

(Aus der Medizinischen Klinik in Lausanne. — Direktor: Prof. Dr. L. Michaud.)

Über Donnangleichgewichte im Tierkörper.

Von

L. Michaud.

(Eingegangen am 8. Dezember 1924.)

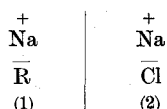
Kaum ein Problem ist für Physiologie und Pathologie so bedeutungsvoll, wie das Membranproblem. Denn jegliches Geschehen im pflanzlichen und tierischen Organismus muß letzten Endes auf ein Geschehen an Membranen im physikochemischen Sinn zurückgeführt werden. Und alle mit physikalischen Methoden am Modell festgestellten Vorgänge können auch im lebenden Organismus nachgewiesen werden.

So ist das Verhalten von Wasser und Salzen zu beiden Seiten permeabler und semipermeabler Membranen längst bekannt und physikalisch genau erklärt. Die Gesetze der Diffusion und Osmose der Salzlösungen sind denn auch in weitestem Maße zur Erklärung physiologischer und pathologischer Prozesse im tierischen Körper herangezogen worden. Jedoch mit wechselndem Erfolg. Denn damit sind nicht alle Möglichkeiten des Geschehens zu beiden Seiten einer Membran erschöpft. Es war ein Irrtum, die Diffusions- und osmotischen Kräfte der Salzlösungen ohne weiteres auf Organfunktionen zu übertragen, da ja doch Organe und Körperflüssigkeiten meist kolloider Natur sind, die Diffusions- und Osmosegesetze aber nur für molekular- und iondisperse Lösungen gelten können. Die Anwesenheit eines Kolloids in einer Lösung muß diese Gesetze modifizieren, und so ist es auch nicht zu verwundern, wenn die erwähnten Versuche vielfach gescheitert sind und sich in vielen Köpfen verworrene und falsche Vorstellungen eingewurzelt haben. Speziell die osmotischen Vorgänge im Tierkörper sind ein Beispiel dafür. So sind bedauerlicherweise der osmotische Druck und der Quellungsdruck der Eiweißkörper nicht genügend auseinandergehalten worden, und es ist ein nicht geringes Verdienst *Schades*, daß er gerade in diese Frage Ordnung gebracht hat, auch dadurch, daß er den Begriff des onkotischen Druckes eingeführt hat.

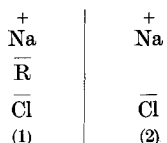
Wie sich nun die Diffusion in Gegenwart nichtdiffusibler Kolloidkörper gestaltet, das hat seit 1910 speziell *Donnan* verfolgt. Er untersuchte die Verteilung der Ionen zu beiden Seiten einer Membran, die für ein Ion undurchlässig, für alle übrigen jedoch leicht durchlässig ist.

Ist z. B. eine Membran für die eine Ionenart eines Elektrolyten durchlässig, nicht aber für die andere, z. B. Eiweiß, das ja als Ampholyt zu betrachten ist, und befindet sich auf der anderen Seite der Membran ein Elektrolyt, dessen beide Ionen durch die Membran hindurchtreten können, so ist die Verteilung der diffusiblen Ionen, wenn das Gleichgewicht erreicht ist, nicht, den üblichen Diffusionsgesetzen entsprechend, eine gleichmäßige, sondern im Gegenteil eine ganz ungleichmäßige, so daß die Ionen in verschiedener Konzentration auf beiden Seiten der Membran vorhanden sind.

Ein Schema möge dies erläutern. Es sei die Membran (durch den vertikalen Strich gekennzeichnet) für das Anion R des Elektrolyten NaR impermeabel (ebenso natürlich auch für den nichtdissoziierten Anteil des Salzes NaR), hingegen permeabel für die Ionen des NaCl, wie für das Na des dissoziierten Anteiles von NaR.



NaCl diffundiert von (2) nach (1). Ist das Gleichgewicht erreicht, so ist die Verteilung folgende:



Es muß aber $[\overset{+}{\text{Na}}]_2 \cdot [\overline{\text{Cl}}]_2 = [\overset{+}{\text{Na}}]_1 \cdot [\overline{\text{Cl}}]_1$ sein (wobei die Klammern die molekularen Konzentrationen andeuten), d. h. das Gleichgewicht ist dann erreicht, wenn das Produkt der Konzentrationen der Anionen und Kationen auf der einen Seite der Membran gleich ist dem Produkt der Kationen- und Anionenkonzentrationen auf der anderen Seite. Da nun die Konzentration der Na-Kationen der Seite (1) die Summe der an das nichtdiffusible Anion R und der an das diffusible Anion Cl gebundenen Na-Ionen darstellt, während auf der Seite (2) die Konzentration der Na-Kationen nur aus den an das Cl-Ion gebundenen besteht, und da auf Seite (2) die Na-Konzentration der Cl-Konzentration gleich ist, so ist die obige Gleichung nur dann möglich, wenn

$$[\overset{+}{\text{Na}}]_1 > [\overset{+}{\text{Na}}]_2 \quad \text{und} \quad [\overline{\text{Cl}}]_1 < [\overline{\text{Cl}}]_2.$$

Auf der Seite des nicht-diffusiblen R überwiegt also das Kation Na, auf der anderen Seite überwiegt das Anion Cl. Es sieht also so aus, als ob infolge der Anwesenheit eines nicht-diffusiblen Kolloids gewisse Ionen angezogen und andere Ionen abgestoßen werden. Damit aber solche Verteilungsgleichgewichte zustande kommen können, muß allerdings die Konzentration des Kolloidelektrolyten diejenige des diffusiblen Elektrolyten stark überwiegen. Dies ist, besonders in Hinsicht auf die Übertragung auf physiologische Prozesse im Tierkörper, sehr wichtig, worauf *Hoerber*¹⁾ speziell hingewiesen hat.

¹⁾ *Hoerber*, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 1922, S. 459.

Diese Donnan-Gleichgewichte gelten aber nicht nur, wenn das nichtdiffusible Ion ein Kolloid ist (z. B. Kongorot, Eiweiß usw.), sondern auch wenn es krystalloider Natur ist. So beobachtet man ein Donnan-Gleichgewicht, wenn KCl und LiCl durch Amylalkohol getrennt werden, das nur für LiCl, nicht aber für KCl durchlässig ist [Donnan und Garner¹⁾].

J. Loeb hat im Laufe der letzten Jahre auf die große Bedeutung dieser Donnan-Gleichgewichte für die Erscheinungen an Kolloiden hingewiesen. So führt er z. B. die bei Gelatine- und Eiweißlösungen auftretenden Quellungsdrucke auf sie zurück.

Daß diese Vorgänge aber auch im menschlichen Körper eine hervorragende Rolle spielen müssen, kann wohl kaum bezweifelt werden. Sie sind jedoch zur Erklärung physiologischen und pathologischen Geschehens kaum herangezogen worden. Ich möchte daher im nachfolgenden an einem Beispiel zeigen, daß Tatsachen, deren Deutung an Hand der Gesetze der Filtration, Diffusion und Osmose stets gescheitert ist, durch die Annahme der Herstellung eines Donnan-Gleichgewichts unserem Verständnis wesentlich näher rücken.

Dazu diene mir das Problem der *Ödembildung*, das an Kompliziertheit wohl nichts zu wünschen übrig läßt. Die mannigfachsten Faktoren kommen bei der Bildung der Gewebslymphe und der krankhaften Ansammlung derselben, der Ödeme und der Höhlenergüsse, in Betracht. So der Druck in der Blutbahn, die Filtration, der Gewebsdruck; das Verhalten der Capillarwände; der Zustand der Gewebe und ihr Stoffwechsel; osmotische Vorgänge; der Quellungsdruck der Kolloide; die primäre Aufspeicherung von Wasser in den Gewebsspalten; das Ausscheidungsvermögen der Nieren. All diese Faktoren greifen wohl gleichzeitig als wechselnde Größen ein, ihr quantitatives Verhalten ist jedoch kaum bekannt. Dies geht besonders deutlich hervor beim Lesen des diesem Thema gewidmeten Kapitels in *Krehls Pathologischer Physiologie*²⁾. Auch Fodor und Fischer³⁾ haben in einer interessanten Arbeit die verschiedenen Erklärungsversuche sehr klar kritisiert.

Doch nicht die Tatsache, daß sich Wasser in normaler oder vermehrter Menge in den Gewebsspalten und Lymphräumen ansammeln kann, soll uns hier interessieren, sondern die Zusammensetzung der Gewebslymphe und Ödemflüssigkeiten, ihr Gehalt an organischen und anorganischen Stoffen. Ich will also nicht das ganze Ödemproblem aufrollen, sondern nur die Spezialfrage erörtern, auf welche Weise ein verschiedenes Verhalten der Blut- und Ödemflüssigkeit zustande kommt; d. h. inwieweit eine Abhängigkeit besteht zwischen Ödemflüssigkeit und Blutplasma hinsichtlich ihrer quantitativen Zusammensetzung.

¹⁾ Zitiert nach Hoeber, J. Loeb.

²⁾ 10. Auflage, 1920.

³⁾ Fodor und G. H. Fischer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **29**. 1922.

Um es vorweg zu nehmen, wir haben gefunden, daß durchwegs Ödemflüssigkeiten einen höheren Chlorgehalt aufweisen wie das Blutplasma, hingegen einen gleichen Harnstoffgehalt.

Berücksichtigt man die in der Literatur niedergelegten Analysenzahlen, sowie diejenigen, die wir im Nachfolgenden mitteilen werden, so ist es klar, daß einfache Filtration, Diffusion und Osmose zur Erklärung nicht ausreichen.

Die Filtration aus den Blutgefäßen in die Gewebelücken ist ganz und gar ungenügend. Das hat besonders *Asher* nachgewiesen. Ja, nach *Hoerber* kann eine Beteiligung der Filtration an der Lymphbildung nicht einmal als sicher bewiesen gelten¹⁾. Auch wir müssen eine Filtration als maßgebenden Faktor bei der Bildung des Ödems und Hydrops ablehnen.

Da Ödemflüssigkeit und Blutserum in ihrer Zusammensetzung wesentlich abweichen können, wurde die Vermutung ausgesprochen, daß Stoffwechselprodukte der Gewebe sich zum Filtrat zugesellen (*Starling* u. a.). Doch werden wir später noch sehen, daß und warum dies, wenn auch möglich, doch keineswegs die Unterschiede zwischen Blut und Gewebslymphe erklärt.

Auch mit den osmotischen Gesetzen können eine ganze Reihe Beobachtungen unmöglich in Einklang gebracht werden. So will ich nur kurz die bekannte Tatsache erwähnen, daß nach intravenöser Einspritzung hypertonischer Kochsalzlösung nicht nur ein Eintritt von Wasser aus den Geweben in die Blutbahn erfolgt, sondern auch ein Austritt von Kochsalz aus der Blutbahn in die Gewebe; daß nach Injektion hypotonischer Kochsalzlösung neben einem Strom von Wasser in die Gewebe auch ein Auswandern von Kochsalz in die Gewebe statt hat; und schließlich, daß sogar nach Einspritzung isotonischer Kochsalzlösung ebenfalls Wasser und Kochsalz die Blutbahn verlassen und in die Gewebe übertreten. All dies ist mit der Definition der Osmose unvereinbar und kann unmöglich auf rein osmotische Prozesse zurückgeführt werden.

Übrigens sollte vorerst nachgewiesen werden, daß die Capillarwände wirklich semipermeable Membranen *im physikalischen Sinne* darstellen. Das sind sie aber angesichts der erwähnten Tatsachen eben nicht!

Eins wissen wir heute, daß wir die Scheidewände, welche das Blut und die Gewebsflüssigkeit trennen, als Kolloidmembranen aufzufassen haben (*Zannger*). Wegen dieser Kolloidnatur (Oberflächenkräfte der Kolloide) müssen wir ihnen jedenfalls eine — vielleicht „aktive“ — Beteiligung an der Regulation des Flüssigkeits- und Mineralstoffwechsels zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit zuschreiben. Sie sind für gewisse Stoffe durchgängig, für andere nicht. Die Durchgangszeit für die einzelnen Stoffe ist quantitativ äußerst verschieden, auch zeitlich und örtlich sehr wechselnd.

¹⁾ l. c., S. 775.

In der Literatur scheint mir dieser Punkt nicht immer klar zum Ausdruck zu kommen. Es wird z. B. behauptet, die Gefäßwand sei eine Membran, „welche für Wasser außerordentlich leicht, für die gelösten Bestandteile etwas schwieriger durchgängig“ sei [*Fr. N. Schulz*¹⁾]. Oder wir hören, daß bei der Transsudatbildung „sich der Übertritt des Blutplasmas durchaus so verhalten hat, wie es die Theorie beim Durchtritt durch eine semipermeable Membran verlangt“ [*Gerhartz*²⁾]. Dabei wird wohl nur vorausgesetzt, daß die Membran die Krystalloide leicht, die Kolloide nicht oder kaum durchtreten läßt, und es scheint, als ob es zur Annahme einer semipermeablen Membran genüge, daß in den Ergüssen die Krystalloide in der gleichen, die Kolloide in geringerer Menge vorhanden sind als im Blut. Dies hält aber einer ernsten Kritik nicht stand und entspricht nicht der Definition. Nicht um semipermeable Membranen handelt es sich, sondern in Wirklichkeit um Dialysiermembranen. Auch den Tatsachen entspricht es nicht, denn es bestehen eben zu große Unterschiede in der quantitativen Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeiten und des Blutes. Der Irrtum war, daß man oft nur einen Stoff untersuchte, z. B. den Harnstoff, diesen in beiden Flüssigkeiten in gleicher Menge vertreten fand und dann glaubte, diesen Befund verallgemeinern zu dürfen. Berücksichtigt man aber mehr Stoffe, besonders solche verschiedener physikalisch-chemischer Natur, so erkennt man bald, daß ein solcher Schuß verfehlt ist.

Solche Unterschiede der Verteilung wurden auf die Kolloidnatur der Membran zurückgeführt. Doch gibt es auch andere Möglichkeiten.

Es ist hier wohl nicht nötig, auf das gegenseitige Verhalten von Kolloiden und Krystalloiden besonders hinzuweisen. Allgemein bekannt ist, daß die innere Struktur der Kolloide von der Art und Menge der Krystalloide abhängt, und daß ebenso das Verhalten der Ionen und Moleküle von Art und Menge der anwesenden Kolloide beeinflusst wird (z. B. das Zurgeltungskommen ihres osmotischen Drucks). Die Vorstellung drängt sich also förmlich auf, wonach die Kolloide in- und außerhalb des Blutgefäßsystems den Flüssigkeits- und somit auch den Salzaustausch zwischen Blut und Gewebsflüssigkeiten in erheblichem Maße beherrschen. Der Dispersionsgrad, das Quellungsvermögen der Serumkolloide ist dem Filtrationsdruck entgegengesetzt. So läßt es sich verstehen, daß nicht mehr Wasser aus der Blutbahn normalerweise austritt (*Starling*). Auf analoge Weise erklärt es sich auch, wieso entzündliche eiweißhaltige Höhlenergüsse sehr lange bestehen und nur langsam resorbiert werden. Hier wirkt der Quellungsdruck der Eiweißkörper der Rückresorption in die Blut- und Lymphbahnen entgegengesetzt. Wie der Kolloidzustand durch Diuretica beeinflusst wird und wie auf diese Weise

¹⁾ In Oppenheimers Handbuch der Biochemie. Bd. IV, S. 156.

²⁾ ibidem Bd. IV, S. 186.

die Diurese erklärt werden kann, hat *Ellinger* einleuchtend nachgewiesen. Schließlich ist der Gewebsdruck, der für die Ödementstehung nicht vernachlässigt werden darf, lediglich ein Kolloidproblem. Auch hier wird also das quantitative Verhalten der Salze nicht vernachlässigt werden dürfen.

Es ist nicht meine Absicht, all diese Bedingungen zum Zustandekommen der Ödeme und Ergüsse eingehender zu besprechen. Ich wollte sie nur erwähnen, mit der Bemerkung, daß, wenn wir auch das Bestehen von Beziehungen zwischen Kolloiden und Mineralstoffen kennen, wir doch noch nicht imstande sind, präzise zu formulieren, inwieweit die Beziehungen zwischen Quellungsvermögen der Serum- und Ödemkolloide und Mineralstoffe für den quantitativen Aufbau der Körperflüssigkeiten, d. h. für die quantitative Verteilung der Aufbaustoffe zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit maßgebend sind. Gerade diese Frage scheint mir aber wichtig, und ich glaube, daß das Studium der Donnan-Gleichgewichte sie einer Lösung näherbringen wird.

Kurz gesagt, man vermutet eine wichtige Rolle in der Kolloidmembran; man ahnt treibende Kräfte in Modifikationen der Kolloidnatur der Gewebe, des Blutes und der Lymphe — aber klar quantitativ kann man all dies noch nicht aussprechen.

Deswegen habe ich es unternommen, an meiner Klinik vergleichende quantitative Untersuchungen von Blut und Ödemflüssigkeiten ausführen zu lassen, in der Absicht zu prüfen, ob die Verhältnisse den Donnangleichgewichten entsprechen, und ob das Zustandekommen der quantitativen Zusammensetzung der pathologischen Flüssigkeiten, Ödeme und Transsudate, dadurch verständlich wird. Herr Priv.-Doz. Dr. *Wanner* hat diese Untersuchungen ausgeführt. Ich möchte einige Zahlen nun zusammenstellen. Die ausführliche Arbeit wird Herr *Wanner* andernorts publizieren.

Ich gehe nun über zur Besprechung unserer *Untersuchungen*.

Wir haben bei Patienten mit kardialen und nephritischen Ödemen vergleichende Bestimmungen von Harnstoff und Kochsalz im Blut und in der durch Punktion des Unterhautzellgewebes gewonnenen Ödemflüssigkeit ausgeführt. In den meisten Fällen wurden auch die Refraktion und die Viscosität des Blutes und der Ödemflüssigkeit bestimmt.

Ferner haben wir die Ascitesflüssigkeit bei einem Fall von Lebercirrhose und die Pleuraergüsse bei drei Fällen von Pleuritis exsudativa untersucht.

Ich betone, daß Blut und Ödem- resp. Hydropsflüssigkeit stets gleichzeitig entnommen wurden. Die Resultate sind in Tab. 1 (s. S. 716) zusammengestellt.

Aus der Tabelle geht folgendes hervor.

1. *Der Harnstoffgehalt des Blutserums und der Ödemflüssigkeiten resp. Höhlenergüsse ist durchweg genau gleich oder weist nur ganz unwesentliche Abweichungen auf. Auch in den drei Fällen (2, 4 und 9),*

Tabelle 1.

Fall	Diagnose	Harnstoff		Chloride		Differenz d. Chloride	
		Blut ‰	Ödem- flüssigkeit ‰	Blut ‰	Ödem- flüssigkeit ‰	in ‰	in % des Blut- wertes
1	Myodegeneratio cordis	—	—	5,82	6,19	0,37	6,3
2	Myodegeneratio cordis. Bronchopneumonie	0,85	0,80	4,60	5,10	0,50	10,8
3	Myodegeneratio cordis	0,31	0,33	5,64	6,16	0,52	9,2
4	Myodegeneratio cordis	0,89	0,92	5,73	6,25	0,52	9,0
5	Myodegeneratio cordis	—	0,20	—	5,52		
		—	0,22	—	5,06		
		0,23	0,22	5,03	5,49	0,46	9,1
6	Myodegeneratio cordis. Carcinommetastasen. Druck a. V. cave infer.	0,37	0,33	5,58	6,55	0,97	17,4
		—	0,46	—	6,00		
7	Myodegeneratio cordis		0,24		5,50		
8	Myodegeneratio cordis	0,28	0,23	5,56	5,70	0,14	2,5
9	Schwangerschafts- nephritis. Eklampsie.	0,41	0,42	5,85	6,51	0,66	11,2
10	Glomerulonephritis	0,37	0,37	5,97	6,42	0,45	7,5
11	Glomerulonephritis	0,30	0,28	5,52	6,64	1,12	20,2
12	Lebercirrhose	0,23	0,30	5,70	6,11	0,41	7,2
		—	0,20	—	6,67		
		0,23	0,24	5,59	6,03	0,44	7,8
13	Pleuritis exsud.	0,24	0,23	5,42	5,77	0,35	6,4
		—	0,25	—	5,36		
14	Pleuritis exsud.	0,24	0,25	5,63	6,67	1,04	18,4
15	Pleuritis exsud.	0,23	0,25	5,65	6,22	0,57	10,1

wo der Blutharnstoff erhöht ist (0,85, 0,89 und 0,41‰) sind die Ödemharnstoffwerte dieselben wie die Blutharnstoffwerte.

Unsere Harnstoffwerte der Ödemflüssigkeiten stimmen übrigens mit denen anderer Autoren im großen und ganzen überein. So gibt Gerhartz in Oppenheims Handbuch der Biochemie 0,3—1,3‰ an. Maase und Zondek fanden bei Nephrose 0,35‰, bei bradykardischer Ödemkrankheit 0,28‰ und bei Stauungshydrops 0,08‰.

2. Die Chloranalysen hingegen zeigen ein wesentlich verschiedenes Verhalten in Blut und Ödem- resp. Höhlenflüssigkeiten. *Durchweg ist der Chlorgehalt der Ödemflüssigkeiten und Höhlenergüsse bedeutend höher als im Blutplasma.* Wir treffen Unterschiede bis zu 1,12% an. Der geringste, übrigens vereinzelte Unterschied beträgt 0,14‰. Am häufigsten ist die Zunahme von 0,4—0,52‰. In Prozenten des Blutwertes ausgedrückt, beträgt die Chlorzunahme in Ödemen und Höhlenergüssen meist 7—10%, kann aber 20% erreichen. In keinem einzigen Fall sehen wir eine Abnahme.

Unsere Chlorwerte sind etwas niedriger als diejenigen anderer Forscher, sowohl diejenigen des Blutes, als auch diejenigen der Ödemflüssigkeiten.

Für die Ödemflüssigkeit fanden z. B. *Maase* und *Zondek* bei Nephrose 7,14 und 6,9⁰/₀₀, bei Amyloidniere 5,50 und 5,26⁰/₀₀, bei bradykardischer Ödemkrankheit 6,79⁰/₀₀, bei Stauungshydrops 7,02⁰/₀₀, bei Ascites bei Lebercirrhose 7,02⁰/₀₀. *Falta* und *Quittner* geben noch höhere Werte an, 0,9—1,0%.

Der höhere Chlorgehalt der Ödemflüssigkeiten im Vergleich zum Chlorgehalt des Blutes ist übrigens eine längst bekannte Tatsache.

Hamburger, *Strauss*, *Babes* haben schon früher darauf hingewiesen. Auch *Heinecke* und *Meyerstein*, *Luckhardt* u. a. haben solche Unterschiede veröffentlicht, auch beim Tier. So fanden *Heinecke* und *Meyerstein*¹⁾ beim nephritischen Kaninchen 0,38% im Blutserum, 0,399% im Ascites; nach Kochsalzfütterung 0,67% im Blutserum und 0,72% im Ascites und im Hydrothorax. *Luckhardt*²⁾ u. a. geben an im Mittel 4,26⁰/₀₀ in der Lymphe beim Hund, 3,96⁰/₀₀ im Serum.

Hingegen haben einige Autoren in Blut und Transsudaten identische Chlorwerte gefunden [*H. Meyer*³⁾].

Zusammengefaßt können wir also sagen: Die von uns mitgeteilten Befunde zeigen, daß der Harnstoffgehalt des Blutes und der Ödeme resp. Höhlenergüsse gleich, der Chlorgehalt der Ödeme resp. Höhlenergüsse hingegen höher als derjenige des Blutes ist.

Blut und Ödeme resp. Ergußflüssigkeiten sind also nicht gleichsinnig zusammengesetzt.

Denselben Befund haben an einer großen Beobachtungsreihe *Fodor* und *Fischer*⁴⁾ ebenfalls erheben können. Allerdings findet man in ihrer Tabelle auch abweichende Werte. So sind ihre Rest-N-Werte nicht immer ganz so übereinstimmend wie unsere Harnstoffwerte und ihre Chlorunterschiede sind bald größer, bald geringer wie die unserigen. Sie haben auch Fälle, wo kein Chlorunterschied besteht, ja sogar wo eine Chlorabnahme stattgefunden hat. Diese letzteren Befunde sind jedoch in der Minderzahl und die überwiegende Mehrzahl ihrer Resultate stimmt mit den unserigen überein.

Die eben dargelegten Verhältnisse stellen aber kein vereinzelt Faktum im tierischen Organismus dar. Wir treffen gleichartige Vorgänge

Tabelle 2.

Fall	Harnstoff		Chloride		Differenz der Chloride	
	Blut ‰	Liquor ‰	Blut ‰	Liquor ‰	‰	in % des Blutwertes
1	0,27	0,30	5,58	7,04	1,46	26,1
2	0,24	0,23	5,22	6,41	1,19	22,8
3	0,25	—	5,43	6,31	0,88	16,2
4	0,20	0,19	5,65	6,16	0,51	9,0
5	0,23	0,23	5,60	6,47	0,87	15,5
6	0,33	0,28	5,20	6,47	1,27	24,4
7	0,20	0,23	5,40	6,60	1,20	22,2

1) Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1907.

2) Zitiert nach *Hoeber*.

3) Dtsch. Arch. f. klin. Med. 85. 1905.

4) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 29. 1922.

auch an anderen physiologischen Membranen des Körpers an. So z. B. an den Plexus chorioidei, wenn wir den Harnstoff- und Chlorgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit und des Blutes vergleichen.

Auch hier sehen wir, daß in allen Fällen der Harnstoffgehalt im Blut und in der Cerebrospinalflüssigkeit derselbe ist, der Kochsalzgehalt hingegen wiederum wesentlich höher in der Cerebrospinalflüssigkeit. Der Unterschied der Kochsalzzahlen schwankt zwischen 0,51 und 1,46‰, oder 9 und 26% des Blutwertes.

Unsere Zahlen stimmen wiederum im großen und ganzen mit denjenigen der Literatur überein. So geben *Widal* und *Froin* für den Harnstoff in der Cerebrospinalflüssigkeit 0,15—0,35‰ an. Der von *Strauss* berechnete Mittelwert beträgt 0,50‰¹⁾. Für das NaCl geben *Nawratzki* 0,7% an, *Zdarek* 0,7%, *Landau* und *Halpern* 0,69%, *Lenhartz-Meier* 0,7%; also Werte, die etwas höher sind als die unserigen.

Wie sind solche Befunde nun zu erklären? Auf keinen Fall kann hier ein osmotischer Vorgang vorliegen. Um einfache Filtration kann es sich auch nicht handeln. Veränderte Durchgängigkeit der geschädigten Capillärwände würde die verschiedene quantitative Zusammensetzung der Ödem-, Erguß- und Cerebrospinalflüssigkeit ebenfalls nicht verständlich machen. Wenn man mit *Fr. N. Schulz* annehmen will, daß „hier irgendwelche Kräfte (in der Capillarwand) vorhanden sein müssen, welche die molekulare Konzentration bzw. den Kochsalzgehalt des Blutes möglichst konstant zu erhalten streben“, so ist doch nichts erklärt. Auch die Quellungskraft der in der Ödemflüssigkeit befindlichen Kolloide muß abgelehnt werden. Denn den erhöhten Kochsalzgehalt finden wir auch in der Cerebrospinalflüssigkeit, welche eiweißfrei ist. Übrigens hatten wir in einer Reihe von Fällen refraktometrische und viscosimetrische Bestimmungen in Blut und Ödemflüssigkeit zur Verfügung. Dieselben werden später von Herrn Dr. *Wanner* in seiner ausführlichen Arbeit veröffentlicht. Die für Ödem gefundenen Werte überstiegen diejenigen des Wassers nur um einen geringen Betrag, so daß die Anwesenheit wesentlicher Mengen von Kolloiden, die Wasser und Chloride hätten anziehen können, in den meisten von uns untersuchten Ödemflüssigkeiten ausgeschlossen ist.

Ebenfalls unwahrscheinlich ist die Annahme, daß Stoffwechselprodukte der Zellen sich zum „Filtrat“ aus den Blutgefäßen hinzugesellt hätten. Denn es wäre nicht verständlich, daß gerade nur das Chlor, nicht aber die typische Stoffwechselschlacke Harnstoff erhöht ist.

Auch wäre nicht recht einzusehen, wieso bei der Ausgleichsfähigkeit des Organismus und der großen Durchlässigkeit der Gefäßwände für Wasser, das jedenfalls durch den erhöhten Chloridgehalt bedingte

¹⁾ Diese Abweichung hängt wohl mit der benutzten Methodik zusammen.

osmotische Gefälle zwischen Ödemflüssigkeit und Blut, nicht rasch beseitigt wird. Denn wir haben die dargelegten quantitativen Unterschiede bei einigen Patienten nicht nur einmal, sondern auch bei wiederholter Untersuchung, in mehrwöchigen Zwischenräumen, (z. B. Fall 5 und 12) feststellen können. Es handelt sich also nicht um vorübergehende Zustände. Dies geht übrigens auch aus der oben erwähnten Arbeit von Fodor und Fischer hervor.

Die verschiedene Verteilung von Harnstoff und Chlor im Blut und den von uns untersuchten Körperflüssigkeiten scheint uns am leichtesten verständlich, wenn wir das Bestehen eines Donnan-Gleichgewichts annehmen. Auch hier haben wir es mit einer Dialysiermembran zu tun, welche eine eiweißreiche Flüssigkeit — das Blut — von einer eiweißfreien resp. eiweißarmen Flüssigkeit — Liquor, Ödem — trennt. Das Eiweiß diffundiert nicht oder nur sehr wenig, während die Kochsalzionen und die dissoziierten Kationen des Eiweißsalzes leicht diffundieren. Wenn das Gleichgewicht erreicht ist, muß nach der *Donnanschen Regel* die Konzentration der Chlorionen in der eiweißfreien Flüssigkeit überwiegen. Da also Liquor, Ödemflüssigkeit und Höhlenergüsse einen erhöhten Chlorgehalt aufwiesen, so stimmen sie mit der *Donnanschen Regel* überein. Nach der *Donnanschen Regel* müssen ferner die Kationen auf der Seite des nichtdiffundierenden Eiweißes erhöht sein. Leider habe ich keine Na- oder Ca- usw. Bestimmungen in Blut und Ödemflüssigkeiten zur Verfügung. Ich sehe aber, daß solche Na-Bestimmungen von R. Loeb, Atchley und Palmer¹⁾ ausgeführt worden sind und daß das Blut reicher an Natrium gefunden wurde als das Transsudat.

Mit der Theorie stimmt es auch sehr gut überein, daß die Unterschiede der Chlorverteilung bei Cerebrospinalflüssigkeit bedeutendere sind als bei Ödem- und anderen Körperflüssigkeiten. Denn das Donnan-Gleichgewicht wird dann am deutlichsten zutage treten, wenn die „Außenflüssigkeit“ eiweißfrei ist. Dies ist bei der Cerebrospinalflüssigkeit der Fall. Die anderen untersuchten Flüssigkeiten enthalten eben doch einen, wenn auch geringen, Eiweißgehalt, und dies wird natürlich in einem gewissen Maße die völlige Ausbildung der *Donnanschen Gleichgewichtsverteilung* hindern können.

Deshalb vermutete ich, daß in entzündlichen Exsudaten, die ja mehr Eiweiß enthalten als Transsudate, die *Donnansche Gleichgewichtsverteilung* weniger zur Geltung kommen würde, als in Transsudaten oder Ödemflüssigkeiten. Das hat sich aber nur in einem Fall (13) gezeigt, die beiden anderen Fälle wiesen keinen Unterschied gegenüber den Transsudaten und Ödemen auf.

Es ist übrigens bekannt, daß Transsudate im allgemeinen reicher

¹⁾ Angeführt nach Ruszniák, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 41. 1924.

an Asche und speziell an Chloriden sind, als Exsudate. *Gerhartz* zitiert Mittelwerte von *Bodon*: 0,96% Gesamtasche und 0,56% Chlornatrium für Transsudate, 0,89% und 0,52% für Exsudate.

Diese Frage wird an meiner Klinik zur Zeit weiter verfolgt.

Mit der Theorie stimmt schließlich überein, daß der Harnstoff in Blut und Körperflüssigkeiten dieselben Werte aufweist. Harnstoff ist kein Elektrolyt und geht mit den ampholytischen Eiweißstoffen keine chemischen Salzbindungen ein. Seine Diffusion wird also durch Kolloide nicht beeinflußt und er ist somit der *Donnanschen* Regel nicht unterworfen.

Ich glaube also den Schluß ziehen zu dürfen, daß wir hier wahrscheinlich die von *Donnan* beschriebenen Verteilungsgleichgewichte vor uns haben. Denn wir haben Unterschiede der Ionenverteilung in Blut und Körperflüssigkeiten angetroffen, die mit allen bisher bekannten physikalischen Gesetzen unvereinbar sind, mit dem Prinzip der *Donnan* verteilung aber gut übereinstimmen. Nur an Hand der *Donnanschen* Theorie läßt es sich verstehen, wieso Gewebsflüssigkeiten mehr Chlor enthalten können, als Blut und wieso andere Stoffe, wie der Harnstoff, dieser ungleichen Verteilung nicht auch unterworfen sind.

Mit meiner Annahme stehe ich übrigens nicht vereinzelt da. So hat *Schade* in einem Vortrage auf dem Kongreß für innere Medizin 1922 ganz kurz darauf hingewiesen, daß die Elektrolytkonzentration der Lymphe im Gesetz des *Donnanschen* Gleichgewichts ihre Erklärung findet. Auch *Hoerber* hat die oben erwähnten Befunde von *Luckhardt* u. a., wonach die Lymphe regelmäßig mehr Cl enthält als das Serum, auf das Bestehen eines *Donnangleichgewichts* zurückgeführt¹⁾. Schließlich nimmt auch *Rusznick*²⁾ für die Entstehung der Ödeme bei Nierenkranken ein *Donnangleichgewicht* an. Er basiert seine Ansicht aber nicht, wie ich es tat, auf eine Untersuchung der Salzionen, sondern auf sehr interessante Untersuchungen über das Verhalten der Eiweißkörper im Blutserum. Er zeigt, warum die Kationen im Blutserum überwiegen.

Fodor und *Fischer* hingegen, die, wie schon erwähnt, dieselben Befunde erhoben haben wie ich, ziehen die Möglichkeit eines *Donnanschen* Verteilungsgleichgewichts nicht in den Kreis ihrer Betrachtungen.

Noch auf weitere Möglichkeiten des Bestehens von *Donnangleichgewichten* im tierischen Organismus möchte ich hier mit einigen Worten hinweisen. So erscheint mir die Idee für die Theorie der Harnsekretion ganz besonders fruchtbar zu sein. Vielleicht werden die Diskussionen über „Sekretion“ oder „Filtration und Rückresorption“ aufhören, wenn man einmal die Unterschiede der quantitativen Ionenverteilung im Harn und Blut an Hand der *Donnanschen* Theorie betrachten wird. Daß man so lange immer wieder neue Argumente für und wider die beiden Theorien zu bringen sich bemüht hat, ist doch ein Zeichen dafür, daß weder die

¹⁾ Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 1924, S. 780.

²⁾ l. c., S. 544.

eine noch die andere für das Verständnis der Harnbereitung ausreicht. Nimmt man aber *Donnansche* Gleichgewichtsverteilungen an, so wird man begreifen können, wieso die Harnkonzentrationen diejenigen des Blutes übertreffen und die Salzverteilungen im Harn von denen des Blutes wesentlich abweichen können. Das, was man bisher als „Partialfunktionen der Zelle“ zu bezeichnen suchte, erscheint in einem neuen Lichte.

Auch die Salzsäuresekretion im Magensaft, die Alkalisekretion im Pankreassaft sind Vorgänge, die einer Deutung durch die *Donnansche* Theorie zugänglich sind.

Die Plexus chorioidei haben wir bereits in den Kreis unserer Betrachtungen gezogen. Speziell für sie scheint mir das Prinzip des *Donnan*-Gleichgewichts einer allgemeineren Anwendung fähig. Sind sie doch eine physiologische Grenzmembran, die für sehr viele Substanzen undurchlässig ist. Auch die Pathogenese der in den Plexus sich bildenden Sandkörner wird nun klarer, wenn wir wissen, daß, dem *Donnan*-Prinzip entsprechend, die Anionen (Cl) in den Liquor „abgestoßen“, die Kationen (Ca) „zurückbehalten“ werden. Es ist dann auch verständlich, daß, wie *Askanazy*¹⁾ gefunden hat, solche Sandkörperchen sich schon bei kleinen Kindern ausbilden können.

Die verschiedene Verteilung der Salze auf Blutkörperchen und Blutflüssigkeit ist auch auf *Donnan*-Gleichgewichte zurückgeführt worden. Doch hat *Hoerber*²⁾ diese Deutung abgelehnt, da die für die Herstellung des Gleichgewichts notwendige höhere Konzentration des Kolloid-elektrolyten gegenüber dem anderen Elektrolyten bei Blutzellen und Blutflüssigkeit nicht genügend ausgebildet ist.

Dies mahnt zur Vorsicht. Genauere quantitative Untersuchungen und kritische Sichtung des Beobachteten werden also vorerst noch notwendig sein, um die Richtigkeit der eben ausgesprochenen Vermutungen zu erweisen.

Auch für die Verhältnisse bei Ödemen und Hydrops werden noch weitere Beobachtungen notwendig sein, um zu prüfen, ob ich bei deren Deutung mittels der *Donnanschen* Regel das richtige getroffen habe.

Heute wollte ich jedenfalls darauf hinweisen, daß vergleichende quantitative Untersuchungen des Blutes und der Ödem- resp. Hydropsflüssigkeiten viel Interessantes zutage fördern können, daß sie dazu beitragen, den Aufbau und das Zustandekommen physiologischer und pathologischer Gewebsflüssigkeiten besser zu verstehen. Die Gewebe sind außerordentlich leistungsfähige Depots für die Ablagerung von

¹⁾ Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges. 1914.

²⁾ Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. S. 459.

Wasser und Chlor. Über den feineren Mechanismus der Speicherung dieser und anderer Stoffe sind wir noch nicht genügend im klaren. Der Theorie der *Donnanschen* Gleichgewichtsverteilung müssen wir, ganz allgemein, aber auch für diese besondere Frage, einen großen heuristischen Wert zuerkennen. Wenn wir mit ihrer Hilfe die so wichtigen, aber bisher so unklar gebliebenen Stoffverteilungen und ihr Entstehen im Organismus richtig erfassen lernen, so werden wir auch allmählich das Wort „vitale Sekretion“ überwinden und aus unserer Denkmethodik ausmerzen können.

So hoffe ich denn mit diesem kleinen Beitrag zur Lösung „vitaler“ Probleme meinen lieben und verehrten Freund *M. Askanazy* zu seinem 60. Geburtstage begrüßen zu dürfen.
