

Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 1779-1783  
© Georg Thieme Verlag, Stuttgart

## Radioimmunologischer Schnelltest für HCG bei normaler und gestörter Frühschwangerschaft

### Klinische Erfahrungen

J. S. E. Dericks-Tan und H.-D. Taubert

Abteilung für gynäkologische Endokrinologie, Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Frankfurt/Main

Die klinische Erprobung einer schnell durchführbaren radioimmunologischen Bestimmungsmethode für HCG im Serum zeigte, daß sich dieses Verfahren im gleichen Maße wie konventionelle Radioimmunoassays oder Rezeptornachweise zur Diagnose der normalen und gestörten Frühschwangerschaft eignet. Durch Anwendung einer direkten Immunosorbent-Methode konnte die Gesamtdauer der Bestimmung auf einen halben Arbeitstag verkürzt werden. An den Seren von 314 Frauen mit normal verlaufender Schwangerschaft wurde ermittelt, daß die HCG-Konzentration im Serum in den ersten 8 Wochen exponentiell zunimmt und dann mehrere Wochen auf etwa dem gleichen Niveau bleibt. Da das verwendete Anti-HCG-Serum eine geringe Kreuzreaktion mit LH aufwies, ist auch bei einem hohen LH-Spiegel im Serum (Klimakterium, polyzystische Ovarien, präovulatorischer LH-Gipfel) kaum mit falsch-positiven Ergebnissen zu rechnen. Die HCG-Konzentration im Serum war bei allen Schwangerschaften, die als Abort endeten, sowie bei nahezu allen Extrauterin graviditäten gegenüber der Norm deutlich vermindert. Durch wiederholte Bestimmungen ist es vor allem in den ersten Schwangerschaftswochen möglich, die Diagnose einer ektopischen oder gestörten intrauterinen Gravidität zu stellen, bevor es zu Rupturerscheinungen, Blutungen und ähnlichen Komplikationen kommt.

Die Bildung von HCG (Human Chorion-Gonadotropin) durch den Synzytiotrophoblasten der Plazenta verläuft in den ersten Schwangerschaftswochen nach Zeit und Menge in sehr charakteristischer Weise. Seine Bestimmung bietet sich deshalb nicht nur als Schwangerschaftsnachweis an, sondern auch zur Diagnose von Schwangerschaftsstörungen im ersten Trimenon. Da biologische Nachweismethoden heute keine Rolle mehr spielen, erfolgt der Nachweis von HCG im wesentlichen auf immunchemischem Wege. Obwohl die immunchemischen Tests einfach, schnell und als Einzelbestimmung durchgeführt werden können, weisen sie den erheblichen Nachteil auf, daß ihre untere Sensitivitätsgrenze (1000 bis 2000 IE/l Harn) für manche Indikationen zu niedrig liegt und die Konzentration von HCG nur semiquantitativ erfaßt werden kann. Dagegen stellt die radioimmunologische Bestimmung (RIA) im Serum eine sehr spezifische und sensitive Methode dar. Die bisher erhält-

lichen RIA-Bestecke werden jedoch nur relativ selten eingesetzt, da die Methodik apparativ aufwendig, zeitraubend und kostspielig ist und sich nicht für Einzelbestimmungen eignet. Da es uns gelang, die Inkubationszeit des HCG-RIA durch Anwendung eines Anti-HCG-Immunsorbent, das in Anlehnung an die Methode von Wide (25) hergestellt wurde, bei einer unteren Sensitivitätsgrenze von 10 IE/l Serum auf 2 Stunden zu verkürzen, konnten wir die Vor- und Nachteile dieser Methode einer klinischen Prüfung unterziehen.

### Patientinnen und Methodik

*Normaler Schwangerschaftsverlauf.* Die in den ersten 20 Schwangerschaftswochen auftretenden Veränderungen im Serumspiegel von HCG wurden, zum Teil durch wiederholte Messungen, an 314 Frauen im Alter von 21 bis 39 Jahren mit normal verlaufenden Einlingsschwangerschaften ermittelt. In etwa 10% der Fälle waren Ovulationsauslöser angewandt worden. Da sich hieraus keine Konsequenzen für den HCG-Spiegel im Serum erwarten lassen (6, 15),

### Rapid radioimmunological test for HCG in normal and disturbed early pregnancy

The clinical evaluation of a rapid radioimmunological test for HCG in serum showed that this method is as suitable as conventional radioimmunoassay or receptor methods in the diagnosis of normal and disturbed early pregnancy. Using a direct immunosorbent method total time requirements for the estimation could be reduced to half a working day. Sera of 314 women with normal pregnancies showed an exponential increase of HCG concentrations in serum during the first 8 weeks and thereafter steady levels for several weeks. As the anti-HCG serum used has only a slight cross reactivity with LH, false-positive results need hardly be expected in states of high LH levels in serum (menopause, polycystic ovaries, preovulatory LH peak). HCG concentrations in serum were clearly diminished in all pregnancies ending in abortion and in nearly all extrauterine pregnancies. Repeated estimations in early pregnancy enable a diagnosis of ectopic or disturbed intrauterine pregnancy to be made before symptoms of rupture, haemorrhage and similar complications occur.

wurden diese Frauen nicht als eigene Gruppe zusammengefaßt. Innerhalb kurzer Zeitabstände auftretende Schwankungen im Serumspiegel wurden durch wiederholte Messungen im Abstand von 10 bis 20 min über 3 bis 5 h an zwei freiwilligen Versuchspersonen (15. und 19. Schwangerschaftswoche) ermittelt.

**Gestörter Schwangerschaftsverlauf.** HCG wurde in Fällen von Abortus imminens oder bei Vorgeschichte von habituellem Abort (46 Fälle) und Abortus incompletus (7 Fälle) im Serum bestimmt. In einem Fall von Abortivei konnte der Verlauf über mehrere Wochen verfolgt werden.

**Ektopische Graviditäten.** Bei 20 Patientinnen (17 bis 42 Jahre), die wegen Extrauteringraviditäten operiert werden mußten, wurde die HCG-Bestimmung durchgeführt.

**Nichtschwängere Frauen.** Da zwischen LH und Anti-HCG-Serum Kreuzreaktionen verschiedenen Ausmaßes auftreten, wurde die »HCG-Aktivität« im Serum nichtschwangerer Frauen, vor allem solcher mit hohem LH-Spiegel, bestimmt, um die Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Reaktionen (das heißt falsch-positiver Schwangerschaftstests) zu ermitteln. Neben Serumproben von 20 klimakterischen Frauen wurden auch solche von drei Frauen mit normal ovulatorischem Zyklus untersucht, die während eines ganzen Zyklus abgenommen worden waren. Desgleichen wurde bei sechs Frauen die HCG-Aktivität bestimmt, die nach intramuskulärer Injektion von 10 µg eines stark wirksamen LH-RH-Analogs (HOE 766) einen im Vergleich zur Norm stark erhöhten LH-Spiegel im Serum aufwiesen.

**Chemikalien.** Das Anti-human-Choriongonadotropin-Serum (Kaninchen) wurde von der Firma Miles Laboratories (Kankakee, USA), das <sup>125</sup>J-markierte HCG von der Firma Serono (Freiburg), das Bromcyan wurde von Merck-Schuchardt (Darmstadt) und andere Chemikalien sowie die mikrokristalline Cellulose wurden von Merck (Darmstadt) bezogen. Das Rinder-Serum-Albumin wurde von den Behringwerken (Marburg/Lahn) geliefert.

Die Darstellung des Anti-HCG-Immunosorbents wurde in Anlehnung an die Methode von Wide (25) mit kleinen Modifikationen durchgeführt. Als HCG-Standard fand ein Präparat der Organon (Oss, Niederlande) mit einer biologischen Aktivität von 5000 IE pro Ampulle Verwendung.

**Radioimmunoassay.** Es wurde eine homologe radioimmunologische Bestimmung (Triplikate) von HCG unter Verwendung von Anti-HCG-Immunosorbent durchgeführt. Jedes Röhrchen enthielt die folgenden Lösungen bzw. Suspension:

- 100 µl HCG-Standard in Konzentrationen zwischen 10 und 2000 IE/l bzw. Serumproben (oder mit 1%igem Rinder-Albuminhaltigem Puffer verdünnte Seren),
- 100 µl 1%iges Rinder-Albumin in 0,1 mol Phosphatpuffer (pH 7,6, enthält ferner 0,15 mol NaCl und 0,1% NaN<sub>3</sub>),
- 100 µl Anti-HCG-Immunosorbent (die Suspension wird unter Röhren pipettiert),
- 100 µl <sup>125</sup>J-markiertes HCG (etwa 20 Ci/0,2 g).

Die Röhrchen wurden auf einem Schüttelmischer 2 Stunden lang bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend bei 3000 g 5 min zentrifugiert. Der Rückstand wurde dann mit 1,5 ml Phosphatpuffer gewaschen, nochmals zentrifugiert und schließlich 1 min lang in einem Gamma-Meßplatz gezählt.

Voruntersuchungen zur Bindungskinetik von <sup>125</sup>J-markiertem HCG mit Anti-HCG-Immunosorbent hatten ergeben, daß 1. eine nur geringe Kreuzreaktion mit LH bestand und 2. eine Inkubationszeit von 2 h im wesentlichen die gleiche Bindung ergab wie eine von 24 h.

Der Intraassay-Variationskoeffizient (VK) beträgt 7%, der Interassay-VK 12%.

Die Auswertung der radioimmunologischen Bestimmung erfolgt automatisch mit einem Wang-Computer (Off-Line) nach der Smoothing-Spline-Methode mit automatischem Glättungsfaktor.

**Statistische Auswertung.** Zur Ermittlung der Mittelwerte und der Vertrauensbereiche der HCG-Konzentration für die ersten 20 Schwangerschaftswochen wurden die Werte nach Wochen gruppiert. Beispielsweise wurde der 4. Schwangerschaftswoche der 21. bis 28. Zyklustag zugeordnet, wobei Tag 14 den Tag der Ovulation darstellt. Die Korrelation zwischen Schwangerschaftsalter (Tage nach letzter Periode) und HCG-Konzentration (bis 120 Tage nach letzter Periode) wurde unter Zuhilfenahme eines Polynoms 3. Grades, die nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate an-

gepaßt wurde, berechnet. Dazu wurde das Verfahren der Lagrange-Multiplikatoren benutzt (Otto: persönliche Mitteilung). Die Korrelation zwischen Schwangerschaftsalter und HCG-Konzentration bis 54 Tage nach der letzten Periode wurde nach logarithmischer Transformation der HCG-Konzentration mittels einer Regression der ersten Ordnung berechnet (Methode der kleinsten Fehlerquadrate).

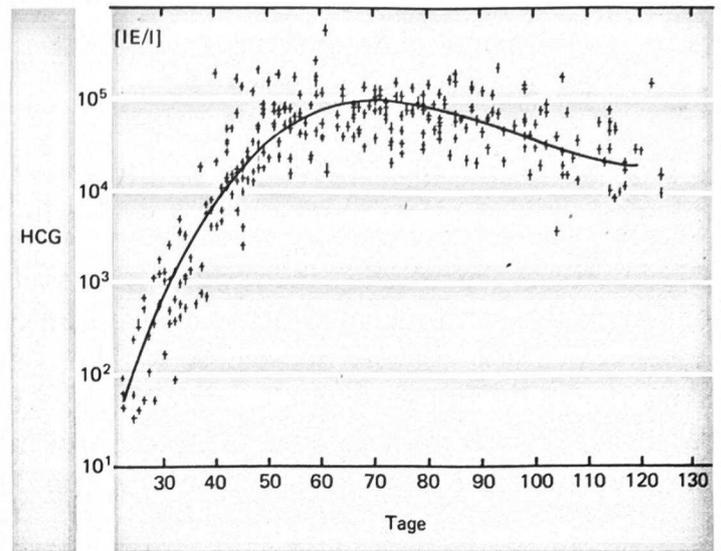


Abb. 1. Serum-HCG-Konzentration in der frühen Schwangerschaft bei 314 Frauen. Die Abszisse stellt die Zyklustage nach der letzten Periode dar. Die Ordinate zeigt die HCG-Konzentration (logarithmische Skala). Die verbundene Linie wurde durch Korrelationsberechnung mittels Regression 3. Ordnung ermittelt.

## Ergebnisse

**Normal verlaufende Schwangerschaften.** Die in den ersten 20 Schwangerschaftswochen auftretenden Veränderungen der HCG-Konzentration im Serum von 314 Frauen sind in Abbildung 1 dargestellt. Die verbundene Linie stellt die Korrelation zwischen HCG-Konzentration und der Schwangerschaftsdauer (Tage nach letzter Periode) dar. Während der ersten 54 Tage nach der letzten Periode besteht zwischen der Schwangerschaftsdauer und dem Logarithmus der HCG-Konzentration eine lineare Korrelation. Eine Korrelationsberechnung von 147 Wertepaaren bis zum 54. Tag nach der letzten Periode ergab folgende Gleichung:

$$y = 0,4323 + 0,2272 x$$

$$r = 0,900923 \quad P < 0,0001$$

wobei

$$y = \text{Ln (HCG-Konzentration)}$$

$$x = \text{Tage nach letzter Periode}$$

$$r = \text{Korrelationskoeffizient}$$

$$P = \text{Signifikanzgrad}$$

sind.

Mit dieser Gleichung können also Schwangerschaftsdaterungen bis zum 54. Tag nach der letzten Periode vorgenommen werden, wobei der vermutliche Ovulationstermin im Einzelfall dem 14. Tag gleichgesetzt werden muß.

Über 3 bis 5 Stunden durchgeführte HCG-Bestimmungen im Serum freiwilliger Versuchspersonen (15. und 19. Schwangerschaftswoche) ergaben eine Schwankung von  $\pm 15\%$  bzw.  $\pm 8\%$  um den Mittelwert.

**Nichtschwangere Frauen (Kreuzreaktion mit LH).** Bei drei Frauen, die eine biphasische Basaltemperaturkurve, einen LH-Gipfel in Zyklusmitte sowie in der Lutealphase Progesteronwerte über 6 µg/l Serum aufweisen, ergab die Messung der »HCG-Aktivität« in Zyklusmitte Werte zwischen 80 und 110 IE/l (Abbildung 2). Hierbei entsprach die Basalsekretion von LH etwa 20 bis 50 IE/l »HCG-Aktivität«.

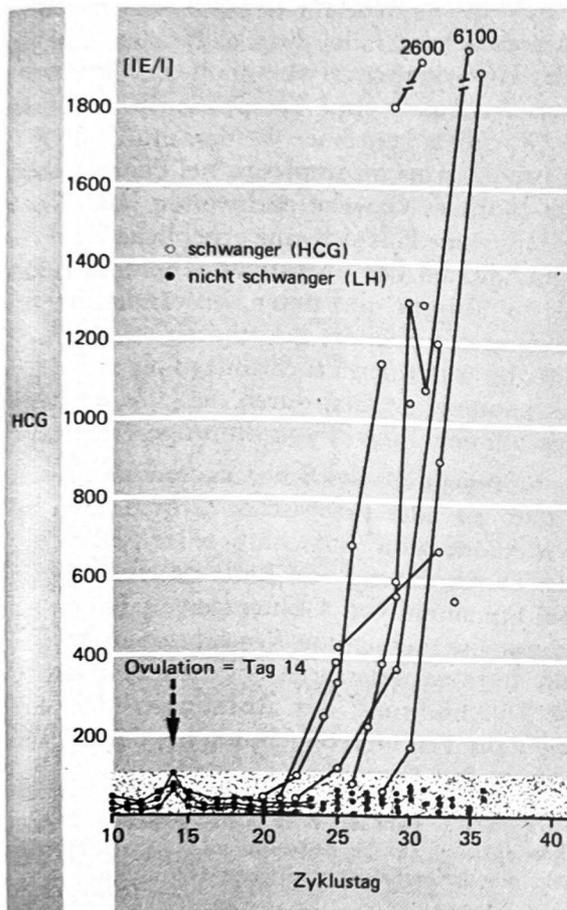


Abb. 2. »HCG-Aktivität« während des Normalzyklus (verbundene Punkte) und bei nichtschwangeren Frauen (schwarze Punkte) sowie Verlaufskurven der HCG-Konzentration unmittelbar nach der Implantation (offene Kreise). Punktierter Fläche = Bereich der auf Kreuzreaktion mit LH beruhenden »HCG-Aktivität« der nichtschwangeren Frau während der Geschlechtsreife.

Auch bei Frauen mit Amenorrhoe kurzer Dauer, bei denen eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden sollte, fanden sich keine Werte über 100 IE/l. Im Gegensatz hierzu schwankte die HCG-Aktivität hypergonadotroper, klimakterischer Frauen eindeutig zwischen 60 und 150 IE/l. Auch bei Frauen, die mit 10 µg eines potenten LH-RH-Analoges (Hoe 766) behandelt worden waren, überschritt die »HCG-Aktivität« nicht 160 IE/l.

**Gestörter Schwangerschaftsverlauf.** Die Auswertung der HCG-Bestimmung an Seren von 54 Frauen mit gestörtem Schwangerschaftsverlauf ließ drei Verhaltensmuster erkennen:

a) In 22 Fällen mit den Symptomen eines drohenden Abortes, bei denen die Schwangerschaft jedoch erhalten werden konnte, lag die HCG-Konzentration eindeutig im Bereich der Norm.

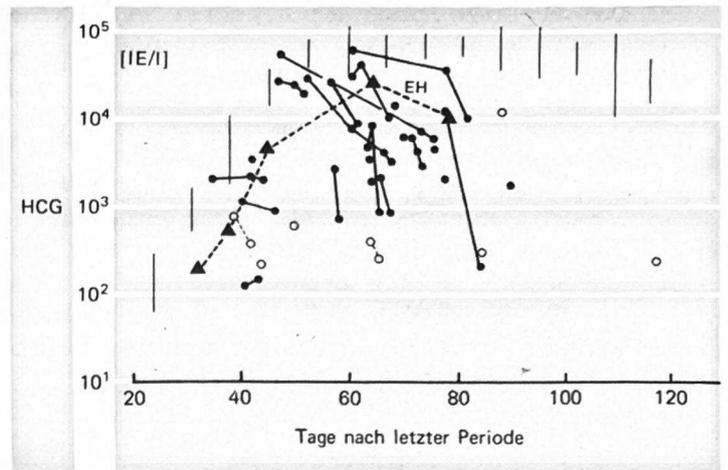


Abb. 3. HCG-Konzentrationen bei 22 Patientinnen mit der Diagnose eines Abortus imminens bzw. habituelleren Abortes, deren Schwangerschaft mit einer Abrasio endete (schwarze Punkte), und 7 Patientinnen mit Abortus incompletus (offene Kreise). Patientin E. H. mit der Diagnose eines Abortiveies (▲ --- ▲) abortierte 87 Tage nach der letzten Periode. Die vertikalen Linien stellen die 99%ige Vertrauensgrenze der Mittelwerte jeder Schwangerschaftswoche dar.

b) Dagegen ist aus Abbildung 3 zu ersehen, daß die HCG-Messung bei 30 Frauen, deren Schwangerschaft als Abort endete, in jedem Falle Werte ergab, die unterhalb der 99%igen Vertrauensgrenze der Mittelwerte (berechnet pro Schwangerschaftswoche) lagen. Auch der zunächst anscheinend normale Anstieg des HCG im Serum der Patientin E. H. ist als prognostisch ungünstig zu bewerten, da alle Werte außerhalb der Vertrauensgrenzen lagen und in diesem Falle über die Dauer der Schwangerschaft kein Zweifel bestand.

c) Normale HCG-Konzentrationen fanden sich im Verlauf serienmäßiger HCG-Bestimmungen bei zwei Frauen, die, allerdings erst nach der 14. Schwangerschaftswoche, abortierten. In beiden Fällen dürfte ein vorzeitiger Blasensprung das auslösende Moment gewe-

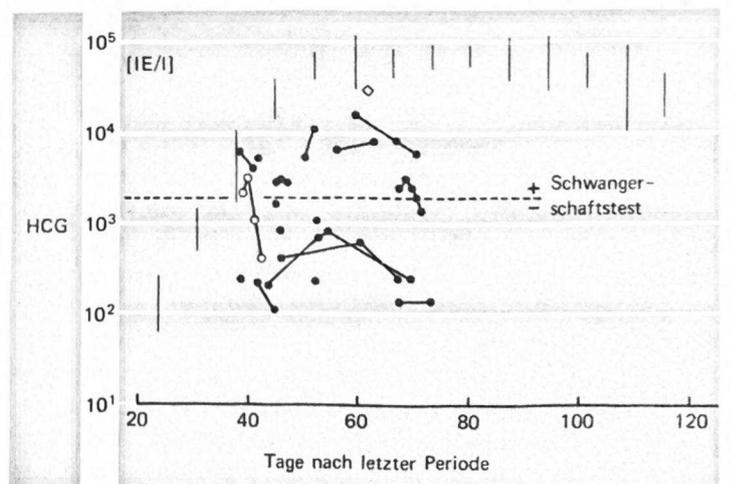


Abb. 4. HCG-Konzentrationen bei 20 Patientinnen mit extrauterinen Graviditäten (● = Tubargravidität bzw. Tubarabort, ○ = Ovarschwangerschaft und ◇ = Bauchhöhlenschwangerschaft). Die vertikalen Linien stellen die 99%ige Vertrauensgrenze der Mittelwerte der normalen Schwangerschaft dar. Die waagerechte Linie kennzeichnet die Serumkonzentration von HCG, bei deren Überschreiten mit einem positiven Schwangerschaftstest im Urin zu rechnen ist.

sen sein, bei der einen Patientin (Gravida IV, Para 0) vermutlich im Zusammenhang mit einer Zervixinsuffizienz.

**Ektopische Schwangerschaften.** In Abbildung 4 sind die bei 20 Frauen mit der histologisch gesicherten Diagnose einer Extrauterin gravidität gefundenen HCG-Werte dem Normbereich für das 1. Trimenon gegenübergestellt. In der Mehrzahl der Fälle wurden deutlich niedrigere HCG-Konzentrationen gefunden als dem Zeitpunkt der Schwangerschaft entsprochen hätte. Nur in zwei sehr früh diagnostizierten Fällen (40 Tage nach der letzten Periode) war mehr als eine Bestimmung erforderlich, um den klinischen Verdacht einer ektopischen Gravidität zu erhärten. Bemerkenswert ist, daß der HCG-Nachweis im Harn mit den handelsüblichen Testsätzen bei acht dieser Frauen eine negative Reaktion ergeben hätte.

## Diskussion

Die mit dieser Schnellmethode gewonnenen klinischen Erfahrungen entsprachen weitgehend denen anderer Untersucher, die entweder konventionelle immunologische Meßverfahren oder Rezeptormethoden anwendeten (1-25).

Durchaus mögliche Kreuzreaktionen zwischen dem Anti-HCG-Serum und LH (22) und die daraus erwachsende Möglichkeit fälschlich positiver Reaktionen lassen sich durch die Verwendung eines HCG- $\beta$ -RIA-Systems, wie es zum Beispiel Kosasa und Mitarbeiter (17) zur Diagnose von Frühschwangerschaften einsetzen, vermeiden. Da die LH-Sekretion in der Schwangerschaft erniedrigt ist und das von uns verwendete Anti-HCG-Serum nur eine geringe Kreuzreaktion mit LH aufwies – LH im Serum klimakterischer Frauen und in Proben, die zur Zeit des präovulatorischen LH-Gipfels entnommen worden waren, zeigen Werte unter 200 IE/l –, dürfte zwischen den beiden Methoden kein für die Praxis wesentlicher Unterschied bestehen.

Die Sensitivität der Immunosorbent-Methode ist so hoch, daß eine Schwangerschaft bereits 9 bis 10 Tage nach der Konzeption, also am 23. bis 24. Tag nach der letzten Menstruation, mit einem erheblichen Grad an Sicherheit nachgewiesen werden kann. Da die HCG-Sekretion während der ersten 8 Schwangerschaftswochen linear logarithmisch zunimmt, ist es bei einer Vorgeschichte von irregulären menstruellen Blutungen möglich, das Konzeptionsdatum mit Hilfe der oben angegebenen Formel mit großer Genauigkeit zu berechnen. Auch die Diagnose eines »Mini«- oder Frühaborts kann, zum Beispiel im Rahmen einer Sterilitätsbehandlung, gestellt werden, bevor der immunchemische Schwangerschaftstest im Urin eine positive Reaktion zeigt oder der Ultraschall eingesetzt werden kann. Wenn innerhalb der ersten 12 Wochen nach der Konzeption für den jeweiligen Zeitpunkt der Schwangerschaft erniedrigte HCG-Werte, ein gegenüber der Norm verzögerter Anstieg oder gar ein Abfall nachweisbar ist, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine irreversible Störung vor. Dagegen wiesen zwei über mehrere Wochen beobachtete Patientinnen, die schließlich in der 14./15. Schwangerschaftswoche

als Folge eines verfrühten Blasensprunges abortierten, erwartungsgemäß unauffällige HCG-Werte auf.

Wie schon von anderen Untersuchern mit verschiedenen Nachweisverfahren gezeigt werden konnte (2, 11, 16), sind auch ektopische Graviditäten, bei denen über die Schwangerschaftsdauer kein Zweifel bestand, durch erheblich niedrigere HCG-Werte charakterisiert als normal verlaufende intrauterine Schwangerschaften. Da auch in unserer Beobachtungsserie bei jeder zweiten Patientin mit Extrauterin gravidität der Schwangerschaftstest im Urin negativ ausgefallen war, sollte stets eine Bestimmung des HCG im Serum veranlaßt werden, wenn aufgrund von Anamnese und Symptomatik mit einer ektopischen Gravidität gerechnet werden muß, sowie in allen Fällen von Abortus incompletus, bei denen sich im Abradat kein choriales Gewebe nachweisen läßt. Durch eine solche Maßnahme läßt sich eine erhebliche Zahl von Extrauterin graviditäten der operativen Therapie zuführen, bevor es zur Ruptur und unter Umständen irreversiblen Schädigung des Eileiters gekommen ist. Auch die Diagnose eines intrauterinen Fruchttodes läßt sich durch die HCG-Bestimmung, ergänzt durch die Ultraschalldiagnostik, schon vor dem Eintritt von Blutungen stellen.

Außer zur Frühdiagnose der Schwangerschaft und der Erkennung gestörter oder ektopischer Graviditäten bietet sich die Methode zum Ausschluß einer Schwangerschaft vor der Durchführung von Endometriumbiopsien an, ferner bei Einnahme von Gestagenen in Fällen von Amenorrhoe, zur Erkennung von Konzeptionen bei Trägerinnen von Intrauterinpressaren, zur Indikationsstellung für die Durchführung der Absaugmethode nach Karmann sowie zur Verlaufbeobachtung bei der Behandlung trophoblastischer Tumoren.

Besonderer Dank gebührt Dipl.-Phys. H. Otto, Institut für Kernchemie – Reaktor (Mainz), für die polynomiale Regressionsberechnung und Darstellung der halblogarithmischen Abbildung.

## Literatur

- (1) Braunstein, G. D., J. Rasor, D. Adler, H. Danzer, M. E. Wade: Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 126 (1976), 678.
- (2) Brody, S., G. Carlström: Immunoassay of human chorionic gonadotropin in normal and pathological pregnancy. *J. clin. Endocr.* 22 (1962), 564.
- (3) Busch, W., K. Staffeldt, J. Nevinny-Stickel: Die Überwachung der bedrohten Frühschwangerschaft durch Kontrolle der HCG- und Pregnanndiol-Ausscheidung. *Perinat. Med.* 5 (1974), 33.
- (4) Clasen, C., F. Leidenberger, V. G. Pahnke: Prognostischer Wert von Serum-HCG-Bestimmungen mit Hilfe eines hCG-Rezeptorassays bei Abortus-imminens-Patientinnen. *Arch. Gynäk.* 224 (1977), 89.
- (5) Crosignani, P. G., L. Trojsi, A. E. Attanasio, F. Lombroso: Value of HCG and HCS measurements in clinical practice. *Obstet. and Gynec.* 44 (1974), 200.
- (6) Czygan, P.-J., F. Lehmann, M. Breckwoldt, G. Bettendorf: Continuous monitoring of plasma FSH, LH, and placenta lactogen during HMG-induced ovulatory cycles and subsequent pregnancies. *Acta endocr. (Kbh.)* 70 (1972), 417.
- (7) Faiman, C., R. J. Ryan, S. J. Zwirek, M. E. Rubin: Serum FSH and HCG during human pregnancy and puerperium. *J. clin. Endocr.* 28 (1968), 1323.
- (8) Gerhard, I., B. Runnebaum: Auswertung von HCG-, HPL-, Progesteron- und Ostriol-Bestimmungen bei Frauen mit drohender Fehlgeburt. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 38 (1978), 785.
- (9) Goldstein, D. P., T. Aono, M. L. Taymor: Radioimmunoassay of serum human chorionic gonadotropin activity in normal pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 102 (1968), 110.
- (10) Goldstein, D. P., J. Miyata, M. L. Taymor, L. Levesque: A rapid solid-phase radioimmunoassay for the measurement of serum luteinizing hormone-human chorionic gonadotropin (LH-HCG) activity in very early pregnancy. *Fertil. and Steril.* 23 (1972), 817.
- (11) Hepp, H.: Choriongonadotropin-ausscheidung bei Abortus imminens, Abortus incompletus und Extrauterin-gravidität. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 27 (1967), 990.
- (12) Hörmann, G.: Probleme der Fehlgeburt. *Dtsch. med. J.* 15 (1964), 257.
- (13) Jaffe, R. B., P. A. Lee, A. R. Midgley jr.: Serum gonadotropins

before, at the inception of, and following human pregnancy. *J. clin. Endocr.* 29 (1969), 1281.

(14) Khoo, S. K.: Measurement of the beta-subunit of chorionic gonadotropin in uncomplicated, complicated, and molar pregnancies. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaec.* 120 (1977), 137.

(15) Kosasa, T. S., L. Levesque, D. P. Goldstein, M. L. Taymor: Early detection of implantation using a radioimmunoassay specific for human chorionic gonadotropin. *J. clin. Endocr.* 36 (1973), 662.

(16) Kosasa, T. S., M. L. Taymor, D. P. Goldstein, L. Levesque: Use of radioimmunoassay specific for human chorionic gonadotropin in the diagnosis of early ectopic pregnancy. *Obstet. and Gynec.* 42 (1973), 868.

(17) Kosasa, T. S., L. A. Levesque, D. P. Goldstein, M. L. Taymor:

Clinical use of a solid-phase radioimmunoassay specific for human chorionic gonadotropin. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 119 (1974), 784.

(18) Mishell, D. R., R. M. Nakamura, J. M. Barberia, L. Thornycroft: Initial detection of human chorionic gonadotropin in serum in normal human gestation. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 118 (1974), 990.

(19) Nygren, K. G., E. D. B. Johansson, L. Wide: Evaluation of the prognosis of threatened abortion from the peripheral plasma levels of progesterone, estradiol and human chorionic gonadotropin. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 116 (1973), 916.

(20) Saxena, B. B., S. H. Hasan, F. Haour, M. S. Gollwitzer: Radio-receptorassay of human chorionic gonadotropin. Detection of pregnancy. *Science* 184 (1974), 793.

(21) Saxena, B. B., R. Landesman: The use of a radioreceptorassay of human chorionic gonadotropin for the diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Fertil. and Steril.* 26 (1975), 397.

(22) Vaitukaitis, J. L., G. D. Braunstein, G. T. Ross: A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 113 (1972), 751.

(23) Varma, K., L. Larraga, H. A. Selenkow: Radioimmunoassay of serum human chorionic gonadotropin during normal pregnancy. *Obstet. and Gynec.* 37 (1971), 10.

(24) Wide, L.: An immunological method for the assay of human chorionic gonadotropin. *Acta endocr. (Kbh.)* 41 (1962), 70.

(25) Wide, L.: Radioimmunoassays employing immunosorbent. *Acta endocr. (Kbh.)* 63 (1969), Suppl. 142, 207.

Dr. J. S. E. Dericks-Tan, Prof. Dr. H.-D. Taubert  
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie  
Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Universität  
6000 Frankfurt/Main 70, Theodor-Stern-Kai 7

## Übersichten

Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 1783-1787  
© Georg Thieme Verlag, Stuttgart

### Aminoglykoside und Cephalosporine – gesteigerte Nephrotoxizität?

Die antiinfektiöse Therapie mit Antibiotika ist gewöhnlich eine Monotherapie. Nur in seltenen Fällen ist die Überlegenheit einer Kombination im Vergleich mit den Einzelkomponenten erwiesen. Nach Jawetz (31) kann die Kombination von Antibiotika auf drei Wegen zu einer synergistisch gesteigerten Wirkung führen. Die heute vielfach empfohlene Kombination von Trimethoprim und Sulfonamiden kann als sinnvoll bezeichnet werden, da die Purinsynthese der Bakterien an zwei verschiedenen Stellen blockiert wird und dadurch die bakteriostatische Wirkung, die jeder Stoff für sich allein entfaltet, zur bakteriziden verstärkt werden kann, falls der Bakterienstamm gegen beide Wirkstoffe empfindlich ist. Ein anderer Mechanismus liegt bei der Kombination von  $\beta$ -Lactamase-stabilen und -unstabilen Penicillinen vor. Diese Medikation ermöglicht die Abtötung auch von Staphylokokken und anderen, hauptsächlich gramnegativen Keimen, die  $\beta$ -Lactamase produzieren. Infolge der Hemmung dieses Enzyms durch  $\beta$ -Lactamase-stabile Penicilline können die  $\beta$ -Lactamase-unstabilen Penicilline erst ihre volle Wirkung entfalten. Der dritte Mechanismus, der zu einer gesteigerten Wirksamkeit bei der Therapie mit zwei oder mehr Antibiotika führen kann, beruht auf einer gesteigerten Permeation von intrazellulär wirksamen Antibiotika in die Bakterienzelle durch andere Substanzen, die vornehmlich an der Zellwand angreifen. So ist zum Beispiel die Endokarditis, besonders

J. Kuhlmann

Medizinische Universitätsklinik Würzburg

die durch Enterokokken und vergrünende Streptokokken verursachte, eine Indikation für eine Streptomycin-Penicillin-Kombination. Aminoglykoside, die die Zellmembran dieser Keime relativ schlecht durchdringen, gelangen bei Anwesenheit von Penicillinen sehr viel leichter in die Zelle und üben dann infolge der Hemmung der ribosomalen Proteinsynthese eine bakterizide Wirkung auf diese Keime aus.

Mit Einführung der Antibiotika hat die Häufigkeit schwerer, lebensbedrohlicher Infektionen, besonders mit gramnegativen Bakterien, bei hospitalisierten Patienten erheblich zugenommen. Die Behandlung dieser Infektionen stellt häufig eine Indikation für eine Kombinationstherapie dar, auch bevor eine endgültige bakteriologische Diagnostik erfolgt ist, da diese Erreger gegen viele Antibiotika resistent sind und eine blinde Monotherapie nicht wirksam genug ist. Gramnegative Bakterien sind besonders sensibel gegen eine Kombination von Aminoglykosiden und Cephalosporinen oder halbsynthetischen Penicillinen. Nach Klasterky und Mitarbeitern (32, 33) sind zwei Antibiotika, die in vitro synergistisch auf eine Bakterienpopulation wirken, auch klinisch wirksamer als nicht synergistisch wirksame Substanzen. So sind zum Beispiel Carbenicillin und Gentamicin synergistisch wirksam gegen viele isolierte Stämme von *Pseudomonas aeruginosa*, weshalb diese Kombination bei *Pseudomonas*-Infektionen auch häufig erfolgreich eingesetzt wird (1, 8).