

Zur Lehre vom Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht.

Von

A. Gusserow.

Im Jahre 1871 (Band III, S. 241 dieses Archivs) veröffentlichte ich unter dem Titel „zur Lehre vom Stoffwechsel des Fötus“ eine Untersuchungsreihe, die zum ersten Male auf Grund von Experimenten die Frage erörterte, in welcher Weise der Stoffwechsel zwischen Mutter und Frucht sich gestalte. Es dürfte kein Vorwurf für meine damalige Arbeit sein, wenn die Ergebnisse derselben nicht vielmehr als den Weg andeuteten, auf welchem man über diesen schwierigen und gewiss nicht uninteressanten Gegenstand Aufschluss zu erhalten hoffen konnte.

Indem Jodkalium dem mütterlichen Organismus zugeführt wurde, gelang es zunächst, den Uebergang dieses Körpers in die Excrete des Fötus nachzuweisen. Dass diese Methode den eigentlichen physiologischen Stoffwechsel der Frucht nicht betraf, sondern dass zunächst damit nur der Uebergang von fremden Stoffen von Mutter zur Frucht bewiesen war, bedurfte wohl keiner besonderen Auseinandersetzung. Es scheint mir aber noch heute der zur Zeit einzige mögliche Weg zu sein, auf welchem wir Aufschlüsse über den wirklichen Stoffwechsel der Frucht erlangen können. So wurde aus diesen Versuchen sofort von mir der Schluss gezogen, dass das Fruchtwasser wesentlich ein Product des fötalen Stoffwechsels sei, wie dies schon Scherer wahrscheinlich gemacht hatte. Diese Anschauung, die nach mir dann zuerst von Schatz (1874 auf der Breslauer Naturforscherversammlung) entschieden aufgenommen wurde, hat sich seitdem mehr und mehr Anerkennung

verschafft, wenn auch die Meinungen darüber noch auseinandergehen, auf welchem Wege die Flüssigkeit den fötalen Organismus verlässt.

Während mein Aufsatz im Anfange wenig Beachtung zu finden schien, hat sich dann an denselben in den letzten Jahren eine überaus reiche Zahl von Arbeiten angeschlossen, auf die näher einzugehen nicht meine Absicht ist. Es möge mir nur erlaubt sein, hier zu betonen, dass, wenn die Entstehung des Fruchtwassers auch noch keineswegs ganz klar erscheint, ich dennoch in keiner Weise durch die späteren Arbeiten von Sallinger, Prochownick, Fehling, Ahlfeld von der Unrichtigkeit der von mir aufgestellten Meinung überzeugt bin, nach welcher das Fruchtwasser nicht nur ausschliesslich ein Product des Fötus ist, sondern auch, nachdem die Jungbluth'schen Gefässe unwegsam geworden sind¹⁾, also in der zweiten Hälfte des Fötallebens, wesentlich durch die Nieren der Frucht geliefert wird.

Es mag hier nur darauf hingewiesen werden, dass, wenn das Fruchtwasser hauptsächlich als Transsudat aus dem fötalen oder gar aus dem mütterlichen Blute aufzufassen wäre, dasselbe durchaus die Charaktere eines solchen Transsudates an sich tragen müsste. Es müsste alsdann fibrinogene Substanz enthalten; niemals aber gelang es mir — weder bei menschlichem, noch bei thierischem Fruchtwasser — durch Zusatz von Blut Gerinnungen zu erzeugen, geschweige dass jemals spontane Gerinnungen darin beobachtet worden wären, vorausgesetzt natürlich, dass die Flüssigkeit absolut rein aufgefangen wurde; dem entsprechend ist das Fruchtwasser auch fast ganz frei von weissen Blutkörperchen. Seine Armuth an Eiweiss und weissen Blutkörperchen und seine Unfähigkeit, zu gerinnen, würde es nun den mechanischen Oedemen, bedingt durch Behinderung des venösen Abflusses, an die Seite stellen können — wenn nicht dieser Auffassung der vollständige Mangel an rothen Blutkörperchen sehr bestimmt widerspräche.

Ebensowenig wie ich im Folgenden auf diesen Punkt weiter einzugehen beabsichtige, will ich die mannigfachen praktischen Folgerungen beleuchten, die sich an die Untersuchungen über den Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht bereits angeknüpft

1) Es sei hier noch ausdrücklich bemerkt, dass Herr Prof. Waldeyer wiederholt an der Nachgeburt bei Hydramnion diese Gefässe hat constatiren können.

haben, besonders seitdem Zweifel den Uebergang von Chloroform auf die Frucht nachgewiesen hat.¹⁾

Endlich erlauben uns vielleicht in Zukunft derartige Untersuchungen Schlüsse auf die Natur gewisser Infectionserkrankungen. Wenn wenigstens die Thatsache richtig ist, dass geformte Elemente die Zwischenwand zwischen Mutter und Frucht nicht überschreiten, und ferner die damit übereinstimmende Erfahrung von Bollinger, dass Milzbrandinfection nicht auf den Fötus übergeht, so könnte dies immerhin einen Fingerzeig abgeben für die Art des Virus bei Variola und anderen Krankheiten, die nachweislich auf den Fötus übertragbar sind. Bekanntlich hat Kassowitz (die Vererbung der Syphilis, Wien 1875) überzeugend nachgewiesen, dass das syphilitische Gift die Scheidewände zwischen Mutter und Frucht niemals überschreitet — es wäre demnach der Schluss nach den vorliegenden Experimenten erlaubt, das syphilitische Gift als an körperliche, geformte Elemente gebunden aufzufassen —, wobei die hereditäre Lues dann eine Sonderstellung einnehmen würde, wie dies Kassowitz ebenfalls auseinandersetzt.

Wenn somit Untersuchungen über den Stoffverkehr von Mutter zur Frucht noch weiter ein vielseitiges Interesse in Anspruch nehmen dürften, so will ich in Folgendem zunächst nur noch kurz über eine in dieser Richtung angestellte Untersuchungsreihe berichten, die den Beweis liefert, dass der Stoffwechsel des Fötus unzweifelhaft denselben Gesetzen, wie der des Geborenen unterworfen ist, und die in specie beweist, dass die Niere des Fötus im Uterus functionirt, wie die Niere des Geborenen, Thatsachen, die nach Allem, was uns bekannt, fast selbstverständlich erscheinen, die aber wunderlicher Weise gerade in neuester Zeit in Frage gestellt worden sind.

Durch die schönen Untersuchungen von G. Bunge und Schmiedeberg (Ueber die Bildung der Hippursäure. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacie VI, S. 233), ist fest-

1) Es sei hier nur auf die Debatte in der New York Obstetrical Society über diesen Gegenstand verwiesen: Discussion on the influence of medicines particularly Narcotics, on the infant, when administered to the mother during pregnancy and labour. American Journal of Obstetrics etc. Vol. X, April 1877. Ferner J. Thornburn: Suggestions as to the medicinal treatment of the unborn child. Liverpool and Manchester Medical Reports. London 1875 und M'Clintock: Foetal Therapeutics. British medical Journal 13. October 1877.

gestellt, dass die Umwandlung der Benzoësäure in Hippursäure im Organismus ausschliesslich in der Niere vor sich geht, dass bei Zufuhr von Benzoësäure in den Körper diese als solche im Blute und den anderen Organen so lange nachzuweisen ist, als sie in den Nieren nicht in Hippursäure umgewandelt worden und dass die Hippursäure umgekehrt niemals im übrigen Organismus in nennenswerthen Mengen sich findet (vergl. auch A. Hoffmann: Ueber die Hippursäurebildung in der Niere. Inaug.-Diss. Strassburg 1877).

Es wurde nun von mir verschiedenen Kreissenden Benzoësäure gereicht, und zwar in Form des benzoësauren Natrons, das in einer nicht unangenehm schmeckenden Lösung leicht zu nehmen ist. Soweit möglich, wurde dann sofort nach der Geburt des Kindes der Harn desselben mit dem Katheter abgelassen, jedenfalls immer bevor das Kind die Mutterbrust genommen. Fruchtwasser wurde nur dann zu den Untersuchungen verwendet, wenn dasselbe mit grösster Sorgfalt aus der sich weit vor die Genitalien vordrängenden Eibläse oder mittels eines Troicarts genommen werden konnte — kurz, wenn jede Verunreinigung mit mütterlichem Harn auszuschliessen war. Es liegt in der Natur der Sache, dass bei Untersuchungen, bei welchen so viel äussere Momente zum Gelingen zusammentreffen müssen, viele vergeblich angestellte Experimente vorkommen werden, und so kann es nicht Wunder nehmen, dass nur in wenigen Fällen Urin der Frucht und Fruchtwasser in geeigneter Menge aufgefangen werden konnten. Unter diesen war dann wieder eine gewisse Zahl (3), wo weder im fötalen Harn, noch im Fruchtwasser sich Hippursäure oder Benzoësäure fand. Da wir aber die Gesetze des Ueberganges von Stoffen von Mutter zur Frucht noch so wenig kennen — so können derartige negative Resultate gar keinen Werth beanspruchen, wenn ihnen positive gegenüber stehen. Wenn einmal Hippursäure im Fötusharn gefunden ist, so beweist dies hinlänglich, dass der Frucht aus dem Organismus der Mutter Benzoësäure zugekommen ist und diese in den fötalen Nieren in Hippursäure umgewandelt wurde. Die Methode der Untersuchung war die von Schmiedeberg angegebene, wonach die zu untersuchende Flüssigkeit, wenn sauer, mit kohlensaurem Natron vorsichtig alkalisch gemacht wurde, dann bis fast zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Alkohol aufgenommen und filtrirt wurde. Das klare alkoholische Filtrat wurde auf dem Wasserbade eingeeengt und unter Wasserzusatz aller Alkohol verjagt. Die so erhaltene kalte wässerige

Lösung wird stark mit Salzsäure angesäuert und eine etwa entstehende Trübung abfiltrirt. Die so erhaltene klare saure Lösung wird in einem kleinen Glasballon anhaltend und ausgiebig mit Essigäther geschüttelt, der abgegossene Essigäther mit Wasser gewaschen und dann in einer Glasschale der Verdunstung überlassen. Der Rückstand enthält Hippursäure, Benzoësäure und eventuell wenig Fett. Die Benzoësäure wird durch Schütteln mit Petroleumäther ausgezogen, und nach Behandlung des Essigätherrückstandes und des Petroleumätherrückstandes mit warmem Wasser und Thierkohle scheiden sich die deutlichsten Krystalle von Hippursäure resp. Benzoësäure aus. Die grosse Genauigkeit und Sicherheit der Methode auch für ungemein kleine Mengen ist in der citirten Arbeit von Bunge und Schmiedeberg bewiesen. Die Untersuchungen wurden von mir im pharmakologischen Laboratorium der hiesigen Universität angestellt, und ich spreche hier noch öffentlich meinem verehrten Collegen Herrn Prof. Schmiedeberg meinen Dank für seine freundliche Beihülfe und Unterstützung aus.

Die Fälle selbst waren kurz referirt folgende:

Nr. 1. Eine Kreissende erhielt im Verlaufe von drei Stunden 1 Gm. benzoësaures Natron. $1\frac{3}{4}$ Stunden nach der letzten Dosis konnte das Fruchtwasser unter den genannten Vorsichtsmassregeln aufgefangen werden, ebenso erhielt man eine ziemliche Quantität des kindlichen Urins. Im Fruchtwasser fand sich weder Hippursäure noch Benzoësäure. Der Harn des Kindes enthielt relativ beträchtliche Mengen von Hippursäure in den schönsten Krystallen — keine Benzoësäure.

Nr. 2. Die Kreissende erhielt 4–5 Stunden vor dem Blasen-sprunge 1,5 Gm. benzoësauren Natrons, dann gleich nach dem Blasen-sprunge noch 0,5. Das sorgfältigst aufgefangene Fruchtwasser enthielt beträchtliche Mengen Hippursäure — keine Benzoësäure. Die sehr geringe Quantität des kindlichen Harnes enthielt minimale, aber deutliche Spuren von Hippursäure, aber keine Benzoësäure.

Nr. 3. Die betreffende Kreissende erhielt $2\frac{1}{2}$ Stunden vor der Geburt 0,5, und $\frac{1}{2}$ Stunde vor der Ausstossung des Kindes noch ein Mal 0,5 Gm. benzoësauren Natrons. Fruchtwasser konnte nicht in geeigneter Weise gesammelt werden, dagegen war in der kindlichen Blase eine geringe Menge Urins. Derselbe enthielt die schönsten Krystalle von Hippursäure — keine Benzoësäure.

Nr. 4. Nachdem eine Kreissende 1 Gm. benzoësauren Natrons im Verlaufe von drei Stunden bekommen hatte, konnte das Fruchtwasser mit dem Troicart aufgefangen werden, und die Person erhielt

noch eine Dosis von 0,5 Gm. benzoësauren Natrons. Im Fruchtwasser waren deutliche Mengen von Hippursäure, keine Benzoësäure, dasselbe war der Fall in dem kindlichen Urin, der unmittelbar nach der Geburt in der Blase sich fand, und in einer zweiten Quantität, die nach einigen Stunden gewonnen wurde, bevor das Kind die Brust erhalten hatte.

So bemerkenswerth und interessant es vielleicht auch sein möchte, diese Untersuchungen noch zu vervielfältigen, so war mir dies nicht wohl möglich, weil dieselben ungemein zeitraubend sind; ausserdem genügt eine kleine Zahl von positiven Resultaten vollständig, um bestimmte Schlussfolgerungen daraus zu ziehen, und es könnte sich bei weiter ausgedehnten Experimenten der Art nur um die Modificationen handeln, unter denen der Austausch der Benzoësäure von der Mutter zur Frucht, oder die Umwandlung in Hippursäure in der fötalen Niere sich vollzieht.

Nur ganz kurz mag hier angeführt werden, was aus den angeführten Experimenten unzweifelhaft folgt, und ich unterlasse ausführlich darzuthun, wie weit dies für die von mir vertretene Ansicht über die Entstehung des Fruchtwassers spricht, um nicht durch Wiederholungen zu ermüden.

Aus den obigen Untersuchungen geht zunächst von Neuem hervor, dass Benzoësäure, so gut wie andere Körper, aus dem Organismus der Mutter in ziemlich kurzer Zeit in den der Frucht in utero übergeht, und ferner, dass diese Benzoësäure im fötalen Körper in Hippursäure umgewandelt wird, dass also die fötale Niere dieselben Eigenschaften wie die des Geborenen hat. Es folgt weiter aus diesen Untersuchungen, dass die Frucht wenigstens schon vor Abfluss des Fruchtwassers während der Geburt in die Eibläse hinein urinirt. Endlich müsste, wenn ein reger Stoffaustausch zwischen kindlichem oder gar mütterlichem Blute und Fruchtwasser bestände, wenn dasselbe ein Transsudat aus einem dieser Blutarten wäre, stets Benzoësäure in demselben sich finden, denn nur solche circulirt in den beiden Blutarten. Es fand sich nun niemals Benzoësäure, sondern nur Hippursäure. Uebrigens, wenn sich neben den letzteren auch einmal Benzoësäure fände, so würde diese auch noch aus dem fötalen Harne stammen können, weil bekanntlich keineswegs immer alle zugeführte Benzoësäure in den Nieren umgewandelt wird — nur müsste dann in einem solchen Falle eben auch im kindlichen Urine dieselbe nachgewiesen sein.

Wenn es ein physiologisches Desiderium war, anzunehmen, dass aus dem mütterlichen Blute durch den Placentarkreislauf Stoffe zur Ernährung in das Blut des Fötus übergangen, Gasaustausch zur Athmung des letzteren stattfinde, so war eine nothwendige Folge dieser Annahme, dass auch umgekehrt Stoffe aus dem fötalen Kreislaufe in den mütterlichen zurückkehren. Während das erstere schon früher und dann besonders mehr systematisch durch meine Untersuchungen bewiesen war, und, wie wir gesehen haben, schon weitere Schlussfolgerungen auf den Stoffwechsel des Fötus aus diesen Thatsachen gezogen werden konnten, wurde meine Aufmerksamkeit durch eine Notiz von Turner (*Lectures on the comparative anatomy of the Placenta*. London 1876, I, S. 120) auf Arbeiten gelenkt, die bereits umgekehrt die Frage von dem placentaren Stoffaustausch von Frucht zur Mutter behandelt haben. Die ältere hierher gehörige Arbeit von Alexander Harvey (*On the foetus in Utero as inoculating the Maternal with the peculiarities of the Paternal organism*. *Edinburgh Monthly Journal of Medical Science*. October 1849 und September 1850) ist zwar höchst interessant, sucht aber nur durch Erfahrungen aus dem Bereiche der Thierzucht den Beweis zu führen, dass auf den mütterlichen Organismus manchmal Eigenschaften des Männchens durch fruchtbaren Coitus übertragen würden, die das Mutterthier dann wieder auf andere Nachkommen, die von einem zweiten Männchen herkommen, vererben könne. Diese im Ganzen wenig exacten Beobachtungen können nun aber ebensowenig als Beweis von dem Uebergange von Stoffen aus dem Fötus zur Mutter angesehen werden, wie die so überaus zweifelhafte Lehre vom „choc en retour“, wonach eine von einem syphilitischen Vater erzeugte Frucht die Mutter vom Uterus aus syphilitisch inficiren soll.

Viel exacter ist die vorliegende Frage aber durch Experimente gelöst worden in einer Arbeit von W. S. Savory: *An experimental inquiry into the effect upon the mother of poisoning the foetus*. Da die Arbeit nicht näher zu citiren ist¹⁾, mögen hier die Hauptresultate dieser Untersuchung folgen. Er öffnete

1) Bei Turner findet sich nur das angeführte Citat, und nur durch freundliche Vermittelung des Herrn Turner hatte Mr. Savory die Güte, mir die Arbeit zuzusenden — aus derselben ist aber ebenfalls nicht zu ersehen, wo dieselbe erschienen ist. In *Carpenter: Physiology*, VIII. Aufl., London 1876, ist S. 975 dem obigen Citat noch hinzugefügt „London 1858“.

bei verschiedenen trächtigen Thieren (Kaninchen und Katzen), nachdem sie chloroformirt waren, das Abdomen und den Uterus, hob einen oder mehrere Fötus aus den Eihäuten heraus, legte sie auf ein warmes Tuch und injicirte in den Fötus, ohne die Nabelschnur zu verletzen, eine grössere Quantität von essigsaurer Strychninlösung, die so stark war, dass 20 Minims gerade ein Gran reines Strychnin enthielten, gewöhnlich wurden 20 Minims injicirt. Danach brachte Savory die Thierchen wieder in den Uterus zurück und schloss womöglich diesen und die Bauchhöhle. Seine Resultate waren fast übereinstimmend die gleichen: dass die injicirten Jungen zunächst Strychninkrämpfe bekamen und dann meist das Mutterthier nach etwa neun Minuten, oft noch später, ebenfalls in Strychninkrämpfe verfiel. Diese traten jedenfalls viel viel später ein, als wenn einem ähnlichen ausgewachsenen Thiere die gleiche Dosis Strychnin direct einverleibt worden wäre. Der Fötus, dem das Gift injicirt war, starb gewöhnlich bald, während die anderen Jungen lebend blieben, also zunächst nicht von der Mutter aus vergiftet wurden.

Wer mit trächtigen Thieren und besonders mit Embryonen im Uterus experimentirt hat, wird begreifen, wie ungemein viele Fehlerquellen in der von Savory befolgten Methode liegen. Als ich daher diese Untersuchungen nachmachte, änderte ich die Methode sehr bald in folgender Weise ab. Das trächtige Thier (Kaninchen ohne Narcose, Hündinnen und Katzen in Narcose) wurde auf ein geeignetes Bett gebunden und der Bauch geöffnet. Der aus der Wunde gewöhnlich sich herausdrängende gefüllte Uterus (resp. ein Horn desselben) lässt nun gewöhnlich die einzelnen Eier gut erkennen, und man kann dann leicht die Uteruswand an einer Stelle mit Pincetten so zerreißen, dass eine kleine Oeffnung entsteht. Wenn man nun die Placentarstelle vermeidet bei der Eröffnung des Uterus, was nach einiger Uebung leicht gelingt, so drängt sich in die Uteruswunde das Ei und nach Zerreißung der Eihäute ein Theil des Embryo hinein, dieser lässt sich mit einer Pincette leicht für einen Augenblick fixiren und durch eine Pravaz'sche Spritze eine Injection machen. Die Stichöffnung lässt sich dann mit einer kleinen Arterienklammer so fest schliessen, dass nichts aus derselben abfließen kann, ausserdem bleibt Uterus mit Fötus ganz in situ zwischen warmen Schwämmen liegen, und so fallen weiter alle Fehlerquellen, die beim Zurückbringen des Fötus und des Uterus in die Bauchhöhle, nach Savory, unvermeidlich erscheinen, fort.

Selbstverständlich sind diese Untersuchungen immerhin äusserst delicat, und man hat ein ziemliches Lehrgeld an verunglückten Experimenten zu zahlen, bis man die nöthige Uebung erlangt. Im Uebrigen wird aus dem Folgenden hervorgehen, dass gerade die Fehlerquelle, die im etwaigen Ueberfliessen von Strychninlösung liegen könnte, wenig Bedeutung hat, da nur solche Beobachtungen als beweisend betrachtet werden, bei denen die Strychninwirkung bei dem Mutterthiere gar nicht oder so spät eintrat, dass dieselbe unmöglich die Folge von direct in den Körper des Thieres gelangten Strychnin sein konnte. Ich blieb bei dem von Savory schon gewählten Strychnin, weil das Mittel ebenso sicher wie deutlich erkennen lässt, ob und wann es in den mütterlichen Organismus gelangt ist. Die von mir nach Savory hergestellte essigsäure Lösung des Strychnins war so stark, dass ich mit einer halben Pravaz'schen Spritze 0,025 reinen Strychnins injicirte. Diese Dosis, besonders aber dann 0,05, reicht aus, bei Kaninchen und bei mittelgrossen Hunden oder Katzen unter die Haut gebracht, in drei bis vier Minuten die heftigsten, meist tödtlichen Strychninkrämpfe auszulösen — davon habe ich mich wiederholt durch Controlversuche überzeugt, und es stimmen damit auch die Angaben von Leube (Reichert's und Dubois' Archiv 1867, S. 629) und anderen, wonach eine Dosis von 0,001 Strychnin auf 500 Gm. Körpergewicht Krämpfe und 0,0012 den Tod herbeiführt.

Im Ganzen wurden diese Untersuchungen an 24 trächtigen Kaninchen, fünf trächtigen Katzen und sieben trächtigen Hündinnen angestellt — es verbietet sich demnach von selbst, die Experimente alle einzeln aufzuführen. Je weiter die Schwangerschaft vorgeschritten war, um so grösser die Jungen waren, um so leichter gelangen die Experimente. Während das Ueberfliessen von Injectionsflüssigkeit auf die Uteruswunde oder die Serosa des Uterus nur im Anfange einige Versuche missglücken liess, war es öfter schwierig, den Zusammenhang zwischen Fötus und Placenta genügend zu erhalten, so dass eine ungestörte Placentarcirculation bestehen blieb, besonders im Anfange der Untersuchungsreihe, wo ich noch nach Vorschrift von Savory die Jungen ganz aus der Ei- oder sogar Uterushöhle austreten liess. Aber auch diese Fälle, drei an der Zahl, waren in einer Richtung hin beweisend insofern, als in ihnen das Mutterthier gar keine Krämpfe bekam; ebenso blieben dieselben in drei anderen Fällen vollkommen aus, wo die injicirten Jungen sofort nach der Injection starben. Einen Grund für diesen plötzlichen Tod des

Fötus wusste ich nicht aufzufinden. Da wo die Jungen nach der Injection mehr oder weniger lange am Leben und im Zusammenhange mit dem Mutterthier blieben, wo also überhaupt die Möglichkeit eines Stoffaustausches zwischen ihnen und dem Mutterthiere vorhanden war, erfolgten immer, nachdem dem Fötus 0,025 oder 0,05 Strychnin beigebracht war, Krämpfe bei der Mutter. Die Krämpfe traten ein Mal nach 11 Minuten bei der Mutter auf, nachdem drei Jungen jedem 0,5 Strychnin eingeführt waren. Dann kamen dieselben ein Mal nach 14 Minuten, nachdem einem Fötus 0,5 Strychnin injicirt war. In allen übrigen Fällen traten die ersten Erscheinungen gesteigerter Reflexerregbarkeit bei dem Mutterthiere frühestens nach 20—21 Minuten nach der Injection des Fötus ein, ein Mal erst nach 36 Minuten, um dann bald schneller, bald langsamer in deutliche Strychninkrämpfe überzugehen, die nicht immer, aber meist innerhalb 30—47 Minuten zum Tode führten. Da die dem Fötus injicirte Dosis Strychnin, einem ausgewachsenen Thiere direct in den Organismus gebracht, innerhalb drei bis fünf Minuten die allerheftigsten Krämpfe, jedesmal mit tödtlichem Ausgange, herbeiführt, so ist durch obige Experimente, entsprechend den schon von Savory gefundenen That-sachen, von Neuem der unzweifelhafte Beweis geliefert, dass vom Fötus zur Mutter Stoffe übergehen können resp. ein fortwährender Stoffaustausch in dieser Richtung herrscht, dass aber dieser Uebergang ein langsamer ist und der Natur der Sache nach nur ein allmäliger ist. Beweis dafür ist, dass die Strychninwirkung beim Mutterthiere nicht nur sehr spät erst, sondern auch gewöhnlich sehr allmähig ansteigend eintrat.

Wenn diese Experimente im Ganzen nur eine Bestätigung der Arbeit Savory's darstellen, so beanspruchen sie doch insofern einen Werth, als sie freier von Fehlerquellen sind und daher auch ein sichereres Resultat ergeben haben. Ausserdem ist das von Savory und mir gefundene Factum ein solches, welches man durchaus erwarten musste und welches durchaus nicht überraschen konnte.

Ganz anders verhält es sich aber mit den Ergebnissen meiner Untersuchungen, wenn man die Wirkung des Strychnins auf den Fötus dabei ins Auge fasst. Streng genommen gehört dies vielleicht nicht zu dem Thema meiner Untersuchung — allein die Resultate sind in dieser Beziehung so eigenthümliche, dass ich wenigstens in Kürze auf dieselben hier eingehen muss.

Während Savory in seiner Arbeit behauptet, dass die Föten jedesmal gleich nach der Injection mit Strychnin deutliche Krämpfe bekämen, aber doch eine Zeitlang am Leben blieben, fiel es den Herren, die mir assistirten, und mir sofort von Anfang an auf, dass die betreffenden Jungen niemals Strychninkrämpfe bekamen! Von 41 Föten, sowohl Kaninchen, als Hunde, und Katzenföten, die meist der Reife nahe waren, und denen jedem in gutem Zusammenhange mit der Mutter 0,025 oder meist 0,5 Strychnin zugeführt war, hat kein einziges nur annähernd Erscheinungen von Krämpfen, geschweige denn deutliche Krämpfe bekommen. Wenn Savory das Gegentheil sah, so kann hier nur Täuschung vorliegen mit den oft so äusserst lebhaften Reflexbewegungen, die die kleinen Thierchen in Folge des Stiches der Spritze machen, oder mit den Bewegungen, die dieselben als vorzeitige Athembewegungen in so charakteristischer Weise anstellen. Damit stimmt auch seine Angabe überein, dass die Thierchen lange die Strychninwirkung überlebten, eine Beobachtung, die ich insofern bestätigen kann, als die Jungen, wie schon gesagt, mit wenigen Ausnahmen, noch längere Zeit nach der Injection am Leben blieben, allerdings ohne alle auffallenden Erscheinungen. Wenn dagegen die Krämpfe beim Mutterthiere deutlich ausgesprochen waren, fand ich die injicirten Jungen immer todt, während die nicht injicirten aber in situ in ihrem Uterusabschnitte belassenen Föten fast ausnahmslos selbst den Strychnintod der Mutter überlebten. Letztere Erfahrung machte übrigens auch Savory. Die so höchst auffallende Thatsache, dass der Fötus im Zusammenhange mit der Mutter durch Strychninjection keine Spur von Krämpfen bekommt, glaubte ich anfänglich sehr einfach durch die Apnoë desselben erklären zu müssen. Bekanntlich haben Rosenthal und Leube ¹⁾ zuerst die merkwürdige Beobachtung gemacht, dass bei künstlicher Respiration die Wirkung des Strychnins auf den Organismus ausblieb. Während von Einzelnen dieser Einfluss der Apnoë bestritten wurde, schien mir in den vorliegenden Beobachtungen eine wichtige Unterstützung jener Beobachtungen gegeben zu sein. Wenn nun aber auch der Apnoë

1) Die Literatur über diesen interessanten Gegenstand findet sich: Leube: Archiv für Anatomie und Physiologie 1867, S. 629; ferner Uspensky: ibid. 1868, S. 522; Rossbach: Centralblatt für medicinische Wissenschaften 1873, S. 309; Ebner: Ueber die Wirkung der Apnoë bei Strychninvergiftung. Dissertation. Giessen 1870.

des Fötus wohl in einem gewissen Grade ein Antheil an dem gänzlichen Ausbleiben der Strychninkrämpfe zugeschrieben werden muss, so werden wir gleich sehen, dass doch hier noch andere Momente ins Spiel kommen müssen. Wenn nämlich allein die Apnoë in Betracht käme, so müssten alle Föten, denen erst nach dem Abnabeln und nach dem Athmen Strychnin injicirt wird, sofort Krämpfe bekommen. Dem war aber zu meiner grössten Ueberraschung nicht so. Bei 47 jungen, der Reife möglichst nahen Kaninchen-, Katzen- und Hundeföten habe ich von 0,025 bis zu 0,15 Strychnin injicirt und dabei nur bei einem kräftigen Kaninchenfötus deutliche unverkennbare Strychninkrämpfe eintreten sehen! Bei sämmtlichen wurde das Strychnin erst nach dem Abnabeln, und nachdem die Thierchen sich lebhaft bewegten, athmeten, zum Theil auch schrieten, injicirt. Alle, die hier in Betracht kommen, überlebten die Strychninjection um 5 — 15 Minuten, ja einzelne noch längere Zeit. Bei 18 von diesen Früchten wurden jedesmal 0,025 Strychnin injicirt, darauf folgten bei zweien leichte tetanische Streckungen, ohne alle eigentliche Krampferscheinungen, bei den anderen 16 trat gar nichts ein — alle starben in ungleicher Zeit allmähig ab. Bei 23 der Thierchen wurden je 0,05 Strychnin injicirt, sieben davon überlebten die Injection bis zu 20 Minuten, ohne irgend etwas Aussergewöhnliches zu zeigen, die 16 anderen zeigten mehr oder weniger deutliche Streckbewegungen von sehr kurzer Dauer, niemals deutliche Krämpfe. Die leichten tetanischen Streckungen scheinen sich meist durch Kneifen hervorrufen zu lassen, bei allen aber (eines ausgenommen, was schnell starb) liessen diese Erscheinungen nach 5—8 Minuten nach, und die Thiere lebten dann noch einige Zeit mit den bekannten schnappenden Athemzügen. Zum Vergleiche wurde einem Thierchen kein Strychnin, sondern eine Pravaz'sche Spritze stark verdünnter Essigsäure injicirt, und die lebhaften Schmerzbewegungen desselben waren kaum von den Strychninwirkungen verschieden. Vier junge Hundeföten, die fast reif waren, überlebten Injectionen von je 0,1 Strychnin eine geraume Zeit ohne besondere Erscheinungen; bei einem Katzenfötus betrug die Dosis sogar 0,15, und es erfolgte nichts. Schliesslich wurden zum Vergleiche vier geborenen jungen Kaninchen je 0,012 Strychnin injicirt; sämmtliche bekamen deutliche Streckanfalle, keine Reflexkrämpfe, überlebten die Anfälle jedoch sämmtlich, krochen wie gewöhnlich umher und starben nach langem Zuhalten nicht ab, sondern wurden ertränkt.

Nach dem Vorliegenden dürfte wohl der Schluss erlaubt sein, dass die Säugethierföten einen hohen Grad von Immunität gegen die Einwirkung des Strychnins besitzen. Wenn dies sich, so lange der Placentarkreislauf der Thiere noch functionirt, aus der Apnoë derselben erklären lässt, so müssen für die abgenabelten und athmenden Föten noch andere Ursachen vorhanden sein. So viel ich diesen Gegenstand zu übersehen im Stande bin, scheint mir eine Erklärung dieser merkwürdigen Thatsache am ehesten in der noch nicht vollendeten Structur des Rückenmarkes zu liegen. Nach Flechsig (Die Leitungsbahnen im Gehirn und Rückenmark des Menschen u. s. w., Leipzig 1876) entstehen in den hinteren Abschnitten der Seitenstränge des Rückenmarkes, ebenso wie in den inneren Abschnitten der Vorderstränge und in den Goll'schen Keilsträngen die Markscheiden erst später im Fötal- und im extrauterinen Leben. Mit dieser allmäligen Entwicklung der Markscheiden gewisser Nervenfasernzüge im Rückenmark könnte auch sehr wohl eine erst allmähig sich entwickelnde Functionsfähigkeit derselben verbunden sein. Wie weit hierbei noch die von O. Soltmann gefundenen Thatsachen über die Muskel- und Nerventhätigkeit des Neugeborenen in Betracht kommen können, will ich nicht weiter untersuchen, weil dies zu sehr ausser den Grenzen meiner Arbeit liegt (vergl. O. Soltmann: Ueber einige physiologische Eigenthümlichkeiten der Muskeln und Nerven des Neugeborenen; Separatabdruck aus Jahrbücher für Kinderheilkunde 1877).

In Rücksicht auf die Entstehung und Bedeutung des Fruchtwassers stellte ich endlich noch eine Reihe von Versuchen in der Weise an, dass ich die Strychninlösung in die Eibläse allein, nicht in den Fötus injicirte. Bekanntlich resorbirt die Harnblasenschleimhaut beim lebenden Thiere wenig oder gar nicht.¹⁾ Ich injicirte vergleichsweise in die mässig gefüllte Harnblase eines nicht kräftigen Kaninchens eine Quantität der Strychninlösung, die 0,05 reinem Strychnin entsprach, nachdem die Harnröhre abgeklemmt war. Noch nach 45 Minuten waren keine Spuren von Strychninwirkung bei dem Thiere zu bemerken, während die heftigsten Krämpfe nach drei Minuten eintraten, als ich den In-

1) Vergl. Winckel: Krankheiten des weiblichen Harnapparates, S. 9. L. Schäfer: Dissertation, Giessen 1870. Susini: De l'imperméabilité de l'épithélium vésical. Thèse de Strassbourg, 1867. Alling: Gazette des hôpitaux 1871, p. 610. S. Dubell: Klebs' Archiv, Band V.

halt der Harnblase in die Bauchhöhle fließen liess. Es schien nicht unwahrscheinlich, dass um so schneller und ausgesprochener eine Resorption von Strychnin vom Fruchtwasser aus in den mütterlichen Organismus stattfinden werde, je intensiver ein Stoffwechsel zwischen mütterlichem Blute und Fruchtwasser existirt. Diese Experimente wurden in der nämlichen Weise wie die ersten angestellt, nur dass dieselben womöglich noch mehr Sorgfalt erfordern. Nachdem die Uteruswand mit Pincetten ein wenig eingerissen, stülpt sich gewöhnlich die Eibläse herniös zur Oeffnung heraus. In diese Ausstülpung bindet man am besten die Spitze der Pravaz'schen Spritze vorsichtig ein. Wenn dabei etwas Fruchtwasser abfließt, ist dies nicht einmal nachtheilig, da dann bei der Einspritzung der Flüssigkeit um so weniger leicht die Fluchtblase platzt.

Die betreffenden Versuche mögen hier möglichst kurz angeführt werden:

1) Bei einem Kaninchen mit fast reifen Jungen wird in eine Amnionhöhle 0,025 Strychnin eingespritzt. Nach einer Viertelstunde treten bei dem Mutterthiere Strychninkrämpfe auf, das Junge des betreffenden Eies lebte noch.

2) Bei einem hochträchtigen Kaninchen wird 0,037 Strychnin in eine Eihöhle injicirt. Nach 35 Minuten noch keine Spur von Strychninwirkung beim Mutterthiere. Der betreffende Fötus war todt.

3) Bei einer grossen Hündin mit wenig vorgeschrittenen Eiern wird in eines 0,05 Strychnin injicirt. Da nach 15 Minuten noch keine Wirkung zu beobachten war, wird die gleiche Quantität in ein zweites Ei injicirt, 30 Minuten danach, also von der ersten Injection ab 45 Minuten, treten noch keine Wirkungen bei der Hündin auf. Die Embryonen in beiden Eiern waren sehr klein und abgestorben.

4) Wie im vorigen Falle werden bei einer Katze, die noch wenig weit in der Gravidität vorgeschritten war, in zwei Eier je 0,05 Strychnin injicirt. Nach 45 Minuten war noch nichts von Strychninwirkung zu beobachten, da zerreißt das eine Ei etwas, und ohne dass es zu verhindern war, fließt eine geringe Quantität seines Inhaltes aus. Etwa vier Minuten danach treten leichte Strychninkrämpfe auf. Die Jungen waren in beiden Eiern todt, das Fruchtwasser, wie auch in den andern Fällen, etwas getrübt. Die Fötus in den anderen Eiern waren lebend.

5) Hochträchtiges Kaninchen. In zwei Eier werden je 0,025 Strychnin injicirt. Nach 45 Minuten noch nicht die leiseste Wirkung. Die Embryonen in beiden Ovulis todt. Das Fruchtwasser eines der benutzten Eier wird in die Bauchhöhle der Mutter ausfließen gelassen, $3\frac{1}{2}$ Minuten danach treten sofort die heftigsten Strychninkrämpfe ein, die schnell zum Tode führen.

6) Hochträchtige Katze. In eine Eihöhle werden 0,05 Strychnin injicirt. 20 Minuten danach treten leichte Strychninkrämpfe bei der Mutter auf. Der betreffende Fötus lebte noch.

7) Kaninchen mit nicht sehr weit vorgeschrittenen Eisäcken. In einen werden 0,025, in einen anderen 0,05 Strychnin injicirt. Nach 45 Minuten noch keine Veränderung bei dem Thiere. Die Föten sind todt. Die Eisäcke werden geöffnet und der Inhalt in die Bauchhöhle des Mutterthieres auslaufen gelassen; nach drei Minuten treten bei demselben heftige, tödliche Strychninkrämpfe auf.

8) Ganz ähnlich war der Verlauf bei einem anderen Kaninchen, das dem Ende der Gravidität nahe war. In eine Fruchtblase wurden 0,05 Strychnin injicirt. Der Embryo lebte nur wenige Minuten. Nach 40 Minuten noch gar keine Einwirkung auf die Mutter bemerklich. Sobald das Fruchtwasser des betreffenden Eies in die Bauchhöhle des Mutterthieres gebracht war, bekam dasselbe nach drei Minuten tödtliche Krämpfe.

9) Einem Kaninchen, das noch wenig weit trüchtig war (die Länge der Embryonen betrug etwa 2,5 Cm.), wurde in ein Ei 0,05 Strychnin injicirt. Als nach 30 Minuten noch gar keine Reaction bei dem Thiere aufgetreten war, wurde das Ei geöffnet und sein Inhalt in die Bauchhöhle ausfliessen gelassen. Sofort nach drei Minuten treten die intensivsten, tödtlich endenden Strychninkrämpfe auf.

10) Bei einer Hündin am Ende der Schwangerschaft wurde in eine Eiblaste ebenfalls 0,05 Strychnin injicirt. Der Fötus blieb am Leben. Schon nach 15 Minuten begann beim Mutterthier deutliche Erhöhung der Reflexerregbarkeit, der nach weiteren fünf Minuten Krämpfe folgten. Als das Ei geöffnet wurde, lebte der Fötus noch.

Weitere Experimente dieser Art will ich nur der Vollständigkeit wegen hier anführen, obwohl dieselben hier nichts beweisen können. Bei dreien floss bei Injection der Strychninlösung in die Eiblaste etwas von der Lösung über auf die Uteruswunde — bei allen dreien traten nach 10 — 15 Minuten erst Krämpfe ein. Endlich gelang bei einer grossen Hündin mit fast reifen Jungen die Injection von 0,05 Strychnin in die Amnionhöhle vollkommen. Das Junge lebte weiter und nach 18 Minuten war noch keine Strychninwirkung bei dem Mutterthiere zu bemerken, als dasselbe plötzlich an Chloroformasphyxie zu Grunde ging. Es sei hierbei bemerkt, dass sowohl der Fötus, in dessen Eihöhle Strychnin injicirt war, als die anderen fünf Jungen den Chloroformtod der Mutter überlebten und abgenabelt sich lebhaft bewegten und athmeten. Bei sämtlichen Hündinnen und Katzen der beiden Versuchsreihen war übrigens Chloroformnarkose angewandt — niemals war ein Einfluss auf die Jungen zu constatiren gewesen.

Wenn nun aus den oben angeführten zehn gelungenen Ver-

suchen ein Schluss zu ziehen gestattet ist, so kann es wohl nur der sein, dass der Uebergang von Stoffen aus dem Fruchtwasser zum mütterlichen Blute fast null ist.

In sieben Fällen trat nach Injection von ungewöhnlich grossen Strychnindosen in das Fruchtwasser noch nach 30—45 Minuten keine Strychninwirkung beim Mutterthiere ein, während nach dieser Zeit der Inhalt der Eihöhle in das Peritonealcavum der Mutter gebracht, in drei Minuten die heftigsten tödtlich endenden Krämpfe hervorrief. Ob noch eine Strychninwirkung eingetreten wäre nach 45 Minuten, ist mindestens zweifelhaft, um so mehr, da viel länger bei geöffneter Bauchhöhle die Circulation im Uterus schwer in geeigneter Weise gut zu erhalten ist — aber wenn auch nach 45 Minuten wirklich noch eine Wirkung eingetreten wäre, so würde doch immerhin der Ausspruch noch gerechtfertigt sein, dass ein äusserst minimaler und langsamer Stoffaustausch von dem Fruchtwasser zur Mutter statt hat.

In drei Fällen traten allerdings etwa 20 Minuten nach Einspritzung des Giftes in die Eihöhle die Wirkungen desselben beim Mutterthiere deutlich hervor. In diesen drei Fällen lebten die betreffenden Embryonen noch, während sie in allen anderen sieben sehr schnell nach der Einspritzung zu Grunde gegangen waren. Wodurch meist nach dieser Injection in das Amnion hinein der Tod des Fötus eintritt, ist schwer zu entscheiden. Bei sehr unreifen Embryonen könnte die Einwirkung der sauren Flüssigkeit auf die Körperoberfläche vielleicht von Bedeutung sein. In den Fällen, wo der Fötus nicht zu Grunde ging, trat die Strychninwirkung bei der Mutter ungefähr in derselben Verlangsamung auf (nach 20 Minuten), wie wenn das Gift in den Fötus direct gebracht worden wäre. Hat der Fötus in diesen Fällen grössere Mengen des Fruchtwassers verschluckt, oder hat er von der Haut, oder durch die Nabelschnurgefässe in der That Fruchtwasser resorbirt? Letzteres ist jedenfalls nach allem Auseinandergesetzten nicht sehr wahrscheinlich.

Die Folgerung aber, dass ein directer Stoffaustausch zwischen mütterlichem Blute und Fruchtwasser nicht besteht, dürfte durch die drei letztgenannten Versuche wohl nicht umgestossen werden, denn einmal war der Uebergang des Strychnins auch in den drei Fällen ungemein langsam, und dann ist schwer einzusehen, warum in allen anderen sieben Fällen gar kein Uebergang zu constatiren war, wenn hier nur die Verhältnisse der Diffusion in Betracht kämen.

Im Ganzen scheinen mir also auch diese Versuche darauf hinzuweisen, dass das Fruchtwasser ein Excret der Frucht ist, obwohl ohne weiteres zuzugeben ist, dass hier noch verschiedene Momente mitwirken können, und diese Experimente unter so complicirten und uns fast vollkommen unbekannten Verhältnissen des Organismus angestellt sind, dass ihre Deutung noch schwer sein möchte. Mir genügt es einstweilen auf diese Methode zuerst hingewiesen zu haben, und mögen zahlreichere oder modificirte Versuche in dieser Richtung leicht ganz andere Resultate ergeben.

Zum Schlusse möchte noch einmal zu erwähnen sein, dass in sämmtlichen Fällen, wo beim Mutterthier Strychninkrämpfe eintraten, sowohl nach Vergiftung eines Fötus oder des Fruchtwassers, die nicht benutzten Jungen die selbst tödtlich endende Krämpfe der Mutter überlebten, wenn sie schnell danach aus dem Uterus entfernt wurden. Dass unter dem Einflusse der Krämpfe auf die Circulation gar kein Strychnin von der Mutter zu den andern Früchten übergegangen ist, dürfte das Wahrscheinlichste sein, lässt sich aber wegen der oben auseinandergesetzten Immunität der Früchte gegen dieses Gift nicht ohne weiteres daraus schliessen.

Strychninwirkung auf den Uterus, die bei nicht trächtigen, mit Strychnin vergifteten Thieren so auffallend ist (Oser und Schlesinger), konnte ich in obigen Versuchen nie constatiren.