

(Aus dem Institut für Gerichtliche und Soziale Medizin an der Universität Würzburg [Prof. *Herwart Fischer*] und dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Tübingen [Professor *F. Knoop*.])

Über den chemischen Nachweis der Schwangerschaft*.

Von

Dr. med. et phil. **Wilhelm Hecksteden,**

Assistent am Institut für Gerichtliche und Soziale Medizin an der Universität Würzburg.

Die Aufgabe, eine bestehende Schwangerschaft, insbesondere in deren ersten Monaten nachzuweisen, tritt nicht nur dauernd an den Praktiker und Frauenarzt heran, sondern sie begegnet auch dem gerichtlich tätigen Arzt in zivil- und strafrechtlichen Fragestellungen.

Im Erbrecht bestimmt der § 1923 des BGB., daß der zur Zeit des Erbfalls zwar noch nicht Lebende, aber schon Gezeugte als vor dem Erbfall geboren gilt, und der § 2043 des BGB. verlangt, daß eine Erbauseinandersetzung dann ausgesetzt werden muß, wenn die Geburt eines nach § 1923 erbberechtigten Kindes erwartet wird.

Über diese erbrechtlichen Bestimmungen hinausgehend besagt der § 1313 des BGB., daß eine Frau nach Auflösung oder Nichtigkeitserklärung ihrer Ehe sich erst dann wieder verheiraten darf, wenn eine Frist von 10 Monaten verstrichen ist. Von dieser Vorschrift kann Freiheit erteilt werden. Wenn eine Frau sich schon früher wieder zu verheiraten wünscht, so bedarf sie einer amtärztlichen Bescheinigung, daß sie nicht schwanger ist. Solche Fälle sind in Bayern recht häufig.

Auf strafrechtlichem Gebiet stellen Notzuchtsverbrechen die Frage, ob durch sie eine Schwangerung eingetreten ist, insbesondere weil von vielen Seiten gefordert wird, es könne keiner Frau zugemutet werden, eine Frucht auszutragen, die sie durch ein Verbrechen empfangen hat. Das geltende Recht verneint zwar die Notzuchtsindikation und auch der Strafgesetzentwurf sieht eine Erlaubnis zur künstlichen Unterbrechung durch den Arzt aus diesem Grunde nicht vor. Aber schon vor dem Kriege sind immer wieder Verteidiger¹ der Notzuchtsindikation aufgetreten, die glaubten, daß ein Schutz gegen Mißbrauch einer Erlaubnis, bei Notzuchtschwangerung zu unterbrechen, durchaus möglich sei. Die heute in maßgeblichen Kreisen der Medizin und Rechtskunde² herrschende Ansicht geht dahin, daß eine gesetzliche Bestimmung erforderlich sei, daß eine Unterbrechung der durch Notzuchtsverbrechen erzeugten Schwangerschaft durch den Arzt dann nicht rechtswidrig sein soll, wenn das Verbrechen gerichtlich erwiesen ist. Die Einführung einer solchen Erlaubnis steht noch aus, heute ist höch-

* Vorgetragen auf der 22. Tagung der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche und soziale Medizin in Hannover, September 1934.

stens in manchen Fällen ein von *F. Strassmann*³ vorgeschlagener Weg möglich, bei erwiesener ernster Selbstmordabsicht die Unterbrechung aus medizinischer Indikation vorzunehmen.

Schließlich kann es, worauf *Goroncy*⁴ hingewiesen hat, in Strafprozessen von Bedeutung sein zu beweisen, ob Flecken von Blut bzw. Urin von einer schwangeren oder nichtschwangeren Person herstammen.

Wenn nun, gleich in welchem Fall, die Frage: schwanger oder nicht schwanger vor Gericht entschieden werden soll, so muß das Urteil erstens mit möglichst hoher Sicherheit und zweitens möglichst frühzeitig gefällt werden können. Diese beiden Forderungen schließen aber einander bis zu einem gewissen Grade aus. Insbesondere ist durch die klinische Untersuchung eine sichere Entscheidung erst etwa am Ende des 5. Monats möglich. Es war daher ein großer Fortschritt, als es *Aschheim* und *Zondek*⁵ gelang, durch den Nachweis des in der Schwangerschaft durch den Urin vermehrt ausgeschiedenen Hormons des Hypophysenvorderlappens, des Prolans, die Gravidität schon vom Anfang des 2. Monats an mit einer Sicherheit von 98—99% zu diagnostizieren. Die Befunde dieser Autoren sind von allen Nachuntersuchern⁶ an über 10000 veröffentlichten Fällen bestätigt worden, insbesondere auch die, daß die *Aschheim-Zondek*-Reaktion im Urin Nichtschwangerer mit der gleichen Sicherheit negativ ausfällt. Da aber immerhin diese Reaktion in wenigen Fällen versagt, so besteht weiterhin Interesse an absolut zuverlässigen Schwangerschaftsproben und *Zondek* selbst hat ausgeführt, das Ideal einer solchen Probe sei eine schnell ausführbare, exakte chemische Reaktion.

An chemischen Schwangerschaftsproben im Urin und Serum hat es nun gewiß nicht gefehlt. Aber bei allen zeigte sich, daß die Ergebnisse der Nachuntersucher⁷ den an eine solche Reaktion zu stellenden Forderungen nicht genügten. Es erschien uns deshalb berechtigt und notwendig, eine kürzlich von *Regine Kapeller-Adler*⁸ angegebene chemische Schwangerschaftsprobe aus dem Urin auf ihre praktische Brauchbarkeit nachzuprüfen.

Das Wesen dieser Reaktion ist der Nachweis von Histidin im Harn, das nach Befunden von *Honda*⁹ sowie *Armstrong* und *Walker*¹⁰ vom Organismus der Schwangeren in beträchtlichen Mengen ausgeschieden wird. *Knoop*¹¹ hat angegeben, daß, wenn eine Histidinlösung mit Bromwasser versetzt und die Mischung erwärmt wird, rötliche bis dunkelweinrote Färbungen auftreten durch hierbei gebildete, chemisch nicht näher bekannte Stoffe. *Voge*¹² versuchte, durch Versetzen von Urin mit Bromwasser und Erwärmung die Schwangerschaft zu diagnostizieren, aber die Ergebnisse seiner Nachuntersucher *Burt-White*¹³, *Siddal*¹⁴ sowie *Hurda-Truszkowska*¹⁵ zeigten, daß die Probe die erforderliche Zuverlässigkeit nicht besitzt. *Kapeller-Adler* modifizierte die *Knoopsche* Probe und behauptete, daß diese Modifikation geeignet sei, die Schwangerschaft aus dem Urin zu diagnostizieren.

Bei der Nachprüfung dieser Methode verzichteten wir auf die von *Kapeller-Adler* angegebene quantitative Bestimmung des Histidins auf

colorimetrischem Weg, weil es uns darauf ankam zu sehen, ob die angegebene qualitative Reaktion wirklich für die Schwangerschaft spezifisch ist. Diese Probe ist in einer halben Stunde ausführbar, kostet wenig und kann von zuverlässigen Hilfskräften unschwer erlernt werden. In Testversuchen an Lösungen von Histidin in Harn Nichtschwangerer, der für sich allein eine negative Reaktion gab, überzeugten wir uns, daß mit der Technik von *Kapeller-Adler*, tiefrote bis violette Farben auftreten, ferner daß ein größerer Überschuß an Brom vermieden werden muß, weil sonst die Lösung sich nur wenig oder gar nicht rot färbt. Wir haben uns deshalb auch niemals auf die von der Autorin angegebene citronengelbe Farbe als Indikator für die richtige Menge Brom verlassen, sondern durch häufiges Tüpfeln auf Jodkali-Stärkepapier stets festgestellt, daß ein größerer Bromüberschuß vermieden wurde.

Die Technik ist kurz folgende:

Kapeller-Adler verwendet 5 oder 10 ccm Mischurin des ganzen Tages. Da wir von einer quantitativen Bestimmung der Tagesausscheidung an Histidin absahen, untersuchten wir von vornherein, soweit erhältlich, den konzentrierteren Morgenurin, und zwar bei einem Drittel unserer Fälle 5 ccm, später 10 ccm. 10 ccm des sorgfältig filtrierten Urins werden mit einer 1 proz. Lösung von Brom in 33 proz. Essigsäure tropfenweise derart versetzt, daß das Brom 10 Minuten lang gerade eben im Überschuß bleibt, was durch häufiges Tüpfeln festgestellt wird. Dann werden 2 ccm eines Gemisches von konzentriertem Ammoniak und 10 proz. Ammoncarbonatlösung zugesetzt und 5 Minuten im siedenden Wasserbad erwärmt. Wird jetzt gekühlt, so tritt das Maximum einer Färbung auf, die sich einige Stunden lang unverändert hält. Nach unseren Untersuchungen an Urin Nichtschwangerer, der für sich eine negative Reaktion gab und dem gemessene Mengen Histidin zugesetzt wurden, treten bei einem Histidineinhalt von mindestens 10—15 mg% intensiv rote bis tief blauviolette Farben auf, denen meistens etwas mehr oder weniger brauner Ton beigemischt ist. Ausgesprochen histidinarne Harne, d. h. solche von geringerer als der angegebenen Konzentration, geben nur gelbe bis braune Töne.

Um das die Beurteilung des Ausfalles der Reaktion oft störende Braun zu entfernen oder wenigstens hinreichend abzuschwächen, schüttelten wir in einigen Versuchen die Probe mit Tierkohle in der Hoffnung, das störende Braun möchte von der Kohle stärker adsorbiert werden als das durch das Histidin hervorgerufene Violett. Es zeigte sich aber, daß auch dieses von der Kohle beträchtlich aufgenommen wird, so daß eine Erzielung rein violetter bzw. roter Töne in der ursprünglichen Stärke nicht möglich ist.

Ergebnisse.

Insgesamt wurden die Harne von 110 Frauen im fort pflanzungsfähigen Alter untersucht. Nach dem klinischen Befund waren von ihnen 75 schwanger, 26 nicht, 3 fraglich schwanger und 6 in den ersten Wochen nach der Geburt bzw. Fehlgeburt.

Bei den 75 Schwangeren fiel die Probe 64 mal positiv, 2 mal eindeutig negativ und 9 mal fraglich aus.

Bei den 26 Nichtschwangeren erhielten wir in 21 Fällen einen eindeutig negativen Ausfall, in 3 Fällen einen eindeutig positiven, in 2 Fällen einen fraglichen.

Da alle nicht eindeutigen Resultate als Fehler gewertet werden müssen, so betragen die Versager der Reaktion bei Schwangeren 15%, bei Nichtschwangeren 19%.

Es fällt auf, daß in der uns hauptsächlich interessierenden ersten Schwangerschaftshälfte die Ergebnisse nicht schlechter waren als in der zweiten. Von unsren 33 Frühfällen waren ebenfalls 15% Versager. Daraus ergibt sich, daß im allgemeinen die Ausscheidung des Histidins in der Schwangerschaft schon in der ersten Zeit so stark steigt, daß es mit der untersuchten Probe nachweisbar wird. Die ersten Resultate erhielten wir 4 Wochen nach Ausbleiben der Menstruation. Nach der Geburt geht die Ausscheidung wieder, und zwar individuell verschieden schnell zurück. In einem unserer Fälle war die Probe am 10. Tage post partum negativ, in einem andern am 20. noch positiv.

Die wünschenswerte Kontrolle der Histidinprobe durch die Reaktion nach *Aschheim* und *Zondek* konnte nur in 9 Fällen erfolgen*. Das Ergebnis war in 8 Fällen gleich, in einem Falle einer Schwangerschaft im 1. bis 2. Monat war der *Aschheim-Zondek* positiv, die Histidinprobe fraglich.

Als unsere Ergebnisse schon festlagen, erschienen 2 Arbeiten von *Ohligmacher*¹⁶ und von *Louros*¹⁷, welche ebenfalls die Reaktion von *Kapeller-Adler* nachprüften. Diese beiden Autoren machten im allgemeinen wesentlich schlechtere Erfahrungen als wir, auch sie fanden bei einem beträchtlichen Prozentsatz von sicher Nichtschwangeren positive Reaktionen und ferner häufig fragliche Resultate. Ihre Versager betrugen bei Schwangeren 43% (*Ohligmacher*, 76 Fälle insgesamt) bzw. 31% (*Louros*, 100 Fälle).

In dem Referat eines Vortrags berichtet ferner *Alders*¹⁸ über Nachuntersuchungen. An 233 Schwangeren wurde nur in 2 Fällen eine negative, an 267 Nichtschwangeren, meist genitalkranken Personen (11 Männer eingegangen) 19 mal eine positive Reaktion beobachtet. Die Versager betrugen also 1% bzw. 7%. Da eine genaue Darstellung der Befunde *Alders* noch nicht vorliegt, kann noch nicht gesagt werden, worauf die beträchtlichen Unterschiede in den Ergebnissen der verschiedenen Nachuntersucher zurückzuführen sind. Auffallend ist, daß einzig *Alders* nicht über fragliche Ausfälle der Probe berichtet.

Wenn auch die Ansichten über die Brauchbarkeit der Histidinprobe nach *Kapeller-Adler* weit auseinander gehen, so sollten doch angesichts der Ergebnisse *Alders* und unserer Befunde in Frühfällen weitere Nach-

* Die Proben nach *Aschheim* und *Zondek* wurden in der Universitäts-Frauenklinik Würzburg ausgeführt.

prüfungen gemacht werden. Vor allem sind die Fragen zu klären, wie eine sichere Entscheidung zwischen positiven und negativen Reaktionen gefällt werden kann, ferner unter welchen Bedingungen und wie häufig die Probe bei Nichtschwangeren positiv ausfällt. Solange in dieser Richtung nicht einwandfreie und übereinstimmende Ergebnisse vorliegen, erscheint die Probe nach *Kapeller-Adler* praktisch nicht brauchbar. Die Probe nach *Aschheim* und *Zondek* stellt heute noch die einzige Schwangerschaftsreaktion dar, deren Sicherheit den gestellten Ansprüchen sehr nahe kommt und die zur Unterstützung des klinischen Befundes auch in forensischen Fällen brauchbar erscheint. Der Wunsch, durch eine ebenso sichere, rein chemische Reaktion die beim hormonalen Schwangerschaftsnachweis nach *Aschheim* und *Zondek* notwendigen Tierversuche zu vermeiden, ist noch nicht erfüllt. Den in dieser Hinsicht vom Reichsminister des Inneren¹⁹ ausgesprochenen berechtigten Wünschen kann heute leider noch nicht entsprochen werden.

Die vorstehenden Untersuchungen wurden auf Anregung von Herrn Prof. *Knoop* begonnen und auf Wunsch von Herrn Prof. *Herwart Fischer* fortgesetzt. Die benötigten Urine wurden von den Universitäts-Frauenkliniken Tübingen und Würzburg sowie der Universitäts-Augenklinik Würzburg bereitwillig zur Verfügung gestellt.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Spinner*, Arch. Kriminol. **60**, 307 (1914). — ² *Winter*, in Winter u. Naujoks, Der künstliche Abort. Stuttgart 1932. — *Sellheim*, Münch. med. Wschr. **1930** II, 1456. — *Többen*, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **20**, 188 (1932). — Leipziger Ärztetag, Veröff. Med.verw. **23**, H. 1, 80 (1926). — Tagg. d. dtsch. Landesgr. d. internat. krim. Vereinigg. 1932. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **22**, 209 (1933). — ³ *Strassmann*, F., Vjschr. gerichtl. Med. **49**, 239 (1917). — ⁴ *Goroney*, Dtsch. med. Wschr. **1932**, 662. — ⁵ *Aschheim* u. *Zondek*, Klin. Wschr. **7**, 8 (1928). — *Aschheim*, Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. Berlin 1933. — *Zondek*, Hormone des Ovariums und Hypophysenvorderlappens. Berlin 1931. — ⁶ Übersicht, siehe *Aschheim*, a. a. O. — ⁷ Neuere Übersichten: *Kraul*, Wien. klin. Wschr. **1933** I, 558. — *Huwer*, Med. Welt **7**, 1197 (1933). — ⁸ *Kapeller-Adler*, R., Biochem. Z. **264**, 131 (1933) — Klin. Wschr. **13**, 21 (1934) — Wien. klin. Wschr. **1934**, Nr 6. — ⁹ *Honda*, J. of Biochem. Tokyo **2**, 351 (1922). — ¹⁰ *Armstrong* u. *Walker*, Biochemie. J. **26** I, 143 (1932). — ¹¹ *Knoop*, F., Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 356 (1908). — ¹² *Voge*, Brit. med. J. **1929** II, 829 — Proc. roy. Soc. Med. **23**, 638 (1930). — ¹³ *Burt-White*, zit. nach *Hurda-Truszkowska*. — ¹⁴ *Siddal*, Ber. Gynäk. **21**, 210 (1932). — ¹⁵ *Hurda-Truszkowska*, Ber. Gynäk. **24**, 802 (1933). — ¹⁶ *Öhligmacher*, Klin. Wschr. **13**, 1078 (1934). — ¹⁷ *Louros*, Klin. Wschr. **13**, 1156 (1934). — ¹⁸ *Alders*, Vortragsreferat Zbl. Gynäk. **58**, 1231 (1934). — ¹⁹ Verfügung d. Reichsmin. d. Inneren v. 5. V. 1934.