

- Verbreitung und Bedeutung des Eisens im animalischen Körper.
Verhandlungen d. Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte,
1891, Abtheilung für Zoologie.
- Die neuesten Beobachtungen über natürliche Eisenresorption.
Mittheilungen d. Zoologischen Station in Neapel. Bd. XII, 1895.
- 22. Strelzoff, Ueber die Histogenese des Knochens. Untersuchungen
aus dem pathologischen Institut zu Zürich. 1. Heft, 1873.
- 23. Virchow, Verkalkung abgestorbener Ganglienzellen. Dieses Archiv,
Band 50.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel IX.

- Fig. 1. Schnitt durch den Kopf eines Kaninchenembryos. Celloidinblock.
Ferrocyankalium-Salzsäure. Lupenvergrößerung.
- Fig. 2. Belegknochen des Meckel'schen Knorpels bei ausgetragenen
Kaninchenembryo. Berlinerblau-Reaction. Alauncarmin. Zeiss D.D.
Oc. 3.
- Fig. 3. Perichondrium und angrenzender Knorpel einer Rippe vom 10 cm
langen menschlichen Embryo. Zeiss D.D. Oc. 3.
- Fig. 4. Sandkorn aus normalem Adergeflechte. Zeiss D.D. Oc. 3.
Ferrocyankalium-Salzsäure. Alauncarmin.
- Fig. 5. Sandkorn aus einem Psammosarcom.
- Fig. 6-8. Verkalkte Ganglienzellen der Grosshirnrinde. Ferrocyankalium-
Salzsäure. Alauncarmin.

XVIII.

Ueber die Einwirkung subcutaner Gelatine- Einspritzungen auf experimentell erzeugte Nierenerkrankungen.

Ein Beitrag zur Kenntniss der Gelatine.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Universitätsklinik zu Bonn.)

Von

Dr. H. Stursberg.

Die zahlreichen Mittheilungen der letzten Jahre über die Anwendung der Gelatine machen es wahrscheinlich, dass wir in ihr ein werthvolles Mittel gegen chirurgisch nicht angreifbare

Blutungen gewonnen haben, wenn auch bisher über die Art ihrer Wirkung Klarheit nicht gewonnen werden konnte¹.

Gegenüber denjenigen Autoren, welche die Einspritzungen von Gelatine unter die Haut als durchaus ungefährlich hinstellen wollten, fehlte es nicht an Mahnungen zur Vorsicht und an Berichten über örtliche und allgemeine Störungen. War auch ein Theil dieser Erscheinungen, soweit es sich um Schmerzen und vorübergehende Temperatursteigerungen handelte, nebensächlicher Art, so wurden doch einige Fälle beobachtet, in denen die Gelatine einen höchst ungünstigen Einfluss ausgeübt zu haben schien. Unter diesen sind besonders die von Bauermeister² und Freudweiler³ von Wichtigkeit, weil sie dazu geführt haben, Nierenerkrankungen als Contraindication gegen die Behandlung mit Gelatine anzusehen.

Bei der Kranken des ersteren, die an einer chronischen Nierenentzündung litt, trat wenige Tage nach innerer Beibringung des Mittels eine zum Tode führende Urämie ein, und letzterer Autor berichtet über eine chronische und eine acute parenchymatöse Nephritis, die nach subcutaner Anwendung eine erhebliche, nur theilweise zurückgehende Verschlimmerung, vermehrte Eiweissausscheidung, Hämaturie und Hämoglobinurie, zeigten. Ob der Bauermeister'sche Fall nicht auch ohne Gelatine-Behandlung ähnlich verlaufen wäre, mag bezweifelt werden, die Beobachtungen Freudweiler's lassen aber wohl keine andere Deutung zu.

Im Gegensatze hierzu sah Schwabe⁴ einen vorzüglichen Erfolg bei einer schweren Nierenblutung, und Aehnliches konnte Hahn⁵ und vor Kurzem Grunow⁶ aus der Kieler Klinik mittheilen. Bei innerer Darreichung der Gelatine bei hämorrhagischer Nephritis konnte Sörgo⁷ weder schädlichen noch nützlichen Einfluss feststellen.

Trotz dieser günstigen Erfahrungen blieben erhebliche Bedenken gegenüber weiteren Versuchen mit Gelatine-Anwendung bei Nierenkranken bestehen, und es lag daher nahe, Aufschluss über die Wirkung des Mittels auf dem Wege des Thierexperimentes zu suchen, wenn wir nicht auf seine Darreichung bei den so schwer stillbaren Blutungen der Nephritiker verzichten wollten.

Ueber eine Reihe derartiger Versuche soll im Folgenden

berichtet werden. Sie wurden an Kaninchen angestellt, und es kamen zwei Sorten von Gelatine zur Verwendung, nemlich *Gelatina alba* Goldmarke von Merck, die ich als Gelatine I bezeichnen will, und gute weisse Gelatine, wie sie seit längerer Zeit von uns zu bakteriologischen Zwecken gebraucht wird, Gelatine II. Da eine Einführung grösserer Mengen von schwachen Lösungen nicht wohl angängig war, wurden 10—40 procentige Lösungen injicirt und zwar zu je 5—10—15 ccm unter die Haut der seitlichen Rumpfgegend, selbstverständlich unter Beobachtung aller aseptischen Vorsichtsmassregeln. Die Sterilisirung wurde in der üblichen Weise, 2 mal 10 Minuten bei 100° mit 2 tägigem Zwischenraum vorgenommen, und ich hebe mit Rücksicht auf die soeben erschienene Arbeit von Kuhn⁸ besonders hervor, dass ich nur einmal eine Infection sah bei einem Thiere, welches zufällig an der Einspritzungsstelle durch einen Biss verletzt wurde.

Zunächst richtete sich die Untersuchung darauf, ob gesunde Thiere Erscheinungen von Nierenreizung bei Gelatine-Injection zeigten, oder ob Leim oder leimartige Körper im Harn aufträten. Symptome der ersteren Art hatte Geraldini⁹ in Form von geringer Eiweissausscheidung bei Anwendung sehr grosser Gaben im Thierversuch gesehen und Karchesy¹⁰ fand einmal beim Menschen „etwas Eiweiss und eine mucinartige Substanz“ im Urin, allerdings nachdem der betreffende Kranke noch eine Operation in Narkose durchgemacht hatte. Bezüglich der Ausscheidung von Gelatine oder von ihr abstammender Körper durch die Nieren hatten sowohl Bauermeister wie Freudweiler Vermuthungen geäussert, und bereits früher war Klug¹¹ durch Versuche an Hunden und Kaninchen zu der Anschauung gelangt, dass unmittelbar ins Blut eingespritzte Leimlösungen den Körper durch die Nieren verlassen, ähnlich wie z. B. das genuine Eieralbumin.

Bei meinen Thieren erschien nur ganz vereinzelt nach sehr grossen Gaben von Gel. II eine Spur Eiweiss im Harn, eine Beobachtung, auf die mit Rücksicht auf die leicht eintretenden Verunreinigungen beim Auffangen des Urins wohl kein besonderer Wert zu legen ist.

Auf Leim wurde in der Weise untersucht, dass zunächst

mit Hülfe der gewöhnlichen Proben das Vorhandensein von Albumin im Harn ausgeschlossen und dann die Biuretreaction angestellt wurde, die auch Klug neben der Pikrinsäurefällung zu diesem Zwecke angewandt hatte. Diese Probe fiel im Urin nierengesunder Thiere stets negativ aus, auch wenn dieselben grosse Mengen von Gelatine subcutan erhalten hatten. Hierin liegt scheinbar ein Widerspruch gegenüber dem Ergebnisse von Klug, der sich aber leicht durch die Ueberlegung erklärt, dass bei dessen Versuchen das Blut sehr grosse Mengen von Leim, in einem Falle nach seiner Berechnung 1,2 pCt. enthielt, während bei subcutaner Zuführung in Folge der langsamen Aufsaugung, welche ich ebenso wie z. B. Boinet¹² und Gaglio¹³ stets bei der Section nachweisen konnte, die im Blute cirkulirende Menge wohl meist nur ziemlich gering ist. Es wäre dann entweder denkbar, dass die Zellen des Körpers diese kleine Quantität Gelatine zu assimiliren vermöchten, oder aber, dass die Ausscheidung im Harn nur sehr langsam vor sich ginge und aus diesem Grunde der Nachweis nicht gelänge. Auch eine Umwandlung der Gelatine bei der Resorption, wie sie Laborde¹⁴ mit Camus und Gley¹⁵ annimmt, könnte die Veranlassung sein, dass sich intravenös zugeführte Lösungen anders verhielten wie subcutan injicirte.

Anatomisch waren an den Nieren eines Kaninchens, welches 4 Wochen lang etwa 2—6 g Gel. II täglich bekommen hatte, wesentliche Veränderungen nicht nachweisbar; erwähnt sei, dass das Gewicht des Thieres während dieser Zeit um etwa 100 g zugenommen hatte.

Lag somit keine Ursache vor, eine schädliche Einwirkung des ins Unterhaut-Zellgewebe eingeführten Leims auf die gesunden Nieren anzunehmen, so musste doch an die Möglichkeit gedacht werden, dass sich diese Organe im erkrankten Zustande anders gegenüber der Gelatine verhalten könnten.

Um hierüber Klarheit zu gewinnen, wurden bei einer Anzahl von Versuchsthieren durch Einspritzungen von neutralem chromsauren Kali acute Erkrankungen der Nieren erzeugt und dann erst die Gelatinelösung injicirt. Die Chromsäure, deren Wirkung zuerst von Gergens¹⁶ beobachtet und von Kabierske¹⁷ genauer studirt wurde, ist bereits bei zahlreichen

experimentellen Untersuchungen zur Anwendung gekommen. Da sie sich in Form von 1—2 procentigen Lösungen des genannten Salzes leicht und sicher dosiren lässt, schnell aufgesogen wird und gut charakterisirte, nicht völlig diffuse Veränderungen in den Nieren erzeugt, erschien sie zur Herbeiführung der renalen Erkrankung besonders geeignet. Der von Posner¹⁸ gegen dieses Verfahren erhobene Einwand, dass die plötzliche Abtödtung der Epithelien bei der Chromvergiftung mit den Vorgängen bei Nephritiden „wohl nur wenig gemein habe“, ist wohl nicht ganz stichhaltig, da wir einerseits, wenn nöthig, durch wiederholte kleinere Gaben eine allmählichere Wirkung erzielen können, und da andererseits doch sicherlich manche vollkommen acut einsetzende Nierenentzündungen beim Menschen auf eine ähnliche plötzliche Einwirkung toxischer Stoffe zurückzuführen sind. Nach Weigert¹⁹ dürfte eine Zerstörung des Parenchyms durch chemische Agentien bei Erhaltung des Bindegewebes „am ehesten den Verhältnissen bei den genuinen Nierenerkrankungen nahe kommen“; „in einer allerdings sehr brüsquen Weise“ geschehe dies durch Kalium-Chromat.

Ueber die Art der Versuche und ihren Verlauf giebt das folgende Beispiel Aufschluss.

Soweit nothwendig, wurden stets Parallel-Versuche angestellt, indem ein Thier nur mit chromsaurem Kalium, ein zweites möglichst gleich starkes mit Kaliumchromat und Gelatine I, event. ein drittes in derselben Weise mit Gelatine II behandelt wurde, und es war dabei besonders auf drei Punkte zu achten, nemlich auf das Verhalten des Harns, auf Unterschiede bezüglich der Lebensdauer und schliesslich auf Differenzen im anatomischen Befunde.

Bei den regelmässig ausgeführten Harnuntersuchungen wurde neben dem Verhalten der Eiweissausscheidung wieder wie bei den nierengesunden Thieren auf Leim oder seine nächsten Abkömmlinge geprüft.

Die Menge des Albumins verhielt sich bei den mit Gelatine behandelten Thieren gewöhnlich nicht wesentlich anders wie bei den Controllthieren, abgesehen von kleinen Ungleichheiten, die sich vereinzelt besonders bei Anwendung kleiner Chromgaben

Versuch X.

a. Graues Kaninchen, 900 g			b. Graues Kaninchen, 987 g		
Tag	Behandlung	Harn	Tag	Behandlung	Harn
1. Tag 22. II. 01.	9 Uhr morgens 0,04 Kal. chrom. subcutan.	Harn eiweissfrei. Nachmittags wenig dünner Harn. Reichlich Eiweiss, nach Entfernung desselben keine Biuretreaction.	1. Tag. 22. II. 01.	9 Uhr morgens 0,04 Kal. chrom. subcutan.	Harn eiweissfrei. Nachmittags wenig dünner Harn. Reichlich Eiweiss, nach Entfernung desselben keine Biuretreaction.
2. Tag.	—	Morgens mässig reichlicher dünner Harn. Sehr viel Albumen. Nach Enteiweissung keine Biuretreaction. Nachmittags nur wenige Tropfen Harn.	2. Tag.	9 Uhr morgens 15 ccm 40 procentige Gel. II subcutan.	Morgens Harn mässig reichlich. Verhalten desselben wie bei a. Harn wie a.
3. Tag.	11 Uhr vormittags 0,04 Kal. chrom. subcutan.	Dünner Harn; sehr viel Albumen, nach Entfernung desselben keine Biuretreaction.	3. Tag.	11 Uhr vormittags 0,04 Kal. chrom. subcutan.	Dünner Harn, sehr viel Albumen; nach Entfernung desselben Biuretreaction angedeutet.
4. Tag.		Morgens wenig dünner Harn, massenhaft Albumen. Nach Enteiweissung keine Biuretreaction. Nachmittags kein Harn.	4. Tag.	9½ Uhr vormittags 15 ccm 40 procentige Gel. II subcutan.	Wenig dünner Harn, massenhaft Albumen. Nach Enteiweissung starke Biuretreaction. Nachmittags kein Harn.
5. Tag. 26. II. 01.	12 Uhr mittags geht das Thier ein.	Morgens wenig Harn. Befund wie gestern.	5. Tag. 26. II. 01.	Das Thier wird morgens todt im Stalle gefunden.	

Section: Im Abdomen etwas wässrige Flüssigkeit. Herz prall gefüllt, Musculatur ohne Besonderheiten. Lungen intact.

Nieren nicht besonders blutreich, Kapsel leicht abziehbar, keine Veränderungen der Oberfläche. Auf dem Schnitt erscheint die Marksubstanz intact, die Rinde blass, etwas trübe, sonst ohne makroskopische Veränderungen.

Blase stark gefüllt.
Blut dünnflüssig.

Section: Beiderseits an den Injectionsstellen gelatinoöses Aussehen des Unterhautzellgewebes in grosser Ausdehnung. — Herz sehr prall gefüllt, Musculatur ohne Besonderheiten.

Nierenkapsel glatt abziehbar; Oberfläche beider Nieren mit feinen Blutpunkten in sehr grosser Anzahl bedeckt, dunkel gefärbt. Auf dem Schnitt erscheint die Marksubstanz frei von makroskopischen Veränderungen. Die Rinde ist radiär gestreift, indem gelbliche mit rothen Partien abwechseln; ihre Gefässe sind stark injicirt.

In der Blase wenig dünner Harn.
Blut dünnflüssig.

(0,015—0,02 Kal. chrom.) feststellen liessen und wohl durch eine verschieden grosse Empfänglichkeit und langsamere Aufsaugung im einzelnen Falle zu erklären sind. Irgendwelche Schlüsse waren daraus nicht zu ziehen.

Wichtiger gestaltete sich dagegen das Ergebniss der Untersuchung auf Gelatine. Um diese in dem stark eiweisshaltigen Harn nachweisen zu können, musste zunächst das Albumin ausgefällt werden, und zwar geschah dies entweder durch Kochen und vorsichtiges Ansäuern mit Essigsäure²⁰ oder auch nach der von Klug¹¹ für das Blut angewendeten Methode mit Hülfe von starker Salpetersäure. Nach sorgfältiger Abfiltrirung wurde im ersteren Falle durch die Essigsäure-Ferrocyanalkalium-Probe und durch die Heller'sche Ringprobe, im letzteren durch Erhitzen die völlige Entfernung der gewöhnlichen Eiweisskörper festgestellt. Bei negativem Ausfall dieser Reactionen wurde dann mit dem klaren Filtrat die Biuretprobe vorgenommen, und es ergab sich, dass sie im Harn der Chromsäurethiere nie zu erhalten war, bei den mit Chrom und Gelatine behandelten Kaninchen dagegen eine gewisse Zeit nach der Einspritzung des letztgenannten Stoffes fast immer stark positiv ausfiel.¹⁾ Oft war die Violettfärbung schon 24 Stunden nach der Injection nachweisbar, oft trat sie erst später ein, ein Verhalten, welches neben der mehr oder weniger langsamen Resorption der Gelatine von der Schwere der Nephritis abhängig zu sein schien. Die Stärke der Farbe und die Menge des zu ihrer Hervorrufung nothwendigen Kupfersulfates stieg schnell bis zu einem gewissen Höhepunkte an, um dann, falls das Thier am Leben blieb, langsam wieder abzuklingen.

Der Erwähnung bedürfen einige weitere Proben, welche mit dem von Einweiss durch Kochen u. s. w. befreiten Harn und ausserdem zur Controlle mit einer Flüssigkeit vorgenommen wurden, die durch Ausfällen des eiweissfrei gemachten Urines mit 6—7facher Menge Alkohol — analog dem von Gerhardt angegebenen Verfahren, wie es von Schultess²² und auch von

¹⁾ Bei sehr dunkel gefärbtem Urin machte die Erkennung der Farbe gelegentlich Schwierigkeiten; diesem Missstande konnte aber durch Schütteln mit Thierkohle und nochmaliges Filtriren leicht abgeholfen werden.

Krehl und Matthes²¹ zur Albumosen-Darstellung verwandt worden ist — und Lösung des reichlichen, nach 24 Stunden gut abgesetzten Niederschlages in heissem Wasser gewonnen worden war. In beiden Fällen verhielten sich die Reactionen gleich, und zwar trat bei Zusatz des gleichen Volumens concentrirter Kochsalzlösung und etwas Salpetersäure keine Trübung ein, ebensowenig mit Essigsäure-Ferrocyankalium¹⁾ oder mit Salpetersäure. Nach Zusatz von Bleiacetat im Ueberschuss und Ammoniak gab das wasserhelle Filtrat noch starke Biuret-Reaction. In der neutral reagirenden Lösung der Alkoholfällung liess Sublimat eine Trübung entstehen, die bei Zusatz von Essigsäure völlig, mit Salzsäure theilweise verschwand. Pikrinsäure veranlasste eine in der Wärme lösliche, beim Erkalten wieder eintretende Fällung.

Da die Biuretprobe neben einigen für unsere Untersuchungen unwichtigen Körpern nur den Protein-Substanzen zukommt, können die angegebenen Reactionen nur auf eine engbegrenzte Anzahl von Verbindungen bezogen werden. Primäre Albumosen sind wegen des negativen Ausfalls der Kochsalz-Essigsäure-, sowie der Essigsäure-Ferrocyankalium- und der Salpetersäure-Probe auszuschliessen²³. Dagegen wird Gelatine weder durch die genannten Reagentien noch durch Kochen in saurer Lösung zum Ausfallen gebracht²⁴, und sie kommt daher neben den in der Hydratation weiter fortgeschrittenen Albumosen und dem Pepton in Betracht. An Körper der letztgenannten Art war besonders in Erinnerung an die Untersuchungen von Haack²⁵ zu denken, da vielleicht das Kaliumchromat, ähnlich wie in jenen Versuchen das Argent. nitric. und die Jodtinctur, Fieber und Albumosurie erregende Eigenschaften haben könnte. Dieselbe Möglichkeit lag bei den Gelatine-Einspritzungen vor, die wie auch wir beobachten konnten, trotz genauester Asepsis beim Menschen Wärmeresteigerungen hervorzurufen im Stande sind. Beide Annahmen werden aber dadurch hinfällig, dass weder im enteweissten Harn der nur mit Chrom behandelten Thiere noch in demjenigen

¹⁾ Eine hierbei einige Male im Urin selbst beobachtete, in der Wärme unlösliche geringe Trübung musste auf unvollständige Entfernung des Albumins bezogen werden. Die betreffenden Harnproben wurden von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen.

gesunder, mit Gelatine injicirter Kaninchen jemals auf Albumosen hinweisende Reactionen erzielt werden konnten. Und gleichzeitiger Anwendung beider Körper eine Albumosurie erzeugende Wirkung zuzuschreiben, ist doch wohl auch nicht angängig.

Zur Entscheidung der vorliegenden Frage können die oben erwähnten Reactionen herangezogen werden. Die von Klug¹¹ angewandte Pikrinsäure giebt mit Albumosen eben so gut einen in der Wärme löslichen Niederschlag wie mit Leim, sie ist also nicht ausschlaggebend. Dagegen widerspricht das Verhalten des Körpers gegenüber Bleiacetat und Ammoniak der Annahme, dass Brücke'sches Pepton vorliege, da letzteres durch diese Reagentien gefällt²⁶, Gelatine aber nicht dadurch beeinflusst wird²⁴.

Nur das Verhalten der Lösung gegenüber Sublimat konnte zu Zweifeln Anlass geben, da sich bereits in neutraler Lösung ein Niederschlag bildete, der sich beim Ansäuern mit Salzsäure zum Theil löste, während Gelatine gerade bei Gegenwart derselben durch Quecksilberchlorid gefällt werden soll²⁴.

Vielleicht lässt sich diese Abweichung dadurch erklären, dass die Gelatine nicht als solche, sondern in hydrirtem Zustande als Gelatose in der untersuchten Lösung enthalten ist, sei es, dass sie bereits in dieser Form ausgeschieden wird, sei es, dass durch die Behandlung mit Säuren u. s. w. erst diese Umwandlung eintritt. Letzteres ist sehr wohl möglich, da der Leim „besonders leicht zu einer hydrolytischen Spaltung geneigt“ ist (Neumeister²⁴).

Auf Grund der vorstehenden Darlegungen und in Berücksichtigung der Untersuchungen Winiwarters²⁷, welcher bereits vor längerer Zeit die erhöhte Durchlässigkeit entzündlich veränderter Gefäße für colloide Lösungen nachgewiesen hat, glaube ich behaupten zu können, dass die im Harn nierenkranker Thiere bei subcutaner Gelatineinjection auftretende Substanz als Gelatine, vielleicht in hydrirtem Zustande, aufzufassen ist.

Bei Erörterung der Frage, ob die Ausscheidung dieses Körpers auf das Verhalten der erkrankten Nieren von Einfluss ist, waren Unterschiede im Verlaufe von Parallel-Versuchen bei den immerhin complicirten Versuchsbedingungen und bei der

verschiedenen Empfindlichkeit einzelner Thiere gegenüber der Chromwirkung nur mit grosser Vorsicht zu verwerthen. Es sei erwähnt, dass in einem Versuche (IV) bei einem kräftigen, mit kleinen Kaliumchromat-Dosen vergifteten Kaninchen nach Injection von 15 ccm 40 procent. Lösung von Gel. II eine vollkommene Anurie eintrat; erst nach 72 Stunden wurde wenig dünner Harn entleert, der nach Entfernung des Eiweisses starke Biuretreaction gab. Ein anderes Thier (XII), welches mehrere Tage hindurch mit kleinen Chromkalium-Gaben und Einspritzungen von Gel. I behandelt wurde, starb zwischen dem 8. und 9. Versuchstage, während das bei etwas geringerem Körpergewicht mit Chrom in gleicher Menge injicirte Controlthier erst 4 Wochen später einging.

Auf diese Beobachtungen lege ich aus den oben angegebenen Gründen keinen besonderen Werth, dagegen ist der im Folgenden zu schildernde anatomische Befund von grösserem Interesse.

Die inneren Organe wurden nach dem Tode bezw. der Tödtung des Thieres baldmöglichst dem Körper entnommen und theils in Formalin, theils in Müller'scher Flüssigkeit oder Kalium-Bichromat-Lösung fixirt, mit Alkohol gehärtet und in Celloidin eingebettet. Die Schnitte wurden meist mit Hämatoxylin-Eosin, nach van Gieson oder mit Boraxkarmin, gelegentlich auch nach anderen Methoden gefärbt.

Zunächst muss auf die durch Chromsäure allein verursachten Schädigungen der Nieren eingegangen werden, soweit dies zur Beurtheilung des unten zu schildernden Befundes nothwendig erscheint. Das Verhalten der gleichzeitig untersuchten übrigen Eingeweide, Herz, Lunge u. s. w., kann unberücksichtigt bleiben, da auffallende Differenzen zwischen Chrom-Gelatine- und Chrom-Versuchen sich hier nicht ergaben.

Frühere Beobachtungen^{16, 17} haben uns gelehrt, dass durch Chrom die Epithelien der gewundenen Harncanälchen am stärksten geschädigt, bezw. zerstört werden, während das interstitielle Gewebe, die geraden Harncanälchen und die Gefässknäuel nur verhältnissmässig geringfügige Veränderungen erleiden. So hebt z. B. Weigert, der die Präparate Kabierske's zu sehen Gelegenheit hatte, besonders „die vortrefflich erhaltenen Kerne“ der letztgenannten Gebilde hervor²⁸, und Litten konnte in den

Bowman'schen Kapseln kein Eiweiss nachweisen²⁹. Im Gegensatz zu diesen fand Posner³⁰ stets gerinnbares Exsudat in ihnen, ein Widerspruch, der sich vielleicht durch die von Letzterem verwendeten sehr grossen Chromgaben (0,25—0,4 Kal. chrom.) erklärt. Auch Hellin und Spiro³¹, die ebenfalls grosse Dosen (0,075 Kal. chrom.) zuführten, beschrieben geringes Eiweiss-exsudat in den Kapseln, Kabierske beobachtete nur mitunter kleine Mengen körniger Substanz, und Cohnheim³² hat nicht den Eindruck gewonnen, dass die Glomeruli völlig intact bleiben. Auch im interstitiellen Gewebe treten bei längere Zeit überlebenden Thieren Veränderungen in Form entzündlicher Affectionen auf, wenn keine Restitution der Epithelien zu Stande kommt (Weigert¹⁹, Kabierske¹⁷).

Ueber den Blutgehalt der Chromnieren finden sich verschiedene Angaben. Die Rinde scheint in der Mehrzahl der Fälle eine geringe Blutfülle zu zeigen, so dass sie mehrfach geradezu als blass oder blassgelb bezeichnet wird (Voorhoeve³³, Kabierske¹⁷), dagegen fiel öfters eine erheblichere Röthung der Marksubstanz und der Grenzschicht auf. Auch Gergens³⁴, der durch sehr grosse Gaben „äusserst blutreiche“ Nieren erzielte, scheint diese Angabe hauptsächlich auf das Mark zu beziehen, da er die Rindensubstanz als „gelb“, die Marksubstanz als „dunkelroth“ beschreibt. Die Gefässknäuel liessen gewöhnlich keine erheblichere Blutfülle erkennen; Blut in den Kapseln fand nur Kabierske in seinem IV. Versuche bei einem Kaninchen, welches 10 Stunden nach Einspritzung von 0,1 Kal. chrom. zu Grunde gegangen war.

Mit diesen Beobachtungen decken sich im Wesentlichen meine Ergebnisse, soweit sie nur mit chromsaurem Kali behandelte Thiere betreffen. Bei den verhältnissmässig niedrigen Dosen, die eingespritzt wurden, 0,005 bis höchstens 0,05, nach Bedarf mehrfach gegeben, war der Blutgehalt der Nieren meist gering, nur die Grenzschicht war gelegentlich etwas stärker geröthet. Mikroskopisch zeigten sich je nach der angewandten Menge und der Lebensdauer nach der Injection verschiedene Bilder, besonders an den Zellen der gewundenen Canälchen aufsteigend von geringen Schädigungen bis zu völligem Zerfall mit Auflösung des Kernes. Demgegenüber waren die Glomeruli kaum verändert; hier und da waren etwas stärkere Füllung ihrer

Capillarschlingen und ganz vereinzelt Spuren von Exsudat in den Kapseln zu erkennen. An den Zellen der Marksubstanz und dem Zwischengewebe liessen sich erheblichere Beeinträchtigungen nicht nachweisen; nur bei längerer Versuchsdauer bemerkte man in der Umgebung grösserer Gefässe stellenweise etwas kleinzellige Infiltration.

Gegenüber diesen in Kürze geschilderten Veränderungen der Chromniere ergaben sich bei einem Theile der mit Chrom und Gelatine gleichzeitig behandelten Thiere wesentliche Abweichungen. Diese betrafen auffallender Weise nur die mit Gel. II injicirten Kaninchen, während sie bei Anwendung von Gel. I nicht gefunden wurden.

Im letzteren Falle zeigten die Nieren wohl eine etwas stärkere Vergrösserung und einen reichlicheren Blutgehalt als bei einfacher Chromvergiftung, mikroskopisch erkennt man ab und zu etwas reichlicheres feinkörniges Exsudat in den Kapseln und eine Erweiterung der stellenweise mit einer homogenen Masse angefüllten grösseren Gefässe, alle diese Differenzen sind aber verhältnissmässig nur geringfügiger Art.

Im Gegensatz hierzu tritt bei den mit Chrom und Gel. II behandelten Thieren, am stärksten, wenn der kurz vor dem Tode entleerte Harn nach Enteiweissung noch starke Biuret-reaction gegeben hatte, schon makroskopisch eine sehr erhebliche Blutfülle hervor und auf dem Schnitt besonders in zwei Versuchen eine sehr starke Injection der grösseren Gefässe der Rinden-Substanz. Dadurch erhielt die letztere ein eigenthümliches, radiär gestreiftes Aussehen, indem dichtstehende rothe Streifen sich scharf von dem gelblichen oder röthlich-gelben Untergrunde abhoben. Bei der mikroskopischen Untersuchung kennzeichnet sich der reichlichere Blutgehalt auch durch eine stärkere Füllung der Capillaren, gleichzeitig treten aber erhebliche Veränderungen zahlreicher Gefässknäuel hervor. Es finden sich nemlich in ihnen eigenthümliche Exsudationen, die, abweichend von den gewöhnlich bei Erkrankungen der Glomeruli beobachteten, in dem Kapselraum gelegenen, ring- oder halbmondförmig denselben erfüllenden Ausscheidungen, eine ausgesprochene Kugelform erkennen lassen und zwischen den Capillarschlingen selbst zu entstehen scheinen. In den fortgeschrittensten

Stadien haben sie einen solchen Umfang erreicht, dass sie die Kapsel völlig anfüllen oder sogar etwas ausdehnen, während die Gefässschlingen als schmale Scheiben an die Kapselwand angepresst werden. Im weniger entwickelten Zustande sieht man entweder an einer Seite in den Knäuel hineingedrückt oder auch ganz von seinen Schlingen umgeben kleinere rundliche Massen, während gerinnbares Material im Kapselraum vermischt wird.

Die Gebilde bestehen aus einer mehr oder weniger gleichmässigen, stellenweise Andeutungen von concentrischer Schichtung zeigenden Substanz, die sich mit Hülfe der Weigert'schen Fibrinfärbung gut färbt, und lassen in ihrem Inneren häufig einige rothe Blutkörperchen und hier und da Kerne von theils runder, theils mehr länglicher, vereinzelt auch gelappter Form erkennen. Oefters sind sie an den nicht von den Gefässschlingen umgebenen Partien von einer zusammenhängenden einfachen Schicht von Zellen überzogen, die ihrem Aussehen nach den Glomerulusepithelien entsprechen. Die Fibrinfärbung weist in ihnen bald ein ausserordentlich dichtes, feines Fasernetz, bald eine mehr gleichmässige Structur nach.

Ueber die Entwicklung der Exsudationen geben Präparate von einem ziemlich frühzeitig zu Grunde gegangenen Thiere (XVII) Aufschluss; man bemerkt hier im Inneren zahlreicher Knäuel zwischen den Capillarschlingen kleine Blutaustritte, in anderen hat um solche Hämorrhagien bereits eine Abscheidung mehr oder weniger reichlicher fibrinöser Massen stattgefunden, und endlich sind ganz spärlich völlig ausgebildete grosse Kugeln sichtbar. Selten überwiegt auch die Menge der rothen Blutkörperchen diejenige des Exsudates in dem Maasse, dass die Kapsel durch einen compacten Bluterguss ausgefüllt zu sein scheint.

Die gewundenen Canälchen, deren Epithel ebenso wie bei einfacher Chrombehandlung zerstört ist, sind fleckweise mit Blut gefüllt, besonders in der Gegend zwischen erkrankten Glomeruli und der Marksubstanz, und tragen hierdurch wohl ausser den stark erweiterten und gefüllten Gefässen mit zu dem makroskopisch auffallenden gestreiften Aussehen der Rinde bei. Thrombosen konnte ich nicht mit Sicherheit feststellen, wenn auch einzelne Gefässe mit verdächtigen Massen erfüllt waren. Im interstitiellen Gewebe fanden sich vereinzelt Rundzellen-Anhäufungen

Die beschriebenen Veränderungen betreffen zwar nicht alle Gefässknäuel in gleicher Weise, die Zahl der davon Befallenen ist aber eine verhältnissmässig so grosse, dass ein sehr erheblicher Einfluss auf die Nierenfunction mit Sicherheit angenommen werden muss. Wie die Erkrankung der Glomeruli aufzufassen, ob sie auf Thrombosen oder auf entzündliche Vorgänge zurückzuführen ist, lasse ich unentschieden, dagegen ist die Feststellung ihrer Ursache von grösster Bedeutung.

Bei der Chromniere sind meines Wissens ähnliche Erscheinungen nie beschrieben worden, und auch bei meinen mit ganz gleichen Kaliumchromat-Gaben behandelten Controllthieren habe ich nichts Derartiges beobachtet. Ebensowenig konnte bei den mit der besten mir zur Verfügung stehenden Gelatine (I) injicirten Kaninchen trotz im Uebrigen ganz gleicher Versuchsbedingungen ein entsprechender Befund erhoben werden. Es ist daher nicht angängig, die Gelatine als solche für diese Schädigungen verantwortlich zu machen, wenn auch ein geringer Einfluss derselben nicht ganz auszuschliessen ist. Da nun gerade bei Anwendung des schlechteren Präparates die Erkrankungen der Gefässknäuel eintraten, so liegt der Gedanke nahe, dass Beimengungen die zerstörende Wirkung ausgeübt haben könnten, und zwar kommen hier vor Allem Bakterienproducte in Betracht, die in jedem nicht aus tadellosem Material mit grösster Sorgfalt hergestellten und sauber aufbewahrten Leim sicher in grosser Menge enthalten sind. Bereits früher hat Schwabe⁴ auf das Vorkommen solcher Gifte hingewiesen, und Kuhn⁵ hebt die dadurch bedingte Gefahr entschieden hervor und erinnert daran, dass wir zwar die Bakterien unschädlich zu machen, ihre Toxine aber nicht zu entfernen vermögen.

Mit Hülfe dieser Annahme erklären sich ohne Schwierigkeit meines Erachtens auch die Widersprüche in den klinischen Beobachtungen. In denjenigen Fällen nemlich, in welchen eine ungünstige Beeinflussung der Nierenerkrankung beim Menschen eintrat, ist dies nicht als eine Wirkung der Gelatine aufzufassen, sondern auf Toxinbeimengung zurückzuführen, während die Autoren, welche gute Erfolge sahen, zufällig ein reines Präparat zur Verfügung hatten. Selbstverständlich soll hiermit keinerlei Vorwurf erhoben werden, da uns zur Zeit eben sichere Kenn-

zeichen für die Güte und Reinheit der Gelatine fehlen und wir demgemäss ganz auf die Zuverlässigkeit und Sorgfalt des Fabrikanten angewiesen sind.

Ob die Einwirkung der Toxine sich jedesmal an den Glomeruli am stärksten äussert, lasse ich dahingestellt, da es ja sehr wohl möglich ist, dass Erzeugnisse verschiedener Bakterien auch verschiedene Theile der Nieren in erster Linie schädigen, vielleicht sogar vorwiegend an anderen Organen ihren zerstörenden Einfluss ausüben könnten. Immerhin liessen sich mehrere Angaben Freudweiler's, z. B. über Abnahme der Harnmenge und reichlichere Blutabscheidung, durch eine Erkrankung, wie sie sich bei den mitgetheilten Versuchen fand, sehr wohl erklären.

Dass die gesunde Niere sich gegenüber den Ptomainen anders verhält als die kranke, kann nicht weiter auffallen, da eben durch die vorhergehende Schädigung ein Ort des geringeren Widerstandes geschaffen wird, welcher dann den Giften als Angriffspunkt dient.

Das Ergebniss dieser Arbeit fasse ich in folgenden Sätzen zusammen:

1. Die subcutan eingeführte Gelatine lässt sich bei nierengesunden Thieren mit den gewöhnlichen Hilfsmitteln nicht im Harn nachweisen, dagegen ist die kranke Niere, wenigstens im Thierversuch, in erheblicherem Grade für sie durchlässig.

2. Eine Einwirkung wesentlicher Art auf die experimentell erzeugte Nierenerkrankung liess sich bei Anwendung reiner Gelatine nicht nachweisen, wohl aber war bei Einführung eines minderwerthigen Präparates eine schwere Schädigung der Gefässknäuel, wahrscheinlich veranlasst durch beigemengte Bakterienproducte, erkennbar.

Daraus ergibt sich als praktische Folgerung,

3. dass beim Menschen nur eine aus absolut zuverlässiger Quelle bezogene, sorgfältig aufbewahrte Gelatine verwendet werden darf, und unter Berücksichtigung der bisherigen klinischen Beobachtungen,

4. dass die Anwendung reiner Gelatine beim nierenkranken Menschen nicht als unbedingt contraindicirt anzusehen ist.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrath Schultze, spreche ich auch an dieser Stelle für die liebenswürdige Durchsicht der Arbeit meinen ergebensten Dank aus.

Litteratur.

1. Bass: Die Anwendung der Gelatine als Haemostaticum. Zusammenfassendes Referat. Centralblatt für die Grenzgebiete der Med. u. Chirurg., 1900, Heft 6, 7, 8.
2. Bauermeister: Zur Wirkung der Gelatine als Blutstillungsmittel. Deutsche med. Wochenschr. 1899, Therap. Beil. S. 84.
3. Freudweiler: Nachtheilige Erfahrungen bei der subc. Anwendung der Gelatine als blutstillendes Mittel. Centralblatt für innere Medicin, 1900, No. 27.
4. Schwabe: Haematurie und Gelatine. Therap. Monatshefte 1900, S. 311.
5. Hahn: Nierenblutung bei Haemophilie etc. Münch. med. W. 1900, S. 1459.
6. Grunow: Ueber Anwendung subcutaner Gelatine-Injectionen zur Blutstillung. Berl. klin. W. 1901, No. 32.
7. Sorgo: Zur Diagnose der Aneurysmen der Aorta u. s. w. Zeitschrift für klin. Medicin, Bd. 42, S. 4.
8. Kuhn: Tetanus nach Gelatine-Injection. Münch. med. W. 1901, S. 1923.
9. Geraldini: Centralblatt f. innere Med. 1900, No. 45, Ref.
10. Karchesy: Citirt bei Bass (1), S. 249.
11. Klug: Ueber die Verdaulichkeit des Leimes. Pflüger's Archiv, Bd. 48, S. 100.
12. Boinet: Centralblatt f. innere Med., 1900, No. 4, Ref.
13. Gaglio: Centrallblatt f. innere Med., 1900, S. 1390, Ref.
14. Laborde: Citirt bei Bass (1), S. 212.
15. Camus u. Gley: Ebenda.
16. Gergens: Beobachtungen über die toxische Wirkung der Chromsäure. Archiv f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. VI, S. 148.
17. Kabierske: Die Chromniere. Dissert. Breslau 1880.
18. Posner: Studien über patholog. Exsudatbildungen. Dieses Archiv, Bd. 79, S. 348.
19. Weigert; Die Bright'sche Nierenerkrankung u. s. w. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, 1879, No. 162—163, S. 1439.
20. Sahli: Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 2. Aufl. S. 488.

21. Krehl u. Matthes: Ueber febrile Albumosurie. Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 54, S. 501 ff.
22. Schultess: Die Beziehungen zwischen Albumosurie und Fieber. Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 58, S. 325.
23. Šahli: l. c., Tabelle zu S. 484.
24. Neumeister: Lehrbuch der physiol. Chemie. Jena 1897, S. 63.
25. Haack: Ein Beitrag zur experimentellen Albumosurie. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 38, S. 175.
26. Neubauer u. Vogel: Analyse des Harns, bearbeitet von Huppert, 3. Aufl., 1898, S. 478.
27. Winiwarter: Citirt bei Cohnheim, Vorlesungen über allg. Pathol. 2. Aufl., Bd. I., S. 279.
28. Weigert: Ueber Croup und Diphtheritis. Dieses Archiv, Bd. 72, S. 254.
29. Litten: Ueber amyloide Degeneration mit besonderer Berücksichtigung der Nieren. Berl. klin. W., 1900, S. 1220.
Vergl. ebenda Discussion über diesen Vortrag, S. 1226.
30. Posner: l. c., S. 333.
31. Hellin u. Spiro: Ueber Diurese. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 38, S. 376.
32. Cohnheim: l. c. (27), Bd. II, S. 335.
33. Voorhoeve: Ueber das Entstehen von sog. Fibrincylindern. Dieses Archiv, Bd. 80, S. 255.
34. Gergens: l. c., S. 149.

XIX.

Kleine Mittheilung.

Zur Therapie des Pneumothorax.

Von

Dr. E. Aron,

Assistenzarzt am Krankenhause der jüdischen Gemeinde in Berlin.

Unverricht behauptet in einem Aufsatz¹⁾ in der „Deutschen Klinik am Eingange des 20. Jahrhunderts“, dass ich die Priorität für eine Methode der Pneumothorax-Behandlung in Anspruch genommen habe, welche ich als direct gefährlich und unzweckmässig bekämpft habe. Es lässt sich

¹⁾ Unverricht. Experimentelles und Therapeutisches über den Pneumothorax. Lieferung 32—33. 1901, S. 104.