

**XVIII.**

**Kryoskopie tierischer Organe,  
unter besonderer Berücksichtigung der Gefrier-  
punktsbestimmung der Nieren.**

(Aus dem Laboratorium der III. mediz. Klinik zu Berlin.)

Dr. Blanck-Potsdam.

Im „Journal de Physiologie et de Pathologie générale“ erschien im Jahre 1901 ein Aufsatz von Louis Sabbatani (Cagliari) über „Détermination du point de congélation des organes animaux“, auf dessen wichtigen und interessanten Inhalt außer in kurzen Referaten in Deutschland niemand bisher Anlaß genommen hat zurückzukommen. Ich bin daher gern der Anregung des Herrn Privatdozenten Dr. P. F. Richter gefolgt, die betreffenden Untersuchungen nachzuprüfen und eventuell zu erweitern. Um diese vorläufig nicht zu weit und auf die verschiedenen Organe auszudehnen, beschränkte ich mich auf die kryoskopische Untersuchung der Nieren. Zur Einführung in diesen neuen, physiologisch und pathologisch gleich interessanten Zweig der Kryoskopie sei es gestattet, zunächst über die Betrachtungen zu berichten, von denen die Arbeit Sabbatanis ihren Ausgang genommen hat.

Es war S. aufgefallen, daß Pflanzen derselben Familie gegen Frost verschieden empfindlich waren; die Ursache hierfür konnte in der Differenz des osmotischen Druckes ihres Saftes begründet sein. Ebenso wie der Saft konnten aber auch ganze Organe der Pflanze kryoskopisch bestimmt werden, und diese Experimente an Pflanzen und die übereinstimmenden Resultate waren es, die S. bestimmten, analoge Versuche an tierischen Organen anzustellen. „La conformité des valeurs obtenues dans les végétaux en congélatant le suc ou l'organe entier nous disait avec sûreté qu'en opérant avec l'organe végétal, le point de congélation a la valeur d'un vrai point cryoscopique; en expérimentant avec des organes animaux il nous était nécessaire d'établir, avant tout, si réellement pour ceux-ci le point de congélation avait la valeur et l'importance d'une

détermination cryoscopique ordinaire". Bis dahin war über die osmotischen Druckverhältnisse in tierischen Geweben wenig bekannt und das wenige war unsicher. Man tauchte Organe in verschiedene Lösungen von bestimmter Konzentration und suchte aus den Gewichts- und Volumsveränderungen derselben auf ihren osmotischen Druck Rückschlüsse zu ziehen; jedoch waren diese Proben wenig empfindlich, dabei aber ihr Anwendungsbereich sehr begrenzt und die Resultate widersprüchsvoll.<sup>1)</sup> Wir wissen ja auch von Methoden, welche nach gleichem Prinzip den Gefrierpunkt roter Blutzellen bestimmen (Hamburger), aber diese sind, wie neuere Untersuchungen (Calugareanu „Influence de la durée de contact sur la résistance des globules rouges“ Comptes rend. de la societ. de biolog. Bd. 54, pag. 356) zeigen in ihren Ergebnissen zweifelhaft, insofern die Zeit, innerhalb welcher die Blutkörperchen mit den Lösungen in Berührung gelassen werden, von erheblichem Einfluß auf die Resultate ist. In Erwägung dieses Mangels an zuverlässigen Methoden zur Bestimmung des osmotischen Druckes von Organen schritt S. an seine Experimente, die darum sollten, daß man in der Gefrierpunktsbestimmung derselben eine Methode hat, die nicht nur für jedes beliebige Organ anwendbar ist, sondern die auch wirklich zuverlässige Resultate ergibt. „Il m'a été facile de constater que dans la détermination du point de congélation des organes on obtient des valeurs constantes, étroitement liées à l'organe sur lequel on fait les expériences et aux conditions physiologiques dans lesquelles on les prend.“ Wiederholte kryoskopische Bestimmungen an demselben Organ ergaben stets gleiche, bezw. sehr naheliegende Werte. Die Temperatur desselben sinkt gleich wie bei der kryoskopischen Bestimmung von Flüssigkeiten erst bis unterhalb seines Gefrierpunktes, um dann wieder anzusteigen und auf einem bestimmten Punkt (point fixe) zu beharren. Schwankungen um 4—5 Centigrade liegen innerhalb der Fehlergrenzen der Methode, für die das Fehlen des Umrührrens, wie es bei Flüssigkeiten geübt werden muß, nicht von

<sup>1)</sup> Cooke: osmotic properties of muscle, Journal of Physiologie 1898 bis 1899. — Loeb: American Journal of Physiology 1900, 1901.

Belang ist. Um darzutun, daß auch die mehr oder weniger feste Konsistenz der Organe keine gewichtige Fehlerquelle für die Methode abgeben kann, hat S. Versuche mit Blut angestellt: er suchte sich die Übergänge von Flüssigkeit zu einem gewebeähnlichen Zustand darzustellen, indem er zunächst die Gefrierpunkte von Blutserum und Blutcoagulum verglich; dieselben fielen gleich aus, es ergab sich für beide der normale Gefrierpunkt des Blutes. „On passait graduellement des conditions fort semblables à celles d'un tissu (coagulum) et pourtant les valeurs obtenues pour le point de congélation restaient toujours dans les limites admises, généralement, comme normales pour le sang.“ Auch Eiereiweiß gibt sowohl in flüssigem wie coaguliertem Zustande fast gleiche Werte für  $\Delta$ . S. konnte daher annehmen, daß „der Gefrierpunkt, welcher an einem Organ bestimmt wurde, mit annähernder Sicherheit einen Maßstab für die mittlere molekulare Konzentration des Organs abgibt.“ Er stellt sich vor, daß das Thermometer in dem Gewebsspalt von Zellen umgeben ist, welche in großer Mannigfaltigkeit einfache und zusammengesetzte Moleküle in gelöstem oder pseudogelösten Zustande enthalten, anorganische oder organische, kristalloide oder colloide Moleküle; von dem mittleren Gehalt des Gewebes an solchen Molekülen würde sein Gefrierpunkt abhängen. Es sei gleich, ob man ein intaktes Gewebsstück oder Schnitte von einem solchen zur Bestimmung verwertet. Bei Pflanzen fand sich auch der gleiche Gefrierpunkt für die ganze Pflanze, wie für ihren Saft. — S. bediente sich nun folgender Methode: Er nahm ca. 20 gr von einem Organ, stach sich einen Spalt in dasselbe soweit, daß das Quecksilberreservoir des in denselben gesenkten Friedenthal'schen Thermometers ganz von der Organmasse bedeckt war; dieses Gewebsstück wurde auf den Boden einer Gefrierröhre (wie beim Beckmannschen Apparat) befördert, so daß es der Wandung dicht anlag, ohne daß sich Luftblasen zwischen der Wandung und dem Organstück befanden; dann tauchte er das Thermometer mit seinem unteren Ende, dem Hg-Reservoir, in den vorgezeichneten Spalt, bis es, wie gesagt, ganz von dem Gewebe umgeben war. Nun kam die Gefrierröhre mit dem Organstück

und dem Thermometer in das Kühlgefäß, welches mit einer Kältemischung wie beim Beckmannschen Apparat beschickt war. Meist ließ er, sobald der Quecksilberfaden unter den Gefrierpunkt des Organes sank, ein kleines Eisstückchen auf dasselbe fallen, er „impfte“, wie man zu sagen pflegt, um eine zu starke Unterkühlung zu verhindern. — Indem S. auf diese Weise verschiedene Organe (Leber, Muskel, Niere etc.) in bezug auf ihren Gefrierpunkt untersuchte, erhielt er ziemlich konstante Werte für jedes derselben und nimmt diese als Maßstab an für den jeweiligen osmotischen Druck in den Organen. Er stellte fest, daß der Gefrierpunkt der Organe nach dem Tode stark sinkt, und zwar langsam, aber kontinuierlich. Außer dem Erlöschen der sekretorischen Drüsensfunktion muß für das Sinken noch außerdem eine andere, allen Organen gemeinsame Ursache verantwortlich gemacht werden. Im gefrorenen Zustande bewahrte das Gewebsstück seinen Gefrierpunkt; erst nach dem Auftauen sank dieser. „Ce résultat est fort intéressant, puisqu'il indique les modifications chimiques qui sont ou bien en rapport avec les phénomènes vitaux qui, pendant quelque temps, se produisent dans les organes détachés du corps, ou bien liées à la mort du protoplasma.“

Wir haben, um nicht zu oft auf die Ausführungen von Sabbatani zurückkommen zu müssen und dadurch unsere Erörterungen zu unterbrechen, über die Arbeit desselben ganz ausführlich berichtet, auch schon deshalb, weil unsere Versuche zunächst nur bezwecken sollten, seine Resultate an einer größeren Reihe von Experimenten nachzuprüfen. In seiner Tabelle IV hat letzterer dieselben, soweit sie die Nieren betreffen, zusammengestellt; wir stellen diese unseren Untersuchungen voran:

Tableau IV, Valeur cryoscopique du rein de chien.

Expérience	Détermination faite dans l'espace de 1 <sup>1/2</sup> h de la mort de l'animal
X. A jeun depuis 5 jours . . . . .	0.75°
II. Fatigué . . . . .	0.83°
III. Fatigué . . . . .	0.85°
V. Reposé . . . . .	0.90°
VI. Reposé . . . . .	0.96°
VIII. En plein digestion de pain . . . . .	0.98°
IX. En plein digestion de viande . . . . .	0.93°

S. resumiert, daß man den Gefrierpunkt der Niere mit  $0,94^{\circ}$  fixieren könne. „Mais à ces données je n'attribue pas une très grande importance, car elles pourront être bien fixées seulement après une très longue série de recherches; à présent nous voyons certainement qu'au rein appartiennent des valeurs très variables et élevées, et cela manifestement en rapport avec sa fonction glandulaire“. Die höchsten Werte für den Gefrierpunkt der Niere erhielt S. bei Tieren, die sich in der Verdauung befanden (Fall VIII u. IX), während bei Tieren in nüchternem oder ermattetem Zustande sich niedrige Werte ergaben. — Soviel über die Arbeit Sabbatanis.

Unsere Versuchsanordnung wich in verschiedenen Punkten von denen Sabbatanis ab. Da der Gefrierpunkt sich ändert mit dem Absterben des Organs, so suchten wir dasselbe möglichst lebendfrisch zu verwerten. Wir verwandten daher zu unseren Versuchen Kaninchen, denen wir in Äthernarkose erst die linke Niere extirpierten, worauf wir das ganze Organ sofort, nachdem wir die Capsula propria entfernt hatten, in die Gefrierröhre brachten. Durch die Entkapselung glaubten wir eine möglichst gleichmäßige Entblütung und Entwässerung zu erzielen. Nun sind die Kaninchennieren leider nicht immer so groß, daß sie das ganze Hg-reservoir des Thermometers umschlossen; vielfach war dasselbe nur bis zu halber Höhe und darüber von Nierengewebe dicht umgeben. Wir achteten aber alsdann darauf, daß keine Flüssigkeit sich oberhalb der Niere befand, eine Maßnahme, die für den Fall, daß Blut oder Harn sich in derselben im Überschuß befand, Beachtung zu verdienen schien, während anderseits nach den Ausführungen von S. die Annahme, daß der Succus des Organs den gleichen Gefrierpunkt wie das Organ selbst hat, dieselbe eigentlich unnötig erscheinen könnte. Es ergaben die Versuche, daß es ziemlich gleichgültig für die Erlangung exakter Resultate war, ob das Hg-reservoir völlig oder nicht ganz von Gewebe umschlossen war, die Gefrierung ging auch in letzterem Falle gleich gut von statten und die Resultate waren ceteris paribus analog. Wir haben ferner das „Impfen“ mit Eisstückchen unterlassen, ohne daß wir, mit geringen Ausnahmen, eine zu starke Unter-

kühlung beobachtet hätten. Wir umgaben aber die Gefrierröhre noch mit einer Schutzröhre, sodaß die Kälte langsamer und gleichmäßiger einwirkte. Die ganze Zeitdauer von der Exstirpation der Niere bis zum Beginn der Prüfung dauerte kaum fünf Minuten, meist aber weniger (bei S.  $1\frac{1}{2}$  Stunde). Wir können also wohl behaupten, daß die Nieren, soweit möglich, in lebendfrischem Zustande kryoskopiert wurden. Eine Wiederholung der Gefrierpunktsbestimmung an ein und demselben Organ haben wir in einzelnen Fällen vorgenommen und fast stets denselben Wert erhalten. — Beobachtet man den Quecksilberfaden im Thermometer während der Bestimmung, so sieht man, wie derselbe langsam fällt bis unter den Gefrierpunkt, meist um etwa  $0,1^{\circ}$  und mehr, um dann plötzlich mehr oder weniger rasch wieder anzusteigen und schließlich auf einer bestimmten Höhe, dem Gefrierpunkt des Organs, festzustehen. Die Differenz dieses Gefrierpunktes von dem des destillierten Wassers ergibt den eigentlichen Gefrierpunkt des Organs, es ist also immer als Gefrierpunkt der Niere die Gefrierpunktdifferenz zwischen dem des Organs und dem des Wassers zu verstehen; z. B.:

$$\begin{array}{r} \Delta \text{ Niere} = -0,75 \\ \Delta \text{ Aq. dest.} = +0,16 \\ \hline \text{Differenz} = -0,91 \end{array}$$

oder in Worten: der Gefrierpunkt der Niere liegt  $0,91^{\circ}$  unter dem des dest. Wassers.

Unsere Prüfungen wurden an mehr als 25 Tieren vorgenommen; wir geben dieselben nur wieder, so weit wir mit ziemlicher Sicherheit Versuchsstörungen ausschalten können; wo die Resultate infolge solcher unsichere oder unwahrscheinliche waren, nehmen wir von der Wiedergabe derselben Abstand. Es lag uns nun zunächst daran festzustellen, ob die gesunden Nieren ein und desselben Tieres denselben Gefrierpunkt besitzen. Folgende beide Versuche, die wir aus der größeren Anzahl herausgreifen, erläutern dies. Wir exstirpierten erst die linke Niere und stellten den Gefrierpunkt fest; nach drei Tagen wurde in gleicher Weise mit der rechten

verfahren; in der Zwischenzeit hatten sich die Tiere vom ersten Eingriff rasch erholt und zeigten keinerlei äußere Veränderungen.

	Gefrierpunkt der Niere links	rechts	Differenz
Versuch I	— 0,98	— 0,93	— 0,05
" II	— 1,24	— 1,26	+ 0,02

Eine Differenz von 0,05 nach oben oder unten betrachten wir als innerhalb der Fehlergrenzen der Methode liegend und für eine Verwertung als ungeeignet.

In unseren sämtlichen Versuchen schwankte der Gefrierpunkt der gesunden Niere — wir benutzen zur Feststellung desselben stets die linke Niere — zwischen — 1,35° als höchstem und — 0,86 als niedrigstem Wert und zwar waren dieselben im einzelnen:

— 0,98 — 1,24 — 0,97 — 1,12 — 1,12 — 1,07 — 1,09  
 — 0,94 — 0,95 — 0,91 — 0,98 — 1,18 — 0,99 — 1,29  
 — 1,35 — 0,97 — 1,03 — 1,14 — 0,94 — 0,96 — 0,95  
 — 0,90 — 0,96 — 0,94 — 0,88 — 0,86.

Der Gefrierpunkt der Niere zeigte demnach 16 mal Werte unter — 1,00 und 10 mal solche über — 1,00. Wenn es gestattet ist, aus den 16 Versuchen den Mittelwert zu berechnen, so würde derselbe — 1,03 ergeben. Einen so extrem niedrigen Wert — 0,75 — wie S. haben wir nie gefunden, allerdings befanden sich unsere Tiere nie im Hungerzustand. Dieselben wurden stets unter gleichen äußeren Bedingungen gehalten, sie befanden sich vor der Operation mit noch andern Kaninchen in demselben Käfig und konnten sich nach Gefallen an Hafer und Morrüben etc. sättigen. Wir suchten auch in einer großen Zahl von Fällen den Einfluß der Diät (ausschließlich Hafer- und Morrübenfütterung) zu fixieren, jedoch nahmen wir hiervon schließlich Abstand, da die Resultate immer gleich schwankende waren. Auf den jeweiligen physiologischen Zustand der Verdauungsorgane haben wir keine Rücksicht genommen; wir nahmen die Operation meist um die Mittagsstunde vor, so daß wir annehmen können, daß der Magen und Darmkanal sich bei allen Tieren in ziemlich gleicher Tätigkeit

befand, der Verdauungsprozeß also an den variablen Werten keine Schuld trug. Ebensowenig kann hierfür die Außentemperatur verantwortlich gemacht werden; die Temperatur war in dem Käfig immer annähernd die gleiche, auch zeigte die Jahreszeit keinen Einfluß auf die Inkonstanz der Werte. Wir müssen also wohl annehmen, daß der Gefrierpunkt der Niere beim Kaninchen normalerweise innerhalb von vier Decigraden schwanken kann. Ist die Methode eine exakte, so muß der osmotische Druck innerhalb der Nieren großen Schwankungen unterliegen, deren Ursache wohl nicht allein in der Drüsentätigkeit zu suchen ist. Doch das später. Wir können nicht eine Standardzahl für den Gefrierpunkt der Nieren angeben. Ein Wert, der innerhalb der physiologischen Breiten so variabel ist, kann nur an ein und demselben Tiere zum Vergleiche mit dem Schwesternorgan herangezogen werden, für den Vergleich mit den erhaltenen Werten an dem gleichen Organ eines anderen Tieres ist er untauglich. In diesem Sinne sind wir an unsere weiteren Versuche herangegangen. Wir suchten festzustellen, welchen Einfluß die sekretorische Tätigkeit der Niere auf die Gefrierpunktsdepression des Organs ausübt. Wir erprobten zunächst die Wirkung einer durch reichliche Wasseraufnahme angeregten Diurese, dann gingen wir zu salini-schen Wässern über und prüften schließlich renale Diuretica (Agurin, Diuretin).

Was zunächst die Wasserversuche betrifft, so gestalteten sie sich folgendermaßen. Nach Exstirpation und Bestimmung des Gefrierpunkts der linken Niere — wie gesagt, diente mir die linke Niere immer als Kontrollorgan — gossen wir dem Tiere an den der Operation folgenden drei Tagen je 100 ccm Wasser mittels Schlundsonde ein, kontrollierten die Diurese an der Menge des gelassenen Harns und exstirpierten die rechte Niere ca. 3 Stunden nach der letzten Eingießung, also einem Termin, wo wir die volle Wirkung der Harnflut erwarten durften. Ein dritter Versuch (V) mißglückte, das Tier starb plötzlich unter der zweiten Eingießung. Im Versuch IV wurde an den vier folgenden Tagen, also viermal je 100 ccm Aq. fontan. eingegossen, die Diurese war demnach eine noch stärkere, als im Versuch III.

	Gefrierpunkt der Niere links	rechts	Differenz
Versuch III	0,97	0,91	— 0,06
„ IV	1,12	1,04	— 0,08
„ V	1,12		Versuch nicht vollendet.

Wir können aus diesen beiden Versuchen (III und IV) schließen, soweit eine geringe Anzahl von Versuchen überhaupt zu Schlüssen berechtigt, daß unter der durch reichliche Wasseraufzehr bedingten Diurese der osmotische Druck in der Niere um ein wenig sinkt, die Differenz des Gefrierpunktes der linken und rechten Niere betrug 0,06 bzw. 0,08. Da der letzte Wert nach viermaliger Applikation des Wassers erhalten wurde, so ist vielleicht die Folgerung nicht unwahrscheinlich, daß mit der größeren Durchflutung der Niere mit wasserverdünntem Harn auch der osmotische Druck innerhalb derselben entsprechend abnimmt. — Kombinierten wir nun weiter die diuretische Wirkung des einfachen Wassers mit der in ihm gelöster Salze, so war die Erniedrigung der molekularen Konzentration der Niere noch auffälliger. Diese unsere Versuche mit Salina wurden in gleicher Weise wie die obigen vorgenommen: erst Exstirpation der linken Niere, alsdann an den drei folgenden Tagen je eine Eingießung von 100 ccm natürlichem Fachinger oder künstlichem Wildunger (Sandow) — der Fachinger wurde am 1. Tage, der Wildunger am 2. und 3. Tage nach der Exstirpation links verabfolgt — per Schlundsonde. Die Gesamtmenge des seit der ersten Eingießung gelassenen Urins betrug ca. 250 ccm, etwas mehr als in den obigen Versuchen.

	Gefrierpunkt der Niere links	rechts	Differenz
Versuch VI	— 1,07	— 0,98	— 0,09
„ VII	— 1,09	— 0,95	— 0,14

Wir sehen also auch hier ein Sinken des Gefrierpunktes der zweiten Niere; die Depression ist eine noch stärkere als in den Wasserversuchen und muß auf Rechnung des stärker harntreibenden Mittels gesetzt werden.

Schließlich gingen wir dazu über, die Niere direkt durch ein renales Diuretikum zu reichlicher Harnabsonderung anzu-spornen. Wir wählten hierzu das Agurin und Diuretin. Unsere Versuchsreihe ist hier eine größere, einmal weil uns ein Tier vor Beendigung des Versuches einging und dann, weil wir uns veranlaßt sahen, den widersprechenden Wert des Versuches XI durch eine größere Zahl korrespondierender Resultate möglichst zu eliminieren, sodaß wir die Richtigkeit desselben anzuzweifeln berechtigt waren. Den Versuch mit Agurin (VIII) haben wir nicht wiederholt, weil das Tier nach der zweiten Dosis eine sehr starke Diarrhoe bekam; das Resultat steht nichts destoweniger im Einklang mit den Diuretinversuchen, was bei der chemischen Ähnlichkeit der beiden Mittel nicht verwunderlich ist. Das Agurin wurde in wässriger Lösung mittels Schlundsonde einverleibt und zwar am 4. Tage nach der Operation links 1 g und am 5. Tage 2 g, 24 Stunden später Exstirpation rechts. Das Resultat war folgendes:

	Gefrierpunkt der Niere links	rechts	Differenz
Versuch VIII	— 0.94	— 0.81	— 0.13

#### (IX—XV.)

Die Diuretinversuche geben wir in tabellarischer Zusammenstellung zunächst nach der Reihenfolge, wie sie vorgenommen wurden, wieder. Das Diuretin wurde in wässriger Lösung subcutan eingespritzt.

	Gefrierpunkt der Niere links	rechts	Differenz
Versuch IX	— 0.95		
" X	— 0.91	— 0.83	— 0.08
" XI	— 0.98	— 1.10	+ 0.12
" XII	— 1.18	— 0.83	— 0.35
" XIII	— 0.99	— 0.98	— 0.01
" XIV	— 1.29	— 1.04	— 0.25
" XV	— 1.35	— 1.18	— 0.17

Im Versuch IX wurde dem Tier an dem der Exstirpation links folgenden Tage 0,75 g Diuretin subcutan verabfolgt, Tod 24 Stunden später; der Versuch ist nicht vollendet. In den

Versuchen X und XIII wurde am 3. und 4. Tage früh (post operat. sinistr.) je 0,5 g Diuretin subcutan eingespritzt, Exstirpation rechts 3 Stunden nach der letzten Injektion. Im Versuch XI wurde die gleiche Dosis am 4. und 5. Tag nach der linksseitigen Exstirpation, in Versuch XII am 5. und 6. Tag, in Versuch XIV am 2. und 3. Tag und im Versuch XV am 3., 4., 5. und 6. Tag injiziert. Die Exstirpation erfolgte in allen diesen Versuchen 3 Stunden nach der letzten Einspritzung. Abgesehen von Versuch XI, über dessen von den übrigen Experimenten gänzlich abweichendes Resultat wir uns die Erklärung versagen müssen, finden wir in der Tabelle bei sämtlichen Diuretin- und Agurinversuchen eine geringere Gefrierpunkterniedrigung der zweiten Niere unter der diuretischen Wirkung; zwar ist diese in Versuch X und XIII gleich Null bzw. sehr gering, in allen übrigen vier Fällen aber (VIII, XII, XIV, XV) ist sie bedeutend und übertrifft noch in drei Fällen (XII, XIV und XV) die in den Versuchen mit Wasser und Salina erhaltenen Werte.

Im großen und ganzen haben wir also eine geringere Gefrierpunkterniedrigung der rechten Niere erhalten, deren Größe je nach der Auswahl des gewählten Mittels schwankte; die Differenz der Gefrierpunkte von rechter Niere gegenüber der linken erreichte den höchsten Wert bei den Diuretinversuchen, die Differenzwerte gingen der diuretischen Wirkung der angewandten Mittel ziemlich parallel.

Es fragt sich nun wie diese Befunde zu erklären sind. Wenn sich der Gefrierpunkt des Organs gegenüber dem seines Schwesternorgans, der unter normalen Verhältnissen beiderseits gleich ist, unter der Einwirkung diuretischer Mittel ändert, so können zwei verschiedene Möglichkeiten vorliegen. Erstens könnte die Flüssigkeit, welche das Organ imbibiert, sich ändern. Bei der Niere ist diese Flüssigkeit im wesentlichen Blut und Harn. Da in der Niere aus dem Blut, der Flüssigkeit von niedrigerer molekularer Konzentration, der Harn, die Flüssigkeit von höherem osmotischem Druck bereitet wird, so müßte man unter der Einwirkung der gewählten Diuretica zunächst

an eine Änderung der molekularen Konzentration des Blutes oder Harns denken. Wir wissen, daß der Gefrierpunkt des Blutes bei ausreichender Nierentätigkeit, und hierzu reicht eine Niere aus, sich auf der konstanten Höhe von  $\delta = -0,56$  (bis  $-0,58$ ) erhält, jedenfalls keine über einige Centigrade hinausgehende Abweichung unter der Einwirkung diuretischer Mittel erfährt. Es könnte also in unserm Fall nur die Änderung der molekularen Konzentration des Harns eine Änderung des osmotischen Drucks der Niere bewirken. In der Tat wird ja ganz nach der Intensität der Diurese ein mehr oder weniger starkes Steigen (als Ausdruck einer Abnahme der molekularen Konzentration) des Gefrierpunktes ( $\Delta$ ) des diluierten Harns beobachtet, so daß also die Möglichkeit des causalen Zusammenhangs zwischen dem Sinken des osmotischen Drucks des Harns und der Niere selbst nicht von der Hand zu weisen ist. Diese Hypothese würde sich vielleicht noch stützen lassen, wenn es gelänge, durch Zerquetschen der Niere ihren Saft rein zu erhalten und diesen kryoskopisch zu untersuchen. Sabbatani fand, wie wir schon oben berichteten, bei Pflanzen den gleichen Gefrierpunkt für diese selbst, wie für ihren Saft. Leider ist nun beim Kaninchen die Niere zu klein, als daß aus ihr ein zur kryoskopischen Untersuchung an Menge ausreichender Saft gewonnen werden könnte. Wenn es sich erwiese, daß auch bei Tieren der Succus expressus inbezug auf seine molekuläre Konzentration dem Organ gliche, aus dem er gewonnen wird, so müßten die kryoskopischen Werte dieses Saftes durch die Änderung seines einen Komponenten, des Harns, gleichfalls Schwankungen unterliegen, die mit denen des Harns korrespondieren müßten, falls unsere obige Hypothese zutreffen sollte. Es ließe sich gegen dieselbe allerdings der nicht unmöglich erscheinende Einwand erheben, daß die im Verhältnis zur Organmasse winzige Menge Harns, welche sich in den Harnkanälchen zur Zeit der Nierenkryoskopie befindet, einen bemerkenswerten Einfluß auf den Gefrierpunkt des Organs kaum ausüben könne (siehe auch unten Versuche mit Harnstauung). Dann könnte für die Änderung des Gefrierpunkts des Organs nur noch die zweite Möglichkeit

in Betracht kommen. Es könnte durch die Tätigkeit der Zelle eine Änderung des osmotischen Druckes erfolgen, insfern mit der sekretorischen Tätigkeit auch eine Änderung des Chemismus Hand in Hand geht. Schon *Sabbatani* vermutete den Einfluß der sekretorischen Drüsenfunktion auf die Größe des Organgefrierpunktes, weil dieser nach dem Tode des Tieres kontinuierlich stieg (sich im Sinne einer Verminderung der molekularen Konzentration änderte). Wir fanden, daß sich der Gefrierpunkt der Niere bei der Anregung der sekretorischen Arbeit der Nierenzellen durch Diuretika dahin änderte, daß eine weniger tiefe Einstellung desselben stattfand. Die Annahme, daß durch die sekretorische Tätigkeit chemische Umsetzungen in den Zellen vor sich gehen, welche den Gefrierpunkt des Organs beeinflussen, gewinnt durch die Resultate der Versuche mit Diuretica an Wahrscheinlichkeit. Wir suchten nun nach einer weiteren Stütze für diese Hypothese. Durch eine Störung der Sekretionsarbeit der Niere müßte sich der Gefrierpunkt im entgegengesetzten Sinne wie bei den Versuchen mit Diuretica, also im Sinne einer Zunahme der molekulären Konzentration, ändern, falls unsere Annahme richtig wäre. Diesem Gedankengang folgend, erzeugten wir zunächst nach Herausnahme der linken Niere eine künstliche Nephritis durch Kal. chromat. und zwar spritzten wir an dem auf die linksseitige Exstirpation folgenden Tage 1 cem einer einprozentigen Lösung, am zweiten Tage 0,5 cem subcutan ein; drei Stunden nach der letzten Injektion wurde die rechte Niere entfernt, nachdem vorher eine starke Albuminurie auch chemisch festgestellt war (Versuch XVI, XVII, XVIII). Im Versuch XIX mußten wir, um eine starke Albuminurie zu erzeugen, die Dosis steigern, sodaß wir verabfolgten an dem Tage der ersten Exstirpation 1 Pravazspritze, am folgenden

	Gefrierpunkt der Niere links	rechts	Differenz
Versuch XVI	— 0.97	— 0.77	— 0,20
“ XVII	— 1.03	— 0.99	— 0.04
“ XVIII	— 1.14	— 1.07	— 0.07
“ XIX	— 0.94	— 0.92	— 0.02

Tage gleichfalls eine Spritze, am zweiten Tage  $\frac{1}{2}$  Spritze, am dritten Tage wieder 1 Spritze und am vierten Tage noch 2 Spritzen.

Auch hier ist in einem Versuch ein Resultat verzeichnet, das, durch die Höhe der Differenz, aus dem Rahmen der anderen drei Ergebnisse heraustritt (Versuch XVI). Wegen der Unwahrscheinlichkeit der Ziffer ist die Kryoskopie rechts wiederholt worden, doch war das Resultat ganz genau das gleiche. Wie eine so starke Änderung des Gefrierpunktes in dem Fall zu erklären ist, wagen wir nicht zu erklären, wir wissen es nicht. So viel geht aber aus den Versuchen mit Kal. chromat. hervor, daß die Störung der Nierentätigkeit durch Kal. chromat. keine Erhöhung der molekularen Konzentration der Niere, wie wir erwartet hatten, hervorruft, sondern daß sie dieselbe gar nicht (Versuch XVII und XIX) oder nur unwesentlich (Versuch XVIII) beeinflußt und daß die Veränderung der molekularen Konzentration, wenn überhaupt nur in einer Abnahme, keineswegs aber in einer Zunahme derselben bestehen kann.

Wenn auch das Resultat unseren Erwartungen nicht entsprochen hat, so ist es doch schon deshalb interessant, weil es zeigt, daß pathologisch-anatomische Veränderungen selbst schwerer Natur nicht zu Änderungen des physikalisch-chemischen Verhaltens, soweit es sich wenigstens im osmotischen Druck äußert, zu führen brauchen. — Indem wir uns nun weitere Aufklärung über das Zustandekommen unsere Ergebnisse mit dem Nierengift zu verschaffen suchten, fragten wir uns, ob etwa eine Harnstauung allein eine Veränderung der molekularen Konzentration der Niere in die Wege leiten könnte?

Vier Versuche sollten uns Gewißheit über diese Frage bringen, von denen leider der erste nicht richtig zu Ende geführt werden konnte (XX). In den ersten drei Versuchen (XX, XXI, XXII) gingen wir so vor, daß wir nach Exstirpation der einen Niere und der Bestimmung ihrer molekularen Konzentration sogleich die andere freilegten, den Ureter derselben isolierten und unterbanden. Nach einer halben Stunde wurde

sodann die zweite Niere exstirpiert. Um dem Einwand zu begegnen, daß die Stauung zu kurze Zeit gedauert habe, um eine Änderung der molekularen Konzentration herbeizuführen, versenkten wir im Versuch XXII die zweite Niere nach Unterbindung ihres Ureters wieder und exstirpierten dieselbe erst nach 24 Stunden. Alle Nieren der rechten Seite waren vor der Exstirpation im Volumen stark vermehrt, die Kapsel straff gespannt, die Farbe blaurot.

	Gefrierpunkt der Niere links	rechts	Differenz
Versuch XX	— 0.96		
" XXI	— 0.95	— 0.94	— 0.01
" XXII	— 0.90	— 0.89	— 0.01
" XXIII	— 0.93	— 0.96	+ 0.03

Das Ergebnis war, daß in allen drei Versuchen die Gefrierpunktsdifferenz der beiden Nieren innerhalb der Fehlergrenzen der Methode lag, daß also die Harnstauung als solche keine Änderung der molekularen Konzentration der Niere zu Wege bringt. Am wahrscheinlichsten ist es, daß die im Verhältnis zur Masse des Organs äußerst geringe Menge des in den Harnkanälchen enthaltenen Harns nicht imstande ist, einen für unsere Methode deutlichen Einfluß auf den Gefrierpunkt des Organs auszuüben (s. o.) Man müßte denn annehmen, daß die gestörte Zelltätigkeit noch andere chemische Umsetzungen im Gefolge haben muß. Wenn Steyrer (Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie Bd. II) bei künstlicher Stenosierung des Ureters eine starke Konzentrationsverminderung des Harns konstatierte, so spricht auch dieser Befund für die letztere Annahme, daß der Gefrierpunkt des Harns nicht allein für den der Niere verantwortlich sein kann, daß vielmehr mit der gestörten Zelltätigkeit Änderungen im Chemismus der Zellen Hand in Hand gehen, die zum Ausgleich des in der Konzentration vermindernden Harns den Gefrierpunkt der Niere wieder auf die normale Höhe bringen.

Wir wollten aber weiter versuchen, ohne Zuhilfenahme der harnkryoskopischen Resultate, einen Einblick in die durch Änderung der sekretorischen Tätigkeit veränderten chemischen

Verhältnisse der Zellen zu gewinnen. Es ist heute die Tatsache fest begründet, daß das Phloridzin eine außerhalb des Normalen fallende Tätigkeit der Drüsenepithelien der Niere in die Wege leitet. Ließ sich vielleicht diese auch an der Veränderung des osmotischen Drucks der Niere erkennen? Den ersten Versuch mit Phloridzin nahmen wir mit gütiger Erlaubnis des Herrn Professors Zuntz — hierfür sagen wir auch an dieser Stelle ergebensten Dank — in dem tierphysiologischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule vor. Dem Kaninchen (Versuch XXIV) wurde ca. 25 Minuten nach Exstirpation der linken Niere 0,01 g Phloridzin subcutan und gleichzeitig dieselbe Dosis intravenös eingespritzt und nach weiteren 25 Minuten die andere Niere extirpiert und kryoskopiert. Leider war die Phloridzinwirkung, wie wir erst nachträglich an dem zuckerfreien Harn der Blase feststellten, auf die Niere noch nicht hinreichend, sodaß wir diesen Versuch ausschalten müssen. Wir verfügen aber außer diesem über zwei weitere Versuche mit Phloridzin, die ein übereinstimmendes Resultat ergeben haben. Wir dürfen als selbstverständlich bemerken, daß bei den Tieren vor den Versuchen im Harn weder Zucker noch Eiweiß nachzuweisen war. Im Versuch XXV wurde 15 Minuten nach Exstirpation der linken Niere 0,02 g Phloridzin subcutan und 0,01 intravenös eingespritzt und nach weiteren 20 Minuten die rechte Niere entfernt. Im Versuch XXVI wurde die gleiche Injektion schon nach 10 Minuten vorgenommen und die rechte Niere nach weiteren 30 Minuten extirpiert. Wir erhielten:

	Gefrierpunkt der Niere links	Gefrierpunkt der Niere rechts	Differenz
Versuch XXIV	— 0.94	nach Phloridzininjektionen kein Zucker im Harn.	
„ XXV	— 0.88	— 0.86	— 0.02
„ XXVI	— 0.86	— 0.81	— 0.05

Die beiden zu verwertenden Versuche mit Phloridzin (XXV und XXVI) haben demnach keine Änderung des Gefrierpunkts der Niere ergeben — d. h. keine solche, die außerhalb der Grenzen des Normalen lag, das Phloridzin hat die molekulare Konzentration der Niere nicht beeinflußt, wir haben mit

demselben keinen Einblick in den veränderten Chemismus der Zellen gewinnen können.

Wir haben hiermit unsere Versuche, welche uns einiges Licht in das noch unkultivierte Gebiet der Organkryoskopie im allgemeinen und der Nierenkryoskopie im besonderen bringen sollten, vorläufig abgeschlossen. Stellen wir unsere Resultate kurz zusammen, so fanden wir:

1. Der Gefrierpunkt des Nierengewebes ist bei dem gleichen (gesunden) Tiere beiderseits annähernd gleich.
2. Er schwankt bei dem gleichen Tiere um  $0,05^{\circ}\text{C}$  nach oben oder unten und liegt
3. bei verschiedenen Tieren zwischen  $-0,86^{\circ}$  und  $-1,35^{\circ}\text{C}$  (im Mittel gleich  $-1,03^{\circ}\text{C}$ ).
4. Reichliche Durchspülung der Niere mit Wasser verändert den Gefrierpunkt minimal, die mit alkali-schen Wässern stärker.
5. Erheblich wirkt Anregung der sekretorischen Tätigkeit durch Diuretin oder Agurin.
6. Alle genannten Mittel wirken im Sinne einer Verminderung der osmotischen Spannung der Niere.
7. Dagegen ist Phloridzin wirkungslos, ebenso Veränderung der Nierensubstanz durch Kal. chromat. und Harnstauung.

Wir sind uns wohl bewußt, daß unsere Versuche für die praktische Medizin keine nutzbringenden Resultate ergeben haben, solche aber auch nicht ergeben können. Die Physiologie allein kann vielleicht in der Folge bei weiterem Ausbau und durch Verfeinerung der Methode Nutzen aus ihr ziehen. Harren hier doch noch viele dunkle Probleme ihrer Aufklärung. Wir behalten uns vor, die Experimente noch nach anderer Richtung und mit anderen Mitteln zu ergänzen. Wenn es uns nicht gelungen ist, durch unsere Untersuchungen einen Einblick in den feineren Chemismus der Zellen zu gewinnen, so ist doch vielleicht durch sie der Weg gewiesen, auf dem feinere Methoden — wir haben hier in erster Linie die Versuche über die elektrische Leitfähigkeit der Gewebe, wie sie Galeotti (Archiv für Anatomie und Physiologie 1902) neuerdings vorgenommen hat, im Auge —

weiterschreiten und weiterbauen können. Aber auch schon durch die Vornahme ähnlicher kryoskopischer Versuche an anderen Organen wird vielleicht über die Änderung der molecularen Konzentration durch die physiologische Arbeitsleistung des betreffenden Organs, z. B. des Muskels —, auf experimentellem Wege Aufschluß zu gewinnen sein. Es würde uns schon genügen, hierzu die Anregung durch die vorliegenden Versuche gegeben zu haben.<sup>1)</sup>

Es möge uns gestattet sein, Herrn Geheimrat Professor Senator für die bereitwillige Erlaubnis, in dem Laboratorium seiner Klinik unsere Versuche anstellen zu dürfen, wie insbesondere Herrn Privatdozenten Dr. P. F. Richter und Herrn Professor Dr. A. Loewy für die vielfache Anregung und Unterstützung bei der Ausführung derselben unseren ganz verbindlichen Dank auszusprechen.

## XIX.

### Die Zuckerausscheidung nach Adrenalin-Injektionen und ihre Beeinflussung durch künstlich erzeugtes Fieber.

Von  
Dr. Ed. Aronsohn,  
Ems-Nizza.

(Nach einem in der Sektion für innere Medizin des XIV. internationalen Kongresses in Madrid am 29. April 1903 gehaltenen Vortrag.)

In früheren Arbeiten habe ich<sup>2)</sup> gezeigt, daß nach dem Zuckerstich am vierten Ventrikel die Temperatur im Rectum, in der Leber und in den Muskeln fällt, aber nach einem Stich

<sup>1)</sup> Nachtrag bei der Korrektur: Filehne hat ebenfalls versucht, durch Experimente an Nieren (Pflügers Archiv Bd. 91), die nach der von Loeb (Pflügers Archiv Bd. 69, siehe auch oben) angegebenen Methode vorgenommen wurden, einen Einblick in die osmotischen Druckverhältnisse des arbeitenden Organs zu gewinnen. Nach seinen Versuchsresultaten hat er keinen Grund, eine „specifische“ Beeinflussung der Nierenzellen durch die von ihm geprüften Diuretica, Purinderivate und Salze, anzunehmen.

<sup>2)</sup> Ed. Aronsohn, Der Einfluß des Zuckerstichs auf die Wärme des Körperinnern und insbesondere der Leber. Deutsche med. Woche 1884, Nr. 46.