

lichen Stillhilfe aber steht es heute vielenorts leider sehr schlecht. Ich weiß das aus eigener Beobachtung und aus Berichten praktischer Ärzte (siehe auch HERZMANN, HUSLER). Es gilt also, der häuslichen Stillhilfe viel mehr Aufmerksamkeit zuzuwenden, als es bisher vielfach geschieht. Die zu diesem wichtigen Dienst berufene ist natürlich in erster Linie die Hebamme, selbstverständlich mit kraftvoller Unterstützung durch den Arzt. Die Unterweisung aller Hebammen, Säuglingspflegerinnen und jungen Ärzte in der Stillhilfe muß einen hervorragenden Platz in ihrer Ausbildung einnehmen.

Um nun wirklich bald eine Zunahme des Stillens zu erreichen, schlage ich vor, daß die Hebammen angewiesen werden, so lange ihre Wöchnerinnen zu betreuen, bis keine Stillschwierigkeiten mehr bestehen und das volle Stillen normal vor sich geht und darüber in ihrem Tagebuch für jede Wöchnerin eine Eintragung zu machen. Dieselbe Bestimmung muß natürlich für die Eintragungen in den Entbindungsanstalten gelten, zumal von manchen Seiten darüber geklagt wird, daß es dort vielfach mit dem Stillen und der Stillhilfe schlecht bestellt sei (HUSLER, HAARER). Bei den Wöchnerinnen, bei denen die Hebamme nicht in der Lage ist, die Stillunfähigkeit oder -schwierigkeit zu beheben, soll sie die Hilfe eines Arztes oder einer Säuglings- oder Mütterberatungsstelle in Anspruch nehmen und darüber sowie über

den Erfolg dieser Maßnahme ebenfalls im Tagebuch berichten. Wöchnerinnen, die sich weigern, dem Wunsche der Hebamme auf Zuziehung ärztlichen Rates zu folgen, sollen kein Stillgeld erhalten. Durch diesen Zwang für die Hebamme, im Tagebuch über die Bemühungen und die Erfolge der Stillhilfe Rechenschaft abzulegen, und für die Wöchnerin, die Anordnungen von Hebamme und Arzt zu befolgen, so fern sie ihren Anspruch auf Stillgeld aufrechterhalten will, dürfte das Stillen und die Stillhilfe wirkungsvoll gefördert werden. Es würde dadurch wohl erreicht werden, daß sich Ärzte und Hebammen wesentlich mehr als bisher nicht nur um das Stillen bemühen, sondern auch mehr Kenntnisse von den Mitteln und Maßnahmen zur Stillförderung und Fertigkeiten in ihrer Anwendung erwerben. Es würde schließlich auf diese Weise sehr bald unserem ganzen Volke zum Bewußtsein kommen, daß die künstliche Ernährung (auch die Zwiemilchernährung) der Säuglinge in den ersten Lebensmonaten eine Ausnahme und nicht die Regel ist. Es mag dieser Vorschlag zur Förderung des Stillens durch einen besseren ersetzt werden, aber es muß etwas geschehen, und es darf nicht bei Erörterungen über Vorschläge bleiben.

GELLER, D. m. W. 1931 Nr. 42; Arch. Frauenk. usw. 1933 Bd. 19.  
— HAARER, M. m. W. 1937 S. 1177. — HERZMANN, M. Kl. 1936 Nr. 10.  
— HUSLER, Mschr. Kinderhk. 1937 Bd. 68.

(Anschr. des Verf.: Breslau 1, Allerheiligen-Hospital, Frauenabteilung)

## FORSCHUNGSERGEBNISSE

Aus dem Institut für experimentelle Medizin in Uetersen (Holstein),  
Schloß Düneek, G. m. b. H. Leiter: Prof. LAVES

### Über den Hogben-Test zum biologischen Schwangerschaftsnachweis

Von WOLFGANG LAVES

Unter den zahlreichen Versuchstieren, die zum biologischen Schwangerschaftsnachweis herangezogen wurden, gewinnt in neuerer Zeit eine afrikanische Froschart, der glatte Spornfrosch, besser Krallenfrosch (*Xenopus laevis* Daudin), zunehmend an Bedeutung. Der Zoologe L. T. HOGBEN fand als erster, daß das *Xenopus*-Weibchen in spezifischer Weise nur auf die Injektion von gonadotropem Hormon mit Ovulation reagiert. Seine Beobachtungen wurden später von BELLERBY u. a. bestätigt. E. ELKAN veröffentlichte Ende 1938 und im Laufe dieses Jahres die Ergebnisse mehrerer hundert Tests an über 2000 Tieren, und F. A. E. CREW berichtete über seine Erfahrungen bei dem Vergleiche der ASCHHEIM-ZONDEK-R., des FRIEDMAN- und HOGBEN-Testes auf Grund eines Materials von 1500 *Xenopus*-Fröschen. Diese Zahlen sollen nur darauf hinweisen, in welchem Umfange heute bereits in außerdeutschen Ländern mit den neuen Versuchstieren gearbeitet wird. Erwähnt sei, daß es auch ein *Xenopus*-Laboratorium in Paris gibt. Da bis zum Kriege ständig eine große Zahl der Tiere aus Südafrika exportiert wurde, tauchten bereits Befürchtungen auf, daß es zu einer Ausrottung derselben kommen könnte. Es sind daher Bestrebungen im Gange, die Tiere in der Gefangenschaft zu züchten. Eine ältere Beschreibung der Lebensgewohnheiten und der Aufzucht des *Xenopus* stammt von F. BLES bereits aus dem Jahre 1906. Neuere Angaben über die Tierhaltung machte kürzlich F. W. LANDGREBE.

Da aus Deutschland vorwiegend referierende Mitteilungen über Versuche mit dem *Xenopus* vorlagen (W. B. SACHS, SEIFFERT), haben wir uns bisher 32 Tiere verschafft und wollen über unsere Erfahrungen kurz berichten.

#### Tierhaltung

Die Tiere werden in einem Aquarium bei konstanter Wassertemperatur von etwa 22° C gehalten. Das Aquarium soll an einem sonnigen Platz in Fensternähe stehen. Die Tiere leben fast nur im Wasser und



Abb. 1. Der Hogben-Test. Ovulierendes Weibchen des südafrikanischen Spornfrosches

tauchen nach etwa 15–30 Sekunden jeweils auf, um Luft zu schnappen. Sie sind sehr lebhaft, lassen sich nur schwer festhalten, da sie ein schleimiges Sekret absondern.

Der Krallenfrosch (er besitzt an den Zehen je 3 kleine Krallen) ist nach BREHM im ganzen tropischen Afrika bis zum Kaplande zu Hause. Er ist in geschlechtsreifem Zustand 5–10 cm lang (Rumpflänge), Rücken

und Kopf sind schwarzbraun mit olivgrünen Flecken (Abb. 1 und 2). Um den Rumpf verläuft ein Kranz feiner Zotten. Es handelt sich um röhrenartige Gebilde, die der Schleimabsonderung dienen. Schlecht gehaltene oder kranke Tiere werden hellbräunlich oder graugrün. Ein rascher Farbwechsel tritt bisweilen nach dem Füttern bzw. bei Aufregung der Tiere ein. Die Männchen sind schlank und sehr beweglich. Die Weibchen fallen dadurch auf, daß die Ovarien als große Polster an

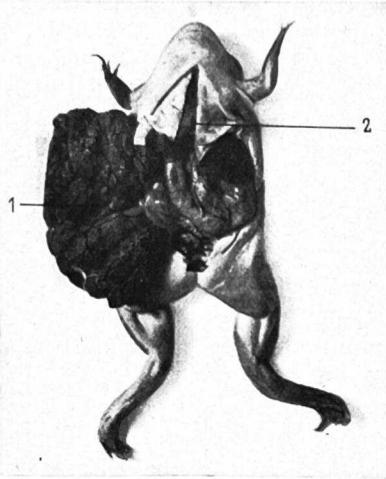


Abb. 2. Weibchen des *Xenopus*. 1 = Die prall mit vielen tausend Eiern gefüllten Ovarien. 2 = Herz

den seitlichen Teilen des Rumpfes, besonders bei der Atmung, hervortreten. Ihre Kloake wird durch 3 Labien begrenzt, welche in der Brunst bzw. bei positiver Reaktion stark anschwellen. Die Tiere werden 2–3mal wöchentlich mit feingeschnittener Leber, Regenwürmern, zerkleinertem Fleisch, aus dem die schynigen Bestandteile entfernt wurden, gefüttert. Es ist ein eigenartiger Anblick, wenn sich die Frösche auf das in das Wasser geworfene Futter stürzen und mit beiden Vorderfüßen soviel als möglich ins Maul stopfen. In der Gier versuchen sie oft die Extremitäten kleinerer Artgenossen mit zu schlucken. Sind sie gesättigt, so stoßen sie die angebotene Nahrung von sich. Nach dem Füttern bedürfen sie der Ruhe, sonst regen sie sich auf und geben ganze Stücke des geschluckten Futters wieder von sich. Man kann annehmen, daß diese Karnivoren etwa 20 g Fleisch pro Stück und Woche fressen (ELKAN). Einige Stunden nach der Fütterung wird das Wasser trüb und soll dann gewechselt werden. In zoologischer Hinsicht ist der *Xenopus* weder ein Frosch noch eine Kröte. Er gehört zur Gattung der zungenlosen Froschlurche; seine Kiefferränder sind ganz fein gezähnt. Die Ovulation und Oviposition erfolgt in der Weise, daß das Weibchen die Eier stückweise ablegt. Ein spontanes Ovulieren findet unter Laboratoriumsbedingungen nie statt (CREW, LANDGREBE, ELKAN, HOGBEN).

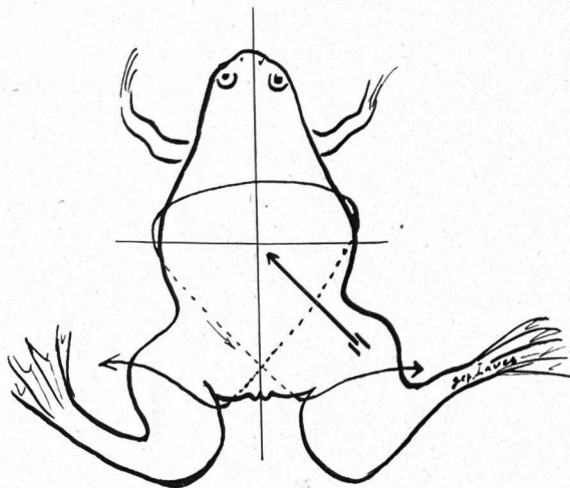


Abb. 3

Hogben-Test. Injektionstechnik und Schema der Anlegung der Haltebinde. Dicker Pfeil = Führung der Nadel in den dorsalen Lymphsack

#### Die Technik des Hogben-Testes

a) Die Injektionslösung. Notwendig sind etwa 100 ccm Morgenharn einer Patientin. Die Frauen müssen darauf aufmerksam gemacht werden, den Harn selbst zu konzentrieren, indem sie am Vorabend möglichst wenig Flüssigkeit (aber auch keine Medikamente!) zu sich nehmen. Das spezifische Gewicht des Harns soll etwa 1020–1030 betragen. Man kann entweder den Harn selbst zur Injektion verwenden oder einen Azetonextrakt. Im ersteren Falle wird der Harn filtriert, auf seine Reaktion

geprüft, eventuell etwas angesäuert, da die Tiere alkalischen Harn nicht vertragen ( $pH$  5,5). 1–2 ccm werden dann in der unten beschriebenen Weise in den dorsalen Lymphsack eingespritzt.

Der Azetonextrakt, heute die Methode der Wahl, wird in der folgenden Weise hergestellt: 100 ccm Harn werden mit 200–400 ccm Azeton (bis zum Maximum der Fällung) versetzt. Man läßt absetzen

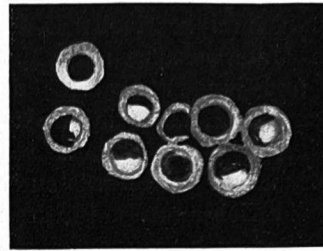


Abb. 4. Hogben-Test. Eier des *Xenopus* bei etwa 5facher Vergrößerung

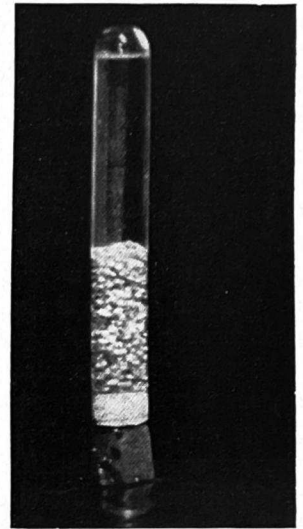


Abb. 5. Eiablage nach stark positiver Reaktion

oder zentrifugiert, gießt die überstehende Flüssigkeit ab und trocknet den Bodenkörper in einem warmen Luftstrom oder über einer Heizplatte bis zur völligen Entfernung des Azetons. Der Niederschlag wird dann unter Bezugnahme auf die verwendete Harnmenge mit destilliertem Wasser aufgeschwemmt, gut durchmischt und zentrifugiert. CREW empfiehlt eine Einengung von 20 : 1, ELKAN hält eine solche von 15 : 1 für Routinefälle für ausreichend. 1 ccm des wäßrigen Extraktes, bei Frühgravidität eventuell 2 ccm, gelangen je Tier zur Verwendung.

b) Einspritzung in den dorsalen Lymphsack (Abb. 3–5). Es sind nur dunkelgefärbte, gesunde Weibchen zu verwenden. Diese werden mit einer Mullkompressen gehalten. Eine lange elastische Nadel wird dann durch die Muskulatur des rechten Oberschenkels dorsalwärts bis unter die Rückenhaut geführt und in gerader Linie bis etwa über die Rumpfmittle vorgestoßen, sodaß die Nadel die Wirbelsäule in einem Winkel von  $45^\circ$  erreicht. Die Nadelspitze muß immer unter der Haut tastbar sein, um Verletzungen der Brust- und Bauchorgane zu vermeiden. Ist der Extrakt nicht frei von Alkohol oder Azeton oder aus einem anderen Grunde nicht toxisch, so bedeckt sich das Tier mit einer dicken, glasigen Schleimschicht und kann innerhalb weniger Minuten unter zunehmender Abblassung eingehen.

c) Ablesung (Abb. 6). Zur Durchführung der Reaktion werden die Frösche in besondere Gefäße gesetzt, die etwa 5 ccm über dem Boden einen grobmaschigen Drahteinsatz haben. Man füllt so viel Wasser ein, daß sich die Nasenöffnungen bei sitzender Stellung des Tieres oberhalb der Wasseroberfläche befinden. Temperatur etwa  $28^\circ C$ . Der durchlöchernte Einsatz gestattet das Durchfallen der Eier, die sonst von den Tieren gefressen werden würden. Weckgläser sind z. B. als Testgefäße geeignet. Die Ovulation und Oviposition erfolgt bei positivem Ausfall frühestens nach etwa 5 Stunden. Schon vorher beobachtet man eine Schwellung und stärkere Durchblutung der Labien der Kloake. Die schwarzweißen Eier haben einen Durchmesser von 1,5–2 mm und besitzen eine glasige Hülle. Man injiziert am zweckmäßigsten abends, stellt die Testgefäße in einen belüfteten Brutschrank und stellt das Ergebnis am nächsten Morgen fest. F. A. E. CREW gibt folgende graduelle Unterschiede in der Reaktion an:

Negativ: Keine Eiablage innerhalb von 30 Stunden.

Fraglich: Dunkelrote, etwas geschwollene Kloake, Eiablage noch innerhalb weiterer 24 Stunden möglich.

Sehr schwach positiv: Weniger als 20 Eier.

Schwach positiv: 20–50 Eier.

Positiv: 50–200 Eier.

Stark positiv: Mehr als 200 Eier.

In der Regel ist die Reaktion nach 24 Stunden abgeklungen. Die Tiere bedürfen dann einer Schonzeit, die bei negativer Reaktion 14 Tage, bei positiver 4 Wochen betragen soll.

In einer allerdings noch kleinen Zahl von Versuchen mit dem Harn sicher schwangerer Frauen<sup>1</sup> fanden wir keine einzige negative Reaktion. Über 2 Fälle sei kurz berichtet, bei denen der Ausfall entscheidend für das therapeutische Vorgehen bewertet wurde.

Fall 1. Verdacht auf extrauterine Gravidität. 40jährige Frau; die sonst normale Menstruation war einmal ausgeblieben. Seit 7 Wochen Blutungen aus dem Genitale. Bei der gynäkologischen Untersuchung wurde ein etwa faustgroßer Tumor in den linken Adnexen gefunden. Kein Fieber. Im Douglas seröse Flüssigkeit. Die histologische Untersuchung einer Probe-kurette ergab deutlich deziduale Reaktion. Diagnose: Verdacht auf Extrauterin-gravidität. FRIEDMAN-, A.Z.R. und HOGBEN-Test negativ. Daraufhin kein Eingriff. In der Folgezeit stellte es sich heraus, daß ein entzündlicher Adnextumor vorlag, der bei konservativer Behandlung zurückging.

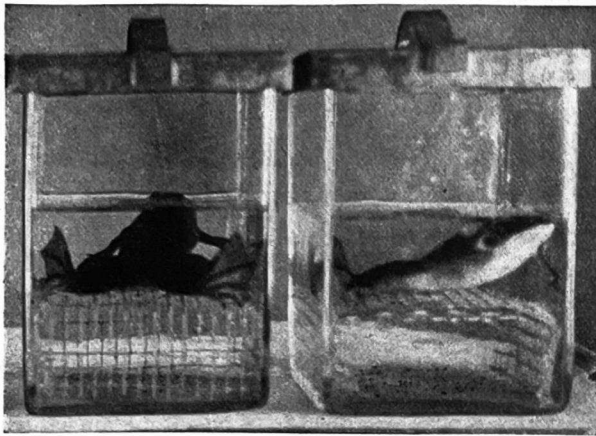


Abb. 6. 2 Frösche in ihren Testgefäßen. Die Eier fallen durch die Drahtnetze auf den Boden der Gefäße. Wassertemperatur 24–28° C  
Links und rechts: +++ Reaktion (mehr als 200 Eier)

Fall 2. Frühgravidität, 18jährige Frau. Heirat 6 Wochen vor der Aufnahme ins Krankenhaus. Einlieferung wegen Retroflexio. Bei der gynäkologischen Untersuchung fiel das infantile Genitale und eine gleichzeitige Vergrößerung der Gebärmutter auf, welche zu der sonstigen Hypoplasie im Widerspruch stand. Auf Befragen ergab sich, daß die letzte Regel vor 4 Wochen ausgeblieben war. Der HOGBEN-Test fiel stark positiv aus (mehr als 200 Eier). In der Folge vorläufig normale Schwangerschaft.

Die Fälle sollen einen Beitrag für die klinische Brauchbarkeit des HOGBEN-Testes bilden.

Mit einigen Worten sei noch darauf eingegangen, worin der Vorteil des HOGBEN-Testes gegenüber der A.Z.R. und dem FRIEDMAN-Test besteht. Kurz zusammengefaßt ist es vor allem die überraschende **Schnelligkeit**, mit welcher man ein positives Ergebnis erzielt. Während man bekanntlich beim FRIEDMAN-Test 24 Stunden und bei der A.Z.R. 4–7 Tage warten muß, ist das Ergebnis mit dem Xenopus innerhalb längstens 12 Stunden ablesbar. Weiterhin macht die Tierhaltung keine Schwierigkeiten. Eine Spontanovulation kommt nicht vor, auch wenn Männchen und Weibchen in demselben Aquarium gehalten werden. Tierverluste kommen selten vor. Die Frösche können schließlich, wie erwähnt, wiederholt zu den Versuchen herangezogen werden. Die Empfindlichkeit und Spezifität ist die gleiche wie bei der A.Z.R. Hinsichtlich der quantitativen Unterschiede scheint der HOGBEN-Test nach den Beobachtungen von CREW der A.Z.R. etwas unterlegen zu sein.

Einer weiteren Verbreitung des Verfahrens stehen die Schwierigkeit der Beschaffung und der Preis der Tiere im Wege. Bei der außerordentlichen Fruchtbarkeit der Frösche

<sup>1</sup> Herrn Dr. HINRICHSMEYER sei für die Überlassung des Untersuchungsgutes auch an dieser Stelle gedankt.

(siehe Abb. 2) müßten sich jedoch diese Hemmungen mit der Zeit überwinden lassen.

S. S. ALEXANDER u. C. W. BELLERBY, J. exper. Biol. 1935 Bd. 12 S. 306; 1938 Bd. 15 S. 74. — C. W. BELLERBY, Nature (Brit.) 1934 Bd. 133 S. 493. — E. BLES, Life History of Xenopus laevis Daud. Trans. of the Royal Society of Edinburgh 1906 Bd. XLI S. 789. — F. A. E. CREW, Biological Pregnancy Diagnosis etc. Brit. med. J. 1939 S. 766. — E. R. ELKAN, Brit. med. J. 1938 S. 1253 u. 1939 S. 899. — L. HOGBEN, Proc. roy. Soc. S. afr. March 1930. — F. W. LANDGREBE, J. exper. Biol. 1939 Bd. 16 S. 89. — W. B. SACHS, M. m. W. 1939 S. 1309. — SEIFFERT, Hippokrates (D.) 1939 S. 453. — H. A. SHAPIRO u. H. ZWARENSTEIN, Nature (Brit.) 1934 Bd. 133 S. 762; S. afr. med. J. 1935 Bd. 9 S. 202; J. Physiol. Bd. 89 S. 38.

(Anschr. des Verf.: Ütersen [Holstein], Schloß Düneck)

Aus dem Hygienischen Institut der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin. Direktor: Prof. H. ZEISS

## Ist das Vitamin C allein entscheidend für den Wachstumsindex? Ein Beitrag zum Problem Kochprozeß

Von H. R. KANITZ und E. DAMMANN

In früheren Arbeiten (6) haben wir in Aussicht gestellt, daß die hier veröffentlichten Versuchsergebnisse über die **Zubereitung von Nahrungsmitteln durch biologische Versuche am Vitamin C** ergänzt werden sollten. In der Arbeit „Über den Schutz des C-Vitamins im Kochprozeß“ haben wir auf die überragende Bedeutung des Ionenmilieus im Kochwasser hingewiesen. In diesen Modellversuchen ließ sich die Geschwindigkeit der Zerstörung der Ascorbinsäure unter Ausschluß aller Zufälligkeiten durch die Titration nach TILLMANS in der Modifikation von STROHECKER und VAUBEL (4) sehr gut verfolgen. Im biologischen Versuch war also nur noch nachzuweisen, daß die Titrationswerte auch wirklich dem wahren Vitamin C-Gehalt entsprechen; denn im Tierversuch lassen sich die feinen Unterschiede, wie sie mit der Titrationsmethode erhalten werden, nie herausarbeiten. Auch würden solche Tierversuche neben den ungeheueren Kosten durch das bei uns sehr schnell wechselnde Ernährungsmilieu nie solche eindeutigen Ergebnisse haben. Zudem wissen wir durch die zahlreichen Untersuchungen über den durch die Titration erhaltenen Vitamin C-Wert, daß die Titrationswerte fast vollständig auf Vitamin C bezogen werden können. Wir wollten also mit diesem Versuch nur unsere Titration nachprüfen, um in später folgenden Großversuchen uns nur auf die Titrationswerte beziehen zu können.

Unsere Versuche sind nur der Anfang einer eingehenden Untersuchung über den Koch- und Dämpfprozeß, über die trotz aller bisherigen Arbeiten durchaus nicht volle Klarheit herrscht, denn es fehlen noch die Kriterien über die Schädlichkeit oder Unschädlichkeit eines Zubereitungsprozesses. So befinden sich z. B. FALKE und LEMMEL (5) in einem Irrtum, wenn sie glauben, daß es allgemein genügt, das Vitamin C als Maßstab für die Schädlichkeit eines Zubereitungsprozesses heranzuziehen. Schon aus unseren Untersuchungen geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß die Verhältnisse viel komplizierter sind, als landläufig angenommen wird. Eine Vitaminisierung von Nahrungsmitteln allein genügt nicht.

Im folgenden wollen wir nun zeigen, wie sich die Verwendung von Wasser verschiedener Härte bei der Zubereitung von Wirsingkohl auf den Wachstumsindex beim Meerschweinchen auswirkt.

### Versuch I

Versuchstiere: Als Versuchstiere dienten 40 gesunde männliche, durch Marken gekennzeichnete Meerschweinchen mit einem Durchschnittsgewicht von etwa 220 g. Nach 14tägiger Beobachtung bei der üblichen Stallfütterung wurden die Tiere in 4 Gruppen zu je 10 aufgeteilt und in Einzelkäfigen mit reichlichem Auslauf untergebracht.

Nahrung: Die Normaltiere (Gruppe I) wurden bei der üblichen Stallernährung, bestehend aus Gras und Hafer, gehalten. Die Gruppen II,