

Nach dem Wurf gingen am 7. bis 8. Tage die jungen Mäuse an Inanition zugrunde, da gegenüber den Kontrolltieren die Milchsekretion unterblieb. Klinisch beobachteten wir einen sehr merkwürdigen Fall. Bei einer jungen Frau kam es zu einer mehrwöchigen Placentarverhaltung. Erst nach Ausräumung der teilweise organisierten Placenta setzte plötzlich eine heftige Milchbildung in den Brüsten ein, aus denen bis dahin nur wenige Colostrumtropfen ausgedrückt werden konnten. Einen ähnlichen Fall beschreibt STIMSON. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das Einschießen der Milch in die

Brustdrüsen Neugeborener mit den gleichen Vorgängen zusammenhängt.

Hiermit ist ein Übersichtsbild der wesentlichsten Fragen, welche uns in bezug auf die Placenta beschäftigen, gegeben. Es ist nicht zu übersehen, daß sehr vieles noch unklar und hypothetisch ist. Aber es ist auch kein Zweifel, daß die Erforschung der Placenta und ihrer Funktionen uns zahlreiche, auch allgemein interessierende Einblicke in die biologischen Vorgänge lebenden Gewebes gestattet hat und bei weiterer Forschung noch vermitteln wird.

## ORIGINALIEN.

### DIE SCHWANGERSCHAFTSDIAGNOSE AUS DEM HARN DURCH NACHWEIS DES HYPOPHYSENVORDERLAPPENHORMONS.

Von

S. ASCHHEIM und BERNHARD ZONDEK.

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Charité zu Berlin.

II.

### PRAKTISCHE UND THEORETISCHE ERGEBNISSE AUS DEN HARNUNTERSUCHUNGEN.

Von

Dr. S. ASCHHEIM.

Wenn wir die Bedeutung der biologischen Vorgänge, der physiologischen und histologischen Veränderungen, die sich am Genitale des geschlechtsreifen weiblichen Individuums abspielen, ergründen wollen, so müssen wir davon ausgehen, daß alle Veränderungen, die wir finden, für die Reproduktion, für die Schwangerschaft und für das Schwangerschaftsprodukt bestimmt sind.

Als ich vor Jahren mit histochemischen Methoden das Vorhandensein von Glykogen und von Lipoiden in der sog. prägraviden Phase der Uterusschleimhaut nachwies, fand ich die Erklärung für die Ansammlung dieser Stoffe in der Uterusschleimhaut, indem ich die Schleimhaut im Beginn der Schwangerschaft untersuchte; hier waren diese Stoffe ebenfalls vorhanden. In der Schwangerschaft aber konnten sie nur als Nährstoffe für das junge Ei gedeutet werden, und der Schluß war berechtigt, daß in der prägraviden Phase bereits ein Nährstoffdepot für das zu erwartende Ei angelegt wird; die prägravid Phase ist ja die Phase der Schwangerschaftsvorbereitung.

Bei den hormonalen Untersuchungen, die ich seit einer Reihe von Jahren gemeinsam mit BERNHARD ZONDEK ausführe, habe ich von Anfang an mein Hauptaugenmerk auf die Frage gerichtet: Wie verhalten sich die Hormone in der Schwangerschaft? Wo finden wir sie in der Schwangerschaft? In welchen Mengen sind sie vorhanden und welche Bedeutung haben sie? Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen von Zusammenhang von Hormon und Schwangerschaft habe ich in mehreren Vorträgen, zuletzt auf dem Bonner Gynäkologenkongreß, berichtet. In Bonn teilte ich mit, daß ich Ovarialhormon und Hypophysenvorderlappenhormon in großen Mengen nicht nur im Wochenbettharn gefunden hätte, sondern daß ich die beiden Hormone auch in Schwangerenharn nachweisen konnte. Der Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons im Harn war mir schon in der 5. Woche nach der letzten Regel oder 5—7 Tage nach Ausbleiben der Regel gelungen, während das Ovarialhormon nach damaliger Untersuchung erst in späterer Zeit der Schwangerschaft, nämlich dem 4. Monat, nach unseren heutigen Untersuchungen bisweilen, aber nicht immer, von der 8. Woche ab durch direkte Injektionsmethoden nachweisbar ist. Deshalb bezeichnete ich schon damals die Methode, durch Nachweis von Hypophysenvorderlappenhormon im Harn eine Schwangerschaft bzw. eine Frühschwangerschaft zu diagnostizieren, als eine recht aussichtsreiche. Ich teilte mit, daß ich gemeinsam mit B. ZONDEK durch große

Reihenuntersuchungen die Frage der Brauchbarkeit dieser Methode zu prüfen begonnen hätte. Diese Reihenuntersuchungen sind jetzt soweit abgeschlossen, daß ein Urteil sich bilden läßt. 253 Harnuntersuchungen an Frauen mit Schwangerschaft (normaler und pathologischer) bzw. im Wochenbett und 258 Harnuntersuchungen von Fällen, in denen keine Schwangerschaft in Betracht kommt, liegen den Untersuchungen zugrunde. Wir haben alle Fälle verwertet, soweit wir die Richtigkeit der Diagnose einwandfrei feststellen konnten. Nur ganz wenige Fälle sind nicht in die Statistik einbezogen, weil die Frauen nur ein einziges Mal zur Untersuchung kamen und auf keine Weise eine Klärung, ob die hormonale Harnanalyse stimmte oder nicht, herbeigeführt werden konnte. Das Resultat ist, daß die Methode für die Schwangerschaftsdiagnose, speziell die Frühdiagnose, außerordentlich zuverlässig ist.

Die Technik ist einfach und jeder, der etwas vom Mikroskopieren versteht, kann die Methode lernen. Freilich sind oft Untersuchungen an Serienschnitten nötig und deshalb ein Laboratorium nicht zu entbehren. Wir haben Hunderte von Ovarien in Serien geschnitten und durchstudiert, um alle Einzelheiten genau festzulegen. Diese Arbeit hat manches wichtige Ergebnis gebracht. Sie hat vor allem die für die Schwangerschaftsdiagnose in Betracht kommenden anatomischen Merkmale im Ovarium festgelegt; nämlich Luteinisierung der Follikelzellen, Corpora lutea (atretica) und die bluthaltigen Follikel\*.

Der Typ des Corpus luteum atreticum, d. h. des aus dem nicht-geplatzen Follikel entstandenen, das Ei noch einschließenden Corpus luteum ist nicht von uns, wie L. FRÄNKEL in Bonn auf dem Kongreß meinte, aufgestellt worden, sondern von LONG und EVANS bei ihren Versuchen mit Hypophysenvorderlappensekret an der Ratte zuerst beschrieben worden. Schon vorher aber sind Corpora lutea atretica bei erwachsenen Tieren beschrieben worden, z. B. von SOBOTTA bei Maus und Kaninchen. Sie finden sich, wenn auch selten bei diesen Tieren, und zwar meist nach der Kohabitation, in der Schwangerschaft und post partum. Auch beim Menschen sind sie schon gefunden worden, so von ROBERT MEYER, wie er vor Jahren in der Berliner Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie mitteilte; auch LEOPOLD und MIRONOFF erwähnen sie als atypische Corpora lutea in einer weit zurückliegenden Publikation.

Diese Corpora lutea atretica sind vascularisiert. Man kann alle Übergänge von eben beginnender Vascularisation bis zu starker Gefäßbildung an ihnen finden. Wir stimmen deswegen mit FRAENKEL und FELS nicht darin überein, daß diese Corpora lutea atretica wegen mangelhafter oder fehlender Vascularisation nicht als Corpora lutea, sondern als Pseudocorpora lutea zu bezeichnen seien. Es grenzt nicht immer im Corpus luteum jede Zelle an eine Capillare, wie das schon SOBOTTA beim Corpus luteum graviditatis der Maus betont. Der Hauptpunkt ist in dieser Frage: funktionieren diese atretischen Corpora lutea? Sie funktionieren, wie aus den Untersuchungen von TEEL, einem Schüler von EVANS hervorgeht; er konnte bei jungen Ratten, nachdem er durch intraperitoneale Vor-

\* Anmerkung: Es sei unter Hinweis auf den Vortrag von ZONDEK (dies. Wochenschr. Jg. 7, Nr. 30, S. 1404) nochmals betont: Die Wirkung des Hypophysenvorderlappens auf das Ovarium besteht in:

Reaktion I. Follikelwachstum und Follikelsprung mit sekundärer Auslösung des Oestrus (Schollenstadium in der Scheide).

Reaktion II. Blutungen in vergrößerte Follikel (Blutpunkte).

Reaktion III. Luteinisierung der Follikelzellen (auch der Thecazellen), Bildung von Corpora lutea atretica.

Nur Reaktion II und III werden von uns als für Schwangerschaft sprechende Reaktionen betrachtet, wie sich aus den folgenden Befunden ergibt. Die Wichtigkeit und Bedeutung von Reaktion für die Biologie wird dadurch, daß sie für die Schwangerschaftsdiagnostik nicht von uns herangezogen wird, keineswegs beeinträchtigt.

derlappenzufuhr Corpora lutea atretica im Ovarium erzeugt hatte, die Bildung von mütterlichem Placentom (Deciduazellwucherung) im Uterus nach Einbringen von Fäden in die Uteruswand nachweisen. Derartige Placentome aber bilden sich, wie wir aus den Untersuchungen LEO LOEBs wissen, Untersuchungen, die von ROBERT MEYER bestätigt sind, nur dann, wenn funktionierende Corpora lutea im Ovarium vorhanden sind. Da an der Richtigkeit der Teilschen Untersuchungen nicht zu zweifeln ist, so ist der Beweis erbracht, daß die Corpora lutea funktionieren, also innersekretorisch tätig sind, und damit wird die von FRAENKEL eingeführte Bezeichnung Pseudo-Corpora lutea hinfällig. Ich mußte dieses hier erwähnen, weil, wie ich aus der Literatur ersehe, durch diesen nicht zu Recht bestehenden Einwand von FRAENKEL bei manchen der Eindruck erweckt ist, als ob an unseren Untersuchungen etwas nicht stimmte.

Und nun noch einige Worte zu dem anderen Schwangerschaftstest am Ovarium, den bluthaltigen Follikeln, deren Wand zuweilen nur vereinzelte Granulosazellen, zuweilen auch luteinisierte Zellen enthält. Wir haben bei unseren vielen tausenden Injektionen infantiler Mäuse diese Follikelblutung im Ovarium nur dann gesehen, wenn Hypophysenvorderlappenhormon zugeführt worden war. Sie entstehen durch die außerordentlich starke Hyperämie, die das Hormon im Ovarium erzeugt. Dabei tritt das Blut aus den Thecagefäßen in den Follikel. Bei der Maus hat SOBOTTA solche blutgefüllten Follikel gesehen, seine Präparate stammen von Tieren kurz nach der Begattung. Bei Kaninchen hat HAMMOND in seiner Monographie „Reproduktion in the Rabbit“ solche Follikelblutungen beschrieben. Er fand sie hier besonders post coitum und in der Schwangerschaft, in einigen Fällen auch post partum. Wie weit bei diesen Tieren das Auftreten der Follikelblutung mit Wirkung von Vorderlappenhormon zusammenhängt, kann ich nicht sagen, ich möchte auch keinerlei bindende Schlüsse daraus ziehen, daß Follikelblutungen, wie wir sie so häufig bei der Frau finden, durch die Wirkung von Hypophysenvorderlappenhormon nun entstehen müssen, die Hyperämie ist ja auch eine Begleiterscheinung entzündlicher Vorgänge und in entzündeten Ovarien finden wir ja vielfach Follikelblutungen; aber dennoch wird man bei weiteren Untersuchungen solcher Follikelblutungen fernerhin an Hypophysenwirkung denken und sie in Betracht ziehen müssen.

Ich mache auf diese anatomischen Dinge aufmerksam, nur um zu zeigen, wie einerseits die histologische Forschung Anregung für die hormonalen Untersuchungen gibt und andererseits die Hormonforschung uns zur Erklärung der Entstehung histologischer Erscheinungen verhilft.

Ich möchte noch eine kurze historische Bemerkung einflechten. Die „Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn“ hatte ich für etwas ganz Neues gehalten. Aus einer jüngst erschienenen Abhandlung über ägyptische Geburtshilfe aber sah ich, daß die alten Ägypter schon vor 3-4000 Jahren Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn getrieben haben. In einem alten Papyrus steht geschrieben, daß eine Frau, wenn sie wissen will, ob sie gebären würde, Spelt und Gerste in ein Gefäß mit Erde bringen soll und dieses täglich mit ihrem Urine begießen möge. Wachsen sie, so wird sie gebären. Wachsen sie nicht, so würde sie nicht gebären. Ja, selbst Geschlechtsbestimmung wurde mit dieser Methode damals schon getrieben. Wieweit Harn von Schwangeren auf das Wachstum von Pflanzen einen Einfluß hat, prüfen wir zur Zeit in Gemeinschaft mit H. ZONDEK.

Es liegen unserem Material zugrunde die Prüfungen von 511 Urinen. Ausgeschieden sind 37, weil sämtliche Tiere bei der Injektion gestorben sind. Es waren dies ziemlich häufig Urine von Carcinomkranken, mehrere Urine von Akromegaliekranken, dann aber waren auch Fälle dabei, bei denen wir nicht wußten, warum der Harn giftig wirkte, und von denen später geprüfte Urine gut vertragen wurden. Geprüft wurden diese Urine an etwa 2500 infantilen Tieren. Eine Reihe von Tieren sind auch in der einzelnen Versuchsserie gestorben; die Mortalität betrug im ganzen 16-17%. Die Zahlen beziehen sich auf die geprüften Harne, nicht auf die Fälle, denn wir haben bisweilen von denselben Personen an verschiedenen Tagen Urine geprüft. Das ist notwendig, wenn man feststellen will, ob nicht zu verschiedenen Zeiten die Hormonausscheidung im Harn eine wechselnde ist. Von diesen 511 Harnen sind 253 Harne von Frauen, bei denen Schwangerschaft bestand, bzw. ein mit Schwangerschaft zusammenhängender Zustand (Wochenbett, Abort, abgestorbenes Ei), Die übrigen Harne stammen von normalen Frauen, von Frauen mit gynäkologischen und anderen Krankheiten, und von Männern. Diese

Harne von Nichtschwangeren wollen wir als Kontrollen bezeichnen. Beginnen wir nun mit diesen Kontrollen.

Kontrollen: 258 Harne.

	Zahl der Harne	Schwangerschaftsreaktion d. h. Reaktion II/III	
		negativ	positiv
1. Gesunde Frauen . . . . .	26	26	
2. Klimakterische Frauen . . . . .	6	6	
3. Sicher nicht schwangere Frauen . . . . .	16	16	
4. Unregelmäßige Blutungen . . . . .	3	3	
5. Männerharne . . . . .	15	14	I
6. Innere Krankheiten . . . . .	15	14	I Cystitis
7. Innersekretor. Krankheiten . . . . .	30	30	
8. Entzündl. gynäkol. Erkrankungen . . . . .	17	17	
9. Ovarial-Tumoren (gutartig) . . . . .	10	10	
10. Myome . . . . .	18	18	
11. Carcinome . . . . .	60	58	2 Genital-Carcinome
12. Amenorrhöe . . . . .	42	42	
	258	254	4

Fehler 1,6%

Ungestörte Schwangerschaft: 197 Harne.

Schwangerschaft	Zahl der Harne	Reaktion II/III	
		Resultat negativ	positiv
5./6. Woche . . . . .	32	2	30
7./8. Woche . . . . .	36	0	36
3./10. Monat . . . . .	103	2	101
Gravide Frauen, letzte Regel nicht bekannt . . . . .	26	0	26
	197	4	193

Fehler 2%.

Die Tabelle gibt die wesentlichen Zahlen. Wir wollen sie in ihren Einzelrubriken jetzt näher besprechen.

I. Kontrollharne:

1. Gesunde Frauen in den verschiedensten Stadien des menstruellen Zyklus (Menses, Intervall, Prämenstruum). (Zahl der untersuchten Harne 26.) Kein einziger dieser Harne ergab eine positive Schwangerschaftsreaktion, kein einziger erzeugte Corpora lutea oder bluthaltige Follikel. Nur ein einziges Tier, das aber bereits 9,5 g wog, hatte einen positiven Scheidenabstrich, große Uteri und große Follikel im Ovarium. Also Reaktion I. Dieser Maus waren 10 ccm Urin im ganzen injiziert. Mit ihr zusammen gingen im selben Versuch 8 weitere Mäuse, die völlig negativ waren. Wir wissen nun aus unseren vielen Untersuchungen, daß ganz ausnahmsweise eine Maus mit 9 g Gewicht spontan in den Oestrus kommen kann. Diese Mäuse sollen nicht zu Versuchen verwendet werden. Hier lag zweifellos ein Fehler in der Anordnung des Versuches vor, der von einem unserer Herren gemacht wurde. Aber auch hier ist keine Schwangerschaftsreaktion vorhanden. Da unter unseren Fällen von Amenorrhöe und unter unseren übrigen Fällen noch eine große Anzahl ist, die kurz vor der Menstruation sich befanden und bei denen wir wissen, daß die Menstruation nachher eingetreten ist, so können wir sagen, daß in den einzelnen Phasen des menstruellen Zyklus keine Ausscheidung von Hypophysenvorderlappenhormon, das die Schwangerschaftsreaktion hervorruft, stattfindet.

2. Von lange Zeit klimakterischen Frauen ohne besondere Krankheiten wurden 6 Harne untersucht. Sie waren alle absolut negativ.

3. Harne von Frauen, bei denen uns nur die Angabe gemacht wurde, daß sie ganz bestimmt nicht schwanger wären, wurden 16 untersucht. Kein einziger ergab eine positive Hypophysenreaktion.

4. Von Frauen, wo die klinische Diagnose „unregelmäßige Blutung mit Ausschluß von Schwangerschaft“ lautete, wurden 3 Harne untersucht. Auch hier hatten wir keinerlei positive Reaktion; es handelte sich um Fälle von „Endometritis“.



5. Von *Männerharnen* wurden 15 Harne untersucht. Einmal waren wir überrascht, daß die Injektion eines Männerharnes Corpus luteum-Bildung in den Ovarien der infantilen Tiere zur Folge hatte. Der Harn stammte von einem Kollegen, der sich völlig gesund fühlte. Frühere und spätere Untersuchungen des Harns waren negativ. Eine Verwechslung wird von allen Beteiligten als ausgeschlossen betrachtet, auf jeden Fall müssen wir diesen Harn auf der Versagerseite buchen.

6. Von Harnen bei *inneren Krankheiten*, unter denen sich Fälle von Herz- und Gefäßerkrankungen, Hypertonie, Tuberkulose, Pneumonie, Pyämie befinden, sind im ganzen 15 Harne untersucht worden. Mit einer Ausnahme waren sie negativ. Der Harn einer 49jähr. Frau mit Cystitis ergab eine Schwangerschaftsreaktion. Auch dieser Harn erwies sich bei einer zweiten, wenige Tage später vorgenommenen Probe als negativ. Auch diesen Harn müssen wir zu den Versagern rechnen, denn auch hier wird eine Verwechslung negiert. Ich möchte jedoch hinzufügen, daß diese beiden Harne, nämlich der positive von dem Mann und dieser Cystitisharn aus sog. Blindversuchen stammen, wobei irgendein Unbeteiligter uns die Harne schickt, ohne daß wir die Diagnose wissen. Für uns ist das aber gleich, diese Harne ergaben eine positive Reaktion, sie werden als Fehler geführt.

7. Erscheint die Zahl der bei inneren Erkrankungen geprüften Harne gering, so erklärt sich das daraus, daß wir den größten Wert auf Prüfung von Harnen einer besonderen Gruppe innerer Krankheiten, nämlich *endokriner Störungen*, gelegt haben. Durch die Freundlichkeit von Herrn HERMANN ZONDEK konnten wir hier eine große Reihe Harne aus seiner endokrinen Abteilung am Urban-Krankenhaus zur Untersuchung erhalten. Bei den bekannten Wechselbeziehungen, die zwischen der Hypophyse und den anderen endokrinen Drüsen bestehen, namentlich zwischen Hypophyse und Schilddrüse, waren diese Untersuchungen ja besonders wichtig. Es interessierte nun zunächst die Akromegalie als eine Krankheit, bei der eine Hypophysenvorderlappenhypertrophie im Vordergrund steht. Wir hatten im ganzen 3 Fälle mit 7 Harnprüfungen, 2 Fälle von Herrn HERMANN ZONDEK, einen der in unsere Klinik kam. Von den ersten beiden konnten wir keine Resultate erhalten, da sämtliche Tiere, die den Harn bekamen, bei allen Prüfungen, die wir anstellten, gestorben sind. Von allen Tieren, im ganzen 25, die in die Versuche geschickt wurden, blieb nur ein einziges mit negativer Reaktion bei 0,25 g Harn am Leben. Von diesen beiden Kranken also war der Harn zu giftig, um ihn der Prüfung zu unterziehen. Der dritte Fall von Akromegalie betraf eine 49jähr. Frau. Hier waren Dosen von 8–10 ccm Harn in dem Sinne positiv, daß sie die Reaktion I ergaben, d. h. große Follikel. Eine zweite Prüfung mit Dosen bis 2 ccm,  $\frac{1}{2}$  Jahr später angestellt, war negativ.

Einige Worte zu den Beziehungen zwischen Akromegalie und Genitalien. Klinisch besteht bei der Akromegalie, wenn sie in ärztliche Beobachtung kommt, eine Unterfunktion der Genitalien: Amenorrhöe bei der Frau, Impotenz beim Mann. Anatomische Untersuchungen bei der Frau an den Ovarien liegen nur ganz vereinzelt vor.

Eine genaue Untersuchung von CUSHING bei einer 26jähr. seit 3 Jahren an Akromegalie Erkrankten zeigte in dem einen Ovarium 4 große reife Follikel, einen davon cystisch. Mit diesem einen Befund ist noch nichts anzufangen. In den Anamnesen von Akromegaliekranken wird bisweilen angegeben, daß im Anfang der Erkrankung Steigerung der Sexualität vorhanden gewesen sei und die Unterfunktion erst allmählich eingetreten wäre. Die hormonalen Verhältnisse bei der Akromegalie sind jedenfalls noch nicht geklärt. Vor allem wird es darauf ankommen, beginnende Fälle zu untersuchen.

An diese Fälle von Akromegalie möchte ich 3 Fälle von Hypophysentumor anreihen. Sie erwiesen sich als negativ. Der eine Fall hat für uns Gynäkologen besonderes Interesse. Es ist der Fall, den WAGNER im Zentralblatt für Gynäkologie, Nr. 1 in diesem Jahre publiziert hat. Bei der Patientin entfernte WAGNER, nachdem die Menstruation 4 Monate ausgeblieben war, doppelseitige Ovarialtumoren vom Bau der Luteincysten, wie wir sie bei Blasenmole und Chorionepitheliom kennen. Da er bei der Operation annahm, daß hier doch ein verstecktes Chorionepitheliom vorhanden sein könnte, wurde

auch der Uterus mit entfernt. Die genaueste Untersuchung ergab vollkommenes Fehlen einer Schwangerschaft. Kurz nach der Operation stellten sich bei der Pat. die Zeichen eines Hypophysentumors ein, und Prof. WAGNER deutete nun das Auftreten von Luteincysten bei diesem Fall als Wirkung von Hypophysenvorderlappenhormon in Analogie zu unseren Tierversuchen. Wir erhielten jetzt nach  $\frac{3}{4}$  Jahren durch die Freundlichkeit von Herrn Prof. WAGNER Urin von dieser Pat., auch das Serum. Alle Versuche damit waren negativ. Das beweist natürlich absolut nicht, daß nicht vor der Operation vor einem Jahre eine Hypersekretion von Vorderlappensekret bei der Pat. bestanden und die Veränderungen hervorgerufen hat, da die Frau inzwischen kastriert worden ist, und wir wissen, daß die Kastration ihrerseits wieder Änderungen an der Hypophyse hervorruft. Außerdem ist bei dieser Pat. hinterher die Hypophyse 3 mal bestrahlt worden.

Negativ waren weiter die Harne von hypophysärer Adipositas (3 Fälle).

An die Erkrankungen der Hypophyse schließe ich nun die der Schilddrüse, die Fälle von Hyperthyreoidismus: — Basedow — und von Hypothyreoidismus: Myxödem. Interessante Beziehungen bestehen zwischen Vorderlappen und Schilddrüse, nach den Tierexperimenten zu urteilen. SMITH, ein Mitarbeiter von EVANS, entfernte bei Kaulquappen den Hypophysenvorderlappen. Es blieb dann die Metamorphose der Tiere aus. Die Metamorphose aber wird, wie wir durch GUDERNATSCH wissen, von der Schilddrüse aus geregelt. Bei den Smithschen Kaulquappen ohne Hypophyse war die Schilddrüse unterentwickelt. Fütterte SMITH nun die hypophysipriven Kaulquappen mit Vorderlappen, so setzte ein Wachstum der Schilddrüse ein, und die Metamorphose trat ein. Es wirkt also Hypophysenvorderlappen anregend auf die Schilddrüse. Bei den 6 Basedowfällen, die hier hinzukommen, fiel die Schwangerschaftsreaktion negativ aus. Desgleichen bei 3 Fällen von Struma. Hingegen wurde die Reaktion I, also großer Follikel, 1 mal in einem Harn von Basedow und einmal bei Struma festgestellt, eine nochmalige Prüfung dieses Basedowfalles war dann negativ.

Von den Myxödemfällen wurden die Harne 5 mal geprüft, 1 mal starben alle Tiere, 2 mal war Reaktion I vorhanden, 2 mal keine Reaktion. Die beiden ersten Fälle standen unter Schilddrüsen-therapie, von den beiden anderen ist mir dies nicht bekannt. An dieser Stelle sei nun hervorgehoben, daß beim Myxödemkranken von pathologischen Anatomen bisweilen Veränderungen am Vorderlappen gefunden wurden, wie sie für Schwangerschaft charakteristisch sind.

Schließlich kommen zu den endokrinen Fällen noch Urine von 3 kastrierten Frauen hinzu, bei denen der Uterus erhalten war. Sie waren alle negativ.

Wir sehen also, daß bei allen untersuchten endokrinen Fällen kein einziger die Schwangerschaftsreaktion II und III ergab, nur einige Fälle von Basedow und Myxödem ergaben große Follikel, d. h. Reaktion I, die wir als eine Hypophysenreaktion, aber nicht als eine Schwangerschaftsreaktion bewerten.

8. Bei *entzündlicher Genitalaffektion* wurden 17 Harne von 12 Frauen stammend geprüft. Von 12 Fällen waren 10 negativ, in zwei Fällen bekamen wir positive Abstriche. Einmal handelte es sich um einen entzündlichen Tumor bei einer 45jähr. Frau, die mit Röntgenstrahlen behandelt war. Alle Tiere zeigten Scheidenaufbau bis zum Oestrus, große Follikel im Ovarium, aber keine Schwangerschaftsreaktion. Bei der zweiten Frau, deren Urin viele Male untersucht wurde, waren große Adnextumoren mit Douglasabsceß vorhanden und hohes Fieber. Wiederum Reaktion I bei den Tieren, aber keine Graviditätsreaktion. 4 Wochen später, nachdem der Douglasabsceß entleert und das Fieber abgefallen war, konnte auch diese Reaktion nicht mehr festgestellt werden. Also auch bei entzündlichen Tumoren fehlt die Schwangerschaftsreaktion.

Die *Tumorkranken* nun stellen eine sehr wichtige Gruppe dar: Wie verhält sich der Urin bei Tumorkranken? Wichtig ist die Frage deshalb, weil 1. Tumoren bisweilen differentialdiagnostisch gegen Schwangerschaft in Betracht kommen, und weil 2. für Tumoren als schnellwachsenden Geweben das Wachstumsproblem eine besondere Rolle spielt und das Hypophysenvorderlappenhormon ja gerade ein Wachstums-hormon ist. Außerdem aber sind bei Krebskranken serologische Schwangerschaftsreaktionen öfters positiv gefunden worden. Wir wollen nun trennen 1. die gutartigen Ovarialtumoren, 2. die gutartigen Uterustumoren (es handelt sich

um Myome) und 3. die bösartigen Tumoren, a) die der weiblichen Genitalien und b) die anderer Organe.

9. Von den *gutartigen Ovarialtumoren* kamen 10 Harne zur Untersuchung. Es handelte sich um einfache Ovarialcysten, um Dermoid, Pseudomucincystom und ein papilläres Ovarialcystom. Bei letzterem allein fand sich Reaktion I, sonst waren die Harne negativ. Auf eine Follikelcyste, bei der zugleich Amenorrhö bestand, komme ich später bei der Amenorrhö zu sprechen.

10. Bei *Myomfällen* erhielten wir öfters Urin zwecks Entscheidung der Differentialdiagnose: Myom oder Schwangerschaft? Wir untersuchten 18 Harne, darunter auch einige von Adenomyosis; 3mal sahen wir bei Myomen große Follikel, niemals eine Schwangerschaftsreaktion. Stets konnten wir die Frage Myom oder Schwangerschaft entscheiden. Bei einem Fall von Myom mit gleichzeitiger Schwangerschaft, der noch hinzukommt, wurde die Schwangerschaftsdiagnose richtig gestellt. Also bei der Differentialdiagnose zwischen Myom und Schwangerschaft ist uns kein Irrtum passiert.

11. Das Interesse an den Harnen von *Carcinomkranken* ist nicht so sehr ein praktisches aus differentialdiagnostischen Gründen als vielmehr ein wissenschaftliches. Beim Carcinom, und zwar beim Genitalcarcinom, sind mehrfach von den pathologischen Anatomen, besonders von BERBLINGER, am Vorderlappen der Hypophyse Veränderungen gefunden worden, wie bei der Schwangerschaft, d. h. Vermehrung der Hauptzellen und Umwandlung in Schwangerschaftszellen. Wir untersuchten im ganzen 60 Harne, manche an verschiedenen Tagen von demselben Fall. 48 Harne stammten von 29 Patientinnen mit Genitalcarcinomen. Von diesen 29 Fällen gaben 7 Fälle die Reaktion I, 2 Fälle indes die Reaktion II/III, also Corpora lutea und Blutpunkte. Der erste Fall, ein vorgeschrittenes Collumcarcinom, gab Reaktion II, III bei einer Prüfung, späterhin nur Reaktion I. Der zweite Fall ein Ovarialcarcinom, inoperabel, konnte nur einmal geprüft werden. Die übrigen Harne von Carcinomkranken (Mamma, Darm, Magen, Oesophagus), 10 an Zahl, dazu noch 2 Sarkomfälle, waren negativ.

12. Nun sind noch die Fälle zu besprechen, die das Experimentum crucis darstellen, die Fälle von *Amenorrhö*. Hier heißt es: Wenn eine Methode, die beim Ausbleiben der Menses eine Schwangerschaft nachweisen kann, brauchbar sein soll, dann muß es an diesen Fällen bewiesen werden. Hic Rhodus, hic salta!

In der heilsamen Drecksapotheke aus dem Jahre 1697 steht: Die Weiber wollen immer gern zur Nachricht wissen, ob sie schwanger sind oder nicht. Wenn der Doktor ihnen keinen richtigen Bescheid darauf geben kann, achten sie seine Kunst wenig. — Dieser Satz gilt heute wie früher. Eine Methode der Schwangerschaftsdiagnostik darf bei Amenorrhö ohne Gravidität nicht versagen. Sonst taugt sie nichts. Wir haben im ganzen 42 Harne von amenorrhöischen Frauen untersucht, bei denen eine Gravidität sicher ausgeschlossen werden konnte; sei es, daß es klinisch durch die Untersuchung festgestellt war, sei es, daß normale Menses kurze oder längere Zeit nach der Harnuntersuchung sich einstellten. Alle Harne ergaben negative Schwangerschaftsreaktion. 3mal wurden große Follikel, d. h. Reaktion I, und zwar bei Frauen nahe der Klimax, beobachtet. Einige Fälle will ich aus dem Material herausgreifen, um die trockenen Zahlen etwas zu beleben.

In einem Fall handelte es sich um eine Ovarialcyste. Man vermutete Tubargravidität, und zwar ungeplatzt. Wir negierten auf Grund unserer Harnuntersuchung die Diagnose. Die Operation bestätigte die Richtigkeit unserer Angaben. — Zweiter Fall: Ein junges Mädchen, verlobt, seit 6 Wochen Amenorrhö. Will heiraten, falls Schwangerschaft vorliegt. Sonst soll die Ehe noch etwas hinausgeschoben werden. Reaktion negativ. Nach 14 Tagen stellten sich normale Menses ein. Weiter waren mehrere Fälle von Lactationsamenorrhöen negativ. Die Richtigkeit wurde durch den klinischen Befund bewiesen. Fälle von Lungentuberkulose mit Amenorrhö, bei denen schon mehrmals die Schwangerschaft unterbrochen war, fanden sich 2 mit negativer Reaktion. Hier war es wichtig, früh die Diagnose zu stellen, um evtl. möglichst früh eingreifen zu können, wie wir es in einem anderen Falle bei Amenor-

rhöe und Tuberkulose und positiver Reaktion 5 Tage nach dem Ausbleiben der Regel tun konnten.

Die Untersuchungen des Harns bei Amenorrhöischen haben uns gezeigt, daß bisweilen das Ovarialhormon mit dem Urin bei Amenorrhöen ausgeschieden wird, so daß man es durch direkte Injektion von 2—4 ccm Harn nachweisen konnte. In den Ovarien der jungen Tiere fehlten die vergrößerten Follikel, trotz großer Uteri, trotz positiven Scheidenbefundes. Die kastrierten Tiere gaben positiven Allentest. Bei solchen Fällen polyhormonaler Amenorrhö ist es jedenfalls zwecklos, den Frauen, um ihre Amenorrhöe zu beheben, Folliculin zu spritzen; denn sie haben ja nicht nur genug, sondern übergenug davon. Man muß im Gegenteil versuchen, die Wirkung des Folliculins aufzuheben, damit die proliferierende Schleimhaut wieder abgebaut werden kann. Zusammenfassend kann ich nun sagen, bei der Amenorrhö hat die Untersuchungsmethode die Feuerprobe bestanden.

Bei dem *Hauptteil* unserer Untersuchungen, den Fällen von *Schwangerschaft*, wollen wir unterscheiden 1. die normale ungestörte Schwangerschaft, 2. die gestörte Schwangerschaft (Abort, Absterben des Kindes); dann die pathologischen Schwangerschaften (Blasenmole, Extrauterin gravidität). Weiter kommt 3. in Betracht das Wochenbett nach Abort und Schwangerschaft. Mit dieser Einteilung dürfte allen praktisch in Betracht kommenden Fragen Rechnung getragen werden können.

*Normale ungestörte Schwangerschaft.* Es sind 197 Harne untersucht worden. Bei 36 Frauen wurde zwei- oder mehrmals der Harn geprüft, um zu sehen, ob die Reaktion bei der einzelnen Frau in den verschiedenen Wochen bzw. Monaten stets vorhanden ist. Die Zahl der Fälle beträgt daher 161. Zugrunde gelegt sind aber die Zahlen der geprüften Urine. Es stammen aus der 5. und 6. Woche 32, aus der 7.—8. Woche 36, zusammen also 68 Urine aus den ersten 8 Wochen, wo ja die Diagnose Schwangerschaft dem Untersucher am meisten Schwierigkeiten macht. Unter diesen 68 Urinen konnten wir in 2 Fällen eine positive Reaktion bei den Mäusen nicht finden, sonst war stets die Reaktion positiv. Aus dem 3. und 4. Monat stammen 60 Fälle, 43 Fälle aus dem 5.—10. Monat, die übrigen wurden uns zur Prüfung übergeben, ohne daß wir das Datum der letzten Menses erfuhren. Sie müssen aus der ersten Zeit der Schwangerschaft stammen, da geübte Untersucher von uns die Entscheidung haben wollten, ob Schwangerschaft vorläge oder nicht. Negativ war nun aus dem 7. Monat noch 1 Fall, der nur Reaktion I ergab, desgleichen ein solcher aus dem 9. Monat. Sonst waren alle Fälle positiv. Wir haben also unter 197 Schwangerschaftsharnen 4 Versager, d. h. 2%. — Folgendes aber muß ich noch zu diesen Fällen hinzufügen. Der eine Harn aus der 6. Woche, bei dem an 4 Mäusen kein Resultat erzielt wurde, wurde am gleichen Tag, allerdings in einer anderen Portion, noch einmal geprüft und ergab einwandfrei positive Resultate. Der zweite Frühfall wurde nach 4 Tagen noch einmal geprüft und war positiv. Die beiden Spätfälle konnten wir nicht noch einmal prüfen, die Ovarien der Mäuse in diesen beiden Fällen zeigten nur Reaktion I. Harn einer Eklampsie war positiv.

Erwähnenswert ist folgender Fall. Wir erhielten einen Harn von einer 9 Wochen schwangeren Frau, der positiv reagierte. Der Kollege, der uns den Harn sandte, machte uns nun darauf aufmerksam, daß er uns diesen Harn schon einmal vor 5 Wochen zur Prüfung gegeben hätte, damals erwartete die Frau in 2 Tagen die Menses, die eben nicht gekommen sind. Wir hatten die Ovarien der mit diesem Harn gespritzten Tiere untersucht, weil uns bei der Prüfung aufgefallen war, daß sowohl die infantilen als auch die kastrierten einen positiven Abstrich (Allentest) ergeben hatten, die Ovarien der infantilen makroskopisch aber keine Schwangerschaftsreaktion zeigten. Die mikroskopische Untersuchung dieser Ovarien ergab einige große Follikel, Reaktion I. Fälle, wie dieser, wo man Urine von vielleicht schon schwangeren Frauen, bei denen die Regel aber noch nicht ausgeblieben ist, bekommt, werden ja höchst selten zu erhalten sein. Aber jeder dieser Fälle muß geprüft werden, damit festgestellt werden kann, an welchem Tage nach der Kohabitation das erstmal eine positive Reaktion eintritt.

Wenn wir also als Resultat 2% Versager notieren, so müssen wir dieses Resultat als ein für eine biologische Reaktion



sehr gutes bezeichnen. Mit 2 % Versager (auch noch mit 3 oder 4 %) aber übertrifft die Methode bei weitem alle bisher vorhandenen biologischen Schwangerschaftsreaktionen\*.

**Wochenbettsharn.** Unsere 20 Untersuchungen an Wochenbettsharn ergab, daß im allgemeinen nach 8 Tagen die Reaktion negativ ist. Bisweilen ist sie schon nach 5 Tagen aus dem Urin verschwunden.

Bei pathologischer Schwangerschaft (abgestorbenes Kind in vorgeschrittener Schwangerschaft) war 1 Fall, wo die Frucht 3 Tage abgestorben war, positiv. 1 Fall 8 Tage und einer 3 Wochen nach dem Fruchttode negativ, das entspricht dem Verhalten der Wochenbettsharne. — 2 Fälle von Blasenmole waren positiv. In 1 Fall genügte  $\frac{1}{10}$  ccm Harn, die Reaktion auszulösen; doch sahen wir in einzelnen Fällen bei dieser Dosierung bei normaler Gravidität auch positive Reaktion. Im zweiten Falle genügte 0,05 ccm Harn zur positiven Reaktion.

Von den nach Abort untersuchten Harnen waren am 5. Tag 2 noch positiv, 1 auch noch am 8. Tag, sonst war gewöhnlich nach 6 Tagen die Reaktion verschwunden, 1 Harn gab am 13. Tag Reaktion I, aber nicht mehr II, III.

Fälle von Retentio placentae sind mehrere untersucht worden. Die Retention bestand schon längere Zeit, in einem Fall schon  $2\frac{1}{2}$  Monate. Hier war die Reaktion negativ. — 1 Fall von Missed abortion will ich noch erwähnen. Eine Frau kommt in die Sprechstunde mit der Angabe, die letzte Regel sei vor 4 Monaten gewesen. Befund: Uterus entspricht an Größe dem 2. Monat. Harnprobe absolut negativ. Die Frau kommt nicht wieder in die Sprechstunde. Ich erfahre, daß sie Blutungen bekommen hätte. Kollege HEYMANN, in dessen Behandlung sie dann gegangen war, hat dann bei ihr eine längere Zeit abgestorbene Schwangerschaft ausgeräumt. Also kein Versager der Reaktion.

**Tubargraviditäten.** Mehrfach wurden wir gefragt: Handelt es sich um eine Tubargravidität? Das ist eine falsche Fragestellung. Gemeint ist natürlich: Handelt es sich um eine lebende oder abgestorbene Gravidität? Diese Frage ist schwer zu beantworten. Die Verhältnisse werden ähnlich sein wie bei Aborten. Im allgemeinen wird man annehmen können, daß wenn bei der klinischen Diagnose Tubargravidität die Reaktion negativ ist, die Schwangerschaft auch nicht mehr unversehrt ist, kein biologischer Kontakt zwischen Ei und Hypophyse besteht. — Wir untersuchten im ganzen 14 Fälle von Tubargravidität, 2 waren frisch geplatzt; unmittelbar vor der Operation entnommener Urin war, wie zu erwarten, positiv. 8 Fälle mit unterbrochener Schwangerschaft erwiesen sich noch als positiv, 1 Fall zeigte Reaktion I, 3 Fälle waren negativ.

Bei Tieren haben wir erst eine kleine Reihe von Untersuchungen machen können, wobei uns Herr Kollege SCHATZ in dankenswerter Weise unterstützte. Beim Affen, Orang-Utan und Rhesus, war die Reaktion positiv. Die Diagnose „Schwangerschaft“ wurde bei der Orang-Utanäffin des Zoologischen Gartens von uns gestellt, bevor sie von den Herren des Zoologischen Gartens klinisch gesichert war. Die Geburt eines jungen Orang-Utans im Januar dieses Jahres hat unsere Diagnose bestätigt. Auch die negative Reaktion bei einer Orang-Utanäffin des Zoologischen Gartens in Dresden stellte sich als zutreffend heraus. Bei der Kuh und beim Schwein, bei der Maus und beim Kaninchen haben wir Vorderlappenhormon bis jetzt nicht gefunden, bei der Kuh indes Ovarialhormon. Die Versuche werden noch fortgesetzt. Auffallend und wichtig erscheint zunächst die Tatsache, daß da, wo eine hämochoriale Placenta, sogenannte Topfplacenta, vorliegt, wie beim Menschen und Affen, die Reaktion positiv ist. Mehr läßt sich zur Zeit darüber nicht sagen.

Das sind die Resultate unserer Untersuchungen. Soweit theoretische Folgerungen daraus zu ziehen sind, habe ich sie bei den einzelnen Befunden schon gezogen. Nur auf eine Frage will ich noch eingehen. Die Frage aus den beiden Versagern Cystitisharn und Männerharn würde lauten: Gibt es beim nichtschwangeren Menschen eine akute Ausschüttung von

Vorderlappenhormon? Kann man irgendwie die Hypophyse zur Abgabe ihres Sekrets anregen? Das muß untersucht werden. Daß diese Fragestellung nicht unberechtigt ist, dafür möchte ich Folgendes anführen. Bei meinen histologischen Bemerkungen hatte ich schon erwähnt, daß HAMMOND Follikelblutung bzw. Luteinisierung der Wand bei Kaninchen post coitum und in der Schwangerschaft, ferner auch post partum gesehen hätte. Wir wissen, daß beim Kaninchen ein Follikelsprung spontan gewöhnlich nicht erfolgt, sondern durch den Coitus ausgelöst wird. Lösen nicht vielleicht sexuelle Reize die Funktion des Hypophysenvorderlappens aus? Schon vor 25 Jahren vermutete der Engländer HEAPE einen Stoff, der im Blute kreisend die sexuelle Aktivität, die Follikelreifung anregt; diesen Stoff nannte er: „generative ferment“. Dieser Stoff veranlasse die Bildung des Sexualhormons, das HEAPE Gonadin nennt. Der Engländer HAMMOND, durch dessen Arbeit ich auf die Heapeschen Ideen aufmerksam wurde, schließt sich HEAPE in vielen Punkten an. Auf Einzelheiten soll hier nicht eingegangen werden. Aber betonen will ich, daß das „generative ferment“, das HEAPE gefordert hat, und von dem auch HAMMOND spricht, sicher das Hypophysenvorderlappenhormon ist.

Wir haben bei unserer Arbeit zwei Ziele vor Augen gehabt. Das eine war, zu zeigen, daß unsere Methode der Schwangerschaftsdiagnose für Zwecke der Praxis brauchbar ist, das zweite aber, durch diese Untersuchungen Pathologen und Kliniker zu weiterer gemeinsamer Arbeit über die noch keineswegs geklärten Beziehungen zwischen Funktion und histologischem Aufbau des Hypophysenvorderlappens anzuregen.

## VERSUCHE ZU EINER OPERATIVEN BEHANDLUNG DES DIABETES.

### III. Mitteilung<sup>1</sup>.

Von

G. MANSFELD und EUGEN SCHMIDT.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Pécs.

Seit dem Jahre 1924 sind wir damit beschäftigt, die offenbar mangelhafte Insulinproduktion der Diabetiker durch einen einfachen operativen Eingriff anzuregen. Der Gedanke, daß die partielle Ligatur der Bauchspeicheldrüse zu einer Proliferation des Inselsystems und einer Mehrproduktion von Insulin führen müsse, erwies sich als fruchtbar\*, und über die Erfolge dieses operativen Eingriffes für den Zuckerstoffwechsel wurde bereits in einer Reihe von Mitteilungen berichtet. Es zeigte sich, daß nach Ausschaltung der äußeren Pankreassekretion die Tiere sich so verhalten, als wenn ihnen von außen dauernd Insulin zugeführt würde, daß im abgebundenen Pankreasteil die Langerhansschen Inseln eine an Zahl und Größe abnorme Zunahme erfahren und schließlich, daß im ligierten Pankreasteil eine die Norm weit übersteigende Insulinmenge enthalten ist (HERXHEIMER). Dieses, für eine operative Behandlung viel versprechende Ergebnis enthüllte auch, wie es uns schien, eine allgemein gültige Gesetzmäßigkeit über die Beziehungen zwischen äußerer und innerer Drüsenfunktion und in Anbetracht der analogen Befunde STEINACHS an den Geschlechtsdrüsen drängte sich uns der Gedanke auf, daß vielleicht das Wesen jeder inneren Sekretion eine obstruierte äußere Sekretion sei und daß gewisse Produkte der Drüsenzelle — je nach dem sie nach außen sich ergießen oder, daran verhindert, ins Blut gelangen, die so different erscheinenden Wirkungen der äußeren und inneren Sekretion in Erscheinung treten lassen, zumal es sich ja in beiden Fällen letzten Endes um chemisch-katalytische Vorgänge handelt. Für die Richtigkeit dieser Annahme sprechen die Erfahrungen der Entwicklungsgeschichte und der vergleichenden Physiologie, aus welchen hervorgeht, daß Schilddrüse, Thymus, Parathyreoidea und sogar das Inselnsystem der Bauchspeicheldrüse einst offene Ausführungsgänge besaßen und daß die Schilddrüse bei niederen Verte-

\* In unserer ersten Mitteilung gaben wir 4% Fehler an; mit 2—4% Fehlern müssen wir also rechnen.

<sup>1</sup> Es möge nicht unerwähnt bleiben, daß — wie ich vor kurzem erwähnte — ALLEN im Jahre 1913 auf diese Möglichkeit bereits hingewiesen hat, (Glycosuria and Diabetes, Howard University Press Cambridge Mass. 1913.)