

# Experimentelles zur Pharmakologie des Perubalsams.

Von

A. Kakowski (Kiew).

---

Obleich der Perubalsam seit Jahrzehnten in der Therapie weiteste Verwendung findet, ist er bisher doch nicht experimentell erforscht worden. Nur Suter<sup>1)</sup> hat vor der klinischen Anwendung des Perubalsams unter anderm einige akute toxikologische Versuche an Meerschweinchen angestellt.

Dabei erwies sich, daß Meerschweinchen durch Injektionen großer Perubalsamdosen (1—5 *ccm*) in die Bauchhöhle unter Sinken der Herztätigkeit und heftigem Temperaturabfall getötet werden und zwar um so rascher, je größer die Dosis ist. Injektionen von 0·5 *ccm* rufen leichtere Vergiftungserscheinungen hervor. Bei subkutaner Einführung sind die Vergiftungserscheinungen schwächer und treten nach weit größeren Dosen auf. Bei intraperitonealer Einverleibung des Perubalsams in Dosen von 0·3—2·0 *ccm* und bei subkutaner von 0·5 *ccm* stellte Suter in allen Fällen Spuren von Eiweiß im Harn der Meerschweinchen fest.

Die mikroskopische Untersuchung pathologisch-anatomischer Präparate zeigte keine groben Veränderungen der Nieren. Eine mikroskopische Untersuchung des Harns scheint Suter nicht vorgenommen zu haben, denn er erwähnt davon nichts.

---

<sup>1)</sup> Beitr. zur klin. Chirurgie 1907. Bd. LIII.

Diese Versuche negieren den ungünstigen Einfluß des Perubalsams auf die Nieren, da der Verfasser dem im Harn enthaltenen Eiweiß keine Bedeutung beilegt. Nun ist aber fast in jedem Lehrbuch der Pharmakologie berichtet, daß der Perubalsam häufig Nierenentzündung hervorruft.

In dem Wunsche, den Einfluß des Perubalsams auf die Nieren wenigstens bis zu einem gewissen Grade zu erforschen, stellte ich Versuche an gesunden Hunden an, denen ich intravenös, per os und perkutan Balsam zuführte. Die Ernährung der Tiere war vor, während und nach den Versuchen die gleiche: Suppe, Fleisch und Wasser. Die Harnuntersuchung begann vor den Versuchen und wurde dann permanent bis zum Tode des Tieres fortgesetzt. Zur chemischen und mikroskopischen Untersuchung wurde nur unter allen nötigen Vorsichtsmaßregeln und bei möglichster Sauberkeit der äußeren Geschlechtsteile mittelst sterilisierten Metallkatheters gewonnener Harn benutzt. Wegen der größeren Bequemlichkeit und Leichtigkeit des Katheterisierens wurden zu den Versuchen ausschließlich weibliche Tiere genommen.

Einige Worte über die chemischen Reaktionen, welche ich bei der Harnuntersuchung anwandte. Zur Bestimmung des Eiweißes diente die Kochprobe. Die Hellersche Probe eignet sich im gegebenen Falle nicht, da sich bei Anwendung balsamischer Mittel von der Salpetersäure im Harn ein Niederschlag von Harzsäuren in Form eines trüben Ringes bildet, was Eiweiß vortäuschen kann. Durch bloßes Kochen des Harns wird kein Niederschlag von Harz erhalten, da es im Harn in Form eines löslichen Alkalisalzes vorhanden ist. Nur wenn eine starke Mineralsäure hinzukommt, zerfällt die Verbindung und fällt das freie saure Harz, das im Wasser nicht löslich ist, aus. Zur Zuckerbestimmung wandte ich nicht die Trommersche, sondern die Nylandersche und die Gärungsprobe an, da die Harze beim Kochen in alkalischer Lösung Kupferoxyd reduzieren können, was mit Bismuthoxyd nicht der Fall ist. Endlich wandte ich zur Bestimmung des Balsams im Harn Farbenreaktion an; wird nämlich dem Harn starke Salzsäure zugesetzt und wird er erwärmt, so erscheint eine rosa Färbung, welche ins Rote bis ins Braunrote übergeht. Die Intensität

der Färbung hängt von der Balsammenge ab. Bei beträchtlichem Balsamgehalt tritt die Rosafärbung des Harns schon in der Kälte auf und beim Kochen fällt ein dunkelbrauner, sogar schwarzer Niederschlag aus. Fast dasselbe wird auch durch Salpetersäure erreicht.

Technik der mikroskopischen Untersuchung der Nieren: Fixation in Formalin mit Chromsäure, Färbung nach van Gieson. Zuweilen wurden Präparate aus frischen Nieren auf dem Gefriermikrotom angefertigt.

Zu den Versuchen verwandte ich das beste Perubalsampräparat, dessen Reinheit auf meine Bitte von Spezialisten geprüft worden war — Balsamum peruvianum verum optimum, spez. Gew. 1.136 bei 15° C.

#### Unmittelbare Einführung des Balsams ins Blut.

Zur intravenösen Einführung wurde ex tempore eine Emulsion aus Balsam mit Gummi arabicum hergestellt, welche mit Hilfe sterilisierter Geräte — Glastrichters, Gummischlauchs und Glaskanüle — unter geringem Drucke in die Vene gegossen wurde. Vor und nach der Emulsion wurde physiologische Lösung eingeführt.

Indem ich mich auf die Arbeiten von Bräutigam und Nowak,<sup>1)</sup> Piorkowski<sup>2)</sup> und Suter stützte, welche die bakterientötende Eigenschaft des Perubalsams bewiesen haben, sterilisierte ich die Emulsion nicht, sondern erwärmte sie nur kurz vor der Einführung in die Vene etwa bis zur Temperatur des Blutes.

Die nötigen Operationen an den Tieren wurden möglichst aseptisch und fast alle ohne Narkose ausgeführt; nach der Unterbindung der Gefäße wurde die Wunde zugenäht.

Hund Nr. 1. Gewicht 12 kg. Während vorangehender dreitägiger Beobachtung ist der Harn normal: gelblich, leicht getrübt, die Reaktion neutral oder schwach sauer, spez. Gew. 1019—1023; kein Eiweiß, kein Zucker; unter dem Mikroskop nichts Pathologisches.

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. klin. Medizin. 1889.

<sup>2)</sup> Zentralbl. f. Bakter. 1903.

Vierter Beobachtungstag. In die Vena cruralis d. werden innerhalb 3 Minuten 2·3 g Balsam (etwa 0·2 pro Kilo Gewicht des Tieres) eingeführt.

Fünfter Tag. Harn normal: bernsteingelb, klar, geruchlos, von saurer Reaktion, spez. Gew. 1025; kein Eiweiß, kein Zucker; Reaktion mit HCl auf Balsam negativ, unter dem Mikroskop nichts Pathologisches.

In die Vena cruralis sin. während 2 Min. 3·4 g Balsam (gegen 0·3 pro Kilo) eingeführt.

Sechster Tag. Harn normal: hellgelb, klar, geruchlos, von neutraler Reaktion, spez. Gew. 1010; frei von Eiweiß und Zucker; unter dem Mikroskop nichts Pathologisches. Farkenreaktion auf Balsam kommt beim Kochen mit HCl nicht zu stande.

In die Vena jugularis sin. wurden 5·7 g Balsam (0·5 pro Kilo) sehr langsam eingeführt. Am Schluß der Eingießung der Emulsion versagten in der 5. Minute Atmung und Herztätigkeit.

Sektion. Extravasate im Netz, Blutstauung in den Bauchorganen; Magen und Darm — da der Hund sehr wenig gegessen hatte — fast leer, in der Harnblase sehr wenig Harn von normaler Beschaffenheit, die Mukosa weist keinerlei Veränderungen auf. Das Herz in Diastole, im rechten Vorhof und in der Kammer großes frisches Blutgerinnsel, das in die Art. pulmonalis hineinreicht, die linke Kammer und die Koronararterien sind leer. Lungen anämisch, ödematös. Die Nieren sind etwas hyperämisch, von normalem Umfang, ihre Kapsel löst sich leicht ab, ist durchsichtig; auf dem Schnitt keine merklichen Veränderungen. Todesursache: Thrombose des rechten Herzens.

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab weder im Epithel noch im Interstitium oder in den Gefäßen die geringste Veränderung.

Dem Hunde waren also in drei Dosen 11·4 g Balsam zugeführt worden; sieht man von dem letzten Versuche, in dessen Verlaufe das Tier umkam, ab, so hatte es 5·7 g, d. h. pro Kilo Gewicht während zweier Tage etwa 0·5 Perubalsam zu sich genommen.

Bemerkenswert ist, daß die unmittelbare Einführung von Perubalsam ins Blut in Mengen von 0·2 und 0·3 g pro Kilo Gewicht in diesem Falle keine Ausscheidung des Präparats durch die Nieren zur Folge hatte, was aus der negativen HCl-Probe deutlich hervorging. Daher ist es auch nicht verwun-

derlich, daß die Nieren völlig unverändert blieben. Nicht an Balsamvergiftung, sondern infolge der unmittelbaren mechanischen Wirkung der Emulsion auf das Blut bei ihrer fast direkt ins Herz erfolgenden Einführung ging der Hund zu grunde.

Hund Nr. 2. Gew. 20·5 kg.]

1. Beobachtungstag. Harn von normaler Beschaffenheit: kein Eiweiß, kein Zucker, kein Niederschlag.

2. Tag. In die Vena saphena d. wurden innerhalb 3 Min. 3·4 g (d. h. 0·17 pro Kilo) Perubalsam eingeführt. Am Schlusse des Versuchs wurden Krämpfe und unregelmäßige Herztätigkeit beobachtet. Der Hund wurde ins Freie gelassen.

3. Tag. Der Hund wurde von einem tollen Hunde gebissen.

4. Tag. Harn schwach alkalisch, sehr hell, spez. Gew. 1003, kein Eiweiß, kein Zucker, kein Niederschlag. Balsamreaktion negativ.

5. Tag. In die Vena saphena s. wurden sehr langsam — innerhalb 15 Min. — 4·6 g (0·20 pro Kilo) Balsam eingeführt.

7. Tag. Harn normal, von geringem spez. Gewicht. Balsamreaktion negativ.

8. Tag. Der Hund wird zur Schutzimpfung gegen Tollwut ins bakteriologische Institut gebracht; bleibt dort 54 Tage.

Vom 63. bis 94. Tage wurde täglich das Quantum des gelassenen Harnes gemessen, das sich auf 2500 bis 3100 ccm, im Durchschnitt auf 2900 ccm belief.

95. Tag. Gew. 18·5 kg (2 kg abgenommen). Harn 3050 ccm, diffus getrübt, von schwach alkalischer Reaktion, spez. Gew. 1009. Kein Eiweiß, kein Zucker, kein Balsam. Minimaler Niederschlag besteht aus einer geringen Menge Leukozyten und Epithelzellen der Harnwege.

96. Tag. Harn 3100 ccm von derselben Beschaffenheit. 0·18 Morphium injiziert. In die Vena cruralis d. sehr langsam (im Laufe einer halben Stunde) 5·7 g Balsam (0·29 pro Kilo Gewicht) in Form einer Emulsion eingeführt.

99. und 100. Tag. Harn 2800—3000 ccm, von schwach alkal. Reaktion, spez. Gew. 1011—1012, kein Eiweiß, kein Zucker. Balsam in geringer Quantität im Harn vorhanden, da das Kochen mit HCl eine schwache Rosafärbung ergibt. Nach sorgfältigstem Zentrifugieren ist unter Mikroskop im Sediment nichts zu finden.

101. Tag. Harn 3100 ccm von derselben Beschaffenheit.

102. Tag. Harn 3100 ccm von schwach alkalischer Reaktion, spez. Gew. 1012, kein Eiweiß, kein Zucker, keine Färbung durch HCl. Unter dem Mikroskop nur eine geringfügige Menge Leukozyten.

Durch ein Versehen wurde der Hund durch Chloroformieren getötet.

Die Sektion zeigte Stauungserscheinungen in den inneren Organen. Das Herz war durch flüssiges schwarzes Blut stark erweitert. Von den Nieren löst sich die Kapsel mühelos ab, makroskopisch ist nichts Pathologisches zu finden. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab, abgesehen von Hyperämie, keinerlei Veränderungen.

Diesem Hunde wurden in 3 Dosen 13·7 g Perubalsam (d. h. 0·69 pro Kilo Gewicht) zugeführt. Nach Einführung von 0·17 und 0·23 (pro Kilo) Balsam ins Blut gelang es nicht, im Harn Balsam zu entdecken. Erst nach dem dritten Versuche (0·29 pro kg) ließ sich das Vorhandensein einer minimalen Balsammenge im Harn durch Farbenreaktion nachweisen.

Hund Nr. 3, Gew. 16·7 kg.

1. Beobachtungstag. Harn strohgelb, leicht getrübt, von saurer Reaktion, spez. Gew. 1017. Kein Eiweiß, kein Zucker. Unter dem Mikroskop Leukozyten und Epithelzellen der oberen Schichten der Harnwege.

2. Tag. In die Vena cruralis d. im Laufe von 10 Min. 5·7 Perubalsam (0·35 pro kg Gewicht) eingeführt.

3. Tag. Harn 800 ccm von ziemlich normaler Beschaffenheit; Balsamreaktion positiv.

4. Tag. Idem.

5. Tag. Mit dem Katheter 240 ccm Harn von gesättigt gelber Farbe, saurer Reaktion, spez. Gew. 1025 abgezogen; kein Eiweiß, kein Zucker, Balsamreaktion positiv; im Sediment Leukozyten, Epithelien der Harnblase und Harnwege.

6. Tag. 250 ccm. Harn gelassen und ebenso viel mit dem Katheter abgezogen. Der Harn ist getrübt, von dunkelgelber Farbe, kein Balsamgeruch, von saurer Reaktion, spez. Gew. 1025; kein Eiweiß, kein Zucker, Balsamreaktion positiv. Unter dem Mikroskop Leukozyten und Epithelien der Harnwege.

8. Tag. Körpergewicht 14·6 kg, Harn 1100 ccm, etwas heller, schwach sauer, spez. Gew. 1015, Balsamreaktion weniger ausgesprochen, unter dem Mikroskop dasselbe.

9. Tag. Kein Harn gelassen. Mit dem Katheter 1000 ccm hellgelber Harn abgezogen, Reaktion neutral, spez. Gew. 1008, kein Eiweiß, kein Zucker, Balsam noch vorhanden. Unter dem Mikroskop sehr wenig Epithelien der Harnwege und Leukozyten.

10. Tag. 500 ccm Harn abgezogen, Beschaffenheit wie am Tage vorher.

11. Tag. 400 ccm Harn abgezogen, Farbe strohgelb, leicht getrübt, von saurer Reaktion, spez. Gew. 1023, kein Eiweiß, kein Zucker, Balsam fast nicht vorhanden.

16. Tag. 150 *ccm* Harn abgezogen, von neutraler Reaktion, spez. Gew. 1022, kein Eiweiß, kein Zucker, Balsamreaktion kaum merkbar.

17. Tag. In die Vena saphena s. innerhalb 10 Min. 7·5 Balsam (0·5 pro *kg* Gew.) eingeführt. Am Schluß des Versuchs Krämpfe, unregelmäßige Herztätigkeit und Atmung. Tod.

Sektion. Stauung der Bauchorgane, im Herzen wenig flüssiges Blut, Lungen anämisch und kollabiert. Nieren etwas hyperämisch, ihre Kapsel löst sich leicht ab, Schnitt normal. Sowohl auf frischen, ungefärbten als auch auf fixierten Nierenpräparaten keine Veränderungen.

Lassen wir den letzten Versuch, in dessen Verlauf das Tier umkam, außer acht, so wurde dem Hunde im ganzen 5·7 *g* Balsam (0·35 pro *kg* Gew.) zugeführt. Der Balsam in der Emulsion drang bis in die Nieren, was die Reaktion mit HCl beweist. Es muß betont werden, daß der Balsam sehr allmählich, im Laufe von 15 Tagen, ausgeschieden wurde.

Diese Versuche an Hunden mit normalem Harn beweisen meines Erachtens die Unschädlichkeit des unmittelbar ins Blut eingeführten Balsams für die Nieren der Hunde.

### Einführung durch die Haut.

Da der Perubalsam meistens in die Haut eingerieben wird, so stellte ich weitere Versuche an, bei welchen ich diese Methode anwandte.

Hund Nr. 4. Gew. 10 *kg*. Vor Beginn des eigentlichen Versuchs wurde das Tier während dreier Tage beobachtet, dabei erwies sich der Harn von normaler Beschaffenheit: schwach sauer, gelb, klar, spez. Gew. 1015—1018, kein Eiweiß, kein Zucker, kein pathologischer Niederschlag, Quantum 800—1000 *ccm*.

4. Beobachtungstag. 5 *g* Perubalsam werden in die kaum mit Haaren bedeckte Bauchhaut eingerieben.

5. Tag. Harn von normaler Beschaffenheit; sehr schwache Reaktion mit HCl; 5 *g* Balsam eingerieben.

6. Tag. Harn 950 *ccm*, dunkelgelb, von schwach saurer Reaktion, spez. Gew. 1029, kein Eiweiß, kein Zucker, kein Niederschlag. Farbenreaktion auf Balsam schwach; 5 *g* eingerieben.

Vom 7. bis 23. Beobachtungstage wurden täglich 5 *g* Balsam eingerieben. Die Menge des ziemlich normalen Harns betrug 800—1300 *ccm*. Während der ganzen Zeit war die Reaktion mit HCl positiv.

Am 24. Tage wurde der Hund durch einen Messerstich ins Herz getötet.

Während 20 Tagen wurden dem Hunde 100·0 *g* Perubalsam (d. h. im ganzen 10·0 *g*, oder täglich 0·5 *g* pro *kg* Gewicht) in die Haut eingerieben.

In den Nieren waren keinerlei makro- und mikroskopische Veränderungen zu finden, was auch damit übereinstimmt, daß während der ganzen Beobachtungszeit keine pathologischen Bestandteile, wie Eiweiß, Zylinder und Nierenepithelien, im Harn entdeckt werden konnten.

Hund Nr. 5. Gew. 8 *kg*. Während der dem Versuch vorangehenden zweitägigen Beobachtungszeit war der Harn von schwach saurer Reaktion, spez. Gew. 1020—1018; kein Eiweiß, kein Zucker, kein pathologischer Niederschlag.

3. Beobachtungstag. 10 *g* reiner Balsam eingerieben.

4. Tag. Harn von gesättigt gelber Farbe, schwach sauer, getrübt, spez. Gew. 1026, kein Eiweiß, kein Zucker. Reaktion mit HCl schwach. Unter dem Mikroskop finden sich vereinzelt feine hyaline Zylinder und Erythrozyten. 10 *g* Balsam eingerieben.

5. Tag. Harn 550 *ccm*, trübe, sauer, spez. Gew. 1029, kein Eiweiß. Balsamreaktion ausgesprochen. Unter dem Mikroskop sehr spärlich hyaline Zylinder und Erythrozyten; Leukozyten vorhanden. 10 *g* Balsam eingerieben.

6. Tag. Harn 210 *ccm*, gesättigt, sauer, spez. Gew. 1041, Balsam vorhanden, kein pathologischer Niederschlag. 6 *g* Balsam eingerieben.

7. Tag. 430 *ccm* Harn derselben Beschaffenheit. 10 *g* eingerieben.

8. Tag. 600 *ccm* Harn derselben Beschaffenheit. 10 *g* eingerieben.

9. Tag. 530 *ccm* gelb, getrübt, spez. Gew. 1020, kein Eiweiß, Reaktion mit HCl positiv. Unter dem Mikroskop sehr wenig Leukozyten und Epithelzellen der Harnwege, keine Zylinder.

Vom 9. bis einschließlich 68. Beobachtungstage wurden täglich je 13 *g* Perubalsam eingerieben. Die Harnmenge nahm allmählich zu: von 600 *ccm* am 10. Tage kam sie auf 1000 *ccm* am 17., auf 1500 *ccm* am 23. und auf 2000 *ccm* am 31. Tage. Nach diesem Zeitpunkt nimmt das Harnquantum nicht mehr systematisch zu, sondern schwankt bis zum Schluß der Beobachtung zwischen 1750—2150, beträgt also durchschnittlich 2000 *ccm*. Das Gewicht des Hundes ist durchweg fast das gleiche.

69. Tag. Harn gelblich, klar, von neutraler Reaktion, spez. Gew. 1011. Kein Eiweiß, kein Zucker. Reaktion mit HCl schwach. Unter dem Mikroskop wenig Leukozyten und Epithelzellen der Harnwege. Der Hund wurde durch einen Messerstich ins Herz getötet.

Bei der Sektion wurden keinerlei besondere Veränderungen der inneren Organe gefunden; die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab nur Hyperämie; Veränderungen der Zellen des Nierenepithels und des Bindegewebes sind nicht festzustellen.

Dem nicht großen Hunde (von 8 *kg* Gewicht) wurden also im Laufe der 68 Beobachtungstage 836 *g* Perubalsam



(d. h. 104·4 pro Kilo Gewicht) eingerieben. Von den beiden ersten Beobachtungstagen, an denen kein Balsam zur Anwendung kam, abgesehen, wurden im Durchschnitt täglich 12·7 g, d. h. 1·6 pro *kg* Gew., eingerieben.

Ungeachtet dieser enormen Balsammenge war keine nachhaltige Veränderung des Harns zu bemerken. Es ist möglich, daß nach der zweiten Einreibung eine vorübergehende Reizung der Nieren eintrat, die sich während zweier Tage im Erscheinen einer geringen Menge Erythrozyten und hyaliner Zylinder äußerte. Bei weiterer täglicher Einreibung blieb der Harn qualitativ normal, nur das spezifische Gewicht wurde zeitweise (3—4 Tage) erhöht, erreichte aber bald wieder die Norm. Farbenreaktion mit HCl wurde gleich nach der ersten Einreibung erhalten und mit kleinen Schwankungen in der Intensität bis zum letzten Tage täglich beobachtet. Nach einigen Einreibungen begann die Harnmenge allmählich zuzunehmen und betrug am 31. Tage 2000 *ccm*, überstieg die Norm also etwa um das Zwei- bis Dreifache. Bei weiterer Beobachtung nahm die Harnmenge bald zu, bald ab, betrug aber im Durchschnitt 2000 *cc*. Dieses große Harnquantum läßt sich allerdings in gewissem Grade dadurch erklären, daß das Tier mehr als im Anfange der Beobachtung trinken konnte, da die Menge des getrunkenen Wassers weder beschränkt noch bestimmt wurde. Aber die Hauptursache der gesteigerten Diurese war höchstwahrscheinlich die Hyperämie der Nieren, mit der auch das Erscheinen der hyalinen Zylinder im Harn zusammenhing.

#### Einführung des Perubalsams per os.

Hund Nr. 6. Gew. 13·1 *kg*. Harn strohgelb, klar, von saurer Reaktion, spez. Gew. 1013; kein Eiweiß, kein Zucker. Unter dem Mikroskop vereinzelte Epithelzellen der Harnwege und Leukozyten.

Am 2. und 3. dem Versuch vorangehenden Beobachtungstage ist der Harn qualitativ derselbe, quantitativ 800—850 *ccm*.

4. Tag. 3 *g* Balsam in Gelatinekapseln eingegeben.

5. Tag. Harn 800 *ccm*, von saurer Reaktion, spez. Gew. 1017, kein Eiweiß, kein Zucker, kein pathologischer Niederschlag. 3 *g* Balsam in Gelatinekapseln eingegeben.

6. Tag. Harn von gleicher Beschaffenheit; nur wurde eine sehr schwache Balsamreaktion erhalten. 3 *g* Balsam eingegeben.

7.—13. Tag. Der Hund erhielt täglich 3 g Balsam in Gelatine-kapseln. Harn normal, nur gibt er eine schwache Reaktion mit HCl.

14. Tag. 5 g Balsam eingegeben.

15. Tag. Harn 970 ccm, spez. Gew. 1017, von saurer Reaktion, kein Eiweiß, kein Zucker, kein pathologischer Niederschlag. Reaktion mit HCl etwas deutlicher. 5 g Balsam eingegeben.

16., 17. und 18. Tag. Der Hund erhielt täglich je 5 g Balsam. Harn 1000—1100 ccm von normaler Beschaffenheit, enthält aber Balsam.

19. Tag. Harn gelb, klar, 1180 ccm, von saurer Reaktion, spez. Gew. 1016, kein Eiweiß, kein Zucker; Balsam vorhanden. Unter dem Mikroskop wurden im durch Zentrifugieren gewonnenen Sediment 1—2 Exemplare hyaliner Zylinder, wenig Epithelzellen der Harnwege und Leukozyten gefunden. 5 g Balsam eingegeben.

20.—21. Tag. Harn von derselben Beschaffenheit, jedoch kein einziger Zylinder gefunden. Täglich 5 g Balsam.

22. Tag. Harn 1250 ccm, gelb, klar, spez. Gew. 1015, kein Eiweiß, kein Zucker, Reaktion mit HCl sehr schwach. Unter dem Mikroskop kein einziger Zylinder, wie überhaupt nichts Pathologisches gefunden. 5 g Balsam eingegeben.

23.—33. Tag. Der Hund erhielt täglich je 5 g Balsam in Gelatine-kapseln. Harn 1200—1400 ccm, spez. Gew. 1018—1014, klar, sauer, kein Eiweiß, kein Zucker. Sehr schwache Reaktion mit HCl. Unter dem Mikroskop nichts Pathologisches. Der Hund durch Verbluten getötet. Bei der mikroskopischen Untersuchung frischer ungefärbter und fixierter Nierenpräparate keinerlei deutliche Abweichungen von der Norm zu entdecken.

Demnach erhielt der Hund von 13.1 kg Gewicht im Laufe von 30 Tagen per os 130 g Perubalsam, d. h. pro Tag durchschnittlich 4.3 g; während der ganzen Zeit der Beobachtung erhielt er fast 10 g Balsam pro Kilo Gewicht. Von dieser Balsammenge wurden die Nieren anatomisch nicht angegriffen, obwohl der Balsam durch die Nieren gedrungen war.

Der Harn veränderte sich qualitativ nicht, nur das Quantum vermehrte sich etwas. Die einmal gefundenen zwei Zylinder waren wohl eine zufällige Beimengung.

Hund Nr. 7. Gew. 14.2 kg. Während zweitägiger, dem Versuch vorhergehender Beobachtung zeigt der Harn normale Beschaffenheit: Menge 750—900 ccm, strohgelb, von neutraler Reaktion, spez. Gewicht 1012—1011, kein Eiweiß, kein Zucker, kein pathol. Niederschlag.

3. Tag. Nach dem Essen 7 g Balsam in Gelatine-kapseln eingegeben. Kein Erbrechen, kein Durchfall.

4. Tag. Harn 450 ccm, gesättigt, bernsteinfarben, sauer, spez. Gew. 1041, kein Eiweiß, kein Zucker. Reaktion mit HCl sehr deutlich. Unter

dem Mikroskop nichts Pathologisches gefunden. In Gelatinekapseln 11.5 g Balsam eingegeben. Kein Erbrechen, kein Durchfall.

5. Tag. Harn 750 ccm, gesättigt, bernsteinfarben, klar mit schwachem Geruch von Perubalsam, saurer Reaktion, spez. Gew. 1046; kein Eiweiß, kein Zucker, kein pathol. Niederschlag. Reaktion mit HCl sehr ausgeprägt. 11.5 g Balsam zugeführt.

6. Tag. Harn 370 ccm, gesättigt, klar, sauer, spez. Gew. 1047, kein Eiweiß. Reaktion mit HCl scharf ausgesprochen. Unter dem Mikroskop eine geringe Menge kurzer, breiter, hyaliner Zylinder mit auflagernden kleinen Körnchen, hin und wieder Nierenepithelzellen, auch Zellen des Nierenbeckens, sehr wenig Erythrozyten.

9. Tag. Drei Tage lang hatte der Hund keinen Balsam erhalten. Harn normal: gelb, klar, sauer, spez. Gew. 1019, kein Eiweiß, kein Zucker, Balsamreaktion schwach. Mikroskopisch nichts Pathologisches. 10 g Balsam eingegeben.

10. Tag. Harn gesättigt, bernsteingelb, klar, sauer, spez. Gew. 1040, kein Eiweiß, kein Zucker, kein pathologischer Niederschlag. Balsam vorhanden. Durch die Sonde eine aus 85 g Balsam, 25 g Spiritus, 10 g Gummi arabicum und 300 ccm Wasser bestehende Emulsion in den Magen eingegeführt. Der Hund erbrach einen großen Teil der Emulsion.

11. Tag. Im Harn Fragmente sehr feiner hyaliner Zylinder mit auflagernden kleinen Körnchen, sehr selten Erythrozyten, noch seltener Nierenepithelzellen; Leukozyten und Epithelzellen der oberen Schichten der Harnwege vorhanden. Viel Balsam. Das Kochen mit starker Salzsäure ergab nicht nur eine dunkle Färbung, sondern auch einen reichlichen schwarzbraunen Niederschlag, der unter dem Mikroskop aus amorphen Klümpchen und Körnchen bestand. 20 g Balsam in Gelatinekapseln eingegeben.

12. Tag. Harn von normaler Beschaffenheit, spez. Gew. 1020. Reaktion mit HCl positiv. 15 g Balsam eingegeben.

13. Tag. Harn 1600 ccm von normaler Beschaffenheit, spez. Gew. 1022. 28 g Balsam eingegeben.

15. Tag. Harn 1300 ccm, spez. Gew. 1025, Spuren von Eiweiß, scharf ausgesprochene Balsamreaktion. Unter dem Mikroskop eine geringe Menge hyaliner Zylinder, vereinzelte hyaline Zylinder mit auflagernden Nierenepithelzellen; hin und wieder finden sich Nierenepithelzellen, sehr wenig Erythrozyten, ein wenig Leukozyten und Epithelzellen der Harnwege. 30 g Balsam eingegeben.

16. Tag. Harn 1200 ccm, sauer, spez. Gew. 1022, kein Eiweiß. Unter dem Mikroskop etwas weniger Zylinder und Formelemente; es überwiegen zarte hyaline Zylinder ohne Auflagerung.

17. Tag. Harn von ungefähr derselben Beschaffenheit. 28 g Balsam eingegeben.

18. Tag. Harn von dunkler Bernsteinfarbe, sauer, spez. Gew. 1046, kein Eiweiß, viel Balsam. Unter dem Mikroskop wenig Zylinder und Formelemente. 14 g Balsam eingegeben.

19. Tag. Harn derselbe. 18 g Balsam eingegeben.

20. Tag. Harn 1600 ccm. Es kommen Zylinder vor. 30 g Balsam eingegeben.

22. u. 23. Tag. Harn von neutraler Reakt., spez. Gew. 1013, enthält Balsam, Zylinder wurden nicht gefunden. Täglich je 30 g Balsam eingegeben.

24. Tag. Harn 1500 ccm; 32 g Balsam eingegeben.

26. Tag. 1960 ccm; 18 g Balsam.

27. Tag. 1900 ccm; 35 g Balsam.

28. Tag. 2000 ccm; 29 g Bals.

29. Tag. 2500 ccm; 35 g Bals.

31. Tag. 2000 ccm. Während all dieser Tage war der Harn von etwa folgender Beschaffenheit: strohgelb, schwachsauer, spez. Gewicht 1013—1011, kein Eiweiß, kein Zucker; Reaktion mit HCl schwach. Unter dem Mikroskop in nicht großer Menge Epithelzellen der oberen Schichten der Harnwege, wenig Leukozyten, zuweilen finden sich Kristalle von Kalziumoxalat; Zylinder, Nierenepithelzellen und Erythrozyten nicht gefunden.

32.—35. Tag. Harn täglich gegen 1900 ccm von ziemlich normaler Beschaffenheit, spez. Gew. 1011—1010; Reaktion mit HCl sehr schwach. Balsam wurde 33 g täglich verabreicht.

37.—45. Tag. Harn durchschnittlich 1900 ccm pro Tag, strohgelb, klar, schwach sauer, spez. Gew. 1010; Balsamreaktion sehr schwach. Kein Eiweiß, kein Zucker. Unter dem Mikroskop nichts Pathologisches zu entdecken.

Vom 32.—42. Tage erhielt der Hund täglich 32 g Balsam, am 43. Tage 25 g.

Am 44. und 45. Tage wurde kein Balsam eingegeben.

Vom 46. bis 63. Tage erhielt der Hund täglich 28 g Balsam, die Harnmenge betrug durchschnittlich 2 Liter pro Tag, der Harn war normal, hatte nur eine Beimengung von Balsam.

Vom 65. bis 72. Tage war die tägliche Balsamzufuhr dieselbe, der Harn von derselben Beschaffenheit, Menge bis 2200 ccm.

Vom 73. bis 81. Tage erhielt der Hund täglich 32 g Balsam; Harnmenge durchschnittlich 2150 ccm. Der Harn ist klar, gelblich, von schwach-saurer Reaktion, spez. Gew. 1010; kein Eiweiß, kein Zucker; Reaktion mit HCl im Vergleich zur Menge des eingenommenen Balsams schwach. Unter dem Mikroskop nichts Pathologisches.

Am 82. Beobachtungstage wurde der Hund durch Messerstich ins Herz getötet.

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab keine groben Veränderungen. Während der ganzen Zeit des Versuchs änderte sich das Gewicht des Hundes wenig, etwa um ein halbes Kilo.

Während des ganzen Versuchs wurden dem Hunde von 14.2 kg Gewicht in 66 Darreichungen 1700 g Perubalsam, d. h.

119·7 g pro kg Gewicht, in Gelatinekapseln verabreicht. Nach der ersten Balsamdosis (0·5 pro kg) wurde durch HCl Farbenreaktion erhalten und das spezifische Gewicht des Harns stieg von 1011 auf 1011. Nach der zweiten und dritten Zufuhr von je 0·8 pro kg Gewicht zeigten sich im Harn Spuren von Eiweiß, hin und wieder Nierenepithelzellen, wenig hyaline Zylinder und vereinzelte Exemplare von Erythrozyten; das spez. Gewicht des Harns stieg bis 1047. Im Laufe weiterer 15 Tage kam der Harn allmählich auf die Norm, obwohl der Hund noch 10 beträchtlich höhere Balsamdosen erhielt. Vom 22. Tage bis zum Schluß der Beobachtung war der Harn qualitativ normal, enthielt allerdings Balsam; das Quantum war vermehrt und betrug durchschnittlich 2000 ccm; das spezifische Gewicht sank allmählich auf 1010.

Weitere Versuche habe ich in der Annahme, daß die oben dargelegten Beobachtungen die Frage schon in genügendem Maße beleuchten, nicht mehr angestellt. Außerdem sind solche chronische Versuche auch kostspielig und erfordern beträchtlichen Aufwand an Zeit; müssen doch mindestens im Laufe mehrerer Monate täglich Harnanalysen vorgenommen werden. Akute Versuche anzustellen hätte aber nach den von mir ausgeführten keinen Zweck gehabt.

Fassen wir nun die Resultate der oben dargelegten Versuche zusammen:

Versuche mit unmittelbarer Einführung des Perubalsams ins Blut wurden an drei Hunden angestellt.

Im ersten Falle wurden in zwei Tagen 0·2 und 0·3 Balsam pro Kilo Gewicht des Tieres eingeführt, doch ließ sich Balsam im Harn durch grobe Farbenreaktion nicht nachweisen.

Im zweiten Falle war die Reaktion mit HCl nach Einführung von 0·17 und 0·23 Balsam pro Kilo negativ; erst nach dem dritten Versuche — Einführung von 0·29 pro Kilo — konnte das Vorhandensein von Balsam im Harn festgestellt werden.

Im dritten Falle kam die Balsamreaktion sofort nach intravenöser Einführung von 0·35 Balsam pro Kilo zu stande und hielt sich 15 Tage.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß sehr kleine, ins Blut eingeführte Balsammengen im Organismus zurückgehalten oder mit dem Harn in so geringer Menge ausgeschieden werden, daß sie durch Reaktion mit starken Säuren (HCl und  $\text{NO}_3\text{H}$ )

nicht bestimmt werden können. Erst nach Einführung einer Dosis von 0·35 pro *kg* Gewicht wird es möglich, Balsam im Harn zu entdecken.<sup>1)</sup> Der Balsam scheidet mit dem Harn aus dem Organismus sehr langsam aus, was zum Teil den Grund seiner Unschädlichkeit für die Nieren bilden mag. In allen drei Fällen rief der Balsam nicht nur keine Entzündung, sondern sogar keine Reizung der Nieren hervor; sowohl die mikroskopische Untersuchung der Nieren, als auch die täglichen Harnanalysen lieferten völlig negative Resultate. Hierbei muß übrigens betont werden, daß das spezifische Gewicht des Harns nach der intravenösen Einführung des Balsams nicht nur merklich nicht erhöht, sondern oft sogar vermindert wurde.

Bei der Einreibung gelangt der Balsam rasch in den Harn; einen Tag nach der Einreibung kleiner und mittlerer Dosen (5 und 10 *ccm*) wird schon eine Balsamreaktion des Harns erhalten und sein spezifisches Gewicht wird erhöht. Bei perkutaner Einverleibung des Balsams werden die Nieren augenscheinlich selbst durch sehr große Dosen nicht angegriffen. Trotzdem der Hund Nr. 5 im Laufe von 68 Tagen 836 *g* Balsam, d. h. 104·4 pro *kg* Gewicht, bekommen hatte, wurde doch durch mikroskopische Untersuchung und Harnanalyse nachgewiesen, daß die Nieren normal waren. Allerdings wurde nach der zweiten Einreibung eine minimale Zahl hyaliner Zylinder und Erythrozyten im Harn gefunden; allein die Ursache ihres Erscheinens läßt sich mit Sicherheit nicht angeben. Soll eine Nierenreizung angenommen werden, so liegt die Frage nahe: warum progressierte sie denn nicht, da doch die Balsameinreibungen fortgesetzt wurden? Handelt es sich im gegebenen Falle wirklich um eine Reizung der Nieren, so muß jedenfalls angenommen werden, daß sich die Nieren sehr rasch an den Balsam gewöhnen; nur so läßt sich erklären, warum die Zylinder vom dritten Beobachtungstage an trotz fortgesetzter Einreibung sogar noch viel größerer Balsamengen verschwanden. Vielleicht war das Erscheinen von Erythrozyten im Harn durch Katheterisieren mit einem Metallkatheter verursacht worden; die Ursache des Auftretens hyaliner Zylinder ist wohl in der Hyperämie der Nieren zu suchen.

Nicht ganz verständlich ist auch die erhebliche Vermehrung des Harnquantums bei anhaltender Balsameinreibung. Schwerlich läßt sich diese Polyurie nur dadurch erklären, daß der Hund viel Wasser trinken konnte; andererseits kann man

---

<sup>1)</sup> Bei auf einmal eingeführter großer Balsammenge kamen einige Tiere während des Versuchs infolge Koagulation des Blutes um.

auch interstitielle Veränderungen der Nieren kaum annehmen, da bei sorgfältigster Untersuchung pathologisch-anatomischer Präparate keine gefunden werden konnten. Alle Veränderungen der Nieren erwiesen sich makro- und mikroskopisch nur als Hyperämie und diese muß als Ursache der Polyurie und die Hyperämie als Folge des Balsams betrachtet werden.

Die Einreibung mittlerer Balsamdosen von 0·5 pro Tag und Kilo übte im Laufe von 20 Tagen absolut keine Wirkung auf die Nieren aus. Der Harn veränderte sich weder qualitativ noch quantitativ; die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab nicht einmal Hyperämie. Offenbar sind nur sehr langandauernde Einreibungen enormer Balsammengen im stande, eine Hyperämie der Nieren hervorzurufen.

Bei der Einführung des Balsams per os enthielt der Harn bei einer Dosis von nur 0·5 pro Kilo am nächsten Tage bereits Balsam und hatte schon ein sehr hohes spezifisches Gewicht und nach zwei Tagen gesellten sich dazu Spuren von Eiweiß, hyaline Zylinder und vereinzelte Exemplare von Erythrozyten und Epithelzellen der Harnkanälchen. Diese pathologischen Beimengungen waren höchstwahrscheinlich das Ergebnis einer Nierenreizung durch Balsam. Schwer verständlich ist nur, warum diese Harnveränderungen nicht nur nicht fortschritten, sondern eher ganz zurückgingen, abgleich die Balsamzufuhr fortgesetzt wurde. Wiederum muß eine Akkomodation der Nieren an den Balsam vorausgesetzt werden. Vielleicht ist es dieser Akkomodation zuzuschreiben, daß sich die Nieren anatomisch nicht veränderten, trotzdem per os 1700 g Balsam in 66 Dosen, d. h. 119·7 pro Kilo Gewicht zugeführt worden waren. Auf den mikroskopischen Präparaten wurde nur eine scharf ausgesprochene Hyperämie gefunden, welche wahrscheinlich eine Folge des Balsams und die Ursache der Polyurie war.

Interesse bietet der Umstand, daß die Anwendung so großer Balsammengen per os absolut keine schädliche Wirkung auf den Magendarmkanal und die Ernährung ausübten; das Gewicht des Hundes änderte sich sehr wenig und war am Schluß der Beobachtung um  $\frac{1}{2}$  kg erhöht.

Die Zufuhr mittlerer Balsamdosen rief nicht einmal eine zeitweilige Veränderung des Harns und scharf ausgesprochene Hyperämie der Nieren hervor.

Alle dargelegten Versuche berechtigen zu dem Schlusse, daß die intravenöse <sup>1)</sup> Anwendung des Balsams die am wenigsten

---

<sup>1)</sup> Ich mache auf diese Tatsache besonders aufmerksam, weil sie den gebräuchlichen Anschauungen über die Dosierung der Heilmittel widerspricht. Zweifellos ist auch die intravenöse Anwendung vieler anderer Mittel, z. B. des Digitalis, weniger schädlich als die per os . . .

schädliche, die per os die schädlichste ist; die perkutane hält die Mitte zwischen beiden.

Überhaupt scheint der Perubalsam eine sehr schwache Wirkung auf gesunde Nieren der Hunde auszuüben, denn es gelang mir nicht, trotz kolossaler Balsamdosen in verschiedener Einführungsart eine Nierenentzündung hervorzurufen. Natürlich spreche ich nur von einer solchen Nierenentzündung, welche eine durch die jetzt gebräuchlichen Untersuchungsmethoden nachweisbare pathologische Veränderung des Harns und des Nierengewebes nach sich zieht.

Selbstverständlich kann mit diesen Versuchen an Hunden die Frage über den Einfluß des Perubalsams auf die Nieren des Menschen nicht gelöst werden. Diese Lösung muß und kann leicht — am ehesten von Dermatologen — gefunden werden, wenn häufiger Harnuntersuchungen vor und nach der Balsamverordnung vorgenommen werden. Immerhin werfen meine Versuche ein gewisses Licht auf die wenig zahlreichen in der Literatur beschriebenen Fälle von Vergiftung durch Perubalsam (Litten, Lohaus, Gassmann, Deutsch, Richarz). In keinem dieser Fälle scheint der Harn des Patienten vor der Balsamverordnung untersucht und ebenso wenig die Qualität des Balsams geprüft worden zu sein. Leicht möglich, daß die Nierenentzündung bei den Kranken schon vor dem Gebrauch des Balsams bestand, auch möglich, daß Idiosynkrasie vorlag, am wahrscheinlichsten ist, daß der Balsam mit irgendwelchen für die Nieren schädlichen Stoffen verfälscht war.

Infolge seines verhältnismäßig hohen Preises wird der Perubalsam zuweilen verfälscht; so hat Binz<sup>1)</sup> gefunden, daß er mit billigeren Balsamen, wie Kopaiva-, Gurjunbalsam, Terpentin, ja sogar mit Harzen und Ölen untermischt wird. Wie dem auch sein möge, jedenfalls ist der in vielen Lehrbüchern der Pharmakologie erwähnte schädliche Einfluß des Perubalsams auf gesunde Nieren des Menschen nicht bewiesen und entbehrt bisher der experimentellen Begründung, weshalb diese Frage auch als offen zu betrachten ist. Nur zahlreiche Beobachtungen an Menschen werden sie endgültig lösen können.

Diese Arbeit ist im Laboratorium des Herrn Professor W. Lindemann entstanden, dem ich an dieser Stelle meinen tiefen Dank ausspreche.

---

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. klin. Medizin. 1889.