

XVI.

Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Behring'schen Diphtherie- Heilserums auf die gesunde und kranke Niere.

Von Dr. F. Siegert,

I. Assistenten der Strassburger Kinderklinik.

Bald nach der allgemeinen Anwendung des Behring'schen Diphtherie-Heilserums wurden Stimmen laut über das relativ häufige Auftreten leichter oder stärkerer Albuminurie bei den mit dem Serum behandelten Kindern. Diese Albuminurie wurde verschieden aufgefasst und beurtheilt. Die Enthusiasten für das neue Verfahren bezeichneten dieselbe als in keinem Causalnexus stehend mit dem angewendeten Heilserum und als die bei der Diphtherie im Allgemeinen so häufige Mitbetheiligung der Nieren; sahen im Gegentheil im Auftreten von schwerer Albuminurie gerade die Indication zu energischer, eventuell wiederholter Anwendung des Heilserums.

Fast ebenso begeisterte Anhänger der neuen Heilmethode gingen nicht so weit, wenn sie auch jede ursächliche Beziehung zwischen der Therapie und der beobachteten Albuminurie leugneten oder deren Häufigkeit nicht vermehrt, eher sogar vermindert sahen. Diesen Beobachtern aber standen ebenso zuverlässige und glaubwürdige Autoren gegenüber, welche im Gefolge der Serumtherapie eine auffallende Zunahme in der Häufigkeit der Albuminurie constatirten, die bald nur leicht und vorübergehend beobachtet wurde, bald von schwerer Nierenveränderung begleitet war.

Auch in der Strassburger Kinderklinik zeigten die mit dem Diphtherie-Heilserum behandelten Kranken ein häufigeres Auftreten einer meist ganz leichten, zuweilen auch stärkeren Albuminurie, als dies vorher bei einem sogar viel ungünstigeren Material der Fall gewesen war, so dass es mir der Mühe werth erschien, durch die Vergleichung der klinischen Thatsachen mit

den Beobachtungen beim Thierversuch festzustellen, ob und in welcher Weise die Function der Niere bei der subcutanen Einverleibung des Diphtherie-Heilserums eine Beeinflussung erfahre.

Das Resultat der ersten, in den Monaten Februar und März 1895 angestellten Versuche, die wegen der Kürze der Zeit einer Ausführung auf breiterer Basis bedurften, wurde auf dem XIII. Congress für innere Medicin zu München in kürzester, allgemeiner Form vorgetragen.

Weitere Beobachtungen am Krankenbett, sowie zahlreiche Thierversuche ergaben das Material zu der folgenden Mittheilung. Dieselbe hat zum Gegenstand zunächst die Feststellung der Thatsache, dass an den verschiedensten Orten, wo immer das Behring'sche Diphtherie-Heilserum zur Anwendung kam, ein häufigeres Auftreten der Albuminurie bei den Diphtheriekranken, bezw. zu Immunisirungszwecken mit dem Serum behandelten Kindern auffiel, als dies früher der Fall gewesen. Sodann möchte ich kurz einige Thatsachen in diesem Sinne aus der Strassburger Kinderklinik mittheilen und an dritter Stelle angeben, welches Verhalten die gesunde, sowie die entzündlich gereizte Thier-niere zeigt bei der Einwirkung des Diphtherie-Heilserums, bezw. seiner einzelnen Componenten.

Herrn Prof. Dr. Kohts sage ich meinen verbindlichsten Dank für die Ueberlassung des Materials der Strassburger Diphtherie-Station und Herrn Prof. Dr. Schmiedeberg für die Erlaubniss, die Versuche in seinem Institut anstellen zu dürfen.

Klinischer Theil.

Die bei den mit dem Serum behandelten Kranken auftretende Albuminurie wird von den verschiedenen Autoren in der verschiedensten Weise aufgefasst.

So beobachteten Morizard und Peregaux¹ bei 231 Fällen eines sehr leichten Materials mit nur 37 Tracheotomirten 82mal Albuminurie. Diese dauerte nun 6 mal länger als 5 Tage, 1 mal andauernd, 5 mal intermittirend und wird als Nebenwirkung des Serums bezeichnet. Trotzdem folgern sie, nach der Injection auftretende Albuminurie müsse zu erneuter Injection auffordern. Im gleichen Sinne sieht M. Martin² im Auftreten der Nephritis

eine Indication zur Steigerung der bereits angewendeten Serumdosis und Bernhard*); ein Schüler Baginsky's schliesst sich dieser Ansicht an. Baginsky³ findet auf Grund eines sehr grossen, mit Rücksicht auf die Anzahl der zur sofortigen Tracheotomie eingelieferten Kranken allerdings selten günstigen Materials sicher keine zunehmende, eher eine abnehmende Häufigkeit der Albuminurie. Auch Heubner⁴, Kossel⁵, Heim⁶ und viele Andere betonen, dass ein causaler Zusammenhang zwischen der Serumtherapie und etwa beobachteter Albuminurie nicht vorhanden sei. Schon skeptischer drücken sich Goschal⁷, Grünfeld⁸ u. s. w. aus, wenn sie behaupten, das Serum schütze nicht vor schwerer Nephritis. Dieser Auffassung aber steht diejenige zahlreicher Autoren gegenüber, welche in der Serumtherapie allerdings die Ursache der häufiger auftretenden Albuminurie sehen und auf Grund ihrer Auffassung zum Theil sogar bis zur Verwerfung des neuen Heilverfahrens gehen.

Schon vor der Zeit des XIII. Congresses für innere Medicin zu München fehlen die Angaben in diesem Sinne nicht.

So bezeichnet Oertel⁹ die Albuminurie als sehr wahrscheinliche Folge der Seruminjection, Treymann¹⁰ theilt einen Fall ächter hämorrhagischer Nephritis mit, die im Anschluss an die Injection auftrat; ausserdem hatte er noch mehrere Fälle von Nephritis bei 20 Injicirten. Ritter¹¹ sah in 26 Fällen 8mal langdauernde Nierenerscheinungen, die er auch bei Thieren mit vorher entzündlich gereizter Niere durch subcutane Injection von Blutserum hervorrufen konnte. Hansemann¹² theilt neben anderen Fällen den Oppenheimer's aus München mit, bei dem eine vor der Injection vorhandene Albuminurie von 3½ pro mille unmittelbar nach derselben auf 14 pro mille stieg. Koerte¹³ berichtet: „Auffallend war die Häufigkeit der Nierenerkrankung“ von seinen mit dem Diphtherie-Heilserum behandelten Kranken im Gegensatz zu den klinischen Beobachtungen, die er bisher mit der Diphtherie angestellt hatte. Er fand bei 135 Injicirten 87mal, bei 161 ohne Serum behandelten 72mal Albuminurie. Er folgert deshalb: „Die Möglichkeit, dass durch die Seruminjection eine Albuminurie hervorgerufen wird, wird man natür-

*) L. Bernhard, Archiv für Kinderheilk. 1895. S. 96.

lich ohne Weiteres anerkennen müssen.“ Trotzdem aber findet er keine ungünstige Wirkung des Serums auf die Nieren im Allgemeinen. Schubert¹⁴ beobachtete unter 34 Fällen 2mal hämorrhagische Nephritis, die er als „Nachkrankheit“, nicht aber als nachtheilige Wirkung des Serums auffasst. Sigel¹⁵ sieht bei 12 Injicirten 12mal Albuminurie, 6mal erst im Anschluss an die Injection, ein Umstand, auf den vielleicht noch besonders die Aufmerksamkeit zu richten ist. Solltman¹⁶ hat unter 89 Fällen, die er mit dem Serum behandelt, schwere Albuminurie in 26 Fällen, 19mal erst im Anschluss an die Injection. Er sah „so hochgradige Degeneration“ der Nieren, „wie er sie sonst bei der Diphtherie nicht zu Gesicht bekam“.

Auch in der Strassburger Univ.-Kinderklinik trat die Albuminurie bei den mit Serum behandelten Kranken in einer Häufigkeit auf, wie sie vorher nicht vorgekommen war, und zwar bei im Uebrigen durchaus unveränderter Behandlung und einem ganz ungewohnt leichten Material, wie dies noch ausführlich gezeigt werden wird. Ich muss mir daher an dieser Stelle nochmals ausdrücklich das Recht wahren, für meinen diesbezüglichen Ausspruch auf dem Münchener Congress, insoweit als er von dem Herrn Referenten nur für Strassburg geltend gelassen wurde.

Aber auch aus dem Verlauf der Zeit unmittelbar vor wie nach der Münchener Heilserum-Debatte fehlt es an Mittheilungen nicht, welche eine zunehmende Häufigkeit der Albuminurie bei den mit dem Serum behandelten Kranken constatiren, die sogar bei den nur zu Immunisirungszwecken der Serumtherapie unterworfenen gesunden Kindern nicht selten beobachtet wird. So bezeichnen Lebreton und Magdeleine¹⁷ die von ihnen bei 255 Fällen eines leichten Materials 140mal beobachtete Albuminurie als zum Theil sichere Folge der Serum-injection. J. Winters erklärt¹⁸: „das Heilserum kann eine Schädigung der Nieren bewirken“ und zwar auf Grund eigener Erfahrung an 154 Fällen. Handler¹⁹ bezeichnet die bei einigen Injicirten von ihm beobachtete Albuminurie als Nebenwirkung des Heilserums, Guinon und Rouffilange²⁰ berichten von Verschlimmerung bestehender Albuminurie im Anschluss an die Seruminjection und von Tod unter urämischen Erscheinungen, wie auch Alfoeldi²¹ einen Fall von tödtlicher Nephritis auf

die angewendete Serumtherapie zurückführt. Van Nees²² hatte bei 52 Fällen mit 22 Operirten 16mal Albuminurie, davon 2mal mit lethalem Ausgang. Fischer²³ fand bei 225 Kindern, die mit Serum behandelt wurden, 68mal Nephritis, 141mal Albuminurie und sieht in starker Albuminurie, bezw. Nephritis eine Contraindication des Serums. Adae²⁴ constatirte 24mal bei 25 Injicirten Albuminurie, und unter den 18 Geheilten 11mal Nephritis. Angesichts dieser auffallenden Beobachtung schritt er zum Selbstversuch und sah bei vor der Injection durchaus gesunden Nieren eine hämorrhagische Nephritis eintreten, welche 3 Wochen andauerte. Schon auf dem Münchener Congress selbst constatirte von Noorden²⁵ eine Steigerung der Albuminurie im Anschluss an die Serumtherapie von 78 auf 87 pCt. der von ihm Behandelten, Weber²⁶ für das Freiburger Material das auffallende, sehr viel häufigere Auftreten derselben, was auch Kraske²⁷ in Freiburg in causalen Zusammenhang mit der Therapie bringt. Schröder²⁸ sieht ein Steigen der Albuminurie von 56 pCt. auf 69,84 pCt. nach Einführung der specifischen Behandlung, Browne²⁹ bekennt sich bei der Londoner Heilserum-Verhandlung als Gegner des Heilserums, weil es zu viele Nierenerkrankungen bewirkt. Auch Bokai³⁰, ein begeisterter Anhänger Behring's, findet Albuminurie in 42,5 pCt. aller Fälle, Fürth³¹ constatirt sie 67mal bei 88 Geheilten von 100 Injicirten. Soerensen³² bezeichnet auf Grund eines zahlreichen Materials die Albuminurie als eine häufige Complication bei der Serumbehandlung, die ohne diese weniger häufig auftrate.

Dass gegenüber den zahlreichen, negativen Beobachtungen selbst der erfahrensten Pädiater diese positiven Mittheilungen aus den verschiedensten Ländern eine nicht zu unterschätzende Bedeutung haben, kann wohl nicht geleugnet werden.

Noch bedeutungsvoller aber in unserer Frage dürften die Beobachtungen sein, die sich auf Albuminurie im Anschluss an Serum-injectionen zu Immunisirungszwecken beziehen. Thomas³³ berichtet von 4 Fällen vorübergehender Albuminurie im Anschluss an die Seruminjection zur Immunisirung, Morill³⁴ beobachtete Spuren von Albumen in 80 pCt. von 540 Untersuchungen des Urins bei über 400 ebenfalls nur behufs Immunisirung injicirten Kindern.

Unter solchen Umständen schien es interessant, sowohl das

Material der Strassburger Kinderklinik zu prüfen in Bezug auf das Auftreten der Albuminurie bei den der Serumtherapie unterworfenen Kranken mit Berücksichtigung des Materials der vorangegangenen Jahre, als auch die während der Serumperiode mit und ohne Serum Behandelten unter dem gleichen Gesichtspunkt mit einander zu vergleichen. Dabei wäre noch zu berücksichtigen, dass mit der Einführung der Serumtherapie in Strassburg der auch sonst häufig beobachtete Fall eintrat, dass das Material im Vergleich mit allen, auch den besten vorausgegangenen Jahren ausserordentlich günstig für den Erfolg der Therapie sich gestaltete. Als Maassstab für die Bewerthung eines günstigen oder ungünstigen Materials dient wohl am sichersten die Berücksichtigung seines Zustandes beim Eintritt in die klinische Behandlung, mit anderen Worten der Procentsatz der zur schleunigen Tracheotomie, bezw. Intubation eingelieferten Diphtheriekranken. Denn ein Fortschreiten des diphtheritischen Prozesses gehört bei der Kohts'schen Behandlung an der Strassburger Kinderklinik zu den grössten Seltenheiten.

Dass zunächst das Material der Serumsperiode vom 1. October 1894 bis 1. October 1895 ein viel leichteres war, hat darin seine Ursache, dass die Zahl der wegen leichtester Rachendiphtherie in die Klinik verbrachten Kinder, auch besonders im fortgeschrittenen Alter, eine früher unbekannte Grösse annahm, auch der Eintritt nicht, wie bisher, ungefähr am 5. Krankheitstage erfolgte, sondern meist innerhalb der ersten 24—72 Stunden. Dieses günstigere Material ergibt denn auch bei den wegen Serummangels, ganz unbedeutender Erkrankung oder im Gegentheil wegen gänzlicher Aussichtslosigkeit des Anfangs recht theuren und schwer zu beschaffenden Serums nicht mit demselben behandelten Kranken ein auffallend günstiges Resultat. Es wurden ohne Serum behandelt 65 Kinder, davon tracheotomirt 21,5pCt. Von diesen starben 3 Kinder, von den nichtoperirten keines, d. h. 65 während der Serumperiode ohne Heilserum behandelte Kinder ergeben eine Gesamtmortalität von 4,6pCt.

Von 110 in der gleichen Periode mit dem Serum behandelten Kranken wurden tracheotomirt 58pCt., mit Tod bei 31pCt., nicht tracheotomirt 42pCt., mit Tod bei 13pCt., d. h. die Ge-

sammelmortalität dieser 110 Injicirten beträgt 23,6pCt., bei allerdings viel ungünstigerem Material. Auffallend aber sind bei einer im Verhältniss mit den früheren Jahren so offenbar leichten Epidemie (in diesen finden wir im Durchschnitt 60—70pCt. Tracheomien) die verschiedenen Zahlen, die sich aus der Berechnung der Häufigkeit der Albuminurie für die mit, bezw. ohne Serum behandelten Kranken ergeben. Von 110 mit Serum behandelten Kranken zeigen starke Albuminurie 20,9pCt., leichte Albuminurie 26,36pCt., im Ganzen 47,3pCt.; 65 Fälle ohne Serumbehandlung ergeben 4,6pCt. schwerer, 9,2pCt. leichter Albuminurie, im Ganzen 13,8pCt. Die Albuminurie findet sich also viel häufiger bei den Injicirten als bei den ohne Serum behandelten Fällen.

Die Jahre 1892 und 1893 ergeben beiläufig bemerkt bei einem viel ungünstigeren Material mit einer Mortalität von 36,6pCt. bezw. 33,6pCt. nur Albuminurie in 36pCt., bezw. 27.8pCt. aller Fälle.

Am charakteristischsten aber sind die Zahlen für starke, länger dauernde Albuminurie in den betreffenden Abschnitten. Dieselben lauten 1892: 13,3pCt., 1893: 11pCt., für die mit dem Serum behandelten Kranken der Serumperiode 20,9pCt., für die ohne Serum behandelten der gleichen Zeit 4,6pCt. Doch möchte ich wiederholt hervorheben, dass diese Zahlen darauf beruhen, dass das Serum, wie schon erwähnt, bei vielen leichten Fällen nicht angewendet wurde*).

Welcher Art ist nun die bei den Injicirten zur Beobachtung gelangende Albuminurie?

Hier wäre zu berücksichtigen, ob dieselbe bei vorher normaler Function der Nieren im Anschluss an die Einverleibung des Serums auftritt und sodann, in welcher Weise eine schon bestehende Albuminurie durch jene nachträglich beeinflusst wird.

Ich lasse zunächst einige Beobachtungen folgen, bei denen im Anschluss an die Injection die Nierenfunction eine Veränderung erfährt.

St., Juliette, 4 Jahre alt. Injicirt am Abend des 5. und am Morgen des 6. Krankheitstages. Tracheotomirt. Vor der Injection weder Albumen

*) Seit dem 1. October 1895, wo periodenweise alle eintretenden Kranken entweder mit oder ohne Serum behandelt werden, sind die Verhältnisse für die Injicirten weniger ungünstig geworden.

noch Albumose. Im Verlauf des 6. Krankheitstages starke Albuminurie, die auf $3\frac{1}{2}$ pro mille nach Essbach steigt und ziemlich viel Albumose. Tod am 8. Krankheitstage.

L., Karl, 4 Jahre alt. Injicirt am 3. Krankheitstage. Tracheotomirt. Wenig Albumen und Albumose nur am Tage nach der Injection. Heilung*).

B., Johann, 6 Jahre alt. Injection am 6. Krankheitstage. Wenig Albumen und Albumose in der Dauer von 5 Tagen. Heilung.

R., Georg, $1\frac{1}{4}$ Jahre alt. Mandeldiphtherie. Leichte Albuminurie am 1.—3. Tage nach der Injection bei fieberfreiem Verlauf.

Ch., Hortense, 3 Jahre alt. Tracheotomie. Fast fieberfreier Verlauf. Leichte Albuminurie von 3tägiger Dauer im Anschluss an die Injection.

D., Helene, 3 Jahre alt. Injicirt am 1. Krankheitstage. Am 2. Tage 2 pro mille Albumen, schon am 1. Tage eiweissfrei.

F., René, $3\frac{1}{2}$ Jahre alt. Albumen und Albumose in sehr geringer Menge nur am 1. und 2. Tag nach der Injection.

M., Sophie, 5 Jahre alt. Im Anschluss an die Injection 5 Tage dauernde leichte Albuminurie.

H., Karl, $11\frac{1}{2}$ Monate alt. Am 2.—5. Tage nach der Injection geringe Mengen von Albumen und Albumose.

Wie gestaltet sich nun die schon bestehende Albuminurie unter dem Einfluss der Serumtherapie?

Schm., Rosalie, 9 Jahre alt. Tracheotomirt. Eintritt und Injection am 5. Krankheitstage bei ziemlich starker Albuminurie von unbekannter Dauer. Schon nach 2 Tagen eiweissfrei.

L., Marie, 8 Jahre alt. Injection am 8. Tage der Krankheit, sofort beim Eintritt. Steigung der bestehenden Albuminurie auf 7 pro mille nach Essbach am 9. und 10. Krankheitstage, dann sehr schnelles Absinken des Eiweissgehaltes und schon eiweissfrei am 17. Krankheitstage.

L., Karoline, $3\frac{1}{2}$ Jahre alt. Eintritt und Injection am 3. Krankheitstage bei starker Albuminurie. Tracheotomie. Am 4. Krankheitstage starke Steigerung auf 7 pro mille, am 5. Tage 4 pro mille, am 6. Tage 3 pro mille, am 7. Tage 2 pro mille Albumen, am 8. Tage wenig Eiweiss, am 11. Tage vollständig eiweissfrei.

H., Georg, 6 Jahre alt. Eintritt am 2. Krankheitstage. Injection. Tracheotomie.

Pat. lässt vom Eintritt am 19. April um 9 Uhr Morgens bis 12 Uhr,

*) Eine regelmässige leichte Albumosurie und Albuminurie beobachtet Villa (Gazetta degli osped. e delle clin. 1894. No. 139). Er sieht dieselbe schon 10 Stunden nach der Injection des Diphtherie-Heilserums bei vorher eiweissfreiem Harn auftreten und etwa 3—4 Tage andauern. Auch bei schon bestehender Albuminurie Diphtheriekranker tritt diese Albumosurie auf, ohne länger zu dauern als in den Fällen vorher normaler Zusammensetzung des Harns.

also in 3 Stunden, 170 cem Urin vom spec. Gew. 1019 und $\frac{1}{2}$ pro mille Albumen.

| | Urinmenge | Spec. Gew. | Albumen |
|-----------|-----------|------------|--------------------------|
| 20. April | 75 | 1027 | $5\frac{1}{2}$ pro mille |
| 21. - | 220 | 1021 | $3\frac{1}{2}$ - - |
| 22. - | 510 | 1016 | $1\frac{1}{2}$ - - |
| 23. - | 780 | 1014 | $\frac{1}{2}$ - - |

24. April. Harnmenge gross bei $\frac{1}{2}$ pro mille Albumen. Am 30. April vollständig eiweissfrei.

Hinzuzufügen wäre, dass in wiederholten Fällen eine Untersuchung des Harns 24 Stunden nach der Injection nicht stattfinden konnte, da entweder überhaupt so lange Anurie bestand, oder aber, was bei den Kranken in den beiden ersten Lebensjahren die Untersuchung sehr erschwerte, in ganz unbedeutender Menge in's Bett gelassen wurde. Die auffällige Thatsache, vorübergehender Anurie im Anschluss an die Seruminjection konnte ich zuerst bei meinen Thierversuchen constatiren, wie wir später sehen werden, schenkte ihr allerdings nicht die zukommende Aufmerksamkeit. Doch wurde dieselbe auch von mehreren Klinikern beobachtet und beschrieben, aber im Allgemeinen nicht sehr betont. So constatirt Mya in Florenz bei vorher gesunden Nieren Anurie im Anschluss an die Seruminjection und Lennox Browne³⁶ beobachtet bei 2 von 5 Injicirten eine ebenfalls direct an die Injection sich anschliessende Anurie bis zum Tode, 35 bzw. 45 Stunden nach der Injection. — Anurie wie Albuminurie aus der gleichen Ursache beschreibt Hutinel.

Fassen wir die klinischen Beobachtungen kurz zusammen, so ergibt sich aus dem Material der verschiedensten Autoren, dass an den allerverschiedensten Orten, sowie in der Strassburger Kinderklinik eine Beeinflussung der Nierenfunction durch das Diphtherie-Heilserum unleugbar vorkommt.

Es fragt sich nun, ob diese Beeinflussung in einer ernsteren Schädigung der Nieren besteht, die eventuell Bedenken gegen die Anwendung des Serums hervorrufen könnte.

Art und Verlauf der Albuminurie müssen hier maassgebend sein.

Wir finden zunächst ein viel häufigeres Auftreten von Albumen und Albumose im Urin der Diphtheriekranken, welche mit dem

Serum behandelt werden. Jedoch ist diese Albuminurie im Allgemeinen eine durchaus unbedeutende, nur Spuren von Albumose und Albumen bis zu $\frac{1}{2}$ pro mille nach Essbach kommen zur Beobachtung, Cylinder oder sonstige morphotische Bestandtheile fehlen gänzlich oder fast gänzlich, und in 1 bis 5 Tagen ist die Nierenfunction wieder eine völlig normale. Aber auch diese unbedeutende, kaum als vorübergehende Schädigung der Nieren zu bezeichnende Albuminurie kann in zahllosen Fällen vollkommen fehlen.

Eine auffallendere Erscheinung ist das relativ seltene Vorkommen einer im unmittelbaren Anschluss an die Serum-injection auftretenden, acuten Nephritis, selbst hämorrhagischen Nephritis. Auch hier bleibt indessen zu berücksichtigen, dass eine solche, ebenfalls ganz acut einsetzend, bei der Diphtherie überhaupt vorkommen kann und auch jener unmittelbar nach der Veröffentlichung der ersten Fälle mit Recht gegenüber gestellt worden ist.

Entscheidend für die Bewerthung dieser im Gefolge der Serotherapie auftretenden stärkeren Albuminurie bzw. Nephritis ist ihr Verlauf. Derselbe zeigt nun einen durchaus gutartigen Charakter. In ganz wenigen Tagen lässt die Albuminurie nach, Blut und Cylinder schwinden aus dem Harn und in etwa einer Woche bis höchstens 14 Tagen ist die Nierenfunction eine normale geworden. Wohl stehen vereinzelte Beobachtungen da, bei denen wochenlang das Krankheitsbild von der acuten Nephritis beherrscht wird, wo diese in den Vordergrund des therapeutischen Leistens tritt, aber sie verschwinden unter der Riesenzahl von mit dem Diphtherie-Heilserum behandelten Kranken, bei denen jede Beeinflussung der Nierenfunction auch nur vorübergehend fehlte. Zu dem schwersten Bedenken allerdings geben die Fälle Veranlassung, bei denen sich eine nicht zu leugnende, schwere Schädigung der Nieren durch das Serum unter dem Bilde einer vollkommenen, event. bis zum Tode dauernden Anurie zeigt, an die, wenn sie vorübergehend auftritt, sich starke Nephritis anschliesst. Immerhin mögen derartige Fälle zur Vorsicht mahnen, sich bei der Anwendung des Heilserums klar zu werden, was unter ungünstigen, zum Theil der Voraussicht sich entziehenden Bedingungen eintreten kann. Auch bleibt die Frage offen, wie weit das angewendete Serum als solches für

so schwere Complicationen verantwortlich zu machen ist, und ob nicht im Einzelfall ein vielleicht durch bakterielle Verunreinigung verändertes Serum vorlag. Dass solche vorgekommen sind und trotzdem das betreffende Serum injicirt wurde, beweisen ja diesbezügliche Publicationen.

War aber gegen jede Albuminurie im Anschluss an die Seruminjection, gegen jede vorübergehende Steigerung vorhandener Albuminurie durch jene der Einwand möglich, dass der Verlauf der diphtheritischen Nierenaffectionen im Allgemeinen so wenig geregelt sei, wie der Zeitpunkt ihres Eintritts, so musste die Behauptung von einer Beeinflussung der Nierenfunction durch das Diphtherie-Heilserum zur sicheren, unumstösslichen Thatsache werden, nachdem sich bei den nur zu Immunisirungszwecken der Serumtherapie unterworfenen gesunden Kindern, wie wir oben gesehen, ebenfalls das Auftreten einer leichten vorübergehenden Albuminurie und Albumosurie feststellen liess.

Alle klinischen Thatsachen deuteten demnach auf die Albuminurie als auf eine nicht regelmässige, aber doch relativ häufige Folge der Seruminjection hin, und so schien es mir der Mühe werth, der Lösung dieser so viel bestrittenen Frage auf dem Wege des Thierversuches näher zu treten.

Die folgenden Versuche wurden daher angestellt nur mit Berücksichtigung der Diurese der mit dem Serum, bezw. seinen Componenten behandelten Thiere. Von einer histologischen Untersuchung der Nieren wurde bald Abstand genommen, da positive Befunde fehlten, nach der Mittheilung von Kahlden auch nicht zu erwarten waren.

Experimenteller Theil.

Der Mittheilung der einzelnen Versuchsreihen mögen einige Erklärungen vorausgeschickt werden, die zur Beurtheilung der Versuche von Werth sind und umständliche Wiederholungen vermeiden lassen.

Zu den Versuchen wurden Anfangs Hunde und Kaninchen verwandt, später nur Kaninchen, denn einmal findet sich Albumen nicht selten im Harn nur mit Fleisch gefütterter Hunde, dann aber auch ist der oft bedeutende Gehalt an schwefliger

Säure, sowie Harnsäure bei der weiteren Behandlung zum Nachweise der Eiweisskörper störend.

Des Weiteren ist es rathsam, nur männliche Kaninchen von gesunder Constitution zu benutzen und dieselben bei stets gleicher Nahrung im Zinkkäfig mit doppeltem Boden zu halten. Die Wahl des Futters muss sorgfältig sein, da durch dasselbe Schwankungen der Harnmenge bis 100 pCt. bedingt und willkürlich hervorgerufen werden können. Das Futter bestand bei allen Versuchen stets in der gleichen Menge Brot und Rüben oder Kohlblättern von möglichst gleicher Frische, da von dem Wassergehalt der Nahrung die Harnmenge bedeutend beeinflusst wird. Auspressen der Blase ist zu vermeiden, weil sonst durch Katarrh der Blasenschleimhaut Schleim, durch mechanische Entleerung der Samenblasen Eiweiss und Albumose dem Harn mitgetheilt werden können. Wenigstens ein Control-Thier dient zur Beurtheilung der von der Nahrung abhängenden, zuweilen unvermeidlichen Schwankungen der Harnmenge. Die subcutanen Injectionen erfolgten in der gewöhnlichen Weise unter Desinfection der Injectionsstelle wie der Spritze und der Nadel mit Carbollösung, Alkohol und nachfolgender Abspülung mit destillirtem Wasser. Auch ist es von Vortheil die zur Injection bestimmte Stelle einige Tage vor der Injection möglichst von den Haaren zu befreien, damit vorkommende Verletzungen der Haut vorher abheilen und nicht zu der an und für sich so leicht eintretenden Infection ihrerseits Veranlassung geben. Zum Verschluss der Einstichöffnung dient Collodium. Die Bauchgegend und Innenfläche der Hinterbeine als Injectionsort ist möglichst zu vermeiden, weil hier bei peinlichster Operation, besonders nach der Injection reinen, nicht mit Carbol versetzten Serums erfahrungsmässig eine nachträgliche Infection, selbst durch die unverletzte Haut hindurch, selten ausbleibt.

Der Harn wurde täglich zur gleichen Stunde gemessen, durch reine Leinwand schnell von den gröbsten Verunreinigungen befreit, das specifische Gewicht, wie die Menge notirt, dann meist in folgender Weise behandelt.

Zunächst wurde der sorgfältig filtrirte, wenn auch nicht immer ganz klare Harn auf Albumen untersucht.

Es ergab sich nun die Thatsache, dass in fast jedem nor-

malen, concentrirteren Kaninchenharn, besonders so lange die Thiere vor der Angewöhnung an den Käfig den Harn lange zurückhalten, sich nicht unbedeutende Mengen von Albuminaten finden, die an Calciumphosphat gebunden sind. Dieselben haben nichts gemeinsam mit dem beim Hund, auch bei durchaus intacter Niere, wie bekannt so häufig vorkommenden Albumen. Das Phosphorcalcium-Albuminat ist mittelst der verschiedenen Eiweissreagentien leicht nachweisbar, am deutlichsten meist mit Ferrocyankali-Essigsäure wegen der auftretenden starken Trübung, bezw. des Niederschlages, wodurch auch bei trüb filtrirendem Harn durch Vergleichung ein sicherer Schluss möglich wird. Die Menge dieses beim Kaninchen durch von Wittich⁸⁷, bei Menschen durch Gaube⁸⁸ unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen aufgefundenen Eiweisskörpers, der auch Robin⁸⁹ zum Gegenstand einer klinischen Abhandlung diente, schwankt sehr; derart, dass er bei sehr phosphatreichen Harnen am reichlichsten auftritt, bei sehr phosphatarmen Kaninchenharnen, wie sie z. B. nach der Injection von schwachen Carbolösungen in das subcutane Bindegewebe in dem reichlichen Harn beobachtet werden, fast oder vollständig fehlt. Zur gänzlichen Entfernung dieses Albuminates dienen die bekannten Methoden zur Fällung der Phosphate, wie Versetzen des Harns mit Kalkmilch und nachfolgende Durchleitung des Kohlensäurestromes oder Zusatz von etwas Natronlauge, Filtriren und Ansäuern mit Essigsäure.

Es beziehen sich die folgenden Angaben stets nur auf das Verhalten des vom Phosphorcalcium-Albuminat befreiten Harnes, der im Uebrigen wegen der Klarheit des Filtrates zu allen Untersuchungen auf Eiweisskörper gut geeignet ist.

Bei der Untersuchung auf Albumose wurde das Albumen durch Kochen und leichtes Ansäuern oder Natriumacetat und Eisenchlorid entfernt; zum Nachweise etwa vorhandenen Peptons wurde sowohl saurer wie neutraler und alkalischer Harn 2 Stunden im Dampftopf nach Devoto⁴⁰ mit 80 pCt. Ammoniumsulfat enteiwisst und das Filtrat, sowie das zum Auswaschen des auf dem Filter verbliebenen Rückstandes verwendete heisse und kalte Wasser der Biuretprobe unterworfen. Hervorzuheben ist die Nothwendigkeit, entsprechend der Vorschrift Neumeister's⁴¹ mit

recht kleinen Mengen einer sehr verdünnten Kupfersulfatlösung die Biuretprobe anzustellen, da nur dann eine scharfe Reaction bei kleinsten Mengen von Peptonen eintritt, wenn die Menge des Kupfersulfates der erwartenden Menge jener proportional ist. Des Weiteren auch erscheint speciell für den so salzreichen Kaninchenharn eine vorsichtige Beurtheilung des Nachweises der Albumose durch Ferrocyankali-Essigsäure geboten, da ein scheinbares Fehlen der Albumose durch gleichzeitige Gegenwart von Pepton bedingt sein könnte (Pekelharing)⁴², welche allerdings beim Kaninchenharn nach Injection des Behring'schen Diphtherie-Heilserums niemals der Fall ist.

Ueber das eventuelle Vorhandensein von Albumosen erlaubt schon die Biuretprobe eine Vermuthung je nach dem Auftreten eines mehr dunkelvioletten Ringes an der Berührungsfläche des Harns und der Reagenzflüssigkeit, der für Albumen, bezw. eines mehr purpurrothen Ringes, der für Albumosen sprechen würde (Neumeister). Erwähnen möchte ich hier noch, dass das in letzter Zeit vielfach verwendete Spiegler'sche Reagens zur Untersuchung des Kaninchenharnes sich nicht recht eignet. Denn einmal tritt in der mit Ammonsulfat zum Theil gesättigten Flüssigkeit allmählich stets ein Niederschlag auf, andererseits kommen gelegentlich Niederschläge von Quecksilberverbindungen der verschiedensten Art vor, die zu Irrthümern veranlassen. Auch das Essbach'sche Reagens ist bei dem so concentrirten und stark alkalischen Harn nur von vergleichendem Werth, erlaubt aber einen Schluss auf Anwesenheit von Albumosen bei fehlendem oder gleichzeitig vorhandenem Albumen dadurch, dass eventuell eine Trübung der Flüssigkeit eintritt und dauernd bleibt, die bei fehlendem Albumen sonst nicht auftritt, bei vorhandenem nicht dauert.

Zur schnellen Voruntersuchung auf Eiweisskörper im Allgemeinen eignet sich am Besten ein Verdünnen des Harns mit destillirtem Wasser, Ansäuern mit Essigsäure und Zusatz von concentrirter Kochsalzlösung und nachfolgendes Kochen, wodurch Albumen wie Albumosen leicht nachweisbar sind.

Zeigt sich irgendwelche Eiweissprobe in dem mucin-, bezw. nuclealbuminfreien Harn positiv, so folgt die genaue Untersuchung. Untersuchungen mit Rücksicht auf die verschiedenen

Albumosen und Peptone unterblieben, weil ausserhalb des Rahmens dieser Arbeit. Maassgebend blieb für die Existenz von Peptonen das Auftreten der Biuretprobe nach dem Aussalzen aller Eiweisskörper mit Ammonsulfat, für das Vorhandensein von Albumosen das positive Ausfallen der Kochsalz-Essigsäureprobe in der Kälte.

An dieser Stelle mögen noch einige Worte gesagt sein über das Verhalten der Kaninchen-Diurese, die zu deren Beurtheilung von Wichtigkeit sind. Nach dem Einsetzen der Thiere in den zum Auffangen des reinen Harns bestimmten Käfig ist die entleerte Harnmenge in den ersten 24 Stunden meist gleich 0, weil die Thiere den Harn zurückhalten. Auch in den nächsten 24 Stunden besteht dies Bestreben fort und nur etwa $\frac{1}{2}$ bis $\frac{2}{3}$ der normalen Harnmenge wird vorgefunden. Dabei findet sich ein abnorm hohes specifisches Gewicht des dunklen, trüben, an Calciumphosphat oft sehr reichen Harnes. Auch am 3. Tage zeigt die zuweilen jetzt ungewöhnlich grosse Harnmenge noch ein unverhältnissmässig hohes specifisches Gewicht und erst in 4—6 Tagen wird durch Angewöhnung an den Käfig und das Futter die Diurese eine gleichmässige. Versuche in den ersten Tagen nach dem Einsetzen der Thiere müssen daher zu einem falschen Ergebniss führen, sobald aus ihnen Schlüsse betreffs des quantitativen Verhaltens der Harnausscheidung gezogen werden.

Sehen wir nun das Verhalten der vorher normalen, wie durch entzündliche Reizung veränderten Thierniere nach Einverleibung des Behring'schen Diphtherie-Heilsérums, sowie seiner getrennten und vereinigten Componenten, des Pferdeserums und der in 10 ccm enthaltenen Carbonsäuremenge.

Versuche an der normalen Kaninchenniere.

1. Verhalten des Harns nach der Injection von Pferdeblutserum.

In völliger Uebereinstimmung mit den Untersuchungen von Stockvis⁴⁴, Ponfick⁴⁵, Förster⁴⁶, R. Neumeister⁴⁷ fand ich bei der intravenösen Injection von 5—20 ccm steril aufgefangenem oder an 8 Tagen je 2 Stunden bei 58° sterilisirtem Pferdeserum niemals Albuminurie, mit Ausnahme eines Falles, wo nach der Injection von 10 ccm eines alten, nicht sterilen Serums

bei mässiger Albuminurie der Tod am 4. Tage eintrat, der auf die Toxine von *Proteus* zurück zu führen war.

Anders gestalteten sich jedoch wider Erwarten die Verhältnisse bei der subcutanen Injection von 10 ccm Pferdeserum.

Betreffs des Verhaltens des Kaninchenharns nach subcutaner Injection von Pferdeserum finden sich nur spärliche und einander widersprechende Angaben in der Literatur. Aus den Untersuchungen von Stockvis⁴⁴ geht nicht hervor, ob er das Serum einer Thierspecies der anderen subcutan einverleibte. Er giebt nur an bei Hunden, Kaninchen oder Fröschen nach subcutaner Serum-injection keine Albuminurie beobachtet zu haben, während bei sehr geringen Mengen von Hühnereiweis heftige Albuminurie auftrat. Die positiven Angaben Cl. Bernard's⁴⁸ und Lehmann's⁴⁹, dass auch durch intravenöse Injection von Blutserum beim Hunde und Kaninchen Albuminurie hervorgerufen werde, haben mit Recht Widerspruch gefunden. Auch geht aus ihren Versuchen nicht hervor, inwiefern die Albuminurie auf das Serum als solches zu beziehen ist, oder ob nicht vielmehr bakterielle Verunreinigung, Beimischung von rothen Blutkörperchen, capilläre Embolie und Thrombose eine Rolle gespielt haben. Ritter⁵⁰ giebt, wie schon oben erwähnt wurde, an, bei vorher entzündlich gereizter Thierniere durch subcutane Blutserum-injectionen Albuminurie erzeugt zu haben.

Nach der intravenösen wie subcutanen Injection des Pferdeblutserums und des Behring'schen Diphtherie-Heilserums sieht E. Grawitz⁵¹ beim Thierversuch wie bei der Beobachtung am Krankenbett eine regelmässig auftretende Verdünnung des Blutes und Serums. Dieselbe soll bei der subcutanen Injection etwa 2 Stunden später eintreten und nach 10—12 Stunden beendet sein. Mit ihr Hand in Hand geht eine vermehrte Harnausscheidung. Ob Albumen oder Albumose im Harn auftritt, wird nicht gesagt. Nach etwa 12 Stunden soll dann ein Umschlag in's Gegentheil derart eintreten, dass nun eine Erhöhung der Concentration des Blutes und Serums eintritt, über deren Dauer Angaben fehlen. Ob dann Eiweisskörper im Harn auftreten, wird gleichfalls nicht mitgetheilt. E. Grawitz schliesst aus seinen Versuchen auf eine diuretische Wirkung des Serums bei der subcutanen Einverleibung.

Meine diesbezüglichen, zahlreichen Untersuchungen zeigen ein fast ausnahmsloses Auftreten des subcutan eingespritzten Pferdeserumalbumens im Harn der Kaninchen, in theils sehr geringen Spuren, theils Mengen bis zu $\frac{1}{2}$ pro mille — nach Essbach — im Anschluss an einmalige Injection von 10 ccm. Die Albuminurie dauert 1—8 Tage, die ausgeschiedene Eiweissmenge bleibt weit unter der eingeführten. Mit der Albuminurie geht gewöhnlich ein Sinken der Harnmenge und Steigen des specifischen Gewichtes einher, oft gefolgt von einem Umschlag in's Gegentheil am 2. oder 3. Tag nach der Injection.

Versuch I. Männliches Kaninchen. Eingesetzt am 5. November.

| Datum | Harnmenge | Spec. Gew. | Albumen |
|---------|-----------|------------|---------|
| 8. Nov. | 145 | 1026 | — |
| 9. - | 130 | 1026 | — |
| 10. - | 138 | 1027 | — |
| 11. - | 130 | 1031 | — |

Erhält 10 ccm centrifugirtes, sterilisirtes Pferdeblutserum subcutan.

| | | | |
|----------|-----|------|-------------------|
| 12. Nov. | 88 | 1039 | Spuren |
| 13. - | 158 | 1020 | - |
| 14. - | 184 | 1021 | wenig |
| 15. - | 160 | 1021 | - |
| 16. - | 175 | 1027 | geringste Spuren. |

Nochmals 10 ccm steriles Pferdeblutserum subcutan.

| | | | |
|----------|-----|------|----------------------|
| 17. Nov. | 60 | 1037 | dichter Niederschlag |
| 18. - | 82 | 1025 | wenig Albumen |
| 19. - | 210 | 1023 | - - |
| 20. - | 170 | 1022 | - - |
| 21. - | 194 | 1020 | Spuren |
| 22. - | 172 | 1022 | eiweissfrei. |

Nochmals 10 ccm steriles Pferdeblutserum subcutan.

| | | | |
|----------|-----|------|--------------|
| 23. Nov. | 130 | 1026 | Niederschlag |
| 24. - | 158 | 1020 | Spuren. |

Am 27. November wieder absolut eiweissfrei. Der gleiche Versuch ein 4. und 5. Mal wiederholt, ergab eine leichte Albuminurie vom 1.—6. December wieder mit Sinken der Diurese und Steigen des specifischen Gewichtes und die gleichen Erscheinungen vom 7.—11. December. Das Thier blieb dann dauernd eiweissfrei. Eine Gewichtsabnahme hatte nach Beendigung der Versuche nicht stattgefunden.

Auffallend war der Widerstand, den dies Versuchsthier einer nachträglichen Infection entgegen setzte. Von 8 Versuchsthieren die bei wiederholter Injection mit dem gleichen Serum den analogen Verlauf zeigten, boten 5 schliesslich subcutane Abscesse,

bezw. Verjauchungen, die vom Auftreten starker Albuminurie begleitet waren, aber zum Theil wochenlang ertragen wurden. Trotz Anwendung des Collodiums zum Verschluss der Einstichstelle und bei Anwendung sicher sterilen Serums kommt es nicht selten zur Infection von aussen her, vielleicht auch bei unverletzter Haut, die an und für sich wiederum starke Albuminurie und Albumosurie bedingt, besonders wenn es zu ausgedehnter Verkäsung oder Verjauchung kommt. So sah ich bei intraperitonäaler Injection ganz unbedeutende Albuminurie am 1. bis 4. Tage nach der Injection; dann trat plötzlich starke Albuminurie auf, die dauernd anhielt und es ergab sich eine subcutane Verjauchung an der Einstichstelle, während das Peritonäum keine Spur von entzündlicher Reizung zeigte und während die peritonäale Stichwunde reactionslos geheilt war. Dass hier bei Injection sterilen Serums eine Infection des Stichkanals von aussen her erfolgte, ist wohl sicher.

Namentlich ist auch darauf zu achten, dass das Pferdeserum nicht durch rothen Blutfarbstoff, wie er beim Absitzenlassen auf Eis und Centrifugiren leicht frei wird, verunreinigt ist, weil dadurch starke Albuminurie, selbst der Todt der Thiere in wenigen Tagen bedingt werden kann.

So fand Ponfick⁴⁵ bei der intravenösen Injection von nur 1 pro mille Blut anderer Thiere beim Kaninchen schwere Nephritiden, mitunter trat sogar der Tod ein, was bei der intravenösen Injection von 2 pro mille die Regel bildet.

Die gleiche Erfahrung machte auch ich bei einer der ersten Versuchsreihen, wo das auf Eis gekühlte, frisch centrifugirte Serum von braunrother Farbe alle Versuchsthiere unter dem Auftreten von Albuminurie tödtete. Die Erscheinungen waren im Uebrigen was Menge und Gewicht des Harnes anbelangt, die gleichen.

Ich lasse die Versuchsreihe folgen, wegen der Aehnlichkeit mit dem Verlauf bei der Injection sterilen, normalen Pferdeserums.

Fall 19. Männliches Kaninchen, 1700 g. Eingesetzt am 15. März. Diurese am 20. März: 220 ccm, spec. Gew. 1016, kein Eiweiss.

Erhält um 11 Uhr subcutan 10 ccm eines frisch auf Eis abgestandenen, wegen Blutbeimischung centrifugirten, braunrothen Pferdeserums.

| Datum | Harnmenge | Spec. Gew. | Albuminurie |
|----------|-----------|------------|-------------------------|
| 21. März | 60 | 1017 | $\frac{2}{3}$ pro mille |
| 22. - | 175 | 1019 | $\frac{1}{2}$ - - |
| 23. - | 50 | 1025 | $\frac{1}{2}$ - - |

24. März Nachts gestorben. Absolut negativer Sectionsbefund mit specieller Berücksichtigung der Einstichstelle und des Digestionstractus.

Fall 20. Männliches Kaninchen. 1920 g. Eingesetzt am 15. März. Diuresis am 20. März: 210 ccm, spec. Gew. 1017, kein Eiweiss.

Injicirt um 11 $\frac{1}{4}$ Uhr, wie Fall 19.

| Datum | Harnmenge | Spec. Gew. | Albuminurie |
|----------|-----------|------------|-------------------------|
| 21. März | 120 | 1019 | $\frac{1}{2}$ pro mille |
| 22. - | 135 | 1017 | $\frac{1}{2}$ - - |

23. März Abends todt nach Anurie von 30 Stunden. Befund ebenfalls negativ.

Fall 21 verlief bei Injection des gleichen Serums genau wie Fall 19 und 20. Das Thier starb am 24. nach 1 $\frac{1}{2}$ tägiger Anurie, die der Albuminurie am 1. und 2. Tag nach der Injection gefolgt war.

Auffallend war trotz der ausgesprochenen Albuminurie das Fehlen aller morphotischen Beimischungen im Harn.

Diese Fälle veranlassten mich, dem Pferdeserum als solchem auf dem Münchner Congress den Tod der Versuchsthiere zuzuschreiben, während der Tod derselben durch steriles, reines Pferdeblutserum thatsächlich in keinem Falle erfolgt.

Auffallend bleibt dabei die Thatsache, dass von den Kaninchen bei intravenöser Injection beträchtliche Verunreinigungen des Pferdeblutserums z. B. mit dem ein für sie schon in kleinsten Mengen tödtliches Toxin gebenden Proteus vertragen werden, so lange das Serum frisch injicirt wird, so lange also die Stoffwechselprodukte des Proteus in ihm noch fehlen und dasselbe von ihm noch nicht in seiner Zusammensetzung verändert ist.

Andererseits erklärt sich durch eine erst nach der sterilen Injection eines sterilen Serums erfolgende Infection, wie sie bei den Kaninchen im Allgemeinen, besonders aber bei alten Thieren mit schlaffer, schlecht resorbirender Haut beobachtet wird, die stärkere Albuminurie, wie auch die Ausscheidung von Albumosen.

Denn wir wissen, dass durch bakterielle Einflüsse eine Umwandlung der Serumalbumens in Albumosen zum Theile stattfindet. Es lehren aber die Untersuchungen von Hofmeister⁵³, Kühne⁵⁴, Neumeister⁵⁵, Huppert⁵⁶ Obermayer⁵⁷ und Anderen, dass selbst die geringsten Mengen der in die Blutbahn

gelangenden Albumosen oder Peptone wieder zur Ausscheidung durch den Harn kommen.

Aber auch beim fehlenden Nachweis irgend welcher Infection der Einstichstelle und bei guter Resorption des injicirten Pferdeblutserums, — und in zahlreichen Fällen ergab die Section ein durchaus reactionsloses Operationsfeld — findet sich in den nächsten Tagen nach der Injection von 10 ccm sterilem Pferdeblutserum beim Kaninchen ausser der meist kleinen Menge von Albumen etwas Albumose im Harn, gelegentlich mehr als Albumen. Niemals aber trotz zahlreicher Untersuchungen fand ich nach vollständigem Aussalzen aller Eiweisskörper mit Ammonsulfat Pepton sei es im Filtrat, sei es im Waschwasser des Niederschlages.

Das Phosphorcalcium-Albuminat fand ich nach der Injection fast durchweg, oft in hervorragender Weise vermehrt, selbst in solchen Fällen, wo Serumalbumen oder Albumose kaum nachweisbar waren.

Erwähnen möchte ich zum Schluss noch den Umstand, dass bei der subcutanen Injection von 1—6 ccm sterilen Pferdeblutserums, sowie bei der Vertheilung von 10 ccm auf mehrere Körperstellen, sowohl Albumen wie Albumose entweder gänzlich im Harn fehlten oder nur in Spuren nachgewiesen werden konnten, auch bei der Injection von 10 ccm an einer Stelle in einzelnen Fällen die Albuminurie vermisst wurde. Vielleicht liegt hierin ein Hinweis darauf, dass in der langsamen, erschwerten Resorption bei Injection grosser Serummengen die Veranlassung zum Auftreten dieser Eiweisskörper, event. in modificirter Form, im Harn zu suchen ist.

2. Verhalten der Diurese des Kaninchens bei subcutaner Injection der in 10 ccm des Behring'schen Diphtherie-Heilserums enthaltenen Phenolmenge von 0,05 g.

In der Literatur vermochte ich diesbezügliche Angaben nicht aufzufinden. Nachdem zuerst Soltmann¹⁶ und im Anschluss an ihn viele Andere der in 10 ccm Diphtherie-Heilserum enthaltenen Phenolmenge von 0,05 g eine schädigende Wirkung auf die Nieren vindicirt und deshalb deren Entfernung aus dem Serum verlangt hatten, versuchte ich auch hier durch den Thierversuch die Frage zu lösen.

Die Wirkung der Injection ergibt sich aus folgenden Fällen:

Fall 1. Diurese am 12. März: 135 ccm bei einem spec. Gew. von 1015 und eiweissfreiem Harn. Männliches Thier. Gewicht 2015 g.

Injection von 10 ccm einer $\frac{1}{2}$ procentigen Phenollösung in die Haut des Rückens am 12. März.

| Datum | Harnmenge | Spec. Gew. | Albuminurie |
|---------------|-----------|------------|-------------|
| 12. März 1895 | 135 | 1015 | — |
| 13. - | 180 | 1014 | — |
| 14. - | 265 | 1014 | — |
| 15. - | 325 | 1013 | — |
| 16. - | 185 | 1020 | — |
| 17. - | 260 | 1012 | — |
| 18. - | 210 | 1013 | — |
| 19. - | 255 | 1011 | — |
| 20. - | 220 | 1013 | — |
| 21. - | 130 | 1017 | — |

Fall 2. Injicirt wie Fall 1, bei durchschnittlicher Harnmenge von 110 ccm und 1015 spec. Gew. am 12. März.

| Datum | Harnmenge | Spec. Gew. | Albuminurie |
|---------------|-----------|------------|-------------|
| 12. März 1895 | 110 | 1015 | — |
| 13. - | 230 | 1015 | — |
| 14. - | 195 | 1011 | — |
| 15. - | 120 | 1015 | — |
| 16. - | 175 | 1014 | — |

Das Thier erhält 10 ccm 100faches Serum Behring subcutan.

| | | | |
|----------|----|------|----------------------|
| 17. März | 95 | 1019 | leichte Albuminurie. |
|----------|----|------|----------------------|

Fall 3. Genau behandelt wie Fall 1 und 2.

| Datum | Harnmenge | Spec. Gew. | Albuminurie |
|---------------|-----------|------------|-------------|
| 12. März 1895 | 150 | 1016 | — |
| 13. - | 305 | 1010 | — |
| 14. - | 150 | 1015 | — |

Versuch abgebrochen.

Auf Grund weiterer, in gleicher Weise verlaufender Fälle ergibt sich, dass beim Kaninchen die subcutane Injection von 0,05 Carbolsäure, in Form von 10 ccm einer $\frac{1}{2}$ procentigen Lösung, eine gewöhnlich mehrere Tage andauernde, oft 100 pCt. und mehr betragende Steigerung der Diurese bedingt, welcher ein Sinken des specifischen Gewichtes des Harns parallel geht auf sonst beim Kaninchen nicht vorkommende Werthe (1010—1012). Schon äusserlich kennzeichnet sich der reichliche Harn durch

seine helle, klare Farbe und das gänzliche oder theilweise Fehlen der Kalkcylinder. Niemals aber zeigt sich Albuminurie oder Vermehrung des Phosphorcalcium-Albuminates, das vielmehr in dem nur schwach alkalischen, oft weinhellen, phosphat-armen Harn nicht selten gänzlich vermisst wird. Von einer Nierenreizung durch das Phenol im Sinne einer Erklärung der bei den mit dem Diphtherie-Heilserum behandelten Kranken auftretenden Albuminurie kann also keine Rede sein. Sinken der Diuresis bei gesteigertem specifischen Gewicht des Harnes und leichter Albuminurie, bezw. Albumosurie werden wir finden im Gefolge der Heilseruminjection, wie wir sie bei den mit Pferdeblutserum injicirten Thieren fanden, hier im Gegentheil beobachten wir ein Zunehmen der Harnmenge bei einem sinkenden specifischen Gewicht des Harnes unmittelbar nach der Einverleibung des Carbols, das in solchen Mengen niemals Albuminurie erzeugt.

3. Verhalten der Diuresis des Kaninchens bei subcutaner Injection des Behring'schen Heilserums.

Hier liegen einige Angaben in der Literatur vor. So berichtete Treupel⁵⁸ auf dem XIII. Congress für innere Medicin in München über ein regelmässiges Auftreten von Albumen und Albumose, bezw. Pepton Kühne im Harn der mit dem Serum subcutan injicirten Hunde und Kaninchen. Diese Albuminurie aber war niemals vom Auftreten morphotischer Bestandtheile im Harn begleitet. W. Vissmann⁵⁹ im Gegensatz zu diesem letzteren Befunde sieht beim Thierversuch, nach subcutaner Injection von Diphtherie-Heilserum in Mengen, welche den beim Kranken angewendeten entsprechen, Nierenentzündungen auftreten, die durch Albuminurie und anatomische Nierenveränderung charakterisirt sind, während, wie schon erwähnt, von Kahlden⁶⁰ bei dem gleichen Versuch stets jede Läsion der Thierniere vermisst, selbst nach der Injection viel grösserer Serummengen als sie Vissmann angewendet hatte. Aus meinen sehr zahlreichen diesbezüglichen Untersuchungen mögen die folgenden Fälle mitgetheilt werden.

1. Männliches Kaninchen. 2120 g. Eingesetzt am 18. Februar. Harnmenge am 25. Februar 125 ccm, spec. Gew. 1017, kein Eiweiss. Injection von 10 ccm 150fachem Serum subcutan.

| Datum | Harnmenge | Spec. Gew. | Albuminurie |
|----------------|-----------|------------|-----------------------------|
| 25. Febr. 1895 | 125 | 1017 | — |
| 26. - | 105 | 1023 | wenig Albumen und Albumosen |
| 27. - | 95 | 1019 | dito |
| 28. - | 150 | 1019 | dito |
| 1. März | 305 | 1013 | kleinste Spuren |
| 2. - | 185 | 1016 | eiweissfrei. |

2. Männliches Kaninchen. 1780 g. Behandlung wie Fall 1.

| Datum | Harnmenge | Spec. Gew. | Albuminurie |
|----------------|-----------|------------|---------------------------------------------------------------|
| 15. Febr. 1895 | 145 | 1017 | — |
| 26. - | 80 | 1020 | Albumen und Albumose |
| 27. - | 85 | 1020 | ebenso, etwas mehr, etwa $\frac{1}{4}$ pro mille nach Essbach |
| 28. - | 110 | 1019 | geringe Trübung |
| 1. März | 110 | 1015 | ebenso |
| 2. - | 135 | 1014 | kleinste Spuren |
| 3. - | 125 | 1016 | eiweissfrei. |

3. Vorbedingungen wie bei 1. und 2. Injection am 17. Juni. 10 ccm 150faches Serum.

| Datum | Harnmenge | Spec. Gew. | Albuminurie |
|---------------|-----------|------------|--------------------------------------|
| 17. Juli 1895 | 135 | 1017 | — |
| 18. - | 75 | 1024 | Spuren |
| 19. - | 50 | 1021 | $\frac{1}{4}$ pro mille nach Essbach |
| 20. - | 110 | 1017 | $\frac{1}{2}$ pro mille |
| 21. - | 160 | 1016 | Spuren |
| 22. - | 125 | 1016 | — |
| 23. - | 140 | 1017 | — |

Wir sehen demnach in allen 3 Fällen eine mehrtägige Albuminurie im Anschluss an die Injection auftreten, welche in Fall 3 am 2. und 3. Tage nach der Injection recht bedeutend war. Fall 3 zeichnete sich durch ziemlich viel Albumose aus, aber trotz peinlichster Untersuchung nach Devoto war von Pepton wie bei so vielen anderen Fällen auch nicht die Spur nachzuweisen.

Diesen 3 Fällen analog verliefen noch zahlreiche andere.

Während nun in einzelnen Beobachtungen nur am Tage nach der Injection, oder noch am nächstfolgenden minimale Spuren von Eiweiss im Harn auftraten, in 2 Fällen sogar nicht nachweisbar waren, kamen doch auch Fälle vor, bei denen die Albuminurie sich über Wochen erstreckte, während die Harnmenge

wieder zur Norm zurückgekehrt war, oder sogar bedeutend und andauernd gesteigert erschien.

Charakteristisch für dies Verhalten ist folgender Versuch:

Männliches Kaninchen. Eingesetzt am 20. October 1895.

| Datum | Harnmenge | Spec. Gew. | Eiweiss |
|---------------|-----------|------------|---------|
| 21. Oct. 1895 | — | — | — |
| 22. - | 90 | 1029 | — |
| 23. - | 204 | 1024 | — |
| 24. - | 179 | 1021 | — |

Mittags 10 ccm 100faches Serum subcutan.

| | | | |
|----------|-----|------|--------------------------|
| 25. Oct. | 135 | 1026 | $\frac{1}{2}$ pro mille. |
|----------|-----|------|--------------------------|

Keine Cylinder, viel Phosphorcalcium-Albuminat. Albumen. Albumose.

Keine Spur von Pepton.

| | | | |
|----------|-----|------|---------------------------------------|
| 26. Oct. | 82 | 1033 | $\frac{2}{3}$ pro mille |
| 27. - | 110 | 1028 | $\frac{2}{3} - \frac{3}{4}$ pro mille |
| 28. - | 146 | 1024 | $\frac{2}{3}$ pro mille |
| 29. - | 118 | 1019 | $\frac{2}{3}$ - - |
| 30. - | 100 | 1033 | $\frac{2}{3}$ - - |

Der Eiweissgehalt nimmt bei guter Diurese noch zu, morphotische Bestandtheile fehlen. Die Untersuchung ergab z. B.

| | | | |
|---------|-----|------|-------------------|
| 5. Nov. | 170 | 1026 | 1 pro mille |
| 9. - | 140 | 1022 | 1 - - |
| 13. - | 164 | 1019 | 1 - - |
| 17. - | 237 | 1018 | $\frac{5}{4}$ - - |
| 19. - | 184 | 1021 | 1 - - |
| 23. - | 185 | 1018 | 1 - - |
| 27. - | 270 | 1022 | $\frac{5}{4}$ - - |
| 2. Dec. | 176 | 1017 | $\frac{5}{4}$ - - |
| 7. - | 160 | 1021 | 1 - - |

Am 21. Dec. wird das Thier, welches an Körpergewicht zugenommen und unverändert eine ungewöhnlich starke Diurese bei gleicher Albuminurie gezeigt hat, getödtet. Die in Alkohol, bezw. in Müller'scher Flüssigkeit gehärteten Nieren ergeben bei der mikroskopischen Untersuchung ein negatives Resultat, auch mit Berücksichtigung etwa vorhandener Mikrokokken-Embolien.

In diesem Falle sehen wir also bei einem gesunden Thier mit eiweissfreiem Harn, im unmittelbaren Anschluss an die Injection von 10 ccm Behring'schen Heilserums eine dauernde Albuminurie eintreten, die 2 Monate später in gleicher Stärke andauert. Ein am gleichen Tage mit dem gleichen Serum No. 74 vom 27. Juni 1895 subcutan injectirtes Control-Thier zeigte $\frac{1}{4}$ pro mille Albumen am 28. und 29. October, bei ebenfalls verrin-

gerter Harnmenge und erhöhtem specifischem Gewicht, war aber vom 30. October ab schon dauernd eiweissfrei.

Fassen wir die Erscheinungen bei der subcutanen Heilserum-injection kurz zusammen, so sehen wir nach Injection kleiner Mengen von 1—6 ccm im Allgemeinen keine Wirkung auf die Nierenfunction. Albuminurie tritt meist nicht auf, oder nur in verschwindenden Spuren, die Diurese bleibt auch quantitativ unbeeinflusst. Häufiger schon zeigt sich Albuminurie und Albumosurie bei subcutaner Injection von $7\frac{1}{2}$ ccm und tritt fast regelmässig ein bei der Anwendung von 10 ccm und mehr des 60-, 100-, wie 150fachen Behring'schen Diphtherie-Heilserums, das mir, wie ich mit Dank bemerken möchte, zum Theil von den Höchster Farbwerken in zuvorkommender Weise zur Verfügung gestellt wurde. Niemals aber fand ich bei über 30 Untersuchungen nach zweistündigem Aussalzen der Eiweisskörper durch 80pCt. Ammonsulfat im Dampftopf auch nur Spuren von Pepton, fast ausnahmslos dagegen Albumen, von allergeringsten Spuren bis $\frac{2}{3}$ promille, in dem mitgetheilten Falle bis zu $\frac{5}{2}$ pro mille, sowie etwas Albumose. Während aber die Albuminurie in den leichtesten Fällen fehlte oder nur 1—5 Tage dauerte und dabei ganz unbedeutend war, tritt doch in mehreren Fällen eine solche von wochen- ja monatelanger Dauer ein, mit, wie wir gesehen, schon ziemlich erheblichen Eiweissmengen. Eine anatomische Grundlage liess sich durch den Nachweis von morphotischen Bestandtheilen im Harn und die histologische Untersuchung der Nieren in keinem Falle erbringen. Die Thiere magern nicht ab, die Diurese kehrt schnell zur Norm zurück, ist oft sogar eine ungewöhnlich grosse bei normalem oder etwas erniedrigtem specifischem Gewicht des Harns. Auch bei wochenlanger, stärkerer Albuminurie fehlt Pepton. In der Regel ist die von 10 ccm Behring'schen Serums bei subcutaner Einverleibung bedingte Albuminurie intensiver als diejenige nach Anwendung sterilen Pferdeserums in gleicher Menge.

Versuche an der entzündlich gereizten Niere.

Um nun den Verhältnissen gerechter zu werden, welche in häufigen Fällen von Diphtherie bei der Anwendung des Heilserums vorliegen, wurde bei einer Anzahl von Kaninchen eine

acute parenchymatöse Nephritis erzeugt, durch subcutane Injection von 0,03 bis 0,05 Aloin (Murset ⁶¹), gelöst in 10ccm warmem, destillirtem Wasser. Diese mit Sicherheit eintretende Nephritis pflegt bei kleinster wirksamer Dosis in wenigen Tagen abzulaufen, die Anfangs oft bis zur Anurie verminderte Harnmenge erreicht bald wieder die Norm, das Eiweiss verschwindet in wenigen Tagen wieder aus dem Harn, während Epithel- und hyaline Cylinder, Epithelien, rothe und weisse Blutkörperchen, Anfangs in grosser Menge nachweisbar, schon vor beendeter Albuminurie wieder vermisst werden.

Es ergab nun die subcutane Injection von 10ccm des 60- bis 150fachen Behring'schen Serums keine Verlängerung der bestehenden Albuminurie, wohl aber gelegentlich eine 1—3 Tage dauernde Erhöhung, während in 5—7 Tagen wieder jede Spur von Eiweiss aus dem Harn verschwunden war. Andererseits findet sich, wie bei der normalen Niere, nach jedesmaliger Serum-injection ein Neuauftreten von Eiweiss nach vorher abgelaufener Albuminurie, in Mengen bis zu 1 pro mille nach Essbach; aber nur in einem einzigen Falle, wo der Harn nur 24 Stunden nach vorausgegangener Aloin-Nephritis wieder normal gewesen war, sah ich bei der Injection von 10ccm Heilserum (150fach) die neue Albuminurie von neu auftretenden Cylindern begleitet. Ueberhaupt beweisen meine diesbezüglichen Versuche, dass die bestehende Aloin-Nephritis von dem Serum in keiner nennenswerthen Weise erschwert oder auch nur in ihrem Verlauf besonders beeinflusst wird.

Nur bei einem männlichen, sehr lebhaften Hunde, dessen Harn nach Ablauf einer stärkeren Aloin-Nephritis 7 Tage lang eiweissfrei geblieben war, zeigte sich nach 3maliger Injection von 10ccm Heilserum an drei auf einander folgenden Tagen eine wochenlang anhaltende Albuminurie, jedoch ohne morphotische Bestandtheile. Eiweissmengen, wie sie im Gefolge der Aloin-Injection auftreten, kamen jedoch nicht zur Beobachtung.

Auch die subcutane Injection von 0,05 Carbolsäure ($\frac{1}{2}$ procentige Lösung 10ccm) hat, mehr noch als bei normaler Niere, die beschriebene Wirkung der Vermehrung der Harnmenge unter Verminderung des specifischen Gewichtes.

Ich lasse nur einen Fall folgen, welcher den Verlauf der Nierenreizung durch Aloin, die Beeinflussung der Diurese durch das Diphtherie-Heilserum, sowie die entgegengesetzte Einwirkung der Carbolsäure veranschaulicht.

Männliches Kaninchen, 1580 g schwer. Durchschnittliche Diurese vom 16.—20. Febr. 125 ccm bei 1017 spec. Gew.

| Datum | Harnmenge | Spec. Gew. | Eiweiss |
|--------------------------------------------------|-----------|------------|--------------|
| 21. Febr. 1895 | 110 | 1017 | — |
| 0,15 Aloin subcutan. | | | |
| 22. Febr. | 50 | 1015 | 2 pro mille |
| 23. - | 35 | 1015 | 2 - - |
| 24. - | 0 | — | — |
| 25. - | 45 | 1021 | 1½ pro mille |
| 26. - | 135 | 1024 | Trübung |
| 27. - | 80 | 1021 | — |
| 28. - | 110 | 1017 | — |
| 10 ccm Behring 60fach. | | | |
| 1. März | 60 | 1019 | ½ pro mille |
| 2. - | 65 | 1021 | Trübung |
| 3. - | 95 | 1025 | Spuren |
| 4. - | 40 | 1035 | — |
| 5. - | 80 | 1024 | — |
| 6. - | 105 | 1023 | — |
| 7. - | 150 | 1017 | — |
| 10 ccm 100faches Serum. | | | |
| 8. März | 75 | 1019 | Trübung |
| 9. - | Anurie! | — | — |
| 10. - | 45! | 1030 | ½ pro mille |
| 11. - | 65 | 1023 | Trübung |
| 12. - | 110 | 1018 | Opalescenz. |
| 10 ccm einer ½procentigen Carbollösung subcutan. | | | |
| 13. März | 205! | 1015 | eiweissfrei |
| 14. - | 195! | 1011 | — |
| 15. - | 120 | 1015 | — |
| Versuch abgebrochen. | | | |

In diesem Versuch zeigte sich die oben geschilderte Wirkung des Behring'schen Serums und im Gegensatz zu ihr die Erhöhung der Diurese durch die Carbolsäure in besonders deutlicher Weise. Auch die Anurie im Gefolge der Seruminjection, die ich mehrfach beobachtete, dauerte 36 Stunden. Man vergleiche z. B. Harnmenge und specifisches Gewicht am 9. und 10. März — nach der Seruminjection — mit 45 ccm und 1030

specifischem Gewicht mit den Zahlen 400 ccm und 1011—1015 am 13.—14. März im Anschluss an die subcutane Injection von 10 ccm einer $\frac{1}{2}$ procentigen Carbollösung. Auffallend bei allen Versuchen an der mit Aloin entzündlich gereizten Kaninchenniere blieb die, wenn auch etwas stärkere und acuter eintretende, aber doch so schnell ablaufende Herabsetzung der Diurese und Albuminurie. Eine über Wochen sich erstreckende Albuminurie konnte ich bei diesen letzteren, allerdings weniger zahlreichen Versuchen nicht constatiren. Des weiteren beobachtete ich in mehreren Fällen, dass die Injection von 10 ccm Heilserum unmittelbar oder am Tage nach der Injection von 0,05 Carbol keine oder auffallend unbedeutende, kaum nachweisbare Albuminurie hervorrief, was auch bei den Versuchen an der normalen Kaninchenniere der Fall gewesen war.

Fassen wir das Resultat des experimentellen Theiles dieser Mittheilung kurz zusammen, so sehen wir zunächst, dass die subcutane Injection grösserer Mengen des Behring'schen Diphtherie-Heilserums beim Kaninchen, bei der normalen, wie vorher entzündlich gereizten Niere eine meist schnell vorübergehende, unbedeutende Ausscheidung von Eiweisskörpern, Serumalbumen und Albumose im Harn unter leichter Verringerung der Diurese zur Folge hat. Pepton konnte in keinem einzigen Falle nachgewiesen werden. Eine anatomische Grundlage für eine durch das Serum bedingte Nierenschädigung war nicht vorhanden; morphotische Bestandtheile fehlten im Harn. Die Eiweissausscheidung zeigte sich als eine Vermehrung des normaler Weise im Kaninchenharn vorkommenden Phosphorcalcium-Albuminates und als das Auftreten freier Eiweisskörper. Die eintretende Albuminurie dauerte im Allgemeinen nur wenige Tage und erreichte nur sehr geringe Werthe von Spuren bis zu $\frac{1}{4}$ pro mille nach Essbach. Doch kamen auch Mengen bis zu $\frac{1}{2}$ pro mille bei etwa 5—7tägiger Dauer zuweilen vor, ja in einem Falle stellte sich bei vorher normaler Nierenfunction eine monatelange Albuminurie bis zu $\frac{2}{3}$ pro mille Eiweiss ein, nach nur einmaliger Injection von 10 ccm Heilserum. Auch bei einem Hunde war die 3malige Heilseruminjection von wochenlanger leichter Albuminurie gefolgt. Neben dieser Albuminurie findet sich eine bis zur Anurie in einzelnen

Fällen gesteigerte Verminderung der Diurese, die mit entsprechender Erhöhung des specifischen Harngewichtes einhergeht, aber ebenfalls ganz vorübergehender Natur ist, und von einem Umschlag in's Gegentheil gefolgt sein kann. Eine irgendwie nennenswerthe Schädigung der Nieren als Folge der Heilseruminjection kommt im Allgemeinen nicht vor, wo sie vorhanden ist, bleibt der Beweis unmöglich, sie auf das Serum als solches zurückzuführen.

Die genannte Wirkung der Heilseruminjection ist von seinem Gehalt an Carbolsäure unabhängig, ein Grund für dessen Entfernung aus dem Serum ist nach meinen Versuchen nicht vorhanden; die Carbolsäure mit ihrem leicht diuretischen Reiz scheint vielmehr in wünschenswerther Weise der leicht anti-diuretischen Wirkung des reinen Serums entgegenzutreten. Bei der ungemein schwierigen Haltbarkeit des sterilisirten Pferdeserums ist die Carbolsäure demnach als Desinficiens besonders geeignet. Was die Angaben über das anatomische Verhalten der Nieren des Kaninchens auch bei Anwendung grosser Diphtherie-Heilserummengen anbetrifft, so muss ich mich im Gegensatz zu Vissmann den Angaben von Kahlden's anschliessen, der eine anatomische Läsion nicht nachzuweisen vermochte. Im Uebrigen bestätigen meine Untersuchungen die Mittheilungen Treupel's und Ritter's über das Auftreten von Albuminurie nach subcutaner Injection des Serums.

Die Schlussfolgerungen aus den klinischen wie experimentellen Untersuchungen meiner Mittheilung lauten daher:

1. Im Anschluss an die subcutane Injection des Behring'schen Diphtherie-Heilserums findet sich häufig eine leichte, vorübergehende Albuminurie und Albumosurie sowohl bei den mit dem Serum behandelten Kranken, wie bei den zu Immunsirungszwecken injicirten Kindern. Dieselbe kann nicht als eine ernstere Nierenschädigung aufgefasst werden.

2. Die gleiche Albuminurie und Albumosurie, begleitet von einer Verminderung der Menge und Erhöhung des specifischen Gewichtes des Harns ergibt der Thierversuch.

3. Diese Albuminurie ist abhängig von dem Serum, nicht von der in ihm enthaltenen Carbolmenge, welche letztere keine Albuminurie bedingt und im Gegensatz zum Serum schwach diuretisch wirkt.

4. Als stärkere Nierenveränderung sind im unmittelbaren Anschluss an die Seruminjection beim Kranken, acute parenchymatöse und hämorrhagische Nephritis beobachtet worden. Doch ist deren Abhängigkeit von unverändertem Behring'schen Heilserum nicht nachgewiesen.

5. Die ebenfalls am Krankenbette beobachtete Anurie ergibt sich auch zuweilen beim Thierversuch.

6. Schon bestehende Albuminurie Diphtheriekranker zeigt bei Anwendung der Serotherapie einen im Allgemeinen gutartigen, schnellen Verlauf.

7. Anatomische Nierenläsionen können bei subcutaner Injection von 10 ccm des Behring'schen Serums beim Kaninchen nicht hervorgerufen werden.

8. Relativ kleine Serummengen beeinflussen die Diurese beim Thierversuch nicht, sind demnach am Krankenbette vorzuziehen. Daraus ergibt sich die Forderung nach dem inzwischen bereits hergestellten concentrirteren Serum.

9. Sollte sich das Behring'sche Diphtherie-Heilserum als Specificum gegen Diphtherie erweisen, so könnte die meist unbedeutende Nebenwirkung auf die Nierenfunction nicht als genügender Grund gegen seine Anwendung gelten.

L i t e r a t u r.

1. Morizard et Peregaux, Journ. de méd. et de chir. prat. 1894. No. 24.
2. M. Martin, Progrès médical. 1894. No. 41 et 42.
3. Baginsky, Berl. klin. Wochenschr. 1894. No. 52.
4. Heubner, Ueber die Erfolge der Heilserumbehandlung bei Diphtherie. Leipzig 1895.
5. Kossel, Deutsche med. Wochenschr. 1894. No. 51.
6. Heim, Wiener med. Wochenschr. 1895. No. 7.
7. Gosehal, Brit. med. Association. Sitzung vom 1. August 1895.
8. Grünfeld, Prager med. Wochenschr. 1895. No. 2.
9. Oertel, Münchener med. Wochenschr. 1894. No. 48.
10. Treyman, Deutsche med. Wochenschr. 1894. No. 51.
11. Ritter, Berl. klin. Wochenschr. 1894. No. 46.
12. Hansemann, Therap. Monatshefte. 1894. No. XII.
13. Koerte, Berl. klin. Wochenschr. 1894. No. 46 und 53.
14. Schubert, Deutsche med. Wochenschr. 1894. No. 22.
15. Sigel, Versammlung des ärztl. Bezirksvereins I., Stuttgart, vom 21. November 1894.

16. Soltmann, Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 4.
17. Lebreton et Magdeleine, Méd. moderne. 1895. No. 10.
18. J. Winters, Sitzung der med. Akademie in New-York. 4. April 1895.
19. Handler, Wiener med. Presse. 1895. No. 6.
20. Guinon et Rouffilange, Revue mens. des maladie de l'enfance. 1895. No. 3.
21. Alfoeldi, Pester med. Presse. 1895. No. 6.
22. Van Nees, Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 23.
23. Fischer, New-York med. Rec. 1895. No. 14.
24. Adae, Würtemb. Corr.-Blatt. 1895. No. 12.
25. von Noorden, Mittheil. des Münch. Congr. Wiesbaden 1895.
26. Ebendasselbst.
27. Kraske, Münch. med. Wochenschr. 1894. No. 52.
28. Schröder, Ebendasselbst. 1895. No. 14 und 15.
29. Browne, British med. Association, Sitzung vom 1. August 1895.
30. Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 15.
31. Fürth, Münch. med. Wochenschr. 1895. No. 30.
32. Soerensen, Therap. Monatshefte. 1896. No. 3.
33. Thomas, New-York med. Rec. 1895. No. 24.
34. Morill, Boston med. and surg. Journal. 1895. No. 26.
35. Mya, Citirt nach J. Winters, Gaz. degli osped. e delle chir. 1895.
36. Lennox Browne, Brit. med. Journal. 1895. No. 52.
37. von Wittich, 35. Naturforscher-Versammlung. Königsberg 1860. 16.—21. September.
38. Gaube, Comptes rend. de la Soc. de Biol. 1891. p. 431.
39. Robni, Bull. de l'Acad. de méd. 1893. No. 30.
40. Devoto, Zeitschr. für physiol. Chemie. 1891. Bd. XV. S. 465 u. ff.
41. Neumeister, Zeitschr. für Biol. 1890. Bd. 26. S. 324 u. ff.
42. Pekelharing, Pflüger's Archiv. 1890. S. 198 u. ff.
43. Spiegler, Wiener med. Blätter. 1894. No. 38.
44. Stockvis, Centralbl. für die med. Wissensch. 1864. S. 596.
45. Ponfick, Dieses Archiv. Bd. 62. 1875.
46. Förster, Zeitschr. für Biol. Bd. XV. 1875.
47. R. Neumeister, Verhandl. der physiol. Gesellsch. zu Würzburg. 1889. S. 72.
48. Cl. Bernard, Leçon sur les propr. physiol. et les altér. pathol. etc. T. II. p. 549.
49. Lehmann, Dieses Archiv. 1861. S. 593.
50. Ritter, Berl. klin. Wochenschr. 1894. No. 46.
51. E. Grawitz, Verhandl. des XIII. Congr. für innere Med. zu München. 1895.
52. Ponfick, a. a. O.
53. Hofmeister, Zeitschr. für phys. Chemie. 1881. S. 129.
54. Kühne, Zeitschr. für Biol. 1884. Bd. II. S. 40.
55. Neumeister, Ebendasselbst. 1888. Bd. 24. S. 272.

56. Huppert, Prager med. Wochenschr. 1889.
57. Obermayer, Centralbl. für klin. Med. 1892. Bd. XII. S. 1.
58. Treupel, Verhandl. des XIII. Congr. für innere Med. München 1895.
59. W. Vissmann, Med. Record. 4. September 1895.
60. von Kahliden, Centralbl. für allg. Path. und path. Anat. Bd. VI. 1895. S. 122.
61. Murset, Archiv für exp. Path. und Pharm. Bd. XIX. 1895. S. 313.

XVII.

Kleinere Mittheilungen.

1.

Erwiderung auf die Berichtigung P. Fürbringer's.

Von O. Lubarsch in Rostock.

Auf die Berichtigung P. Fürbringer's, betreffend die Böttcher'schen Krystalle, habe ich Folgendes zu erwidern:

1. Meine Angabe, dass ich im eingetrockneten Prostata-saft keine Sperma-krystalle gefunden hätte, bezog sich auf Leichenmaterial; ich hielt es für unnöthig, das ausdrücklich zu bemerken, weil aus der ganzen Fassung meiner Arbeit hervorgeht, dass ich mich wesentlich auf Untersuchungen an der Leiche stütze. Die grundlegende Arbeit Fürbringer's ist mir nicht entgangen. — Da Fürbringer jetzt selbst angiebt, dass man auch im Prostata-saft der Leiche die Krystalle vermissen kann, besteht in diesem Punkte keine Differenz mehr. Es ist durchaus möglich, dass das Alter der Leiche hierbei von Bedeutung ist; ich habe meist später, wie 24 Stunden nach dem Tode, in je 2 Fällen 8 Stunden und unmittelbar nach dem Tode untersucht; vielleicht würde in der mittleren Zeit die Ausbeute eine bessere gewesen sein. — Wenn ich auf die Thatsache, dass man aus dem lebenden Prostata-saft bei Zusatz von Ammoniumphosphat die Krystalle darstellen kann, nicht näher eingegangen bin, so geschah es deswegen, weil durch diese Untersuchungen immer nur bewiesen ist, dass die Krystalle aus der Prostata darstellbar sind, nicht aber, dass sie dort gebildet werden.

2. Was die Identität der von mir gefundenen Krystalle der Hoden-epithelien mit den Sperma-krystallen anbetrifft, so ist das sicherlich eine äusserst schwierige Frage. Ich habe selbst angedeutet, dass die Differenz zwischen den Ergebnissen der so sorgfältigen und klinisch wichtigen Unter-