Alkalichloride und Alkalikarbonate bei Oedemen.³⁾

Von A. Magnus-Levy in Berlin.

M. H.! Nachdem durch die Arbeiten von H. Strauß und Widal die hydropigene Natur des Kochsalzes, zumal bei den Nephrosen, festgestellt worden war, lernte man allmählich die Tatsache kennen, daß auch das Natron bicarbonicum bei manchen Diabetikern beträchtliche Oedeme herbeiführen könne. Damit tauchte die mehr theoretisch als praktisch wichtige Frage auf, welches der beiden Ionen, das Na oder das Cl, eigentlich schwerer ausscheidbar sei und somit die Retention des Kochsalzes veranlasse. Die allgemeine Annahme in Deutschland wie in Frankreich ging dahin, daß das Cl-Ion der schädliche Bestandteil und in erster Reihe für das Wachstum der Oedeme verantwortlich zu machen sei. Maßgebend dafür war wohl in erster Reihe der von Widal geführte Nachweis, daß bei den durch Natron provozierten Oedemen neben dem kohlensauren Natron große Mengen Chlornatrium zurückgehalten würden; der häufig gebrauchte Ausdruck „Natronödeme“ sei nur im Sinne der äußeren Veranlassung zulässig; tatsächlich seien diese Oedeme nach Zusammensetzung (0,6—0,7% NaCl usw.) und Entstehungsmechanismus im wesentlichen mit den spontanen und den durch Kochsalzzulagen bewirkten Oedemen identisch. Die gegenteilige, durch gute Experimente gestützte Ansicht deutscher Kinderärzte, die wenigstens bei Säuglingen das Natron-Ion für ausschlaggebend erklärten, ist nicht genügend beachtet worden, jedenfalls nicht durchgedrungen.

Im übrigen aber fehlt es, von diesen und vereinzelt französischen Untersuchungen abgesehen, an systematischen vergleichenden Untersuchungen an der gleichen Person und unter genau vergleichbaren Bedingungen. Das beste Versuchsfeld bietet die Wassersucht der Nephrose, nicht nur wegen ihrer absoluten Größe, sondern auch wegen ihrer starken Beeinflussbarkeit nach der positiven und negativen Seite. Diese in manchen Fällen vorhandene „Reversibilität“ der Wasseransammlung und -entziehung macht es in geeigneten Fällen möglich, beim Vergleich verschiedener Salze von einem gleichen oder doch ähnlichen Zustand des Kranken auszugehen; Widal hat sich das in ausgezeichnete Weise zunutze gemacht.

Ich habe nun zunächst bei Nierenkranken die Größe der durch 3—8 tägige Gaben von Kochsalz und doppeltkohlensauren Natron erzeugten Oedeme verglichen. Die Wassersucht muß im Vorstadium der Versuche entweder stabil oder ansteigend oder höchstens in langsamem Schwinden begriffen sein. Bei spontaner starker Ausschüttung ist die Eliminationskraft oft so stark, daß auch größere Zulagen der verschiedenen Salze fast völlig bewältigt werden, ein Unterschied somit nicht deutlich wird. Es ist auch wünschenswert, daß die Oedeme recht groß sind, die Entwässerung also für verschiedene Versuche genügend Zeit und Spielraum läßt.

Alle Salze wurden in äquivalenten Mengen gegeben, der leichteren Uebersicht halber nicht in der der gebräuchlichen 10-g-NaCl-Dosis entsprechenden Quantität, sondern entsprechend dem $\frac{1}{10}$ oder $\frac{1}{5}$ des Molekulargrammgewichts. Es entsprechen einander

	Mol.-G.	g	g
NaHCO ₃	(84)	8,4	16,8
NaCl	(58,5)	5,85	11,7
KHCO ₃	(100,0)	10,0	20,0
KCl	(74,5)	7,45	14,9
Calcium aceticum ⁴⁾	(98)	9,8	19,8

Die Gewichtszunahme war nach 11,7 g NaCl ausnahmslos viel größer als nach 16,8 g NaHCO₃, im Mittel aller Versuche an fünf Kranken 620 g gegen nur 280 g.

¹⁾ D. m. W. 1915 Nr. 46. — ²⁾ D. m. W. 1920 Nr. 8. — ³⁾ Vortrag gehalten im Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde am 5. II. 1920. — ⁴⁾ 1 g Calcium aceticum (wasserfrei berechnet) ist enthalten in der 3fachen Menge des Liquor Kali acetici

Aus einzelnen ähnlichen Versuchen und Ergebnissen hatte die Schule Widals und Achards geschlossen, daß Chlor-Ion und nicht Natrium die Oedeme hervorruft. Dieser Schluß ist irrig; meine weitere Untersuchung zeigte, daß das Natrium, als Bikarbonat verabreicht, nicht leichter ausgeschieden wird als das Chlorid. Ein Junge mit massigen, dauernd steigenden Oedemen erhielt bei vollkommen gleicher Kost drei Tage je 8,4 g NaHCO_3 , und nach einigen Tagen je 5,85 g NaCl. Nach NaHCO_3 sank die Cl-Ausscheidung im Harn von 0,95 auf 0,48 (als NaCl berechnet), das Natrium im Harn stieg nur von 0,21 auf 0,25 um 0,04 g Na. Von den in der Zuzug enthaltenen 2,3 g Na waren also nur 2% in den Harn übergetreten; dieser, unter gleichen Bedingungen beim Gesunden am 2. Tag alkalisch werdend, blieb sauer. Als nunmehr ClNa gegeben wurde, stiegen zwar die Oedeme stärker, und das ClNa blieb zum größten Teil im Körper, aber die Ausscheidung zeigte ansteigende Richtung; am 3. Tag wurde an Cl 1,0 g (Na) und 0,2 g Na mehr im Harn gefunden als in der Vorreihe.

Somit hat sich gezeigt, daß in der Nephrose das Natrium-Ion selbst äußerst schwer ausgeschieden wird, als Karbonat nicht besser denn als Chlorid. (Ausdrücklich sei hier jedoch bemerkt, daß eine so weitgehende Retention des Na in beiderlei Form wie hier keineswegs in allen, sondern nur in den allerschwersten Fällen zu erwarten ist.)

Der sich aufdrängende Schluß, daß das Natrium- und nicht das Cl-Ion der eigentlich hydropigene Faktor sei, konnte aber mit Sicherheit erst gezogen werden, wenn auch das Verhalten des Cl für sich, d. h. in einer anderen Verbindung als mit Na, festgestellt worden war. Zu ausgedehnten Versuchen eignet sich, aus hier nicht zu erörternden Gründen, nur das KCl (äquivalente Gaben sind in $\frac{1}{10}$ und $\frac{1}{5}$ Molekulargrammgewicht 7,45 g und 14,9 g). Der Knabe, der zu den oben geschilderten Versuchen gedient hatte, erhielt in einer späteren Reihe 7,45 g KCl. Ein Teil des Salzes ging mit den Durchfällen ab, der größte Teil, ca. 80%, wurde resorbiert und in täglich steigenden Mengen im Urin ausgeschieden. Am 4. Tag fand sich im Harn die ganze Menge des wirklich Resorbierten wieder vor!

Das Cl im Harn war auf 5,4 g, als „ClNa“ berechnet, gestiegen, gegenüber einem Maximum von 2,5 g in den vorangegangenen zwei Monaten!

Somit hat sich also das Cl in Verbindung mit K als recht leicht ausscheidbar dort gezeigt, wo es in Verbindung mit Na die Niere nur in kleinen Mengen zu passieren fähig war. Und so erwies es sich ausnahmslos in ausgedehnten Reihen an weiteren 7 Kranken. Gewöhnlich begann ich mit KCl und gab unmittelbar hinterher NaCl, und dann sofort abermals KCl. Stets sank in den KCl-Reihen das Gewicht, und die Cl-Ausscheidung im Harn überstieg die Einnahme (Nahrungsschloß-Zuzug), sodaß also auch noch ClNa aus den Oedemen ausgeschüttet wurde. Unter ClNa stieg das Gewicht oder blieb zum mindesten auf der Höhe, die Cl-Ausscheidung sank andauernd und stellte sich, wo nicht sofort, doch nach einigen Tagen, unter die Einfuhr.

Ich gebe 2 Versuche kurz wieder:

1. Große Oedeme, die Eliminationskraft für Salze ziemlich stark geschwächt, dabei sehr große Ausschläge in den Gewichts-differenzen und der Salzausscheidung.

	Im Harn	trägt Gewichtsänderung
A 14,8 KCl	20,6 NaCl (17,1 22,6 22,4)	— 1033
B 11,7 NaCl	11,7 NaCl (16,7 14,1 8,3 7,5)	± 0
C 14,8 KCl	21,8 NaCl (10,5 12,3 30,8 28,0 23,0 26,2)	— 983 g

2. In einem zweiten Fall, in dem das nephritische Element die Nephrose überragte, mit mäßigen Oedemen, sind die Unterschiede in der Cl-Ausscheidung nicht so groß, aber noch deutlich genug.

	Zuzug	Im Harn	Gewicht
A	11,7 g NaCl	8,2 NaCl	+ 200 g
B	14,8 g KCl	15,0 NaCl	— 900 g
C	11,7 g NaCl	13,3 NaCl	— 140 g
D	14,8 g KCl	17,8 NaCl	— 240 g

Unter Ausschluß der ersten, noch von dem Vorversuch beeinflussten Tage, also in der zweiten Hälfte der Versuche, sind die Unterschiede noch deutlicher (siehe die einzelnen Tage des obigen Versuches). Das ClNa verlegt sich selbst den Weg, seine Ausscheidung fällt, die des KCl steigt an.

Versuche an vier weiteren Kranken fielen genau so aus, wie die beschriebenen. Ein gegenteiliges Ergebnis wurde nie erhalten. Nur unter zwei Bedingungen ist der Unterschied der beiden Salze nicht zu erkennen. Es ist bekannt, daß manchmal umfangreiche Oedeme, zumal wenn sie erst kurz bestanden haben, überaus schnell spontan entleert werden. Die Eliminationskraft der Niere für Chloride kann in wenigen Tagen die des gesunden Organs erreichen, sodaß eine NaCl-Zuzug die Entwässerung nicht nur nicht hemmt, sondern sogar noch beschleunigt, d. h. diuretisch wirkt. Das tut — und ich habe auch solche Fälle untersucht — KCl dann auch in stärkstem Maße, aber ein Unterschied ist bei der Annäherung an normale Funktion wenigstens bei den gewählten Gaben nicht mehr sichtbar.

Und umgekehrt kann der Zustand der Niere so schwer sein, daß weder NaCl noch KCl in nennenswerter Menge ausgeschieden werden. Das sieht man am ehesten bei Kranken, bei denen die (glomerulo)nephritische Störung im Vordergrund steht. Die spontane Cl-Ausscheidung beträgt vielleicht 1–2 g NaCl; KCl-Zuzug bewirkt hier eine Zunahme des Gewichts (weit geringer als NaCl), Uebelkeit, Erbrechen und Durchfälle. Eine Anhäufung, eine Retention größerer

Mengen KCl im kranken Körper wird nicht vertragen und ist schädlich!

Unter diesen beiden extremen Verhältnissen, stärkster Funktionsstörung einerseits, fast völlig wiederhergestellter Funktion andererseits, ist also — und das möge man bei einer Nachprüfung beachten — ein Unterschied zwischen NaCl und KCl nicht mehr im Experiment erkennbar. Das steht aber natürlich nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen der übrigen Versuche.

Wenn also das Natrium-Ion als Bikarbonat ähnlich schwer ausscheidbar ist, wie in der Verbindung mit Cl als NaCl, wenn beide vorhandene Oedeme verstärken, — wenn andererseits das Cl mit K zusammen von den gleichen Kranken leicht ausgeschieden wird, so kann es keinem Zweifel unterliegen, daß in der Genese der Kochsalz-oedeme das Natrium-Ion die entscheidende Rolle spielt und nicht das Chlor-Ion.

Von weiteren Ergebnissen erwähne ich noch folgendes:

1. Auch bei Hydropsien anderer Art, bei kardialer Stauung, Leberzirrhose und bei „kachektischen Oedemen“, fand ich den Unterschied zwischen NaCl und KCl, wenn auch nicht so ausgeprägt, wie bei der Nephrose. Die Bedingungen für exakte Vergleiche sind hier schwerer herzustellen, die Ausschläge weniger in die Augen springend. 2. Auch zwischen NaHCO_3 und KHCO_3 besteht der gleiche Unterschied wie zwischen NaCl und KCl. In dem einzigen Fall, den ich genau untersucht habe, wurde NaHCO_3 (8,4 g täglich) vollständig zurückgehalten, KHCO_3 (10,0) fast vollständig ausgeschieden.

Genau die gleichen Verhältnisse wie für den kranken Erwachsenen gelten für den gesunden Säugling. Das haben vor 10 Jahren L. F. Meyer mit S. Cohn und Schloß in umfangreichen Versuchen bewiesen, mit prinzipiell der gleichen Versuchsanordnung, denen ich mich bedient habe. Sie haben den Unterschied zwischen Na- und K-Salzen in bezug auf die Wasserfixierung, klar erkannt und die ausschlaggebende Rolle des Na gegenüber dem Cl für das Zustandekommen der Wasserretention ausdrücklich festgestellt. —

Wenn ihre Experimente und Schlüsse bisher keine Anerkennung oder doch nicht die genügende Verbreitung gefunden haben, so haben sie nunmehr die Genugtuung, daß das, was sie zunächst nur als Gesetz für den gesunden Säugling hinstellen konnten, auch in der Pathologie des Erwachsenen gültig ist, daß es sich also um ein Gesetz von allgemeiner Geltung handelt. —

Hinsichtlich des Geschmacks ist das NaCl durch KCl nicht zu ersetzen, wie denn überhaupt die Suche nach einem wirklichen Ersatz des Kochsalzes als Würze ergebnislos geblieben und aussichtslos ist. Aber in einer anderen praktischen Richtung sind die Untersuchungen nicht ganz ergebnislos geblieben, sie lenken die Aufmerksamkeit wieder in erhöhtem Maße auf die diuretische Wirkung der Kalisalze. Der Liquor Kali aceticus, ein früher viel benutztes Mittel, ist etwas in Vergessenheit geraten. Ich habe auch dieses Mittel im Verlauf der obigen Untersuchungen und bei andern Kranken viel angewandt, freilich in viel höherer Dosis als der allgemein üblichen¹⁾. Nämlich zu rund 30,0 (genau 29,4) Liquor Kali aceticus; diese enthalten 9,8 Kali aceticum und entsprechen $\frac{1}{10}$ des Molekulargrammgewichts und sind äquivalent mit 5,85 g NaCl und 7,45 KCl. (Bis zu 60,0 Liquor Kali aceticus, dem Äquivalent von 11,7 g NaCl und 14,8 g KCl, bin ich nicht gegangen.)

Eingermessen beweisend werden therapeutische Versuche dieser und ähnlicher Art nur dann, wenn sie angestellt werden an Kranken, deren Zustand eine Zeitlang stabil geblieben ist und verschiedenen anderen Mitteln getrotzt hat. Bei meinen Versuchen mit KCl und NaCl usw. habe ich fast nur Kranke verwendet, die unter Bettruhe und salzreicher Kost sich nicht besserten. Auch Digitalis war bei diesen Nierenkranken öfters vergeblich vorher gegeben worden, und speziell das Diuretin hatte, wie das auch andere Aerzte jüngst betont haben, manchmal versagt. Nicht nur im Beginn der Behandlung, sondern auch nachdem die Entwässerung durch Kalisalze u. a. in Gang gekommen war, sank die Diurese und die NaCl-Ausscheidung, ja manchmal stiegen die Oedeme wieder. In vielen meiner so beobachteten Fälle hat das KCl ebenso wie Kali aceticum den Umschwung herbeigeführt und bei mehrfachem Wechsel der Medikation immer wieder gewirkt. Und außer diesen Fällen, in denen ich die Wirkung exakt, d. h. bei gleicher gemessener Kost und unter Verfolgung der NaCl-Ausscheidung, studiert habe, sah ich auffallende Erfolge noch bei einer Reihe anderer Kranken. Vor allem bei Patienten mit Nierenkrankheiten, nicht nur bei der reinen, sondern auch bei gemischter Nephrose. Ein auffallender Umschwung trat in zwei Tagen ein bei einer jungen Kranken mit schwerer Glomerulonephritis, Herzstauung und äußerst quälender Atemnot (Asthma uraemicum?). In einem Fall von Leberzirrhose verschwanden Aszites und Oedeme, die bei Bettruhe und salzloser Kost stabil gewesen waren, in kurzer Zeit. Ein Diabetiker mit spontan entstandenen Oedemen (ohne vorangegangene Haferkost und ohne NaHCO_3) verlor am ersten Tag nach 15,0 Liquor Kali aceticus 6,0 Kilo an Gewicht. Auch in manchen Fällen von kardialer Stauung mit starken Oedemen, besonders bei dekompensierten Klappenfehlern, hatten die Kalisalze, allein gegeben (oder zur Unterstützung ungenügender Digitaliswirkung), oft recht gute Erfolge. Dagegen waren sie nach meinen bisherigen Erfahrungen wirkungslos bei schwerer Herzmuskelsuffizienz

¹⁾ Die übliche Verschreibung Liquor Kali aceticus (10–30,0) 200; 5 mal täglich 1 Eßlöffel, führt täglich nur 4,0–12,0 Liquor = 1,3–4,0 des Salzes zu. Mir ist aber bekannt, daß ein sehr befähigter Landarzt von ähnlich hohen Dosen, wie ich, sein Lebenlang ausgedehnten erfolgreichen Gebrauch gemacht hat.

mit mächtiger Stauungsbronchitis, schmerzhafter Stauungsleber und -milz, sofern Oedeme fehlten.

Ich habe von den Kalisalzen nur das Chlorkalium und das essigsaure Salz angewendet. Welches von beiden vorteilhafter ist, vermag ich nicht zu sagen. Die größte von mir gegebene Dosis von 14,8 KCl schien mir allerdings noch stärker zu sein als die größte Gabe von 30,0 Liquor Kali acetici, die freilich nur 7,45 g KCl entspricht. Doch dürfen die therapeutischen Gaben kleiner sein als die experimentellen. Und so würde ich, da der bekannte Liquor Kali acetici dem Arzt doch vielleicht sympathischer sein wird, in erster Reihe zu diesem raten, und zwar in folgender Weise:

Man fange mit 3mal $\frac{1}{8}$ Teelöffel des Liquor an, steige schnell auf 6mal $\frac{1}{2}$ —1 ganzen Teelöffel ($6 \times 5 \text{ g} = 30$ Liquor Kali acetici), in etwas Wasser zu nehmen. Vom Chlorkali gebe man 2—3 g am ersten Tage und steige innerhalb einer Woche bis auf 10 g. Eine deutliche Zunahme der Diurese und stärkere Gewichtsabnahme wird bei diesem langsamen Vorgehen freilich erst allmählich eintreten.

Im Unterbewußtsein der Aerzte herrscht eine gewisse Scheu vor der Giftigkeit der Kalisalze, hervorgerufen wohl durch die Erinnerung an pharmakologische Experimente an isolierten Organen. Was für die konzentrierten Salzlösungen am ausgeschnittenen Herzen und Nerven gilt, trifft nicht zu für die sehr geringen Konzentrationen im lebenden Organismus, der die Salze schnell wieder ausscheidet. Stärkere Störungen oder gar Verschlechterung des Nierenleidens habe ich nicht gesehen. Durchfälle, die nach den großen Dosen in vielleicht 20 % auftreten, sind als wasserentlastend oft nicht unerwünscht, sofern sie nicht gar zu reichlich sind.

Nur eine Ausnahme ist ausdrücklich hervorzuheben. Ich habe schon erwähnt, daß in manchen hartnäckigen Nieren- und Herzödemen auch Kalisalze nichts nützen und größtenteils retiniert werden. Sicher erkennen lassen sich diese Fälle vorher nicht. Dann können bei Forcierung der Gaben Uebelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und andere Störungen eintreten. Der oben empfohlene Beginn mit kleinen Gaben soll diese Störungen nach Möglichkeit beschränken. Man versuche aber, sie doch einige, 3—5 Tage durchzuführen, ehe man die Unverträglichkeit oder gar Schädlichkeit im gegebenen Fall annimmt.

Die Diät bei dieser Behandlung sei die übliche. Jede schwere Wassersucht erfordert, wenigstens in der ersten Zeit, eine ungesalzene oder doch salzarme Kost und eine einschneidende Beschränkung der Zufuhr, nicht nach dem Schema der Karella, das in unserer milcharmen Zeit nicht mehr durchführbar ist, sondern nach ihrem Wesen. Ihr wirksames Prinzip ist nicht die 3—4 wöchige alleinige Behandlung mit (langsam steigenden) Milchmengen, sondern die energische, scharf überwachte und durchgeführte weitgehende Kostbeschränkung im Anfang der Kur und deren langsame Steigerung, entsprechend angepaßt den zunehmenden Fortschritten.

Ein Heilmittel, das andere Pharmaka unnötig macht und das bei allen Hydropsien wirkt, sind die Kalisalze nicht. Aber ihre erneute und verstärkte Anwendung wird in manchen Fällen Nutzen stiften können.