

V. Aus der Universitäts-Frauenklinik in Halle a. S. (Direktor: Prof. Dr. E. Bumm.)

Zur Biochemie der Schwangerschaft.

Eine Entgegnung.

Von Dr. W. Liepmann, Assistenzarzt.

In No. 34 dieser Wochenschrift berichtet Opitz über Versuche, die im wesentlichen in Nachprüfungen meiner Untersuchungen „Ueber ein für menschliche Plazenta spezifisches Serum“¹⁾ bestehen. Bei diesen Versuchen kommt Opitz nun, wie er sagt, zu „durchaus abweichenden Resultaten“. — Obgleich ich schon seiner Zeit auf dem X. Kongresse der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie (3. Juni 1903) in Würzburg darauf aufmerksam gemacht habe, dass der Grund dieser abweichenden Resultate in einer veränderten Versuchsanordnung liegen müsse, so sehe ich mich nach dem letzten Artikel doch genöthigt, des Näheren auf die Unterschiede der Untersuchungen von mir und Opitz einzugehen.

Nichts ist in diesen sogenannten Nachprüfungen beibehalten als die Idee: 1. die Herstellung des Plazentarbreies, 2. die Art, die Thiere zu immunisiren, 3. die Thierspezies zum Theil, 4. die Prüfung des spezifischen Serums, 5. die Art der Verdünnung, 6. die zeitliche Dauer des Versuches und schliesslich 7. die geprüften Sera — mit einem Wort, alles ist verändert, und das Ergebniss: „völlig abweichende Resultate“ kann uns bei der Feinheit gerade dieser Versuche nicht in Verwunderung setzen.

1. Obgleich ich in meiner zweiten Mittheilung ganz genaue Angaben über die Art der Bereitung des Plazentarbreies gegeben habe, ändert Opitz diese Versuchsanordnung. Dabei giebt er selbst zu, dass diese Aenderung doch so ganz unwesentlich nicht sein könne, da unsere Injektionen von den Versuchsthieren besser vertragen werden.²⁾

2. Während wir unseren Versuchsthieren mindestens fünf, meistens aber sieben oder noch mehr Injektionen unseres Plazentarbreies, der ja auch quantitativ mit dem von Opitz differiren muss, zur Immunisation beibrachten, entstammt das zu Tabelle 2 und 5 von Opitz benutzte Serum einem Kaninchen, das nur viermal mit Plazentaremulsion vorbehandelt war.

3. Ob das für Tabelle 1, 3 und 4 verwandte Ziegenserum die gleichen Eigenschaften wie das Kaninchenserum hat, kann ich nicht entscheiden. Nur scheint es mir doch für „Nachprüfungen“ unzweckmässig, das Blut einer anderen Thierspezies zu nehmen, da ja bekannter Maassen die verschiedenen Thierarten durchaus nicht gleichmässig auf Injektionen reagieren!

4. Wir kommen nun zur Prüfung des auf die eine oder die andere Art und Weise gewonnenen, für menschliche Plazenta spezifischen Serums. Wir verlangen ausdrücklich in unserer zweiten Mittheilung, dass nur solches Serum zu den Versuchen verwandt werden soll, welches bei Zusatz einer bestimmten³⁾ Menge von Plazenta momentan oder spätestens innerhalb von 5 Minuten eine deutliche Trübung gegenüber der Controlle zeigt. Diesen, für alle weiteren Versuche als Basis dienenden Vorversuch stellt Opitz nicht an! Er setzt dem zu prüfenden Serum nicht, wie wir, Plazentarzöttechen, sondern „eine milchig getrübe Flüssigkeit“, die über seiner Plazentaremulsion stehen bleibt, zu. „Misslich war es, dass eine genaue

Dosirung nicht möglich ist.“ Wie man aber mit einer trüben Flüssigkeit Präzipitationsversuche anstellen kann, ist mir unverständlich, da wir doch, um überhaupt feinere Trübungen in den Reagenzröhrchen erkennen zu können, von absolut klaren Grundlösungen ausgehen müssen.

5. Nach einer Reihe quantitativer Versuche sind wir zu der Anwendung folgender Verdünnungen gekommen. In jedem Versuchsröhrchen befindet sich:

	bei uns:	bei Opitz:	
		Tabelle 1, 2, 3 und 4	Tabelle 5
1. Physiologische Kochsalzlösung	1,0	10,0	10,0
2. Spezifisches Serum	0,2	0,5	0,5
3. Zu prüfendes Serum	0,1	0,05	0,1

Dass man bei so starker Verdünnung die feinsten Anfänge der Präzipitation nicht zu sehen im Stande ist, erhellt unter anderem aus einem Versuche, den Opitz selbst anstellt: trotzdem sein spezifisches Diagnoserum nach der Ausfällung der für menschliches Bluteiweiss spezifischen Präzipitine¹⁾ sich noch spezifisch für Plazentazellen erweisen sollte, trat die Reaktion bei Zusatz von 0,1 der milchig getriebenen Plazentaremulsion nicht ein, — und Opitz wundert sich, wenn sich dann bei Zusatz von 0,05 klaren Menschenserums ebenfalls keine Reaktion einstellt!

6. Was nun die zeitliche Dauer unserer Versuche anbelangt, so hatte ich in meiner zweiten Mittheilung ausdrücklich hervorgehoben: „Länger als 48 Stunden nach Ansetzen des Versuches zu beobachten, hat deshalb keinen Werth, weil eine leichte Trübung unter Umständen auch bei den nicht Plazentarestandtheile enthaltenden Röhrchen auftreten kann. Bei aller Eigenart der Plazentarzotten enthalten diese natürlich doch die allen Zellen gemeinsamen Grundstoffe neben ihren besonderen Bestandtheilen.“ — Hierauf antwortet Opitz so, dass bei seiner einen Versuchsreihe, Tabelle I, bei der überhaupt die Zeit berücksichtigt ist, die erste notirte Reaktion nach 48 Stunden auftritt. Ein Vergleich meiner Tabelle II in der zweiten Mittheilung²⁾ ergibt, dass bei meinem Versuche die erste Reaktion nach fünf Minuten auftrat und nach zwei Stunden noch deutlich vorhanden war. — Nach 48 Stunden, — das habe ich natürlich nach dem oben zitierten Satze, nicht mehr zu publiziren für nöthig gehalten, war eine deutliche Differenz wie vorher nicht mehr sichtbar.

7. Schliesslich, welche Arten von Seris habe ich denn überhaupt mit meinem für Plazenta spezifischen Serum untersucht?³⁾ In Tabelle II meiner zweiten Mittheilung sind folgende Arten der zu prüfenden und unter einander zu vergleichenden Sera zusammengestellt:

1. Männerblutserum, 2. Frauenblutserum einer Nichtgraviden, 3. Foetalserum aus der Nabelschnur, 4. Retroplazentarserum, 5. Serum einer Frau mit Plazentarzotten.

Ich finde beim besten Willen unter diesen kein Serum einer Graviden — und mir kommt es bei dieser „Nachprüfung“, in der das Blut Gravider doch die Hauptrolle spielt, so vor, als ob Opitz gegen Windmühlen kämpft. Im übrigen bestätigt er, was das Foetalserum anbelangt, in seiner Tabelle III meine Versuche, da es gegenüber den anderen Seris eine positive Reaktion ergibt.

Was weist Opitz also nach? dass bei seinen Versuchen es ihm niemals gelungen ist, die Schwangerschaft auf serumdiagnostischem Wege nachzuweisen; Versuche, die ich noch gar nicht publizirt habe.

Da aber auch von anderer Seite (Veit⁴⁾ und Weichardt⁵⁾) meine Mittheilungen insofern falsch verstanden zu sein scheinen, als man meint, ich hätte die Serumdiagnose der Schwangerschaft schon gefunden, so möchte ich zum Schluss die bis jetzt von mir publizirten Thatsachen zusammenstellen: Nachdem ich mich weder in vitro noch im Thierkörper von einer sichtbaren Cytolyse von Plazentarelementen im Sinne von Veit und Weichardt überzeugen konnte, hielt ich die Präzipitationsreaktion für fähiger, Licht in eine Reihe geburtshülflcher Fragen zu bringen. So stellte ich denn das für menschliche Plazenta spezifische Serum her. Dann brachte ich in Menschenserum, das innerhalb einer gewissen Zeit eine Präzipitationsreaktion nicht ergeben hatte, künstlich Plazentarelemente hinein, und es gelang mir auch, diese durch das spezifische Serum nachzuweisen. Da diese Reaktion nun in dem retroplazentaren Blut, das doch sicher durch die Ablösung der Plazenta Plazentarpartikelchen enthält, ebenso wie in dem künstlich mit Plazenta versetzten auftrat, so ist meine Annahme wohl berechtigt, dass es in den Fällen, wo sich Plazentarestandtheile wirklich im Blut befinden, gelingen muss, sie auf diesem Wege nachzuweisen. Schliesslich fand ich noch, dass das foetale Blut die gleiche Reaktion ergab.

An diese Resultate knüpfte ich die Hoffnung, dass diese Methode

¹⁾ Deutsche medizinische Wochenschrift 1902, No. 51; 1903, No. 5 und No. 22. — ²⁾ Was die Wirkung der Injektionen auf den Thierorganismus anbelangt, so bin ich von Opitz ebenfalls missverstanden; ich sage ausdrücklich: „Wir sahen niemals irgendwelche schädliche Folgen auftreten, die für eine Giftwirkung der Plazenta sprechen könnten“. Derselben Meinung ist ja auch Weichardt, der ebenfalls eine direkte vergiftende Eigenschaft der Plazenta im Sinne von Veit und Scholten leugnet. Dass den Thieren Injektionen von heterologem Eiweiss in diesen Mengen in die Bauchhöhle nicht ganz gleichgültig sein werden, ist wohl selbstverständlich. — ³⁾ Genaue Angaben cf. Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, No. 5.

¹⁾ Eine Methode, die übrigens von Ehrlich stammt und von ihm als „elektive Absorption“ beschrieben wurde. (Berliner klinische Wochenschrift 1900, No. 31.) — ²⁾ Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, No. 5. — ³⁾ In Frage können ja nur die von mir bis jetzt publizirten Sera kommen, da Opitz die anderen zu seinen „Nachprüfungen“ nicht benutzen konnte. — ⁴⁾ Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, No. 9. — ⁵⁾ Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie XLIX, 2. — ⁶⁾ Hygienische Rundschau 1903, No. 10.

fähig ist, Licht in die noch keineswegs sicher bewiesene Frage, der von Veit zuerst erwähnten Zottendeportation, zu bringen. — Hoffnungen sind aber keine Beweise. —

Ich halte dieses Gebiet auch nach den „Nachprüfungen von Opitz“ für ausserordentlich aussichtsvoll!

Kann man doch mit Hilfe der Präzipitationsreaktion bei Individuen derselben Spezies differente Eiweisskörper nachweisen, wie ich das schon in meiner dritten Mittheilung an einem Versuche zeigen konnte, wie es Moro schon früher gefunden und wie es erst kürzlich Weichardt¹⁾ von neuem publizirt hat. Wenn es aber gelingt, individuelle Blutdifferenzen nachzuweisen, dann muss es auch gelingen, in dem Blute der Schwangeren die sicher der Gravidität spezifischen Stoffe zu finden. Ob man die Thiere nun mit Plazenta oder vielleicht besser mit dem Blute Gravidar immunisirt, das müssen weitere Versuche ergeben.
