Die Serodiagnostik der Schwangerschaft.¹⁾

Von Emil Abderhalden in Halle a. S.

M. H.,! Ich will ganz kurz schildern, auf welchem Wege ich zur Feststellung der Schwangerschaft bei Mensch und Tier auf Grund des Verhaltens des Serums gegenüber Plazenta-eiweiß resp. -pepton gekommen bin. Ferner will ich einige neue Beobachtungen mitteilen und endlich speziell das Dialysierverfahren eingehend schildern.

Ich begann meine experimentellen Studien auf dem Gebiete der Physiologie bei dem genialen Physiologen v. Bunge. Er hat bekanntlich in geistvoller Weise die Lehre verfochten, daß wir speziell die anorganischen Nahrungsstoffe nur in derjenigen Form resorbieren und verwerten können, in der wir sie in unseren Nahrungsmitteln vorfinden. In Pflanzen- und Tierzellen finden wir z. B. kompliziert gebaute organische Eisenverbindungen. Nur diese sollten resorbier- und assimilierbar sein. Anorganische Eisensalze sollten keine Aufnahme von seiten der Darmzellen finden. Meine eigenen Untersuchungen ergaben das überraschende Resultat, daß die in komplizierter organischer Bindung aufgenommenen, anorganischen Bestandteile der Nahrung im Magendarmkanal aus ihrer Bindung herausgelöst werden. Ja, neue quantitative Versuche führten zu dem Befunde, daß wahrscheinlich alle anorganischen Bestandteile unserer Nahrung die Darmwand als Salz- resp. in Ionenform gelöst passieren. Weitere Studien entrollten allmählich ganz andere Vorstellungen über das Wesen der Verdauung. Sie hat sicher nicht nur den Zweck, nicht diffundierbare Stoffe in eine Form überzuführen, in der sie die Darmwand passieren können, sondern der Hauptzweck der Verdauung ist ohne Zweifel der, durch tiefgehenden Abbau der verschiedenartigen Nahrungsstoffe mittels Ferment-

¹⁾ Vortrag, gehalten in der Vereinigung mitteldeutscher Gynäkologen am 27. Oktober 1912 in Halle a. S.

ten diesen jede Eigenart zu nehmen. Unsere Nahrung besteht aus Zellen mit ganz eigenartigem Gefüge. Die Eigenart der Zellbestandteile sichert der einzelnen Zelle ihre besondere Funktion. Es kann nicht der Inhalt einer bestimmten Zellart direkt zum Aufbau einer anderen mit ganz andersartigen Funktionen benützt werden, wohl aber kann das zur Verfügung stehende Material neuen Zwecken dienen, wenn die komplizierten Moleküle in einfache Bruchstücke zerlegt werden, die keine Reminiszenzen an den ursprünglichen typischen Bau mehr besitzen. Wir können die Verdauung als eine Abbrucharbeit bezeichnen. Baustein wird von Baustein gelöst, bis nur noch ein großer Trümmerhaufen der verschiedenartigsten Bausteine der einzelnen Nahrungsstoffe übrig bleibt. Aus den indifferenten Bausteinen fügt dann die einzelne Körperzelle wieder komplizierte Gebilde nach ihren eigenen Plänen zusammen.

Diese Vorstellungen erhielten eine reale Unterlage, nachdem durch zahlreiche vergleichende Bestimmungen des Gehaltes verschiedenartiger Eiweißkörper an einfachsten Bausteinen, den Aminosäuren, die Unmöglichkeit dargetan worden war, daß ein Protein ohne tiefgehenden Umbau in ein andersartiges übergehen kann. Einen direkten Beweis, daß im Darmkanal schließlich nur noch einfachste Bausteine übrig bleiben, besitzen wir nicht. Er ist wohl kaum zu führen, weil die Verdauung stufenweise vor sich geht und somit immer, wenn wir sie unterbrechen, neben einfachsten Bausteinen noch Abbaustufen komplizierterer Natur anzutreffen sind.

Es wurde deshalb ein indirekter Weg eingeschlagen und gezeigt, daß es möglich ist, Tiere mit den einfachsten Bausteinen der Nahrungsstoffe zu ernähren, d. h. es wurde im Reagenzglas die Verdauung vollständig zu Ende geführt und dann das Gemisch der einfachsten Abbaustufen verfüttert. Schließlich wurden die einzelnen Bausteine künstlich zusammen gemischt. Diese Versuche haben das Problem der künstlichen Darstellung der Nahrungsstoffe auf eine neue Basis gestellt und es ohne Zweifel in eine lösbare Form übergeführt.

Ein zweiter Weg zur Prüfung der Bedeutung der Verdauung ist der folgende. Man kann die Nahrungsstoffe unter Umgehung des Darmkanals in den Kreislauf bringen und studieren, wie der Organismus diesen gegenüber sich verhält. Man kann auch die einzelnen Abbaustufen in der gleichen Richtung prüfen. Es ist längst bekannt, daß unter diesen Umständen Erscheinungen auftreten, die wir nicht beobachten, wenn der Darmkanal mit seinen Fermenten die Nahrungsstoffe genügend abgebaut hat. Ich erinnere nur an die biologischen Reaktionen: Präzipitinbildung, an das Anaphylaxieproblem etc.

Ein weiterer Schritt war die Beantwortung der Frage, ob der tierische Organismus diesen fremdartigen, ihm unter Umgehung des Darmkanals zugeführten Stoffen schutzlos gegenübersteht, oder ob seine Zellen oder bestimmte Zellarten durch nachträglichen Abbau den betreffenden Stoffen ihre Eigenart noch nehmen können. Es ist dies in der Tat der Fall. Einige Beispiele mögen in aller Kürze den zur Erforschung dieses Problems eingeschlagenen Weg beleuchten.

Mischt man Blutserum eines normalen Hundes mit Rohrzuckerlösung, so bleibt der Rohrzucker unverändert. Man kann dies mit rein chemischen Methoden feststellen und ferner durch Verfolgung des Drehungsvermögens des Gemisches (optische Methode). Die Drehung bleibt ganz konstant. Spritzt man nun demselben Tier, dem die erste Blutprobe entnommen wurde, etwas Rohrzucker unter die Haut oder direkt in die Blutbahn, dann vermag nunmehr das Serum des Blutes Rohrzucker zu zerlegen. Genau in der gleichen Richtung fallen Versuche mit Proteinen aus. Das Serum eines normalen Hundes spaltet z. B. Edestin (Pflanzeneiweiß) nicht, wohl aber tritt Spaltung ein, wenn dem Versuchstier einige Zeit vor der Blutentnahme Eiweiß unter Umgehung der Kontrolle durch den Darmkanal zugeführt wurde. Man kann dies so prüfen, daß man Serum und Eiweißlösung in einen Dialysierschlauch bringt und gegen destilliertes Wasser dialysiert. Man findet in der Außenflüssigkeit Pepton, das sich mittels der Biuretprobe nachweisen läßt. Oder man mischt Serum und Eiweiß oder, noch besser, ein daraus dargestelltes Pepton (Eiweiß selbst behindert häufig die Ablesung der Drehung und erzeugt oft Niederschläge) und verfolgt das Verhalten des Drehungsvermögens des Gemisches bei seinem Verweilen bei 37°. Die Drehungsänderung zeigt den Abbau des dem Serum zugesetzten Substrates an.

Nachdem festgestellt war, daß der tierische Organismus sich artfremden Materials durch in die Blutbahn sezernierte Fermente (Schutzfermente genannt) erwehrt, war nun weiterhin zu prüfen, ob nicht auch arteigene Stoffe zellfremd und vor allem blutfremd sein können. Wenn unsere Vorstellung richtig ist, wonach die Funktion jeder Zellart durch ihren ganzen Bau mitbedingt ist, so muß notwendigerweise der Inhalt der Zellen eines bestimmten Organs für die Zellen anderer Organe der gleichen Art und des gleichen Individuums fremd sein. Ebenso müssen die Bestandteile aller Zellarten eines bestimmten Organismus für das Blut des gleichen Individuums fremd sein. Die ersten tastenden Versuche gaben kein ganz eindeutiges Resultat. So wurde einem Hunde Preßsaft einer Niere von der gleichen Tierart eingespritzt und geprüft, ob nun das Serum dieses Tieres Proteine der Niere abbaut. Schließlich wurde auch Gewebe desselben Tieres in die Blutbahn gebracht. Wiederholt war eine deutliche Bildung von Fermenten bemerkbar.

In viel schönerer Weise mußte sich das gestellte Problem bei der Schwangerschaft lösen lassen. Hier kommt es nach den Feststellungen von Schmorl und später von Veit zur Abreißung von Zellen des Chorions, d. h. es kreist blutfremdes Material. Hier setzten nun die Versuche über den Fermentgehalt des Blutserums schwangerer und nicht schwangerer Individuen ein. Zunächst wurde die optische Methode angewandt, d. h. es wurde das zu prüfende Blutserum mit Pepton aus Plazenta gemischt und das Drehungsvermögen des Gemisches verfolgt. Stets trat nur dann eine Drehungsänderung ein, wenn Schwangerschaft vorlag. Es sei gleich bemerkt, daß sich bei jedem Individuum der gleiche Zustand hervorrufen läßt, wenn man künstlich dem Organismus subkutan oder intravenös Plazentamaterial zuführt. Wir schaffen dann künstlich die gleichen Bedingungen, wie sie bei der Schwangerschaft sich ausbilden.

Es fragt sich, woher die Fermente stammen. Uns scheinen viele Beobachtungen dafür zu sprechen, daß sie von Leukozyten abgegeben werden. Diese eigenartigen Wanderzellen haben offenbar die Aufgabe, gleich Aufsichtsbeamten im ganzen Organismus herumzueilen, um überall schädliche Stoffe zu beseitigen, kostbare Baumaterialien vor weiterem Abbau zu schützen etc., schließlich senden sie auch Fermente aus sich heraus, um den Kampf gegen Fremdartiges besonders wirksam durchführen zu können.

Die Anwendung der optischen Methode, die vor allem zu qualitativen Studien geeignet ist, ist bereits mehrfach ausführlich beschrieben worden. Neues habe ich nicht hinzuzufügen. Dagegen habe ich durch vielfachen Meinungsaustausch mit zahlreichen Kollegen, die das Dialysierverfahren in meinem Institut kennen gelernt haben, bei diesem noch einiges nachzutragen. Vor allem hat sich gezeigt, daß das empfohlene Dialysiermaterial von der Firma Schleicher und Schüll nicht in gleichartiger Ausführung hergestellt wird. Da mir ein anderes, ebenso billiges und bequem zu beschaffendes Material zurzeit nicht bekannt ist, wird vorläufig nichts anderes übrig bleiben, als die Schläuche in folgender Weise zu prüfen.

Die Dialysierhülsen werden zunächst in Wasser gelegt. Sie weichen dabei auf. Nun werden sie gründlich ausgespült und das Wasser auslaufen gelassen. Man hat nun mit den Hülsen zwei Versuchsreihen durchzuführen. Einmal prüft man mit Serum, ob die Hülsen dicht für Eiweiß sind. Die Außenflüssigkeit wird nach 16stündigem Verweilen der Hülsen plus der Eiweißlösung im Brutschrank mittels Alkali und einer verdünnten Kupfersulfatlösung auf Biuretreaktion geprüft. Sie muß natürlich negativ ausfallen, sollen die Hülsen brauchbar sein. Nun werden die Hülsen sorgfältig gereinigt und dann mit 5 ccm einer 0,1%igen Seidenpeptonlösung beschickt. An Stelle des Seidenpeptons kann man auch Wittepepton verwenden, doch muß man dann für jedes Präparat in einem Vorversuch feststellen, eine wie starke Lösung davon notwendig ist, damit man bei der Dialyse in der Außenflüssigkeit eine positive Biuret- resp. Triketohydrindenhydratreaktion (Triketohydrindenhydrat = Ninhydrin, Farbwerke vorm. Meister Lucius und Brüning, Höchst) erhält. Das Wittepepton stellt nämlich ein recht heterogenes und ungleiches Gemisch von Peptonen aller Art dar.

Die Hülsen müssen alle in engen Grenzen gleich durchlässig für Peptone sein. Hier stößt man, wie mir die Untersuchung großer Mengen von Dialysierhülsen ergeben hat, relativ oft auf Hülsen, die zu dicht sind. Es stehen zwei Wege zur vergleichenden Prüfung offen. Man nimmt nach 16–24stündiger Dialyse von den Dialysaten je 10 ccm, gibt dazu 5 ccm 33%iger Natronlauge, schüttelt durch und läßt jetzt aus einer Bürette

eine sehr verdünnte, eben noch schwach blau gefärbte Kupfersulfatlösung zufließen. Man stellt fest, wieviele Kubikzentimeter davon notwendig sind, um die zunächst auftretende Violettfärbung durch Blau zu verdecken. Diese Methode liefert meist keine so schönen Resultate wie die folgende. Man gibt zu je 10 ccm des Dialysates 0,2 ccm einer 1% igen wäßrigen Lösung von Ninhydrin und kocht genau eine Minute. Es tritt Violettblaufärbung ein.

Alle jene Schläuche, deren Dialysate zu schwach reagieren oder viel zu stark, werden ausgeschaltet. Hat man die Schläuche einmal so geprüft, dann verfügt man über ein Material, das zu vielen Versuchen immer wieder verwendbar ist. Man muß nur jedesmal die Schläuche gut reinigen und ferner auskochen. Am besten bewahrt man sie in sterilisiertem Wasser auf, dem man etwas Chloroform und Toluol zusetzt. Von Zeit zu Zeit wiederholt man die Prüfung auf Dichtigkeit für Eiweiß und Durchlässigkeit für Pepton.

Zur Probe selbst verwendet man gekochte Plazenta. Sie muß so oft mit je der 10fachen Menge Wasser ausgekocht werden, bis das Kochwasser mit Triketohydrindenhydrat keine Färbung mehr gibt. Das Kochwasser, das die Reaktion noch gibt, wird jedesmal abgossen und nach wiederholtem Abwaschen der Plazentastücke mit Wasser durch neues ersetzt. Es genügt nicht, Plazenta für sich und Serum für sich der Dialyse zu unterwerfen und zu prüfen, ob die Dialysate eine Reaktion geben. Das Triketohydrindenhydrat gibt nur bei Anwesenheit einer bestimmten, allerdings sehr geringen Menge von Stoffen, die in α -Stellung zur Carboxylgruppe eine Aminogruppe besitzen, Blaufärbung. Diese Menge sei mit x bezeichnet. Nun kann die Plazenta allein und das Serum für sich, an das Dialysat weniger als x der betreffenden Substanzen abgeben. Bringt man jedoch beide Substanzen gemeinsam zur Dialyse, dann könnte die Summe der reagierenden Verbindungen im Dialysat die Menge x erreichen oder gar übersteigen. Aus diesem Grunde ist es so wichtig, mit Geweben zu arbeiten, die sicher frei von nicht kolloiden, mit Ninhydrin reagierenden Stoffen sind. Das gekochte Plazentagewebe wird in sterilisiertem Wasser, dem man Toluol und Chloroform zugibt, aufbewahrt.

Von diesem Plazentagewebe gibt man etwa 1 g in kleinen Stückchen in eine Dialysierhülle, fügt 1,5 ccm absolut hämoglobinfreies Serum zu, spült nunmehr die Hülle, die man am freien Ende mit zwei Fingern zuhält, gründlich mit Wasser ab und stellt sie jetzt in das mit 20 ccm destillierten Wassers beschickte Kölbchen. Die Außenflüssigkeit muß höher stehen, als der Inhalt des Schlauches reicht. Nach Ueberschichtung von Schlauchinhalt und Außenflüssigkeit mit Toluol stellt man die Probe etwa 16 Stunden lang in den Brutraum. Gleichzeitig hat man in genau der gleichen Weise eine Probe mit 1,5 ccm Serum allein zur Kontrolle angesetzt, oder man erhitzt das Serum 5–10 Minuten lang auf 60°, d. h. man inaktiviert es und setzt es mit etwa 1 g des Plazentagewebes an.

Nach etwa 16stündigen Verweilen im Brutschrank wird der Versuch abgebrochen. Man entnimmt mit einer Pipette 10 ccm des Dialysates, wobei man vermeidet, daß Toluol mit übergeführt wird. Diese Menge des Dialysates wird in ein absolut reines und trockenes Reagenzglas gegeben. Nun entnimmt man mit einer reinen, trockenen Pipette der eine 1% ige wäßrige Lösung von Triketohydrindenhydrat enthaltenden Vorratsflasche 0,2 ccm dieses Reagens und fügt es den 10 ccm des Dialysates bei. Jetzt wird ein Siedestab zugegeben und erhitzt. Sobald Blasen aufsteigen beginnen, merkt man sich die Zeit und kocht genau eine Minute. Man läßt dann abkühlen. Nach etwa einer halben Stunde ist die Entscheidung gefallen, denn jetzt ist entweder die Lösung violett- bis dunkelblau gefärbt oder sie ist farblos resp. leicht gelb gefärbt. Täuschungen sind kaum möglich. Es kann vorkommen, daß die Lösung nach dem Kochen nicht ganz klar ist. Die trübe Lösung kann dann zuweilen bei ungünstiger Beleuchtung einen violetten Schimmer zeigen. Betrachtet man die Lösung jedoch im durchfallenden Licht genauer, dann wird man leicht feststellen können, daß nur eine Täuschung vorlag. Als positiv werden nur jene Fälle gewertet, bei denen die violette bis blaue Färbung im durchfallenden Licht wahrnehmbar ist.

Es sind folgende Resultate möglich. Der Uebersichtlichkeit wegen sei der Versuch mit Serum + Plazenta mit A bezeichnet und der Kontrollversuch mit B. A ist positiv und B negativ, oder das Dialysat von A ist sehr stark violett gefärbt, B dagegen zeigt nur eine ganz schwache Färbung. In beiden Fällen wäre der Ausfall der Reaktion als positiv zu bezeichnen. Sind dagegen beide Proben negativ oder gleich stark positiv, dann wäre die Reaktion als negativ ausgefallen aufzufassen.

Daß man unter genau den gleichen Kautelen andere Organe verwenden kann, um auf Fermente zu fahnden, ist schon mehrfach betont worden. Es gibt viele Erkrankungen, die einen Versuch lohnen. Wir denken speziell an verschiedene sogenannte Nephritiden, an die Basedowsche Krankheit, an Epilepsie, an Erscheinungen verschiedener Art zur Zeit der

Pubertät, an die Bence Jones'sche Albuminurie, an die Prüfung vorliegender Gefahr eines anaphylaktischen Shocks (stets findet man nach erfolgter Sensibilisierung Fermente im Blutserum), ferner würden alle Neubildungen eingehend zu prüfen sein. Es wird sich von Fall zu Fall darum handeln, das richtige Substrat zu finden, mittels dessen man die Fermente nachweisen kann.

Zur Feststellung der Schwangerschaft wurde bei den ausschlaggebenden Versuchen stets Plazenta derjenigen Art verwendet, von der das zu untersuchende Blutserum herkam. Wir hatten nun Gelegenheit, Stuten auf ihre Trächtigkeit zu prüfen. Da uns keine Stutenplazenta zur Verfügung stand, ließen wir das Serum von Stuten auf Plazenta von Menschen und von Kühen einwirken. Die Resultate waren unsicher. Die Kuhplazenta wurde in einigen Fällen nicht abgebaut, häufiger wurden positive Resultate mit Menschenplazenta erhalten. Dieses Resultat, daß das Serum von Schwangeren auch fremde Plazenten angreift und abbaut, steht im Einklang mit Beobachtungen, die wir früher schon mit Serum von schwangeren Frauen gemacht hatten. Wiederholt erhielten wir positive Resultate, wenn wir das Serum von schwangeren Frauen auf Kuhplazenta einwirken ließen. Der Umstand, daß die Resultate nicht durchwegs gleichartig waren, läßt die Vermutung zu, daß derjenige Stoff, der den verschiedenartigen Plazenten gemeinsam ist oder sich doch in ähnlicher Art wiederholt, in den zugesetzten Plazentastückchen nicht gleichmäßig enthalten war. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, welcher Anteil der Plazenta den biologisch gleichen oder doch ähnlichen Bau besitzt.

Außer verschiedenartigen Plazenten haben wir auch verschiedene Proteine, wie Eiereiweiß, Kasein, Edestin etc. geprüft. Es ließ sich in keinem Falle ein Abbau nachweisen. Auffallenderweise griff Serum von zwei Eklampthischen koagulierte Leber sehr stark an. Es würde diese Beobachtung nach unseren Vorstellungen darauf hinweisen, daß die Leber in den beobachteten zwei Fällen ihre Funktion nicht so erfüllte, daß ihre Zellen nichts Blutfremdes an das Blut entließen. Offenbar waren Stoffe von seiten der Leberzellen an das Blut weitergegeben worden, die nicht genügend abgebaut waren. Es wäre sehr erwünscht, wenn diese Beobachtungen von seiten der Kliniker weiter geführt würden. Das Serum normaler Schwangerer scheint die Eiweißstoffe anderer Organe als die der Plazenta nicht anzugreifen, doch sind unsere Beobachtungen an Umfang noch zu gering, um sichere Schlüsse zuzulassen. Es wird jedenfalls von großem Interesse sein, die Forschung nach dieser Seite zu erweitern. Die Prüfung der gestellten Frage bietet deshalb Schwierigkeiten, weil es nicht ganz leicht ist, für die einzelnen Versuche ganz frische Organe zu erhalten. Sind sie schon beträchtlich in Autolyse übergegangen, dann erhält man beim Auskochen solcher Gewebe immer wieder Extrakte, die z. B. mit Triketohydrindenhydrat reagieren. Ist schließlich das Organ von derartigen Substanzen befreit, dann ist auch der Gehalt an Eiweiß oft so geringfügig, daß man keine guten Resultate mehr erhält. Am besten überzeugt man sich durch eine Stickstoffbestimmung von dem Eiweißgehalt des zur Untersuchung vorbereiteten Organes.

Es wird noch vieler Versuche und Erfahrungen bedürfen, um ein Urteil über die praktische Bedeutung der Reaktion zu gewinnen. Es ist ausschließlich Sache der Kliniker und Aerzte, hier eine Entscheidung herbeizuführen. Da die Methode nur die Anwesenheit einer Plazenta beweist, ja sogar nach erfolgter Geburt noch etwa 14 Tage lang zu positiven Resultaten führt, vermag sie nichts über das Vorhandensein einer lebenden Frucht und einer Frucht überhaupt auszusagen. Ja man könnte den Untersucher sogar dadurch täuschen, daß man z. B. einem männlichen Individuum Plazentabestandteile in die Blutbahn einbringt! Es würde in diesem Fall der Nachweis von Fermenten gelingen, die Plazentaeiweiß zerlegen, d. h. es würde der Fall als Schwangerschaft angesprochen! Darüber muß vollständige Klarheit herrschen, daß die Methode nur in Uebereinstimmung mit dem klinischen Befund verwertet werden kann. Ist die Reaktion positiv und vorher eine Blutung erfolgt, dann wird man z. B. an Abort denken.

Es muß ferner betont werden, daß zwar schon sehr viele Fälle (von allen Untersuchern zusammen etwa 300 Fälle) untersucht worden sind, doch bedeutet das immerhin noch wenig, wenn man an alle Komplikationen denkt, die eine Schwangerschaft begleiten können, und ferner in Betracht zieht, daß vielleicht auch andere pathologische Prozesse zu einer Produktion von Fermenten führen können, die eventuell auch Plazentamaterial abbauen. Ehe nicht eine sehr große Fülle von verschiedenartigsten Fällen untersucht ist, bleibt die Frage offen, ob die Reaktion ganz spezifisch, für die Schwangerschaft allein charakteristisch ist. Die biologische Bedeutung des gemachten Befundes würde auch dann unangetastet bleiben, wenn es sich herausstellen würde, daß in speziellen Fällen auch analoge Fermente anwesend sind, wenn keine Schwangerschaft vorliegt. Bis jetzt ist es nicht geglückt, solche Ausnahmen zu finden. Es dürften bald Mitteilungen erscheinen, die das erwähnte Problem behandeln.

Es wäre auch nicht auffallend, wenn während der Schwangerschaft die Reaktion einmal ausbliebe. Sie wird meistens gegen Ende der Schwangerschaft sehr schwach und steigt im Puerperium wieder an. Es war überraschend, daß bis jetzt die Reaktion bei Schwangerschaft nie versagte, trotzdem die verschiedensten Monate geprüft wurden. Da, wie unsere sonstigen Erfahrungen gelehrt haben, die Fermente nach relativ kurzer Zeit wieder aus der Blutbahn verschwinden, so muß man an eine fast kontinuierliche Zufuhr von blut-fremden Stoffen an das Blut denken. Ob sich eine solche mit der Verschleppung von Chorionzottenepithelien allein erklären läßt, erscheint mir fraglich. Weshalb sollten fortwährend ganze Zellen abgestoßen werden? Es scheint sich doch hier mehr um einen zufälligen, von besonderen lokalen Umständen abhängigen Prozeß zu handeln. Es sind selbstverständlich nicht Zellen nötig, um der Fermentbildung zu rufen. Es genügen unvollständig abgebaute Zelltrümmer. Die weitere Forschung muß zeigen, was für Prozesse ausschlaggebend sind.

Es wäre verlockend, die Frage zu diskutieren, ob nicht vielleicht die in die Blutbahn übergeführten Stoffe oder die aus ihnen hervorgehenden Abbaustufen in Beziehung zur Entwicklung der Milchdrüsen stehen. Manche andere während der Schwangerschaft auftretenden Erscheinungen sind vielleicht auch auf diese eigenartigen, in der Blutbahn kreisenden Stoffe zu beziehen. Eine Antwort auf diese Fragestellung läßt sich vielleicht geben, wenn man die Dialysate, die man bei der Einwirkung von Serum auf die Plazenta erhält, zu Tierversuchen verwendet. Es wäre gewiß von Interesse, das Dialysat bei normaler und pathologischer Schwangerschaft vergleichend zu prüfen. In zwei Eklampsiefällen hatte die Injektion des eingeeingten Dialysates bei Mäusen schwere Symptome erzeugt. Die Tiere bekamen Krämpfe und gingen bald ein. Es ist natürlich noch unentschieden, ob die giftig wirkenden Stoffe schon im Serum in dialysabler Form vorgebildet waren oder erst beim Abbau der Plazenta einer Eklampsie entstanden. Doch ließe sich diese Frage bei genügendem Material wohl klar entscheiden.

Ich stehe persönlich auf dem Standpunkt, daß die Untersuchung klinischer Fälle durchaus dem Kliniker und Arzt zu überlassen ist. Der Physiologe kennt den einzelnen Fall nicht. Er kann z. B. mehrere Eklampsiefälle untersuchen und die Untersuchung wegen mangelnder Uebereinstimmung der Resultate abbrechen, während vielleicht der Kliniker bei den Fällen, die ein einheitliches Resultat ergaben, Erscheinungen bestimmter Art feststellt, die den übrigen Fällen fehlen. Ich hoffe aus diesem Grunde, daß die angegebenen Methoden auf der Klinik und vom Arzte auf ihre Anwendbarkeit geprüft werden.

Schließlich möchte ich noch hervorheben, wie wertvoll es wäre, wenn durch die Bestimmung des Drehungsvermögens des unverdünnten Serums bei verschiedenen Zuständen ein größeres Material gesammelt würde. Das Serum ist dann immer noch zu allen möglichen Reaktionen (Wassermann etc.) verwertbar. Beim Diabetes könnte man z. B. das Drehungsvermögen des Serums bei verschiedenartiger Diät verfolgen. Gewiß würden immer wiederkehrende gleichsinnige Beobachtungen der Forschung neue Wege weisen. Es ist gewiß nicht

ohne Interesse, daß ich in Gemeinschaft mit meinem Assistenten, Herrn Artur Weil, zeigen konnte, daß das Serum des Nabelblutes oft nicht das gleiche Drehungsvermögen wie das Serum des Blutes der Mutter aufwies; ja das Fötalblutserum von Rindern zeigte nur etwa die Hälfte des Drehungsvermögens des Serums der Mutter. Es bestehen somit auch biologisch keine direkten Beziehungen zwischen Mutter- und Fötalblut.

Endlich kann man durch Feststellung des Drehungsvermögens des Dialysates — man wird dann allerdings etwas mehr Serum anwenden und das Dialysat konzentrieren müssen — auch das Dialysierverfahren zu einer qualitativen und auch quantitativen Probe gestalten. Nicht unerwähnt sei, daß speziell die Ninhydrinreaktion auch Vergleiche in quantitativer Beziehung gestattet, indem es leicht gelingt, Unterschiede in der Farbenintensität festzustellen. In der Deutung der Befunde muß man allerdings insofern vorsichtig sein, als das Ninhydrin ein Reagens auf Verbindungen ist, die in α -Stellung zum Carboxyl eine Aminogruppe tragen. Diesen Umstand muß man auch berücksichtigen, wenn man den Ausfall der Biuretreaction mit der Farbenintensität der Ninhydrinreaktion vergleicht. Die erstere kann sehr stark ausfallen und die letztere nur ganz schwach sein. Es weist dann das darauf hin, daß kompliziert gebaute Peptone in größerer Menge vorhanden sind. Diese haben in ihren Molekülen nur wenige freie Amino- und Carboxylgruppen. Umgekehrt kann auch die Ninhydrinreaktion bei fast negativer Biureprobe sehr intensiv ausfallen. Es beweist dieses Ergebnis, daß der Abbau schon weit fortgeschritten ist. Je weiter die Spaltung der Proteine geht, um so mehr Amino- und Carboxylgruppen werden freigelegt, und um so mehr verschwinden Verbindungen, die die Biuretreaction geben. Man darf somit die erwähnten Farbreaktionen nicht ohne weiteres gegenseitig vergleichen, sondern muß die eben geschilderten Momente berücksichtigen.

Zusammenfassung. Es ist gelungen, Serum von schwangeren und nicht schwangeren Menschen und Tieren durch die Prüfung ihres Verhaltens gegenüber Plazenta-eiweiß (Dialysatverfahren) resp. Plazenta-pepton (optische Methode) zu unterscheiden. Das Serum Schwangerer enthält Fermente, die die genannten Plazentabestandteile abzubauen vermögen. Einige Beobachtungen deuten darauf hin, daß die Plazenten verschiedener Tierarten biologisch identische oder doch nah verwandte Anteile besitzen. Die geschilderten Methoden sind für viele andere Probleme auf dem Gebiete der Pathologie anwendbar.

Literatur: Emil Abderhalden, Schutzfermente des tierischen Organismus. Ein Beitrag zur Kenntnis der Abwehrmaßregeln des tierischen Organismus gegen körperl., blut- und zellfremde Stoffe. Berlin 1912. Vgl. hierzu die experimentellen Arbeiten von Emil Abderhalden (zum Teil gemeinsam mit Kiutsi und Weil) in der Zeitschrift für physiologische Chemie 1912, Bd. 77, S. 249; Bd. 81, S. 90. Münchener medizinische Wochenschrift 1912, Nr. 24, 36 und 40. Berliner tierärztliche Wochenschrift 1912, Nr. 25, 36 und 42. — Eine genaue Beschreibung der Technik findet sich im Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden 1911, Bd. 5, S. 575, und 1912, Bd. 6, S. 223. — Vgl. ferner die folgenden Arbeiten, in denen Resultate mit dem Dialysierverfahren mitgeteilt sind: Erich Frank und Fritz Heilmann, Berliner klinische Wochenschrift 1912, Nr. 36. — R. Franz, Münchener medizinische Wochenschrift 1912, Nr. 31. — Derselbe, Wiener klinische Wochenschrift 1912, Nr. 39, S. 25.