

Hormonen hervorgerufen werden. Manche unserer Befunde bei den Kontrollen sprechen für letztere Annahme, ein Beweis steht noch aus.

3. Frage: Die Frage, ob der Fötus noch lebt oder, besser gesagt, ob biologische Beziehungen zwischen dem Schwangerschaftsprodukt und der Hypophyse noch bestehen, ist ja besonders für die Extrauterin gravidität von Wichtigkeit. Aus der Harnuntersuchung allein können wir sie nicht beantworten, weil die Hormonausscheidung nach Absterben des Eies ja noch etwa 8 Tage anhält. Es werden hier Parallelversuche mit dem Blutserum, die wir zurzeit anstellen, uns vielleicht weiter bringen.

4) Zum Schluß möchte ich nur darauf hinweisen, daß die morphologischen Veränderungen, die das Vorderlappenhormon im Ovarium der Tiere bewirkt, vielfach Analogien zu den Veränderungen des Schwangerschaftsovariums beim Menschen darstellen. Ich habe das schon in einer Arbeit über die Blasenmoleno-varien hervorgehoben und möchte hier nur die Thecaluteinisation in der Schwangerschaft noch hervorheben, die im Prinzip ja der Thecaluteinisation durch das Vorderlappenhormon bei der Maus gleicht.

Näher eingehen kann ich hier auf diese interessanten Dinge nicht, da sie den Rahmen meines Themas überschreiten würden. Auch die Bedeutung der Entdeckung der Hormone im Harn für ihre Darstellung sei nur erwähnt. Heute wollte ich in erster Linie nur die praktische Brauchbarkeit der Methode für die Schwangerschaftsdiagnose beweisen und hoffe, daß mir der Beweis gelungen ist.

---

Aus der I. Universitäts-Frauenklinik in Wien. Vorstand: Hofrat Prof. Dr. H. v. Peham.

## **Erfahrungen mit der Zondek-Aschheim'schen Schwangerschaftsprobe.**

Von Dr. L. Kraul und Dr. J. Rippel.

Die Frauenheilkunde ist in den letzten Jahren mit zahlreichen Schwangerschaftsreaktionen bereichert worden, denen insgesamt ein gewisser Wert nicht abzusprechen ist — meistens haben sie eine ca. 70%ige Sicherheit —, die jedoch in Fällen einer schwierigen Differentialdiagnose oftmals versagen. Es würde sich wenig lohnen, über eine Schwangerschaftsprobe zu schreiben, wenn diese nicht mehr leisten könnte als die bisherigen. Um es jedoch gleich vorwegzunehmen: Die Zondek-Aschheim'sche Methode der Schwangerschaftsdiagnose (Z.A.R.) hat sich als überaus verläßlich bewährt und stellt gerade in komplizierten Fällen ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel dar. Daher sei in folgendem über 30 Fälle berichtet, in welchen die biologische Schwangerschaftsprobe von Zondek und Aschheim angewendet wurde. Die Anzahl der Fälle ist zwar nicht hoch, aber dadurch, daß wir meistens besondere Fälle ausgesucht haben, in welchen die Differentialdiagnose — ob Gravidität oder nicht — mit beträchtlichen Schwierigkeiten verbunden war, können wir uns schon jetzt das erwähnte Urteil bilden.

In 13 Fällen hat es sich um ganz junge Graviditäten gehandelt, die sich palpatörisch noch nicht, zumindest nicht mit Sicherheit, nachweisen ließen. Teils waren es Schwangerschaften in hypoplastischen, also an und für sich kleinen Uteris, teils

solche in einer a priori großen, hypertrophischen Gebärmutter einer Mehrgebärenden. In einem Falle wurde die Probe mit einem Harne gemacht, der vom 8. Tage nach Ausbleiben der Regel herrührte. Die Reaktion war positiv, obwohl der Uterus klein, hart und hypoplastisch zu tasten war. Heute ist die Frau im 6. Monat der Schwangerschaft. 8mal hat es sich um 4wöchige Graviditäten gehandelt. Alle 8 waren positiv. In weiteren 4 Fällen war die Schwangerschaft 6 Wochen alt. 3 positive Erfolge. In 1 Falle davon waren keine Blutpunkte und keine Corpora lutea zu sehen, auch in den Serienschnitten der Ovarien nicht, obwohl das Vaginal-epithel deutliche Verhornung aufwies. Nachdem für diesen Versuch jedoch nur eine einzige Maus zur Verfügung stand und diese knapp 6 g wog, muß derselbe als fehlerhaft ausgeschieden werden, nachdem nicht die vorgeschriebene Anzahl von fünf Mäusen verwendet wurde. Also 12 regelrechte Versuche und 12 richtige Resultate.

In 3 Fällen war das Ergebnis ein negatives. 2mal davon hat es sich um eine mit Amenorrhöe beginnende Metropathia haemorrhagica, in einem Falle um eine Amenorrhöe anderer Genese gehandelt. In letzterem Falle war im Harne reichlich Ovarialhormon enthalten, so daß das Scheidenepithel einer kastrierten Maus nach 3 Tagen ein reines Schollenstadium aufwies. Aschheim und Zondek nennen diese Art der Amenorrhöe eine hyperhormonale. Also auch bei diesen 3 negativen Fällen ein 100%iges Ergebnis.

In einigen weiteren Fällen hat uns die Z.A.R. vorzügliche Dienste geleistet, denn durch die klinische Untersuchung allein war es äußerst schwierig, zu einer sicheren Diagnose zu gelangen. Da war eine Frau mit einer Ovarialcyste, die mit dem Uterus breit verwachsen war. Nachdem die Pat. gleichzeitig amenorrhöisch war, konnte eine Gravidität nicht ganz ausgeschlossen werden. Der negative Ausfall der Probe veranlaßte uns zur Laparatomie, bei welcher dann der Befund festgestellt wurde. In 2 Fällen mit zahlreichen Myomknoten am Uterus ist erst durch die Z.A.R. entschieden worden, daß der bestehenden Amenorrhöe eine Gravidität und nicht die beginnende Menopause zugrunde lag. In 1 Falle von stielgedrehter Ovarialcyste wurde die gleichzeitig vorhandene intrauterine Gravidität mit Hilfe der Z.A.R. festgestellt.

Bezüglich der Empfindlichkeit der Probe ist folgender Fall interessant. Bei einer 30jährigen Frau wurde im Februar 1928 wegen einer Haematocele retro-uterina eine hintere Kolpotomie ausgeführt. Nachher war die Pat. regelmäßig menstruiert. Letzte normale Regel am 1. September 1928. Am 5. Oktober Krämpfe im Unterbauch und leichte Blutung, die mit Intervallen anhielt. Die Z.A.R. war positiv. Am 12. Oktober ging ein Häutchen ab, dessen histologische Untersuchung eine entzündliche und durchblutete Decidua ergab. Durch die folgende Austastung konnte eine ganz junge, höchstens 3wöchige intrauterine Gravidität, bzw. ein Abortus festgestellt werden.

Was die Resultate bei Extrauterin graviditäten anlangt, so decken sich unsere Erfahrungen mit denen von Aschheim und Zondek. Bei lebender Frucht fanden wir die Probe in einem Falle positiv. Bei abgestorbener Frucht, d. h. bei nach außen blutenden Tubengraviditäten, liegen die Verhältnisse genau wie beim Abortus oder im Wochenbett. Einige Tage nach dem Fruchttod ist meistens noch reichlich Hypophysenvorderlappenhormon im Harne nachweisbar, dann verschwindet es aus demselben. Man könnte daher die Z.A.R. zur Feststellung verwenden, ob das Ovulum noch in Entwicklung begriffen ist, ob daher noch eine imminente Gefahr der Ruptur vorhanden ist oder nicht. Ist dies nicht mehr der Fall, dann kann ja

bekanntlich im Einzelfalle, besonders bei ungewisser Diagnose, auch exspektativ vorgegangen werden. Einmal fand sich bei einer abgestorbenen Tubengravidität zwar kein Vorderlappenhormon im Harn, doch reichlicher Ovarialhormongehalt des Harnes, von dem durch 3 Tage täglich 1 ccm einer kastrierten Maus injiziert wurde und ein reines Schollenstadium erzeugt hatte, die darauf hinwiesen, daß hier eine Gravidität bestanden haben muß.

Im Falle einer 6monatigen Gravidität, bei welcher jedoch die Frucht vor ungefähr 4 Wochen abgestorben war, fanden sich bei einer der fünf Mäuse Blutpunkte in den Ovarien. Sonst fanden wir 5—8 Tage nach Absterben oder nach Ausstoßen der Frucht kein Vorderlappen-, dafür reichlich Ovarialhormon im Harn, so daß wir auch bezüglich der reichlichen Ausscheidung von Ovarialhormon im Wochenbett die Angaben von Aschheim und Zondek bestätigen können. Das wurde in mehreren Fällen von Abortus und nach Entbindungen am normalen Ende untersucht. Auch der Nachweis reichlicher Ovarialhormonausscheidung — an der kastrierten Maus — kann von diagnostischer Bedeutung sein, wenn es sich um die Frage handelt, ob ein Status post partum, ein Abortus incompletus, eine Molenschwangerschaft vorliegt, oder ob die bestehende Metrorrhagie andere Ursachen hat.

Die Angabe von Aschheim, daß sich bei Blasenmolen besonders viel Vorderlappenhormon findet — Aschheim bringt diesen Umstand in Verbindung mit der Neigung zur Luteincystenbildung —, kann gleichfalls bestätigt werden. Bei einer Frau mit einem ca. 4monatigen Gravidität entsprechenden Uterus war die Z.A.R. positiv. Bei der Austastung fand sich zwar kein Fötus, jedoch eine partielle Blasenmole.

Die theoretischen Grundlagen der Z.A.R., sowie die hochinteressanten Verhältnisse der Hormonausscheidung im Harn sind von großem wissenschaftlichem Interesse. Dieselben sind noch keineswegs ganz geklärt, vielmehr gibt es da eine Reihe offener Fragen. Vorerst schien es unserer bisherigen Ansicht über das Wesen der Hormone zu widersprechen, daß im Harn so enorme Mengen von Hypophysenvorderlappensowie von Ovarialhormon ausgeschieden werden. Meist hatten wir die Anschauung, ein Hormon wäre ein besonders kostbarer, in geringen Quantitäten im Körper katalytisch wirksamer Stoff. Nun werden Hormone im enormen Überschuß im Harne gefunden, welchen Umstand sich die pharmazeutische Industrie bereits zunutze gemacht hat.

Aschheim und Zondek geben für die reichliche Ausscheidung von Vorderlappenhormon in der Gravidität die Erklärung, daß die Natur punkto Fortpflanzung mit kolossaler Abundanz arbeitet und als Ausdruck dieses Überzielschießens der Hormonproduktion große Mengen im Harne ausgeschieden werden. Dann ist es allerdings verwunderlich, daß die Implantation von Hypophysenvorderlappensubstanz bei einem graviden Tier dennoch und trotz bestehender Schwangerschaft eine unphysiologische Follikel- und Eireifung zustande bringt. Warum ruht jedoch andererseits physiologischerweise in der Gravidität die Follikelreifung, wo doch so viel Vorderlappenhormon im Körper vorhanden ist, daß es im Überschuß ausgeschieden wird? Warum verschwindet dasselbe aus dem Harn im Wochenbett, zu welcher Zeit doch das Follikelwachstum wieder einsetzt? Auch bezüglich der Ovarialhormonausscheidung besteht ein ähnlicher Widerspruch. Im Wochenbett wird Ovarialhormon in Massen ausgeschieden, während die Ausreifung der Follikel eine mangelhafte ist, welcher Umstand meistens zur Laktationsmenorrhöe führt. Auch im Klimakterium und bei mancher Amenorrhöe wird trotz mangelhafter Ovarialfunktion viel Ovarialhormon ausgeschieden. Der Wechsel in der quanti-

tativen Ausscheidung ist jedenfalls bemerkenswert. Im Puerperium verschwindet das bis dahin reichlichst vorhandene Vorderlappenhormon aus dem Harn, dafür tritt das bis dahin weniger reichliche Ovarialhormon in Mengen auf. Auf diesen scheinbaren Antagonismus zwischen Ovarialhormon und Vorderlappenhormon (O.H. und V.L.H.) hat Mahnert<sup>1</sup> hingewiesen, indem er zeigen konnte, daß bei gleichzeitiger O.H.-Zufuhr die Wirkung des V.L.H. auf Ovarien infantiler Mäuse weniger in Erscheinung tritt. Dieser Antagonismus tritt auch physiologischerweise zyklisch zutage. Unter dem Einfluß des V.L.H. kommt es im Ovar zur Follikelreifung. Letztere bewirkt eine O.H.-Produktion, die im Corpus luteum ihren Höhepunkt erreicht, welches eine weitere Follikelreifung verhindert, gewissermaßen also der Wirkung des V.L.H. entgegentritt. Eine Art Selbstausschaltung, Selbstregulierung des hormonalen Stoffwechsels.

Die Abhängigkeit der Z.A.R. von dem Leben des Fötus, von der Funktion der Placenta, legt den Gedanken nahe, daß die großen Mengen von V.L.H. in der Placenta ihren Ursprung haben könnten. Ob das V.L.H. in der Placenta bloß gespeichert ist oder von ihr produziert wird, müßte erst entschieden werden. Der Placenta werden ja sonst fast omnipotente Fähigkeiten zugeschrieben, warum sollen nicht verschiedene Hormone, wie O.H., V.L.H. sowie Insulin, ferner eiweißspaltende Stoffe usw. auch in ihr entstehen.

Eine weitere Frage ist sozusagen der Mechanismus der Ausscheidung. Bei Amenorrhöen wird O.H. ausgeschieden, in der Gravidität, bei stillstehender Follikelreifung, V.L.H. Wird vielleicht ein Stoff gerade deshalb ausgeschieden, weil er nicht zur Wirkung gelangt, nicht aufgebraucht wird?

Es zeigt sich immer wieder, daß die Anwesenheit dieses oder jenes Hormones allein noch nicht genügt, um die ihm zukommende Wirkung zu entfalten. Als Beispiel hierfür wurde die fehlende Ovulation in der Gravidität trotz reichlicher Produktion von V.L.H. angeführt. Wir wissen, daß gegen Ende der Schwangerschaft so und so häufig schon eine gewisse Follikelreifung zustande kommt. Gerade in der letzten Zeit derselben ist die V.L.H.-Ausscheidung im Harn nach Aschheim und Zondek etwas vermindert. Ferner wurde auf den O.H.-Gehalt des Harnes bei Amenorrhöe und in der Klimax hingewiesen.

Die Wirksamkeit eines Hormones ist auch keineswegs immer organspezifisch. Beispiele dafür bieten das Thyroxin, das Adrenalin und das Pituitrin. Trotzdem in der Schwangerschaft V.L.H. ohnehin in Überschuß vorhanden ist und ausgeschieden wird, regt die Zufuhr von V.L.-Substanz die Ovarialtätigkeit an. Letzteres scheint vielleicht anders zu wirken als das im Körper der Maus selbst produzierte V.L.H.

Daß auch das Ovar nicht ganz organspezifisch reagiert, daß seine Funktion nicht allein von spezifischen Hormonen beeinflusst wird, läßt sich ebenfalls zeigen. Das Adrenalin wirkt hemmend auf die Ovulation, wie sich<sup>2</sup> das am Scheidenzyklus der weißen Maus veranschaulichen läßt. So wie Mahnert durch Follikulin eine Verminderung der V.L.-Wirkung nachweisen konnte, ist es mir bei einigen infantilen Mäusen gelungen, durch geringe Adrenalin Dosen die V.L.H.-Wirkung abzuschwächen. Infantilen Mäusen vom selben Wurf wurde dieselbe Menge Harn von einer schwangeren Frau injiziert und bekamen einige davon 2—3 Millionstel Gramm Adrenalin zugesetzt. Die Ovarien der letzteren wiesen keine solche Ausreifung auf, als die nicht mit Adrenalin behandelten Tiere, z. B. Corpora lutea und reichliche

<sup>1</sup> Zbl. Gynäk. 1928, Nr 28.

<sup>2</sup> Arch. Gynäk. 131, 132.

Blutpunkte bei den einen, keine Blutungen und bloß ein Corpus luteum bei den Mäusen, die Schwangerenarn plus Adrenalin erhielten.

Auch Insulin hemmt den Scheidenzyklus der Nagetiere nach Vogt und nach Cotte, was ich aus eigener Beobachtung bestätigen kann. Ferner fanden Loewe, sowie Dohrn und Faure<sup>3</sup>, daß auch pflanzliche Stoffe, aber auch Hefe, positives Allentest geben. Auch die wachstumserregende Wirkung des O.H. auf den Uterus ist nicht spezifisch. Es ist von einer langen Reihe verschiedener Stoffe nachgewiesen worden, daß sie das Wachstum des Uterus sowie der Mammæ im Tierversuch anzuregen vermögen. Hierher gehört auch die Beobachtung, daß durch Zufuhr von Thyroxin, Adrenalin, Insulin, aber vor allem durch Ovarialhormon, eine Schwangerschaft unterbrochen werden kann. Besonders letztere Tatsache ist auffallend, da doch normalerweise in der Gravidität eine Überproduktion an Ovarialhormon besteht. Warum tritt normalerweise nicht stets ein Abortus ein? Alle diese Tatsachen deuten auf eine unspezifische, vielleicht allgemein nerven-erregende Wirkungsweise dieser Hormone hin.

Für alle diese rätselhaften Verschiedenheiten der hormonalen Einflüsse müssen wir als ursächliches Moment annehmen, daß auch der Zustand des Erfolgsorgans eine Rolle spielt. Von diesem letzteren hängt es ab, ob dieses oder jenes Hormon in der einen oder anderen Richtung wirkt; besonders für pathologische Verhältnisse ist diese Erklärung anzunehmen. Außer den Hormonen sind es ja mannigfaltige Umstände, die den Körperzustand bestimmen: die Ionen, die Zellgrenzmembranen, die kolloidalen Verhältnisse und vor allem der regulatorische Einfluß der vegetativen Nerven.

---

Aus der Univ.-Frauenklinik Halle a. S. Direktor: Prof. Dr. Nürnberger.

## **Über den Einfluß der Tubenmuskelbewegungen auf den Tubeninhalt; zugleich zur Frage des Tubensphinkters<sup>1</sup>.**

Von F. Kok.

Die sehr zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre haben uns in der Erkenntnis der Tubenmuskeltätigkeit ganz ohne Zweifel um vieles weiter gebracht. Eine Peristaltik ist einwandfrei nachgewiesen worden; diese Tatsache und die durch Vergleichsversuche sichergestellte Abhängigkeit der Eileiterkontraktionen von der Ovulation lassen mit gewisser Berechtigung wohl einen Schluß über die Beteiligung der Eileitermuskulatur an der eigentlichen Aufgabe des Organs, nämlich an der Hindurchleitung des Eies bzw. des Follikelinhaltes, zu.

Aber noch fehlen bestimmte Beobachtungen, die uns wirklich ein Bild über die Einwirkung der Muskelbewegungen auf den Tubeninhalt geben und uns vor allem den direkten Beweis liefern, daß diese tatsächlich von so großer Bedeutung für dessen Weitertransport sind.

Selbst der röntgenologische Weg scheint mir entgegen vielfacher Ansicht recht wenig geeignet, hierüber eine sichere Auskunft zu geben; und es stimmen auch

---

<sup>3</sup> Wien. klin. Wschr. 1928, Nr 37.

<sup>1</sup> Nach einem Vortrag auf der Hamburger Tagung Deutscher Naturforscher und Ärzte am 18. Sept. 1928.