

Aus der Königl. Universitäts-Frauenklinik zu Halle a. S.
(Director: Geheimrath Prof. Dr. Veit.)

Eine „Reaction“ im Serum Schwangerer, Kreissender und Wöchnerinnen.

Von

Dr. Th. Heynemann.

Assistenzarzt der Klinik.

Die Veränderungen, die sich im Körper der Frau während der Schwangerschaft abspielen, beschränken sich nicht auf die Genitalorgane.

Die Ernährung der wachsenden Frucht, die Aufnahme ihrer Stoffwechselproducte durch die Placenta hindurch und die Aufnahme von Placentargewebe selbst stellen derart erhöhte Anforderungen an den Gesamtkörperhaushalt der schwangeren Frau, dass vor allem auch wesentliche Aenderungen in ihrem Stoffwechsel zu erwarten sind. Die so frühzeitig auftretenden Schwangerschaftsbeschwerden (z. B. das Erbrechen) weisen sogar darauf hin, dass derartige Aenderungen schon recht bald und nicht erst in den letzten Monaten der Schwangerschaft in Erscheinung treten. Als Ausdruck derartiger Stoffwechseländerungen während der Schwangerschaft sind bekannt ein erhöhter Fettansatz, eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker, eine Peptonurie, eine Glykosurie, eine Acetonurie, vor allem aber eine Albuminurie vieler Schwangeren.

Auffallend gering sind die bisher sicher nachgewiesenen Veränderungen im Blut und Serum Schwangerer. Die Betrachtung und Auszählung der morphologischen Bestandtheile des Blutes ergab keine nennenswerthen Abweichungen von der Norm. Ueber Alkalescentz, Hämoglobingehalt u. s. w. werden widersprechende Angaben gemacht. Die Verwerthung der Präcipitinreaction zu diesem Zweck ergab nicht immer eindeutige und nicht allgemein anerkannte

Resultate und völlig versagte hierbei die Anwendung der Complementbindung nach dem Vorbilde der Wassermann'schen Reaction.

Dagegen konnten Nasse, Kollmann und Dienst einen erhöhten Fibringehalt des Blutes Schwangerer und vor allem Eklamp-tischer feststellen und in neuester Zeit wiesen Gräfenberg aus Pfannenstiel's und G. Becker aus Veit's Klinik eine Vermehrung des Antitrypsingehaltes im Serum Schwangerer und Kreissender nach. Gräfenberg sieht im Trypsin der Placenta das Mittel, mit dem sie sich in den Uterus eingräbt und in dem erhöhten Antitrypsingehalt des Mutterblutes eine Abwehrmassregel gegen die auflösende Kraft des Trypsins. Becker, der eine grosse Anzahl Schwangerer und Kreissender untersuchte, fand, dass die Erhöhung des Antitrypsingehaltes vor allem erst unter der Geburt auftritt, während sie in der Schwangerschaft nur etwa in der Hälfte der Fälle zu finden ist. Becker erblickt in der Vermehrung des Antitrypsingehaltes eine Reaction des mütterlichen Organismus auf die Verschleppung (Deportation) und Auflösung von Zotten im Sinne Veit's, um so mehr als bei mehreren Eklampsiefällen der Antitrypsingehalt besonders gross war.

Untersuchungen Fromme's über die Einwirkung des Lecithins auf Streptokokken veranlassten mich zu einer Zeit, als mir die noch weiterhin zu erwähnenden Arbeiten J. Bang's noch unbekannt waren, bei Patientinnen der Frauenklinik zu Halle Untersuchungen über den Lecithingehalt ihrer Sera anzustellen. Ich glaubte eventuell bei einer Verwerthung der Kobra-Lecithin-Hä-molyse brauchbare Resultate zu erhalten¹⁾.

Verschiedene Versuchsordnungen gaben unbefriedigende und oft zweifelhafte Resultate. Erst als den Untersuchungen die von Calmette (1) angegebene Methode zu Grunde gelegt wurde, waren die Resultate stets absolut klar und eindeutig. Diese Methode hat ausserdem den Vorzug der Einfachheit. Sie erfordert nur die selbstverständlich zu verlangende Sauberkeit der Utensilien und eine genaue Abmessung der verwandten Flüssigkeiten, mittels graduirter Pipetten.

Das Princip dieser Versuchsanordnung ist folgendes. Bringt man in physiologischer Kochsalzlösung gewaschene Pferdeblutkörper

1) Herrn Prof. Sachs vom Ehrlich'schen Institut gestatte ich mir an dieser Stelle für die gütige Ueberlassung des Kobragiftes meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

mit bestimmten Mengen Kobragiftlösung zusammen, so tritt keine Hämolyse ein. Fügt man aber inactivirtes Serum hinzu, so giebt es je nach Art und Herkunft des Serums das gleiche Resultat oder es tritt Hämolyse ein. Im Einzelnen gingen die hier zu berichtenden Untersuchungen so vor sich:

In kleine Reagensgläser (ca. $\frac{1}{2}$ cm im Durchmesser) wurden bestimmte Mengen der zu untersuchenden Sera gethan. Die Sera wurden vorher 1 Stunde lang auf 58° C. erwärmt und dadurch ihres Complementgehaltes beraubt, um das Eintreten einer Kobra-Complementhämolyse auszuschliessen, die sonst mehr oder weniger bei fast allen Sera in Erscheinung treten würde. Darnach kam in jedes Röhrchen 0,5 ccm einer Kobragiftlösung 1:5000, die jedes Mal aus einer im Eisschrank aufbewahrten Stammlösung frisch hergestellt wurde (0,1 Kobragift, 5,0 Glycerin, 5,0 Kochsalzlösung). Endlich wurden jedem Röhrchen noch 0,5 ccm einer 5 proc. Aufschwemmung von Pferdeblutkörperchen in Kochsalzlösung zugesetzt. Diese Pferdeblutkörper wurden vorher durch dreimaliges Aufschwemmen in physiologischer Kochsalzlösung und durch nachfolgendes Centrifugiren von ihrem Serum befreit. Anfangs wurde von jedem Serum eine grössere Reihe abgestufter Mengen untersucht, später nur 0,2 und 0,05 ccm, eventuell auch noch 0,025 ccm. Die Röhrchen blieben bei Zimmertemperatur stehen, jede $\frac{1}{4}$ Std. wurde der Grad der Hämolyse notirt.

Calmette hatte auf diese Weise gefunden, dass bei für Tuberculose empfänglichen Thieren Sera Neugeborener und nicht tuberculös Inficirter keine Hämolyse herbeiführten, wohl aber die Sera Tuberculöser, sofern sie nicht fieberten oder hochgradig kachektisch waren. Da ausserdem gerade solche Thierarten stets Hämolyse herbeiführende Sera aufwiesen (Pferd, Hund, Hammel u. s. w.), die einer Tuberculose-Infection schwer zugänglich sind, so war er geneigt, dem Lecithingehalt des Serums eine Bedeutung für die Tuberculose-Immunität zuzuschreiben. Im Lecithin oder ähnlichen lipoiden Substanzen erblickt er nämlich die Ursache der eintretenden Hämolyse. Auch hält er es für möglich, dass diese Reaction Bedeutung für die Tuberculose-Diagnose am Menschen erhalte. Dieser letzteren Ansicht hat aber inzwischen bereits Beyer (2) widersprochen. Er bestätigte zwar im Allgemeinen Calmette's Befunde in Bezug auf die Tuberculose auch am Menschen, fand eine solche Reaction aber auch bei Syphilis und den verschiedensten anderen Erkrankungen.

Nach seiner Ansicht handelt es sich um eine ganz allgemein auftretende „Immunitätsreaction“.

In der oben angegebenen Weise wurden nun von mir an 90 Patientinnen der geburtshülflichen Abtheilung und an 76 anderen Patientinnen und Männern Untersuchungen vorgenommen.

Sie ergaben, dass die Sera Schwangerer vor allem in den letzten Monaten der Gravidität, desgleichen die Sera Kreissender und Wöchnerinnen ganz auffallend und ausgesprochen die Fähigkeit haben, die Kobrahämolyse gegenüber gewaschenen Pferdeblutkörpern herbeizuführen, während dies bei den anderen Patientinnen garrnicht, nur wenig oder zum mindesten weniger ausgesprochen der Fall war.

Ausgesprochen individuelle Verschiedenheiten waren vorhanden. Im Allgemeinen aber fehlte diese Fähigkeit in den allerersten Monaten der Schwangerschaft, nahm mit fortschreitender Schwangerschaft zu und erreichte kurz vor und unter der Geburt ihren Höhepunkt, um im Wochenbett wieder abzufallen. 3 untersuchte Eklampsien wiesen diese Fähigkeit sehr stark auf, sie übertrafen aber nicht alle untersuchte Kreissende. Das Serum einer 4. Eklampsie bewirkte bei der Aufnahme einige Zeit nach den Anfällen starke Hämolyse. Die Patientin gebar 2 Tage später, ohne dass Anfälle wieder aufgetreten wären, ein lebendes Kind. Jetzt führte das Serum nur zu einer auffallend geringen Hämolyse. Im Einzelnen siehe Tabelle I. In allen Tabellen beträgt die verwandte Serummenge 0,2 ccm.

41 Nabelschnursera wurden bei der gleichen Versuchsanordnung untersucht. 40 wiesen nach 2 Stunden keinerlei Lösung oder nur Spuren davon auf. Darunter befand sich ein luetisches Serum mit positiver Wassermann'scher Reaction. Nabelschnursera verhielten sich also gerade entgegengesetzt, wie die Sera der Mütter.

Nur 1 Nabelschnurserum machte eine Ausnahme. Unter dessen Einfluss trat bereits nach 15 Minuten complete Lösung ein. Es handelte sich um eine Eklampsie. Hier ging die Wirkung des Nabelschnurserums der des mütterlichen Serums parallel. 2 weitere untersuchte Nabelschnursera von Eklampsien unterschieden sich nicht deutlich von den sonst untersuchten, immerhin gehörte 1 Serum mit zu den wenigen, die bis zu einer geringen Lösung führten.

Dass es sich bei dieser einen Ausnahme unter 41 untersuchten Fällen gerade um eine Eklampsie handelte, muss unsere Aufmerk-

Tabelle I.

Zeichenerklärung: ++++ = complete Lösung. +++ = fast complete Lösung.
++ = starke Lösung. + = deutliche Lösung. ± = beginnende Lösung.
— = Spur Lösung. == = fast keine Lösung. ≡ = keine Lösung.

Schwangere.

No.	Monat der Gravidität	Name	Grad der Lösung nach Stunden				
			1/4	1/2	1	1 1/2	2
1	I.	Kassphull					≡
2		Meier			++++		
3	II.	Burgmann					≡
4		Fritsche					≡
5		Schlegel					≡
6	III.	Goethe					+
7		Heyme *					≡
7a		6 Std. n. Essen					≡
8		Wilhelm			++++		
9		Rothhäuser			++++		
10		Fischer					≡
11	IV.	Kieselbach			++++		
12		Leonhard			++++		
13	V.	Schultze			++++		
14		Werner					—
15	VI.	Stephan					≡
16		Baerwald				++++	
17		Zierath			++++		
18	VII.	Paetz					++
19		Hauschild					++
20		Naumann					++
21		Knauth			++++		
22		Werner *				++++	
23	VIII.	Zimmermann					++
24		Kohlmann *				++++	
25		Schmidt *	++++				
25a		(nüchtern)	++++				
26		Klaue			++++		
26a		(nüchtern)			++++		
27	IX.	Zielinski	++++				
28		Malik				++++	
29		Schüler					++++
30	X.	Konotzka			++++		
31		Rudlof		++++			
32		Warga *				++++	
32a		(nüchtern)				++++	
33		Bosch				++++	
34		Müller		++++			
35		Garus				++++	
36		Hochheim					+++
37		Sonntag					+++
38		Strepe			++++		
39		Birsegges			++++		
40		Rudolf		++++			
41		Krull		++++			
		(nüchtern)					
42		Koch		++++			

Die mit einem * versehenen Patientinnen sind wiederholt untersucht und an verschiedenen Stellen der Tabellen zu finden.

Fortsetzung von Tabelle I.

Kreissende.

No.	Name	Grad der Lösung nach			
		5 Min.	1/4 Std.	1/2 Std.	3/4 Std.
1	Strepel		++++		
2	Kleine *				++++
3	Hiske		++++		
4	Müller	++++			
5	Meibauer *			++++	
6	Helm				++++
7	Krüger *				++++
8	Heyer		++++		
9	Musk				++++
10	Barth				++++

Kurz vor dem Wehenbeginn.

1	Stein		++++		
2	Tretmar	++++			
3	Dunzel			++++	
4	Weber				++++
5	Rosenburg		++++		
6	Lippert			++++	

Eklampsien.

1	Mass		++++		
2	Grimm		++++		
3	Bindernagel		++++		
4	Hoffmann (b. Aufnahme) (bei Geburt)		+	+++	++++
			≡		=

Wöchnerinnen.

No.	Wochen- bettstag	Name	Lösung nach Stunden			
			1/4	1/2	1	2
a) normale						
1	I.	Schlichting	++++			
2	III.	Meibauer*		++++		
3	IV.	Breschina *		++++		
4		Warga *	++++			
5	V.	Kaiser			++++	
6		Sperling (nüchtern)		++++		
7		Stein *		+++		
8		Kitzing		+++		
9	VI.	Vogler				+
10		Gneist				+
11		Müller *				=
12		Lichtenfeld				—
13		Krüger				+
14	VII.	Schubert				+
15		Kühne				++++
16	VIII.	Zimmermann*				+
17		Breschina *		++++		
18	IX.	Müller II				+
19		Zopp				++++
20		Henning				+
21		Vötsch		+++		
22		Horst				+++
23		Bosch *				++
24	XXV.	Richter				=
25	L.	Mieylitz				—
b) fiebernde						
26	III.	Wieske				+++
27		Pagula				+++
28		Grage			++++	
29	IV.	Lehmer			++++	
30		Hilbert		++++		
31	V.	Schmitt			++++	
32		Schmidt*	++++			
33	VI.	Sperling*		++++		
34		Stein *			++++	
35	VII.	Vogel			++++	
36		Heyer				++++
37	VIII.	Kleine *				+
38		Winter				=
39	XI.	Rourey	++++			
40	XII.	Güssengab				—
41	XVIII.	Lehmer*			++++	
42	XIX.	Essrich				—
43	XXV.	Lehmer*				++

samkeit erregen. Man wird unwillkürlich an die Befunde von Dienst und auch Kollmann erinnert, welche die bei Eklampsien festgestellte starke Erhöhung des Faserstoffgehaltes des Blutes auch bei den betreffenden Neugeborenen fanden.

Man kann in diesen Beobachtungen einmal den Ausdruck einer Stoffwechselstörung, einer „Vergiftung“ sehen. Hiergegen spricht in unserem Fall, dass das Kind lebte und gesund blieb. Zweitens könnte es sich um einen Uebergang der die Reaction bedingenden Stoffe von der Mutter aufs Kind handeln. Hierauf weist vor allem auch die quantitative Uebereinstimmung der Hämolysebeförderung durch Mutter- und Kinderserum hin. Da, wie das Untersuchungsergebniss aller anderen Nabelschnursera zweifellos darlegt, im Allgemeinen ein solcher Uebergang nicht stattfindet, müssten wir dann in diesem Eklampsiefalle eine Störung in der Continuität oder zum Mindesten in der Funktion der Placenta annehmen.

Es wurde auch die von Bauer festgestellte hemmende Wirkung einiger Nabelschnursera auf die Kobrahämolyse gegenüber Menschenblut in der Much'schen Versuchsanordnung geprüft. Dabei konnten die Bauer'schen Befunde bestätigt werden.

Natürlich stellen die mitgetheilten Angaben über die Stärke der Lösungsfähigkeit wenigstens bis zu einem gewissen Grade nur relative Werthe dar. Bei einer stärker oder schwächer wirkenden Kobralösung wird man bei den gleichen Sera schnellere oder langsamere Lösung beobachten. Auch die verschiedenen Pferdeblutkörper könnten eventuell einen gewissen Einfluss auf den Grad der Hämolyse ausüben. Aus diesem Grunde ist es nothwendig, auch die Resultate der unter den gleichen Bedingungen angestellten Untersuchungen anderer Kranken im Einzelnen mitzutheilen. Diese sind in Tabelle II zusammengestellt. Auch die Bezeichnungen des Grades der Lösung haben ihre Fehler vor allem wegen ihrer Subjectivität. Man hat daher auch Farbenscalen nach Art der Hämoglobinomometer aufgestellt, um eine genauere und besser vergleichbare Gradbezeichnung zu erreichen. Bei unseren Untersuchungen hier kam es auf derart geringe Unterschiede nicht an. Die Differenzen waren so erheblich, dass das Resultat stets eindeutig und klar war.

Der Unterschied der Tabelle II gegenüber der Tabelle I ist so in die Augen fallend, dass es keiner weiteren Erklärungen bedarf. Die Rubriken nach einer $\frac{1}{2}$ bis nach $1\frac{1}{2}$ Stunden konnten bei Tabelle II ganz fortgelassen werden, da kein Serum in dieser Zeit zu einer complete Lösung führte. Nur 3 Fälle weisen eine stärkere

Tabelle II.

No.	Krankheit	Name	Lösung nach 2 Std.
1	Retroflexio uteri und Prolapse	Hübner	==
2		Emmerling	==
3		Gerhardt	==
4		Kühne	==
5		Wölfin	==
6		Peter	==
7		Konrad	==
8		Fiege	==
9		Goethe	++++
10		Unger	++++
11		Brandes	=
12	Endometritis	Neumann	==
13		Meier	—
14		Englert	==
15		Lutze	+++
16		Klemme	==
16a		„ (nüchtern)	==
17		Oelsner	==
18		Schmidt	+
19		Gollwitz	==
20		Paschke	==
21		Kunath	==
22	Adnextumor und Pyosalpinx	Wiepricht	==
23		Bahr	==
24		Beilicke	==
25		Wetzel	==
26		Hoffert	==
27		Kühr	==
27a		„ 7 Std. p. m.	==
28		Maas	==
29		Kitzel	==
30		Bloschies	==
30a		„ 7 Std. p. m.	==
31		Villaret	==
32	Tubar-Abort	Meisezack	==
33		Trobisch	==
34	Myom	Martin	—
35		Jungmann	==
36		Lausche	==
37		Alms	—
38	Neurosen und Verschiedenes	Halbich	==
39		Heinsen	==
40		Riedelmann	==
41		Arnicze	==
42		Fiebig	==
43		Lüttich	==
44		Lange	==
45		Meier	+
46		Harnisch	==
47		Jahnke	==

Lösung auf. Eine erhebliche Differenz zu Gunsten der gleichzeitig mit untersuchten Schwangeren-Sera (IX. und X. Monat) war aber auch hier vorhanden. Die Sera der 3 Nichtschwangeren brachten es erst nach 2 Stunden, die der Schwangeren aber bereits nach $\frac{1}{4}$ und $\frac{1}{2}$ Stunde zur completen Lösung. In einem Theil der Fälle Nichtschwangerer war die Hämolyse auch bis zum nächsten Tage nur wenig fortgeschritten. Andere untersuchte Sera Nichtschwangerer aber, die zunächst nur eine geringe Lösung aufwiesen, brachten es bis zum nächsten Tage noch zu einer starken oder completen Lösung. H. Sachs (3) sieht die Ursache hierfür darin, dass in den zuerst gelösten Blutkörperchen Stoffe frei werden, die dann die weitere Lösung des Blutes herbeiführen.

Wie bereits erwähnt, hat G. Becker berichtet, dass der Antitrypsingehalt des Serums Kreissender erheblich erhöht ist. Es war daher festzustellen, ob etwa directe Beziehungen zwischen dieser Erhöhung des Antitrypsingehaltes und der Kobra activirenden Fähigkeit beständen. Dies liess sich entscheiden durch eine Untersuchung der Sera Carcinomatöser, denen bekanntlich eine sehr starke Erhöhung des Antitrypsingehaltes eigenthümlich ist. Tabelle III zeigt meine Untersuchungsergebnisse bei Carcinomen.

Tabelle III.

Carcinome.

No.	Name	nach 2 Std.
1	Schumann	†
2	Rindermann	≡
3	Lamprecht	≡
4	Zeidler	≡
5	Knoop	+
6	Köhler	—
7	Lehmann	+
8	Mackrodt	≡
9	Hohmann	≡
10	Grieslawki	≡

Eine gewisse Fähigkeit, die Kobrahämolyse zu activiren, scheint den Sera Carcinomatöser unter Umständen zuzukommen, sie ist im Allgemeinen aber nur verschwindend im Vergleich zu den bei Kreissenden und Schwangeren. Die Kobra activirende Fähigkeit der inactivirten Sera steht demnach in keinem directen Zusammenhange zu der Erhöhung des Antitrypsingehaltes. Letzterer wird

ausser bei Carcinomen und unter der Geburt auch noch bei Kachexien, bei Anämien und bei Eiterungen beobachtet. Auch bei diesen Erkrankungen konnte ich keine wesentliche Kobra activirende Fähigkeit der Sera finden. Dagegen fand z. B. Beyer bei Magencarcinomen diese Fähigkeit sehr stark erhöht.

Tabelle IV

Lues.

No.	Name	nach 2 Std.
a) latente		
	Wassermann †	
1	K.	≡
2	D.	≡
3	P.	≡
4	S.	+++
5	B.	≡
6	F.	≡
7	Z.	≡
b) floride		
		nach 1 Std.
8	D.	++++
9	H.	≡
10	J.	≡
11	M.	++++
12	F.	++++

Tabelle IV zeigt meine Untersuchungsergebnisse bei Lues. Es waren also auch keine Beziehungen zwischen dieser Kobrareaction und der Wassermann'schen Reaction nachzuweisen. Sera latent Luetischer verhielten sich im Allgemeinen auch bei positiver Wassermann'scher Reaction wie Sera gesunder Menschen. Dagegen kommt augenscheinlich dem Serum bei florider und frischer Lues häufig eine hohe Kobra activirende Kraft zu, die Grade erreicht, wie man sie bei Hochschwangeren und Kreissenden findet.

Endlich werden noch in Tabelle V die Ergebnisse bei der Untersuchung Tuberculöser und einer Pneumonie mitgetheilt. Gerade bei der Tuberculose wurde ja diese Kobrareaction zuerst von Calmette festgestellt.

Ich konnte also die Befunde von Calmette, Beyer und Bauer u. Lehndorff bezüglich der Tuberculose bestätigen, dass in etwa der Hälfte der Fälle diese Reaction deutlich vorhanden ist. In meinen Fällen war sie allerdings nicht so stark positiv, wie bei den geburtshülflichen Fällen.

Tabelle V.

Tuberculose.

No.	Name	Nach	
		1 Std.	2 Std.
1	Gregor	++++	
2	Wolf		+
3	Frohn		=
4	Ferchow		=
5	Pietresuch		+
6	Friedeberg		+++
Pneumonie.			
7	Meier		—

Ueber derartige Untersuchungen an Schwangeren habe ich in der Literatur nur die Angaben Bauer und Lehndorff's (4) gefunden. Sie prüften am Wiener Karolinenkinderhospital die Befunde Calmette's bezüglich der Kobra activirenden Fähigkeit der Sera bei Lues und Tuberculose nach und fanden dabei zu ihrem Erstaunen, dass die Sera Kreissender, gleichgültig ob Lues vorlag oder nicht, diese Fähigkeit stets in hohem Maasse zeigten. Dieser Befund veranlasste sie, weitere Untersuchungen in dieser Richtung anzustellen mit dem Ergebniss, dass die Reaction bei den Sera der untersuchten Kreissenden und Hochschwangeren ohne Ausnahme, bei Frühschwangeren (2.—6. Lunarmonat) in der Mehrzahl der Fälle positiv ausfiel, wobei jede deutliche, wenn auch nur partielle Lösung nach zweistündigem Verweilen im Brutschrank als positiv galt. Bei 38 anderen Sera war dies nur 11 mal der Fall. Aber auch diese 11 „Hämolysen waren durchschnittlich bedeutend weniger intensiv als bei Schwangeren und Gebärenden“.

Eine unmittelbare Vergleichung unserer Resultate ist leider ebenso wenig wie bei Beyer's Ergebnissen möglich. Die angewandten Untersuchungsmethoden weichen in verschiedenen Punkten von einander ab. Mir wurde die Veröffentlichung Bauer und Lehndorff's erst nach Abschluss meiner Untersuchungen bekannt. Nach allen bisher vorliegenden Untersuchungen aber zu urtheilen, kommt bei Lues und bei Tuberculose diese Kobrareaction, wenn ich mich so ausdrücken darf, nicht mit der Regelmässigkeit und meist auch nicht mit der Stärke vor, wie bei geburtshülflichen Fällen. Bei Stoffwechselerkrankungen konnte ich keine Untersuchungen anstellen, doch scheint hier eventuell die Reaction ebenso stark aufzutreten, wie bei Schwangeren. Bei einem Vergleich

meiner Resultate mit denen Beyer's darf man nicht ausser Acht lassen, dass Beyer stets relativ grosse Serummengen (0,5) verwandte und als positive Reaction ansieht, was innerhalb 24 Stunden zu einer fast complete Lösung führte. Dadurch werden unter die positiven Sera viele eingereiht, deren Kobra activirende Fähigkeit nicht entfernt an die der Schwangerensera heranreicht. Je grössere Mengen Serum man zum Versuch verwendet und je länger man die Beobachtungszeit ausdehnt, desto mehr positive Fälle wird man natürlich bekommen. Schon mit Rücksicht auf die oben erwähnte Anschauung Sachs' erscheint es mir aber geeigneter, die Beobachtungszeit nicht allzu lang zu wählen.

Die berichteten Differenzen zwischen den Sera der geburts-hülflichen Patientinnen und den Anderer traten natürlich bei der Verwendung geringerer Serummengen (0,05 oder 0,025) ebenfalls zu Tage, bisweilen sogar noch auffallender als bei 0,2. Bei 0,2 trat bei manchen Nichtschwangeren noch eine leichte Lösung ein, die bei 0,05 oder 0,025 völlig ausblieb, während bei den Sera Kreissender und Schwangerer auch hier noch völlige Lösung beobachtet werden konnte. Das Untersuchen abgestufter Serummengen, wie es Calmette vorschlägt, giebt daher bisweilen besonders charakteristische Resultate. Nothwendig erwies sich dies bei sehr trüben Sera, wie man sie einige Zeit nach Mahlzeiten finden kann. In solchen Fällen brachte dann eventuell die kleinere Menge schnell und prompt völlige Lösung, während bei grösseren Mengen die Lösung durch die Trübung verdeckt oder durch gleichzeitig vorhandene hemmend wirkende Substanzen auch gehemmt wurde.

Es lag nahe, gleichgerichtete Untersuchungen auch an Thieren vorzunehmen. Ich unternahm dies an Kaninchen. Im Allgemeinen wiesen die inactivirten Sera der von mir untersuchten Thiere dieser Art keine oder eine nur sehr geringe activirende Kraft gegenüber der Kobrahämolyse auf. Bei einzelnen trächtigen Thieren schien eine Steigerung zu bestehen, bei anderen eher das Gegentheil. Die gleichen Thiere zu verschiedenen Zeiten untersucht ergaben von einander abweichende Resultate.

Dieser anscheinend regellose Wechsel beim Kaninchenserum liess als Ursache der Aenderungen in der Kobra activirenden Fähigkeit einfache, alltägliche Vorgänge, z. B. die Nahrungsaufnahme, vermuthen.

Unter den Umständen musste festgestellt werden, in wieweit die berichteten Befunde an Frauen speciell durch die Nahrungsauf-

nahme bedingt sein könnten. Es wurden daher Frauen an den verschiedensten Tageszeiten untersucht, besonders einige auch nüchtern des Morgens früh, andere wiederholt an verschiedenen Tageszeiten. Stets stimmten die Ergebnisse fast genau überein. Dies war z. B. auch bei 3 Frauen der Fall, die zunächst früh und dann 6—7 Stunden nach der reichlichen Mittagsmahlzeit untersucht wurden. Differenzen, die das obige Ergebniss irgendwie in Frage stellen konnten, wurden nie gefunden.

Die folgenden Untersuchungen zeigen aber, dass unter Umständen eine Beeinflussung durch die Nahrungsaufnahme möglich ist.

Zu der schon an und für sich eiweissreichen Kost wurden noch 75 bzw. 100 g Plasmon in einer Mahlzeit hinzugegeben. Vorher und 6—7 Stunden nachher wurde Blut zur Untersuchung entnommen.

	Vor Plasmondarreicherung		6—7 Stunden nachher	
	nach 2 Std.	nach 20 Std.	nach 2 Std.	nach 20 Std.
Versuch I	≡	—	++++	
„ II	≡	—	++++	
„ III	≡	≡	=	—
„ IV	≡	—	+	++++
„ V	≡	≡	++++	

Das gleiche Resultat liess sich aber unter Umständen auch durch Darreichung von 100 g Butter erreichen.

	Vor Butterdarreichung		5 Stunden nachher	
	nach 2 Std.	nach 20 Std.	nach 2 Std.	nach 20 Std.
Versuch I	≡	≡	≡	≡
„ II	≡	≡	++++	
„ III	=	—	++	

Und ebenso durch eine einmalige besondere Gabe von 125 g Kohlehydraten zur Nahrung.

	Vorher		2 Stunden nachher
	nach 2 Std.	nach 20 Std.	nach 2 Std.
Versuch I	=	+	++++
„ II	=	=	++++
„ III	≡	—	≡

Ebensowenig wie durch die Nahrungsaufnahme in den gewöhnlichen Grenzen der Klinikkost wurden durch Thätigkeit oder Ruhe oder durch das Alter der Patientinnen die Resultate beeinflusst.

Von besonderem Interesse ist es, dass kurz vor der Geburt die Kobra activirende Kraft des Serums bereits ebenso stark war,

wie unter und nach der Geburt. Dadurch ist bewiesen, dass die Geburtsarbeit als solche nicht die Ursache der Reaction im Blute Kreissender sein kann. Hierdurch wird es uns aber auch verständlich gemacht, dass Stoffwechselvorgänge vielleicht mit veranlassend sind für den Eintritt der Geburt.

Mohr und Freund (5) und später Mohr allein ist es gelungen, hämolytisch wirkende Lipoidstoffe aus der Placenta herzustellen. Von Mohr wurde die hämolysirende Wirkung alkoholischer Extracte aus der Placenta eingehend untersucht, speciell auch vergleichende Untersuchungen mit der Kobrahämolyse angestellt.

Nachdem nun eine so auffallende Beeinflussung der Kobrahämolyse durch die Sera Schwangerer festgestellt wurde, lag es nahe, gleichgerichtete Untersuchungen mit Hülfe der Lipoidstoffe der Placenta vorzunehmen.

Eine beim extraperitonealen Kaiserschnitt gewonnene Placenta wurde steril nach der von R. Freund zur Herstellung von Placentarextracten angegebenen Weise verarbeitet. Der Extract wurde mit Toluol übergossen und zur Autolyse für 20 Std. in den Brutschrank (37° C.) gebracht. Die weitere Behandlung hat Herr Prof. Mohr in liebenswürdiger Weise in seinem Laboratorium selbst übernommen. Es wurde ein Alkoholextract hergestellt, aus dem der Alkohol durch Einengung wieder entfernt wurde. Es resultirte eine fettartige Substanz, die mit physiologischer Kochsalzlösung fein im Mörser zerrieben wurde. Dieser verdünnte Alkoholextract der Placenta wirkte hämolytisch gegenüber in Kochsalzlösung gewaschenen Blutkörperchen vom Mensch, Pferd und Hammel. Serumzusatz übte aber stets einen hemmenden Einfluss auf diese Hämolyse aus, gleichgültig, ob man Serum von Schwangeren, Kreissenden oder anderen Frauen nahm.

Es wurde sodann eine solche Verdünnung des Alkoholextractes aus der Placenta hergestellt, die allein auch nach 24 Stunden keine Hämolyse der Pferdeblutkörperchen hervorrief. Man war aber im Stande mit 0,2 und in geringerem Maasse auch mit 0,03 cem dieses stark verdünnten Extractes die Kobrahämolyse zu activiren. Durch Controllen wurde festgestellt, dass auch das Mehrfache des verwandten Kobragiftes nicht die geringste Hämolyse der Pferdeblutkörper bewirkte. Es liess sich leicht zeigen, dass der Extract hierbei nicht auf das Kobragift, sondern auf die Blutkörper einwirkte. Dasselbe war, wenn auch nicht so ausgesprochen, bei den Sera Schwangerer der Fall. Es kann wohl keinem Zweifel unter-

liegen, dass die hiermit festgestellte Fähigkeit des Alkoholextractes aus der Placenta die Kobrahämolyse zu activiren auf seinen Gehalt an Lipoidstoffen zurückzuführen ist.

Mit Rücksicht auf die bekannten Untersuchungen Zweifel's, der bei eklamptischen Frauen Fleischmilchsäure im Serum und im Urin nachweisen konnte, wurde endlich noch festzustellen gesucht, ob eventuell die Fleischmilchsäure im Stande wäre, die Kobrahämolyse zu activiren. Fleischmilchsäure löst gewaschene Blutkörperchen sofort unter Schwarzfärbung auf, die gleichzeitige Hinzufügung von Kobragift änderte die Resultate nicht. Sobald man aber Verdünnungen der Fleischmilchsäure zu den Versuchen nahm, die keine Hämolyse der Pferdeblutkörperchen mehr hervorriefen, trat auch bei Zusatz von Kobragift keine Hämolyse auf. Die Fleischmilchsäure wirkte also nicht auf die Kobrahämolyse activirend.

Ziehen wir nun die Schlüsse aus den hier mitgetheilten Untersuchungen, so ist zunächst nochmals zu betonen, dass die Kobra activirende Fähigkeit in den beiden ersten Schwangerschaftsmonaten in der Regel fehlt. Schon aus diesem Grunde ist ihr ein diagnostischer Werth nicht zuzuerkennen.

Die Bedeutung der erhobenen Befunde ist vielmehr darin zu suchen, dass eine derart regelmässige und ausgesprochene Aenderung im Schwangerenserum festgestellt werden konnte, die mit fortschreitender Schwangerschaft zunimmt, kurz vor und unter der Geburt und bei Eklampsien ihren Höhepunkt erreicht, um im Wochenbett wieder abzufallen.

Besonders interessant ist, dass dieser Abfall im Wochenbett nicht alsbald nach beendeter Geburt eintritt, sondern erst mehr oder weniger Zeit später.

Manchem hat bisher gerade das Vorkommen von Wochenbetteklampsien, das Auftreten von eklamptischen Anfällen erst nach Entleerung des Uterus davon abgehalten, der Annahme rückhaltlos zuzustimmen, dass die Ursache der Eklampsie in einer Intoxication vom Uterusinhalt aus zu suchen sei. Wenn wir hier jetzt sehen, wie die Kobra activirende Fähigkeit des Serum oftmals Tage lang nach der Geburt kaum geschwächt fortbesteht, so kann es für uns auch nichts Befremdendes mehr haben, dass das Gleiche unter Umständen auch einmal mit den die Eklampsie verursachenden Stoffen der Fall sein soll.

Das Vorkommen von Wochenbetteklampsien wird durch diese Untersuchungen verständlicher und erklärbar.

Welche Stoffe aber nun im Serum Schwangerer die Kobra activirende Fähigkeit bedingen, die Frage zu beantworten, stösst bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse über die Kobrahämolyse auf die allergrössten Schwierigkeiten.

Auszuschliessen ist selbstverständlich eine Complementwirkung, da alle untersuchten Sera durch Inactiviren ihres Complements beraubt wurden.

Noch vor Kurzem erfreute sich die Anschauung der Ehrlich'schen Schule und Calmette's allgemeiner Anerkennung. Sie sahen die Ursache der Activirung der Kobrahämolyse durch inactivirte Sera im Lecithin und anderen Lipoidstoffen.

Ihnen ist jetzt aber Ivar Bang entgegengetreten. Er erkennt an, dass Lipoidstoffe im weiteren Sinne (Fettsäuren und ihre Seifen) die Ursache sein könnten, dass aber daneben andere Möglichkeiten der Activirung der Kobrahämolyse beständen.

Dies könne vor Allem noch durch eine einfache Alkali-, durch eine einfache Kationwirkung geschehen oder durch Störungen des Salzgleichgewichts, während umgekehrt eine Säurewirkung im Stande wäre, die Hämolyse zu hemmen. Bei der Beeinflussung der Kobrahämolyse durch inactivirte Sera schreibt er in dieser Richtung besonders dem Natriumcarbonat und der Kohlensäure eine wichtige Rolle zu.

Wenn auch eine sichere Entscheidung in dieser Frage bisher nicht getroffen werden kann, als das Wahrscheinliche ist anzusehen, dass es sich bei der Kobraactivirung durch die Sera Schwangerer, Kreissender und Wöchnerinnen um eine Wirkung von Lipoidstoffen handelt.

Gegen eine einfache Alkaliwirkung lässt sich die Beobachtung Zangemeister's anführen, dass die Sera Eklamptischer in ihrer Alkalescentz stark herabgesetzt waren; gegen eine ausschlaggebende Rolle der Kohlensäure, dass weder Tageszeit, noch Thätigkeit oder Ruhe einen nachweisbaren Einfluss auf den Ausfall der Reaction ausübten.

Für eine Wirkung von Lipoidstoffen spricht andererseits, dass bereits hämolytisch wirkende Lipoide im Blutserum nachgewiesen werden konnten, und dass nach Takaki der Gehalt an Lipoiden im Serum immunisirter Thiere erhöht war, was mit der Beobachtung übereinstimmen würde, dass gerade die Sera von Infektionskrankheiten eine Erhöhung der kobraactivirenden Fähigkeit aufweisen.

Auch Bauer und Lehnendorf, sowie Beyer erblicken in Lipoidstoffen die Ursache dieser Kobrareaction.

Die Beobachtung, dass durch Kohlehydrate ebenso gut, wie durch Darreichung von Eiweiss und Fett die Reaction beeinflusst werden konnte, spricht nicht unbedingt gegen unsere Annahme, besonders wenn wir uns die Untersuchungen Pavy's über die Kohlehydrate vor Augen halten.

Nehmen wir nun aber an, dass es sich bei der Activirung der Kobrahämolyse durch inactivirte Sera thatsächlich um eine Wirkung von Lipoidstoffen handele, so erhebt sich die weitere Frage nach dem Ursprunge dieser Lipoidstoffe im Serum Schwangerer, Kreissender und Wöchnerinnen.

Zunächst könnte es sich dabei einfach um die Folge gesteigerter Stoffwechselvorgänge während der Schwangerschaft handeln. Daneben kommt aber die an Lipoidstoffen reiche Placenta als Ursprungsstelle in Betracht. Hier Klarheit zu schaffen, muss jedoch weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Zusammengefasst lautet das Ergebniss meiner Untersuchungen:

1. Inactivirte Sera Schwangerer, Kreissender und Wöchnerinnen wiesen auffallend und ausgesprochen die Fähigkeit auf, die Kobrahämolyse gegenüber gewaschenen Pferdeblutkörperchen zu activiren. Diese Fähigkeit nahm zu mit fortschreitender Schwangerschaft, erreichte kurz vor und unter der Geburt ihren Höhepunkt, um im Wochenbett meist vom 6. Tage ab wieder abzufallen.

2. Sera gynäkologisch Kranker entbehrten dieser Fähigkeit ganz oder wiesen sie wenigstens nur in viel geringerem Maasse auf.

3. Bei Tuberculose und Lues wurde sie gefunden, aber nicht mit der Regelmässigkeit und meist auch nicht mit der Stärke, wie bei geburtshülflichen Fällen.

4. Diese „Kobrareaction“ ging nicht parallel der Erhöhung des Antitrypsingehaltes oder der Wassermannschen Reaction. Bei Uteruscarcinomen und bei latenter Lues fehlte sie.

5. Im Nabelschnurserum fehlte sie, und zwar auch bei Lues. Nur in einem Eklampsiefall ging sie sogar auch quantitativ der Reaction im mütterlichen Serum parallel.

6. Ein diagnostischer Werth kommt dieser Erscheinung im Serum Schwangerer, Kreissender und Wöchnerinnen zu.

rinnen nicht zu. Sie hat aber für manche Fragen der Geburtshülfe ein theoretisches Interesse. Vor Allem ist sie im Stande uns die Wochenbetteklampsie verständlicher und erklärbar zu machen.

7. Die Ursache dieser „Reaction“ ist wahrscheinlich in einem gesteigerten Gehalt der Sera an Lipoidstoffen zu suchen. Als Quelle dieser Lipoidstoffe ist eine Steigerung von Stoffwechselvorgängen oder die Placenta anzusehen.

8. Tageszeit, Nahrungsaufnahme, Thätigkeit oder Ruhe übten keinen nachweisbaren Einfluss auf den Ausfall der Reaction aus. Wohl aber liess sich diese durch eine abnorm gesteigerte Zufuhr an Eiweiss, Fett oder Kohlehydrat künstlich hervorrufen.

9. Alkoholextrakte aus autolysirten Placenten activirten ebenfalls die Kobrahämolyse.

L i t e r a t u r.

1. Calmette, Massol et Guérin, Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences. 25. Mai 1908.
 2. Beyer, Ueber die Kobragift activirende Eigenschaft menschlicher Blutseren und über den Mechanismus der Kobragifthämolyse. Münchener med. Wochenschr. 1909. No. 43.
 3. Bauer und Lehndorff, Die Activirung der Kobragifthämolyse durch menschliche Sera. Wiener med. Wochenschr. 1909. No. 28. — Das Verhalten des Serums Schwangerer zur Kobragift-Pferdebluthämolyse. Folia Serologica. Bd. III. Heft 3. 1909.
 4. H. Sachs, Ueber die Beziehungen des Kobragiftes zu den rothen Blutzellen. Münchener med. Wochenschr. 1908. No. 9.
 5. L. Mohr und R. Freund, Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der Eklampsie. Berliner klin. Wochenschr. 1908. No. 40.
 6. Iwar Bang, Kobragift und Hämolyse. Biochemische Zeitschr. Bd. XI und Bd. XVIII.
-