aber auch bei verschiedenen Erkrankungen und selbst bei gesunden, nichtschwängeren Frauen findet nicht allzu selten reichliche Histidinausscheidung statt. Es kann somit der Wert der Histidinuntersuchung für die Schwangerschaftsdiagnostik vorerst dahin gekennzeichnet werden, daß das Fehlen von Histidin eine Schwangerschaft unwahrscheinlich macht, aber nicht ausschließen läßt. Das Vorhandensein auch reichlicher Mengen sichert die Annahme einer Schwangerschaft nicht. Es kann die Ausführung der Histidinuntersuchung somit als Vorprobe, vor Ausführung der Aschheim-Zondek'schen Probe, wohl empfohlen werden, freilich ohne vorläufig als deren vollwertiger Ersatz hingestellt zu werden. Allerdings soll betont werden, daß Frau Dr. Kapeller-Adler ursprünglich eine andere Technik verwendet hat, als sie jetzt handhabt. Wenn die Resultate der neuen, bequemeren und rascheren Technik sich als wesentlich besser erweisen sollten, als die mit der älteren Technik erzielten Ergebnisse, so steht zu hoffen, daß die Histidinprobe eine wertvolle Bereicherung unserer Diagnostik werden kann.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich bemerken, daß ich nach Erscheinen der Arbeit von Hirsch-Hoffmann einen meiner Schüler, Herrn Dr. Sar-Louis aus Cleveland, veranlaßt habe, die Aschheim-Zondek'sche Probe an erwachsenen Mäusen nachzuprüfen. Es scheint uns diese Methode aussichtsreich zu sein. Allerdings ist dabei zu bemerken, daß die Kriterien für das Bestehen einer Schwangerschaft andere sind, als Hirsch-Hoffmann beschrieben hat. Die Methode verspricht nur in der Hand eines sehr erfahrenen Histologen gute Resultate, denn die Deutung der Befunde ist schwierig. Dr. Sar-Louis wird in nächster Zeit darüber ausführlich berichten. Der Wert der Methode liegt nicht etwa in einer Zeitersparnis, sondern darin, daß erwachsene Mäuse immer zur Verfügung stehen, während infantile Mäuse von 6—8 g Gewicht oft gerade dann, wenn man sie braucht, nicht vorrätig sind.

Regine Kapeller-Adler (als Gast) bemerkt zu den Diskussionserörterungen von Prof. Frankl, daß sie ihm für die Überlassung des zahlreichen und sehr reichhaltigen Materials zu großem Dank verpflichtet ist. Ohne dieses sorgsam ausgesuchte Material wäre es ihr nur schwer gelungen, das zur Diskussion stehende Verfahren in relativ kurzer Zeit zu einer Schnellmethode auszubauen. Was aber die ihr von Prof. Frankl zur Last gelegten Fehlresultate anlangt, so muß K.-A. darauf hinweisen, daß diese sicherlich wenigstens zum Teil methodischer Natur sind. Während ihrer Zusammenarbeit mit Frankl war sie nämlich gezwungen, die Methode immerfort zu modifizieren, um diese möglichst zuverlässig und einfach zu gestalten. Jedes chemische Verfahren läßt sich verbessern und ausbauen. Bei dieser Ausgestaltung sind jedoch methodische Fehler kaum zu vermeiden.

Das Verfahren hingegen, wie es Dr. Alders geübt hat, stellt die letzte, nunmehr endgültige Form der Methode dar, wie sie auch im Rahmen der Klin. Wschr. zur Veröffentlichung gelangt ist.

Ferner weist K.-A. darauf hin, daß im Wiener medizinisch-chemischen Institut Versuche, welche die Beleuchtung der Frage nach dem Ursprung des im Gra-

videnharn zur Ausscheidung gelangenden Histidins zum Ziele haben, im Gange sind. Die vorläufigen Ergebnisse dieser noch lange nicht abgeschlossenen Untersuchungen sprechen dafür, daß eine gewisse Parallelität zwischen der Zondek-Aschheim- und der Histidinreaktion zu bestehen scheint, und es ist nicht ausgeschlossen, daß beide Reaktionen gekoppelt sind. Besonders eklatant sind in dieser Beziehung die Ergebnisse der Tierversuche. K.-A. hat gemeinsam mit Hermann Harne von trächtigen Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunden und Stuten auf die Histidinreaktion hin untersucht und hierbei durchwegs ein negatives Resultat erhalten. Zondek führt bekanntlich dasselbe für seine Schwangerschaftsreaktion an. Da Zondek angibt, daß der Harn trächtiger Äffinnen sowohl höherer als auch niederer Art eine positive Schwangerschaftsreaktion ergibt, wurde von K.-A. die Histidinreaktion im Harn einer graviden Rhesus-Äffin durchgeführt. Diese fiel negativ aus. Eine mit demselben Harn im Laboratorium von Urban und Hellmann angestellte Zondek-Aschheimreaktion ergab jedoch auch ein negatives Resultat. Beide Reaktionen, welche im 2. Graviditätsmonat der Äffin ausgeführt worden waren, wurden im 5. Monat wiederholt und lieferten dasselbe negative Ergebnis. Übrigens konnten auch Allen und Mitarbeiter (Roux' Ber. 61, 294 (1931)) feststellen, daß der Harn einer graviden Äffin (*Macacus rhesus*), welcher von den Autoren zwischen dem 2. und 5. Graviditätsmonat untersucht wurde, die Zondek-Aschheim-Schwangerschaftsreaktion nicht zeigte. Hier besteht also eine Diskrepanz zwischen den Feststellungen von Zondek und den Beobachtungen anderer Experimentatoren.

N. Alders: Herr Weiss hat bei nichtschwangeren intern Kranken ähnliche Resultate wie der Votr. bei gynäkologischen Pat. Der Formulierung der Brauchbarkeit der Methode, wie sie Herr Frankl gegeben hat, kann im großen und ganzen beipflichtet werden. Zum Einwand des Herrn Latzko wird wiederholt, daß von den 30 nichtgraviden Frauen, die eine Amenorrhöe hatten, keine einzige Histidinausscheidung zeigte.

W. Latzko: Nach den eigenen Angaben des Votr. stehen einer Grundzahl von 32 (nicht 30) Nichtgraviden zwei Mißerfolge gegenüber (das sind 6,2%).

N. Alders (Schlußwort): Die endgültige Fehlerquote der Reaktion wird erst feststehen, wenn eine etwaige einseitige Schichtung des Materials durch eine sehr große Zahl von Untersuchungen, die verschieden gute Beherrschung der Methode durch den einzelnen durch eine größere Anzahl von Untersuchern ausgeglichen sein wird.

Berichtigung: Im Sitzungsbericht dieser Gesellschaft (Zbl. Gynäk. 1934, Nr 9) wurde auf S. 526 das Bild um 180° verkehrt zum Abdruck gebracht.

Zeitschriften

Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie Bd. XCV, Hft. 6

1) H. Montag (Bochum). Achsendrehung des hochschwangeren Uterus mit Placenta praevia und andere Anomalien bei asthenischen Ptopticae

Zu den bisher bekanntgegebenen 12 Fällen von Achsendrehung des hochschwangeren Uterus fügt Verf. einen 13. Fall und glaubt einen kausalen Zusammenhang zwischen der Achsendrehung und der Gewebsbeschaffenheit der asthenischen Ptoptica im Sinne von Matthes annehmen zu können. Der Fall wird eingehend beschrieben und als besonders charakteristisch für den asthenischen Habitus ver-