

lung über Jahre erstrecken und schubweise verlaufen kann. Die immer noch bestehende Chance eines kosmetisch einwandfreien Spätergebnisses sollte nicht vergeben werden. Da es nicht erwiesen ist, daß sich durch mehrjährige Behandlungsintervalle die Strahlenempfindlichkeit verringert, bleibt die Möglichkeit zu einer späteren weiteren Strahlenserie offen. Auch eine kombinierte radiologisch-chirurgische Behandlungsmethode ist in solchen Fällen zu erwägen. Im Kindesalter bestrahlte und nicht vollständig zurückgebildete Hämangiome bereiten im späteren Lebensalter dem Chirurgen keine zusätzlichen Schwierigkeiten, wenn Strahlenschäden des Nachbargewebes vermieden worden sind. Die fast immer durch die Bestrahlung erreichbare Geschwulstverkleinerung ist ein entscheidender Vorteil, der unseres Erachtens jeden Bestrahlungsversuch rechtfertigt (Abb. 8). Abgesehen von Sonderfällen ist diejenige Methode zu bevorzugen, die das beste kosmetische Ergebnis verspricht.

Zusammenfassung

Am hiesigen Patientengut von 1439 Hämangiomen (aus 15 Jahren) wurde untersucht, bei welcher Dosis sich das Hämangiom kosmetisch einwandfrei zurückbildete. Bei etwa der Hälfte aller kindlichen Hämangiomträger konnte die Geschwulst beseitigt werden, ohne sichtbare Strahlenveränderungen auf der Haut zurückzulassen. Die so gefundene „kosmetische Grenzdosis“ bezieht sich auf Hämangiome bei 3 bis 36 Monate alten Kindern und berücksichtigt Lokalisation und Feldgröße. Dabei ließ sich ein Wirkungsäquivalent für Röntgenoberflächenbestrahlung, Strontium 90, Thorium-X und Radium festlegen.

Untersuchungen mit einem neuen immunologisch-serologischen Schwangerschaftsnachweis

Aus der Bakteriolog.-Serolog. Abteilung des Blutspendedienstes des Bayer. Roten Kreuzes, Institut Würzburg
(Chefarzt: Dr. A.-G. Gathof)

JUTTA-THERESIA BÖTTGER

Die Probleme zur Früherkennung einer Schwangerschaft nehmen in der Praxis, besonders bei differentialdiagnostischen Fragestellungen, für den Kliniker in gleichem Maße wie für den praktischen Arzt einen wichtigen Raum ein.

Die Bemühungen, eine bestehende Gravidität noch vor ihrer klinischen Erfassbarkeit aus dem Harn zu diagnostizieren, sind schon alt. So versuchten schon vor 3000 Jahren die Ägypter aus der verschiedenen Keimung von Gerste und Weizen nach der Zugabe von Frauenurin eine Schwangerschaft zu erkennen, ja sogar das Geschlecht des Kindes zu bestimmen.

Im Laufe der Zeit sind diese Versuche weiter fortgeführt worden. Aber erst in diesem Jahrhundert konnten Verfahren entwickelt werden, die eine befriedigende und verlässliche Sicherheit in der Schwangerschaftsdiagnostik gewährleisten. Alle diese angewandten Verfahren beruhen auf dem Nachweis

Literatur

Born, W.: in „Handbuch der Haut- u. Geschl.-Kr.“ V/2: 848 von J. Jadassohn, Springer, Berlin 1959. — Brain, R. T., und C. D. Calnan: Brit. J. Derm. 64: 147 (1952). — Brodersen, H.: Med. Klin. 1015 (1950). — Gersing, R.: Fortschr. Röntgenstr. 88: 233 (1958). — Graul, E. H.: Strahlentherapie 89: 409 (1952). — Greve, W.: Strahlentherapie 89: 401 (1952). — Haubold, W.: Rö.-Blätter 13: 173 (1960). — Helmke, R.: Strahlentherapie 76: 321 (1947). — Hoede, K., und F. Schaefer: Strahlentherapie 67: 23 (1940); 72: 143 (1943). — Janker, R.: A. Wschr. 13: 278 (1958). — Jakob, A., und G. Dietrich: Strahlentherapie 107: 532 (1958). — Jakob, A., und H. Hiller: Strahlentherapie 98: 284 (1955); Regensbg. Jahrb. ärztl. Fortbild., Bd. IV (1956). — Joyet, G., und K. Hohl: Fortschr. Röntgenstr. 82: 387 (1955). — Kindler, F.: Strahlentherapie 72: 643 (1943); Med. Klin. 162 (1943). — Levan, N. E.: XI. Internat. Congr. Dermat. 1957; Acta dermat.-venerol. Suppl. 1959. — Miescher, G., und B. Weder: Strahlentherapie 85: 537 (1951); u. zit. n. Schirren: pers. Mitteilung 1953. — Montag, C.: Strahlentherapie 84: 314 (1951); Medizinische 213 (1953). — Oeser, H.: Strahlentherapie 71: 200 (1942). — Pendergraß, E. P., und J. Katterjohn: Amer. J. Roentgenol. 60 (1948). — Proppe, A.: in „Dermatologie und Venerologie“ Bd. II: 81 von H. A. Gottron, V. W. Schönfeld; Thieme, Stuttgart 1958. — Schirren, C. G.: in „Handbuch d. Haut- u. Geschl.-Kr. V/2 von J. Jadassohn; Springer, Berlin 1959. — Schnyder, V. W.: Arch. dermat. Syph. (Berl) 198: 51 (1954). — Schuermann, H., und K. H. Woeber: Strahlentherapie 112: 229 (1960). — Schwarz, E.: J. med. Kosmet. 7: 72 (1958). — Volavsek, W.: Strahlentherapie 72: 655 (1943); Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 69: 549 (1943). — Weishaar, I., und K. Koslowski: Strahlentherapie 108: 173 (1959).

der in den ersten Wochen der Schwangerschaft im Harn und Serum auftretenden gonadotropen Hormone.

Der durch die Hypophyse hormonell gesteuerte normale Menstruationszyklus der Frau (siehe Abb. 1) erfährt während der Schwangerschaft insofern eine wesentliche Abwandlung, als die Plazenta — insbesondere die Chorionepithelien — den Hauptbildungsort für die Hormonproduktion darstellt. (Abb. 2).

Die sofort nach der Implantation des Eies in der Plazenta in großen Mengen gebildeten gonadotropen Hormone überschwemmen den mütterlichen Organismus und können im Serum stark vermehrt nachgewiesen werden (Abb. 3). Die überschüssigen Hormonmengen werden im Harn ausgeschieden und bilden das Agens für die später zu besprechenden Nachweisreaktionen.

Der Hauptwirkstoff aus der Gruppe der gonadotropen Hormone wird im Hinblick auf seinen Entstehungsort in den Chorionepithelien als Choriongonadotropin oder Human Choriongonadotropin (früher Prolan) bezeichnet. Im englischen Sprach-

gebrauch ist dieser Stoff Human chorionic gonadotropin (= HCG) benannt worden. Der Nachweis dieses Choriongonadotropins im Urin der Frau ist von wenigen, selten auftretenden pathologischen Ausnahmen (Chorionepitheliom, Blasenmole) für das Bestehen einer Gravidität spezifisch. Die volle Wirksamkeit des HCG entfaltet sich jedoch erst im Zusammenspiel mit dem von der Hypophyse gelieferten Follikelreifungshormon, wobei das HCG die Hypophyse zur Abgabe des letzteren anregt (s. Abb. 2).

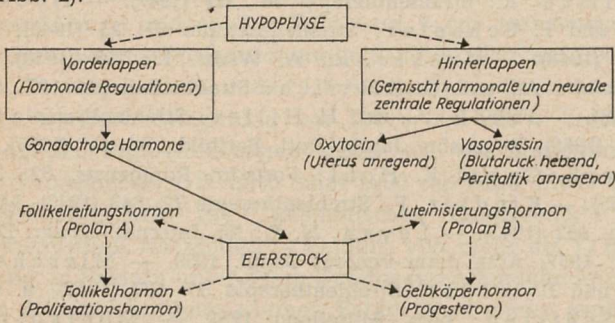


Abb. 1: Die hormonellen, von der Hypophyse gesteuerten Regulationen im Menstruationszyklus der Frau

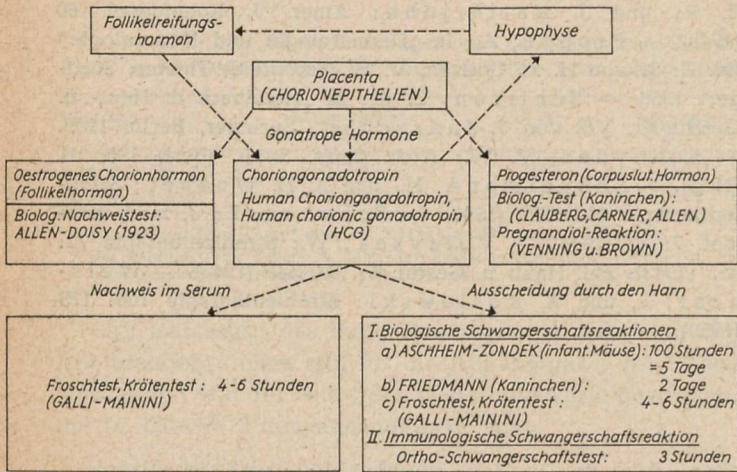


Abb. 2: Die hormonellen Regulationen während der Schwangerschaft und die verschiedenen gebräuchlichen Schwangerschaftsteste unter Einbeziehung einer neuen immunologischen Schwangerschaftsreaktion

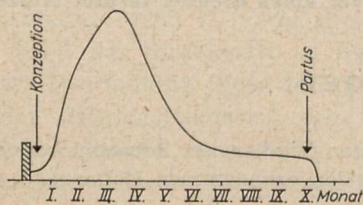


Abb. 3: Gonadotropes Hormon im Blut während der Schwangerschaft und im Wochenbett. Nach Martius, Lehrbuch der Geburtshilfe. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 2. Auflage 1952

Die zahlreichen für die Schwangerschaftsdiagnose angegebenen chemischen Verfahren haben sich als mit einer zu hohen Fehlerquote belastet und deshalb unzuverlässig erwiesen. Für Routineuntersuchungen brauchbare Ergebnisse konnten erst durch die biologischen Schwangerschaftsreaktionen erzielt werden. Sie stellen im Hinblick auf die praktischen Auswirkungen eine der größten Entdeckungen der modernen Hormonforschung dar (Martius).

Den für die weiteren Schwangerschaftsnachweise wichtigen Grundagentest fanden Allen und Doisy im Jahre 1923. Sie injizierten reifen weiblichen, kastrierten Mäusen follikel-

hormonhaltige Stoffe und konnten hierdurch Veränderungen am Scheidenepithel in Form von Epithelabstoßungen und Hypertrophien von Tube, Uterus und Vagina als eindeutigen Effekt der Follikelhormoneinwirkung erzeugen. Diese als Allen-Doisy-Test bekannte Reaktion wurde die Grundlage für alle weiteren Entdeckungen auf dem Gebiete der Sexualhormone. Der Nachweis des Gonadotropins im Urin der graviden Frau wurde im Jahre 1928 von Aschheim und Zondek als Schwangerschaftsreaktion angegeben.

Bei dieser unter den biologischen Schwangerschaftstesten als klassisch geltenden Reaktion, die auch heute noch zur endgültigen Klärung fraglicher Fälle herangezogen wird, injiziert man fünf infantilen weiblichen Mäusen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen sechsmal den zu untersuchenden Harn subkutan. Nach Tötung der Tiere am 5. Tag werden Uterus, Ovarien und das Scheidenepithel im Hinblick auf eingetretene hormonalbedingte Veränderungen untersucht. Das HCG sowie das Follikelreifungshormon bewirken eine Frühreife bei den infantilen Mäuseweibchen. Der Uterus wird unter dem Hormoneinfluß innerhalb von Tagen so verändert, daß er dem einer geschlechtsreifen Maus entspricht. In den Ovarien beobachtet man Reifungsvorgänge der Follikel mit Vergrößerungen und Blutungen sowie Corpusluteum-Bildung. Am Scheidenepithel können bei positiven Ergebnissen Abstoßungen und Schollenbildungen festgestellt werden (Allen-Doisy).

Der positive Ausfall der Reaktion ist spezifisch für das Vorliegen einer Schwangerschaft. Die einzigen Ausnahmen stellen die Blasenmole und das Chorionepitheliom dar. Bei diesen beiden Erkrankungen liefert der Test ein weit über die Reaktionsstärke bei der Gravidität hinausgehendes positives Ergebnis, so daß er hier für die Differentialdiagnose gut zu verweilen ist.

Die Treffsicherheit der AZR. liegt bei 97—98%, also an der obersten möglichen Grenze eines Tierversuches überhaupt. Die Nachteile der Reaktion sind einmal begründet in der langen Untersuchungsdauer und zum anderen in der Abhängigkeit von der Tierhaltung mit allen dadurch bedingten Unsicherheitsfaktoren.

Friedmann gab eine Schwangerschaftsreaktion an, bei der er als Testtiere Kaninchen benutzte. Der Vorteil dieser Methode war, daß die Versuchsdauer hierbei auf 2 Tage abgekürzt wurde und die Tötung der Tiere sich erübrigte. Nach der erfolgten diagnostischen Laparotomie konnten sie für weitere Versuche erneut verwendet werden. Dennoch hat sich dieser Test nicht allgemein durchsetzen können.

Eine weite Verbreitung dagegen fand die von Galli-Mainini angegebene, allgemein unter dem Namen Krötentest bekannt gewordene Schwangerschaftsreaktion. Dabei injiziert man männlichen Kröten etwa 3 ccm entgifteten Harn (der Nativurin ist wegen seiner für Kröten hohen Toxizität nicht brauchbar) in den dorsalen Lymphsack. Um die umständliche Harnentgiftung zu umgehen, wird heute in den Laboratorien das völlig unschädliche Serum der zu untersuchenden Frauen verwandt. Die Versuchsordnung wird hierdurch vereinfacht, und die Reaktionsergebnisse sind zudem eindeutiger. Enthält der untersuchte Urin bzw. das untersuchte Serum gonadotrope Hormone, so lassen sich im Urin der Versuchstiere nach etwa 6 Stunden Spermatozoiden mikroskopisch bei 600facher Vergrößerung nachweisen. Die Sicherheit des Krötentestes liegt bei etwa 97% und ist der AZR. fast gleichwertig. Wegen der sehr viel kürzeren Versuchszeit (6 Stunden gegenüber 5 Tagen) wird der Krötentest in den meisten Instituten bevorzugt angewandt.

In zweifelhaften Fällen wird allerdings auch heute noch die AZR. zur Klärung der Diagnose herangezogen. Beide Verfahren haben jedoch den Nachteil, daß sie an das Tierexperiment

gebunden sind. Beim Krötentest kommt hinzu, daß die Tiere in ihrer Reaktionsbereitschaft jahreszeitlich stärkeren Schwankungen unterworfen sind (Thorborg, Hansen). In den Hochsommermonaten ist nach Zander die Hodenaktivität der Kröten und Frösche teilweise stark vermindert, so daß in diesem Zeitraum angesetzte Versuche nicht selten zu Fehlergebnissen führen.

Thorborg und Hansen konnten experimentell eine um 50% herabgesetzte Sensibilität der Kröte gegen HCG in diesen Monaten feststellen. Weitere Schwierigkeiten ergeben sich häufig bei der Haltung und Pflege der Tiere. Sie sind gegenüber klimatischen Änderungen und Fehlernährungen in hohem Grade empfindlich, so daß durch daraus resultierende Reaktionschwankungen eine gewisse Fehlerbreite entstehen kann. Man müßte demzufolge bei allen Tierversuchen mehrfache Kontrolluntersuchungen fordern, um erst aus dem Gesamtergebnis heraus zu einem eindeutigen Resultat gelangen zu können. Ein weiterer Nachteil besteht darin, daß Kröten aus jahreszeitlich bedingten Gründen besonders im Winter schlecht zu bekommen sind. Stirbt ein Versuchstier während der Laufzeit des Testes, muß der gesamte Versuch neu begonnen werden. Die Resultate sind bei dringlich chirurgisch-differentialdiagnostischen Fragestellungen häufig nicht mehr abzuwarten.

Aus diesen Erwägungen heraus war man seit langem bemüht, einen **Schwangerschaftstest** zu entwickeln, der von der **Tierhaltung unabhängig** eine gleiche Treffsicherheit ermöglicht. Die Anforderungen, die an einen solchen Test gestellt werden müssen, sind folgende:

1. Eine größtmögliche Spezifität, d. h. eine den bisher bekannten Testen gleichwertige Treffsicherheit von etwa 97—98%;
2. Eine möglichst kurze Versuchsdauer;
3. Frühzeitige sichere positive Ergebnisse im Beginn einer Gravidität;
4. Schnelles Negativwerden im Falle einer abgestorbenen Schwangerschaft.

Besonders die zuletzt angegebene Forderung erscheint uns, wie auch von seiten der Gynäkologen und Geburtshelfer immer wieder geäußert wurde, von besonderer Wichtigkeit.

Seit langem sind Versuche gemacht worden, das im Serum und Urin gravidierender Frauen auftretende HCG unabhängig vom Tierexperiment nachzuweisen. Keines der sich daraus entwickelten Verfahren hielt jedoch einer kritischen Prüfung stand. Der direkte Nachweis des HCG ist für die Routine-Diagnostik zu schwierig.

Über eine Antigen-Antikörperreaktion zu einem immunologischen Schwangerschaftstest zu kommen, führte zu einer intensiven Forschungsarbeit.

Schon zu Beginn der dreißiger Jahre gelang es Zondek, durch wiederholte Injektionen von HCG bei Tieren eine spezifische Antikörperbildung zu erzeugen. Dieses durch Immunisierung von Tieren gewonnene Anti-HCG geht mit dem im Schwangeren-Urin bzw. -Serum vorliegenden HCG eine Antigen-Antikörperreaktion ein. Der Ablauf dieser Reaktion ist für das menschliche Auge jedoch nicht sichtbar.

Versuche von Mc Kean, Brody und Carlström mit Präzipitation, Agglutination, Hämagglutination sowie Komplementbindung zeigten für die Routine-Diagnostik keine verwertbaren Ergebnisse. Erst Versuche mit Latexpartikeln als „Indikator“ ermöglichten es, den Reaktionsablauf dem menschlichen Auge sichtbar zu machen. Ein

solcher immunologisch-serologischer Schwangerschaftstest mit Latexpartikeln als „Indikator“ ist für die Routine-Diagnostik von der Firma „Ortho“ entwickelt worden*.

Das **Prinzip dieses Testes** ist folgendes:

1. **Phase**: Der zu untersuchende Urin wird mit Anti-HCG inkubiert. Enthält der Urin HCG, findet eine Bindung zwischen Antigen- und Antikörper statt, die jedoch unsichtbar abläuft. Enthält der Urin kein HCG, bleibt das Anti-HCG unverbraucht in der Lösung.

2. **Phase**: Das Reaktionsgemisch wird mit einer Aufschwemmung von Latexpartikeln versetzt, deren Oberfläche mit HCG überzogen ist. Danach erfolgt eine zweite Inkubation. Hat in der ersten Phase eine Bindung des Anti-HCG an HCG stattgefunden, stammt der Urin also von einer Schwangeren, so findet das jetzt hinzugefügte HCG, das sich an der Oberfläche der Latexpartikel befindet, keinen Reaktionspartner mehr vor. Die Partikel bleiben unvermindert in Lösung, das Gemisch bleibt stabil. Enthält dagegen der untersuchte Urin kein HCG, so wird das Anti-HCG in der ersten Phase des Versuches noch nicht verbraucht. Er reagiert mit dem jetzt hinzugegebenen HCG-überzogenen Latexpartikeln und agglutiniert dieselben. Die Partikel werden größer und schwerer. Die elektrischen Ladungsverhältnisse ändern sich.

3. **Phase und Ablesung**: Durch abschließendes Zentrifugieren können die Immuneiweiß beladenen Latexpartikel in dem jetzt instabil gewordenen Gemisch leicht zu Boden geschleudert werden. Der Überstand ist wasserklar = negatives Ergebnis. Sind die Latexpartikel dagegen noch in Lösung, lassen sie sich nicht abzentrifugieren. Das Reaktionsgemisch bleibt milchig trüb = positives Ergebnis.

Wir untersuchten mit der im zweiten Teil dieser Arbeit angegebenen Methodik 113 Urine. In allen Fällen war es uns möglich, nach Ablauf unserer experimentellen Untersuchungen die klinisch oder operativ gesicherte Diagnose der Patienten unseren Laborergebnissen gegenüberzustellen.

Bei 95 Patientinnen wurde außerdem der Krötentest zur vergleichenden Kontrolluntersuchung durchgeführt, in 15 Fällen zusätzlich zum Krötentest noch die AZR.

Wie aus der Tab. 1** hervorgeht, setzt sich das Patientengut folgendermaßen zusammen:

Insgesamt wurden Urine von 113 Schwangeren getestet. Die Untersuchungen mit dem Ortho-Schwangerschaftstest zeigten bei Graviditäten der 1. Hälfte der Schwangerschaft eindeutig positive Ergebnisse. Bei 3 Schwangerschaften zwischen dem 8.—10. Monat war der Ortho-Test negativ, bei 4 Schwangerschaften zwischen dem 6.—10. Monat schwach positiv (\pm). In allen Fällen einer intakten Schwangerschaft der ersten 4 Monate ergab sich ein mit dem Kröten-Test übereinstimmendes positives Ergebnis. In 12 Fällen wurde parallel zusätzlich noch der Ascheim-Zondek-Test durchgeführt. Auch hier ergab sich eine völlige Über-

* In Deutschland werden Testreagenzien durch die Firma Cilag unter dem Namen „Ortho-Schwangerschaftstest“ vertrieben. Ich möchte an dieser Stelle der Firma Cilag für die Überlassung der Versuchspackungen danken.

** Die Tabelle kann aus Platzgründen lediglich den Sonderdrucken beigegeben werden.

einstimmung der 3 Tests. Bei 5 Patientinnen mit Blutungen während der Schwangerschaft war die Differentialdiagnose zwischen einer noch intakten Gravidität oder einem Abortus incompletus zu klären. Dabei ergab sich bei 4 Patientinnen ein noch positiver Krötentest, bei bereits negativem Ortho-Test. Die Abrasio ergab in den 4 Fällen einen Abortus incompletus mit Plazentarresten bei bereits ausgestoßener Frucht. Bei dem 5. Fall waren Ortho- und Kröten-Test positiv. Es wurde abgewartet. Bei der Nachuntersuchung 3 Wochen später hatten die Blutungen aufgehört, die Gravidität war klinisch intakt, beide Tests waren auch jetzt positiv. Bei einer fraglichen Frühgravidität, die wir am 2., 4., 6., 8. und 10. Tag nach Ausbleiben der erwarteten Regel untersuchten, war der Ortho-Test am 4. Tag fraglich, am 6. bereits eindeutig positiv. Der gleichzeitig mit Urin angesetzte Krötentest war noch negativ. Am 8., 10. und 14. Tag waren die Wiederholungen des Orthotestes weiterhin eindeutig positiv. Der am 12. Tag erneut durchgeführte Krötentest zeigte jetzt ebenfalls ein positives Ergebnis. In 2 Fällen von 8wöchiger Amenorrhoe waren Ortho- und Krötentest negativ. Es handelte sich klinisch bei der einen Patientin um eine Klimax praecox und bei der anderen Patientin um eine Ovarial-Insuffizienz. Vom 5. Schwangerschaftsmonat an wird der Ortho-Test auch bei intakter Gravidität teilweise negativ. Wir fanden bei 113 Untersuchungen 3 Versager, d. h. dreimal war der Orthotest bei sicherer Schwangerschaft negativ. Es handelte sich um Graviditäten zwischen dem 7.—10. Monat.

Bei 4 Patientinnen, die zwischen dem 6. und 10. Monat schwanger waren, war der Test nurmehr schwach positiv (\pm).

Die Reaktionszeitverkürzung beim Orthotest auf 3 Stunden bei einer absoluten Arbeitszeit von 15 Minuten stellt eine wertvolle Verbesserung gegenüber den bisher bekannten Methoden dar. Entscheidend wichtig erscheint uns, daß uns der immunologisch-serologische Schwangerschaftstest unabhängig von dem Tierexperiment mit all seinen Nachteilen gemacht hat.

Der Ortho-Schwangerschaftstest liefert bereits in der ersten Woche nach Ausbleiben der Regel ein positives Ergebnis. Am 40. Tag nach Beginn der letzten Regel ist er wie die AZR. und der Krötentest zuverlässig positiv. Bei abgestorbener Gravidität in den ersten 4 Schwangerschaftsmonaten wird er vor dem Krötentest negativ und liefert einwandfreie sichere Resultate.

Jenseits des 4. Schwangerschaftsmonats lassen sich die Ergebnisse des Ortho-Testes nicht mehr zur Differentialdiagnose einer evtl. abgestorbenen Schwangerschaft heranziehen, da der Test bei einigen Frauen trotz intakter Gravidität ab Mens. V negativ wird.

Unsere **Ergebnisse** möchten wir wie folgt auswerten:

Der Ortho-Test ist an Treffsicherheit den biologischen Schwangerschaftsreaktionen gleichwertig (AZR: 97,8%, Krötentest: 96—97%). Er ergab bei unseren Untersuchungen in 97,35% richtige Ergebnisse (in den Ortho-Forschungslaboratorien 97,3% bei 1000 Untersuchungen).

Die **Methodik** wird von der Herstellerfirma wie folgt angegeben:

- Reagenzien: „Ortho-Pregnancy-Test-Antiserum“
(= Anti HCG);
„Ortho-Pregnancy-Test-Antigen“
(= HCG an Latexpartikel)

besondere, zur einmaligen Verwendung bestimmte Teströhrchen;
Vergleichsröhrchen mit Standardtrübung.

Durchführung des Testes:

A. Testurin:

1. Zu verwenden ist nur der erste Morgenurin;
2. Der Testurin muß innerhalb von 12 Stunden nach dem Harnlassen verarbeitet werden;
3. Der Urin wird zunächst mit hoher Geschwindigkeit 3 Min. lang zentrifugiert;
4. Das klare Überstehende wird vorsichtig abgegossen und für den Test verwendet.

B. Testmethode:

1. 0,5 ml Ortho-Schwangerschaftstest-Anti-Serum werden in ein mit „Ortho-Disposable-Test-Tube“ beschriftetes Röhrchen gefüllt;
2. 0,5 ml des zentrifugierten Urinüberstandes dazugegeben und gut gemischt;
3. Nun wird das Röhrchen zum Inkubieren für 1 Stunde bei 37° C in ein Wasserbad oder einen Brutschrank gestellt;
4. Nach dieser einstündigen Inkubationszeit wird 1,0 ml des gut durchgeschüttelten Ortho-Schwangerschaftstest-Antigen dazugegeben und gut gemischt;
5. Jetzt erneutes Einstellen des Röhrchens in ein Wasserbad oder einen Brutschrank, diesmal jedoch für zwei Stunden bei 37° C inkubieren;
6. Danach wird für 2 Min. bei 1000 \times g (entspricht ungefähr 3000 Umdrehungen per Min. bei den meist gebrauchten klinischen Zentrifugen) zentrifugiert.

C. Ablesen des Testes:

1. Das Überstehende wird mit dem gut geschüttelten Ortho-Trübungs-Standard (Turbidity-Standard) gegen den schwarzen Strich auf der Packung verglichen;
 - a) Trübung gleich oder größer als Standard — schwanger,
 - b) Trübung geringer als Standard — nicht schwanger.

Als **Fehlerquellen** werden folgende Möglichkeiten genannt:

- a) eine falsch-positive Reaktion kann entstehen: bei Chorionepitheliom oder Blasenmole, wenn hohe Dosen von Azetylsalizylsäure vor der Urinabgabe eingenommen wurden;
- b) eine falsch-negative Reaktion kann entstehen: wenn der Test bei einer Frau früher als 6 Wochen oder später als 4 Monate nach dem Beginn der letzten Menstruation durchgeführt wird; wenn ein Testurin ein spezifisches Gewicht von weniger als 1,015 hat, wenn Urine älter als 12 Stunden sind.

Jedoch können Urine, die binnen 12 Stunden nach dem Urinieren eingefroren werden, für den Test verwendet werden; solche Urine müssen vor dem Zentrifugieren durch Umkehren gemischt werden. Es müssen auch die Möglichkeiten von Fehlern bei der Durchführung des Tests berücksichtigt werden. Diese schließen ein: Ungenaueres Pipettieren der Reagenzien. Verwendung von Ortho Disposable Test Tubes öfter als nur einmal. Verwendung von anderen Teströhrchen als die Ortho Disposable Test Tubes.

Unzulängliches Mischen des Urins mit dem Ortho-Schwangerschaftstest-Anti-Serum und/oder Ortho-Schwangerschaftstest-Antigen. Zentrifugieren im letzten Teil der Durchführung des Tests bei zu hoher oder zu niedriger Geschwindigkeit. Ungenaueres Ablesen beim Vergleich des Ortho-Trübungs-Standard mit dem Resultat.

Wir untersuchten unsere gesamten Fälle zunächst nach der oben angegebenen Original-Methode.

Bei gleichlaufenden Untersuchungsreihen wurden außerdem zusätzlich neben den geforderten Nüchtern-Urinen alle Ansätze mit Tages-Urin wiederholt. Bei weiteren Kontrollansätzen nach 12, 24 und 36 Stunden bemühten wir uns, einen evtl. Abfall der Reaktionsstärke durch Verwendung nicht frisch gelassenen Urins zu erfassen. Dabei wurde an 2 Versuchsreihen gearbeitet. Die Urine der ersten Reihe wurden bei + 20° C, die der zweiten Reihe bei + 4° C gelagert.

Die Inkubationszeit nach der 1. Phase des Versuches veränderten wir zwischen 15 und 120 Minuten.

Nach der 2. Phase inkubierten wir zwischen 30 und 180 Minuten. Die abschließende Zentrifugierung vor dem Ablesen bei variierter Zeitdauer wurde in 2, 3 und 4 Minuten und mit unterschiedlichen Umdrehungsgeschwindigkeiten durchgeführt.

Dabei kamen wir zu folgendem Ergebnis:

Außer dem 1. Morgen-Urin kann auch Tages-Urin als Untersuchungsmaterial verwendet werden. Die Resultate weichen kaum voneinander ab. Die Testreagenzien sind so eingestellt, daß sie auch bei den im Tagesurin nicht so hochkonzentriert vorliegenden Mengen an HCG sicher positive Ergebnisse zwischen der 5. Schwangerschaftswoche und dem Ende des 4. Schwangerschaftsmonats liefern. Bei keinem der untersuchten Fälle ergaben sich bei Verwendung von Tages-Urin wesentliche Abweichungen gegenüber den parallel laufenden Ansätzen mit Nüchtern-Urin. Eine fraglich-positive Reaktion (\pm) mit Tages-Urin sollte man aber in jedem Fall mit Nüchtern-Urin wiederholen. Die Untersuchungsergebnisse bei Verwendung von 12 Stunden altem und frischem Urin waren gleich. Bei Lagerung des Urins bei + 4° C erhält man bis 24 Stunden nach der Entnahme fast unveränderte Befunde. Jenseits von 24 Stunden werden die Ergebnisse ungenau. Ist der Urin älter als 36 Stunden, werden die meisten Ergebnisse falsch negativ. Wenn keine Möglichkeit besteht, den Harn im Kühlschrank aufzubewahren, sollte man unbedingt innerhalb der 12-Stunden-Grenze, möglichst in den ersten 6 Stunden, untersuchen.

Der Test zeigt keine übergroße Empfindlichkeit in Bezug auf eine Veränderung der Inkubationszeit. Bleibt aus labortechnischen Gründen der Ansatz zu lange im Wasserbad, werden die Ergebnisse dadurch nicht wesentlich beeinträchtigt. Die Zeitüberschreitungen bis zum Doppelten der angegebenen Reaktionszeiten hatten keine nachteiligen Folgen für die Befunde. Auch Verkürzungen der Inkubationszeit bis zur Hälfte der in der Anleitung vorgeschriebenen Zeit liefern noch brauchbare Ergebnisse. Selbstverständlich sollte man immer, wenn die Möglichkeit gegeben ist, die vorgeschriebenen Inkubationszeiten einhalten.

Bedeutend empfindlicher reagiert der Test auf Veränderungen beim abschließenden Zentrifugieren. Sowohl die Tourenzahl (3000 Umdrehungen in der Minute) als auch die Zeit (2 Min.) sollten möglichst genau eingehalten werden. Zu schwaches Zentrifugieren täuscht falsch-positive Ergebnisse vor. Zentrifugiert man zu stark, kann man einen schwach positiven Test als negativ ablesen. Wir führten deshalb bei allen Versuchsreihen eine positive

und zwei negative Kontrollen mit. Die positive Kontrolle stammte von einer Haus-Schwangeren (1mal Morgen-, 1mal Tages-Urin). Zur ersten negativen Kontrolle verwandten wir Urine von einer Patientin in der 1. Zyklushälfte, zur zweiten negativen Kontrolle physiologische Kochsalzlösung an Stelle des Urins. Bereitet das Ablesen des Testes Schwierigkeiten, da die Trübung an der unteren Grenze der positiven Reaktion liegt, wandten wir folgende Methode an:

Durch zartes Klopfen am Teströhrchen ändert sich bei einem negativen Ergebnis nichts. Bei einem positiven Test wird die Trübung deutlicher. Verlangt werden muß jedoch das Mitführen von positiven und vor allem negativen Kontrollen, die auch nach dem Beklopfen völlig ungetrübt bleiben müssen.

Als optimale Zeiten für den Ortho-Schwangerschaftstest ermittelten wir folgende Werte: für die 1. Inkubation 75 Minuten, für die 2. Inkubation 120 Minuten, für das abschließende Zentrifugieren 2 Minuten bei 3000 Umdrehungen. Falls die Zentrifuge die Umdrehungszahl nicht konstant hält, schützt leichtes Klopfen am Teströhrchen vor falschen Ergebnissen. Positive und negative Kontrollen müssen stets mitgeführt werden. Die Urine sollten innerhalb von 24 Stunden bei Aufbewahrung im Kühlschrank und innerhalb von 6 bis höchstens 12 Stunden nach Lagerung bei Zimmertemperatur untersucht sein. Es kann der erste Morgen- und Tagesurin verwendet werden. Die Ergebnisse des Ortho-Schwangerschaftstestes sind so zuverlässig, daß der Test bei einwandfreier Durchführung nicht durch den Tierversuch kontrolliert zu werden braucht. Eine Kontrolle durch eine Wiederholung des Ortho-Schwangerschaftstestes halten wir, um evtl. labortechnische Fehler auszuschließen, in einigen Fällen für angezeigt.

Zusammenfassung

Es wird über eine neue immunologisch-serologische Schwangerschaftsreaktion berichtet*. Die Testuntersuchung wurde bei 114 Schwangeren durchgeführt. Zum Vergleich wurde in 95 Fällen der Krötentest und in 15 Fällen die Aschheim-Zondek-Reaktion zusätzlich angesetzt. Die Treffsicherheit bei diesem neuen Schwangerschaftstest liegt bei 97,35% und ist damit dem biologischen Schwangerschaftstest gleichwertig. Die Vorteile der Methode sind begründet in der Unabhängigkeit vom Tierexperiment und der kurzen Laufzeit des Testes von nur 3 Stunden bei einer reinen Arbeitszeit von 15 Minuten. Die Reaktion liefert absolut zuverlässige Ergebnisse von der 5. Schwangerschaftswoche bis zum Ende des 4. Schwangerschaftsmonats. Eine abgestorbene Gravidität zeigt er eher an als die bisher bekannten biologischen Schwangerschaftsnachweise. Zur kritischen Überprüfung des Testes sowie der von der Herstellerfirma angegebenen Methodik wurden von jeder Schwangeren mehrere Untersuchungsreihen unter verschiedenen Versuchsbedingungen angesetzt. Die ausführlichen Ergebnisse dieser methodischen Untersuchung werden zu einem späteren Zeitpunkt gesondert veröffentlicht.

* „Ortho-Schwangerschaftstest“; Herstellerfirma: Ortho Pharmaceutical Corporation, Raritan — N.J.; Generalvertrieb für Deutschland: Cilag-Chemie GmbH, Alsbach/Bergstraße.

Literatur

Aschheim: Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn; S. Karger-Verlag, Berlin 1933. — Boehringer Soehne Mannheim: Methoden der biologischen Schwangerschaftsreaktion. Studienreihe Boehringer. — Brasche: Dtsch. med. Wschr. 22, 893 (1954). — Brazel: Neue Med. Welt 11, 384 (1950). — Fenner: Vergleichende Untersuchungen einer immunologischen Schwangerschaftsreaktion zum Kröten-Schwangerschaftstest (im Druck). — Frank: Pharm. Zeitung 16, 537 (1962). — Hensel: Dtsch. med. Wschr. 39, 1871 (1961). — Hohlweg: Geburtsh. u. Frauenhk. 20, 3, 302 (1960). — Lehnarzt: Ein-

führung in die chemische Physiologie; Springer-Verlag, 10. Aufl. 1952. — Leuthardt: Lehrbuch der physiologischen Chemie 1953. — Lübow: Therapie des Monats; Boehringer Soehne, Mannheim 5 (1958). — Manstein und Schmidt-Hoensdorf: Dtsch. med. Wschr. 74, 1258 (1949). — Martius, H.: Lehrbuch der Geburtshilfe; Georg Thieme-Verlag Stuttgart, 2. Aufl. 1952. — Ortho Research Foundation: Seminar Report No. 568 Pl; Packungsprospekt des Ortho-Pregnancy Test.

(Ansch. d. Verf.: Oberärztin Dr. Jutta-Theresia Böttger, Blutspendedienst des Bayer. Roten Kreuzes, Würzburg, Stern gasse 1.)

Der extrakorporale Kreislauf im Tierversuch*

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Köln (Direktor: Prof. Dr. V. Hoffmann)

Doz. Dr. F. KOOTZ, Prof. Dr. H.-E. POSTH, Dr. R. M. WEISS und Dr. R. KINGREEN**

L. Rehn hat 1896 in Frankfurt/Main erstmals eine Stichwunde des rechten Ventrikels erfolgreich verschlossen. Bis 1907 waren ihm bereits 124 Fälle solcher Wundversorgungen des Herzens bekannt, wovon damals 40% überlebten. Maynard, Avecilla und Naclerio vom Harlem-Hospital in New York hatten bis 1956 146 Stichverletzungen des Herzens selbst operiert, die in 85% der Fälle durchkamen.

Neben diesen ersten geglückten Notoperationen der Herz wand um die Jahrhundertwende gelangen Tuffier 1913 die Dilatation einer Aortenstenose und Doyen im selben Jahr die Valvulotomie einer Pulmonalstenose als erste intrakardiale Eingriffe beim Menschen. Cutler, Levine und C. S. Beck haben 1923 erstmals eine Mitralstenose instrumentell beim Menschen erfolgreich operiert.

In den dreißiger Jahren wurde die Koronarsklerose erstmals von C. S. Beck in Cleveland (1935) durch eine Kardio-Perikardiopexie, von O'Shaughnessy in London (1936) durch eine Kardio-Omentopexie und von Lezius in Heidelberg (1938) durch eine Kardio-Pneumopexie operativ angegangen. Vineberg in Montreal implantiert seit 1946 die Art. mam. int. in das Myokard des linken Ventrikels. Fieschi in Genua hat 1939 und Dogliotti in Turin danach die Art. mam. int. beiderseits zur Besserung der koronaren Durchblutung unterbunden.

Die Chirurgie der angeborenen Herz- und herznahen Gefäßmißbildungen wurde 1938 durch die erste erfolgreiche Unterbindung eines offenen Ductus arteriosus Botalli von R. E. Gross in Boston eingeleitet. Derselbe Pionier der Kinderchirurgie hat 1944 die erste Aortenisthmusstenose reseziert, was Crafoord in Stockholm im gleichen Jahr gelang. 1945 empfahlen Blalock und Taussig in Baltimore die End-zu-Seit-Anastomose zwischen Art. subclavia und Art. pulmonalis bei der Fallotschen Tetralogie. Pott korrigierte ab 1946 in Chicago die Fallots durch eine ebenfalls palliative Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen Aorta und Art. pulmonalis zur Besserung der Lungendurchblutung dieser zyanotischen Kinder.

Fast gleichzeitig (1948) haben C. P. Bailey in Philadelphia die Mitralstenose und Sir R. Brock und H. Sellors in London die Pulmonalstenose routinemäßig zu operieren begonnen. Damit wurden die vereinzelt Anfangserfolge der intrakardialen Chirurgie der Herzklappen ohne Kontrolle des Auges von 1913 und 1923 nach dem 2. Weltkrieg zum typischen Eingriff.

Drei ganz entscheidende Fortschritte auf dem Gebiet der allgemeinen Chirurgie in dieser Zeit waren hierfür eine unerläßliche Voraussetzung:

1. Die generelle Einführung der modernen Intubationsnarkose mit Muskelrelaxantien für jeden intrathorakalen Eingriff;
2. die systematische i- und p-operative Schockprophylaxe und -therapie durch Organisation der Blutbanken und regelmäßige Bluttransfusionen und
3. die routinemäßige Infektionsprophylaxe und -therapie durch Sulfonamide und Antibiotika.

Der analog zu den geschlossenen Herzklappenoperationen zu Anfang der fünfziger Jahre geübte blinde Verschluss der Vorhofseptumdefekte blieb trotz der geringen Operationsmortalität wegen der schlechten Dauerergebnisse unbefriedigend. Söndergaard, Björk und Crafoords (Stockholm) Circumclusion, R. E. Gross (Boston) Trichtertechnik und Baileys (Philadelphia) Atriopexie mußten deshalb den offenen Eingriffen am Herzen weichen.

Die einfachste Methode der Blutleere der Herzhöhlen ist die Abklemmung der Hohlvenen, die von R. Haecker, L. Rehn und F. Sauerbruch schon zu Beginn dieses Jahrhunderts im Tierversuch erprobt wurde. 1951 haben Swan in Denver und Varco in Minneapolis valvuläre Pulmonalstenosen des Menschen mit dieser Technik erfolgreich operiert. Die Unterbrechung des Blutstromes und damit die Zeitspanne für den intrakardialen Eingriff unter Sicht des Auges ist hierbei auf 2 bis höchstens 3 Minuten begrenzt.

Zur Verlängerung des für das komplikationslose Überleben der Patienten entscheidenden Zeitintervalls empfahl Bigelow 1950 in Toronto nach Tier-

* Vortrag vor der „Medizinischen Gesellschaft Köln“ am 25. 7. 1960

** Die Tierexperimente wurden unter Mitwirkung von Dr. N. Tietz, Dr. R. Schaller, Dr. Wald und Dr. Larena ausgeführt