Aus der Kinderklinik in München.
(Direktor: Prof. M. v. Pfaundler.)

Harngiftigkeit und Anaphylaxie.

Von Priv.-Doz. Dr. A. Uffenheimer, Laboratoriumschef
der Klinik.

Die Publikation von Aronson und Sommerfeld „Die Giftigkeit des Harns bei Masern und anderen Infektionskrankheiten“¹⁾ und die soeben erschienene Mitteilung Mautners „Harntoxizität und Masern“²⁾ geben mir Anlaß, kurz mit ähnlichen Versuchen hervorzutreten, die ich seit dem März dieses Jahres zusammen mit Herrn J. Awerbuch unternehme.

Auch wir gingen von H. Pfeiffers³⁾ und Aronsons⁴⁾ Nachweis des Anaphylaxiegiftes im Urin der anaphylaktisch gemachten Versuchstiere aus. Unsere Versuchsanordnung war derjenigen von Aronson und Sommerfeld sehr ähnlich. Wir werden über alle Einzelheiten später genaueren Bericht erstatten. Für heute will ich aus prinzipiellen Gründen nur die bis jetzt vorliegenden Ergebnisse mit denen von Aronson und Sommerfeld resp. Mautner vergleichen.

Aronson und Sommerfeld untersuchten 40 Masernfälle, sowohl leichten, wie mittleren und schweren Grades. „In allen Fällen zeigte sich, daß der Harn während dieser Erkrankung kürzere oder längere Zeit eine außerordentlich hohe Giftigkeit besitzt.“

Wo die Meerschweinchen nach Einspritzung weniger Kubikzentimeter des Urins solcher Kranker nicht starben, „erkrankten sie sehr schwer unter Erscheinungen, die den beim akuten anaphylaktischen Shock beobachteten ähneln“. Die Harngiftigkeit zeigte kein regelmäßiges Verhältnis zu bestimmten klinischen Erscheinungen. Sie war auch bei 2 Fällen von Serumexanthen, bei einigen Beobachtungen von klinisch nicht genau zu klassifizierenden Exanthen (fourth disease?) sowie in einem Fall von kruppöser Pneumonie vorhanden. Dagegen enthielt der Harn bei anderen Infektionskrankheiten (Typhus — 2 Fälle; Tuberkulose — 3 Fälle; Diphtherie — 5 Fälle; Pertussis — 1 Fall; Scharlach⁵⁾ — 12 Fälle) kein Gift. Ebensovien fand sich ein toxischer Urin bei Lues congenita, Pemphigus neonatorum, Erythema nodosum, Tetanie, Laryngospasmus und Bronchopneumonie. Aronson und Sommerfeld meinen, aus ihren Versuchen schließen zu dürfen, daß die intravenöse Harninjektion differentialdiagnostisch (sc.: für Masern) verwertbar sei.

Anders Hans Mautner. Dieser Autor fand unter Doerrs Leitung bei einem an Arthritis chronica leidenden Kind, bei zwei Rekonvaleszenten der Diphtherie, bei einem vor dem Exitus letalis stehenden, an Herzfehler erkrankten Kind, ferner bei 3 an Masern, einem an Scharlach, einem an Diphtherie und einem an Peritonitis leidenden Kinde eine so

hochgradige Harntoxizität, daß die Injektion von wenigen Kubikzentimetern des Urins die Tiere (Meerschweinchen) in kürzester Zeit tötete. Nach ihm kommt sogar eine derartige Harngiftigkeit „auch bei anscheinend ganz gesunden“ Kindern vor (hierüber fehlen aber Protokolle in der Arbeit!). Die Giftwerte bleiben bei demselben Individuum entweder konstant, oder sie oszillieren innerhalb von 24 Stunden aus unbekannten Gründen. Mautner schließt aus seinen Versuchen:

Auf Grund dieser Daten erscheint uns bei der diagnostischen und theoretischen Verwertung der Harntoxizität im Sinne von Aronson und Sommerfeld zumindest große Vorsicht geboten, solange nicht genauere Untersuchungen über ein besonderes, nur bei Masern auftretendes oder in ungewöhnlichen Mengen vorhandenes Harngift eine Abgrenzung von anderen Fällen erhöhter Harntoxizität gestattet.

Das wesentlichste Resultat unserer eigenen Untersuchungen ist folgendes:

Masern: 22 Urine von 17 Kranken, an 28 Meerschweinchen untersucht; davon wurden 6 subkutan, 1 intrakardial, 21 intravenös gespritzt. Es erwiesen sich 3 Urine als schwer giftig; sie entstammten 2 Kindern. Die mit diesen Urinen intravenös behandelten Tiere starben unter Krampferscheinungen rasch und zeigten mehr oder weniger starke Lungenblähung. 5 weitere Urine waren giftig; die Tiere zeigten meist Dyspnoe, Krämpfe, Temperatursturz, letzteren aber nie extrem. In einem Fall gab es sogar eine Temperaturerhöhung um 1,9°.

Die subkutan gespritzten Tiere zeigten bei den Urinen, die — intravenös eingebracht — die Meerschweinchen rasch töteten — stets Infiltrate, aber nie Nekrosen (3 Fälle). In einem Fall (wo das intravenös behandelte Tier zwar Krämpfe und Temperatursturz hatte, aber überlebte) kam es sogar auch nach subkutaner Einspritzung zu leichten klinischen Erscheinungen und Tod am folgenden Tag.

Scharlach: 16 Urine (einer in zwei Fraktionen) von 9 Kranken, an 25 Meerschweinchen untersucht; davon wurden 4 subkutan, 21 intravenös injiziert. Es erwiesen sich 5 Urine als giftig; sie stammten von 3 Kindern, von denen 2 schwerkrank, 1 leichtkrank war. Auch die Scharlachtiere starben innerhalb weniger Minuten unter Krampferscheinungen; sie zeigten teils mäßige, teils keine Lungenblähung. Von den 4 subkutan behandelten Tieren zeigte nur eines ein kleines Infiltrat; das mit dem gleichen Urin intravenös injizierte Tier hatte einen Temperatursturz von 0,9° erlitten.

Von den 21 in die Venen gespritzten Tieren zeigten 7 überhaupt keine Erscheinungen; 6 hatten einen Temperatursturz von 1,0—1,9°. Ein Tier zeigte gleichfalls eine geringe Temperaturerhöhung.

Diphtherie: Es wurden 4 Urine von 2 Kindern an 5 Meerschweinchen untersucht; davon wurden 4 intravenös, 1 subkutan injiziert. Ein intravenös gespritztes Tier starb unter schweren Erscheinungen nach einer Viertelstunde,¹⁾ mit wenig charakteristischen Lungenerscheinungen; bei seinem subkutan behandelten Paralleltier zeigte sich nach mehreren Tagen eine örtliche Rötung.

Pleuritis: Es wurden 6 Urine von 4 Kranken an 7 Meerschweinchen untersucht; davon wurden 6 intravenös, 1 subkutan injiziert. 2 Urine (von 1 Kind stammend) waren giftig. Einmal erfolgte nach intravenöser Injektion rasch unter Krämpfen der Tod; die Lungen waren mäßig gebläht; das subkutan behandelte Paralleltier zeigte klinische Erscheinungen (Dyspnoe, Zittern), aber völlig glatte Resorption. Der zweite Urin des gleichen Kindes löste auch bei intravenöser Injektion nur klinische Erscheinungen und Temperatursturz aus; ein dritter Urin des gleichen Kindes machte keinerlei bemerkbare klinische Erscheinungen; das Versuchstier starb aber nach zwei Tagen an Pneumonie.

Andere Erkrankungen: Skrofulose (1 Fall) — leichte klinische Erscheinungen nach intravenöser Injektion; Temperatursturz von 2,8°.

Polyserositis (1 Fall) — negativ.

Tetanie (1 Fall) — negativ.

Varizellen (ein schwerer Fall) — deutliche klinische Erscheinungen (Krämpfe) nach intravenöser Injektion.

Neugeborene. 7 Urine von 3 Kindern, an 11 Meerschweinchen untersucht; alle Injektionen waren intravenös.

Der Urin zweier Kinder löste kurz (21½—43 Stunden) nach der Geburt schwachen Temperatursturz ohne klinische Erscheinungen aus; später (nach 71—85 Stunden) gab es gar keine Erscheinungen mehr. Der Urin des dritten Kindes machte die Meerschweinchen (25 Stunden nach der Geburt) schwerkrank; nach 52 Stunden zeigten sich noch stärkere Erscheinungen — ein Tier starb unter Krämpfen in drei Minuten.

Wir sehen aus diesen nur ganz kurz mitgeteilten Versuchsergebnissen, daß die Sache keinesfalls so einfach liegt, wie man nach Aronsons und Sommerfelds Mitteilung annehmen muß. Weder sterben alle mit Masernurin behandelten Tiere, noch auch unterscheiden sich Masern beispielsweise vom Scharlach durch die Giftigkeit ihres Urines in prinzipieller Weise. Auch bei anderen Infektionskrankheiten können im Urin Stoffe abgeschieden werden, deren Wirkung den bei Masern und

¹⁾ Diese Wochenschrift 1912, Nr. 37. — ²⁾ ebenda Nr. 47.

³⁾ Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 10, H. 5 und 6.

⁴⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1912, Nr. 5 u. 6.

⁵⁾ Bis auf 2 leichte Ausnahmen.

¹⁾ Tod durch Aetherinjektion hinausgeschoben!

Scharlach beobachteten ähnlich ist und die a priori auch als anaphylaktischer Art angesehen werden könnten. Mit welchem Rechte aber dürfen wir in den einzelnen Fällen sagen: „Hier handelt es sich um zweifellos echte anaphylaktische Vorgänge?“

Wir müssen Mautners zur Vorsicht ratenden Schlußworten durchaus beistimmen, wenngleich sich die Resultate unserer Experimente auch von seinen (fast immer im Sinne der Toxizität positiven) nicht unwesentlich unterscheiden.

Diese Erkenntnis, daß wir für die einzelnen Fälle eben vorläufig nicht sagen können, ob der Tod, der Temperatursturz, die klinischen Erscheinungen tatsächlich auf eine Vergiftung mit anaphylaktischen Körpern zurückzuführen ist oder nicht — eben diese Erkenntnis hat uns vor einer eiligen Veröffentlichung zurückgeschreckt. Sie war es auch, die mich versuchen ließ, ob nicht Kriterien zu finden waren, die für die Wertung der einzelnen Versuche in ganz anderer Weise ausschlaggebend sein konnten als die heute für uns benutzbaren.

Hier habe ich — wie ich glaube — ganz neue Wege eingeschlagen. Aber trotzdem wir im letzten Semester eben diesen Punkt aufs eifrigste an einem großen Tiermaterial bearbeitet haben, sind wir noch nicht zu ganz sicheren Resultaten gelangt. Indessen hoffen wir doch, bald auch mit diesen Versuchen hervortreten zu können. Ich möchte nur erwähnen, daß ein kleiner Teil der für die oben geschilderten Experimente benutzten Urine auch schon für diese Frage verwendet werden konnte und daß bei einem weiteren kleinen Teil derselben durch Prüfung auf Antianaphylaxie¹⁾ (nach der Urininjektion) erkrankter, aber nicht gestorbener Tiere ein Aufschluß gesucht wurde. Auch hier haben wir aber noch kein für genauere Mitteilungen genügendes Material in Händen.

Auf jeden Fall ist die Sachlage heute noch so, daß die Uringiftigkeit (auch wenn man nur sehr geringe Mengen des Harns zur Prüfung benützt) als ein sehr komplexer Begriff angesehen werden muß. Gerade weil durch die Erforschung der bei Infektionskranken wahrgenommenen hochgradigen Toxizität des Urins die wichtigsten Eröffnungen für unsere Auffassung der Infekte (oder mindestens vieler Infekte) als Krankheiten anaphylaktischer Natur erhalten werden können, ist die größte Vorsicht bei der Wertung entsprechender Versuche notwendig. Erst wenn wir durch den Nachweis der Antianaphylaxie von uns mit Urin behandelter Tiere oder auf anderen noch zu erforschenden Wegen völlige Sicherheit erhalten haben, dürfen wir es wagen, von Stoffen anaphylaktischer Natur im Urin zu sprechen.

Ich erlaube mir nur noch die Bemerkung, daß das Studium der Peptonfrage im weitesten Sinne nach meiner Anschauung berufen ist, uns in dieser Hinsicht am ersten zu fördern. Aus diesem Grunde habe ich zusammen mit Herrn Awerbuch die Peptonliteratur, auch die ältere, die man vielleicht geneigt ist, für unser Problem als gleichgültig zu betrachten, studiert und für unsere Fragestellungen zu verwerten gesucht. Wir sind im Begriffe, die Resultate dieser literarischen Arbeiten in einem (im zweiten Hefte der neuen Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und der Immunitätsforschung) demnächst erscheinenden Sammelreferat „Die Anaphylaxie bei den akuten exanthematischen Erkrankungen, mit besonderer Berücksichtigung der Peptonfrage“ niederzulegen.