

durch die kranken Nieren nicht ausgeglichen werden kann. Es entsteht auf dem Grunde einer chronischen Functions-Schwäche der Nieren ganz acut eine allgemeine Alteration des Zellenlebens, die durch physikalisch-chemische Störungen desselben bedingt wird.

Es wäre aber verfehlt, wollte man nun, wozu vielfach die Neigung in der neuesten medicinischen Literatur zu erkennen ist, alle endogenen Stoffwechsel-Störungen auf solche Verhältnisse abnormer osmotischer Spannung im Blute, bzw. in Gewebs- und Zellsäften zurückführen. So sicher es ist, dass sie einerseits für sich allein Krankheits-Erscheinungen verschiedener Art hervorzurufen vermögen, andererseits an der Entstehung gewisser Krankheits-Zustände einen mehr oder weniger grossen Antheil haben, so zweifellos sind doch auch vielfach endogene chemische Gifte wirksam, wenn es auch bisher bei der auffälligen Vernachlässigung dieses Gebietes der pathologischen Chemie nur wenige davon festzustellen gelungen ist.

Dies besonders zu betonen, schien mir wichtig, um Missverständnissen zu begegnen, die meine letzten Publicationen in der Frage der Auto-Intoxicationen mehrfach hervorgerufen zu haben scheinen.

VI.

Zur experimentellen Erzeugung von Oedemen und Hydropsien.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Berlin.)

Von dem

Privatdocenten Dr. Albu.

Seit Bright die innigen Beziehungen, welche zwischen Wassersucht und Nierenkrankheiten bestehen, dargelegt hat, ist über die Art und Weise des Zustandekommens dieses auffälligen Symptoms sehr viel discutirt worden. Bright selbst vertrat

die Ansicht, dass das Oedem der Nierenkranken nur eine Folge der Hydraemie sei, die ihrerseits wiederum durch den starken Eiweissverlust mit dem Harn bedingt sei. Dem gegenüber betonte Bartels die Wasser-Retention im Körper als Ursache der allgemeinen Plethora, die zum Austritt des Blutserums aus den Gefässen führe.

Diesen Theorien erstand ein scharfer Kritiker in Cohnheim¹⁾, der sie beide für falsch oder wenigstens nicht für ausreichend zur Erklärung der Pathogenese der Nierenödeme erklärte und eine neue Theorie aufstellte, wonach sie, wie beim Scharlach, in Folge einer Entzündung der Haut zu Stande kommen, welche die Capillaren der Haut besonders leicht durchgängig macht. Cohnheim stützte sich bei Vertretung dieser Ansicht auf Experimente, die er gemeinsam mit Lichtheim²⁾ 1873 angestellt hatte, wobei die Autoren zu dem Ergebniss kamen, dass auch bei ganz übermässiger Anfüllung der Blutbahn des Versuchstieres niemals Wasser in die Gewebsmaschen der Haut austritt, ein Hautödem also nicht entsteht.

Diese Cohnheim'schen Versuche haben zur Zeit viel Aufsehen erregt und schienen die Lehre von der hydrämischen Plethora als Ursache der Oedeme definitiv beseitigt zu haben. Im Gegensatz zu der Mehrzahl der zustimmenden Autoren regte sich indess hier und da bald auch Widerspruch, der am schärfsten durch die Versuche von Gärtner³⁾ 1882 zum Ausdruck kam, die in sehr einfacher Weise darthaten, dass entgegen den Angaben von Cohnheim und Lichtheim nach Infusion grosser Mengen physiologischer Kochsalzlösung in die Blutbahn von Hunden und Kaninchen allgemeine Hautödeme zu Stande kommen können. Gärtner betonte die Wichtigkeit eines von Cohnheim und Lichtheim nicht genügend beobachteten Momentes in der Versuchs-Anordnung, welchem hauptsächlich der positive Ausfall des Versuchs zu danken ist: nemlich die Langsamkeit der Infusion.

Auch in der Folge haben noch mehrere Autoren gegen die Ansicht von Cohnheim Stellung genommen, während andere

¹⁾ Cohnheim, Allgemeine Pathologie, Bd. 2, S. 438 f.

²⁾ Cohnheim u. Lichtheim, Dieses Archiv, Bd. 69, 1873.

³⁾ Gärtner, Wien. med. Presse, 1883, No. 21 u. 22.

hingegen sich für dieselbe aussprachen. Eine genaue Uebersicht der ganzen Literatur bis in die neueste Zeit (1899) findet sich bei Magnus¹⁾, auf dessen ausführliche Darlegung ich deshalb hier der Kürze wegen verweise. Magnus selbst hat nehmlich die Frage von Neuem aufgenommen, weil er sie bei den vielen Widersprüchen der Autoren unter einander mit Recht noch nicht für entschieden hielt. Magnus ist nun zu folgenden Resultaten durch seine Thier-Versuche gelangt:

1. dass hydrämische Plethora durch Infusion von physiologischer Kochsalzlösung kein allgemeines Hautödem bedingt;
2. dass aber bei der Durchspülung todtter Thiere,
3. nach Vergiftung mit Arsen, Chloroform, Chloralhydrat, Aether, — beim Hund auch mit Phosphor —,
4. gewisse Zeit nach Exstirpation der Nieren oder nach Ureteren-Unterbindung sich durch Infusion von physiologischer Kochsalzlösung ausgebreitetes Anasarka hervorrufen lässt.

Aus diesen Versuchen zieht Magnus folgende Schlussfolgerungen:

1. In physiologischer Hinsicht, dass die Capillarwände im Leben dem Durchtritt von Flüssigkeit einen Widerstand entgegen setzen, der mit dem Tode erlischt.
2. In pathologischer Hinsicht, dass eine Schädigung der Capillarwände und Verminderung ihres Widerstandes das Auftreten von Oedem begünstigt.
3. In pharmakologischer Hinsicht, dass es Gifte giebt, welche die Capillarwände so zu schädigen vermögen, dass sie abnorm durchlässig werden.

So scharf nun auch diese Sätze präcisirt sind, dass man glauben könnte, die viel umstrittene Frage endlich erledigt zu sehen, bin ich doch auf Grund meiner eigenen Untersuchungen nicht in der Lage, vor Allem den ersten und wichtigsten Satz von Magnus bestätigen zu können. Ich hoffe, die Ursachen der verschiedenen Auffassungen, — denn es scheint sich mir mehr um solche, als um wirkliche Differenzen in den Ergebnissen der Thier-Versuche zu handeln —, durch die Mittheilung meiner Beobachtungen klären zu können.

¹⁾ Magnus, Arch. f. experim. Pathologie, Bd. 42,

Während Magnus sich nach den Ergebnissen seiner Untersuchungen Gärtner gegenüber auf die Seite von Cohnheim stellt, bin ich durch meine eigenen Experimente vielmehr zu dem Schluss gelangt, dass beide Theile Recht haben, so dass die Ursache der Meinungsverschiedenheiten lediglich in der Art der Versuchs-Anordnung, der Genauigkeit der Beobachtung der Thiere und der Deutung der Befunde zu suchen ist.

Den Ausgangspunkt meiner Untersuchungen bildeten meine in vorstehender Arbeit (V) veröffentlichten Experimente zur Lehre vom Harngift. Denn die Beobachtung von Kaninchen 23 veranlasste mich, die Frage der Entstehung der zur Beobachtung gekommenen Oedeme und Hydropsien, namentlich in Beziehung zu der Function der Nieren, weiter zu verfolgen.

Ich gebe deshalb zunächst hier noch einmal diesen zufälligen, aber für mich gerade darum beweiskräftigen Befund des Versuchs an Kaninchen 23 in grösserer Ausführlichkeit wieder.

Dem 1380 gr schweren Thiere werden nach schneller Exstirpation beider Nieren vom Rücken her 200 ccm physiologischer (0,9 pCt.iger) Kochsalzlösung mit einer Geschwindigkeit von Anfangs 2, später 3 ccm in der Minute in die Vena jugularis externa injicirt. Am nächsten Tage wird diese Infusion wiederholt, und zwar in derselben Menge, Anfangs mit einer Geschwindigkeit von 3, später 4 ccm in der Minute. Dem Thiere sind also im Ganzen 400 ccm Flüssigkeit, d. h. etwas weniger als ein Drittel seines Körpergewichts in die Blutbahn gebracht worden, wovon nur ein sehr geringer Theil durch dünnbreiige Darm-Entleerungen wieder aus dem Körper geschafft wurde. Der weitaus grössere Theil der infundirten Flüssigkeit wurde zurückgehalten. Nach der zweiten Infusion wird ein inzwischen entstandenes, hochgradiges, diffuses Hautödem beobachtet, das sich auch an solchen Stellen stark ausgebildet findet, die an dem rücklings aufgebundenen Thiere nicht abgeschnürt waren. Es fällt insbesondere der doppelseitige Exophthalmos und die Auftreibung des Leibes auf, in welchem durch Nachweis der Fluctuation bei der Palpation ein freier Flüssigkeits-Erguss sicher gestellt wird. Die ödematöse Natur der Hautschwellungen lässt sich mit Leichtigkeit dadurch feststellen, dass überall der Finger-

eindruck in Dellenform bestehen bleibt. Man hat das Gefühl teigiger Consistenz der Haut.

Die Section bestätigte die Anwesenheit von über den ganzen Körper verbreiteten Hautödemen, die sich namentlich in den Beugen der vorderen und hinteren Pfoten, sowie in der Umgebung der Wunde und am Unterkiefer als sülzige Infiltrate des Unterhaut-Bindegewebes darstellen. Beim Anschneiden dieser Hauttheile fliesst helle, wasserklare Flüssigkeit aus den Gewebemaschen reichlich aus. In der Bauchhöhle findet sich eine wässerige, klare Flüssigkeit in grösserer Menge, in der Brusthöhle in geringerem Grade.

Um die gemachte Beobachtung sicher zu stellen, wurde zunächst eine Reihe gleicher Versuche daran angeschlossen.

Kaninchen 24, 1150 gr schwer, wurden am 13. October 1900 beide Nieren exstirpiert und sofort die Infusion einer 0,9procentigen Kochsalzlösung angeschlossen. 220 ccm derselben (d. h. der fünfte Theil des Körpergewichts) fliessen in 70 Minuten ein, d. h. in einer Minute also 3 ccm. Bei 100 ccm entleert sich dickflüssiger Darm-Inhalt, Anfangs spärlich, später reichlicher andauernd. Der Leib wird zusehends immer stärker trommelförmig aufgetrieben. Bei genauer Beobachtung des Thieres sieht man schon nach etwa 20 Minuten ein geringes Oedem in der Umgebung der Hautwunde am Halse auftreten, das sich in den nächsten Stunden sehr verstärkt und auf die Unterkiefer, die Pfoten, die Bauch- und Rückenhaut ausgedehnt hat. Tod nach 24 Stunden. Die Section ergiebt allenthalben sülzige Schwellungen des unteren Hautgewebes und der Fascien. Die beim Einschnneiden des Gewebes ausfliessende wasserklare Flüssigkeit enthält Eiweiss in geringer Menge.

Da mir zur Zeit dieser Versuche die Magnus'sche Arbeit noch unbekannt war, durch welche zuerst das Auftreten von diffusem Hautödem nach Nieren-Ausschaltung bekannt wurde, so habe ich damals meine eigenen Beobachtungen erst noch durch Vornahme gleicher Versuche bestätigen zu müssen geglaubt.

Es sind dies nun noch die Versuche an Kaninchen 25 (1070 gr schwer) und Kaninchen 26 (1400 gr schwer), welche, in gleicher Weise angestellt, zu denselben Resultaten führten. Bei ersterem wurden bei einer Einlaufs-Geschwindigkeit von 4 ccm in der Minute 250 ccm infundiert, bei letzterem bei einer Einlaufs-Geschwindigkeit von 4,6 ccm in 65 Minuten 300 ccm. Bei beiden Thieren bildete sich schon während des Versuchs bei theils fehlender, theils spärlicher Darm-Entleerung ein fast über den ganzen Körper verbreitetes sülziges Oedem aus, das an einzelnen Stellen verschieden stark war, beim zweiten Thiere aber namentlich so colossal entwickelt war,

dass unterhalb des Kiefers förmliche Säcke zu fühlen waren. Bei beiden Thieren fanden sich auch flüssige Ergüsse in den serösen Höhlen, am stärksten aber stets in der Bauchhöhle.

Um zu prüfen, ob für das Zustandekommen des Hautödems der Nieren-Ausschaltung durch Exstirpation eventuell Nieren-Erkrankungen (Nephritis) gleichwerthig sind, die ja den Verhältnissen des kranken menschlichen Körpers mehr entsprechen würden, wurden die Infusions-Versuche wiederholt nach künstlich erzeugter Nephritis bei Kaninchen. Die Verwendung von Cantharidin hat sich mir für diese Zwecke nicht bewährt, weil die Thiere entweder an der Vergiftung zu schnell zu Grunde gingen, oder bei langsameren und kleineren Dosen so geringe Veränderungen der Nieren zeigten, dass eine Beeinträchtigung ihrer Function nicht wahrscheinlich war. Vor Allem trat keine Veränderung in der entleerten Harnmenge ein. Ich will aber zugestehen, dass meine Versuche mit Cantharidin vielleicht deshalb nicht zum Ziele führten, weil ich für dieselben absichtlich sehr grosse und schwere Thiere verwendet habe, denen dann eine im Verhältniss zu ihrem Körpergewicht viel zu geringe Menge Flüssigkeit infundirt wurde.

Viel brauchbarer hat sich mir für diese Zwecke das weit weniger giftige Kalium chromatum gezeigt, dessen Verwendung auch die Benutzung kleinerer und leichterer Thiere gestattete. Es wurden 0,1 gr in 20 ccm Wasser gelöst.

Davon bekam Kaninchen 27 (2250 gr) am 23. October 1 ccm subcutan, d. h. 5 mgr., am 24. October, nachdem geringe Mengen Albumen im Harn constatirt waren, von Neuem 10 mgr. Am 25. October fällt es auf, dass die spontane Harn-Entleerung sehr spärlich ist. Auch aus der Blase lässt sich nur wenig dicker Harn ausdrücken, der reichlich Eiweiss und im Sediment zahlreiche hyaline und granulierte Cylinder, auch Nierenepithelien enthält. Um die Nephritis noch zu steigern, erhält das Thier nochmals 10 mgr am 26. October. Wiederum wird nur sehr wenig dunkelgelber, fast Syrup-dicker Harn mit reichlichem Eiweissgehalt aufgefangen. Am 27. October werden nun 1000 ccm 0,9procentiger Kochsalzlösung in 2½ Stunden infundirt (d. h. nicht ganz 7 ccm in der Minute). Die Diurese ist sehr gering, es lassen sich im Ganzen nur etwa 50 ccm eines sehr concentrirten Eiweiss-haltigen Harns gewinnen, der zahlreiche Epithelien und Cylinder enthält. Schon während des Versuchs fällt die allmählich immer stärkere Auftreibung des Leibes auf, namentlich nach den Seitentheilen zu. Am Halse und in den Schenkelbeugen werden Oedeme bemerkbar. Am Schluss der Infusion Tod unter leichten Krämpfen.

Bei der Section entleerten sich aus dem Abdomen etwa 50 ccm weisslich-trüber Flüssigkeit, die sehr viel Albumen enthält und schnell zu einer vollständigen Gallerte erstarrt. Sülzige Oedeme im Unterhaut-Gewebe, in den Fascien und Muskeln des ganzen Körpers, besonders aber am Halse, Unterkiefer, um die Speicheldrüsen herum und in den Schenkelbeugen.

Kaninchen 29 (1000 gr). Nur eine Niere wird vom Rücken her exstirpirt. Dann werden sogleich 280 ccm (d. h. nicht ganz ein Viertel des Körpergewichts) einer 0,9procentigen Kochsalzlösung in 67 Minuten infundirt, in einer Minute also etwa 4 ccm. Der entleerte Koth ist zuerst längere Zeit fest, geballt, wird später etwas feucht, lässt dann eine Zeit lang wieder ganz nach. Nach Injection von 150 ccm erst beginnt spontane Entleerung eines wasserhellen, klaren Harns. Es werden nur etwa 60—70 ccm davon aufgefangen. In den ersten Stunden nach Beendigung des Versuchs tritt aber hinterher eine sehr reichliche Diurese auf. Das Thier ist andauernd sehr munter, nirgends eine Spur von Oedem zu entdecken. Allmählich erkrankt das Thier und stirbt nach 8 Tagen. Section: Peritonitis fibrinopurulenta, ausgehend von der Rückenwunde.

Da nun beim Functioniren einer Niere die Diurese stark genug erschien, um das Zustandekommen eines Hautödems hinten an zu halten, so erschien es a priori wenig wahrscheinlich, dass es sich bei vollkommen intacten Nieren erzeugen liess. Um so überraschender war mir das Ergebniss der folgenden Versuche, für deren Ausfall ich lediglich die Versuchs-Anordnung verantwortlich mache: nemlich die Menge und die Zeitdauer der Infusion, namentlich in ihren Beziehungen zu einander. Es sind dies die beiden Momente, deren Ausserachtlassung die Differenz der Versuchs-Ergebnisse der früheren Autoren wohl zur Genüge erklärt.

Kaninchen 31, 1035 gr schwer. Um einen gleichmässigen Druck beim Abfluss der Flüssigkeit zu erlangen, wird die Infusion der Kochsalzlösung aus einer graduirten Mariotte'schen Flasche vorgenommen. Es werden in 3 Stunden 750 ccm infundirt (d. h. in einer Minute 4 ccm). Reichliche Diurese während des Versuchs. Trotzdem wird, nachdem etwa 550 ccm eingeflossen sind, Oedem in der Umgebung der Wunde und am Halse beobachtet. Das Abdomen dehnt sich immer mehr aus und wird stark gespannt. Tod nach 750 ccm. Sofortige Section: starkes sülziges Oedem in dem Unterhaut-Fettgewebe und in den Fascien, besonders stark in den Beugen der Hinterpfoten. Die Musculatur ist allenthalben blass, weich, wässerig. Im Abdomen etwa 60 ccm wasserklarer Flüssigkeit mit geringem Eiweissgehalt.

Kaninchen 32, 1670 gr schwer, erhält bei der gleichen Versuchs-Anordnung 1000 ccm 0,9procentiger Kochsalzlösung in 4 Stunden infundirt.

Währenddessen anhaltend ausgiebige Diuresis. Es werden im Ganzen über 400 ccm (!) Harn aufgefangen. Schliesslich wird auch aus dem Darm neben dem Koth reines Wasser ausgespritzt. Der Leib ist stark aufgetrieben. Leichte Oedeme an Vorder- und Hinterpfoten. Am nächsten Morgen todt. Section: In der Bauchhöhle 120 ccm durch Blut-Beimengung leicht geröthete, wässrige, eiweisshaltige Flüssigkeit. Leichtes Oedem am Halse, an den Kiefern und in der Bauchhaut. Grössere Wasserblasen finden sich in den Fascien der Musculatur des Bauches und eine sehr grosse Wasser-Ansammlung namentlich wiederum in den Schenkelbeugen. Die Oedem-Flüssigkeit ist Eiweiss-haltig.

Kaninchen 33, 1240 gr schwer. Nachdem 910 ccm der Kochsalz-lösung in 120 Minuten (d. h. in einer Minute etwa 7,5 ccm) in die Vene eingeflossen sind, erfolgt fast unmerkbar der Tod des Thieres. Nahezu 300 ccm Harn sind theils spontan entleert, theils aus der Blase ausgedrückt worden. Section: Starkes, süßiges Oedem, von der Umgebung der Wunde ausgehend, am ganzen Halse und an den Kiefern entlang, ferner besonders auffallend in den Blättern des Pericards und noch stärker in der Duplicatur des Omentum majus. In der Bauchhöhle etwa 60 ccm Flüssigkeit.

In zwei weiteren Versuchen wurde noch der Versuch gemacht, festzustellen, ob der Austritt des Serum aus den Capillaren etwa durch erhöhten Blutdruck im Gefässsystem zu Stande kommt. Zu diesem Zweck wird der Blutdruck einmal (Kaninchen 34) vor und nach der Infusion gemessen, das andere Mal (Kaninchen 35) während derselben an der Arteria carotis. Die Curven liessen indess keinen Einfluss der Infusion auf den Blutdruck erkennen, und ich verzichte deshalb hier auf ihre Wiedergabe.

Fassen wir die Resultate der oben berichteten Versuche zusammen, so ergeben sich folgende Thatsachen:

Durch intravenöse Infusion physiologischer Kochsalzlösung lässt sich sowohl Hautödem, wie Hydrops der serösen Höhlen erzeugen, und zwar am schnellsten und sichersten nach Ausschaltung der Nieren oder bei Erkrankung derselben, aber auch, wenn auch weniger schnell und sicher, bei intacten Nieren.

Obwohl die Mächtigkeit der Oedeme bei kranken oder fehlenden Nieren mehr in die Augen fällt, so möchte ich es doch für übereilt halten, als Grundsatz anzunehmen, dass die Entstehung der Oedeme unter diesen Bedingungen leichter zu Stande kommt, wie man zu thun geneigt sein könnte, um eine Analogie mit den Verhältnissen des nierenkranken Menschen

ableiten zu können. Ein solcher Rückschluss erscheint aber deshalb unstatthaft, weil, wie sogleich noch näher ausgeführt werden soll, sich in allen diesen Versuchen in der In- und Extensität der Oedeme eine sehr grosse Variabilität zeigt. Auch der Umstand, dass bei nierenlosen Thieren die Oedeme bei einer unverhältnissmässig schnellen Einlaufs-Geschwindigkeit zu Stande kamen, lässt sich nicht einwandsfrei zu Gunsten der Hypothese verwerthen, dass beim Fehlen des Schutzes intacter Nieren die Entstehung von Oedemen erleichtert sei, nemlich, weil dem das Ergebniss des Versuches an Kaninchen 33 widerspricht, in welchem bei erhaltenen Nieren trotz einer Einlaufs-Geschwindigkeit von 7,5 ccm in der Minute eine ausgebreitete Wassersucht entstand. Es kann also nicht zugegeben werden, dass die experimentell erzeugte Erkrankung oder das Fehlen der Nieren bei Kaninchen einen erheblich begünstigenden Einfluss auf das Zustandekommen von hydropischen Ergüssen hat.

Im Allgemeinen kann in Bezug auf die Beschaffenheit dieser experimentell erzeugten Oedeme und Hydropsien bei Kaninchen ohne und mit kranken, bezw. gesunden Nieren nur so viel gesagt werden, dass ein durchgreifender Unterschied in Art, Ausbreitung oder dergl. zwischen ihnen nicht zu erkennen ist. Sowohl die Verbreitung, wie die Stärke der Ausbildung der Oedeme und hydropischen Ergüsse sind grossen individuellen Schwankungen unterworfen, die ganz unabhängig sind von der Grösse der Versuchsthiere, der Schnelligkeit und Menge der Infusion u. A. m. Reine Zufälligkeiten scheinen hier obzuwalten, die durch die Individualität des Kaninchens bedingt sind. Zumeist ist das Oedem in der Umgebung der Halswunde und denjenigen Körperstellen am stärksten, an denen durch das Abschnüren der Extremitäten der aufgebundenen Thiere die Stauung des Blutes in den Capillaren besonders begünstigt wird. Zuweilen tritt das Oedem überhaupt nur an solchen, mechanisch begünstigten Stellen auf.

Dadurch, dass er solchen local umschriebenen Oedemen nicht die Vollwerthigkeit einer Haut-Wassersucht zuerkannt hat, scheint mir Magnus zu der abweichenden Auffassung seiner Versuchs-Resultate gelangt zu sein. Nach den Erfahrungen am kranken Menschen aber, denen in dieser Frage zweifellos mehr

Werth beizulegen ist, schon weil die Erscheinung des Oedems überhaupt ein rein pathologischer Begriff ist, muss auch ein winziges, örtlich streng beschränktes Oedem als Ausdruck einer allgemeinen Transsudation des Serums aus den Blutgefässen betrachtet werden. Auch beim nierenkranken Menschen sehen wir ja die Oedeme oft nicht nur im Anfang der Erkrankung, sondern sogar lange Zeit hindurch, zuweilen bis zum tödlichen Ausgang derselben, nur auf einzelne Gegenden des Körpers beschränkt, z. B. um die Knöchel der unteren Gliedmaassen, an den Augenlidern u. dgl. m. Aus zahlreichen Erfahrungen der menschlichen Pathologie weiss man zur Genüge, dass Ausbreitung und Intensität der Oedeme theilweise von rein mechanisch wirkenden Momenten, wie z. B. Körperlage und -Stellung, Druck von Stiefeln und Strumpfbändern u. dgl. abhängig sind. Je nach der Intensität der Ausbildung der Oedeme ist auch die Möglichkeit ihres Nachweises am lebenden Thiere sehr verschieden. Um einen Fingereindruck in der Haut bestehen zu lassen, muss schon ein ansehnlicher Erguss in die Gewebsmaschen hinein erfolgt sein, von deren Dichtigkeit das Entstehen eines solchen Ergusses grösstentheils abhängig ist. Die Dichtigkeit des Hautgewebes und seine Elasticität sind aber an verschiedenen Stellen des Körpers sehr verschieden. Die auf Knochen aufliegende Haut der unteren Extremitäten lässt ein Oedem durch Fingerdruck viel leichter erkennen, als die schlaffe, weiche Bauchhaut. Erst, wenn letztere durch das Auftreten von Ascites straff gespannt wird, pflegen auch Oedeme der Bauchhaut leichter erkennbar zu sein. Bei Kaninchen und Hunden ist die Feststellung des Oedems mittelst Fingerdruck vollends erschwert durch die starke Behaarung der Haut. Daher erscheint es gar nicht wunderbar, dass namentlich geringere Grade von Oedem bei Kaninchen leicht dem Auge des Beobachters entgehen können, und dass ferner bei der Section der Thiere zuweilen sich das Oedem viel stärker und ausgedehnter vorfindet, als man zu Lebzeiten des Thieres vermuthet hat. Wenigstens habe ich in einigen Versuchen im Unterhaut-Gewebe und in den Fascien Wasser stehen sehen, das den palpirenden Fingern entgangen oder wenigstens nicht sicher festzustellen war.

Für die mannigfach wechselnde Gestaltungskraft des leben-

digen Organismus ist es charakteristisch, dass auch zwischen den Oedemen und Hydropsien unter einander in solchen Versuchen nur ganz unregelmässige Beziehungen bestehen, in denen zuweilen bei geringem Oedem der Haut starke hydropische Ergüsse in die serösen Höhlen sich entwickeln, in anderen Fällen dagegen bei ausgebreitetem Anasarca nur geringfügige Transsudate sich in den Körperhöhlen finden. Besonders auffallend waren mir mehrfach die starken, exquisit sülzigen Oedeme der serösen Häute des Pericards und des Peritoneums, sowie namentlich des Omentum majus, dessen Duplicatur sich zwischen den Fingern wie ein Stück Gallerte anfühlte.

Recht bemerkenswerth ist das Zustandekommen der Oedeme und Hydropsien bei erhaltenen Nieren trotz mehr oder minder reichlicher Diurese, deren Grösse ja auch bekanntlich bei Menschen und Thieren individuell innerhalb sehr weiter Grenzen schwankt. Es ist erstaunlich, wie wenig Flüssigkeit im Körper zurückgehalten zu werden braucht, um, bei solchen Versuchsbedingungen wenigstens, dennoch Serum-Austritt aus dem Blute zu ermöglichen! Nach meinen Versuchen kommen Anasarca und hydropische Ergüsse durch einen viel geringeren Ueberschuss von Flüssigkeit in der Blutbahn zu Stande, als man nach den bisherigen Angaben der Autoren, insbesondere Gärtner's, als Vorbedingung für ihre Entwicklung annehmen musste, — ein Moment, welches im Sinne Cohnheim's daran denken lässt, dass eben die Infusion selbst nicht allein ausschlaggebend ist, sondern dass bei dem Zustandekommen solcher Transsudate aus den Gefässen die Alteration ihrer Wände, d. h. die vermehrte Durchlässigkeit derselben für Flüssigkeit, eine grosse Rolle spielt, wenn das auch nicht allein entscheidend ist, wie Cohnheim wollte.

In gewisser Beziehung zur Diurese steht ja stets auch die Darm-Entleerung. Meist sucht der Organismus einen Theil der überschüssigen Flüssigkeit seiner Blutbahn, nicht nur bei nephrektomirten, sondern auch bei sonst unversehrten Thieren auf diesem letzteren Wege auszuschcheiden, bei nierenlosen Thieren begreiflicher Weise in viel stärkerem Maasse, weil bei ihnen nach Fortfall der Nieren der Darm das hauptsächlichste Ausscheidungsorgan geworden ist. Aber auch in dieser Hinsicht schwankt

die Menge des Wassers, das durch den Darm abgegeben wird, in grossen Grenzen. Zuweilen treten Diarrhoen nur in sehr geringem Umfange oder gar nicht auf, letzteres namentlich bei Thieren mit gesunden Nieren. Auffällig war mir mehrmals, dass die Anfangs wässerige Darm-Entleerung später wieder fest wurde oder ganz aufhörte, gerade, als ob die zuerst sich einstellende Insuffizienz der Nieren-Secretion, die das Wasser auf den Ausweg durch den Darm gedrängt hatte, allmählich wieder sich ausgeglichen hätte.

In meinen Versuchen ist, wie die Durchsicht der Protocolle ergibt, im Allgemeinen an Flüssigkeit nur $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ des Körpergewichts der Thiere in die Blutbahn derselben eingeführt worden, während frühere Autoren eine demselben gleiche Menge zur Infusion für nothwendig hielten, ehe es zur Ausbildung von Transsudaten aus den überfüllten Gefässen kommen könnte.

Wenngleich, wie oben erwähnt, die Ergüsse in die Haut und die serösen Höhlen trotz reichlicher Diurese zu Stande kommen, so scheint mir die besondere Mächtigkeit der Oedeme bei dem nierenkranken Kaninchen 27, welches schon vor Beginn des Versuchs eine fast bis zur Anurie gehende Verminderung der Harn-Entleerung (in Folge der experimentell erzeugten Nephritis) hatte, doch zu beweisen, dass verminderte Wasser-Ausscheidung aus dem Körper, besonders durch die Nieren, die Retention von Flüssigkeit begünstigt, wenn auch anscheinend nicht in ausschlaggebender Weise.

Wenn wir aus den Versuchen an Kaninchen 31, 32 und 33 sehen, dass bei intacten Nieren zum Zustandekommen der Oedeme und hydropischen Ergüsse die Zufuhr abnorm grosser Flüssigkeitsmengen nothwendig erscheint, welche drei Viertel des Körpergewichts der Thiere und noch mehr ausmachen, so wird doch solche Auffassung dadurch wieder zweifelhaft gemacht, dass bei intacten Nieren eben auch eine gesteigerte Diurese eintritt, durch welche fast die Hälfte der in die Blutbahn gebrachten Flüssigkeit oder noch darüber wieder ausgeschieden wird. Es gewinnt demnach den Anschein, als ob die secernirende Leistungsfähigkeit selbst der gesunden Nieren eine gewisse Grenze hat, insofern nemlich, als sie bei andauernder Ueberanstrengung der Organe erlahmt. Es scheint

freilich nicht ausgeschlossen, dass auch die Erlahmung der Herzkraft einen Antheil an dem Eintritt dieser gleichsam physiologischen Nieren-Insuffizienz hat, indem sie nicht mehr ausreicht, die Flüssigkeit aus den weit vom Herzen entfernt gelegenen Gefässen weiter zu treiben. Gegen diese Möglichkeit spricht allerdings wiederum der Umstand, dass die Oedeme anscheinend um so stärker entstehen, je langsamer die Flüssigkeit in die Blutbahn eingeführt wird, d. h. je weniger das Herz mit Arbeit überlastet wird. Grösserer Flüssigkeitsmengen wird das Herz bei langsamer Infusion offenbar viel schneller und sicherer Herr, als derselben grossen Quanta, die ihm in kurzen Zeiträumen zur Beförderung durch den Kreislauf überliefert werden.

Damit komme ich auf die Erörterung der Bedeutung der Einlaufs-Geschwindigkeit bei der Pathogenese der experimentell erzeugten Haut- und Höhlen-Ergüsse zu sprechen.

Die Autoren, denen bei ihren Versuchs-Anordnungen an Thieren mit gesunden Nieren es nicht gelungen ist, Oedeme zu erzeugen, haben augenscheinlich grösstentheils u. A. auch den Versuchsfehler gemacht, der einen Theil der Schuld des Misserfolges trägt, dass sie das Tempo der Infusion zu schnell gewählt haben. Mir scheint nach meinen Beobachtungen eine Einlaufs-Geschwindigkeit von 3—4 ccm in der Minute die geeignetste, um mit Sicherheit stärkere Ergüsse in Haut und Höhlen zu erzielen. Gleichwohl lassen sie sich auch noch bei der doppelten Schnelligkeit zuweilen erzeugen (Kaninchen 33). Es kommt bei diesen Versuchen eben nicht nur auf die Menge der in der Zeiteinheit in die Blutbahn gebrachten Flüssigkeit an, sondern auch auf die Gesamtmenge der Infusion. Schliesslich hat auch noch das Verhältniss der letzteren zum Körpergewicht des Thieres einen gewissen Einfluss auf die Entstehung der Ergüsse. Die Verhältnisse liegen also complicirter, als es früher schien.

Was nun weiterhin den Zeitpunkt des Auftretens der Oedeme anlangt, so ist zunächst zu bemerken, dass bei nephrektomirten Thieren nicht erst, wie Magnus angegeben hat, gewisse Zeit nach der Nieren-Ausschaltung verstreichen muss, ehe durch die Salzwasser-Infusion Anasarca entsteht. Vielmehr beweisen die Versuche an Kaninchen 24, 25 und 26, dass auch in unmittel-

barem Anschluss an die Nieren-Exstirpation die Wasser-Ausscheidung in die Gewebe durch die intravenöse Infusion erreicht werden kann. Im Allgemeinen treten die Oedeme schon während der Infusion selbst auf, etwa nach Einlauf der dem halben Körpergewicht des Thieres entsprechenden Flüssigkeitsmenge. Doch kommen auch hier grosse individuelle Schwankungen vor. Das Oedem wächst bald schneller, bald langsamer an und erreicht meist erst mehrere Stunden nach der Infusion, ja sogar event. erst am nächsten Tage, seine stärkste Entwicklung, der dann der Tod des Thieres schnell auf dem Fusse folgt. Der nachträgliche Eintritt von Gewebs-Flüssigkeiten in das lockere Bindegewebe der Unterhaut und der Fascien erscheint nicht ohne Interesse für die Theorie der Pathogenese der Oedeme. Er beweist, dass vermehrte Durchlässigkeit der Capillaren, sobald sie einmal unter dem Einfluss der Hydrämie zu Stande gekommen ist, auch nach Fortfall dieser unmittelbar wirkenden Ursache noch eine weitere Steigerung erfahren kann unter dem Einfluss der durch die einmal durchlässig gewordenen Gefässwand ständig nachrückenden Blutwassermasse.

Diese nachträgliche Verstärkung des Oedems beim lebenden Thiere nach vorausgegangener Salzwasser-Infusion ist wohl zu unterscheiden von den bei todtten Thieren auftretenden Oedemen, wo das Absterben der Gefäss-Endothelien die Permeabilität der Capillarwände zu Stande kommen lässt.

Was die physikalisch-chemische Beschaffenheit der Oedem- und hydropischen Flüssigkeiten betrifft, so waren sie fast ausschliesslich hell und wasserklar, zuweilen leicht getrübt, vielleicht durch Beimengung von Bakterien oder zufällige Verunreinigung bei der Section. Die Menge der in den Oedemen angesammelten Flüssigkeit habe ich leider bei keinem einzelnen Versuchsthier bestimmen können. Ich schätze sie aber auf 100—200 ccm. Leider habe ich Wägungen der Thiere nach Beendigung der Versuche verabsäumt, die freilich auch über die eben gestreifte Frage deshalb keine klare Auskunft hätten geben können, weil in das vermehrte Gewicht ja auch die Menge der hydropischen Ergüsse in die serösen Höhlen mit eingeschlossen ist, und ferner bei erhaltenen Nieren auch nach Beendigung des Versuchs zuweilen noch die Diurese fortdauert, schliesslich auch die Darm-Entleerung,

die zuweilen grosse Kothmengen zu Tage fördert, den Werth der Feststellung des Körpergewichts für diese Versuche sehr beeinträchtigt. Die Menge der Flüssigkeit innerhalb der serösen Höhlen ist sehr wechselnd. Am reichlichsten findet sie sich stets in der Bauchhöhle, deren Transsudaten gegenüber die Ergüsse in die Pleura- und Pericardialhöhle ganz erheblich zurücktreten. Die letzteren fehlen überhaupt zuweilen gänzlich. Zieht man die bis zu 100 ccm sich belaufende Flüssigkeitsmenge des Bauchhöhlen-Ergusses noch in Betracht, so verringert sich die Flüssigkeitsmenge noch sehr erheblich, welche nothwendig erscheint, um das Zustandekommen eines Hautödems bei hydrämischer Ueberfüllung der Blutbahn zu ermöglichen.

Aus dem ödematösen Hautgewebe entleert sich das Wasser beim Anschneiden desselben in grossen Tropfen; zuweilen aber ist es in den Zustand einer fest-weichen Gallerte umgewandelt, so dass die betreffenden Gewebe, namentlich die Fascien, ein glänzendes Aussehen haben. Das süßliche Oedem in den Muskeln, besonders der Oberschenkel und des Unterbauches, nimmt sich öfters wie in Gelée eingelegtes Fleisch aus.

Oedem- und hydropische Flüssigkeiten enthalten stets Eiweiss (Albumin, Globulin und Fibrinogen), aber in wechselnder Menge. Zuweilen erstarren sie, namentlich die letzteren, im Reagenzglas spontan schnell zu einer weisslich-trüben Gallerte, sie enthalten also, wie das Blutplasma und die Lymphe, Fibrinogen präformirt, das in Folge frei werdenden Fermentes zu Fibrin erstarrt.

Welche Schlussfolgerungen gestatten die Ergebnisse der berichteten Untersuchungen an Kaninchen für die Erklärung der viel umstrittenen Pathogenese der Oedeme nierenkranker Menschen, die nach dem competenten Urtheile Senator's bis jetzt nicht als geklärt betrachtet werden kann? So viel geht auf den ersten Blick aus dem Studium der Literatur und meinen oben berichteten Versuchen hervor, dass Bright, Bartels und Cohnheim ein jeder ein richtiges Moment herausgefunden hat. Mir scheint, als ob die Lösung des Problems gerade in einer Combination aller drei Theorien gegeben ist.

Was zunächst die Theorie Bright's anlangt, so erscheint

es zweifellos, dass die Zunahme des Wassergehaltes des Blutes (bei Abnahme der festen Stoffe, hauptsächlich des Eiweiss und der Salze) den Austritt des Serums aus den Blutgefässen begünstigt.

Grösseren Einfluss scheint doch aber die hydraemische Plethora zu haben, namentlich, wenn sie mit verminderter Wasser-Ausscheidung einhergeht, wie das bei kranken Nieren so oft der Fall ist. Dann wird die Blutbahn mit Flüssigkeit überfüllt, die aus allen Gewebslücken gewaltsam ihren Ausweg sucht. Wenn der Darmcanal und die übrigen Drüsen (Nieren, Speichel- und Thränendrüsen) dafür nicht ausreichen, erzwingt sich das Wasser schliesslich einen Ausweg aus den Gefässen der Haut und der serösen Häute.

Wenn schliesslich auch gerade für eine entzündliche (!) Veränderung der Haut- und der Unterhaut-Gefässe mit dadurch bedingter vermehrter Durchlässigkeit ihrer Wandungen im Sinne Cohnheim's bisher kein Beweis gefunden ist, so erscheint doch immerhin eine abnorm gesteigerte Permeabilität der Wandungen der Capillaren als die *conditio sine qua non* für die Möglichkeit des massenhaften Austritts von Blutserum aus den Gefässen. Sie ist offenbar das charakteristische, pathognomonische Moment, während die Hydraemie und die Plethora nur die Vorbedingungen dafür schaffen.
