

Aus der Universitäts-Frauenklinik Würzburg  
(Direktor: Prof. Dr. K. Burger)

## Erfahrungen mit dem Schwangerschaftstest nach Houssay an der gemeinen Erdkröte<sup>1</sup>

Von K. H. Brasche

Der Schwangerschaftsnachweis hat in dem 1927 von Ascheim und Zondek eingeführten biologischen Test mit 98% eine fast ideale Sicherheit erreicht. Sein Nachteil liegt in der langen Versuchsdauer. An Bestrebungen, einen Test mit kurzer Reaktionszeit zu entwickeln, hat es nicht gefehlt. Diese Schnellverfahren sind teils biologische, teils chemische Methoden. Es ist hier nicht am Platze, sie alle zu erwähnen, lediglich diejenigen, die eine größere Bedeutung gefunden haben.

### A. Biologische Teste.

1. Der Friedman-Lapham-Test: Bei hoher Treffsicherheit liegt sein Nachteil in der schwierigen Haltung und Isolierung der Kaninchen vor dem Test.
2. Der Hogben-Test: In unseren Breiten hat der Legetest wegen der schwierigen Wartung der afrikanischen Krallenfösche zu Fehlergebnissen geführt und sich daher nicht durchsetzen können.
3. Der Zondek-Sulman- und Black-Test: Bei dem Rattentest ist die Verkürzung der Reaktionszeit nur auf Kosten der Treffsicherheit erreicht worden.

### B. Chemische Teste.

1. Der Schlorische Jodtest: Die Methode erscheint bestechend einfach, die Fehlerquoten reichen aber von 6—44%.
2. Der Richardson-Test: Auch hier liegt der Nachteil in den hohen Zahlen der Fehlergebnisse, die zwischen 13 und 68% angegeben werden.

Demgegenüber weist der auf den Beobachtungen von Houssay fußende und von Galli Mainini für die Schwangerschaftsreaktion ausgearbeitete biologische Test an den einheimischen Kröten und Fröschen sowohl eine hohe Treffsicherheit als auch eine kurze Reaktionszeit auf. Diese Tatsache ließ es uns angezeigt erscheinen, den Test nach Houssay an unserer Klinik nachzuprüfen.

### Eigene Erfahrungen

Wir haben während zweier Jahre im Zuge der normalerweise anfallenden Schwangerschaftsuntersuchungen neben der Ascheim-Zondek'schen Reaktion den Houssay-Test an der männlichen Erdkröte *Bufo vulgaris* Laur durchgeführt.

Die Technik dürfte allgemein bekannt sein. Wir injizierten je nach Größe der Tiere 1,5—2,5 ccm filtrierten Urin oder Serum vom Oberschenkel in den dorsalen Lymphsack und haben dann nach einer halben Stunde stündlich den Krötenurin mit der Pipette abgesaugt und mikroskopisch untersucht.

Während der oben angegebenen Zeit führten wir 687 Schwangerschaftsreaktionen durch, bei denen wir in 253 Fällen Serum und in 434 Fällen Urin zur Injektion verwendeten.

### Die Ergebnisse

sind in der Tab. 1 zusammengestellt.

	Zahl der Fälle	Houssay Test:	
		positiv	negativ
Normale und pathologische Schwangerschaft	312	306 (98,1%)	6 (1,9%)
Nichtschwängere	375	0 (0%)	375 (100%)

Aus der Tab. 1 ist zu ersehen, daß wir bei 375 nichtschwangeren Frauen kein falsches positives Ergebnis erhielten. Unter den 312 normalen und pathologischen Schwangerschaften fanden wir hingegen 6mal einen negativen Test. Hierzu ist aber zu bemerken, daß in 2 Fällen (abortus imminens bzw. „missed abortion“) die Ascheim-Zondek'sche Reaktion auch kaum positiv ausfiel und der weitere klinische Verlauf dem Ergebnis des Krötentestes entsprach. Diese 2 Fälle kann man also nicht

<sup>1</sup> Herrn Professor Dr. K. Burger zum 60. Geburtstag gewidmet.

als falsche Ergebnisse betrachten, so daß dadurch die Treffsicherheit des Krötentestes eigentlich bei positiven Fällen 98,7% und bei negativen 100% ausmacht.

Um Fehldiagnosen auf Grund einer geringeren Empfindlichkeit des Krötentestes zu vermeiden, kann man auch einen Kontrolltest mit konzentriertem Urin durchführen. Hierzu kann man das Verfahren nach Zondek mit Alkohol und Äther oder eines der anderen ähnlichen Verfahren anwenden (z. B. Mannherz und v. Dake oder Brazel). Das Konzentrationsverfahren ist besonders bei der Extrauterin gravidität wegen des eventuell geringen Hormonspiegels angezeigt. Eine Gefahr, falsche positive Ergebnisse zu erhalten besteht nicht. De Castro Barbosa sah erst bei 50facher Konzentration des Urins nichtschwangerer Frauen schwach positive Ergebnisse, während er bei 10facher Konzentration kein einziges positives Resultat erzielte.

Wir sahen also, daß der Krötentest eine sehr zuverlässige und an Treffsicherheit dem Ascheim-Zondek gleichkommende Reaktion darstellt, wobei er eine äußerst kurze Reaktionszeit besitzt. Dieser Vorteil hat besonders bei der Diagnose der Extrauterin gravidität eine große Bedeutung.

Im folgenden wollen wir noch kurz auf einige Umstände hinweisen, die auf Grund unserer Erfahrungen zur Erreichung einer möglichst fehlerlosen Reaktion von Bedeutung sind. Edam, Lehr und andere haben schon darauf hingewiesen, daß nach der Injektion des Urins von Patienten, welche vorher Medikamente eingenommen haben, die Tiere starben oder eine nicht genügende Empfindlichkeit aufwiesen und dadurch falsch reagieren können. Diese Erfahrungen konnten wir auch bestätigen. In unseren Fällen erfolgten sie nach Narkosen, Einnahme von Opiaten, Analgetika, Schlafmitteln, Istizin, Chinin und Prohepar. Daher ist vor Testen mit Urin darauf zu achten, daß die Patientinnen keine Medikamente eingenommen haben. Bei den 253 mit Serum durchgeführten Testen, welches wir teils aus reinem Blut, teils aus Zitratblut gewannen, haben wir in keinem Fall Schädigungen an Versuchstieren erlebt, obgleich die Patientinnen manchmal vorher Medikamente erhalten hatten.

Im Gegensatz zur meist üblichen Methode der Aufbewahrung der gespritzten Tiere in trockenen Behältern setzten wir unsere Kröten nach der Injektion in Gefäße mit lauwarmem Wasser, wodurch sie sich in dem für die Spermienabsonderung physiologischen Medium befanden. Hierdurch erreichten wir eine bessere Verträglichkeit des Urins, eine Verkürzung der Reaktionszeit sowie ein saubereres Arbeiten mit den gespritzten Tieren.

Von besonderem Interesse erscheinen uns die jahreszeitlichen Schwankungen in der Spermio-genese der Tiere. So haben wir im Frühjahr die frühesten positiven Ergebnisse nach 20 Minuten gehabt, während wir im Hochsommer und Herbst 40—60 Minuten warten mußten. Die jahreszeitliche Schwankung haben auch Thorberg und Hansen beobachtet, indem sie im Herbst doppelt so viel Einheiten Prolan zur Spermio-genese brauchten wie im Frühjahr, und Zander wies die Richtigkeit dieser Beobachtung an Hand von histologischen Hodenuntersuchungen nach.

Hier erscheint es uns angebracht, auf unsere Methode der Wartung der Kröten einzugehen. Wir wählten die gemeine Erdkröte als Versuchstier, da sie in Deutschland allgemein verbreitet ist und im Frühjahr in ausreichender Menge bezogen werden kann. Ein nicht zu unterschätzender Vorzug ist ihr ruhiges Wesen, das ihre Aufbewahrung in offenen Gefäßen sehr erleichtert, im Gegensatz zu anderen Froscharten. Wir haben versucht, den Tieren möglichst physiologische Lebensbedingungen zu schaffen. Sie befinden sich in großen Kisten im Freien. In den Kisten ist Erde, Moos und ein Wasserbehälter, der alle 2—3 Tage gereinigt und mit frischem Wasser gefüllt werden muß. Ihre Ernährung stellt kein Problem dar. Neben den Insekten, welche die anspruchslosen Tiere sich im Freien selber fangen, geben wir ihnen Mehlwürmer. Eine Zwangsfütterung mit Fleisch oder gekochter Plazenta hat sich uns als zu umständ-

lich erwiesen. Diese Art der Unterbringung der Tiere hat sich bei uns gut bewährt. Allerdings konnten wir im Winter die Beobachtung machen, daß manchmal schon vor der Injektion zum Teil Spermien vorhanden waren, wenn wir unsere Tiere aus dem Winterschlaf nahmen. Da es sich aber um leblose Spermien handelte, nahmen wir an, daß die betreffenden Tiere kurz vor dem Winterschlaf positiv reagiert hatten. Aus diesen Gründen müssen alle Tiere vor dem Test abgesaugt werden, und wir hielten die Tiere im Winter vor und nach dem Test 3 bis 5 Tage im warmen Zimmer und fütterten sie. Vom zweiten Tage an konnten wir die Tiere schon verwenden. Die Spermienausscheidung nach dem Test hielt aber bis zu 5 Tagen an. Mit den meisten Tieren haben wir im zweiten Frühjahr gleich genaue und schnelle Ergebnisse erzielt, es ist aber doch ratsam, sich in jedem Frühjahr seinen Tierbestand zu erneuern.

#### Zusammenfassung

Es wurde die Zuverlässigkeit des Houssey-Testes an der Erdkröte an Hand von 687 Fällen untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, daß der Krötentest eine sehr einfache Schwangerschaftsreaktion ist, welche mit der Treffsicherheit der Ascheim-Zondek'schen Reaktion arbeitet, aber mit dem großen Vorteil, daß die Reaktionszeit auf 1—3 Stunden abgekürzt werden kann.

#### Schrifttum

Ascheim, Zondek: Klin. Wschr. 1928, S. 1453. — Bickenbach: Zbl. Gynäk. 1947, S. 32. — Brazel: Zbl. Gynäk. 1950, S. 572; Med. Welt 1951, S. 384. — Breitner: Münch. med. Wschr. 1952, S. 1126. — Cónill-Serra: Clin. y. laborat., Zaragoza, S. 349. — de Castro Barbosa: Excerpta med. 1951, S. 973. — Dubrauský: Dtsch. med. Wschr. 1950, S. 768. — Edam: Geburtsh. u. Frauenhk. 1951, S. 749; 1950, S. 513. — Friedman, Lapham: Amer. J. Obstetr. 1931, S. 405. — Frisch: Münch. med. Wschr. 1952, S. 1620. — Galli-Mainini: L. Sem. Méd. 1947, S. 337. — Hartleb: Geburtsh. u. Frauenhk. 1951, S. 938. — Hogben: J. cop. Biol. 1931, S. 345. — Houssay, Gonzalez: Compt. rend. Soc. biol., Paris 1929, S. 938. — Lehr: Hippokrates 1952, S. 41. — Levens: Klin. Wschr. 1953, S. 136. — Mannherz, v. Daake: Med. Welt 1951, S. 1417. — Meyer: Geburtsh. u. Frauenhk. 1952, S. 1132. — Neumeister: Der biologische Schwangerschaftstest nach Richardson. Inaug.-Dissert. 1952, Würzburg. — Riess, Reitger: Wien. med. Wschr. 1953, S. 170. — Schaible, Schlüren: Dtsch. med. Wschr. 1952, S. 628. — Schlör: Dtsch. med. Wschr. 1950, S. 1666. — Schmidt: Zbl. Gynäk. 1947, S. 996. — Shapiro, Zwarenstein: South. Afr. Med. J. 1935, S. 202. — Sous, Rieschel: Med. Klin. 1952, S. 1081. — Seitz: Geburtsh. u. Frauenhk. 1952, S. 1134. — Richardson: Amer. J. Obstetr. 1951, S. 1317. — Thorberg, Hansen: Acta endocr. 1951, S. 51. — Zander: Geburtsh. u. Frauenhk. 1951, S. 610. — Zinser: Dtsch. med. Wschr. 1951, S. 1474. — Zondek: Die Hormone des Ovariums u. des Hypophysenvorderlappens 1931, S. 238. — Zondek-Sulman, Black: J. Amer. Med. Ass. 1945, S. 939.

(Ansch. d. Verf.: Dr. K. H. Brasche, Univ.-Frauenklinik, Würzburg)

## EPISTOLAE MEDICINALES

### FORTBILDUNG

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
(Direktor: Prof. Dr. H. Bennhold)

#### Therapieprobleme bei Asthma bronchiale

Von René Schubert

Die Therapie des Asthma bronchiale ist, vom Standpunkt des Klinikers aus gesehen, immer noch ein schwieriges und bisher nahezu ungelöstes Problem. Wegen der mehrschichtigen Pathogenese und der Vielseitigkeit auslösender Faktoren wird eine generell wirksame Therapieform wohl auch problematisch bleiben müssen. Jeder Versuch einer Therapie-Systematik richtet sich nach ätiogenetischen Gesichtspunkten. Man erwartet in diesem kausalen Vorgehen eine gewisse Sicherung des Therapie-Erfolges. Ein Sammelreferat über die Behandlung des Asthma bronchiale ist bei dem enormen Versuchsfeld, das sich um die Heilung oder nur um die Besserung dieser Erkrankung bemüht, kaum im Interesse des praktischen Therapeuten. Ich möchte daher die Bitte der Schriftleitung dieser Wochenschrift, einen Überblick über die Asthma-Therapie zu geben, in der Art erfüllen, daß gewisse Schwerpunkte betrachtet werden unter besonderer Herausstellung des praktisch Wichtigen, dazu sollen die heutigen Therapiegrenzen kritisch aufgezeigt und auf Richtungen mit therapeutischer Ausbaufähigkeit hingewiesen werden.

Eine umfassende Grundlagenforschung hat einige Teilgebiete der Asthma-Entstehung und Asthma-Auslösung erschließen können und Maßnahmen, etwa in Form der kutanen Desensibilisierung beim allergischen Asthma, abgeleitet. Die klassischen Arbeiten, etwa von Berger, Hansen und von Kämmerer, sind uns allen bekannt. Die Gruppe von Asthmatikern mit nur einem oder nur wenigen Allergenen, die durch

#### Desensibilisierung

neutralisiert werden können, ist in der Praxis nicht groß. Die **kutane Desensibilisierung** bietet bei ganz frischen Asthmatikern und in ganz besonderen Fällen vielleicht noch die beste Erfolgsaussicht. Bei den allermeisten Asthmakranken jedoch gelingt es mit den bisherigen spezifischen Desensibilisierungs-

methoden nicht, den ganzen Asthma-Komplex in seiner funktionellen Verzahnung therapeutisch brauchbar und wirkungsvoll aufzubrechen. Es bleibt abzuwarten, ob es im Gegensatz zur kutanen Allergen-Testung gelingen wird, mit **Antigen-Aerosolen** in der Fahndung nach Allergenen und vor allem auch in therapeutischer Beziehung mehr zu erreichen. Herxheimer hat hierzu vor etwa zwei Jahren eine Apparatur angegeben, die es ermöglicht, Veränderungen in der Ventilation zu registrieren, wenn der eingeatmeten Luft mittels Aerosolierung Stoffe mit Verdacht auf Antigenwirkung zugesetzt werden. Mit dieser Methode ist es möglich, die Bronchialschleimhaut, also das Schockorgan selbst, zu testen. Es kann dann ebenso durch kontinuierliche Erhöhung der Antigendosis die Desensibilisierung an Ort und Stelle des Manifestationsorgans, also der Schleimhaut und der glatten Muskulatur des Respirationstrakts vollzogen werden.

Die Erfahrungen mit exogenen Allergenen waren in vieler Hinsicht richtunggebend in der Beurteilung der Wirkungsbreite von endogenen Allergenen, die in Herden verschiedenster Art und Lokalisation ihren Ursprung haben können. Mit einem Wort, die Fokaltoxikose streifte ihre so zahlreichen toxikologischen Interpretierungen ab und ging gleichsam einen Bund mit der Allergie ein unter Änderung des Nachnamens und hieß jetzt viel folgerichtiger

#### Fokalallergie.

Das Asthma wurde somit zur Herderkrankung. Wir wollen dabei aber kritisch vorgehen, um nicht um der Begriffsbildung oder der Systematisierung willen das Asthma der Gruppe der Herderkrankungen zuzuordnen, der manchmal allzu viele Krankheiten subsummiert werden. Entscheidend soll sein, ob sich therapeutisch praktisch brauchbare Gesichtspunkte im Sinne der Herdsanierung daraus ergeben. Eine wichtige Rolle spielen beim Asthma vor allem die **Nebenhöhlen**. Früher waren gelegentlich Stimmen laut geworden, die zur Vakzinierung bei Asthmatikern mit Nebenhöhlenaffektionen rieten. Heutigen Tags bieten die Chemotherapie und die antibiotische Therapie neue Angriffsmöglichkeiten.