

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg (Lahn).  
(Direktor: Prof. Dr. W. Zangemeister.)

**Ueber eine auffallende biologische Eigentümlichkeit  
des Neugeborenen<sup>1)</sup>.**

Von Prof. Dr. Friedrich Kirstein.

Als im Jahre 1913 auf dem Wiesbadener Kongreß „über ein neues Diphtherieschutzmittel“ v. Behrings verhandelt wurde, äußerte v. Behring, daß er im Sinne Jenners den Kampf gegen die Diphtherie mit seinem neuen Toxin-Antitoxingemisch aufnehmen wolle. Es lag daher ursprünglich in der Absicht Zangemeisters, diesem Plane v. Behrings zu folgen und alle Neugeborenen der Marburger Frauenklinik mit dem neuen Diphtherievakzin behandeln zu lassen, um ihnen in Gestalt eines erhöhten Antitoxintiters gegen Diphtherie einen wirksamen Schutz gegen diese Infektionskrankheit auf den Lebensweg mitzugeben. Als wir im Verfolge dieser Absicht dem Vorkommen von Diphtheriebazillenträgern in unserem Kinderzimmer eine gesteigerte Aufmerksamkeit zu schenken anfangen, stellte sich zu unsrer nicht geringen Ueberraschung heraus, daß wir weit häufiger, als wir je angenommen hatten, Diphtheriebazillen bei unsern Neugeborenen finden konnten. Ich habe darüber seinerzeit im Zbl. f. Gyn. berichtet: Von 46 Kindern, welche nahezu täglich auf Löffler-Bazillen untersucht worden waren, ergaben 39 ( $\approx$  84,8%) ein positives Resultat. Meiner damaligen Publikation folgten sehr bald Mitteilungen aus anderen Kliniken über gleichgerichtete Untersuchungen: In der Königs-

<sup>1)</sup> Nach einem auf dem Gynäkologenkongreß in Kreuznach am 26. VI. 1921 gehaltenen Vortrag.

berger Frauenklinik fand Hollatz in 78,3% Diphtheriebazillen, Lembke in Freiburg in 48%, Broer (Mainz) in 25%, Freund (Straßburg) in 23% usw. Das bei uns besonders häufige Vorkommen von Diphtheriebazillen, die hin und wieder zu Erkrankungen und sogar zu Todesfällen führten (Esch), veranlaßte uns dazu, das v. Behring'sche Diphtherievakzin für den uns nun zunächst näherliegenden Zweck zu benutzen und es in erster Linie zur Bekämpfung unserer Kinderzimmerdiphtherie anzuwenden und in seiner Wirksamkeit zu erproben. 107 Neugeborene sind in verschiedener Weise von uns mit dem Vakzin TA VI behandelt worden. Die genaueren Angaben hierüber wie über die im Folgenden mitgeteilten Untersuchungen überhaupt finden sich in einer ausführlichen, mit genaueren Literaturangaben versehenen Arbeit von mir, welche im Arch. f. Gyn. erscheinen wird.

Es handelte sich bei der TA-Behandlung der Kinder für uns zunächst um die Ausdosierung des Mittels. Dabei fanden wir einerseits, daß man mehr als 0,2 TA VI auf einmal einem neugeborenen Kinde intrakutan nicht gut geben kann, und andererseits, daß nur rund 17% der Kinder auf diese Dosis mit einer genügenden lokalen Reaktion antworteten. Das genügte aber nicht zur Erreichung des erstrebten Zieles. Infolgedessen gingen wir dazu über, das Neugeborene dadurch passiv zu immunisieren, daß wir den Müttern in graviditate TA einverleibten. Weil Erwachsene auf das v. Behring'sche Toxin-Antitoxingemisch weit stärker reagieren als Neugeborene, verwendeten wir für die Immunisierung der Graviden das schwächere Vakzinpräparat TA VII und verfuhr nach der von Hahn angegebenen Impfmethode. Wir konnten erwarten, daß frisch von der Mutter gebildete Antikörper auf das Kind übergehen würden (Polano, Wegelius), und sahen uns in dieser Erwartung auch nicht getäuscht. Während Blutuntersuchungen bei 33 Kindern nicht mit TA vorbehandelter Mütter einen durchschnittlichen Antitoxintiter von 0,172 Antitoxineinheiten (A.E.) in 1 ccm Blutserum ergeben hatten, besaßen 44 Kinder von Frauen, welche mit TA VII vorbehandelt worden waren, durchschnittlich 0,726 A.E.; ihr Antitoxintiter war also rund 4mal so hoch als der bei jenen 33 Kindern gefundene Titer. Die Antitoxinbestimmungen wurden dankenswerter Weise von Direktor Dr. Siebert in den hiesigen Behring-Werken nach der Römerschen Methode ausgeführt. Es ist nicht ganz gleichgültig hinsichtlich der Höhe des kindlichen A.E.-Gehaltes, wie lange Zeit ante partum die TA-Behandlung der Mutter stattgefunden hat. Den höchsten durchschnittlichen Titer, nämlich 0,962 A.E., fanden wir dann, wenn zwischen der 8. und 5. Woche ante partum das TA eingespritzt worden war, während die mütterliche Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen ante partum den relativ niedrigen Wert von 0,489 A.E. im Durchschnitt beim Kinde zustandebrachte.

Mit Hilfe der aktiven Immunisierung gelingt diese Erhöhung des A.E.-Gehaltes beim Neugeborenen nur ausnahmsweise und nicht in dem Maße, wie eben für die passive Immunisierung angegeben. Von 20 mit TA VI behandelten Kindern besaßen nach Abschluß der Behandlung nur 5 einen erhöhten Antitoxintiter im Vergleich zu dem vor der Behandlung gefundenen Werte. Freilich muß hier einschränkend erwähnt werden, daß wir aus äußeren Gründen meist sehr bald (1–9 Tage) nach der letzten TA-Einspritzung die zweite Blutprobe entnehmen mußten, also zu einer Zeit, bis zu der sich die Vakzinwirkung höchst wahrscheinlich noch nicht voll ausgebildet hatte. Darf man also deshalb dem neugeborenen Menschen auf Grund unsrer Untersuchungen die Fähigkeit der Antitoxinbildung gegen Diphtherietoxin nicht ohne weiteres absprechen, so gelte jedenfalls aus dieser Untersuchungsreihe so viel hervor, daß das Verfahren der aktiven Diphtherieimmunisierung des Neugeborenen für unsre besonderen Zwecke zu langsam arbeitet. Die passive Immunisierung auf dem Umwege über die Mutter ist der aktiven Immunisierung des Neugeborenen mit Ta VI jedenfalls stark überlegen.

Mit jener Methode der mütterlichen Vorbehandlung war, wie gesagt, eine erhebliche Titererhöhung bewirkt worden, und zwar in einem Maße, die nach unsern bisherigen Kenntnissen zur Vermeidung einer diphtherischen Erkrankung ausreichen sollte. v. Behring selber hat 0,05 A.E. in 1 ccm Blutserum zur Erreichung dieses Zweckes für ausreichend angesehen; nach Hornemann genügen 0,1 A.E., nach Schreiber 0,1–0,2 A.E. in 1 ccm Serum. Wie man sieht, werden diese Zahlen von dem von uns bei den Neugeborenen erreichten Durchschnittswert von 0,726 A.E. ganz erheblich überschritten. Trotzdem ist es uns nicht gelungen, die diphtherischen Erkrankungen im Kinderzimmer unsrer Klinik zu verhüten: Bei den Kindern von 263 Müttern, die in der Gravidität mit TA VII behandelt wurden, beobachteten wir in 4,6% der Fälle diphtherische Infektionen, während von 661 Kindern nicht immunisierter Mütter 4,4% erkrankten. Ich bin in der eingangs erwähnten Arbeit (Arch. f. Gyn.) ausführlicher auf diese sehr auffallende Feststellung eingegangen und teile hier nur das Schlußergebnis mit: Die Erkrankungshäufigkeit, die Erkrankungsformen und die Mortalitätsziffer sind, ob mit oder ohne TA-Prophylaxe, in keiner Weise verändert.

Es liegt nun der Gedanke nahe, daß von den Kindern, welche von vorbehandelten Müttern stammten, immer nur diejenigen eine Diphtherie bekamen, welche einen dem Durchschnittswert gegenüber relativ niedrigen Antitoxintiter besaßen. Gegen diese Meinung spricht aber folgende wichtige Feststellung, welche wir im Laufe unsrer verschiedenen Untersuchungen machen konnten:

5 Kinder, deren Blut kurz zuvor auf A.E. geprüft worden war, erkrankten bald nach der Blutentnahme klinisch an Diphtherie mit positivem Bazillenbefund. Es waren bei diesen Kindern im Nabelschnurblut folgende Werte für A.E. gefunden worden:

2mal 1,0 A.E., dabei leichte Nasendiphtherie, der sich in einem Fall eine geringgradige Rachenerkrankung angeschlossen hatte.

1mal 0,05 A.E. und 1mal 1–2 A.E. mit mittelschwerer Erkrankung der Nase und des Rachens bzw. beider Konjunktiven.

1mal 1,0 A.E.; trotzdem eine recht schwere Nasendiphtherie.

Es scheint mir durch diese Untersuchungen erwiesen zu sein, daß auf die Verhältnisse beim Neugeborenen sich unsre landläufigen Anschauungen von der Bedeutung der Diphtherieantikörper nicht so ohne weiteres übertragen lassen. Wer etwa aus den eben mitgeteilten hohen Werten für den Antikörpergehalt solcher Kinder, die trotzdem an Diphtherie erkrankten, den Schluß ziehen wollte, daß Neugeborene eben eines noch größeren Antikörperreichtums bedürfen, wenn sie gegen die Diphtherieinfektion geschützt sein sollen, der hätte doch immerhin noch aufzuklären, woher in diesen Fällen die merkwürdige Ausnahme im Vergleich zu dem etwas älter gewordenen oder gar voll ausgebildeten menschlichen Körper kommt. Warum, mit andern Worten, weiß der eben geborene menschliche Körper mit großen Antitoxinmengen nichts anzufangen? Dieser Frage schließt sich logischerweise folgende an, die gleichzeitig geeignet ist, zur Beantwortung der ersteren beizutragen: Wenn dem kindlichen Körper in seinen ersten Lebenstagen Antikörper nichts nützen, womit überwindet denn dann ein genesendes Kind seine Diphtherie?

Ich glaube, daß wir bei Beantwortung dieser Frage uns auf nicht mehr ganz unbekanntem Boden mit der Annahme bewegen, daß den lokalen Abwehrkräften der Gewebe anatomischer, chemischer, physikalischer, kolloidaler oder sonstiger Natur hier die Hauptrolle zuerkannt werden muß. Sahli spricht in dieser Beziehung von den lokal wirkenden Faktoren der Entzündung; Rominger weist auf die von Stöhr, Schmidt, Ganghofner und besonders von Knjasetzki gefundene Besonderheit im anatomischen Aufbau der Tonsillen hin, und Schürer endlich betont gleichfalls die besondere Reaktionsfähigkeit der Gewebe dem Diphtherietoxin gegenüber. Ferner spricht für die Bedeutung lokaler Abwehrkräfte die klinische Beobachtung, daß die Neugeborenenendiphtherie, die sich ja am häufigsten in der Nase einstellt, relativ gutartig verläuft, solange sie auf den Entstehungsort beschränkt bleibt. Aber fast stets dann, wenn diese Grenze überschritten wird, nimmt die Krankheit in ihrem weiteren Verlauf einen deletären Charakter an (siehe unten). Mit der zellulären Immunität, von der schon v. Behring sprach und die neuerdings z. B. von Mueh wieder häufig erwähnt wird, scheint eben das Neugeborene sich helfen zu können, mit der humoralen dagegen nicht.

Unter diesem Gesichtspunkt wird es dann auch verständlich, daß Kupferberg (vgl. Lietz) die prophylaktischen Diphtherieheilserum-injektionen bei Neugeborenen als völlig wertlos aufgegeben hat und daß Rominger, gelegentlich einer schweren Diphtherieendemie in der Freiburger Frauenklinik mitteilt, er habe mit der üblichen Serumtherapie bei den Neugeborenen nichts Wesentliches erreicht.

Wenn ich diese letzt erwähnten Tatsachen mit den Ergebnissen meiner Untersuchungen und einigen hervorstechenden Besonderheiten der Neugeborenenendiphtherie zusammenstelle, so ergibt sich mir eine Dreierlei prägnanter Erscheinungen, die den dringenden Verdacht erregen, einem gemeinsamen Ursachenkomplex anzugehören, dessen Aufklärung eine meines Erachtens neuartige Aufgabe der Immunitätsforschung darstellt:

1. Die Neugeborenenendiphtherie ist eine verhältnismäßig seltene Erkrankung.

2. Der Krankheitsverlauf trägt entweder, und zwar meistens, einen ziemlich harmlosen oder, seltener, einen bösartigen Charakter.

3. Die passive Immunisierung des noch gesunden oder schon erkrankten Individuums ist zwecklos.

Ad 1. Wenn es auch zweifellos heute wesentlich häufiger gelingt als früher, einen Schnupfen beim neugeborenen Kinde als spezifisch diphtherischen zu erkennen — wir haben erst durch die Arbeiten v. Arnims und der Göppertschen Schüler gelernt, darauf zu achten —, so ist doch die alte Erfahrungstatsache nicht als falsch erwiesen worden, daß das Neugeborene weit seltener an Diphtherie erkrankt als Kinder höheren Alters. Das sagen uns vor allen Dingen die Pädiater; und in dieser Beziehung ist ein von Rominger gegebener historischer Ueberblick sehr beachtenswert. Wenn das Neugeborene zur Erkrankung an Diphtherie sich eignen würde, etwa ebensogut wie später die Schulkinder, dann würden wir weit mehr Krankheitsfälle und weniger Bazillenträger sehen.

Folgende Uebersicht ist besonders lehrreich. Wir erlebten

1918: 5 Erkrankungen (1 Tod), 98 Bazillenträger bei 170 Abimpfungen.

1919: 37 Erkrankungen (5 Tod), 6 Bazillenträger bei 104 Abimpfungen.

1920: 4 Erkrankungen (0 Tod), 0 Bazillenträger bei 106 Abimpfungen.

Im Jahre 1919 hat offenbar der Genius epidemicus in Gestalt besonders virulenter Erreger es bewirkt, daß eine unverhältnismäßig große Anzahl von Kindern an Diphtherie erkrankte. In den beiden anderen Jahren dagegen reichten die krankmachenden Eigenschaften der Bazillen bei weitem nicht in dem gleichen Maße dazu aus, die vorhandenen Kinder schädlich zu befallen. Wir isolieren, was ich besonders hervorhebe, die diphtheriekranken Neugeborenen nicht, und trotzdem führten die ganz vereinzelt im Jahre 1920 aufgetretenen 4 Diphtheriefälle nicht zu einer Aussaat auf die sonstigen Insassen des Kinderzimmers. Warum sind letztere nicht ebensogut angesteckt worden, wie das den Kindern später gelegentlich des Schulbesuchs oft genug passiert? Hier scheint mir eine besondere Ursache zu wirken, die auch für den nächsten Punkt bestimmend ist.

Ad 2. Zur Prognose der Neugeborendiphtherie sagt Esch, daß sie bei unkomplizierter Nasendiphtherie sehr günstig sei, daß sie nach Uebergreifen des Prozesses auf benachbarte Organe aber ernst werde. Rominger erklärt sogar, daß sie fast stets zum Tode führe, falls sie mit Keimen von großer Pathogenität einhergeht. Meines Erachtens liegen die Verhältnisse hier folgendermaßen: Gelingt den lokalen Abwehrkräften die Beschränkung des Bazillenaugriffes auf die Gegend des Infektionsortes, so ist keine Gefahr im Verzuge. Mißlingt jedoch diese Lokalisierung des Krankheitsprozesses, dann gibt es kaum ein Halten mehr; denn die Abwehrkräfte versagen. Und sind sie, von der Mutter mitgegeben oder von uns injiziert, im Uebermaß vorhanden, so helfen sie auch dann nichts, wie von Rominger und mir gezeigt wurde. Warum die Diphtherieantikörper für das Neugeborene zwecklos sind, das ist die Frage, die von der Immunitätswissenschaft beantwortet werden muß.

Ad 3. Der Beweis für die in meinem dritten Satz ausgesprochene Behauptung wird durch die Erfahrungen Romingers und Kupferbergs und durch meine Untersuchungen erbracht. Er wird jedoch von demjenigen nicht gerne anerkannt werden, der mit einer Heilseruminjektion einen mehr oder weniger deutlichen und plötzlichen Umschwung zum Besseren im Krankheitsverlauf bei einer Neugeborendiphtherie erzielt hat. Hiermit wird aber nicht widerlegt, daß nicht möglicherweise dem Serum als solchem die Heilkraft zukam. Ich möchte an dieser Stelle ausdrücklich betonen, daß sich alle meine Äußerungen lediglich auf den Neugeborenen beziehen. Die Wirksamkeit der Heilserumtherapie bei älteren Kindern und Erwachsenen lasse ich gänzlich unberührt und verweise auf eine Arbeit Kruses, die wichtiges und meines Erachtens ausschlaggebendes Beweismaterial für das Heilserum beibringt. Gegenüber der Bingelschen Diphtheriebehandlung mit Normalserum, die neuerdings weitere Kreise zieht, scheint es nicht unwichtig zu sein, an die Krusesche Arbeit zu erinnern. Andererseits aber hat die Proteinkörpertherapie, die Weichhardsche „Protoplasmaaktivierung“ doch schon so eklatante praktische Erfolge aufzuweisen, die auch wir schon gesehen haben, daß es mir nicht zu gewagt erscheint, wenn ich den Erfolg einer Heilserumspritze bei einer Neugeborendiphtherie auf eine „Reizung“ des kindlichen Körpers durch das Serum beziehe und nicht auf die im Serum enthaltenen Antikörper. Zu dieser Auffassung mußte ich mich durch meine oben mitgeteilten Feststellungen geradezu gedrängt sehen. Gestützt wird diese Ansicht beispielsweise auch durch die Empfehlung Czernys, normales Pferdeserum zur Kräftigung der allgemeinen körperlichen Widerstandskraft zu verwenden. Somit spricht die etwa beobachtete günstige Wirkung der Heilserumtherapie nicht so ohne weiteres gegen die Richtigkeit des obigen 3. Satzes.

Ich gestehe gerne zu, daß wir, wenn wir überhaupt therapeutisch eingreifen, vorläufig noch diphtheriekranken Neugeborenen Heilserum geben. Sobald wir aber mit der schon seit langer Zeit geübten Darreichung von Normalserum bei anderen kindlichen Erkrankungen hinreichende Erfahrungen gesammelt haben, werden wir uns zu der Verantwortung befähigt halten, einem diphtheriekranken Neugeborenen antitoxinhaltiges Serum nicht mehr zu geben.

v. Arnim, Zbl. f. Gyn. 1916 Nr. 51. — v. Behring, Ges. Abh., Bonn 1915, Marcus u. Weber. — Broër, Zbl. f. Gyn. 1919 Nr. 37. — Czerny u. Eliasberg, Mschr. f. Kindh. 18 H. 1. — Esch, Zschr. f. Geburtsh. 80, S. 551. — Esch, Prakt. Erg. d. Geburtsh. 8 H. 2. — Freund, Zbl. f. Gyn. 1919 Nr. 4. — Hahn, v. Behrings ges. Abh. 1915 S. 39. — Hollatz, Zbl. f. Gyn. 1920 Nr. 8. — Kirstein, Zbl. f. Gyn. 1918 Nr. 46. — Kruse, M. m. W. 1916 Nr. 35. — Lembke, Zbl. f. Gyn. 1919 Nr. 21. — Lietz, Mschr. f. Geburtsh. 52, S. 340. — Polano, Zschr. f. Geburtsh. 53, S. 456. — Rominger, Zschr. f. Kindh. 23, S. 47. — Sahli, Schweiz. m. W. 1920 Nr. 50 u. 51. — Wegelius, Arch. f. Gyn. 94, S. 263. — Zange-meister, D. m. W. 1913 Nr. 21.