

Passirt Eiweiss die placentare Scheidewand?

Von
Alberto Ascoli.

(Aus der geburtshülflich-gynäkologischen Klinik der K. Universität Pavia.
Vorstand: Prof. L. Mangiagalli).

(Der Redaction zugegangen am 11. September 1902.)

Durch die Auffindung des Oxyhämoglobinstreifens im Nabelvenenblute wurde von Zweifel¹⁾ zum ersten Male der Uebergang eines normalen Blutbestandtheiles durch die Placenta festgestellt und die lange unstrittene Frage, ob die Placenta tatsächlich nach Mayow's²⁾ treffendem Ausdrucke als «pulmo uterinus» anzusehen sei, endgültig gelöst. Trotz der zahlreichen bisher über den Uebergang körperfremder Substanzen erschienenen Arbeiten sind wir aber völlig im Unklaren darüber, inwieweit die Placenta die drei wichtigsten Gruppen organischer Nahrungsstoffe, Eiweiss, Fett, Kohlenhydrate, beeinflusst und als ein Verdauungsorgan im Sinne Harvey's,³⁾ welches die Nahrung für den Fötus verarbeitet, angesehen werden darf. Lebhafteste Fürsprache fand diese «Uterinmilchlehre,» wie sie auch genannt wurde, bei Ercolani,⁴⁾ Klebs,⁵⁾ Hoffmann⁶⁾ und Anderen, während sie von Werth⁷⁾ bestritten wurde; in neuester Zeit betritt Letulle⁸⁾ mit seinen «boules placentaires» einen ähnlichen Weg. Nicht unerwähnt möge bleiben, dass Claude Bernard⁹⁾ der Placenta eine glykogenbildende Function zu-

1) Archiv für Gynäkologie. Bd. 9.

2) Opera omnia medico-physica Hagae-Comitum 1861 Seite 279; citirt nach Wiener, Volkmann's Vorträge 290, 1886.

3) Exercitationes de generatione animalium etc. Amstelodami 1651; citirt nach Wiener l. c.

4) Memorie dell' accademia di Bologna 1873, 1876, 1883.

5) Prager medic. Wochenschr. 1878.

6) Zeitschr. f. Geb. und Gyn. Bd. XIII, 1882.

7) Arch. f. Gyn. Bd. 22, 1884.

8) Compt. rend. de la soc. de biol. Vol. 53, 1901.

9) C. R. de l'Acad. des Sciences. Vol. 48, 1859.

schrieb. Von normalen Blutbestandtheilen wissen wir durch Ajhlfeld,¹⁾ dass feinst emulgirtes Verdauungsfett eben so wenig die placentare Scheidewand passirt, wie nach Sänger²⁾ weisse Blutkörperchen; hingegen wurde von Cohnstein und Zuntz³⁾ der Beweis geliefert, dass Wasser, Chlornatrium und Zucker durch die Placenta ins Fötalblut übergehen können. Ob Eiweiss unverändert übergeht oder ob es als Pepton bezogen oder im fötalen Organismus synthetisch gebildet wird, darüber sind wir nicht unterrichtet: Zuntz⁴⁾ hebt diese Lücke in unseren Kenntnissen hervor, während Wiener⁵⁾ den physiologischen Uebergang von Eiweiss von der Mutter auf den Fötus als bewiesen erachtet, ohne seine Anschauung auf einwandfreie experimentelle Grundlagen zu stützen, denn die Versuche von Robolski,⁶⁾ welcher von dem Uebergang von Quecksilber auf jenen von Eiweiss schloss, sind entschieden nicht beweiskräftig.

In der That setzten sich der Lösung dieser Frage nicht unerhebliche Schwierigkeiten entgegen: die Mittel, die uns bisher zur Unterscheidung verschiedener Eiweisskörper zur Verfügung standen, wie der Coagulationspunkt, die Löslichkeit in den verschiedenen Mitteln, die Elementanalyse, das Vorhandensein oder das Fehlen gewisser Elemente im Moleküle, die Verschiedenheit der Spaltungsprodukte, die fractionirte Fällung, liessen zwar in vielen Fällen eine ziemlich genaue chemische Differenzirung zu, versagten aber in anderen wegen der Labilität und der geringen Specificität dieser Eigenschaften. Seitdem Wassermann,⁷⁾ Myers⁸⁾ und Andere, auf dem von Kraus⁹⁾ und Bordet¹⁰⁾ angebahnten Wege fortschreitend, in den präcipitirenden Seris allgemein gültige Eiweissdifferenzirungs-

- 1) C.-Bl. f. Gyn. 1877. 15.
- 2) Arch. f. Gyn. Bd. 33, 1888.
- 3) Pflüger's Archiv Bd. 42, 1888.
- 4) Pflüger's Archiv Bd. 14, 1877.
- 5) l. c.
- 6) J. D. Halle 1884.
- 7) Verh. des Kongr. f. inn. Medicin 1900, Seite 501.
- 8) C.-Bl. f. Bact. Bd. XXVIII, 1900.
- 9) Wiener Klin. Wochenschr. 1897. 32.
- 10) Ann. de l'Inst. Pasteur 1899.

mittel erkannt haben, besitzen wir in denselben äusserst empfindliche Reagentien, um Eiweisskörper verschiedener Herkunft auseinanderzuhalten: die Untersuchungen von Myers,¹⁾ der durch Einspritzung von krystallisirtem Eiweiss und Globulin, d. h. von Eiweisskörpern, die allgemein als chemisch rein gelten, bei Kaninchen präcipitirende Sera erhielt, die bis zu einem gewissen Punkte für das Eiweiss specifisch waren, welches zur Immunisirung verwendet worden war, lassen vorderhand keinen Zweifel zu, dass es sich um den Eiweisskörpern oder gewissen Gruppen im Eiweissmolekül eigenthümliche Reactionen handelt.

Im Folgenden wurde der Versuch gemacht, an der Hand dieser neuesten Errungenschaft biologisch-chemischer Forschung die Frage in Angriff zu nehmen, ob Eiweiss die placentare Scheidewand passirt.

Zur Bereitung der specifischen Sera dienten Kaninchen, denen allmählich steigende Eiweissmengen eingespritzt wurden, bis ihr Serum eine stark präcipitirende Wirkung entfaltete: auf diese Art verschaffte ich mir präcipitirende für Hühnereiereiweiss, sowie für Menschen-, Pferde-, Kuh-eiweiss specifische Sera. Sobald die Immunthiere genügend vorbereitet waren, injicirte ich schwangeren Thieren subcutan oder in den Verdauungstract verschiedene Mengen heterogenen Eiweisses: nach einem Zeitraum, der zwischen einer Stunde und mehreren Tagen schwankte, extrahirte ich die Früchte mittelst Kaiserschnittes, indem ich das Blut von jedem Fötus einzeln, und zugleich durch Aderlass mütterliches Blut, sammelte: in dem abgeschiedenen Serum wurde mittelst der biologischen Reaction nach dem eingespritzten Eiweiss geforscht. Die vorzugsweise als Zonenreaction angestellte Probe wurde in kleinen, etwa 3.5 cm hohen, einen äusseren Durchmesser von circa 5 mm besitzenden Reagentgläsern vorgenommen, so dass wenige Tropfen Serum zur Anstellung derselben ausreichten. Die erzielten Resultate wurden wiederholt mittelst normaler Sera der verwendeten Thierarten controllirt: ich erachtete diese Vorsichtsmassregel umsomehr für zweckmässig, da ja die Präcipitinreaction, wie schon seit Myers²⁾ bekannt war, und neuerdings von Linossier und Lemoine,³⁾ Halban und Landsteiner,⁴⁾ Strube⁵⁾ bestätigt wurde, keine streng specifische ist; ich konnte aber in den Controllröhrchen mit den verwendeten Seris bei der von mir geübten Versuchsanordnung keine Niederschlagsbildung wahrnehmen. Ich will

1) l. c.

2) l. c.

3) *Semaine médicale* 1902, 13.

4) *Münch. medic. Wochenschr.* 1902, 12.

5) *Deutsche medic. Wochenschr.* 1902, 24.

auch besonders hervorheben, dass man zur Auffindung des in den Darmkanal eingespritzten Eiweisses gewöhnlich hochwerthiger Sera bedarf, da sonst die Reaction auch im mütterlichen Serum negativ ausfallen kann, wie ich zu meinem Schaden wiederholt beobachtete, da ja in einem solchen Falle der Versuch nicht verwerthet werden kann. Für die Mehrzahl der Versuche wurde Eiereiweiss verwendet; in einigen Fällen habe ich auch andere Eiweisskörper (vom Menschen, vom Pferde, von der Kuh) in den Bereich meiner Untersuchung gezogen.

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle I und II zusammengestellt.

Die Betrachtung der beiden Tabellen ergibt als wesentliches Resultat, dass in allen Fällen ein ausgesprochener Unterschied in der Stärke der Reaction zwischen mütterlichem und fötalem Serum bestand: ich will auch gleich hervorheben, dass es sich hierbei nicht um eine hemmende Wirkung des fötalen Serums handelt, denn zu letzterem in vitro hinzugefügtes Eiereiweiss konnte noch in hochgradiger Verdünnung durch die biologische Reaction nachgewiesen werden. Bei subcutaner Einverleibung grösserer Mengen Eiweisses beobachtete ich neben einem starken oder mässigen Niederschlage im mütterlichen Serum oft, namentlich bei Anwendung hochwerthiger präcipitirender Sera, auch im fötalen Serum ein Präcipitum, welches aber dem im entsprechenden mütterlichen Erzielten gewöhnlich bedeutend nachstand. Nach Einführung mässiger Mengen Eiweiss unter die Haut oder grösserer in den Darmkanal erzielte ich im mütterlichen Serum einen mässigen oder spärlichen bis spurenweisen Niederschlag, während ich selbst bei Anwendung meiner hochwerthigsten specifischen Sera kein Präcipitum im fötalen wahrnehmen konnte.

Angesichts der namentlich bei subcutaner Einverleibung speciell für Kaninchen¹⁾ nicht unerheblichen Toxicität der verwendeten heterogenen Eiweisskörper schien es mir wünschenswerth, eine Kontrolle der erzielten Resultate durch Versuche am Menschen anzustreben. Auch für diese Versuchsreihe gab ich dem Eiereiweiss den Vorzug: denn für dieses ist durch die Untersuchungen der Devoto'schen Schule²⁾ nachgewiesen,

1) Weiss, Pflüger's Arch., Bd. 65, 1897.

2) Siehe Münchener medic. Wochenschr., 1902, 10, und La Clin. med., 1902, 1.

dass es unter physiologischen Bedingungen, zum Theile wenigstens, auch vom menschlichen Darmkanal in solcher Form resorbirt wird, dass es dem Nachweise durch die biologische Reaction im Blutserum zugänglich ist. Nachdem ich mich durch eigens angestellte Versuche — in denen bei Anwendung hochwerthiger specifischer Sera und unter Innehaltung der oben angeführten Vorsichtsmassregeln in dem aus einem Ohre gewonnenen Blutserum die biologische Reaction positiv ausfiel — vergewissert hatte, dass diese Resorption in verhältnissmässig kurzer Zeit auch bei Schwangeren und Kreissenden stattfindet, machte ich es mir zur Aufgabe, zu prüfen, ob dem positiven Ausfalle der Reaction bei der Mutter, wie ich schon für die Thiere festgestellt, ein negatives Resultat bei dem Fötus entspräche. Von den zahlreichen angestellten Versuchen, bei denen die biologische Reaction im fötalen Serum regelmässig negativ ausfiel, beschränke ich mich, in Tabelle III 11 Fälle zusammenzustellen, die mir wegen der Anzahl der genossenen Eier, des Fehlens jeder Complication und — worauf das grösste Gewicht zu legen — der Hochwertigkeit der verwendeten Sera die überzeugendsten scheinen.

Die angeführten Beobachtungen rechtfertigen also den Schluss, dass die nach Genuss von Eiereiweiss im mütterlichen Kreislauf vorhandenen Substanzen, welche durch die biologische Reaction nachgewiesen werden können, unter physiologischen Bedingungen in das fötale Blut nicht übergehen.

Um Missverständnissen vorzubeugen, möchte ich ausdrücklich hervorheben, dass ich bei der Auseinandersetzung meiner Untersuchungen den Ausdruck Eiweiss in weitem Sinne, nicht in jenem von genuinem Eiweiss gebraucht habe: die Streitfrage nämlich, ob der positive Ausfall der biologischen Reaction im mütterlichen Serum auf die Anwesenheit von genuinem Eiweiss oder von intermediären nicht krystallinischen Producten zurückzuführen ist, harret noch der Lösung.¹⁾

1) Rostoski, Münchener medic. Wochenschr., 1902, 24; Cohnheim, Diese Zeitschr., 1902, Bd. XXXV; M. Ascoli, Münchener medic. Wochenschr., 1902, 34.

Die mitgetheilten, die Frage nach der Ernährung des Fötus in ein neues Licht rückenden Befunde würden an Interesse gewinnen, wenn aus weiteren Untersuchungen ein engerer Zusammenhang zwischen denselben und der von mir unlängst nachgewiesenen Anwesenheit eines proteolytischen Enzyms in der Placenta¹⁾ hervorgehen würde: in diesem Falle wäre nämlich bewiesen, dass der Placenta thatsächlich die ihr schon von Harvey zugewiesene Rolle eines Verdauungsorganes zukommt.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen lassen sich kurz in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Spritzt man schwangeren Thieren grössere Mengen heterogener Eiweisskörper in das Unterhautzellgewebe, so sind diese dem Nachweise durch die biologische Reaction im mütterlichen und oft im fötalen Serum zugänglich.
2. Ist die Reaction im mütterlichen Serum eine mässige oder schwache, wie dies bei subcutaner Einverleibung kleinerer Mengen oder bei Einführung grösserer Mengen in den Darmkanal der Fall ist, so fällt die Reaction im fötalen Serum gewöhnlich negativ aus.
3. In allen Fällen besteht ein ausgesprochener Unterschied in der Stärke der Reaction zwischen mütterlichem und fötalem Serum: diese ist stets in ersterem stärker als in letzterem.
4. Nach Genuss von Eiereiweiss kann dieses bei Schwangeren und Kreissenden durch die biologische Reaction im mütterlichen Kreislauf wohl, nicht aber im fötalen nachgewiesen werden.
5. Um eine hemmende Wirkung des fötalen Serums handelt es sich hierbei nicht, es ist vielmehr naheliegend, hierin eine besondere Function der Placenta, vielleicht nach Art eines Verdauungsorganes, zu erblicken.

1) C.-Bl. f. Physiol., 1902, Heft 5.

Tabelle I.
Subcutane Einspritzung.

Versuch	Versuchsthier G = Gewicht in Gramm	Eingeführtes Eiweiss A = Art M = Menge	Zwischen der Einspritzung und der Extraction der Früchte sowie gleichzeitigem Ader- lasse des Mutter- thieres verlossener Zeitraum	Früchte A = Anzahl L = Länge in Centimetern G = Gewicht in Gramm	Niederschlag im mütterlichen Serum	Niederschlag in fötalen Serum
I	Kaninchen G = 2490	A = Eiereiweiss M = 65 ccm	1 h 15'	A = 6 L = 9,5 G = 40	mässig	Fötus 1 Null 2 » 3 » 4 Spuren 5 Null 6 Spuren
II	Hündin G = 7150	A = Eiereiweiss M = 65 ccm	2 h 30'	A = 6 L = 15 G = 165	stark	Fötus 1 Spuren? 2 » 3 schwach 4 Spuren 5 » 6 »
III	Kaninchen G = 3080	A = Eiereiweiss M = 63 ccm	2 h	A = 10 L = 8 G = 28	mässig	Fötus 1 Spuren? 2 Null 3 » 4 schwach 5 Null 6 Spuren? 7 » 8 Spuren? 9 Spuren 10 Spuren

IV	Hündin G = 7550	A = Eiereiweiss M = 50 ccm	2 h	A = 5 L = 13 G = 100	stark	Fötus 1 schwach 2 » 3 » 4 » 5 »
V	Kaninchen G = 2420	A = Eiereiweiss M = 35 ccm.	48 h	A = 8 L = 9,5 G = 35	mässig	Fötus 1 Null 2 » 3 Spuren 4 Null 5 » 6 » 7 » 8 Spuren
VI	Kaninchen G = 2400	A = Eiereiweiss M = 35 ccm	4 h	A = 2 L = 9 G = 26	mässig	Fötus 1 Spuren 2 Null
VII	Kaninchen G = 1810	A = Eiereiweiss M = 35 ccm	4 h 35'	A = 7 L = 8 G = 19	mässig	Fötus 1 Null 2 » 3 » 4 » 5 » 6 » 7 »
VIII	Kaninchen G = 3250	A = Eiereiweiss M = 30 ccm	4 h	A = 6 L = 8 G = 28	schwach	Fötus 1 Null 2 » 3 » 4 » 5 » 6 »
IX	Kaninchen G = 2420	A = Eiereiweiss M = 18 ccm	— 15 h	A = 2 L = 9 G = 35	mässig	Fötus 1 Null 2 »

Tabelle I (Fortsetzung).
Subcutane Einspritzung.

Versuch	Versuchsthier G = Gewicht in Gramm	Eingeführtes Eiweiss A = Art M = Menge	Zwischen der Einspritzung und der Extraction der Früchte sowie gleichzeitigem Ader- lasse des Mutter- thieres verfloßener Zeitraum	Früchte A = Anzahl L = Länge in Centimetern G = Gewicht in Gramm	Niederschlag im mütterlichen Serum	Niederschlag im fötalen Serum
X	Kaninchen G = 2510	A = Eiereiweiss M = 15 ccm	50 h	A = 10 L = 9 G = 25	mässig	Fötus 1 Null 2 „ 3 „ 4 „ 5 „ 6 „ 7 „ 8 „ 9 „ 10 J
XI	Meerschweinchen G = 945	A = Eiereiweiss M = 8 ccm	2 h	A = 4 L = 9 G = 40	stark	Fötus 1 Null 2 „ 3 „ 4 „
XII	Kaninchen G = 2680	A = inactivirtes Pferdeserum M = 25 ccm	18 h	A = 8 L = 9 G = 30	mässig	Fötus 1 Spuren 2 Null 3 Spuren? 4 Null 5 „ 6 maceirt 7 schwach

Versuch	Versuchsthier G = Gewicht in Gramm	Eingeführtes Eiweiss A = Art M = Menge	Zwischen der Einspritzung und der Extraction der Früchte sowie gleichzeitigem Ader- lasse des Mutter- thieres verfloßener Zeitraum	Früchte A = Anzahl L = Länge in Centimetern G = Gewicht in Gramm	Niederschlag im mütterlichen Serum	Niederschlag im fötalen Serum
XIII	Kaninchen G = 2920	A = inactivirtes Pferdeserum M = 6 ccm	5 h	A = 9 L = 7,5 G = 20	schwach	Fötus 1 Null 2 „ 3 „ 4 „ 5 „ 6 „ 7 „ 8 „ 9 „
XIV	Kaninchen G = 2220	A = inactivirtes Menschen- serum M = 30 ccm	18 h	A = 4 L = 9,5 G = 34	mässig	Fötus 1 Null 2 „ 3 „ 4 „
XV	Kaninchen G = 2380	A = inactivirtes Kuhserum M = 25 ccm	21 h	A = 9 L = 9 G = 28	mässig	Fötus 1 schwach 2 „ 3 „ 4 „ 5 „ 6 „ 7 „ 8 Spuren 9 „

Tabelle II.

Einführung in den Darmcanal mittelst Sonde oder Einspritzung in eine Darmschlinge.

Versuch	Versuchsthier G = Gewicht in Gramm	Eingeführtes Eiweiss A = Art M = Menge	Zwischen der Einspritzung und der Extraction der Früchte sowie gleichzeitigem Ader- lasse des Mutter- thieres verfloßener Zeitraum	Früchte A = Anzahl L = Länge in Centimetern G = Gewicht in Gramm	Niederschlag im mütterlichen Serum	Niederschlag im fötalen Serum
I	Hündin G = 5670	A = Eiereiweiss M = 100 ccm	2 h 45'	A = 3 L = 15 G = 150	Spuren?	Fötus 1 Null > 2 „ > 3 „
II	Katze G = 3900	A = Eiereiweiss M = 300 ccm	2 h 45'	A = 4 L = 11 G = 56	Spuren	Fötus 1 Null > 2 „ > 3 „
III	Kaninchen G = 2730	A = Eiereiweiss M = 60 ccm	2 h	A = 7 L = 12 G = 50	sehr schwach	Fötus 1 Null > 2 „ > 3 Spuren? > 4 Null > 5 „ > 6 „ > 7 „
IV	Kaninchen G = 2290	A = Eiereiweiss M = 60 ccm	4 h	A = 8 L = 8,5 G = 21	sehr schwach	Fötus 1 Null > 2 „ > 3 „ > 4 „ > 5 macerirt > 6 Null > 7 „
V	Kaninchen G = 2250	A = Eiereiweiss M = 80 ccm	6 h	A = 6 L = 9,5 G = 35	sehr schwach	Fötus 1 Null > 2 „ > 3 „ > 4 „ > 5 „ > 6 „
VI	Kaninchen G = 2100	A = Eiereiweiss M = 50 ccm	4 h	A = 7 L = 8 G = 25	sehr schwach	Fötus 1 Null > 2 „ > 3 „ > 4 „ > 5 „ > 6 „ > 7 „
VII	Kaninchen G = 2110	A = Eiereiweiss M = 110 ccm	2 h 30'	A = 2 L = 9 G = 29	sehr schwach	Fötus 1 Null > 2 „
VIII	Kaninchen G = 2250	A = Eiereiweiss M = 60 ccm	2 h 15'	A = 5 L = 9,5 G = 40	schwach	Fötus 1 Null > 2 „ > 3 „ > 4 „ > 5 „
IX	Meerschweinchen G = 900	A = Eiereiweiss M = 25 ccm	2 h	A = 3 L = 10,5 G = 52	schwach	Fötus 1 Null > 2 „ > 3 „
X	Hündin G = 8220	A = Eiereiweiss M = 200 ccm	2 h 30'	A = 2 L = 16 G = 185	Spuren?	Fötus 1 Null > 2 „

Passirt Eiweiss die placentare Scheidewand?

Tabelle III.

Versuche an Kreissenden:

Versuch	Nummer der Krankengeschichte	Name	Anzahl der genossenen frischen Eier	Zwischen dem Genusse der Eier und der Geburt verflossener Zeitraum	Niederschlag im fötalen Serum
I	2006	Marie S.	vier	15 Minuten	Null
II	1475	Ernesta B.	drei	40 Minuten	»
III	3167	Rosa R.	vier	1 Stunde	»
IV	2656	R. G.	vier	1½ Stunden	»
V	1575	Felicita P.	fünf	2 Stunden	»
VI	2228	Marie P.	vier	2 Stunden	»
VII	1187	G. C.	fünf	3 Stunden	»
VIII	3248	Josefine C.	vier	3½ Stunden	»
IX	3289	C. Caroline	fünf	4½ Stunden	»
X	848	A. G.	fünf	4½ Stunden	»
XI	1529	J. L.	sechs	7 Stunden	»