Aus dem staatlichen serotherapeutischen Institut (Vorstand:
Hofrat Prof. Paltauf) und der II. gynäkologischen Klinik
[(Vorstand: Prof. Dr. E. Wertheim).

Biologische Studien über mütterliches und Nabelschnurblut.

Von

Dr. Erwin von Graff, und Dr. Januarius von Zubrzycki,

Assistent der Klinik

Internarzt der Klinik.

Die in Gemeinschaft mit R. Kraus (1) ausgeführten Untersuchungen mit der Carcinomzellreaktion von Freund und Kaminer (2) hatten unter anderen ergeben, dass die Blutsera von Frauen am Ende der Schwangerschaft, wenn auch nicht in allen Fällen, vor allem aber die Nabelschnursera ausnahmslos Carcinomzellen nicht auflösen, sich also in diesem Punkt ähnlich verhalten wie Carcinomsera.

Ein ähnlicher Parallelismus zwischen Gravidität und Carcinom wurde ja auch in den vergleichenden Stoffwechseluntersuchungen von Salomon und Saxl (3), Falk und Hesky (4), sowie Falk, Salomon und Saxl (5) zum Ausdruck gebracht, und hat auch schon zur Feststellung neuer, diagnostisch vielleicht verwertbarer Analogien zwischen dem Serum gravider Frauen und Carcinomkranker geführt.¹⁾

Dabei ergab sich vielfach die Gelegenheit und Notwendigkeit, die biologischen Eigenschaften des Nabelschnurblutes und des Blutes schwangerer Frauen vergleichend zu untersuchen. Das Ergebnis der in dieser Richtung angestellten Versuche soll in der vorliegenden Arbeit mitgeteilt werden.

1. Heterolyse (aktives Serum).

Dass das Blutserum die Fähigkeit hat, eine Reihe artfremder Erythrocyten aufzulösen, und dass andererseits die roten Blut-

1) Diskussionsbemerkung in der K. K. Wiener Gesellsch. der Aerzte zum Vortrag Neumann und Herrmann. Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 13.

körperchen je nach ihrer Herkunft gegen die Heterolyse verschieden resistent sind, ist eine seit langem bekannte, durch eine Reihe von Arbeiten [Rissling (6), Buchner (7), Hahn und Trommsdorf (8), Neisser und Döring (9) u. a.] wiederholt festgestellte Tatsache.

Der Unterschied in der heterolytischen Wirksamkeit des Nabelschnurblutserums und des Blutserums gravidier Frauen beziehungsweise normaler Menschen ist namentlich von Halban und Landsteiner (10), Schenk (11) und Aschenheim (12) untersucht worden.

Es wurde zunächst eine Reihe von Tierblutkörperchen auf ihre Resistenz gegen verschiedene Blutsera geprüft, um zu ermitteln, welche zur vergleichenden Untersuchung von mütterlichen und Placentarserum geeignet wären.

Die Blutkörperchen wurden so frisch als möglich 3 mal mit isotonischer Kochsalzlösung gewaschen in 5 proc. Aufschwemmung dem Serum zugesetzt. Die Ablesung erfolgte nach 1 stündigem Verweilen bei 37° und 10—20 stündigem Stehen bei Zimmertemperatur.

Die grösste Resistenz gegenüber den verschiedenen Seris zeigten die Rattenblutkörperchen, die nur von dem heterolytisch wirksamsten Rinderserum, dem Meerschweinchen- und Menschenserum bei Zusatz von 0,5 Serum nach einer Stunde eine Spur Lösung zeigten, dann folgen Ziegen-, Hammel-, Menschen-, Meerschweinchen-, Pferde- und Kaninchenerythrocyten. Eine besondere Stellung nehmen die Hühnerblutkörperchen ein, insofern, als sie mit Ausnahme des Pferdeserums, von allen Seris partiell, aber von keinem, auch bei Zusatz von 0,5 Serum vollständig gelöst wurden.

Was den Grad der Heterolyse betrifft, löste am stärksten das Rinder- und Hammelserum. Weniger wirksam waren die Sera von normalen Menschen, Ziege, Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen, Placenta und Pferd. — Ein Parallelismus zwischen heterolytischer Wirkung und carcinolytischer Fähigkeit ergab sich dabei nicht.

Das heterolytisch aktive Menschenserum zerstört zwar auch Carcinomzellen, während das Nabelschnurblutserum weder Carcinomzellen löst, noch eine besondere hämolytische Wirkung entfaltet, dagegen verhalten sich Ziegen- und Ratten-, bzw. Kaninchen- und Meerschweinchen- und Menschenserum gerade umgekehrt, indem erstere, obwohl hämolytisch wirksamer, die Carcinomzellen unberührt lassen,

während Kaninchen- und Meerschweinchen- serum geeignete Carcinomzellen sehr energisch zerstören.

In den angeführten Versuchen erwies sich das Placentarserum durchwegs als heterolytisch weniger wirksam als das Serum normaler Menschen und schwangerer Frauen, wie dies schon Halban und Landsteiner, sowie Schenk für Kaninchenblut, Aschenheim für eine Reihe von Tierblutkörperchen gezeigt haben.

Als geeignete Blutkörperchen, um den Grad und die Konstanz des unterschiedlichen Verhaltens von mütterlichem und Placentarserum an einem grösseren Material zu untersuchen, erwiesen sich nach den obigen Versuchen die von Kaninchen, Ziegen, Meerschweinchen und Hühnern, die sowohl vom mütterlichen als auch vom Nabelblutserum, wenn auch von diesem in nur sehr geringem Masse gelöst wurden.

Tabelle 1.

Blutkörperchen 2 mal gewaschen in 5 proz. Aufschwemmung je 1 ccm; Serum aktiv aufgefüllt auf 1 ccm; Resultat nach 1 Std. bei 37° und 4—10 Std. in der Kälte.

Serum- verdünnungen		0,5	0,2	0,1	0,05	0,01	0,005
Hühnerblut	Mutter-S.	f. kompl.	partiell	Spur	Spur	0	0
	Nabelblut-S.	Spur	0	0	0	0	0
Kaninchen- blut	Mutter-S.	komplett	kompl.	partiell	Spur	0	0
	Nabelblut-S.	f. kompl.	partiell	0	0	0	0
Ziegenblut	Mutter-S.	komplett	kompl.	kompl.	partiell	0	0
	Nabelblut-S.	Spur-0	0	0	0	0	0
Meer- schweinchen- blut	Mutter-S.	komplett	kompl.	kompl.	partiell	Spur	0
	Nabelblut-S.	Spur-0	0	0	0	0	0

Im ganzen wurden 29 mütterliche und 26 Nabelblutsera untersucht, von denen je ein Beispiel in der vorstehenden Tabelle angeführt ist.

Das Ergebnis entsprach innerhalb ziemlich enger Grenzen dem angeführten Versuch, und lässt sich dahin zusammenfassen, dass die Heterolyse durch Nabelblutserum gegenüber den Blutkörperchen vom Huhn, Kaninchen, Ziege und Meerschweinchen viel geringer ist als die durch das Serum schwangerer Frauen.

2. Hämagglutination.

a) Heteroagglutinine.

Die Fähigkeit, Blutkörperchen aufzulösen, geht durch einstündiges Erwärmen der Sera auf 57° verloren. Während die auf

Tabelle 2.

Sera inaktiviert 1 Std. bei 57°, 1 Std. bei 37° + 10 Stunden in der Kälte
Kaninchenblutkörperchen.

Serum- verdünnungen	0,5	0,2	0,1	0,05	0,01	0,005
1 } 2 } 3 } gravid 4 } im 5 } XI.—X. 6 } Monat 7 } 8 }	Agglut.	Agglut.	geringe Agglut.	Spur Agglut.	0	0
1 } 2 } Nabelblut 3 } 4 }	0	0	0	0	0	0

Meerschweinchenblutkörperchen.

Serum- verdünnungen	0,5	0,2	0,1	0,05	0,01	0,005
1 } 2 } 3 } gravid 4 } im 5 } XI.—X. 6 } Monat 7 } 8 }	Agglut.	geringe Agglut.	0	0	0	0
1 } 2 } Nabelblut 3 } 4 }	0	0	0	0	0	0

Pferdeblutkörperchen

Serum- verdünnungen	0,5	0,2	0,1	0,05	0,01	0,005
1 } 2 } 3 } Nabelblut 4 } 5 }	0	0	0	0	0	0
1 } 2 } gravid 3 } im 4 } IX.—X. 5 } Monat	Agglut.	geringe Agglut.	Spur Agglut.	0	0	0

diese Weise inaktivierten Sera Ziegen- und Hühnerblutkörperchen gegenüber gänzlich indifferent sind, tritt in den mit Kaninchen-, Meerschweinchen- und Pferdeblutkörperchen beschickten Röhrchen deutliche Agglutination auf.

Kaninchen- und Meerschweinchenblutkörperchen werden anscheinend regelmässig vom mütterlichen Menschenserum agglutiniert, die Pferdeblutkörperchen nur von einzelnen Seris.

Im Gegensatz hierzu fehlt den Nabelschnurseris jede agglutinierende Wirkung, wie dies Halban und Landsteiner, sowie Schenk seinerzeit für Kaninchenblutkörperchen nachweisen konnten.

Die Tatsache, dass also die Nabelschnursera nicht nur im aktiven, sondern auch im inaktivierten Zustand in ihrer Wirksamkeit dem mütterlichen Serum nachstehen, spricht dafür, dass sie sowohl an thermolabiler als auch an thermostabiler Substanz ärmer sind als die Muttersera, eine Frage, auf die wir noch zurückkommen.

b) Isoagglutinine.

Bringt man Blutkörperchen in das eigene Serum, so tritt in keinem Fall Agglutination (Autoagglutination) auf. Ebenso wenig konnten wir in Uebereinstimmung mit den Angaben von Schenk eine Agglutination der Mutterblutkörperchen durch das eigene Nabelblut-(kindliche) Serum beobachten. Auch bei der Einwirkung des mütterlichen Serums auf die Blutkörperchen aus der eigenen Nabelschnur sahen wir in den von uns beobachteten 8 Fällen keine Agglutination im Gegensatz zu Halban (13) und Schenk. Schenk beobachtete diese Erscheinung bei 4 von 20 Mutterseris. Da 3 dieser Frauen Infektionskrankheiten überstanden hatten, glaubt er darin die Ursache dafür gefunden zu haben und nimmt an, dass unter normalen Verhältnissen eine Agglutination der Placentablutkörperchen durch das eigene Mutterserum nicht stattfindet, was unseren Befunden entsprechen würde.

Wesentlich anders liegen die Verhältnisse, wenn man mütterliches und Placentarserum auf die Blutkörperchen anderer Individuen einwirken lässt.

Sowohl bei der Kombination Mutterserum-Mutterblutkörperchen, Mutterserum - Placentablutkörperchen, als auch Placentaserum-Placentablutkörperchen, Placentarserum-Mutterblutkörperchen tritt in einer grossen Zahl von Fällen Hämagglutination (Homoio-Agglutination) auf.

Im grossen ganzen zeigt sich dabei, wie schon bei der Heteroagglutination analog den Befunden von Halban und Schenk eine stärkere Wirksamkeit des mütterlichen gegenüber dem Placentar-Serum.

10 Placentarsera mit Blutkörperchen von 10 verschiedenen Müttern = 100 Kombinationen ergaben Agglutination in 30 pCt., 10 Placentarsera mit Blutkörperchen aus 10 verschiedenen Nabelbluten ergaben Agglutination in 27 pCt. 20 Muttersera mit Blutkörperchen aus 10 verschiedenen Nabelschnüren = 200 Kombinationen agglutinierten in 51 pCt., 20 Muttersera mit Blutkörperchen von 10 Müttern ergaben 51 pCt. Agglutination.

Abgesehen von der geringeren Wirksamkeit der Placentarsera im allgemeinen, zeigten dieselben untereinander, ebenso wie die Muttersera, grosse Unterschiede. So agglutinierten 2 Placentarsera weder mütterliche noch Nabelschnurblutkörperchen, indes das wirksamste 6 von 10 verschiedenen Blutkörperchenarten agglutinierte, und auch unter den mütterlichen Seris schwankte die Wirkung von 0 pCt. (1 Serum) bis 100 pCt. (1 Serum) positiver Agglutinationsbefunde.

Aber nicht nur die Sera, sondern auch die Blutkörperchen weisen, worauf schon Halban aufmerksam gemacht hat, Unterschiede auf, indem ein Placenta- bzw. Mutterblut nur von 3 bzw. 2 unter 20 verschiedenen Seris, andere Blutkörperchen wieder von allen oder fast allen der zugesetzten Sera agglutiniert wurden.

3. Aktivierung der Kobragift-Pferdebluthämolyse.

Mittelst der von Calmette angegebenen Methode konnten Bauer und Lehndorff (14) zeigen, dass das inaktive Serum Schwangerer eine gegen Normalserum bedeutend gesteigerte Fähigkeit besitzt die Kobra-Pferdebluthämolyse zu aktivieren, während dieselbe dem kindlichen (Nabelschnur-) Blut vollständig fehlt. Heynemann (15) kam zu gleichen Resultaten mit Ausnahme eines Falles von Eklampsie, bei dem auch das Nabelschnurserum aktivierte.

Wir konnten uns in einer Reihe von Versuchen von der konstanten ganz auffallend gesteigerten Aktivierung der Kobrahämolyse durch mütterliches Serum überzeugen, ebenso vom gänzlichen Fehlen derselben im Nabelschnurserum. Die naheliegende Annahme, dieses Phänomen auf einen geänderten Lipoidgehalt des

Serums zurückzuführen, hat inzwischen durch die Untersuchungen von Neumann und Hermann (16) eine wesentliche Stütze erhalten.

Ausser Versuchen an menschlichem Serum haben wir Serum von trächtigen Meerschweinchen und Ratten auf seine Fähigkeit, die Kobra-Pferdebluthämolyse zu aktivieren, untersucht, und fanden, dass bei beiden Tierarten — zur Untersuchung kamen vier trächtige und drei normale Ratten, drei trächtige und zwei normale Meerschweinchen — in der Gravidität so wie beim Menschen eine gegenüber dem Serum der nichtträchtigen Tiere gesteigerte Aktivierung der Kobragift-Pferdebluthämolyse besteht.

4. Komplettierung der inaktivierten Sera.

Der Versuch, die inaktivierten mütterlichen Sera durch Zusatz von frischem Meerschweinsersum zu komplettieren, ergab, wie aus den folgenden Tabellen ersichtlich ist, folgende Resultate (Tab. 3, 4, 5):

Die Komplettierung gegenüber Ziegenblutkörperchen gelingt in allen Verdünnungen, in denen im aktiven Serum Lösung auftrat; doch wird dabei — wenigstens bei Zusatz von 0,1 Komplement quantitativ nicht derselbe Grad der Hämolyse erreicht. Noch weiter mit der Komplementmenge hinaufzugehen verbot sich wegen der dann auftretenden Heterolyse durch das Komplement als solches. Ganz dieselben Verhältnisse ergaben sich bei der Komplettierung gegen Hühnerblutkörperchen.

Auch Kaninchenblutkörperchen gegenüber gelang es mit Ausnahme von Serum 25 nicht, die Lösungsfähigkeit auf die Höhe des aktiven Serums zu bringen. — Bemerkenswert ist, dass neben

Tabelle 3.

Sera inaktiviert 1 Stunde bei $57^{\circ} + 0,1$ Meerschweinsersum. — Bindung 1 Stunde bei 37° . Ziegenblutkörperchen. Resultat nach 1 Stunde bei 37° und 4 Stunden in der Kälte.

Serum	0,2	0,2	0,1	0,1	0,05	0,05
Komplement	0,1	Kontrolle	0,1	Kontrolle	0,1	Kontrolle
23	partiell	0	partiell	0	partiell	0
24	f. kompl.	0	partiell	0	partiell	0
25	f. kompl.	0	partiell	0	partiell	0
26	IX.—X. Spur	0	Spur	0	Spur	0
27	Monat f. kompl.	0	partiell	0	partiell	0
28	komplett	0	f. kompl.	0	partiell	0
29	komplett	0	f. kompl.	0	partiell	0

Tabelle 4.

Dieselbe Versuchsanordnung wie in Tabelle 3.
Kaninchenblutkörperchen.

Serum	0,2	0,2	0,1	0,1	0,05	0,05
Komplement	0,1	Kontrolle	0,1	Kontrolle	0,1	Kontrolle
23	Spur Lyse Agglutin.	Agglutin.	Spur Lyse Agglutin.	Agglutin.	Spur { Lyse Aggl.	Agglutin.
24	Spur Lyse Agglutin.	Agglutin.	Spur Lyse Agglutin.	Agglutin.	Spur { Lyse Aggl.	0
25	f. kompl.	Agglutin.	partiell	Agglutin.	Spur { Lyse Aggl.	Spur Aggl.
26	partuell IX.—X. Agglutin.	Agglutin.	0 Agglutin.	Agglutin.	0 Agglutin.	Agglutin.
27	Spur Lyse Agglutin.	Agglutin.	0 Agglutin.	Agglutin.	Agglutin.	Agglutin.
28	Spur Lyse Agglutin.	Agglutin.	Spur Lyse Agglutin.	Agglutin.	0	0
29	Spur Lyse Agglutin.	Agglutin.	Spur Lyse Agglutin.	Agglutin.	0	0

Tabelle 5.

Dieselbe Versuchsanordnung wie in Tabelle 3.
Meerschweinchenblutkörperchen.

Serum	0,5	0,5	0,2	0,2	0,1	0,1
Komplement	0,15	Kontrolle	0,1	Kontrolle	0,1	Kontrolle
17	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0
19	Spur	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0
22	Spur	0	Spur	0	0	0

der teilweisen Lyse deutliche Hämagglutination zu beobachten war, wie in den nichtaktivierten Kontrollen, mit Ausnahme des schon genannten Serum 25, wo neben der in den höheren Serumkonzentrationen stärkeren Lyse die Hämagglutination fehlte. Das Verhalten dieses einen Serums scheint darauf hinzudeuten, dass in den übrigen Seris die zugefügte Komplementmenge nicht genügte, die ganze vorhandene Menge Amboceptor zu komplettieren, so dass neben dem komplettierten die teilweise Lyse erzeugenden Teil des Serums noch genügend inaktives, nicht komplettiertes Serum übrig blieb, um das Phänomen der Agglutination hervorzurufen.

Im Gegensatz zu den genannten drei Blutarten war es trotz Zusatzes von 0,15 Komplement nicht möglich, eine Auflösung der

Meerschweinchenerythrocyten zu erreichen. — Der Versuch, das homologe Komplement durch Anwendung von Kaninchenserum zu umgehen, führte zu keinem Ziel.

Zur Erklärung dieser Erscheinung musste angenommen werden, dass das zugesetzte Meerschweinchenserum Schutzstoffe gegen die Auflösung der eigenen Blutkörperchen enthielte, eine Annahme, die sich durch den vorstehenden Versuch auch als richtig erweisen liess. (Tab. 6.)

Tabelle 6.

Aktives mütterliches Serum + Meerschweinchenerythrocyten + inaktiviertes Meerschweinchenserum. Resultat nach 1 Std. bei 37° und 20 Std. Kälte.

Inaktiviertes Meer-schweinchen-serum	Serum-verdünnung	0,5	0,2	0,1	0,05	0,01	0,005
0,15	} gravida	kompl.	f. kompl.	partiell	0	0	0
Kontrolle							
0,2	} gravida	"	Spur	0	0	0	0
Kontrolle							
0,2	} gravida	"	f. kompl.	partiell	0	0	0
Kontrolle							
0,2	} gravida	"	kompl.	f. kompl.	Spur	Spur	0
Kontrolle							
0,2	} gravida	"	f. kompl.	Spur	0	0	0
Kontrolle							
	} 32	"	kompl.	kompl.	partiell	Spur	0

Während in den mit inaktiviertem Meerschweinchenserum beschickten Röhrchen die Lösung nur bis zu 0,1 Serumzusatz sichtbar war, trat in den Kontrollen ohne Meerschweinchenserum durchwegs noch bei 10 fach geringerer Serummenge deutlich Lösung ein.

Es ist damit bewiesen, dass die Unmöglichkeit, inaktivierte für Meerschweinchenblut heterolytische Sera durch Meerschweinchenkomplement zu aktivieren, auf dem Gehalt desselben an Anti-hämolysin für die eigenen Erythrocyten beruht.

Was nun die Nabelblutsera betrifft, so gelang es in keinem Fall, denselben nach dem Inaktivieren durch Komplementzusatz (Meerschweinchen), von einer „Spur Lösung“ in einigen Versuchen abgesehen, ihre ja allerdings schon im aktiven Zustand relativ sehr geringe lösende Wirkung wiederzugeben.

Nachdem sich bei den Agglutinationsversuchen, die mit inaktivierten Seris ausgeführt wurden, sowohl bei der Heteroagglutination, als auch bei der Isoagglutination die Nabelschnursera als weniger wirksam erwiesen hatten, müssen wir daraus, zusammen mit der Tatsache, dass dieselbe Komplementmenge, die zur

Aktivierung der mütterlichen Sera genügt, bei den Nabelschnurseris keinen Effekt hat, den Schluss ziehen, dass dieselben nicht nur an thermolabiler Substanz (Komplement), sondern auch an thermostabiler Substanz (Amboceptor) ärmer sind als die Muttersera, was schon durch die Untersuchungen von Halban und Landsteiner wahrscheinlich gemacht worden war, indem sie fanden, dass es gelingt, die Lyse von Kaninchenblutkörperchen im Nabelschnurserum durch Zusatz von inaktiviertem mütterlichen Serum beträchtlich zu steigern. Hierher gehört wohl auch die von Gewin (17) gefundene Tatsache, dass das foetale und Säuglingsblut noch keine normalen Hammelblutamboceptoren besitzt.

5. Komplementgehalt.

Nachdem durch die verschiedene Wirksamkeit von mütterlichem und Nabelschnurserum in den heterolytischen Versuchen Unterschiede im Komplementgehalt angenommen werden konnten, haben wir im folgenden mit Hilfe eines Kaninchen-Hammelblutamboceptors exaktere Bestimmungen über die vorhandene Komplementmenge vorgenommen.

Es stehen zu diesem Zweck zwei Wege zu Gebote, einmal die Verwendung verschiedener Amboceptorverdünnungen bei gleichbleibender Serum-(Komplement-)menge, und dann der Zusatz fallender Mengen Serum zu einer bestimmten Amboceptorverdünnung (Tab. 7 u. 8).

In beiden Versuchsreihen gelingt die Komplettierung bei gleicher Serummenge durch normales und Serum gravidier Frauen bis zu weit grösseren Verdünnungen des Amboceptors als bei Zusatz von Nabelschnurserum. Besonders deutlich kommt dies in der 2ten Versuchsreihe zum Ausdruck.

Bemerkenswert ist ferner, dass das Serum der graviden Frauen wirksamer zu sein scheint, als das Normalserum, indem in der 2ten Versuchsreihe (Tab. 8) die Serummenge 0,1 genügt, um denselben hämolytischen Effekt zu erzielen, wie die doppelte Menge Normalserum, was nach den Versuchen über die Aktivierung der Kobragift-Pferdebluthämolyse vielleicht mit dem vermehrten Lipoidgehalt in der Schwangerschaft zusammenhängt.

Auch die Auswertung der Sera auf eine bestimmte Amboceptorverdünnung führt zu dem Ergebnis, dass das Nabelschnurserum weniger Komplement enthält als das mütterliche. Ein Unterschied

Tabelle 7.

Hammelblut-Amboceptor (XXI) + Hammelblutkörperchen + aktives Serum

Art des Serums	Serum- menge	Amboceptorverdünnungen				
		1:800	1:900	1:1000	1:1200	1:1400
Normal-Serum	0,1	fk	fk			
Gravid im	0,1	k	k			
IX. und X. Monat	0,1					
	0,1					
	0,1				fk	fk
	0,1					
Nabelschnur- blut	0,1		fk		Sp	Sp
	0,1					
	0,1					
	0,1		p			
	0,1		fk		p	p
	0,1			p		
	0,1	p	p			
	0,1	Sp	Sp	Sp	Sp	Sp

Tabelle 8.

Hammelblut-Amboceptor (XIII) + Hammelblutkörperchen + aktives Serum.

Art des Serums	Serum- menge	Amboceptorverdünnungen				
		1:200	1:300	1:400	1:500	1:600
1. } Normal-	0,1	p	p	p	p	p
2. } serum	0,2	k	k	k	k	k
1. }	0,1	k	k	k		
2. }	0,1	k	k	fk		
3. }	0,1	k	k	fk		
4. }	0,1	k	fk	fk		
5. }	0,1	k	fk	fk		
6. }	0,1	k	k	k		
7. }	0,1	k				
8. }	0,1	k	k	k	k	k
9. }	0,1	k	k	k	fk	fk
10. }	0,1	k	k	k	k	k
1. }	0,1	p	p	p	p	p
2. }	0,1	p	p	Sp	Sp	0
3. }	0,1	p	p	Sp	Sp	0

zwischen letzterem und den zum Vergleich herangezogenen Carcinom-seris ergibt sich nicht (Tab. 9).

Gelegentlich eines Versuches mit älteren Seris erhielten wir ein sehr überraschendes Resultat, indem das Serum einer schwangeren Frau gar keine Hämolyse ergab, während es gelang, mit einem gleich alten Nabelschnurserum den Amboceptor genau in demselben Umfang zu komplettieren, wie bei der ersten Auswertung. Es war also anscheinend im Nabelschnurserum das Komplement — durch Erhitzen desselben konnten wir uns überzeugen, dass die

Tabelle 7.

Resultat nach 1 Stunde bei 37° und 4 Stunden in der Kälte.

Amboceptorverdünnungen						
1:1600	1:1800	1:2000	1:2400	1:2800	1:3000	1:3200
fk	fk	fk	fk	fk	fk	fk
Sp	Sp	Sp	0	0	0	0
	Sp	Sp	Sp	Sp	Sp	Sp
	p	p	p	p		
p	Sp	}	Sp	Sp	}	Sp
	p					
	Sp					
0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 8.

Resultat nach 1 Stunde bei 37° und 4 Stunden in der Kälte.

Amboceptorverdünnungen						
1:700	1:800	1:900	1:1000	1:1200	1:1400	1:1600
p k	p k	p k	p k	p k	p k	p k
fk	fk	fk	fk	fk	fk	fk
k	k	k	k	k	k	k
fk k	p k	p k	p k	Sp k	Sp fk	Sp fk
p 0 0	}	0	0	0	0	0
0						
0						

wirksame Substanz tatsächlich thermolabil war — in voller Wirksamkeit erhalten geblieben, während es im mütterlichen Serum im Lauf der Zeit geschwunden war. In einer Reihe durch diesen Befund angeregter Versuche konnten wir zunächst feststellen, dass erst nach Ablauf von 4—6 Wochen auch im Placentarserum durch den Kompletierungsversuch kein Komplement mehr nachweisbar ist, während dies im mütterlichen Serum viel früher der Fall ist.

Das Ergebnis des Vergleiches gleichaltriger mütterlicher und Nabelschnursera ist in der Tabelle 10 zusammengestellt.

Tabelle 9.

Komplementauswertung auf eine bestimmte Amboceptorverdünnung.
 Resultat nach 1 Stunde bei 37° und 12 Stunden in der Kälte.

Komplement- menge	0,4	0,35	0,30	0,25	0,20	0,15	0,10	0,05	0,01	0,005
Gravid im IX. u. X. Monat	k	k	k	k	k	k k p fk Sp Sp fk	fk fk Sp Sp p p Sp	Sp	0 0 Sp 0 0 Sp Sp 0	0 Sp
Carcin. Uteri	fk	fk	fk	fk	fk	fk	fk	fk	p	Sp Sp 0 Sp
1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.	p	p	p	p	p	p	p 0	0	0	0

Tabelle 10.

Hammelblut-Amboceptor 1:1000.

Serum	Alter d. Serums Tage	0,4	0,35	0,30	0,25	0,2	0,15	0,10	0,05	0,01	0,005
Gravida X. Monat	26	0	"	0	0	0	0	0 ¹⁾	0	0	0
Nabelschnurserum	24	partiell	partiell	partiell	Spur	Spur	Spur	Spur ¹⁾	0	0	0
Gravida X. Monat	12	Spur	Spur	Spur	"	"	0	0	0 ¹⁾	0	0
do.	12	"	"	"	"	"	Spur	0	0 ¹⁾	0	0
do.	12	"	"	"	"	"	0	0	0	0 ¹⁾	0
Nabelschnurserum	12	Spur	Spur	Spur	Spur ¹⁾	0	0	0	0	0	0
do.	12	partiell	partiell	"	Spur	Spur	Spur	Spur ¹⁾	0	0	0
Gravida X. Monat	7	"	"	partiell	"	"	Spur	Spur	0	0 ¹⁾	0
Nabelschnurblut	8	Spur	Spur	Spur	"	"	"	Spur ¹⁾	0	0	0
do.	7	"	"	"	"	"	"	Spur ¹⁾	0	0	0

¹⁾ Bezeichnet die Serummenge, die bei Auswertung der frischen Sera noch Lösung herbeiführte.

Die in der Tabelle mit ¹⁾ bezeichneten Rubriken deuten an, wie weit die Kompletterung bei der ersten Auswertung des Serums erfolgte.

Es zeigt sich bei den mütterlichen Seris schon nach Ablauf einer Woche — gelegentlich wahrscheinlich auch schon früher — ein Rückgang des Komplementgehaltes, der schon nach 12 Tagen gleich Null sein kann. Nach 20 Tagen dürften sich nach unseren heutigen Erfahrungen kaum je Komplemente durch den hämolytischen Versuch nachweisen lassen. Die Nabelschnursera dagegen weisen selbst noch in der 4. Woche genau denselben Komplementgehalt auf, wie bei der ersten Auswertung. Um volle Sicherheit über das Wesen der im Nabelschnurserum enthaltenen Stoffe zu erhalten, wurden Kontrollen mit erhitztem Serum aufgestellt, in denen die Hammelblutkörperchen durchwegs ungelöst blieben. Warum im Nabelschnurserum das Komplement solange erhalten bleibt, wissen wir nicht. Nach Untersuchungen von Scherenziss (18) ist das fötale Blut reicher an unlöslichen Salzen und Natrium, dagegen ärmer an Kalium wie das mütterliche. Die Summe des an Chlor nicht gebundenen Kalium und Natrium ist geringer als im Blut Erwachsener. Zangemeister und Meissl (19) fanden im Nabelschnurserum geringeren Eiweissgehalt, dementsprechend auch weniger Gesamtstickstoff. Ob das Erhaltenbleiben des Komplementes im Nabelschnurserum mit diesen auf chemischem Weg festgestellten Unterschieden zusammenhängt, ist sehr fraglich, und wir müssen uns vorläufig mit der Mitteilung dieser interessanten Tatsache begnügen, ohne für dieselbe eine Erklärung geben zu können.

6. Resistenz der Blutkörperchen gegen Kobragift.

Die bisher gefundenen Unterschiede im biologischen Verhalten von mütterlichem und Plazentaserum liessen erwarten, dass auch die Blutkörperchen solche aufweisen würden. — Nachdem Kraus, Ranzi und Ehrlich (20) bei Carcinomkranken und Tumormäusen eine erhöhte Resistenz der Erythrocyten gegen die Hämolyse durch Kobragift gefunden hatten, wählten auch wir zur Resistenzprüfung diese Methotik. Vorbedingung für die Verlässlichkeit der Resultate ist das Arbeiten mit möglichst frischem Material, was schon von Kraus und seinen Mitarbeitern besonders hervorgehoben wurde, da die Blutkörperchen nach sechs bis zehn Stunden, manches Mal auch schon früher Aenderungen in ihrer Resistenz zeigen.

Die Kobragiftlösung 1 : 5000 wurde jedesmal frisch aus einer Stammlösung hergestellt, und der 10 proc. Blutkörperchensuspension tropfenweise zugesetzt.

Die Röhrcben wurden durch drei, oder wie es sich als praktischer erwies für eine Stunde in den Brutschrank, gebracht und dann noch zwei Stunden bei Zimmertemperatur beobachtet. (Tab. 11 u. 12.)

Aus den angeführten Versuchen ergibt sich eine beträchtlich höhere Resistenz der Placentablutkörperchen gegen Kobragift im Vergleich mit den Mutterblutkörperchen. Die Untersuchung von 15 schwangeren Frauen und 21 Placentabluten führte stets zum selben Resultat.

Tabelle 11.

Blutkörperchen in 10 proz. Suspension je 3 Tropfen Kobralösung 1:5000 1 bis 6 Tropfen; Auffüllen auf gleiches Volumen (1 ccm) mit Kochsalzlösung.

Blutart	Kobra- lösung Tropfen	bei 37°			
		nach 15 Min.	nach 35 Min.	nach 1 Std.	nach 3 Std.
Frau am Ende der Schwangerschaft	1	0	0	0	Spur
	2		0	Spur	fast komplett
	3		begin- nende Lösung	do.	komplett
	4			fast komplett	
	5			do.	
	6			komplett	
Nabelschnurblut	1	0	0	0	0
	2			Spur	partiell
	3			komplett	
	4				
	5				
	6				
Nabelschnurblut	1	0	0	0	0
	2			Spur	f. kompl.
	3			komplett	
	4				
	5				
	6				
Nabelschnurblut	1	0	0	0	0
	2			Spur	fast komplett
	3			partiell	do.
	4			komplett	
	5				
	6				
Nabelschnurblut	1	0	0	0	0
	2			Spur	fast komplett
	3			partiell	komplett
	4				
	5				
	6				

Kontrollen nach 3 Stunden ungelöst.

Tabelle 12.

Blutkörperchen in 10 proz. Suspension je 3 Tropfen, Kobralösung 1:5000 1 bis 10 Tropfen.

Blutart	Kobralösung Tropfen	bei 38°			bei Zimmertemperatur	
		nach 15 Min.	nach 35 Min.	nach 1 Stunde	nach 8 Stunden	nach 3 Stunden
Frau am Ende der Schwangerschaft	1				0	0
	2				Spur	Spur
	3				do.	"
	4			0	do.	} f. kompl.
	5	0	0		do.	
	6					
	7			beginn. Hämo- lyse	} kompl.	} kompl.
	8					
do.	10					
	1					0
	2				0	Spur
	3			0		"
	4				Spur	—
	5	0	0		"	—
	6			begin- nende Hämo- lyse	komplett	—
	7					—
Nabelschnurblut	8					—
	10					
	1					
	2					
	3					
	4			0	0	0
	5	0	0			
	6					
	7					
	8					Spur
	10				Spur	"

Die Blutkörperchen der graviden Frauen haben eine gegenüber der Norm geringere Resistenz, die Blutkörperchen gesunder Menschen fanden wir in Uebereinstimmung mit den Angaben von Kraus, Ranzi und Ehrlich weniger resistent als die Erythrocyten von Carcinomkranken. Sehr gut kommt diese Abstufung der Resistenz der Erythrocyten in dem folgenden Versuch zum Ausdruck. (Tab. 13.)

Die geringste Resistenz besitzen die Blutkörperchen in der Schwangerschaft, dann folgen die Blutkörperchen gesunder, nicht gravider Menschen. Die Resistenz ist gegen die Norm gesteigert bei den Carcinomkranken, und am grössten die der Nabelschnurblutkörperchen. Die Steigerung der Blutkörperchenresistenz gegen-

Tabelle 13.

Blutkörperchen in 10 proc. Suspension je 3 Tropfen. Kobralösung 1:5000
 1—6 Tropfen. Auffällen auf gleiches Volumen (10 ccm) mit Kochsalzlösung.

Blutart	Tropfen von der Kobra- lösung	bei 37°								
		nach 15 Min.	nach 35 Min.	nach 1 Stunde	nach 2 Stunden	nach 3 Stunden				
Frau am Ende der Schwanger- schaft	1	}	0	}	—	—				
	2		Spur		—	—				
	3		partiell		—	—				
	4		}		komplett	—	—			
	5					0	—	—		
	6					—	—			
	7					—	—			
	8					—	—			
	10					—	—			
	do.		1		}	0	}	—	—	
2		0	—	—						
3		}	}	—		—				
4				partiell		—		—		
5		0		}		komplett		—	—	
6		}				komplett		—	—	
7								—	—	
8								—	—	
10								—	—	
do.								1	}	0
	2	0	p.	—	—					
	3	}	}	—	—					
	4			Spur	—	—				
	5	0		}	komplett	—	—			
	6	}			komplett	—	—			
	7					—	—			
	8					—	—			
	10					—	—			
	Normaler Mann					1	}	}		}
2		}	}	Spur	—					
3				0	—					
4			}	}	fast komplett	—				
5						0		—		
6						}		partiell	—	
7									—	
8									—	
10		—								
do.		1	}	}	}	0		—		
	2	}				}	Spur	—		
	3						0	Spur	—	
	4			}		}	komplett	—		
	5							0	Spur	—
	6							partiell	—	
	7							}	komplett	—
	8									—
	10	—								
	do.	1		}		}	}			0
2		}	}		Spur			—		
3					0			Spur	—	
4			}		}	komplett		—		
5								0	Spur	—
6								partiell	—	
7								}	komplett	—
8										—
10		—								
do.		1	}		}	}				0
	2	}		}			Spur	—		
	3						0	Spur	—	
	4			}	}		komplett	—		
	5							0	Spur	—
	6							partiell	—	
	7							}	komplett	—
	8									—
	10	—								
	do.	1		}	}		}			0
2		}	}			Spur		—		
3						0		Spur	—	
4			}		}	komplett		—		
5								0	Spur	—
6								partiell	—	
7								}	komplett	—
8										—
10		—								
do.		1	}		}	}				0
	2	}		}			Spur	—		
	3						0	Spur	—	
	4			}	}		komplett	—		
	5							0	Spur	—
	6							partiell	—	
	7							}	komplett	—
	8									—
	10	—								
	do.	1		}	}		}			0
2		}	}			Spur		—		
3						0		Spur	—	
4			}		}	komplett		—		
5								0	Spur	—
6								partiell	—	
7								}	komplett	—
8										—
10		—								
do.		1	}		}	}				0
	2	}		}			Spur	—		
	3						0	Spur	—	
	4			}	}		komplett	—		
	5							0	Spur	—
	6							partiell	—	
	7							}	komplett	—
	8									—
	10	—								
	do.	1		}	}		}			0
2		}	}			Spur		—		
3						0		Spur	—	
4			}		}	komplett		—		
5								0	Spur	—
6								partiell	—	
7								}	komplett	—
8										—
10		—								

Blutart	Tropfen von der Kobra- lösung	bei 37°				
		nach 15 Min.	nach 35 Min.	nach 1 Stunde	nach 2 Stunden	nach 3 Stunden
Carcinoma uteri	1					—
	2					—
	3					—
	4					—
	5	0	0		Spur	—
	6					—
	7					—
	8					—
	10					—
						—
do.	1					—
	2					—
	3					—
	4					—
	5	0	0		Spur	—
	6					—
	7					—
	8					—
	10					—
						—
Nabel- schnurblut	1					
	2					
	3					
	4					
	5	0	0		0	0
	6					
	7					
	8					Spur
	10				Spur	Spur
do.	1					
	2					
	3					
	4					
	5	0	0		0	0
	6					
	7					Spur
	8					Spur
	10			Spur	Spur	Spur
do.	1					0
	1					
	3					
	4					Spur
	5	0	0		0	
	6					
	7					
	8					
	10			Spur	Spur	Spur
do.	1					
	1					
	3					
	4					
	5	0	0		0	
	6					
	7					
	8					
	10			Spur	Spur	Spur

Kontrollen nach 3 Stunden ungelöst.

über der Norm bei Carcinom und im Nabelblut verhält sich also ganz ähnlich wie die Carcinomzellreaktion, indem das Carcinomserum die Zellen weniger oder auch gar nicht löst, am wenigsten

aber das Nabelschnurserum. Das Nabelschnurblut zeigt also sowohl an seinen Blutkörperchen als auch in seinem Serum eine höchste Ausbildung gewisser für das Carcinom charakteristischer Befunde.

Die durch das Ergebnis der Kobragiftversuche angeregten Resistenzprüfungen der verschiedenen Blutkörperchenarten gegen andere Hämolyse pflanzlichen (Saponin, Solanin) und bakteriellen Ursprungs (Tetanolsin), sowie gegen die Agglutination durch Ricin führten zu keinen verwertbaren Ergebnissen, indem die Blutkörperchen von den genannten Giften ohne Unterschied gelöst beziehungsweise agglutiniert wurden.

Zusammenfassung:

1. Das Nabelschnurserum ist heterolytisch weniger wirksam als mütterliches Serum.

2. Das Nabelschnurserum ist ärmer an Hetero- und Isoagglutininen.

3. Es enthält weniger Komplement und weniger thermostabile Substanz als das mütterliche Serum.

4. Das Komplement bleibt im Nabelschnurserum länger erhalten, als im mütterlichen Serum.

5. Die Kobragift-Pferdebluthämolyse wird durch Nabelschnurserum nicht, durch das Serum schwangerer Frauen und trächtiger Tiere stärker aktiviert als durch das Serum Nichtschwangerer.

6. Die Resistenz der Blutkörperchen gegen Hämolyse durch Kobragift ist im Nabelschnurblut analog dem Verhalten bei Carcinomkranken (Kraus, Ranzi und Ehrlich) gegen die Norm gesteigert, im Blute Schwangerer herabgesetzt.

7. Gegen Saponin, Solanin, Tetanolsin und Ricin ergab sich im Verhalten der Blutkörperchen von Schwangeren und aus der Nabelschnur kein Unterschied.

L i t e r a t u r.

1. R. Kraus und E. v. Graff, Ueber die Wirkungen des Placentarserums und des Serums Gravidar auf menschliche Carcinomzellen. Wiener klinische Wochenschr. 1911. No. 6.
2. E. Freund und G. Kaminer, Ueber die Beziehungen zwischen Tumorzellen und Blutserum. Wiener klin. Wochenschr. 1910. No. 34.
3. Salomon und Saxl, Beiträge zur Carcinomforschung. 1910. Bd. 2.
4. Falk und Hesky, Ueber Ammoniak-, Aminosäuren- und Peptid-Stickstoff im Harn Gravidar. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 71. H. 3 u. 4.

5. Falk, Salomon und Saxl, Med. Klinik. 1910. No. 13.
 6. Rissling, Beiträge zur Biologie normaler Tiersera. Centralbl. f. Bakt. Abt. 1. Originale. Bd. 44. 1907.
 7. Buchner, Zur Kenntnis der Alexine, sowie der spezifisch-baktericiden und spezifisch-hämolytischen Wirkungen. Münchener med. Wochenschrift. 1900. No. 9.
 8. Hahn und Trommsdorf, Zur hämolytischen Wirkung des normalen Menschenserums. Münch. med. Wochenschr. 1902.
 9. Neisser und Döring, Zur Kenntnis der hämolytischen Eigenschaften des menschlichen Serums. Berl. klin. Wochenschr. 1901.
 10. Halban und Landsteiner, Ueber Unterschiede des fötalen und mütterlichen Blutserums und über eine agglutinations- und fällungshemmende Wirkung des Normalserums. Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 12.
 11. Schenk, Untersuchungen über das biologische Verhalten des mütterlichen und kindlichen Blutes und über Schutzstoffe der normalen Milch. Monatsschrift f. Geburtsh. u. Gyn. 1904. Bd. 19.
 12. Aschenheim, Ueber die natürlichen hämolytischen Zwischenkörper des menschlichen Blutes. Centralbl. f. Bakteriologie. 1909. 1. Abt. Originale. Bd. 49. S. 124.
 13. Halban, Agglutinationsversuche mit mütterlichem und kindlichem Blute. Wien. klin. Wochenschr. 1900. No. 24.
 14. Bauer und Lehdorff, Das Verhalten des Serums Schwangerer zur Kobrakit-Pferdebluthämolyse. Internat. Centralorgan f. Blut- u. Serumforsch. II. Folia serologica. Bd. 3. 1909.
 15. Heynemann, Eine Reaktion im Serum Schwangerer, Kreissender und Wöchnerinnen. Dieses Archiv. Bd. 90. 1910.
 16. Neumann und Hermann, Biologische Studien über die weibliche Keimdrüse. Wien. klin. Wochenschr. 1911. No. 12.
 17. Gewin, Zur Frage des Amboceptorgehalts des Säuglingsblutes. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1909.
 18. Scherenziss, Inauguraldissertation. Dorpat. 1886. Zitiert nach Halban, l. c.
 19. Zangemeister und Meissl, Vergleichende Untersuchungen über mütterliches und kindliches Blut- und Fruchtwasser, nebst Bemerkungen über die fötale Harnsekretion. Münch. med. Wochenschr. 1903. No. 16.
 20. Kraus, Ranzi und Ehrlich, Ueber das Verhalten menschlicher und tierischer Blutkörperchen gegenüber Kobrakit unter normalen und pathologischen Verhältnissen (Tumoren). Wien. klin. Wochenschr. 1909. No. 29.
-