Ueber das Verhalten neugeborener Tiere bei parenteraler Zufuhr von artfremdem Eiweiß (Kuhmilch und Kuhblutserum).

Von Dr. W. Gessner in Olvenstedt bei Magdeburg.

Die neueren biologischen Untersuchungsmethoden haben unsere Kenntnisse auch auf dem Gebiete der Ernährungsphysiologie und -pathologie wesentlich erweitert und vertieft. Ascoli¹⁾, Uhlenhuth²⁾, Michaelis und Oppenheimer³⁾ konnten auf diese Weise den Nachweis führen, daß es wie für Zucker, so auch für Eiweiß eine Toleranzgrenze gibt, welche auch beim gesunden Erwachsenen nicht überschritten werden darf, wenn anders es nicht zum Uebertritt von unverändertem, artfremdem Eiweiß in die Blutbahn kommen soll. Mit Hilfe derselben Methoden stellten dann die Römer-v. Behringschen⁴⁾ Untersuchungen die überraschende Tatsache fest, daß bei neugeborenen Tieren während der ersten bis zweiten Lebenswoche genuines Eiweiß unverändert in die Blutbahn übertritt. Dieser Prozeß, welcher nach den neuen Offenheimer-schen⁵⁾ Nachprüfungen in der von v. Behring behaupteten allgemeinen Fassung nicht giltig ist, ist aber stets nur auf die ersten Lebenstage beschränkt. Nach dieser Zeit hat man bisher weder bei jungen Tieren noch beim gesunden Säugling einen Uebertritt von artfremdem Eiweiß ermitteln können, wiewohl bezügliche Untersuchungen von den verschiedensten Autoren ausgeführt worden sind, und die bekannten Beschwerden der Säuglinge beim Uebergang von der Brustnahrung zur Kuhmilchernährung nach dem Bekanntwerden des Römerschen⁶⁾ Befundes geradezu dazu auffordern mußten. Finkelstein⁷⁾, welcher ein vorher ganz gesundes Brustkind, das bei drei vorhergegangenen Versuchen mit Darreichung kleiner Portionen Kuhmilch stets schwere Erscheinungen (Temperaturerhöhung, Erbrechen, Durchfälle, Schwächezustände) bekommen hatte, bei dem vierten Versuch (Darreichung von verdünnter Kuhmilch) unter den schwersten Vergiftungssymptomen sterben sah, glaubt die artfremde Nahrung als Ganzes und nicht die Milchkulturen oder das artfremde Eiweiß derselben hierfür als Ursache heranziehen zu müssen. Diese Ansicht Finkelsteins ist nicht unwidersprochen geblieben. Schlossmann⁸⁾ konnte durch Injektion einer geringen Dosis (0,1 g) Kälberserum ähnliche Krankheitserscheinungen bei Säuglingen hervorrufen, wie wir sie bei der Entwöhnung der Kinder beobachten, immerhin waren die Beschwerden nicht so stark wie bei stomachaler Zufuhr von artfremder Milch. Desgleichen sah Salge nach subcutaner Injektion von nur 0,1 ccm Rinderserum bei Säuglingen die schwersten Krankheitserscheinungen, ja in einigen Fällen bedrohliche Kollapszustände auftreten, welche ihn von weiteren Injektionen abstecken ließen. Salge konnte ferner nachweisen, daß die Ansicht Schlossmanns, mit Kuhmilch ernährte Kinder seien gegen Injektionen von Rinderserum immun, nicht zutreffe. Ebenso erklärt Finkelstein⁹⁾ in einer Entgegnung an Schloss-

mann dessen Versuche mit Kälberserum für nicht beweiskräftig und glaubt, daß das Rinderserum noch „unbekannte Stoffe von minimaler Menge, aber starker Wirkung“ enthalte, welche die Ursache der von Schlossmann bei seinen Versuchen an Säuglingen erzielten Reaktionen seien. Kurzum, die bisherigen Untersuchungen sind nichts weniger als eindeutig, und auch die auf der Meraner Versammlung im vorigen Jahre in der Abteilung für Kinderheilkunde geführte Diskussion über die Frage des Uebergangs von artfremdem Eiweiß in den Organismus hat daher zu keiner Klärung derselben führen können.

Denn wenn man auch das geringe Körpergewicht des Säuglings berücksichtigt, so sind die von Schlossmann und Salge beschriebenen, nach einer nur so geringen Quantität (0,1 ccm) artfremden Serums beobachteten Erscheinungen doch so stark, daß auch für mich die Ansicht Finkelsteins viel für sich hat, welcher starkwirkende Stoffe in dem verwendeten Serum annimmt. Finkelstein spricht sich darüber nicht aus, ob diese Stoffe seiner Ansicht nach im Blut präformiert sind, oder ob sich dieselben eventuell erst im entnommenen Serum gebildet haben können. Gerade die Wirkungen von artfremdem, parenteral zugeführten Blutserum — „die Serumkrankheit“ — sind durch die Untersuchungen von v. Pirquet und Schick¹⁾ sehr genau bekannt. Diese haben gezeigt, daß man bei der ersten Injektion ziemlich dreist in der Dosierung sein kann, daß man aber 10 Tage nach der ersten Injektion bei Wiederholungen dieses Eingriffes sehr vorsichtig dosieren muß, da man dann schon mit ganz geringen Serumengen (1 ccm) recht starke Reaktionen auslösen kann, weil der Organismus durch die erste Injektion überempfindlich geworden sei. Diese Ueberempfindlichkeitsreaktion tritt aber bei wiederholten Injektionen nur dann ein, wenn genau dieselbe Eiweißart wie bei der ersten Injektion eingespritzt wird. Milch macht nur gegen Milch, Rinderserum nur gegen Rinderserum, Schweineserum nur gegen Schweineserum überempfindlich. Wird bei der zweiten Injektion ein anderer Körper eingespritzt, so bleibt die Ueberempfindlichkeitsreaktion aus. Um den letzteren Prozeß kann es sich daher bei den heftigen Reaktionen der Schlossmannschen und Salgeschen Versuche von vornherein nicht gehandelt haben.

Um aber bei meinen Injektionsversuchen das Maximum der Wirkung zu erzielen, habe ich mich genau nach dem von v. Pirquet und Schick gefundenen Gesetz von der Ueberempfindlichkeit gerichtet, d. h. ich habe zwischen den einzelnen Injektionen wenn möglich 10 Tage verstreichen lassen, sodaß sich die Tiere allemal im Zustand der Ueberempfindlichkeit befanden.

Ferner legte ich besondern Wert auf die Qualität des Injektionsmaterials. Mein Streben ging dahin, dasselbe möglichst frisch und unverändert zu verwenden.

Das zur Gewinnung des Blutserums dienende Blut wurde stets direkt der Halsschlagader entnommen und zwar so, daß Beimengungen von Schleim oder Flüssigkeiten aus Speiseröhre, Rachenhöhle etc. ausgeschlossen waren. Zu diesem Zweck wurden die Tiere nicht in der gewöhnlichen Weise geschlachtet, indem man den Hals quer durchschneidet, sondern sie wurden, wie der Fleischer ausdruck heißt, „geadert“. Dies geschieht in der Weise, daß die Haut des Halses in der Medianlinie aufgeschnitten wird, dann arbeitet sich der Fleischer beiderseits nach den Schlagadern hin, zieht diese hervor und durchschneidet sie. Luft- und Speiseröhre bleiben hierbei uneröffnet. Derartig gewonnenes Blut hält sich viel länger brauchbar, und ist diese Art der Schlachtung, wie mir mein Blutlieferant mitteilte, in Fällen, wo das Rinderblut, was allerdings selten sei, zum menschlichen Genuß verarbeitet werden soll, in manchen Schlachthöfen vorgeschrieben. Denn bei der gewöhnlichen queren Durchschneidung des Halses mischen sich regelmäßig, infolge der eintretenden Würfbewegungen der Tiere, unbemerkt kleine Quantitäten Mageninhalt dem Blute bei, welcher bei seinem Gehalt an fermentativen Körpern die Zersetzung des Blutes beschleunigt (Bildung von giftig wirkenden Albumosen). Das Blut wurde in hohen Gläsern aufgefangen und nach sechs Stunden das klare Serum von den Rändern mit Hilfe der Liebergschen Glaspritze (ohne vorgesteckte Nadel) abgehoben und sofort injiziert.

Die Milch wurde gleichfalls in ein steriles Glasgefäß gemolken und spätestens zwei Stunden nachher ungekocht injiziert.

Die beiden ersten Versuchstiere, zwei Schaflämmer, wurden unmittelbar nach der Geburt von den Muttertieren getrennt und vom ersten Tage an mit roher, unverdünnter Kuhmilch ernährt. Die Tiere gediehen dabei prächtig. Ich ließ nun erst gut 14 Tage bis zur ersten Injektion verstreichen, um einestheils die Nabelheilung nicht zu stören, andererseits um die Tiere, bei welchen ja nach den Römerschen Untersuchungen das artfremde Eiweiß der Kuhmilch unverändert in die Blutbahn übertritt, erst gegen dasselbe überempfindlich werden zu lassen. Dann erst nahm ich die ersten In-

1) Die Serumkrankheit. Fr. Deutches Verlag, Leipzig 1905.

1) Münchener medizinische Wochenschrift 1902, S. 398. — 2) Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 46. — 3) Archiv für Anatomie und Physiologie 1902, S. 336. — 4) Tuberculosebekämpfung. Marburg 1903, G. Elwert. — 5) Archiv für Hygiene Bd. 55, H. 1. — 6) Berliner klinische Wochenschrift 1901, No. 46. — 7) Monatsschrift für Kinderheilkunde Bd. 4. — 8) Monatsschrift für Kinderheilkunde Bd. 4, H. 4. — 9) Monatsschrift für Kinderheilkunde Bd. 4, H. 5.

jektionen mit roher, unverdünnter Kuhmilch vor, um zu prüfen, ob die „artfremde Nahrung als Ganzes“, wie Finkelstein annimmt, auf den Organismus der jungen Tiere toxisch wirkt. Nach diesen Milchinjektionen, bei welchen das Ueberempfindlichkeitsphänomen nie so deutlich hervortritt wie bei Seruminjektionen, habe ich dann Kuhblutserum injiziert.

I. Schaflamm, geb. 10. Februar, 3 kg 750 g.
 25. „ 6 „ 900 „ 1 ccm Milch injiziert,
 1. März, 7 „ 750 „ 5 „ „ „
 8. „ 9 „ 375 „ 10 „ „ „
 14. „ 10 „ 225 „ 20 „ „ „
 20. „ 11 „ 100 „ 40 „ „ „

II. Schaflamm, geb. 16. Februar, 3 kg 600 g.
 1. März, 5 „ 600 „ 1 ccm Milch injiziert,
 8. „ 7 „ 600 „ 5 „ „ „
 14. „ 8 „ 700 „ 10 „ „ „
 20. „ 9 „ 200 „ 40 „ „ „

I. Schaflamm, 24. März, 12 kg 175 g, 20 ccm Kuhblutserum injiziert,
 II. „ 24. „ 10 „ 225 „ 20 „ „ „

Diese beiden Versuchstiere ergaben als Resultat, daß weder die rohe unverdünnte Kuhmilch, noch frisches, der Ader entnommenes Kuhblutserum auch bei parenteraler Zufuhr auf den Organismus toxisch wirkt. Die Tiere ließen bei der ersten Milchinjektion wohl eine längere, auf Druck schmerzhaftes Schwellen an der Injektionsstelle (spezifisches Oedem) erkennen, zeigten aber sonst ein durchaus normales Verhalten, was schon aus den Gewichtszahlen hervorgehen dürfte. Der Urin, welcher nach jeder Injektion untersucht wurde, zeigte stets normales Verhalten.

Berücksichtigt man nun, daß ich den Tieren das 200fache der Dosis Serum, mit welcher Schlossmann und Salge an Säuglingen gearbeitet haben, injiziert habe, ohne auch nur die Spur einer Reaktion an ihnen zu bemerken, so bleiben, auch wenn man bedenkt, daß das Körpergewicht der Tiere etwa doppelt so groß war, wie das der Säuglinge, doch meines Erachtens berechtigte Zweifel an der Beweiskraft der betreffenden Versuche bestehen, Zweifel, die ich besonders in bezug auf die Qualität des von Schlossmann und Salge verwendeten Serums hege. Gerade die Aera der Heilserumtherapie hatte infolge einiger plötzlichen Todesfälle nach Heilseruminjektionen dazu geführt, die Gesetze und Bedingungen der Wirkung des artfremden Serums auf den menschlichen Organismus festzustellen, Studien, welche die alte klinische Erfahrung wiederum bestätigt haben, daß die erstmalige Injektion von artfremdem Serum vom menschlichen Organismus in weiten Grenzen gut vertragen wird. Und die abertausendfachen Erfahrungen, welche an Kindern jeden Alters seit über einem Jahrzehnt mit Heilseruminjektionen, also auch mit einem artfremden, aber stets der Ader entnommenen Serum gemacht sind, sprechen gleichfalls entschieden gegen die Schlossmann-Salgeschen Versuche. Oder sollte sich der menschliche Säugling wirklich ganz anders verhalten, wie das ein bis zwei Jahre alte Kind? Dieser Beweis müßte dann mindestens erst noch geführt werden.

Nun könnte man einwenden, daß meine obigen beiden Versuchstiere bei ihrer vom ersten Lebenstage an durchgeführten Ernährung mit roher artfremder Milch entsprechend den Römer-v. Behringschen Untersuchungen aus gleichsam immunisiert waren, oder daß die Toleranz dieser Tiere vielleicht eine Eigenart ihrer Rasse oder drittens, daß die der Kuhblutseruminjektion vorausgegangenen mehrmaligen Einspritzungen von roher Kuhmilch an dem reaktionslosen Verlauf schuld seien.

Diesen drei berechtigten Einwänden suchte ich dadurch zu begegnen, daß ich dieselben Injektionen bei einem jungen Tiere vornahm, welches während der ganzen Versuchsreihe von dem Muttertier gesäugt wurde, indem ich zweitens anstatt des Schaflammes ein Ziegenlamm wählte und indem ich drittens zuerst die Kuhblutseruminjektion vornahm und dieser erst später die Injektionen mit roher Kuhmilch folgen ließ.

III. Ziegenlamm, geboren 25. März 1906.
 2. April 4 kg 500 g 30 ccm Kuhblutserum injiziert
 12. „ 7 „ 400 „ 30 „ Kuhmilch „
 23. „ 10 „ 300 „ 30 „ „ „

Das Resultat dieser Versuche war genau dasselbe, wie bei den beiden obigen Schaflämmern. Um allen Zweifel auszuschließen, wählte ich noch ein weiteres Versuchstier wiederum einer anderen Rasse und zwar, um zugleich ein möglichst kleines Körpervolumen zu haben, einen jungen dreitägigen Foxterrier aus. Es kostete außerordentlich viel Mühe, ihn vom vierten Tage ab ausschließlich mit roher Kuhmilch zu ernähren, und gelang nur mit Hilfe eines eigens hierfür konstruierten Saugapparates. Zuerst injizierte ich 3 ccm Blutserum und später 5, resp. 10 ccm roher Kuhmilch.

IV. Junger Foxterrier, geboren 4. März 1906.

17. März 650 g 3 ccm Kuhblutserum injiziert
 21. „ 875 „ 5 „ Kuhmilch „
 31. „ 1275 „ 10 „ „ „

Das Ergebnis auch dieser Versuche war genau dasselbe wie bei den übrigen Tieren, d. h. weder bei der Seruminjektion noch bei den Milcheinspritzungen konnte ich an dem Tiere die geringste Störung im Allgemeinbefinden wahrnehmen, wiewohl ich bei dem kleinen Körpervolumen des Tieres im Vergleich zu den Schlossmann-Salgeschen Injektionsmengen ganz beträchtliche Dosen von Blutserum wie von Kuhmilch injiziert hatte. Als Gesamtergebnis aller dieser Injektionsversuche glaube ich daher die Behauptung aufstellen zu können, daß bei jungen Tieren verschiedener Gattung weder das der Ader entnommene Kuhblutserum noch rohe, unverdünnte Kuhmilch bei parenteraler (subcutaner) Zufuhr toxisch wirkt. Selbstverständlich beweist diese auf experimentellem Wege gefundene Tatsache durchaus nichts gegen die Schlossmann-Salgeschen Untersuchungen, denn auch das möglichst frei von Fehlerquellen angestellte Tierexperiment kann nie eine am Menschen beobachtete Tatsache entkräften, sondern dieselbe höchstens beleuchten. Und wie die Schlossmann-Salgeschen Untersuchungen in letzter Linie die Anregung und der Ausgangspunkt dieser Versuche gewesen sind, so hoffe ich, daß die wegen ihrer gefährlichen Folgeerscheinungen abgebrochenen Salgeschen Untersuchungen vielleicht unter Beobachtung der von mir im Experiment angewandten Kautelen bei der Serumgewinnung eine baldige Fortsetzung erfahren möchten, die aus äußeren Gründen selbstredend nur in einem geschlossenen Krankenhause stattfinden kann, wo jeder andere Einfluß als der im Versuch gewollte mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Denn schließlich läßt sich nur durch Versuche am menschlichen Säugling mit Blutserum und Milch, die vorher bakteriologisch genau auf pathogene Mikroorganismen zu prüfen wäre, die Ursache der Krankheitserscheinungen feststellen, welche wir beim Uebergang von Frauenmilch zur Tiermilch so häufig zu sehen bekommen. Gerade diese wichtige Frage wird durch obige Versuche nicht geklärt. Denn weder die Ansicht Finkelsteins von der Giftwirkung der artfremden Nahrung als Ganzes, noch die von Schlossmann und Salge vertretenen Anschauungen von der Giftigkeit des artfremden Serums finden an ihnen eine Stütze. Was die Entscheidung dieser Frage noch besonders schwierig macht, ist die völlige Unkenntnis, an welchem Ort resp. in welchem Organ dem artfremden Eiweiß sein fremdartiger Charakter genommen wird, oder wo es, man kann sagen, entgiftet wird.

In einer interessanten Experimentalarbeit: „Ueber die entgiftende Funktion der Leber“ hat Rothberger¹⁾ den Nachweis geführt, daß jeder Zelle des tierischen Organismus die Fähigkeit des „Entgiftens“ zukommt, und daß die einzelnen Organe eine um so größere Fähigkeit des Entgiftens besitzen, je größer die in ihnen enthaltene Capillargebiet ist, d. h. je geringer die in der Zeiteinheit den empfindlichen Körperzellen zuströmende Giftmenge ist. Rothberger konnte diese Tatsache durch vergleichende Injektionen in die Vena saphena, in einen Pfortaderast und in die Arteria femoralis feststellen. Aus diesem Grunde kommt bei der großen Ausdehnung des Capillargebietes der Leber diesem Organe eine Hauptrolle bei der Entgiftung aller möglichen Körpergifte zu, zumal es bei ihrer zentralen Lage noch die Möglichkeit besitzt, etwaige Giftstoffe schnell auf dem Wege der Galle aus dem Körper auszuschleiden. Das nach der Durchfließung des ausgedehnten Capillargebietes der Leber sich sammelnde Blut muß dann nochmals das mindestens ebenso ausgedehnte Capillargebiet der beiden Lungen durchfließen, wo die lebhaft oxydation der Respiration die entgiftende Kraft dieses Organs noch verstärkt, ehe das vom Darm kommende Blut in den eigentlichen Körperkreislauf gelangen kann. Diese beiden, dem großen Kreislauf vorgelagerten Capillargebiete bilden bis zu einem gewissen Grade einen mächtigen Schutzwall für alle stomachal zugeführten Giftstoffe. Es gibt nun eine Zeitperiode im Leben des Säugetierorganismus, in welcher diese natürlichen Schutzwälle gleichsam Lücken aufweisen, welche eine direkte Kommunikation des Darmblutes mit dem Blute des großen Körperkreislaufes ermöglichen, das sind die ersten Lebenstage, bis sich der Ductus venosus Aurantii und der Ductus Botalli, jene beiden Reste der fötalen Zirkulation, welche sich p. p. zwar kontrahieren, aber nach den Untersuchungen von Thomas²⁾, noch bis in die dritte Lebenswoche hinein durchgängig befunden werden, also genau bis zu dem Termin, den v. Behring als die Grenze der enterogenen Infektionsmöglichkeit festgestellt hat, definitiv geschlossen haben. Und da nun auch der Uebergang von artfremdem Eiweiß nach den Römer-

1) Wiener klinische Wochenschrift 1905, No. 31.

2) Virchows Archiv Bd. 93, S. 455 ff.

schen Untersuchungen stets nur auf die beiden ersten Lebenswochen beschränkt ist, und neuere Nachprüfungen einen Unterschied zwischen der Magenschleimhaut der Erwachsenen und der Neugeborenen haben vermissen lassen, so glaubte ich jene paraportale Resorptionsmöglichkeit¹⁾ beim Neugeborenen für die Erklärung jenes eigenartigen Prozesses verantwortlich machen zu müssen. Experimentell hat sich bisher ein derartiger Zustand, wie er beim Neugeborenen während der ersten Lebenstage besteht, nicht herstellen lassen, denn sowohl die Ecksche Fistel wie die Talmasche Operation gestatten nur eine Umgehung des Pfortaderkreislaufes, nicht aber gleichzeitig auch des Lungenkreislaufes. Nun brauchen bei Neugeborenen jene zwei fötalen Gefäßverbindungen durchaus nicht beide gleich lange offen zu bleiben, ja es sind hier sicher auch individuelle wie gattungseigentliche Verschiedenheiten in bezug auf die Schnelligkeit des Gefäßverschlusses möglich, welche dann jene Differenz zwischen den Römer-v. Behringschen und den Uffenheimerschen Untersuchungen erklären würden.

Zum Schluß möchte ich noch darauf hinweisen, daß meine obigen Versuchstiere auch bei der Beantwortung der Frage: Rohmilch oder gekochte Milch?, welcher u. a. auch Brüning²⁾ experimentell nähergetreten ist und die er auf Grund seiner vergleichenden Fütterungsversuche an vier jungen Hunden zuungunsten der Rohmilchernährung zu beantworten geneigt ist, Verwendung finden können. Das eine von Brüning mit Rohmilch ernährte Tier blieb weit hinter den anderen drei, teils mit Muttermilch, teils mit gekochter Kuhmilch ernährten zurück und zeigte auffallende Störungen seines Knochenwachstums. Da es aber nach Brünings eigener Angabe „eine schwere Nephritis überstanden“ hatte, so ist schon aus diesem Grunde der Beweis nicht einwandfrei zu nennen. Durch die Rohmilchernährung an sich läßt sich das Auftreten der Nephritis sicher nicht begründen, wie ich mich durch vielfache Untersuchungen des Urins meiner Tiere, welche nicht nur stomachal, sondern sogar wiederholt parenteral Rohmilch zugeführt erhielten, stets überzeugen konnte. Dabei ließen meine drei Rohmilchtiere, was Freßlust, Munterkeit und besonders was Knochenwachstum anbetrifft, nichts zu wünschen übrig und blieben auch im Gewicht nur ganz minimal hinter den Muttertieren zurück, was in dem parenteral zugeführten artfremden Eiweiß seine genügende Erklärung findet. Der mit Rohmilch ernährte Hund z. B. wog im Alter von vier Wochen 1 kg 275 g, während das bei der Mutter gebliebene Tier 1 kg 425 g wog, bei einem nur um 20 g zuungunsten des letzteren differierenden Anfangsgewicht. Dabei war aber das mit Rohmilch ernährte Tier entschieden munterer wie das von der Mutter gesäugte. Die drei Rohmilchtiere sollen bis zum Abschluß des Knochenwachstums am Leben erhalten bleiben.

Olvenstedt, 24. Juni 1906.

1) Münchener medizinische Wochenschrift 1904, S. 1962 und 1905, S. 56.

2) Münchener medizinische Wochenschrift 1905, No. 8.