

Münchener Medizinische Wochenschrift

Nr. 6. 5. Februar 1932

Schriftleitung: Dr. Hans Spatz, Arnulfstraße 26, unter ständiger Mitarbeit der Herren
Kerschensteiner, Krecke und Lange / Verlag: J. F. Lehmann, Paul Heyse-Straße 26

79. Jahrgang

Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Vervielfältigung und Verbreitung der in dieser Zeitschrift zum Abdruck gelangenden Originalbeiträge vor.

Originalien. Forschung und Klinik.

Ueber Sexualhormone und die Aschheim-Zondek-Reaktion zur Frühdiagnose der Schwangerschaft¹⁾.

(Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn.)

Von Med.-Rat Dr. K. Schlirf.

M.H. Die Grundlage der Aschheim-Zondekschen Reaktion zur Frühdiagnose der Schwangerschaft bildet die Entdeckung, daß sich im Harn von schwangeren Frauen außerordentlich große Mengen von spezifischen Hormonen finden, die im Versuch an der infantilen Maus leicht und sicher nachgewiesen werden können.

Diese Entdeckung war erst möglich, nachdem durch zahlreiche und eingehende Untersuchungen der letzten zehn Jahre Art und Wirkung der weiblichen Sexualhormone festgestellt waren.

Zwei Hauptarten von Hormonen müssen streng voneinander unterschieden werden: Ovarialhormon und Hypophysenvorderlappenhormon.

A. Ovarialhormon.

Unter Ovarialhormon versteht man ein im Ovarium gebildetes inneres Sekret, das die Brunst beim weiblichen Tiere auslöst.

Seine Wirkung besteht in einer spezifischen Wachstumsanregung auf Uterus und Scheide, die für den normalen Ablauf des menstruellen Zyklus charakteristisch ist.

Dieser wichtigen Erkenntnis gingen Beobachtungen amerikanischer Forscher voraus, die entdeckten, daß der Brunaufbau der Scheide bei kleinen Nagetieren (Meerschweinchen, Ratten, Mäuse etc.) mit einer Abstoßung von verhornten Epithelien (Schollen) in das Lumen der Scheide verbunden ist, und daß durch Entnahme und Untersuchung des auf dem Objektträger ausgestrichenen Scheidensekrets das Brunststadium festgestellt und von anderen Stadien unterschieden werden kann, ohne daß das Tier getötet zu werden braucht (Aschheim).

Der Vorgang ist folgender:

Die Scheidenschleimhaut, die im Ruhestadium nur aus zwei Zelllagen: Basal- oder Keimzellen und Zylinderzellen besteht, beginnt gleichzeitig mit dem Wachstum des Follikels mächtig zu wuchern und bildet 10—12 Reihen von Plattenepithelien. Infolge dieser enormen Wucherung der Basalzellen, wird die oberste Zellage — die Zylinderzellen — abgestoßen; im Scheidensekret finden sich zu dieser Zeit fast ausschließlich kernhaltige Epithelien. Im weiteren Verlaufe kommt es, da die oberen Zellreihen degenerieren und absterben, zur Abstoßung von massenhaft kernlosen Zelltrümmern = Schollen. Diese Schollenbildung ist charakteristisch für das Brunststadium der Scheide, den sog. Oestrus. Nach Abklingen dieses Stadiums dringen die Leukozyten in die Schleimhaut ein und bauen die gewucherte Basalzellschicht ab. Das Scheidensekret enthält dann neben degenerierten Zellen vorwiegend Leukozyten.

Gleichzeitig mit dem Brunaufbau der Scheide findet auch eine Wachstumsanregung des Uterus und sei-

ner Schleimhaut statt, deren Zerfall und Ausstoßung unter Blutungsmenstruation erfolgt.

Durch den einwandfreien Nachweis dieser charakteristischen Veränderungen an Scheide und Uterus in direkter Abhängigkeit vom menstruellen Zyklus war die Basis geschaffen für die experimentelle Erforschung des Brunst- oder Ovarialhormons, denn als Urheber dieser Veränderungen wurde in weiteren Versuchen einwandfrei das Ovarium erkannt.

Es fand sich nämlich, daß durch Injektion von Ovarial-Extrakt oder Follikelsaft bzw. nach Einpflanzung kleiner Stückchen von Ovarialgewebe, bei der kastrierten weiblichen Maus, deren Scheide und Uterus sich sonst in einem vollkommenen Ruhezustand befinden, nach 90 bis 100 Stunden prompt ein Brunststadium der Scheide mit typischer Schollenbildung etc. eintritt, wie dieses bei der geschlechtsreifen Maus innerhalb des normalen menstruellen Zyklus stattfindet!

Die gleiche Reaktion kann auch bei der noch nicht geschlechtsreifen infantilen weiblichen Maus durch Einspritzung von Ovarialhormon ausgelöst werden!

Es ist hiermit das Vorhandensein und die spezifische Wirkung des weiblichen Sexualhormons — Ovarialhormons — klar erwiesen.

Diese Versuche bilden nicht nur den Ausgangspunkt für die weitere Sexualhormonforschung, sondern auch die Grundlage für die Hormonauswertung und -therapie.

Unter Hormonauswertung versteht man die Festsetzung von sog. Mäuseeinheiten (ME.). Eine Mäuseeinheit ist die geringste Hormondosis, die die Fähigkeit besitzt, bei der kastrierten bzw. infantilen Maus ein Brunststadium zu erzeugen (Allen-Doisy-Test).

B. Hypophysenvorderlappenhormon.

Da bei den Versuchen mit Ovarialhormon ein Einfluß auf das Ovarium der infantilen Maus in keinem Falle festzustellen war, lag es nahe, nach Stoffen zu suchen, die beim jungen Tiere auch die Keimdrüsen und Follikel in den Zustand der Reife und Vollwertigkeit versetzen!

Das Augenmerk der Forscher wurde hierbei vor allem auf die Hypophyse gelenkt, deren Sekrete bekanntermaßen nicht nur auf Wachstum und Stoffwechsel, sondern auch auf die Sexualfunktion einen ausschlaggebenden Einfluß ausüben.

Als es Smith und Zondek unabhängig voneinander nach vergeblichen Versuchen mit verschiedenstem Organmaterial gelang, durch Einpflanzung kleinster Stückchen von Hypophysenvorderlappen in den Oberschenkel junger weiblicher Mäuse im Verlaufe von 4—5 Tagen ein reines Schollenstadium der Scheide (Brunst) auszulösen, lag es nahe, daran zu denken, daß das Ovarialhormon gleichzeitig auch von der Hypophyse gebildet würde. Da jedoch bei der kastrierten Maus nach Hypophysenvorderlappenimplantation keine Scheidenveränderung eintrat, mußte das beim infantilen Tiere erzeugte Brunststadium der Scheide durch Einwirkung des Hy-

¹⁾ Vortrag, gehalten im Oldenburger Aerzterein am 15. November 1931 gemeinsam mit Frauenarzt Dr. Lueken, der über den klinischen Teil berichtete.

pophysenvorderlappens auf das infantile Ovarium hervorgehoben sein! Die Sektion bestätigte einwandfrei diese Annahme. Die Ovarien der infantilen Tiere waren im Gegensatz zu den kleinen, blauen Ovarien der Kontrollen vergrößert, gerötet und zeigten bluthaltige Follikel (Blutpunkte) und Corpora lutea wie geschlechtsreife Tiere!

Auffallend an den Versuchstieren war außerdem die außerordentlich starke Vergrößerung der Uteri, die wurstförmig aufgetrieben und infolge Blutfülle blaurot verfärbt waren.

Ausschlaggebend für die spezifische Wirkung des Hypophysenvorderlappens ist jedoch — hierauf muß immer wieder hingewiesen werden — nur die Veränderung am Ovarium der infantilen Maus! Die Uterusvergrößerung ist in gleicher Weise wie die Schollenbildung der Scheide sekundärer Natur. Sie kommt auf dem Wege über die grundlegende Veränderung des Ovariums zustande, das infolge Einwirkung des Hypophysenvorderlappens zur intensiven Bildung von Ovarialhormon angeregt wird. Es handelt sich also um die Bildung sog. mäuseeigenen Ovarialhormons!

Auf Grund histologischer Untersuchungen können drei Stadien der Hypophysenvorderlappenwirkung auf das infantile Ovarium festgestellt werden:

1. Vergrößerte Follikel, teilweise mit Höhlenbildung und Cumulus oophorus = Hypophysenvorderlappenreaktion I = H.V.R. I.
2. Ovarien mit blutgefüllten Follikeln = H.V.R. II.
3. Ovarien mit Corpus-luteum-Bildung = H.V.R. III.

Das winzige normale Ovarium der infantilen Maus zeigt im Schnittpräparat nur zahlreiche kleine Follikel.

C. Sexualhormone und Schwangerschaft.

Bei den bisher erwähnten Untersuchungen zum Nachweis der beiden wichtigsten Sexualhormone handelt es sich um reine Forschungen auf dem Gebiete der inneren Sekretion, die keinen Zusammenhang zwischen Hormon und Schwangerschaft erkennen lassen. Dieser Zusammenhang wurde erst durch Aschheim und Zondek aufgedeckt.

Während nämlich in normalen Geweben, im Blut und Urin nichtschwangerer Frauen von diesen Forschern Hypophysenvorderlappenhormon in nennenswerten Mengen nicht nachgewiesen werden konnte, fand es sich reichlich in der Decidua graviditatis, Plazenta der Frühmonate, Fruchtwasser, Extrakt aus jungen Foeten, vor allem aber — und das war für die Praxis der Schwangerschaftsdiagnose der entscheidende Fortschritt — wurde das Hormon im Blutserum und besonders im Urin von Schwangeren in außerordentlich großen Mengen (1000 Mäuse-Einheiten und mehr im Liter Urin) nachgewiesen.

Diese wichtigen Feststellungen bilden die Grundlage der Aschheim-Zondekschen Reaktion zur Frühdiagnose der Schwangerschaft aus dem Harn.

Methodik.

Als Versuchstier dient die weiße Maus. Für jeden Versuch werden nach Aschheim 5 infantile weibliche Tiere verwendet. Die Tiere sollen nicht jünger als 3 Wochen (nicht vor dem Abstillen) und nicht älter als 5 Wochen sein. Diesem Alter entspricht ein Mäusegewicht von 6—8 g. Jede Maus erhält 6 subkutane Injektionen frischen Morgenharns in Dosen von 0,2—0,4 ccm innerhalb von 3 Tagen. Am 4. bzw. 5. Tag werden die Tiere getötet und seziiert. In positiven Fällen zeigen fast alle Versuchstiere jene starken Veränderungen, wie wir sie bei der Beschreibung der Versuche über die Hypophysenvorderlappenwirkung auf das Genitale der infantilen weiblichen Maus kennengelernt haben: Brunststadium (Schollenbildung) der Scheide, wurstförmig vergrößerte Uteri, gerötete Ovarien mit bluthaltigen Follikeln (Blutpunkten) und Corpus-luteum-Bildung. Bereits ein Blutpunkt bzw. ein sicheres Corpus luteum an einer Maus ist ausreichend für die Diagnose Schwangerschaft!

Die Veränderungen des Ovariums sind bei guter Beleuchtung im allgemeinen schon mit bloßem Auge oder mit der Lupe zu erkennen.

In unklaren Fällen hat sich auch uns die von Zondek neuerdings angegebene Methode der Glycerineinbettung der herausgeschnittenen Ovarien zwischen zwei Objektträgern (Glycerin-Quetschpräparat) und die mikroskopische Betrachtung bei schwacher Vergrößerung sehr gut bewährt, zumal die gute Aufhellung der Follikelzeichnung die histologische Untersuchung im Schnittpräparat erübrigt.

Wenn bei einem Versuch ausnahmsweise nur große Uteri und an den Ovarien nur große Follikel (H.V.R. I.), aber keine Blutpunkte bzw. Corpora lutea vorhanden sind, so muß ein solcher Fall zunächst als verdächtig angesehen werden, da derartige Veränderungen auch bei sog. hyperhormonaler Amenorrhoe und ganz selten im Klimakterium und bei innersekretorischen Störungen vorkommen. Es kann ferner auch, wie wir erst kürzlich beobachten konnten, bei fortgeschrittener Schwangerschaft neben der Hypophysenvorderlappensekretion eine so reichliche Ovarialhormonproduktion vorhanden sein, daß im Mäuseversuch die spezifische Wirkung des Hypophysenvorderlappens verdeckt wird. In solchen unklaren Fällen empfiehlt es sich, den Versuch zu wiederholen und nach der Zondekschen Aether-Zuckermethode zu verfahren, um durch Extraktion des im Ueberschuß vorhandenen Ovarialhormons mittels Aether und Anreicherung durch Zuckerzusatz klarere Versuchsbedingungen zu schaffen.

Praktische Bewährung.

Im vorigen Jahre berichteten Aschheim und Zondek über 1300 hormonale Harn-Analysen und 11 000 in den Versuch genommene Mäuse! Von 548 Harnen sicher nicht schwangerer Frauen zeigten nur 4, von 459 Harnen schwangerer Frauen nur 8, ein abweichendes Ergebnis, so daß bei insgesamt 1007 geprüften Harnen nur 1,2 Proz. Fehler vorliegen, die bei Nachprüfung teilweise noch geklärt werden konnten.

Von vielen Seiten sind inzwischen die Angaben Aschheims und Zondeks bestätigt worden.

Bereits 5 bis 7 Tagen nach dem Ausbleiben der Regel ist eine positive Reaktion zu erwarten — spätestens 10—12 Tage nach dem Absterben der Frucht bzw. nach der Entbindung ist die Reaktion negativ.

Auch bei der Blasenmole und beim Chorionepitheliom, die beide eine interessante Form pathologischer Schwangerschaft darstellen, kommt regelmäßig eine positive A.Z.R. vor. Diese scheinbaren Ausnahmefälle sind nichts anderes als eine Bestätigung der Schwangerschaftsreaktion, weil dadurch die Frage, ob die Hypophysenreaktion in Abhängigkeit vom Fötus oder vom Chorionepithel zustandekommt, im Sinne des Chorionepithels entschieden wird.

Da die Wucherung des Chorionepithels gleichzeitig mit der Insertion des befruchteten Eies einsetzt, so ist damit auch die Erklärung für das frühzeitige Auftreten der A.Z.R. gegeben.

(Ganz selten wurde auch beim Uterus-Ca. eine positive A.Z.R. festgestellt.)

Auf die nähere Schilderung von Einzelfällen kann an dieser Stelle verzichtet werden, da von zahlreichen Autoren hierüber schon häufig berichtet wurde. Wir selbst haben bisher nach eingehenden Vorstudien 72 Harnanalysen vorgenommen: 46 ergaben eine positive, 22 eine negative, 4 eine fragliche A.Z.R.

Die fraglichen Fälle konnten durch Wiederholung mit einer Ausnahme geklärt werden. Hier war die Klärung deshalb nicht möglich, weil kein geeignetes Mäusematerial zur Verfügung stand.

Zur Untersuchung werden zirka 30 ccm frisch gelassenen Morgenurins benötigt, der im Stuhl-Urin-Versandgefäß einzusenden ist. Es kann auch ein reines, am besten neues Arzneiglas verwendet werden. Katheterurin ist nicht erforderlich, wird sich jedoch, um Mißbrauch zu verhüten, häufig empfehlen, da m. E. nur der Arzt befugt sein soll, diese Untersuchung anzuordnen bzw. auszuführen. Zur Vermeidung bakterieller Verunreinigung durch Beimengung von Scheidenschleim sind die Frauen anzuweisen, das Versandgefäß mit der zweiten Portion des konzentrierten ersten Morgenurins zu füllen. (Der Zusatz von Trikresol — wie von Aschheim empfohlen — durch den einsendenden Arzt hat sich nicht bewährt.)

Es sei auch hier die dringende Bitte an die Kollegen gerichtet, wenigstens die allernötigsten Angaben bei den Einsendungen zu machen, denn nur dadurch kann das Laboratorium seiner Aufgabe, der Praxis zu dienen, gerecht werden. Jedenfalls sollten das Datum der letzten Regel, der klinische Befund, das Alter der Kranken in keinem Falle fehlen, da nachträgliche Erkundigungen häufig erfolglos verlaufen.

Auf Grund unserer gesamten Erfahrungen konnten auch wir uns von der hervorragenden Brauchbarkeit der A.Z.R. für die medizinische Laboratoriumsdiagnostik überzeugen. Sie ist

nicht nur die Methode der Wahl für die Frühdiagnose der Schwangerschaft, sondern sie ist ganz allgemein in allen Fällen, bei denen Schwangerschaft differentialdiagnostisch in Frage kommt, angezeigt. (Dies wird anhand einer größeren Anzahl praktischer Beispiele erläutert.)

Die klassischen Untersuchungen über die Sexualhormone haben uns auf dem Gebiete der experimentellen Erforschung der Drüsen mit innerer Sekretion ein ganz wesentliches Stück weitergebracht, und es ist das über dreitausend Jahre alte Problem, die Schwangerschaft aus dem Harn zu diagnostizieren, als gelöst anzusehen.

Literatur:

Aschheim S.: Zbl. Gynäk. Nr. 10, 1928. Zbl. Gynäk. Nr. 1, 1929. Z. ärztl. Fortbildg. Nr. 1, 1929. Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. Karger, Berlin 1930. Med. Ges. Leipzig. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 2, 1931. — Aschheim S. u. Zondek B. bzw. Zondek B. u. Aschheim S.: Klin. Wschr. Nr. 47, 1926. Klin. Wschr. Nr. 6 u. 28, 1927. Klin. Wschr. Nr. 1, 18 u. 30/31, 1928. Arch. Gynäk. Bd. 127, 1, Bd. 130, 1, 1927. — Albrecht H.: Aertzl. Ver. München. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 15, 1931. — Bérblinger u. Muth: Zbl. Gynäk. Nr. 45, 1923. — Biedl A.: Sitzung d. med. Ges. zu Leipzig. Ref. Münch. med. Wschr. S. 626, 1928. Innere Sekretion. II. Aufl. — Brühl R.: Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 18, 1928 u. Nr. 19, 1929. — Ehrhardt: Münch. med. Wschr. Nr. 30, 1929. Aertzl. Ver. Frankfurt. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 2, 1929. Zbl. Gynäk. Nr. 25, 1930. — Fahlbusch O.: Z. Gynäk. Nr. 25, 1930. — Hilgers W.: Med. Ges. zu Magdeburg. 1931. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 27, 1931. — Hopman B. C.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 26, 1931. — Leevit J.: Z. Chir. Nr. 27, 1931. — Long u. Evans: Proc. acad. Sci. (USA). Cit. nach Aschheim. — Neumann H. O.: Aertzl. Verein Marburg. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 37, 1931. — Nürnberger L.: Med. Klin. Nr. 10, 1931. — Pfeiderer A.: Z. Geburtsh. Bd. 88, H. 1, 1931. — Reinhardt: Med. Ges. Leipzig. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 2, 1931. — Sellheim: Med. Ges. Leipzig. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 2, 1931. — Siebke H.: Med. Ges. Kiel. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 30, 1929. — Smith Ph.: Amer. J. physiol. Bd. 80. Cit. n. Biedl. — Schottmüller H.: Aertzl. Ver. Hbg. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 38, 1931. — Stockard u. Papanicolaou: Amer. J. anat. 1917, 22. Cit. n. Biedl. cit. n. Aschheim. — Stricker K.: Aertzl. Ver. München. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 15, 1931. — Vogt E.: Med. Klin. Nr. 45, 1929. — Zondek B.: Naturforschervers. Hbg. Ref. Münch. med. Wschr. S. 1817, 1928. Klin. Wschr. Nr. 6, Nr. 9, Nr. 15, Nr. 31, 1930. Klin. Wschr. Nr. 32, 1931.

(Ansehr. d. Verf.: Oldenburg/O., Wallgraben 5.)

Aus dem Laboratorium der Universitäts-Frauenklinik München.
(Direktor: Geheimer Rat Professor Dr. A. Döderlein.)

Ueber die Schnelldiagnose der Schwangerschaft aus dem Harn.

Von Dr. Karl Stricker, Assistenzarzt der Klinik.

Die Aschheim-Zondeksehe Schwangerschaftsreaktion mit ihren drei Phasen (der Follikelreifung — H.V.R. I, der Bildung von Blutpunkten — H.V.R. II, und der Bildung der Corpora lutea atretica — H.V.R. III) ist in ihrer Bedeutung und ihrer Genauigkeit nach wie vor unerreicht geblieben. Sie kann nur übertroffen werden, wenn eine zuverlässige chemische Reaktion entdeckt wird, mittels derer es jedem Arzt möglich ist, in der Sprechstunde im Reagenzglas die Diagnose der Gravidität zu sichern. Unangenehm empfunden wird an der Reaktion lediglich der Umstand, daß sie 96–100 Stunden, bei zweifelhaftem Ausfall durch die Notwendigkeit einer serienmäßigen histologischen Untersuchung noch 2 Tage länger in Anspruch nimmt, ferner, daß infolge der Giftwirkung vieler Harne etwa 6–7 Proz. aller Fälle nicht untersucht werden konnten. Letzterer Umstand ist durch die Aetherentgiftungsmethode fast beseitigt worden. Für die lange Dauer der Reaktion bleiben aber die Schwierigkeiten bestehen. Es ist nun allerdings im allgemeinen vollkommen bedeutungslos, ob eine Frau sofort oder nach Ablauf von 4 Tagen die Frühdiagnose ihrer Schwangerschaft erfährt, wenn die Exaktheit der Reaktion bestehen bleibt. Auch der Zweck, für unverheiratete Kranke, bei Sicherung der Frühdiagnose eine Heirat zu beschleunigen, ist durch die Originalmethode vollkommen erfüllt. Dringend ist lediglich die Diagnose bei Verdacht auf lebende Extrauterin gravidität oder, wenn irgendein anderer Umstand, eine medizinische Komplikation, einen sofortigen Bescheid verlangt. Man hat infolgedessen Wege gesucht, um die Reaktion abzukürzen, und veröffentlichte folgende

Methoden:

1. Aschheim gibt an, daß er schon nach 60 bis 72 Stunden bei der Originalmethode und Injektion von 6mal 0,4 Urin positive Resultate erzielen konnte; bei verlangter Beschleunigung der Reaktion ließ er also mehr als 5 Tiere im Versuch, von denen einige nach 60–72 Stunden, die übrigen wie immer

nach 96 Stunden getötet wurden. Das Ergebnis ist nur zuverlässig bei positivem Ausfall.

2. Zondek hat die Fällungsschnellreaktion angegeben, bei der er durch Vorbehandlung des Urins mit 10proz. Essigsäure, 96proz. Alkohol und mit Aetherausüttelung eine 6fache Harnkonzentration erreicht, so daß jede Maus im Versuch anstatt Hormon aus 2,4 ccm Harn, solches aus 14,4 ccm Harn erhält. Die Tiere werden nach 51 bis 57 Stunden getötet. Die Reaktion ist nur bei positivem Ausfall beweisend und beruht auf dem Nachweis auch nur eines Blutpunktes — also der H.V.R. II —.

3. Kürzlich hat Zondek eine weitere Schnellreaktion erprobt, die die Originalmethode bei absoluter Sicherheit um 24 Stunden verkürzt und mit ihr vollkommen gleiche Ergebnisse erzielt: „die Aether-Zuckermethode“.

30 ccm frischfiltrierten Frühurins werden im Scheidetrichter mit 90–120 ccm Narkoseäther 3–5 Minuten tüchtig geschüttelt. Der im Trichter unten stehende Harn wird abgelassen und der Urin etwa 1 Stunde am offenen Fenster gehalten, damit der Aether verdampft. Nach Zusatz von 0,9 g Traubenzucker (Originaltabletten der Firma Merck, 1 Tablette = 0,9 g Traubenzucker) wird der Harn umgerührt, bis der Zucker vollkommen aufgelöst ist. Der Urin ist dann gebrauchsfertig. Der Versuch wird, wie in der Originalmethode, an 6 juvenilen weiblichen Mäusen ausgeführt; jedes Tier erhält 6 mal 0,5 = 3 ccm Harn eingespritzt. Injektion an den beiden ersten Tagen möglichst um 9, 12 und um 17 Uhr, nach 72 Stunden Sektion der Tiere.

Die Reaktion ist positiv bei Nachweis eines Blutpunktes oder eines Corpus luteum atreticum. Zondek hat bisher bei 100 untersuchten Harnen keine Fehlurteile. Eine mikroskopische Untersuchung ist deswegen nicht mehr nötig, weil bei der Aether-Zuckermethode die Blutpunkte und die gelben Körper makroskopisch auffallend deutlich hervortreten.

Kritik: Man darf zu den erwähnten Schnellreaktionen sagen, daß die beiden ersten ungenau sind und die Aether-Zuckermethode in ihren Ergebnissen zwar genau, die Abkürzung der Dauer auf 72 Stunden aber keine solche Beschleunigung darstellt, daß sie für die Diagnose der lebenden Extrauterin gravidität einen wesentlichen Vorteil gegenüber der Originalmethode bedeutet.

4. Als erster hat Friedmann einen neuen Weg beschritten durch die Verwendung des Kaninchens zur Aschheim-Zondeksehe Schwangerschaftsreaktion. Ich habe die ersten Kaninchenreaktionen bei Aschheim gesehen. Die Wahl des Kaninchens hat seinen besonderen Grund darin, daß es zu den wenigen Tieren gehört, bei denen eine Ovulation nur nach vorausgegangener Kohabitation erfolgt. Injiziert man einem nicht geschlechtsreifen Kaninchen Schwangerenharn intravenös, so kann man schon nach 24 Stunden durch die hormonale Einwirkung im Ovar die gleichen Erscheinungen nachweisen, wie sie durch die Kopulation hervorgerufen werden, nämlich die Bildung von Blutungen in den Follikeln bis zum Follikelsprung. Bei Kaninchen kennt man keinen Genitalzyklus. Das Ovar steht in einer dauernden Proliferationsphase, so daß jederzeit ein sprungreifer Follikel vorhanden ist. Die plötzliche starke Hormonzufuhr durch den Schwangerenharn muß also nicht erst eine Follikelreifung herbeiführen, sondern bewirkt gleich eine Blutung oder den Follikelsprung. Damit ist die Möglichkeit erwiesen, innerhalb 24 Stunden im Kaninchenversuch die Schwangerschaft zu diagnostizieren.

Auswahl der Tiere. Die verschiedenen Autoren geben Gewichte von 1200–1800 g für die Versuchstiere an. Nach meinen Erfahrungen sind diese Gewichte durchschnittlich zu niedrig gesetzt und führen zu Fehlresultaten. Man soll keine Tiere wesentlich unter 2000 g wählen, weil Tiere mit geringerem Körpergewicht nicht genügend Reaktionsfähigkeit in ihrem Ovar besitzen. Die einzigen Fehlresultate, die ich bei meinen Vorversuchen unter Kontrolle durch die Originalmethode hatte, beruhen lediglich darauf, daß das Gewicht der Tiere sich um 1500 g bewegt hatte. Nach oben hin soll man möglichst nicht über Gewichte von 2500 g hinausgehen. Das Alter der Tiere spielt keine Rolle, wenn etwa 3 Monate Lebensdauer erreicht sind. Wichtig und unerlässlich ist, daß die Tiere mindestens 3 Wochen vom männlichen Tier isoliert gehalten werden. Es soll vorkommen, daß beim erwachsenen Kaninchen spontan, ohne Kohabitation, Follikelhämatoeme auftreten. Bei einiger Übung wird man aber die frischen Blutungen