

X.

Untersuchungen über die elektrische Leitfähigkeit der Ascitesflüssigkeit bei experimentell erzeugter Niereninsuffizienz.

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des kgl. Pathologischen
Instituts der Universität Berlin.)

Von

Dr. med. Kumoji Sasaki, Japan.

Durch die Einführung der physikalisch-chemischen Untersuchungsmethoden, der Kryoskopie und der Bestimmung des elektrischen Leitungsvermögens in die Medizin wurde das Studium des molekularen Aufbaues der Körperflüssigkeiten unter physiologischen und pathologischen Bedingungen neu belebt. Insonderheit war es das Krankheitsbild der Niereninsuffizienz und des durch sie erzeugten urämischen Zustandes, dem sich die Aufmerksamkeit der Forscher zuwandte und das durch diese neuen Methoden eine wesentliche Klärung erfuhr.

Es ist bekannt, daß bei der Niereninsuffizienz, speziell bei der Urämie, eine Steigerung der molekularen Gesamtkonzentration des Blutes bei einer sehr großen Zahl der Fälle sich einstellt, wie aus der Erniedrigung des Blutgefrierpunktes dabei hervorgeht. Das gilt ebensowohl für den Menschen wie auch für das Tier, bei dem man durch künstliche Erzeugung einer Nephritis oder durch doppelseitige Nephrektomie experimentell den Zustand der Niereninsuffizienz herbeiführen kann.

Im auffallenden Gegensatz zu der Veränderung, der der Blutgefrierpunkt bei dem Krankheitsbilde der Niereninsuffizienz unterworfen ist, steht das Verhalten des elektrischen Leitungsvermögens: bei der Niereninsuffizienz treten die Werte für die Leitfähigkeit des Blutserums nicht aus den Grenzen der Norm heraus.

Bickel hat zuerst gezeigt, daß bei Tieren durch doppelseitige Nephrektomie keine irgendwie für den dadurch bedingten urämischen Zustand charakteristische Veränderung in dem

elektrischen Leitvermögen hervorgerufen wird und konnte das nämliche auch in Übereinstimmung mit dem Befunde Violas an einem Falle schwerer Urämie des Menschen konstatieren. Diese Tatsachen sind späterhin von Richter, Ceconi, Engelmann, Schönborn und anderen Autoren durchaus bestätigt worden.

Die Schwankungen, welche man bei Tieren, die künstlich nephritisch gemacht sind oder denen beide Nieren exstirpiert wurden, im elektrischen Leitungsvermögen des Blutserums beobachtet, liegen durchaus innerhalb der Grenzen, in denen z. B. die Leitfähigkeitswerte des Blutserums eines und desselben Tieres in der Norm zu verschiedenen Zeiten sich bewegen können.

Wenn somit die Leitfähigkeit des Blutserums durch die experimentell erzeugte Niereninsuffizienz nicht nennenswert geändert wird, so folgt daraus, daß die Zahl der im Serum gelösten Elektrolyten nicht durch diesen Zustand beeinflußt wird. Man könnte ja daran denken, daß die Erhöhung der molekularen Gesamtkonzentration des Blutes, die bei der Niereninsuffizienz eintritt, die elektrische Leitfähigkeit verschlechtere und daß so ein an sich erhöhter Gehalt an Elektrolyten bei der Leitfähigkeitsbestimmung nicht zum Ausdruck käme, weil die dadurch bedingte Verbesserung der Leitfähigkeit wieder ausgeglichen würde durch die Hindernisse, welche die gleichzeitige abnorme Anhäufung von Nichtelektrolyten im Blute dem elektrischen Strom in den Weg legten. Diesem Einwand, den Ceconi zuerst gemacht hat, ist entgegenzuhalten, daß die an sich geringfügigen Veränderungen, die in der molekularen Gesamtkonzentration bei der Niereninsuffizienz auftreten, deshalb keinen bestimmenden Einfluß auf das elektrische Leitvermögen haben können, weil der Fehler, den die im normalen Blut an sich schon enthaltenen Nichtelektrolyten für die Leitfähigkeitsbestimmung involvieren, schon zu groß ist, als daß eine minimale Steigerung desselben da noch von wesentlicher Bedeutung werden könnte.

Es ist nun weiterhin denkbar, daß bei der Niereninsuffizienz die absolute Menge der Elektrolyten des Blutes vermehrt sei, aber durch eine gleichzeitige Wasserretention könnte doch einer erhöhten Elektrolytenkonzentration des Serums vorgebeugt

werden. Wir hätten dann in dieser Wasserretention, die natürlich auch die Konzentration des Serums an Niehtelektrolyten beeinflussen müßte, eine Art Schutzvorrichtung des Organismus zu sehen, die verhütet, daß das Serum in der Mengeneinheit zu sehr mit Elektrolyten, wie mit gelösten Körpern überhaupt beladen würde.

Den Gehalt des Blutes an Elektrolyten zu bestimmen besitzen wir aber außer der Methode der Bestimmung des elektrischen Leitvermögens noch eine: die chemische Elementaranalyse.

Während nun, wie ich zeigte, durch die Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit eine Vermehrung des Elektrolytengehaltes der Blutflüssigkeit bei der experimentell erzeugten Niereninsuffizienz wie bei der menschlichen Urämie nicht nachweisbar ist, zeigte im Gegensatz hierzu die chemische Elementaranalyse manchmal — aber keineswegs regelmäßig — beim urämischen Zustande eine Vermehrung des Gehaltes des Blutes an diesen Körpern an.

Betrachtet man das ganze Beobachtungsmaterial, das mit Bezug auf diese Frage in der Literatur niedergelegt ist und von Ascoli in seinen Vorlesungen über Urämie in übersichtlicher Weise jüngst erst zusammengestellt wurde, so kommt man zu der Überzeugung, daß eine Vermehrung des Elektrolytengehaltes des Blutes keine notwendige Folgeerscheinung der Niereninsuffizienz ist, daß eine solche Vermehrung aber gelegentlich, wie die chemische Elementaranalyse zeigt, auftreten kann.

Warum durch diese Analyse der Gesamtgehalt des Blutes an Salzen usw. in manchen Fällen höher als durch die Untersuchung mit der Leitfähigkeit gefunden wird, die Resultate dieser beiden Forschungsmethoden nicht generell übereinstimmen, ist noch nicht geklärt. Möglich wäre immerhin — worauf Bickel und Ceconi hinwiesen —, daß durch Verankerung in den Eiweißmolekülen Elektrolyten der Lösung entzogen und so für die Bestimmung mit der elektrischen Leitfähigkeit untauglich gemacht werden könnten. Indessen läßt sich etwas Sicheres darüber zurzeit nicht aussagen.

Nächst der Blutflüssigkeit hat man als Depot für die im Körper bei der Niereninsuffizienz in vielen Fällen retinierten

Elektrolyten die Oedem- und Ergußflüssigkeit angesprochen. Denn daß bei der Nephritis und Urämie des Menschen eine solche Retention im Körper häufig statthat, geht aus der Harnanalyse hervor. Derartige Analysen des Harns sind von Strauss und anderen Autoren mitgeteilt worden, und Bickel berichtet über eine Patientin mit schwerer Urämie, deren Harn eine äußerst niedrige elektrische Leitfähigkeit erkennen ließ und bei der das Blutserum trotzdem einen ungefähr normalen Leitfähigkeitswert anzeigte. Aus klinischen Beobachtungen von Widál und Javal, Strauss u. a. wissen wir ferner, daß unter den Elektrolyten speziell das Kochsalz in bestimmten Beziehungen zu den nephritischen Oedemen und Ergüssen steht. Von einer ätiologischen Bedeutung des Kochsalzes für diese letzten kann allerdings nicht gesprochen werden; das lehren besonders auch die schönen experimentellen Untersuchungen Richters, von denen sogleich noch die Rede sein wird. Immerhin machten es alle diese Beobachtungen wünschenswert, bei dem Suchen nach den im Körper so oftmals retinierten Elektrolyten auch die Oedem- und Ergußflüssigkeit mit in das Bereich der Forschung zu ziehen.

Ich will hier vorwegnehmen: es ist durch die Arbeiten von Ascoli-Gervino, von Ceconi-Micheli und Strauss bekannt geworden, daß der Gefrierpunkt nephritischer Oedeme und Ergüsse ziemlich gut mit dem jeweiligen Gefrierpunkt des Blutes der betreffenden Individuen übereinstimmt. Das lehrt die Tabelle XII in dem citierten Buche Ascolis, in der er alle diesbezüglichen Beobachtungen zusammengestellt hat.

Über das Verhalten der elektrischen Leitfähigkeit von Blut und Oedem- bzw. Ergußflüssigkeit liegen vergleichende klinische Beobachtungen kaum vor; jedenfalls ist diese Frage experimentell bisher nicht studiert worden.

P. F. Richter hat gezeigt, daß es möglich ist, unter bestimmten Bedingungen bei Kaninchen durch subcutane Urannitratinjektionen fast mit Sicherheit neben einer akuten, tödlich verlaufenden Nephritis experimentell Ascites und Pleuraergüsse hervorzurufen. Ich habe diese Angaben Richters nachgeprüft und bestätigen können.

Die Versuchsanordnung war nun folgende: Ich vergiftete Kaninchen mit Urannitrat, tötete die Tiere nach einigen Tagen

und bestimmte die elektrische Leitfähigkeit des Blutserums und der Ascitesflüssigkeit, die sich gebildet hatte. In der Regel wurde obendrein auch die Leitfähigkeit des Serums der normalen Tiere vor Beginn der Versuche noch besonders ermittelt.

Ich teile folgende drei Versuche in extenso mit.

Versuch 1. Einem Kaninchen wurde am 30. März eine Blutprobe entnommen und Gefrierpunkt und Leitfähigkeit des Serums ermittelt. $\delta = -0,62^{\circ}\text{C}$; $\alpha = 0,01198$. Am 31. III., 1. IV., 2. IV., 3. IV. und 4. IV. erhielt das Kaninchen, das bei seinem gewöhnlichen Futter, also ohne besondere Flüssigkeitszufuhr gehalten wurde, je 1 ccm einer 1prozentigen Urannitratlösung subcutan injiziert. Am 5. IV. wurde das Tier durch Verbluten getötet. In der Bauchhöhle fanden sich 5 ccm Ascitesflüssigkeit. Gefrierpunkt und Leitfähigkeit des Serums hatten folgende Werte: $\delta = -0,69^{\circ}\text{C}$; $\alpha = 0,01185$. Die Leitfähigkeit des Ascites war: $\alpha = 0,01267$.

Versuch 2. Einem Kaninchen wurde am 17. V. eine Blutprobe entnommen. Sie zeigte an $\delta = -0,63^{\circ}\text{C}$; $\alpha = 0,01198$. Am 17. V., 18. V. und 19. V. injizierte ich dem Tiere je 1 ccm der nämlichen Urannitratlösung. Das Kaninchen erhielt in dieser Zeit wasserreiches Futter. Am 20. V. entnahm ich dem Tiere Blut und tötete es. In der Bauchhöhle fand sich eine geringe Menge Ascitesflüssigkeit (etwa 1,5 bis 2 ccm). Gefrierpunkt und Leitfähigkeit des Serums betrugen: $\delta = -0,67$; $\alpha = 0,01222$. Die Leitfähigkeit der Ascitesflüssigkeit war: $\alpha = 0,01381$.

Versuch 3. Einem Kaninchen wurde am 30. V. Blut entnommen: $\delta = -0,63^{\circ}\text{C}$; $\alpha = 0,01185$. Am 30. V., 31. V., 1. VI. und 2. VI. erhielt das Tier je eine subcutane Injektion von 1 ccm der 1prozentigen Urannitratlösung. Das Tier bekam wasserreiches Futter. Am 2. VI. entnahm ich dem Tiere Blut und tötete es. In der Bauchhöhle waren etwa 2 ccm Ascitesflüssigkeit. Gefrierpunkts- und Leitfähigkeitsbestimmung des Blutserums hatten folgende Resultate: $\delta = -0,68^{\circ}\text{C}$; $\alpha = 0,01232$. Die Leitfähigkeit des Ascites war: $\alpha = 0,01185$.

Ich habe weiterhin bei einigen Ascitesflüssigkeiten urannitratnephritischer Kaninchen die elektrische Leitfähigkeit untersucht, ohne die Parallelbestimmung des nephritischen Blutserums zu machen. Ich fand folgende Werte:

$\alpha = 0,01165$	(α des normalen Serums: 0,01185),
$\alpha = 0,01750$,	
$\alpha = 0,01455$	(α „ „ „ 0,01296),
$\alpha = 0,01542$	(α „ „ „ 0,01257).

Es ist hier der Ort darauf hinzuweisen, daß alle mit Urannitrat behandelten Kaninchen im Harne Eiweiß ausschieden; der Eiweißgehalt stieg in der Regel mit der Dauer der Krankheit (etwa 0,1 ‰ bis 2,5 ‰ Albumen nach der Esbachschen Methode bestimmt). Die Nieren einiger Kaninchen wurden

obendrein nach dem Tode der Tiere mikroskopisch untersucht. Es fand sich eine ausgedehnte Nekrose des Nierenparenchyms, besonders der Epithelien in den Glomerulis und den gewundenen Harnkanälchen. Etwas Charakteristisches bot diese durch Urannitrat erzeugte Nephritis nicht dar.

Kehren wir zurück zu den Ergebnissen der Leitfähigkeitsbestimmungen!

Die Einwürfe, welche man gegen die Anwendung der Leitfähigkeitsmethode bei der Untersuchung der angeregten Frage erheben kann, sind für die Analyse der Oedem- bzw. Ergußflüssigkeit die nämlichen, wie wir sie oben mit Rücksicht auf die Blutserumforschung aufgestellt haben. Es fehlt bislang an genügenden Untersuchungen, die an nephritischen Oedemen und Ergüssen einen Vergleich der Resultate zwischen Leitfähigkeitsbestimmung und chemischer Elementaranalyse gestatten. Jedenfalls läßt sich mit Hilfe der Bestimmung des elektrischen Leitvermögens bei der experimentell erzeugten Niereninsuffizienz bzw. Urämie ein besonderer Reichtum der Ascitesflüssigkeit an Elektrolyten regelmäßig nicht nachweisen; die Ascitesflüssigkeit kann dieselbe Leitfähigkeit wie das Blutserum zeigen, es kann auch gelegentlich geringe Abweichungen davon erkennen lassen. Die mitgeteilten Beobachtungen berechtigen aber keinesfalls die Ergußflüssigkeit als Elektrolytendepot in dem Sinne anzusprechen, daß sie reicher an solchen Körpern als das Blut sein müsse. Sie enthält Elektrolyten, mitunter ist sie vielleicht auch daran etwas reicher als das Blut, aber ein gesetzmäßiges Verhalten läßt sich in dieser Hinsicht nicht konstatieren. Dadurch, daß sich ein Erguß bei einem nephritischen Tiere aber einstellt, ist diese Ergußflüssigkeit auch bei gleichem Elektrolytengehalt, wie der des Blutes, ein Reservoir, das Elektrolyten aufnehmen kann und tatsächlich aufnimmt.

Es war nun weiterhin von Interesse, zu untersuchen, ob bei der experimentell erzeugten Niereninsuffizienz in den Geweben des Körpers Elektrolyten aufgespeichert werden müssen. Diese Frage läßt sich natürlich nur durch die Elementaranalyse der ganzen Gewebsmasse des Körpers mit Ausschluß der Körperflüssigkeiten (Blut, Oedem und Erguß), soweit diese eliminierbar sind, entscheiden.

Ich habe die Untersuchung dieser Frage gleichfalls in Angriff genommen, konnte sie aber wegen meiner Abreise von Berlin nicht in dem Umfange durchführen, wie ich beabsichtigte. Gleichwohl will ich eine Versuchsreihe, bei deren Ausführung mich Herr Dr. Pincussohn in dankenswerter Weise unterstützte, hier mitteilen, aus der wenigstens soviel hervorgeht, daß bei der experimentell erzeugten Niereninsuffizienz eine irgendwie erheblichere Vermehrung der Elektrolyten — soweit man als Maßstab für sie den Chlorgehalt annehmen darf — in den Geweben des Körpers nicht auftreten muß.

Ich nahm 3 Kaninchen, A (1085 g), B (1080 g) und C (1250 g), brachte sie einige Tage unter gleiche äußere Bedingungen und entzog ihnen dann am 8. V. 05 früh morgens die Nahrung. Die Tiere bekamen fortan nur noch Brunnenwasser nach Belieben zu trinken.

Ferner wurden an diesem Tage früh morgens dem Kaninchen B beide Nieren exstirpiert; der Blutverlust bei der Operation war minimal. Gleichzeitig erhielt das Kaninchen C eine subcutane Injektion von 1 ccm einer 1prozentigen Urannitratlösung. Am 9. V. wurde diese Injektion bei dem Kaninchen C in gleicher Art wiederholt. Das Kaninchen A diente als Kontrolltier.

Am 10. V. 05 wurden — also etwa 50 Stunden nach Beginn der Versuche — alle drei Kaninchen durch Verblutung unmittelbar nacheinander getötet. Das Fell wurde abgezogen, der Magendarmkanal sorgfältig von seinem Inhalt befreit und der in der Blase noch enthaltene Resturin entfernt. Bei den Kaninchen B und C fand sich in der Bauchhöhle etwas Ascites.

Die drei Kaninchenkörper wurden nun mit Ausnahme ihres Magendarminhaltes, ihres Urins, des Felles, des Blutes und der Ascitesflüssigkeit fein zermahlen, und zwar jeder Körper für sich. Man erhielt so in drei Schalen gut durchgemengte Breie von diesen drei Kaninchenkörpern. Von jedem Brei wurde alsdann ein aliquoter Teil genommen und in einer Heißluftkammer bei etwa 120° C 24 Stunden lang getrocknet. Man bekam vollkommen trockene braune Massen, die nunmehr noch einmal durch eine Mühle fein pulverisiert wurden. So hatte ich je eine Pulverprobe von den Kaninchen A, B und C.

Gleiche Teile eines jeden dieser Pulver entfettete ich im Soxhlet-Apparat. Nach erneuter Trocknung wurden nunmehr die einzelnen Pulverproben analysiert. Sie glichen trockenem Sande. Da der Hauptrepräsentant der Elektrolyten des Körpers das Chlornatrium ist, bestimmte ich in jedem dieser drei Pulver das Verhältnis des Chlor- zum Stickstoffgehalt, um so einen Anhaltspunkt über den Chlorreichtum der drei Kaninchenkörper zu bekommen.

Bei dem Kontrolltiere A fanden sich 10,9 % N und 0,98 % Cl, bei dem Kaninchen B mit der Nierenexstirpation 12,05 % N und 1,0 % Cl, bei dem Kaninchen C mit der Urannephritis 11,2 % N und 0,9 % Cl. Das Verhältnis des Cl zum N beträgt also bei A = 9, bei B = 8,3 und bei C = 8.

Die Differenzen sind so klein, daß sie im Bereich der Fehlergrenzen der angewandten Methodik liegen.

Ein Unterschied im Chlorgehalt der drei Kaninchenkörper ließ sich also nicht nachweisen.

Diese Beobachtungen beziehen sich auf das Körpergewebe im engeren Sinne, denn die Körperflüssigkeiten wurden, soweit das ohne Zerstörung der Gewebe möglich war, entfernt; so sind Blut und Ascitesflüssigkeit nicht mit analysiert worden.

Fasse ich die Resultate aller meiner Beobachtungen zusammen, so komme ich zu dem Schlusse, daß bei der experimentell erzeugten Niereninsuffizienz eine irgendwie nennenswerte Retention von Elektrolyten, sei es in den Säften des Körpers, sei es in seinen Geweben, nicht eintreten muß. Auch für die Auffassung, daß eine Elektrolytenretention in ätiologischer Beziehung zu der Ausbildung nephritischer Ergüsse unter allen Umständen stehe, bieten meine Versuche keine Handhabe. Bilden sich bei der experimentell erzeugten Niereninsuffizienz Ergüsse, so besitzen sie einen Elektrolytengehalt, und in diesem kann man in gewissem Sinne eine Elektrolytenretention erkennen. Dieser Gehalt ist aber demjenigen des Blutserums durchaus ähnlich. Daß bei der Niereninsuffizienz eine Elektrolytenretention auch in anderem Sinne mitunter statthaben kann, daß wie Richter in Bestätigung klinischer Beobachtungen von Achard, Widal, Strauss u. a. experimentell dartat, Salzzufuhr die Bildung nephritischer Ergüsse begünstigt, wird darum nicht in Abrede gestellt.

Literatur.

- Ascoli, Vorlesungen über Urämie. Jena 1903. (Hier findet sich eine ausführliche Zusammenstellung der einschlägigen Literatur.)
 Strauss, Bedeutung der Kryoskopie für die Diagnose und Therapie von Nierenerkrankungen. Berlin 1904. (Ebenfalls ausführliches Literaturverzeichnis.)
 Bickel, Zur Lehre von der elektrischen Leitfähigkeit des menschlichen Blutserums bei Urämie. Deutsche med. Wochenschr. 1902, Nr. 28.

- Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Nieren-ausschaltung auf die elektrische Leitfähigkeit des Blutes. Zeitschrift für klinische Medizin, 1902, Bd. 47.
- Schönborn, Gefrierpunkts- und Leitfähigkeitsbestimmungen. Wiesbaden 1904.
- Ceconi, Studio fisico-chimico sul liquido cerebro-spinale normale e patologico. Rivista critica di Clinica Medica. 1905.
- Derselbe, La Conductibilità elettrica del Siero Umano. Archivio per le Scienze Mediche. 1902.
- Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1902.
- Richter, Eine neue pharmakodynamische Prüfungsmethode diuretischer Mittel. Therapie der Gegenwart. 1904. — Festschrift für Senator, Berlin 1904.
- Derselbe, Experimentelles über die Nierenwassersucht. Berliner klin. Wochenschr. 1905.
- Bergell und Richter, Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und diuretischer Wirkung in der Puringruppe. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905.

XI.

Über die Bedeutung der pathologischen Glykogenablagerungen.

Von

Prof. Dr. O. Lubarsch,

Vorstand des patholog.-bakteriolog. Laboratoriums am königl. Krankenstift in Zwickau i. S.

Die im nachstehenden gemachten Mitteilungen beruhen auf seit fast 10 Jahren vorgenommenen, allerdings vielfach unterbrochenen experimentellen und histologischen Untersuchungen über die Glykogenfrage. Wenn ich deren Ergebnisse hier mitteile, obgleich ich zu keiner vollkommenen Lösung der Frage gelangt bin und gerade neuerdings eine Reihe von wichtigen eingehenden Arbeiten darüber veröffentlicht ist, so tue ich das einerseits, weil ich der Verwaltung des Elisabeth Thompson Science Found in Boston gegenüber, mit deren Unterstützung ein großer Teil der Untersuchungen vorgenommen ist, zu einer besonderen Veröffentlichung verpflichtet bin, andererseits aber