

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Breslau.
(Direktor: Geheimrat Küttner.)

Ueber den Einfluß der Kalziumsalze auf die Bildung von Transsudaten und Exsudaten.

Von Dr. Richard Levy, Assistenzarzt.

Die Behandlung der Urticaria mit Kalksalzen, wie sie von Wright angeregt worden war, gab Veranlassung, ihrer therapeutischen Verwendung ein breiteres Gebiet zu eröffnen. Allerdings fehlte noch der experimentelle Nachweis dafür, daß tatsächlich der Rückgang von krankhaften Trans- oder Exsudationen der Wirkung der Kalziumsalze zugeschrieben werden durfte. Im Gegenteil, Loeb, Fleischer und Hoyt zeigten in zuverlässigen Versuchen, daß Transsudate durch CaCl_2 -Einverleibung sogar verstärkt werden. Sie fanden eine beträchtliche Hemmung der Flüssigkeitsausscheidung durch die Nieren.

„ CaCl_2 hat ebenfalls einen hemmenden Einfluß auf die Flüssigkeitsausscheidung in den Darm. Im letzteren Falle ist aber die hemmende Wirkung geringer als bei der Niere. Im Gegensatz hierzu vermehrt CaCl_2 ganz deutlich die Transsudation von Flüssigkeit in die Peritonealhöhle.“

„Zufügen von Kalziumchlorid vermehrt das peritoneale Exsudat in doppelter Weise: 1. indirekt durch Verminderung der Urinsekretion und der Ausscheidung in den Darm; 2. direkt, indem auch nach vorgenommener Nierenausschaltung Zufügen von CaCl_2 zu einer 0,85 %igen NaCl -Lösung (auch bei unveränderter Isotonie der Lösung) die Transsudation an die Bauchhöhle vermehrt wird.“

Loeb, Fleischer und Hoyt stellten ferner fest, daß durch die Verabreichung von CaCl_2 die Häufigkeit und Intensität des Lungenödems bei Kaninchen merklich vermehrt werde. Diesen Mitteilungen liegen Versuche an 161 Kaninchen zugrunde.

Sehr überraschend kamen infolgedessen zwei bis drei Jahre später die Versuchsergebnisse von Chiari und Januschke, die den Eindruck einer eklatanten Wirkung des Chlorkalziums gegen das Auftreten von experimentell erzeugten Trans- und Exsudaten hervorzuheben geeignet scheinen mußten, während die Versuche von Leo schon zu wesentlichen Bedenken Anlaß gaben, wenn auch der Autor selbst seine Resultate in positivem Sinne deutete.

Leo benutzte als Testobjekt nach dem Vorgang von Chiari und Januschke die Senfölkconjunctivitis beim Kaninchen. Das an die Einträufelung von Senföl in den Konjunktivalsack sich anschließende Oedem war in den Versuchen dieser beiden Autoren bei subkutan mit CaCl_2 vorbehandelten Tieren wesentlich geringer als bei den Kontrolltieren, die Conjunctivitis heilte bei den Versuchstieren sehr rasch ab. Leo verabreichte CaCl_2 -Lösung per os, „und zwar reichte in einigen Fällen schon die einmalige Eingießung von 100 ccm einer 2 %igen CaCl_2 -Lösung in den Magen aus, um die Conjunctivitis in etwa sechs Tagen zum Rückgang zu bringen.“ — Nach meinen Erfahrungen pflegt in dieser Zeit die Senfölkconjunctivitis sich schon spontan sehr stark zurückzubilden.

In zwei Fällen von Leo blieb die erwartete Wirkung „aus unbekannter Ursache“ überhaupt aus, sodaß man annehmen muß, daß der Einfluß der durch den Magen zugeführten Kalziumlösungen auf die Senfölkconjunctivitis bisher noch nicht erwiesen scheint. Bei rektaler Applikation vermißt auch Leo eine merkbare Einwirkung auf die Conjunctivitis. Er versuchte deshalb, durch direkte Einträufelung der

CaCl_2 -Lösung in den Bindehautsack die entzündliche Exsudation nach Senföl zu beeinflussen. Nach seiner Ansicht war der Erfolg überraschend günstig.

Zu dieser Auffassung konnte ich dagegen auf Grund meiner eigenen Versuche nicht gelangen. Es ist selbstverständlich notwendig, daß die durch die CaCl_2 -Einträufelung bedingte Irrigation des Bindehautsackes auch bei dem Kontrolltier mit einer indifferenten Flüssigkeit (ich nahm abgekochtes Wasser) vorgenommen werden muß. Das hat Leo offenbar nicht getan, aber wir wissen, daß die mechanische Reinigung, die mit derartigen Augenbädern verknüpft ist, auch in der Therapie der menschlichen Conjunctivitis ein sehr wertvolles Heilmittel darstellt.

Versuch. 20. Oktober. 11 Uhr vormittags. Dem Versuchs- und dem Kontrolltier werden je $1\frac{1}{2}$ Tropfen Senföl in den rechten Konjunktivalsack gebracht.

2 Uhr nachmittags. Conjunctiva, hauptsächlich des Oberlides, stark geschwollen, bei der Kontrolle aber stärker.

Versuchstier: 5 Minuten Bespülen mit 2,5 %iger CaCl_2 -Lösung.

Kontrolltier: 5 Minuten Bespülen mit abgekochtem Wasser.

21. Oktober. Versuchstier: Cornea leicht getrübt. Conjunctiva stark geschwollen, schleimiges Sekret.

Kontrolltier: Cornea leicht getrübt. Schwellung geringer als bei Versuchstier. Schleimiges Sekret.

Versuchstier: $\frac{1}{2}$ 10 Uhr vormittags. Spülen mit 2,5 %iger CaCl_2 -Lösung 5 Minuten. $\frac{3}{4}$ 7 Uhr nachmittags desgleichen.

Kontrolltier: $\frac{1}{2}$ 10 Uhr vormittags. Spülen mit abgekochtem Wasser, 5 Minuten. $\frac{3}{4}$ 7 Uhr nachmittags desgleichen.

22. Oktober. Versuchstier: Auge verklebt. Sekretverhaltung. Cornea trübe. Kein Oedem mehr.

Kontrolltier: Auge verklebt. Sekretverhaltung und Corneatrübung nicht so stark wie beim Versuchstier. Kein Oedem mehr.

Versuchstier: 10 Uhr vormittags. Spülen mit 2,5 %iger CaCl_2 -Lösung, 5 Minuten. 6 Uhr nachmittags desgleichen.

Kontrolltier: 10 Uhr vormittags. Spülen mit abgekochtem Wasser 5 Minuten. 6 Uhr nachmittags desgleichen.

23. Oktober. Versuchstier: Auge verklebt. Kein Oedem. Cornea trübe.

Kontrolltier: Auge nicht verklebt. Kein Oedem. Cornea trübe. Behandlung beider Tiere wie an den Vortagen vormittags 10,40 Uhr, nachmittags 7 Uhr.

24. Oktober. Versuchstier: Auge verklebt. Cornea trübe.

Kontrolltier: Auge nicht verklebt. Etwas schleimiges Sekret. Cornea trübe.

Versuch. 28. Oktober. 8,30 Uhr vormittags. Dem Versuchs- und dem Kontrolltier wird je 1 Tropfen Senföl in den rechten Konjunktivalsack gebracht. 12,45 Uhr mittags. Beide Tiere starkes Oedem.

Versuchstier: 5 Minuten Einträufeln 2,5 %iger CaCl_2 -Lösung.

Kontrolltier: 5 Minuten Einträufeln von abgekochtem Wasser.

6,30 Uhr nachmittags. Das Oedem ist bei beiden Tieren schon sehr stark zurückgegangen, Kontrolltier fast normal, nur schleimiges Sekret.

29. Oktober. Versuchstier: Lidränder verklebt, kein Oedem, schleimiges Sekret im Konjunktivalsack.

Kontrolltier: Die Lidränder sind etwas mit schleimigem Sekret bedeckt, aber nicht verklebt, sonst normales Aussehen des Auges.

Diese beiden Versuche zeigen nicht nur keinen Vorteil der lokalen CaCl_2 -Applikation bei der Senfölkconjunctivitis des Kaninchens, sondern man gewinnt eher den Eindruck, als habe sich bei den Kontrolltieren, vielleicht infolge der Wasserinstillationen, eine raschere Rückbildung der Erscheinungen geltend gemacht. Ob die Differenz in den Resultaten der Versuche von Leo und meinen eigenen lediglich auf die Behandlung der Kontrolle zurückzuführen ist, will ich nicht entscheiden. Jedenfalls kann ich mich der Ansicht von Leo nicht anschließen, daß die lokale Applikation von Chlorkalzium bei Schwellungszuständen an der Haut oder an Schleimhäuten Aussicht auf Erfolg verspricht.

Dagegen ist ein Einfluß der Kalziumbehandlung bei subkutaner Anwendung auch durch meine Versuche offenbar bestätigt und hiermit auch die Ergebnisse der Versuche von Chiari und Januschke und von Finsterwalder¹⁾, soweit sie sich auf die prophylaktische Behandlung der Senfölkconjunctivitis beziehen.

Versuch. 20. Oktober. Versuchstier: Kaninchen, 1650 g.

1,45 Uhr nachmittags. 4 ccm 5 %ige CaCl_2 -Lösung subkutan.

5 Uhr nachmittags. 4 ccm 5 %ige CaCl_2 -Lösung subkutan.

¹⁾ Pflüg. Arch. 153 S. 546.

6,30 Uhr nachmittags. Dem Versuchs- und dem Kontrolltier wird je 1 Tropfen Senföl in den rechten Bindehautsack gebracht. Hierauf dem Versuchstier 2 ccm 5 %ige CaCl_2 -Lösung subkutan injiziert.

9 Uhr nachmittags. 4 ccm 5 %ige CaCl_2 -Lösung subkutan.

21. Oktober. Versuchstier: Geringes Oedem.

Kontrolltier: Cornea leicht getrübt. Oedem der Conjunctiva, schleimiges Sekret.

Dem Versuchstier 9 Uhr vormittags 4 ccm 5 %ige CaCl_2 -Lösung subkutan.

$\frac{3}{4}$ 7 Uhr nachmittags. 2 ccm 5 %ige CaCl_2 -Lösung subkutan.

22. Oktober. Versuchstier: Cornea Spur trübe, Auge sonst normal aussehend.

Kontrolltier: Auge verklebt, Retention von Sekret, Cornea trübe. Oedem gering.

23. Oktober. Versuchstier: Normaler Befund.

Kontrolltier: Auge verklebt. Cornea trübe.

Bei einem anderen Versuch dieser Anordnung starb das Kalktier am zweiten Tage, und die Sektion ergab eine linksseitige Pneumonie und einen sehr starken, doppelseitigen Pleuraerguß.

Hieraus darf wohl geschlossen werden, daß ein therapeutischer Effekt auf die zum Beginn der Behandlung bereits in Entwicklung begriffene Exsudation in die Pleurahöhle durch die Chlorkalziuminjektion nicht erzielt worden ist. (Siehe auch unten die speziellen Versuche.)

Die Hemmung der Transsudat- und Exsudatbildung in der Pleurahöhle bei Behandlung mit Chlorkalzium hat in den Versuchen von Chiari und Januschke, die ja bei uns in Deutschland Anlaß zu besonderer Aufmerksamkeit auf die Wirkung der Kalksalze gegeben haben, einen bevorzugten Raum eingenommen. Nach ihren Mitteilungen war es diesen Autoren gelungen, das Auftreten von Pleuraergüssen nach Vergiftung mit Jodnatrium, Thiosinamin und Diphtherietoxin bei Hunden und Meerschweinchen durch Anreicherung des Organismus mit Kalksalzen zu verhindern oder sehr abzuschwächen. Ich habe in einer früheren Arbeit¹⁾ aus dem Laboratorium von Herrn Professor Morgenroth in Berlin daraufhin den Einfluß des Chlorkalziums auf die Bildung des Hydrothorax bei diphtherievergifteten Meerschweinchen zu klären versucht. Damals mußte schon darauf hingewiesen werden, daß wir im Diphtherietoxin kein zuverlässiges Mittel zur Erzeugung von Pleuraergüssen bei Meerschweinchen besitzen, wie es aber offenbar von Chiari und Januschke vorausgesetzt war. An einer sehr großen Zahl innerhalb vier Tagen akut verstorbenen Diphtherie-Meerschweinchen ließ sich nur in Zweidrittel der Fälle ein Hydrothorax konstatieren. Bei einem Versuch starben von 23 mit Diphtherietoxin vergifteten Tieren innerhalb der ersten vier Tage 7 mit, 1 Tier ohne Hydrothorax. Bei einem anderen Versuch von 28 Tieren starben 23, von diesen 17 ohne Hydrothorax, obwohl stets das gleiche Diphtheriegift Verwendung gefunden hatte. Es ist klar, daß wir seinerzeit auf Grund unserer weitreichenden Erfahrungen über die Vergiftungserscheinungen durch Diphtherietoxin, wie wir sie eben angedeutet haben, den Versuchsergebnissen von Chiari und Januschke recht skeptisch gegenübergetreten sind. Denn wenn man sich eines derartig unsicheren Testobjektes bedient, müssen alle ev. gezogenen Schlüsse, wenn sie nicht an einer erdrückend großen Zahl von Versuchen eindeutig festgelegt sind, zu großer Vorsicht in der Beurteilung mahnen.

Tatsächlich konnte von mir der dem Kalziumchlorid vindizierte Einfluß auf die Hydrothoraxbildung bei diphtherievergifteten Meerschweinchen nicht bestätigt werden. Von den 11 akut gestorbenen und mit Calcium behandelten Tieren wiesen nur 3 keinen Hydrothorax auf; von 9 Kontrolltieren fehlte er bei 2. Wir vermissen somit in einem Viertel bis zu einem Drittel der Fälle den Pleuraerguß, was absolut im Einklang steht mit den oben erwähnten Erfahrungen der Hydrothoraxbildung bei Diphtherievergiftungen der Meerschweinchen überhaupt, wo ebenfalls im Durchschnitt der Pleuraerguß bei einem Drittel der akut gestorbenen Tiere zu fehlen pflegt.

Nach diesen Ergebnissen hielt ich es seinerzeit für überflüssig, die weiteren Versuche mit Jodnatrium und Thiosinamin einer Prüfung zu unterziehen. Nachdem ich aber neuerdings durch die Versuche bei der Senföleconjunctivitis immerhin den Eindruck gewonnen hatte, daß eine exsudathemmende Wirkung

bei prophylaktischer Kalziumbehandlung beobachtet werden kann, versuchte ich, die Resultate von Chiari und Januschke bei der Behandlung mit Jodnatrium vergifteter Hunde zu reproduzieren.

Versuch. Einem 6,7 kg schweren Hund werden 54,0 ccm 10 % iger Jodnatriumlösung (= 0,8 g pro kg Körpergewicht) in Morphiumäthernarkose intravenös verabreicht. Nach 15 Minuten Injektion von 10 ccm 10 % iger CaCl_2 -Lösung. Am nächsten Vormittag Injektion von 5 ccm 10 % iger CaCl_2 -Lösung subkutan. Der Hund stirbt am Nachmittag. Sehr starker, doppelseitiger Hydrothorax, starke ödematöse Durchtränkung des lockeren Gewebes vor der Wirbelsäule, viel mehr als bei der Kontrolle, starkes Lungenödem.

Dem Kontrolltier von 9 kg Gewicht waren 72 ccm 10 % iger Jodnatriumlösung intravenös in Morphiumäthernarkose injiziert worden. Es starb 12 Stunden vor dem Versuchstier. Bei der Sektion mäßiger Hydrothorax, Lungenödem, geringes Oedem der prävertebralen Gewebe.

Dieser Versuch zeigt von einer transsudathemmenden Wirkung des Chlorkalzium nichts, im Gegenteil ist die Flüssigkeitsausschwitzung in die Gewebe und vor allem in die Pleurahöhle bei dem Kalktier wesentlich stärker gewesen als bei der unbehandelten Kontrolle.

Der Pleuraerguß bei der Jodnatriumvergiftung der Hunde und bei der Diphtherievergiftung der Meerschweinchen ist wohl kein entzündliches Produkt, sondern als Transsudat aufzufassen. Er war in meinen Versuchen durch Kalksalze nicht irgend merklich zu beeinflussen. Ich stellte mir deshalb die Frage, ob nicht entsprechend den Ergebnissen bei der Senföleconjunctivitis entzündliche Ausschwitzungen der Pleurahöhle günstigere Objekte für die Kalkbehandlung sein möchten. Zu diesem Zweck verwandte ich die intrapleurale Terpentininjektion bei Kaninchen, die zum Teil prophylaktisch, zum Teil erst therapeutisch durch Chlorkalziuminjektion in das subkutane Gewebe behandelt wurden.

Versuch. Versuchstier 2150 kg 5. Februar 1914, 12 Uhr mittags, 6 Uhr und 10 Uhr nachmittags je 5 ccm 5 % iger CaCl_2 -Lösung subkutan injiziert.

6. Februar, 8 $\frac{1}{2}$ Uhr vormittags, 5 ccm 5 % iger CaCl_2 -Lösung subkutan, 9,45 Uhr vormittags Versuchs- und Kontrolltier je 1 ccm Terpentin in die rechte Pleurahöhle injiziert. 1,15 Uhr nachmittags Versuchstier 5 ccm 5 % ige CaCl_2 -Lösung subkutan injiziert.

5 Uhr nachmittags beide Tiere getötet. Versuchstier 5 ccm Pleuraerguß, Kontrolltier 22 ccm.

Versuch. Versuchstier 2300 g. Kontrolltier 2800 g.

25. Februar: Versuchstier 10 Uhr vormittags, 4 Uhr und 10 Uhr nachmittags je 5 ccm 5 % ige CaCl_2 -Lösung subkutan.

26. Februar: Beide Tiere erhalten je 1 ccm Terpentin intrapleural. Versuchstier 8 Uhr und 12 Uhr vormittags je 5 ccm 5 % ige CaCl_2 -Lösung subkutan.

27. Februar: 8 Uhr und 12 Uhr vormittags Versuchstier je 5 ccm 5 % ige CaCl_2 -Lösung subkutan. Nachmittags 4 Uhr beide Tiere getötet. Versuchstier 15 $\frac{1}{2}$ ccm Pleuraerguß, Kontrolltier 15 ccm. (Auf das Gewicht des Kontrolltieres berechnet, wäre bei gleich starkem Erguß bei diesem über 18 ccm zu erwarten gewesen, wenn der Erguß des Versuchstieres mit 15 ccm zugrunde gelegt würde, also ist der Erguß beim Kontrolltier verhältnismäßig geringer als bei dem Kalktier.)

Therapeutischer Versuch. $\frac{1}{2}$ 12 Uhr vormittags: Zwei gleich schweren Kaninchen werden je 1 ccm Terpentin in die rechte Pleurahöhle injiziert. Das eine Tier erhält um 12 Uhr mittags, um 4 Uhr und 10 Uhr nachmittags je 6 ccm 5 % ige CaCl_2 -Lösung subkutan.

19. Februar: 10 Uhr und 2 Uhr werden dem Versuchstier wiederum je 5 ccm CaCl_2 -Lösung subkutan injiziert. Beide Tiere nachmittags getötet. Das Versuchstier hat ein starkes subkutanes Oedem an der Stelle der Injektion des Chlorkalziums, wie wir es ähnlich schon seinerzeit bei den diphtherievergifteten Meerschweinchen, die mit Chlorkalzium behandelt waren, gesehen haben.

Der Pleuraerguß beim Versuchstier beträgt 31 ccm, beim Kontrolltier 28 ccm.

Therapeutischer Versuch. Versuchsanordnung genau wie in dem vorhergehenden. Versuchstier 35 ccm, Kontrolltier 31 ccm Pleuraerguß.

Aus den hier mitgeteilten Versuchsergebnissen erhellt eine nicht zu verkennende, allerdings nur vorübergehende prophylaktische Hemmungswirkung des Chlorkalziums bei durch Terpentin erzeugten Pleuraexsudaten des Kaninchens, nach subkutaner Injektion des Salzes. Diese Wirkung des Chlorkalziums tritt aber am zweiten Tage schon nicht mehr hervor, ja man kann sich sogar des Eindruckes nicht erwehren, als setze nach dieser Hemmung der Ausschwitzung

¹⁾ B. kl. W. 1911 Nr. 29.

nachher eine um so stärkere Exsudation ein. Der hemmende Einfluß auf die Exsudatbildung hat aber nur statt, wenn die betreffenden Tiere prophylaktisch schon einen Tag zuvor mit Chlorkalzium behandelt wurden. Im therapeutischen Versuch blieb jede beschränkende Wirkung auf den Erguß aus, und die Ansicht, daß eine erhöhte Flüssigkeitsausscheidung in die Pleurahöhle erfolgt, muß sich einem bei Betrachtung der Resultate der beiden letzten Versuche ohne weiteres aufdrängen. Diese Erscheinung steht absolut in Einklang mit den Erfahrungen von Loeb, Fleischer und Hoyt, die wir oben zitiert haben, nämlich daß Chorkalzium ganz deutlich die Transsudation von Flüssigkeit in die Peritonealhöhle steigert.

Wenn somit eine prophylaktische Wirkung des Chlorkalziums nach subkutaner Injektion bei der Senfölcconjunctivitis des Kaninchens festgestellt ist, wenn weiterhin der entzündliche Pleuraerguß von Kaninchen nach Terpentininjektion vorübergehend durch Chlorkalzium günstig beeinflußt wird, so kommen wir trotzdem wieder zu denselben Schlüssen, wie wir sie seinerzeit auf Grund der Diphtherieversuche gezogen haben; denn unsere jetzigen Versuche geben keineswegs die Berechtigung, das Chlorkalzium als exsudathemmendes Mittel in die Therapie menschlicher Erkrankungen einzuführen. Die dahingehenden Bestrebungen der verschiedensten Seiten entbehren, wie unsere Versuche zeigen, jeder Berechtigung, da der experimentelle Nachweis für eine therapeutische Wirksamkeit des Chlorkalziums nicht nur nicht erbracht ist, sondern alles darauf hinweist, daß Transsudate und Exsudate in die Brust- oder Bauchhöhle nach Verabreichung von Chlorkalzium sogar vermehrt werden.

Die Verwertung klinischer Erfahrungen für die Entscheidung der Wirksamkeit der Kalksalze als exsudathemmende Agentien muß äußerst vorsichtig sein. Hier sind Schlüsse nur erlaubt auf Grund eines einwandfrei protokollierten, nach hunderten von Fällen zählenden Vergleichsmaterials. Nach Eindrücken und dem Gefühl lassen sich derartige für den Patienten so bedeutsame Fragen nicht klären. Das Erste, was wir heute von einem neu einzuführenden Arzneimittel, bzw. von einer Erweiterung des Anwendungsgebietes eines bereits vorhandenen verlangen müssen, ist die eindeutige experimentell-pharmakologische Wirksamkeit. Von dem Chorkalzium steht aber fest, daß ihm ein therapeutischer Effekt auf Exsudate und Transsudate in der Brust- und Bauchhöhle nicht zukommt, vielmehr ist im therapeutischen Versuch eine Vermehrung der Flüssigkeitsausscheidung in Brust- und Bauchhöhle nachgewiesen.