

# Eine neue Diagnostik der Schwangerschaft auf Grund der sero-elektrischen Reaktion.

Von

**Kuranosuke Kumagai.**

*Aus dem anatomischen Institut der Universität Okayama, Japan.*

*(Director: Prof. Dr. K. Kosaka.)*

Eingegangen am 27. September 1927.

Die Schwangerschaft ist ein physiologischer Vorgang und bedarf eigentlich keiner besonderen Behandlung, doch in ihrem Anfangsstadium kann man sie manchmal mit einer Erkrankung der Genital- und Verdauungsorgane verwechseln.

Daher ist eine frühzeitige Diagnose der Schwangerschaft unbedingt nötig.

Zu diesem Zweck sind zwar mehrere Methoden schon veröffentlicht worden.

Mit Hilfe der inneren Untersuchung kann man manchmal im Frühstadium die Schwangerschaft bestätigen, aber diese Methode ist leider zu oft ohne Erfolg.

Als sichere Schwangerschaftssymptome sind Hegarsches, Piquazecsches und Gausches Zeichen bekannt, aber sie bleiben zu häufig aus, als dass man sie zur allgemeinen Geltung bringen kann. Um diese Lücke auszufüllen, bestrebten sich mehrere Autoren (Emil Abderhalden, Paul Lindig, Kan Kiuchi, H. Asada, J. Ogata, K. Kottmann, M. Henkel, E. Rosental, Zuberzyki, Ernst Engerhorn & Hermann Wintz, D. Oishi u. a.) um eine bio-chemische Schwangerschaftsdiagnostik. Unter diesen Methoden sind besonders die von Emil Abderhalden und die von Kan Kiuchi berühmt.

Wenn blutfremde toxische Substanzen in den Kreislauf eingeführt werden, so pflegt das Blut sie durch seine naturgemässe Fähigkeit in harmlose Substanzen zu verwandern, indem eine Art Ferment im Blut erzeugt wird.

Dass das Cholionepithel in das Blut der Schwangeren hineinschlüpft, wurde bereits von Veit, Schmorl, Leopold, Feller, Fromme, Kiuchi, Taniguchi, Ascoli u. a. nachgewiesen.

Ferner beschäftigten sich Abderhalden und Kiuchi mit der Frage, ob das Blut der Schwangeren ein Ferment enthält, welches den fremden Körper abbaut. Sie bestätigten, dass dies allerdings der Fall ist, und berichteten über eine "Schwangerschaftsserumreaktion", worauf einige Gelehrte eine grosse Aufmerksamkeit lenkten.

Die Tatsache, dass der Mutterkuchen mit einer inneren Sekretion zu tun hat, unterliegt heute keinem Zweifel (Veit, Letulle u. Larrier, Gentili A., Halban, Schickele, Graefenberg, Stolper, Fujimura u. a.).

Nach Kirstein findet eine Veränderung der Ionen im Gravidenblut statt, um das der Zottenhaut entstammend darin einschleichende Eiweiss aufzulösen.

Liepmann, Ishizaki, Dohi, Adachi, A. Mayer u. Rinsel, Sugano, Hayashi, Hotta u. a. konstatieren die Giftwirkung der Placenta auf experimentellem Weg.

Weichardt u. Piltz, Nonaka, Sugai u. a. behaupten, dass sich im Gravidenblute ein Immunkörper gegen Placentalgift entwickelt.

Nach Recasens u. Girol ist die Beziehung der Antigen aus fetalen Seite zum Antikörper von Mutterseite am deutlichsten sehen in der Frühzeit der Schwangerschaft. Aber Obata ist der Meinung, dass das Placentalgift keinen Immunkörper erzeugt.

Hazama sagt in seiner Abhandlung: „Die Ursache, dass nur ein Teil der Graviden von Hypermesis befallen wird, obgleich sich doch bei allen eine Decidua entwickelt, ist vielleicht darin zu suchen, dass der Körper der Schwangeren Während der drohenden Hyperfunktion der Decidua gleichzeitig einen Stoff entwickelt, der auf die Giftwirkung der Deciduasubstanz antagonistisch wirkt. Hier nun dürften in dem Mengenverhältnisse zwischen Deciduasubstanz und dem antagonistischwirkenden Stoffe individuelle Verschiedenheiten bestehen.“

G. Fujimura u. T. Hirose schreiben in ihrer Abhandlung: „Im Schwangerenserum sind für X-Placentalbestandteile charakteristische Antikörper enthalten, welche mit Amboceptor gleiche Wirkung haben und die Bindung der genannten Bestandteile mit dem Komplement vermitteln. Diese spezifische Antigen ist von einem solchen ganz zu unterscheiden, welches für schon festgestelltes Syphilitiker Serum Komplementbindung vermittelt. 1) Antikörper, welche im Schwangerenserum enthalten sind, dürften etwa 3 Wochen nach der Geburt verschwinden. 2) Antikörper, welche komplementbindung erfolgen lassen, könnten von den Abderhaldenschen Abwehrferment ganz verschieden sein.“

Kurz und gut, steht es ausser allem Zweifel, dass im Blute von Graviden spezifische Substanzen auftreten, welche im Blute von Nongraviden nicht vorhanden sind, und, dass sie in inniger Beziehung zum Mutterkuchen stehen.

Anderseits haben Prof. Dr. K. Kosaka u. Dr. M. Seki bereits darauf aufmerksam gemacht, dass haemolytisches Serum die elektro-negative Ladung der roten Blutkörperchen beträchtlich vermindert, während es beim Normalserum nicht der Fall ist. Ähnliche Tatsache ist von ihnen später auch beim *Staphylococcus pyogenus aureus*, *Staphyl. p. albus* und *Bazillus prodiginosus* konstatiert worden. Dabei sind sie zu dem Schlusse gelangt, dass stets, wenn ein Antikörper gegen ein Antigen entwickelt ist und sich mit einem anderen derselben Art verbindet, eine bedeutende Veränderung in der elektrischen Ladung des Antigens stattfinden muss, sei es nun ein Bakterium oder ein anderes Teilchen. Nachdem diese merkwürdige Tatsache auch bei der Typhusbazillen von M. Seki festgestellt worden ist, gelingt es ihm sie auf die Diagnostik der Syphilis anzuwenden.

Wie oben gesagt, tritt eine Veränderung im Blute der Schwangeren, infolge des Hineinschlüpfens der fremden Stoffe von Seiten des Mutterkuchens und Foetus auf, indem Antikörper gegen die fremden Stoffe zum Vorschein kommen.

Daher liegt es nahe, dass das Serum der Schwangeren einen starken Einfluss auf die

elektrische Ladung der Emulsoidteilchen der Placenta oder des Foetus ausübt, welche sich hier als Antigen geltend machen.

Bei dieser Sachlage drängte sich mir unwillkürlich der Gedanke auf, dass eine neue Diagnostik der Schwangerschaft auf Grund der sero-elektrischen Reaktion erfunden werden kann, und es gelang mir diesen Gedanken in folgender Weise zu verwirklichen.

## Untersuchungsmethoden.

### 1. Herstellung des Antigens.

Zur Herstellung des Antigens wählte ich die Placenta aus, die sofort nach der Geburt der gesunden Gebärenden entnommen war.

Dabei habe ich mich besonders bemüht, die Placenta streng vor der Berührung mit Desinfektionsmitteln zu hüten. Man entfernt zuerst die Eihäute von beiden Flächen des Mutterkuchens vorsichtig und dann auch makroskopisch sichtbare Blutgefässe.

Ein Teil der Placenta wird fein zerschnitten und in einen Gazesack gelegt, welchen man an die Wasserleitung bindet, um den Inhalt in fliesseudem Wasser 24 Stunden lang zu waschen, bis er Ganz von Blut befrei wird.

Darauf bringt man die Masse auf einen trocknen Gazelappen, presst das Wasser aus, um sie möglichst wasserfrei zu machen.

Die Masse wird gewogen und dann in einem Mörser mit einem sauberen kleinen Glasstab zerrieben, bis sie schlammig wird.

Man setzt zu einem Gram derselben 5 ccm absoluten Alkohol hinzu, schüttelt dieses Gemisch heftig fünf Minuten lang und lässt es 7 Tage lang in Zimmertemperatur stehen, indem man es von Zeit zu Zeit schüttelt.

Nachdem man das Gemisch mit einem Filtrierpapier filtriert hat, verschliesst man das Filtrat luftdicht in einer braunen Flasche und bringt das Ganze in eine Eiskammer dicht bei der Eismasse, wo man es 7 Tage lang stehen lässt, da sonst das Filtrat wegen der inkonstanten Temperatur oft seine spezifische Eigenschaft einbüßen kann.

Das auf diese Weise behandelte Placentalextrakt wird dann in der Eiskammer wieder filtriert, um einen fettigen Niederschlag zu entfernen.

Dieses klare Filtrat ist um zwei Jahre lang brauchbar, wenn es in einem kühlen und dunklen Platze aufbewahrt wird.

Bei der Untersuchung giesst das Filtrat in ein sauberes grosses Reagenzglas und verdünnt es langsam mit 0.9% iger Kochsalzlösung aufs 25 fache.

Dabei darf man die Kochsalzlösung nicht auf einmal ergiessen, sondern man muss sie mit einer Pipette langsam an der Glaswand herabträufeln lassen.

Auf diese Weise bekommt man eine grau-weissliche Lösung, welche eine grosse Menge von mikroskopisch sichtbaren Kolloidteilchen enthält.

Wenn man dagegen die Kochsalzlösung rasch hineingiesst, so entsteht wegen der

plötzlichen Veränderung der Konzentration und der oberflächlichen Spannung eine fast klare Flüssigkeit, worin zu spärliche Kolloidteilchen u. z. unregelmässige Formen und verschiedener Dimensionen vorhanden sind, als dass man eine kataphorische Untersuchung ausführen kann.

Ferner ist es notwendig, dass die Kolloidteilchen eine möglichst gleichmässige Grösse besitzen, weil nach Lambscher Formel die Geschwindigkeit des bewegenden geladenen Teilchens durch die Flüssigkeit im Potentialgefälle in umgekehrtem Verhältnisse zum Quadrat seines Radius steht.

Auch in dieser Beziehung ist meiner Verfahren als treffend vorzuschlagen, weil man dadurch ein Emulsoid mit den Kolloidteilchen der annähernd gleichen Grösse erhalten kann.

## 2. Das weitere Verfahren.

Das auf oben genannte Weise gewonnene alkoholische Extrakt-Emulsoid der Placenta, welches frei von Staub in einem grossen Reagenz-glas mit Stöpsel aufzubewahren ist, lässt man weiter eine Stunde lang in Zimmertemperatur stehen. Dann lässt man 20 Tropfen von diesem Emulsoid in ein sauberes Gläschen träufeln, und dazu addiert man ein Tropfen von dem zu prüfenden Serum, welches durch 30 Minuten lang Erhitzung (55°C) inaktiviert ist (zum Zweck, dass später die Wa. R. mit Bequemlichkeit geprüft werden kann), und das Gemisch wird leicht geschüttelt.

Nachdem man dieses Gemisch noch weiter drei Stunden lang in Zimmerperemperatur (ca. 18°—20°C) stehen lassen hat, schreitet man zur kataphorischen Untersuchung.

Es ist besser das Blut in der Hungerzeit herauszunehmen u. z. aus der Ellenbogenvene.

Die kataphorische Untersuchung wird auf folgende Weise ausgeführt:

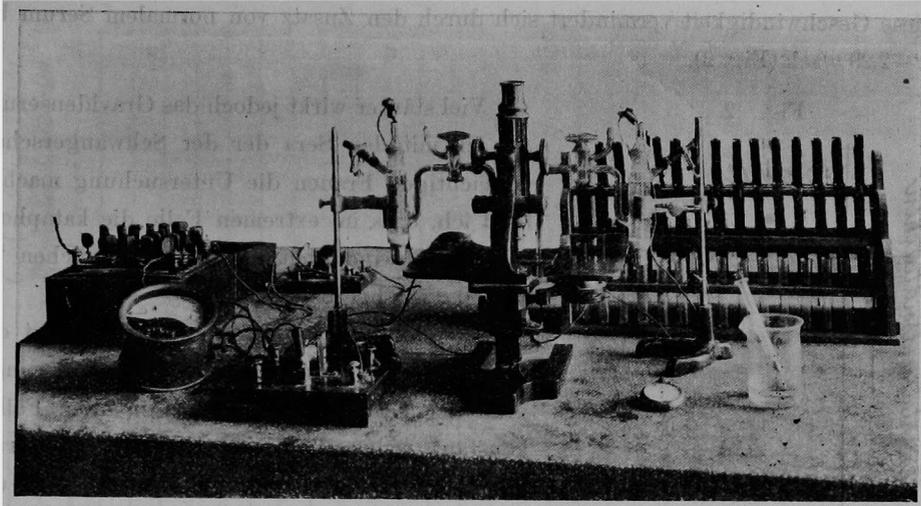
Auf einem grösseren Objektträger setzt man ein länglich viereckiges Kämmerchen ein, welches von einem 400—500  $\mu$  hohen mit Schellack befestigten Glasrahmen begrenzt ist.

An beiden Enden des Kämmerchens, welches im voraus mit einer 0.9%igen Kochsalzlösung gefüllt ist, taucht man jede Schnabelspitze grösserer Kalomelelektroden (Fig. 1). Dann träufelt man darauf einige Tropfen von dem zu prüfenden Serum-Emulsoidgemisch und untersucht die Bewegung der Emulsoidteilchen unter dem Mikroskop mit einem Okularmikrometer (Leitz: Objektiv 5, Okular 3).

Dabei wird ein Gleichstrom von etwa 5 Milliampère mit Hilfe eines Akkumulators von 150 Volt durch die Kämmerchenflüssigkeit geführt.

Die unterste Schicht der Flüssigkeit fliesst wegen der Elektroendosmose nach der Kathode, während die oberste langsam in entgegengesetzter Richtung strömt. Dazwischen liegt eine "indifferente" Schicht, in welcher die oben erwähnten zwei Flüssigkeitsbewegungen nicht zur Geltung kommen.

Fig. 1.



Mikroskop  
 Kulomelektrode    Kulomelektrode  
 Objektglas  
 Amperemeter    Stromwender    Uhr

Auf diese Schicht das Mikroskop einzustellen ist für die kataphorische Untersuchung am wichtigsten.

Nach unserer (K. Kosaka, M. Seki und Kumagai) Erfahrung ist diese Schicht 15–20  $\mu$  vom Boden entfernt, wenn die Höhe der Flüssigkeitsschicht 400  $\mu$  beträgt, und ca. 25  $\mu$  im Fall der Höhe von 500  $\mu$ .

Da ausserdem die Flüssigkeit durch verschiedene Ursachen leicht einer heftigen Bewegung unterworfen wird, und dadurch die kataphorische Untersuchung manchmal schwierig macht, so ist es vorteilhaft, mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschene Kaninchenerythrozyten der Flüssigkeit beizumengen und die Geschwindigkeitsdifferenz zwischen der Erythrozyten und der Emulsoidteilchen zu beobachten.

Die roten Blutkörperchen des Kaninchens, wie K. Kosaka und M. Seki schon festgestellt haben, sind in der Kochsalzlösung elektrisch sehr schwach positiv geladen und wandern im Potentialgefälle langsam nach der Kathode.

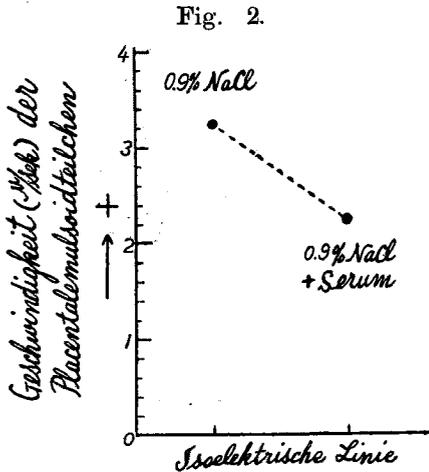
Die elektrische Ladung der Emulsoidteilchen ist daher aus dem Vergleich mit der der genannten Blutkörperchen leicht zu ermitteln.

### Resultat der Untersuchungen.

Die Teilchen, welche sich im Emulsoid des alkoholischen Extractes der Placenta befinden, wandern mit einer Geschwindigkeit von 3.2  $\mu$ /sek nach der Anode, wenn das

Emulsoid ohne Serumzusatz untersucht wird.

Diese Geschwindigkeit vermindert sich durch den Zusatz von normalem Serum bis auf 2.2—2.29  $\mu$ /sek (Fig. 2).



Viel stärker wirkt jedoch das Gravidenserum. Als ich mit den Sera der der Schwangerschaft verdächtigen Frauen die Untersuchung machte fand ich, dass im extremen Falle die kataphorische Geschwindigkeit der Emulsoidteilchen bis auf 1.0  $\mu$ /sek herabsteigt.

Bei Gebrauch von normalem Serum ist der kataphorische Geschwindigkeitsverminderungsgrad der Emulsoidteilchen fast in allen Fällen konstant, während im Falle von Gravidenserum die Geschwindigkeitsverminderung je nach der Schwangerschaftszeit und je nach dem Individuum sehr verschieden ausfällt.

Nichtsdestoweniger ist diese Geschwindigkeitsverminderung im Falle von Gravidenserum immer viel bedeutender als im Falle von Normalserum, so dass man den Unterschied zwischen beiden Fällen ohne Ausnahme leicht erkennen kann. Auf diese Tatsache beruht meine Methode die Schwangerschaft zu diagnostizieren.

Die Resultate meiner Untersuchungen sind in Fig. 3 angegeben, wobei die schwarzen Punkte die Geschwindigkeit der Extraktlipoidteilchen in verschiedenen Fällen anzeigen. Um diese Resultate leicht ersichtlich zu machen, gebe ich eine Kurve, welche die Punkte miteinander verbindet.

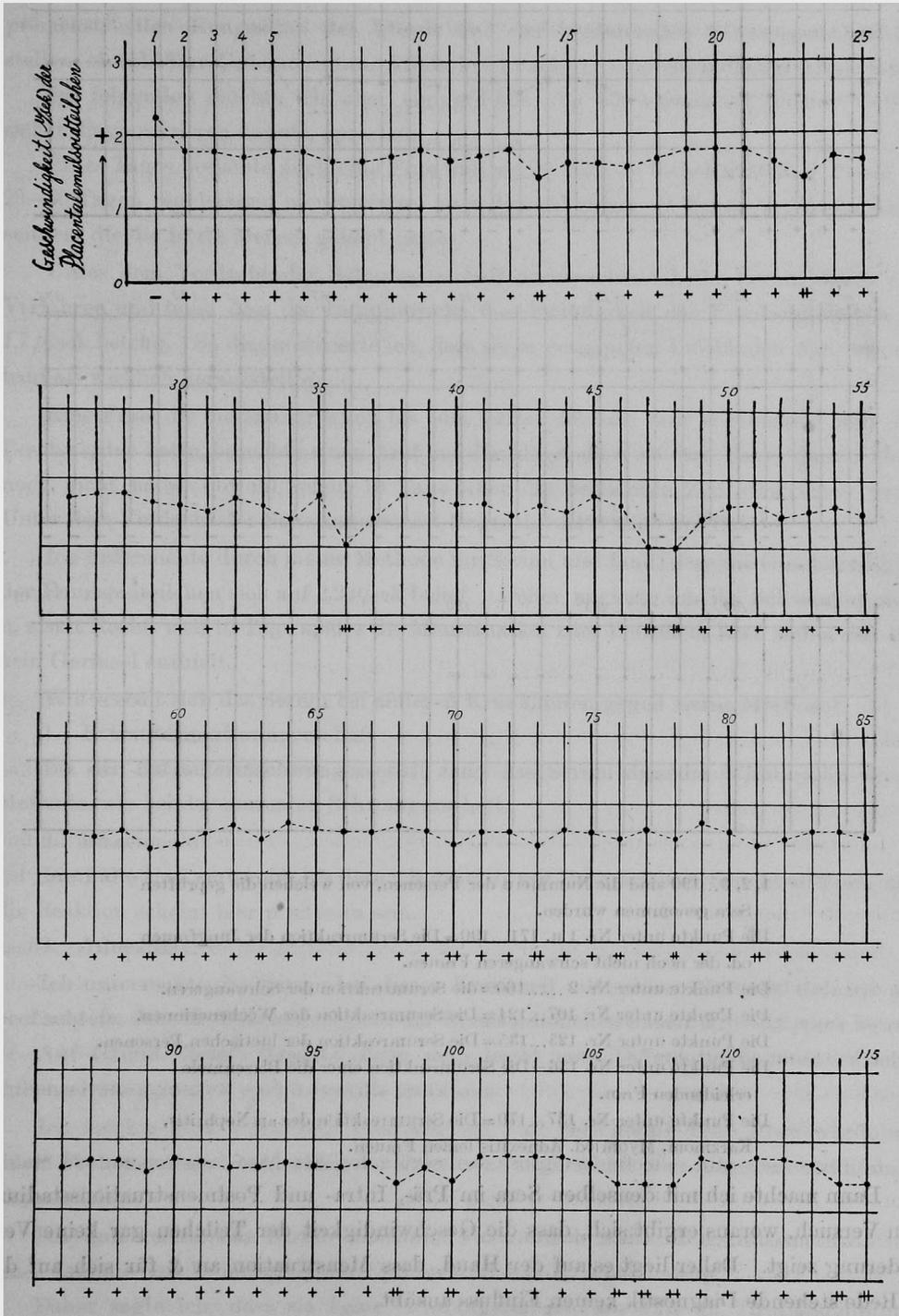
Im ganzen untersuchte ich die Sera von 190 Personen und bezeichne jedes Serum mit  $\#\$ ,  $\#\#$ ,  $+$  oder  $-$  Zeichen, je nach ihrer Wirkung, die die kataphorische Bewegung der Emulsoidteilchen mehr oder weniger hemmt.

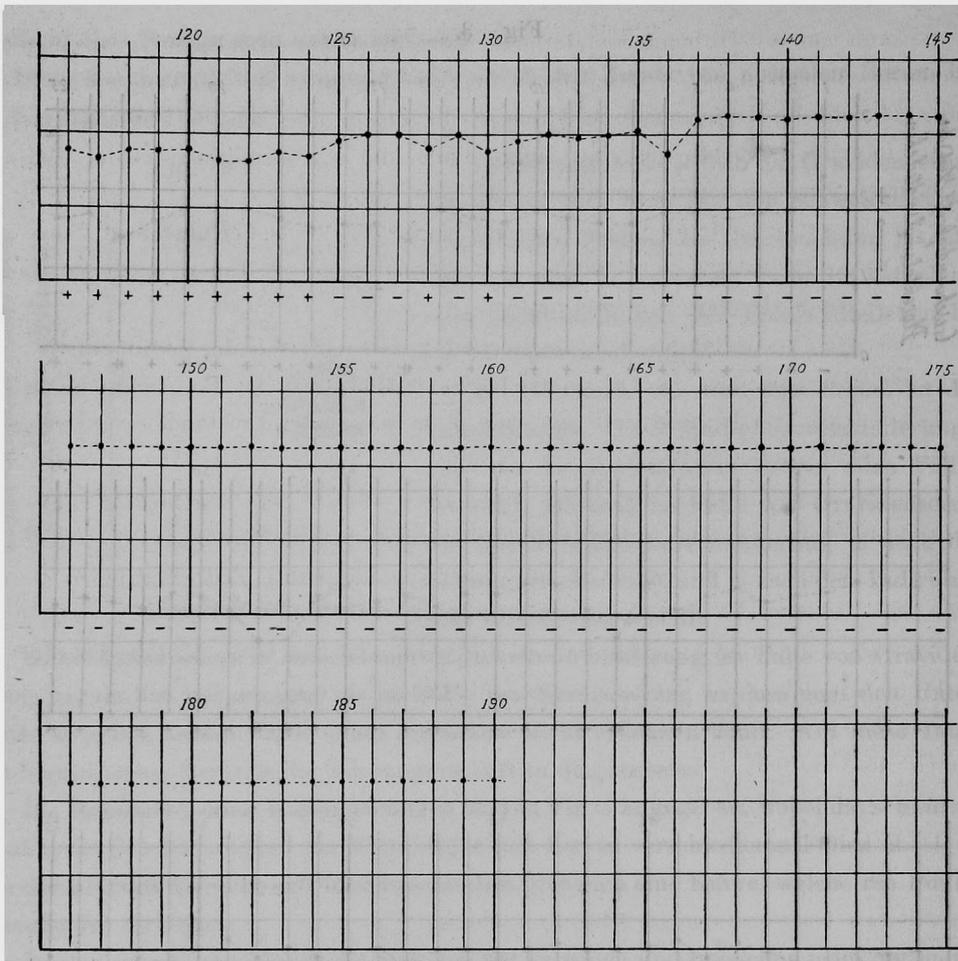
Dabei bedeutet das Zeichen  $\#\#$  die grösste Geschwindigkeitsverminderung, so dass hier der Unterschied zwischen dem betreffenden Serum und dem normalen am deutlichsten zu Tage tritt, während das Serum mit dem Zeichen  $-$  das normale ist oder sich in seiner Wirkung so gut wie nicht von dem normalen unterscheiden lässt. Das Zeichen  $\#\#$  bezeichnet eine mittlere und das Zeichen  $+$  eine schwache Geschwindigkeitsverminderung im Falle der Schwangerschaft.

Es fragt sich nun, welche Wirkung das Serum bei der Menstruation auf die kataphorische Bewegung der Emulsoidteilchen ausübt.

Zuerst machte ich die Untersuchung über die Sera von 20 gesunden Jungfrauen in der Mitte der Menopause. Dabei fand ich, dass die kataphorische Geschwindigkeit der Emulsoidteilchen 2.29—2.2  $\mu$ /sek betrug.

Fig. 3.





1, 2, 3...190 sind die Nummern der Personen, von welchen die geprüften Sera genommen wurden.

Die Punkte unter Nr. 1 u. 171...190 = Die Serumreaktion der Jungfrauen od. der noch nicht schwangeren Frauen.

Die Punkte unter Nr. 2 .....160 = die Serumreaktion der Schwangeren.

Die Punkte unter Nr. 107...124 = Die Serumreaktion der Wöchnerinnen.

Die Punkte unter Nr. 125...135 = Die Serumreaktion der luetischen Personen.

Die Punkte unter Nr. 136 = Die Serumreaktion einer die Blasenmole erleidenden Frau.

Die Punkte unter Nr. 137...170 = Die Serumreaktion der an Nephritis, Karzinom, Myom od. Adnexitis leiden Frauen.

Dann machte ich mit denselben Sera im Prä-, Intra- und Postmenstruationsstadium den Versuch, woraus ergibt sich, dass die Geschwindigkeit der Teilchen gar keine Veränderung zeigt. Daher liegt es auf der Hand, dass Menstruation an & für sich auf die in Rede stehende Diagnostik keinen Einfluss ausübt.

So kann man mit Hilfe meiner Methode leicht die Differentialdiagnose zwischen der prämenstruellen Kongestion des Uterus und der beginnenden Schwangerschaft feststellen, obwohl ihre Unterscheidung klinisch sehr schwer oder sogar fast unmöglich ist.

Im folgenden möchte ich über einige Fälle, die ich vermittelst meiner Methode sicher diagnostizieren konnte, sprechen.

Eines Tages besuchte mich eine Frau und sagte, dass sie bisher mit einer Pause von 29—30 Tagen regelmässig menstruierte, aber diesmal schon 40 Tagen verflossen waren, seitdem die die letzte Menses gehabt hatte.

Unter dem Verdacht der Schwangerschaft untersuchte ich ihr Serum durch mein Verfahren und fand, dass die kataphorische Geschwindigkeit der Emulsoidteilchen nur  $1.7 \mu/\text{sek}$  betrug. So diagnostizierte ich, dass sie in gesegneten Umständen war, was sich bald als wirklich herausstellte.

Eine Frau, die die Menstruation bis zum letzten Monate sehr regelmässig und ohne Beschwerden hatte, besuchte einen Arzt mit der klage, dass sie ihre Regel diesen Monat noch nicht hatte, obwohl schon 10 Tage über die bestimmte Zeit verstrichen waren. Unter dem Verdacht der Schwangerschaft fragte der Arzt mich um Rat.

Ich untersuchte durch meine Methode ihr Serum und fand, dass die Geschwindigkeit der Emulsoidteilchen sich auf  $2.2 \mu/\text{sek}$  belief. Daher negierte ich ihr Schwangerschaft, u. z. mit Recht, weil 10 Tage später die Menstruation zum Vorschein kam, wobei das Blut kein Gerinsel enthielt.

Wie verhält sich das Serum bei anderen Krankheiten gegen meine Methode?

1. Extrauterinschwangerschaft: —

Bei der Extrauterinschwangerschaft zeigt das Serum dieselbe Wirkung in meiner Methode, wie bei der normalen Schwangerschaft.

2. Blasenmole: —

Die Fälle sind zu wenig, als dass ich darüber mit Bestimmtheit berichten kann, aber die Reaktion scheint hier positiv zu sein.

3. Adnexitis: —

Ich untersuchte das Serum bei dieser Krankheit mit meiner Methode vielfach und beobachtete, dass die Geschwindigkeit der Emulsoidteilchen immer  $2.29$ — $2.2 \mu/\text{sek}$  betrug.

Auf Grund dieser Tatsache kann man leicht eine Differentialdiagnose zwischen Tubenschwangerschaft und Adnexitis ermitteln.

Ich möchte über einen sehr interessanten Fall berichten. Eine Frau wurde von einem Frauenarzt als "verdächtig der Tubenschwangerschaft oder Adnexenentzündung" diagnostiziert.

Ich untersuchte das Serum derselben Frau durch meine Diagnostikmethode und fand, dass die Geschwindigkeit der Emulsoidteilchen  $2.2 \mu/\text{sek}$  betrug.

Daher sagte ich, dass sie keine Schwangere, sondern eine an Tubenentzündung

leidende war. Später stellte der Arzt fest, dass sie an Pyosalpinx litt.

#### 4. Syphilis :—

Im allgemeinen hat das Serum der Syphilitiker eine stärkere Wirkung auf die elektrische Ladung der Emulsoidteilchen als das normale Serum.

Trotzdem ist diese Wirkung meistens schwächer als die des Gravidenserums.

Daher kann man mit meiner Methode in den meisten Fällen dasluetische Serum von dem der Schwangeren unterscheiden. Nur in den extremen Fällen stösst man auf Schwierigkeiten, diesen Unterschied aufzufinden.

Doch sind solche Fälle sehr selten, so dass sie als Ausnahme gelten können.

Im Falle der nicht schwangern Syphilitiker beträgt nämlich die kataphorische Geschwindigkeit der Emulsoidteilchen gewöhnlich 1.9—2.0  $\mu$ /sek und nur selten 1.7—1.8  $\mu$ /sek, während sie im Falle der Schwangeren immer unter 1.8  $\mu$ /sek absteigt.

#### 5. Karzinom u. Myoma uteri :—

Ich untersuchte mit meiner Methode die Sera der Uteruskarzinompatientinnen, und gewann stets negative Resultate, indem die kataphorische Geschwindigkeit der Emulsoidteilchen niemals unter 2.2  $\mu$ /sek sank. Dieses Resultat gilt auch für das Myoma uteri.

#### 6. Nephritis :—

Die Sera der an Nephritis leidenden Patientinnen reagieren auch mein Verfahren ebenfalls im negativen Sinne.

Im Gegensatz hier zu füllt meine Reaktion bei der Schwangerschaft ausnahmslos positiv aus.

Bis heute untersuchte ich 105 Fälle der Schwangerschaft, und alle diese Sera zeigten in meiner Methode eine positive Reaktion. Doch ist der Grad der letzteren je nach dem Individuum und je nach der Zeit der Schwangerschaft etwas verschieden. Im allgemeinen scheint das Serum im zweiten bis fünften Monate und am Ende der Schwangerschaft eine starke Reaktion zu zeigen.

Wie oben erwähnt, kann man mit meiner Methode die Schwangerschaft ungefähr vom Ende des ersten Monates sicher diagnostizieren.

Über das früheste Stadium der Schwangerschaft, welches man beim Menschen mit meiner Methode ermitteln kann, lässt sich sicherer Aufschluss nicht gewinnen.

Doch halte ich es für wahrscheinlich, dass die Reaktion schon in einigen Wochen nach der Befruchtung positiv auszufallen anfängt, weil ich beim Kaninchen diese Tatsache so früh wie ca. 72 Stunden nach der Begattung konstatieren konnte, wovon später die Rede sein wird.

Im weiteren Verlauf erweist sich die Reaktion als positiv nicht nur durch die ganze Periode der Schwangerschaft, sondern auch etwa 3 Wochen lang nach der Geburt. Das letztere kommt auch im Falle von Frühgeburt und Abortus vor.

### Bemerkungen über die Untersuchung.

1. Man muss die Placenta der ganz gesunden Frau benutzen, um Antigen herzustellen. Besonders ist das Material aus solchen Patientinnen, welche an Syphilis, Nephritis, Tuberklose oder anderen Infektionskrankheiten leiden, zu vermeiden, sonst kann man mit Sicherheit eine spezifische Reaktion nicht erwarten.

2. Auch eine Prüfung des Antigens mit den Sera der sich sicher schwängernden und nicht schwängernden ist wichtig, um seine Vertraulichkeit festzustellen.

3. Bei der Untersuchung beobachtet man die kataphorische Geschwindigkeit der Emulsoidteilchen genau. Wenn sie  $2.2 \mu/\text{sek}$  oder darüber beträgt, so kann man mit Sicherheit Schwangerschaft und Syphilis ausschliessen, während sie im Falle der Schwangerschaft unter  $1.8 \mu/\text{sek}$  herabsteigt.

4. Hinsichtlich der Geschwindigkeit der Emulsoidteilchen muss man auch die Zimmertemperatur in Betracht ziehen, denn bei einer höheren Temperatur (über  $27^\circ\text{C}$ ) wird die Geschwindigkeit etwas grösser, obwohl diese Beeinflussung sehr geringfügig ist.

5. In den genannten Untersuchungen wurden durch Erhitzung inaktivierte Sera gebraucht, aber die nicht inaktivierten Sera sind auch zu meiner Methode der Schwangerschaftsdiagnose brauchbar.

Nur sei hier bemerkt, dass die aktiven Sera die negative Ladung der Emulsoidteilchen im allgemeinen etwas stärker vermindern als die durch Erhitzung inaktivierten Sera.

### Schlussätze.

1. Durch meine Methode, die auf die sero-elektrische Reaktion erfunden worden ist, kann man die Schwangerschaft leicht und sicher diagnostizieren.

Verdünnt man das alkoholische Extrakt der frischen Placenta, welche man aus einer gesunden Gebärenden entnommen hat, mit 0.9% iger Kochsalzlösung aufs 25 fache, so bekommt man eine milchweissliche Lösung, worin eine grosse Menge von mikroskopisch sichtbaren Emulsoidteilchen schwimmt.

Man lässt dieses Emulsoid eine Stunde lang bei der Zimmertemperatur stehen. Dazu addiert man das zu prüfende Serum im Verhältnis von 1/20 zu einer Menge des Emulsoids. Ferner lässt man dieses Emulsoid-Serumgemisch 3 Stunden lang bei der Zimmertemperatur ( $18^\circ\text{--}20^\circ\text{C}$ ) stehen. Dann träufelt man einige Tropfen dieses Gemisches auf das Kämmerchen des Objektträgers, welches mit 0.9% iger Kochsalzlösung erfüllt ist, und beobachtet die kataphorische Bewegung der zur Anode wandernden Emulsoidteilchen im Potentialgefälle.

2. Das Serum der Schwangeren vermindert die Geschwindigkeit der Emulsoidteilchen viel stärker als das normale Serum.

3. Im Gegensatz zur Schwangerschaft hat die Menstruation fast keinen Einfluss auf die elektrische Umladung der Emulsoidteilchen. Deswegen kann man mit meiner Methode die Differentialdiagnose zwischen der prämenstruellen Kongestion des Uterus und der beginnenden Schwangerschaft leicht aufstellen.

4. Man kann durch diese Methode die Schwangerschaft ungefähr vom Ende des ersten Monates an sicher diagnostizieren. Sogar ist es wahrscheinlich, dass die Reaktion innerhalb einiger Wochen nach der Befruchtung positiv auszufallen beginnt.

Im weiteren Verlauf zeigt sich die Reaktion nicht nur durch die ganze Periode der Schwangerschaft, sondern auch noch etwa 3 Wochenlang nach der Geburt als positiv.

Obschon dabei mehr oder weniger individuelle Schwankungen vorhanden sind, tritt die Reaktion im zweiten bis fünften Schwangerschaftsmonat und einige Zeit vor der Geburt am ausgeprägtesten zu Tage.

5. Das Gesagte gilt auch für die Extrauterinschwangerschaft und Blasenmole.

6. Die kataphorische Geschwindigkeit der Extraktlipoidteilchen vermindert sich stark nicht nur durch die Wirkung des Gravidenserums, sondern auch durch die des luetischen Serums, aber die Wirkung des letzteren ist im allgemeinen schwächer als die des ersteren, so dass man meistens mit Hilfe meiner Methode die Syphilis der sich nicht schwängern den von der Schwangerschaft unterscheiden kann.

7. Das Antigen kann leicht hergestellt und etwa zwei Jahre lang wirksam aufbewahrt werden.

## Anhang.

Es ist schwierig beim Menschen genau zu bestimmen, wann meine Reaktion bei der Schwangerschaft aufzutreten anfängt und wie lange sie nach der Geburt dauert. Um diese Tatsachen wissenschaftlich ausfindig zu machen, muss man notwendigerweise zum Tierversuche seine Zuflucht nehmen.

Als Versuchstiere benutzte ich Kaninchen.

Das Kaninchenserum reagiert im allgemeinen auf die elektrische Ladung der Placentalemulsoidteilchen wie das menschliche, nur dass seine Wirkung etwas schwächer ist. Dabei ist es fast gleichgültig, ob man als Antigen die menschliche Placenta oder das Material des Kaninchens braucht.

Allerdings hat man jedoch bei der Untersuchung alle genannte Vorsichtsmassregeln streng zu beachten.

Das zu prüfende Blut wird in der Regel im Hungerzustand aus der Ohrvene ausgenommen.

## Versuch I.

Ich liess männliche und weibliche Kaninchen voneinander getrennt durch 30 Tage hindurch leben, und dann jedes Paar sich begatten, um danach in verschiedenen Zeit-

intervallen das Serum des weiblichen Tieres mit meiner Methode zu untersuchen.

Wenn das Tier sich schwängert, so kommt die Reaktion schon ungefähr 72 Stunden nach der Begattung zum Vorschein. Diese Reaktion wird immer deutlicher etwa bis zum 7. Tage nach der Begattung, um dann bis zum 14. Tage unverändert stehen zu bleiben.

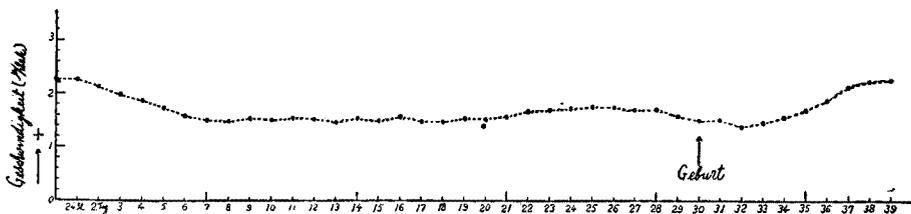
Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft zeigt die Reaktion eine wenn auch verschwindend kleine Dämpfung, um dann von einigen Tagen vor der Geburt an wieder deutlich zu werden.

Während der Geburtszeit bleibt die Reaktion wie in den letzten Tagen der Schwangerschaft.

Am ersten Tag post partum nimmt die Reaktion etwas ab, während am zweiten Tag die Reaktion ihr Maximum erreicht.

Später wird die Reaktion allmählich undeutlich, um endlich am 7—8. Tage post partum vollständig zu verschwinden (Fig. 4).

Fig. 4.



Abszisse zeigt die Tage nach der Begattung.  
O. dinatc zeigt die kataphorische Geschwindigkeit ( $\mu/\text{sek}$ )  
der Placentalextraktcmulsoidteilchen.

Was die Einzelheiten des gesagten anlangt, so gibt es doch eine individuelle Schwankung. Daher muss man ein und demselben Tiere die Untersuchung machen, wenn man die Beziehung zwischen der Reaktion und dem Schwangerschaftsverlauf fehlerfrei bestimmen will.

## Versuch II.

Der folgende Versuch wurde gemacht, um davon fest überzeugen zu können, ob meine Reaktion bei der Schwangerschaft wirklich von Seiten des Mutterkuchens verursacht wird.

Die Placenta aus einem gesunden schwangeren Kaninchen wurde in der letzten Hälfte des Schwangerschaftstermins ausgenommen und vorsichtig von den Eihüllen und makroskopisch sichtbaren Blutgefäßen frei gemacht.

Sie wurde dann fein zerschnitten, auf dem chemischen Filtrierpapier gedrückt, um das Blut auszutreiben, und gewogen. Ein Teil von ihr wurde in einem Mörser zu einer schlammigen Masse zerrieben.

Man fügte zu jedem Gramm der Placentalmasse 5 ccm physiologische Kochsalzlösung hinzu, schüttelte dieses Gemisch heftig fünf Minuten lang und liess es bei der Zimmer-temperatur stehen, um nach 5—6 Stunden zu filtrieren. Ich teilte die Versuchstiere in drei Gruppen und injizierte jedem Tiere das Filtrat auf folgende Weise:

Für die Kaninchen der ersten Gruppe intravenös, für die der zweiten intraperitoneal und für die der dritten subkutan, und zwar mit einem Intervall von zwei Tagen viermal wiederholt.

Zum ersten Mal benützte ich 0.5 ccm Filtrat pro Kilo Körpergewicht des Tieres, bei der nachfolgenden Injektion aber der Reihe nach 0.7, 1.0 und 1.5.

Von den genannten Kaninchen wurde das Blut nach jeder Injektion in der Hungerzeit entnommen, um mit jedem Serum meine kataphorische Untersuchung zu machen.

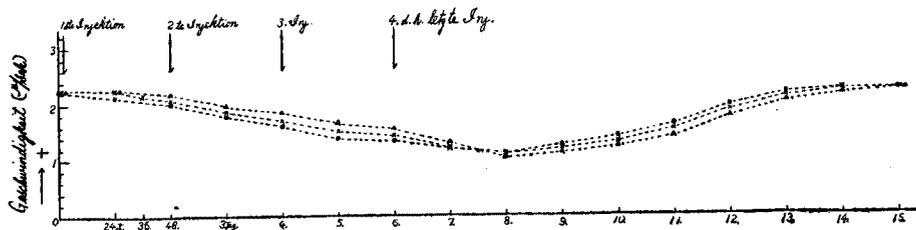
Die Sera der auf obige Weise behandelten Tiere wirken im allgemeinen auf die elektrische Ladung der Emulsoidteilchen viel stärker als das normale Kaninchenserum, indem sie die kataphorische Geschwindigkeit der Teilchen bedeutend herabsetzen, wie es beim Gravidenkaninchenserum der Fall ist.

Bei der intravenösen Injektion scheint die Reaktion schon binnen 24 Stunden nach der ersten Injektion aufzutreten. Etwa später kommt sie bei der intraperitonealen Injektion zum Vorschein, u. z. im Zeitintervall von 24—36 Stunden nach der Einspritzung.

Bei der subkutanen Injektion tritt die Reaktion am spätesten auf, und zwar erst nach 36—48 Stunden.

Jedoch ist die Reaktion anfangs nur schwach, wird mit der wiederholenden Injektion nach und nach stärker, um am zweite Tage nach der letzten Einspritzung ihr Maximum zu erreichen. Später tritt sie nach und nach in den Hintergrund und verschwindet endlich vollständig etwa am 7. oder 8. Tage, nachdem man die Injektion eingestellt hat (Fig. 5).

Fig. 5.



Die Kurven repräsentieren die negative elektrische Ladung der Emulsoidteilchen (nach der kataphorischen Geschwindigkeit), wenn sie der Wirkung verschiedener Sera unterworfen werden:

.....●..... = Untersuchung mit dem Serum aus dem Kaninchen, welches der intravenösen Injektion des Placentalinfusums unterworfen ist.

.....×..... = Untersuchung mit dem Serum aus dem Kaninchen,

welches der intraperitonealen Injektion des Plazentalinfusums unterworfen ist.

..... $\Delta$ ..... = Untersuchung mit dem Serum aus dem Kaninchen, welches der subkutanen Injektion des Placentalinfusums unterworfen ist.

Abszisse zeigt die Tage nach der ersten Injektion.

Ordinate zeigt die kataphorische Geschwindigkeit ( $\mu$ /sek) der Placentalextrakt emulsoidteilchen.

Aus den genannten Tatsachen ist es ersichtlich, dass die Placenta zu meiner Reaktion bei der Schwangerschaft Anlass gibt.

Aus meinen Tierversuchen ziehe ich folgende Schlüsse :

1. Wenn man das Normalkaninchenserum auf das Emulsoid, welches aus dem alkoholischen Extrakt der Placenta hergestellt wird, einwirken lässt, so setzt sich die elektrische Ladung der Emulsoidteilchen herab.

Viel stärker wirkt jedoch das Gravidenserum.

2. Diese spezifische Reaktion des Gravidenserums tritt zum ersten Male etwa an der 72 Stunde nach der Begattung auf.

Im weiteren Verlauf wird die Reaktion immer deutlicher bis zum 7ten Tage nach der Begattung, aber sie bleibt in der folgenden Woche fast unverändert bestehen. Danach wird sie etwas undeutlicher, um dann von einigen Tagen vor der Geburt an wieder deutlich zu Tage zu treten.

Während der Geburtszeit verhält sich die Reaktion wie in der letzten Zeit der Schwangerschaft. Am zweiten Tag post partum erreicht die Reaktion ihr Maximum, aber in den folgenden Tagen tritt die Reaktion nach und nach in den Hintergrund, um am 7ten oder 8ten Tage post partum vollständig zu verschwinden.

3. Das Serum des Kaninchens, welches der Injektion des Placentalinfusums unterworfen ist, übt eine starke Wirkung auf die elektrische Ladung der Placentalemulsoidteilchen aus, wie es beim Gravidenserum der Fall ist.

4. Dahr liegt es auf der Hand, dass meine Reaktion bei der Schwangerschaft von Seiten der Placenta verursacht wird.

Zum Schlusse möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. Dr. K. Kosaka für seine freundliche Leitung und Anregung, und Herren Prof. Dr. K. Ando, Dr. M. Seki und Dr. D. Sekiba für ihre Ratschläge bei dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

### Literatur.

- 1) Abderhalden, E., Mäch. med. Wochenschr. 1912, No. 24, S. 1305, No. 36, S. 1938.      2) Abderhalden, E., Abwehrfermente des tierischen Organismus IV. Aufl., Berlin, 1914.      3) Abderhalden, E., u. Kiuchi, K., Hopfe-Syler's Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 77, S. 249, 1912.      4) Adachi, Nippon-Fujin-

- kagakkai-Zasshi, Bd. 13, S. 330. 5) Asada, H., Chûgai-Ijishinpô Nr. 840. 6) Asada, H., Tokiô-Ijishinshi Nr. 1937. 7) Ascoli, Münch. med. Wochenschr. 1904, No. 1, S. 7. 8) Dietrich, H. A., Biologie d. Placenta, Handbuch von Halban u. Seitz VI. Bd., 1. Teil, S. 115—222, 1925. 9) Dohi, Kinki-Fujinkagakkai-Zasshi Bd. 4, Nr. 5, S. 49. 10) Dohi, Nippon-Fujinkagakkai-Zasshi Bd. 12 u. 13. 11) Engerhorn, E., Münch. med. Wochenschr. 1913, No. 11, S. 587. 12) Fellner, O., Arch. f. Gyn. 1913, Bd. 100, S. 641. 13) Fromme, Zentralbl. f. Gyn. 1914, Bd. 347. 14) Fujimura, G., u. Hirose, T., Tokiô-Igakkai-Zasshi Bd. 31, Nr. 24, S. 1. 15) Fujimura, G., Tokiô-Igakkai-Zasshi Bd. 33, S. 767. 16) Gentili, A., Zentralbl. f. Gyn. 1914, S. 1159. 17) Gräfenberg, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 702. 18) Halban, Zeitschr. f. Gyn. Bd. 53. 19) Halban, Arch. f. Gyn. Bd. 75, S. 353, 1905. 20) Hazama, A., Kinki-Fujinkagakkai-Zasshi, Bd. 9, Nr. 3, S. 83. 21) Henkel, M., Arch. f. Gyn. Bd. 99, S. 56. 22) Hofbauer, Grundzüge einer Biol. d. Plazenta, Wien, 1905. 23) Ishizaki, Nippon-Fujinkagakkai-Zasshi Bd. 17, Nr. 5, S. 511. 24) Kinchi, K., Tokiô-Ijishinshi Nr. 2028, S. 1275, Nr. 2124. 25) Kiuchi, K., Urindiagnose II. Aufl., Tokiô, 1917. 26) Kiuchi, K., Urindiagnose, Komplementband, Tokiô, 1925. 27) Kottmann, K., Correspondenz-blatt 1917, Nr. 20—29. 28) Kirstein, Zentralbl. f. Gyn. 1923, Nr. 46/47. 29) Kosaku, K., u. Seki, M., Okayama-Igakkai-Zasshi Nr. 372, 1921. 30) Kosaka, K., u. Seki, M., Okayama-Igakkai-Zasshi Nr. 386, 1923. 31) Letulle u. Larrier, Rev. d. Gyn. 2, 1901, Zeit. nach Fellner's. 32) Leopold, Zentralbl. f. Gyn. 1887, S. 28, 1891, Nr. 1 und Winkel's Handbuch d. Geb. Bd. 2, T. 2. 33) Lindig, P., Münch. med. Wochenschr. 1913, No. 6. 34) Liepmann, Verh. d. deutsch. Ges. f. Gyn. X, 1903, und Monatschr. f. Geb. u. Gyn. 1905, Bd. 22, S. 120, und Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1909, Bd. 87, S. 655. 35) Lamb, Brit. Assn. Rep. 1887, p. 495 (Zit. nach Brtons "The physical Properties of Colloidal Solutions," 1916, p. 129). 36) Mayer u. Linsler, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 2757. 37) Nonaka, T., Nippon-Fujinkagakkai-Zasshi Bd. 20, Nr. 11, S. 1. 38) Obata, K., Tokiô-Igakkai-Zasshi Bd. 30, S. 1369 u. Bd. 31, Nr. 19. 39) Ogata, J., Kinki-Fujinkagakkai-Kaihô Nr. 2 u. 3. 40) Oishi, O., Nippon-Fujinkagakkai-Zasshi Bd. 12. 41) Rosental, E., Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72, S. 505, 1911. 42) Recusens u. Girol, D., Semana med. 1923, Bd. 30, S. 529. Zit. nach Berichte über ges. Gyn. u. Geb. 1923, Bd. 3, S. 182. 43) Seki, M., Okayama-Igakkai-Zasshi Nr. 388, 1922. 44) Sugai, T., Japanische Zeitschr. f. Dermat. u. Urol. Bd. 20, S. 389 u. 513, 1920. 45) Schmorl, Zentralbl. f. Gyn. 1905, Nr. 5, und Arch. f. Gyn. 1902, Bd. 65, S. 504. 46) Stolper, Gyn. Rundschau 1914, S. 85. 47) Schickele, Biochem. Zeitschr. Bd. 38, H. 3 u. 4. 48) Taniguchi, Arch. f. Gyn. 1914, Bd. 347. 49) Veit, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1901, Bd. 44, S. 466. 50) Veit u. Scholten, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1903, Bd. 49, S. 220. 51) Veit, Berl. klin. Wochenschr. 1902. 52) Weichardt u. Piltz, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 46, S. 1854.

## 内容大意

## 血清電気反應ニ基ク妊娠ノ一新診斷法

岡山醫科大學解剖學教室（主任上坂教授）

熊谷藏之九

1922年上坂教授及ビ關正次氏ハ免疫血清ガ赤血球、白色及ビ黃色葡萄狀球菌竝ニ靈菌ノ電荷ヲ著シク減少セシムル事ヲ發見セシガ其ノ後關氏ハ此ノ事實ヲ「チフス」菌ニテモ確メ更ニ此ノ事實ニ基ケル微毒ノ電的氣診斷法ヲモ考案セリ。

予ハ進ンデ此ノ事實ヲ妊娠ノ診斷ニ應用セリ。

妊娠ノ際ニ母體ノ血液中ニ種々ノ變化ノ起ルコトハ今ヤ周知ノ事實ニシテ而モ其ノ變化ヲ起ス原因タルヤ母體ニ對シテ異物タル胎兒竝ニ其ノ附屬物有ルガ爲ナル事明カナルガ故ニ健全ナル婦人ノ分娩直後ニ其ノ胎盤ヲ採リ其ノ純酒精抽出物ヲ0.9%ノ食鹽水ニテ25倍ニ稀釋シテ得タル「エムルゾイド」20分ニ非働性トナシタル妊婦ノ血清1分ヲ加ヘ少シク振盪シ3—5時間室溫内ニ放置セル後更ニ少シク振盪シテ之ヲ有粹載物硝子ニ入レ電流ヲ通ジテ顯微鏡下ニ檢セシニ陽極ニ向ツテ運動スル「エムルゾイド」粒子ノ速度ハ著シク減少スルヲ見タリ。而シテ此ノ速度ノ減少ハ上記「エムルゾイド」ニ非妊婦ノ血清ヲ加ヘタル場合ニ比シ頗ル顯著ニシテ之ニ依テ妊娠ナルヤ否ヤヲ容易ニ鑑別シ得ルモノナリ。

本法ヲ以テ検査セシ妊婦ノ血清ハ悉ク陽性ニ反應シ妊娠1箇月ノ末期頃ニハ確實ニ之ヲ診斷シ得タリ。

但シ本反應ハ管ニ妊娠中ノミナラズ分娩後2, 3週間ハ陽性ニ顯ハルルモノノ如シ。

妊娠以外ニ於テ本法ニ陽性ニ反應スルモノハ葡萄狀鬼胎及ビ微毒ノミノ如クナルガ微毒患者ノ血清ハ妊婦血清ニ比スレバ上記「エムルゾイド」粒子ノ電氣的運動ノ速度ヲ減ズルノ力猶ホ弱キガ故ニ大體兩者ヲ區別シ得ルモノナリ