XII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber die Entstehung der Hautödeme bei experimenteller hydrämischer Plethora.

Von

Dr. R. Magnus,
Assistent des Instituts.

I. Einleitung. *)

Bright, der zuerst den Zusammenhang von gewissen Formen der Wassersucht mit Erkrankungen der Niere über allen Zweifel feststellte, hatte die Vorstellung ausgebildet, dass die starke Eiweissausscheidung durch den Harn bei diesen Zuständen zu einer Verarmung des Blutes an Eiweiss, zur Blutverdünnung und Hydrämie führe, dass dieses dünnere Blut leichter durch die Capillarwände hindurchtrete, und dass so die Oedeme zustandekämen. Diese Anschauung hat heute ihre Geltung verloren, da durch vielfache Beobachtung nachgewiesen wurde, dass gar kein Zusammenhang zwischen Albuminurie und Oedem besteht, dass es starke Eiweissverluste durch den Harn und auf anderen Wegen ohne eine Spur von Oedem giebt und anderseits starke Wassersucht bei geringer und kurzdauernder Albuminurie.

Grainger Stewart¹⁾**) und besonders Bartels²⁾ haben deshalb diese Theorie durch eine andere ersetzt. Sie zeigten durch eine lange Reihe von Beobachtungen, dass Oedeme bei Nierenkranken jedesmal dann auftraten oder zunahmen, wenn die Harn-

---

*) Da in der Litteratur der letzten Zeit eine Zusammenfassung und Sichtung der ziemlich zahlreichen einschlägigen Arbeiten fehlt, so schien eine solche Uebersicht an dieser Stelle nicht umgangen werden zu können.

**) Die kleinen Ziffern im Text beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Litteraturverzeichnis.

menge sank, und dass das Verschwinden der Hydropsien andererseits von einer Vermehrung der Harnfluth gefolgt war. Sie folgerten hieraus, dass die verminderte Wasser-, nicht die vermehrte Eiweissausscheidung der eigentliche Grund der Wassersucht sei, indem es dadurch zu einem vermehrten Wassergehalt des Blutes und zugleich zu einer absoluten Zunahme der Menge derselben, also zu hydrämischer Plethora käme. Die grosse Menge verdünnten Plasmas wiche durch die Capillarwände in die Gewebe aus und veranlasse das Oedem.

Nach dieser älteren Anschauung genügt somit die veränderte Beschaffenheit des Blutes allein zur Erklärung der Oedeme, ohne dass die Gefässwand dabei ihre Eigenschaften zu ändern braucht.

Gestützt schien die Schlussfolgerung durch Versuche von Magendie³⁾, der ähnlich wie vor ihm schon Stephan Hales⁴⁾ durch Einfuhr von reinem Wasser in die Blutbahn Hydrops erzeugte. Hier war natürlich der Einwand zu machen, dass reines Wasser ein Gift sei, zur Zerstörung der Blutkörperchen führe und dadurch die Beweiskraft der Experimente beeinträchtigt würde.

Einen entgegengesetzten Standpunkt begründeten darauf J. Cohnheim u. Lichtheim. Sie gingen von dem Nachweis aus, dass sich Bartel's Beobachtungen auch umgekehrt erklären lassen, so zwar, dass das Auftreten der Oedeme, ebenso wie z. B. das Entstehen von grossen pleuritischen Ergüssen, die Ursache der verminderten Harnsecretion sei, und Steigerung der Harnfluth eben durch die Resorption des Hydrops bedingt werde. Ferner stützten sie sich auf die Thatsache, dass längere totale Harnverhaltung durchaus nicht zu Oedemen zu führen braucht, und zeigten in einer ausführlichen Experimentaluntersuchung, dass man Kaninchen und Hunden sehr grosse Mengen warmer physiologischer Kochsalzlösung infundiren kann — bis zu 92 Proc. des Körpergewichts —, ohne dass Anasarka auftritt, während starke Hydrämie entsteht und der Trockengehalt des Blutes von ca. 21 Proc. auf ca. 13 Proc. sinkt, auf Werthe, wie sie bei Nierenkranken kaum erreicht werden. Dabei bleibt der Druck sowohl in den Arterien als auch annähernd in den Venen normal, während die Blutgeschwindigkeit wächst. Fast sämtliche Drüsen fangen an, stark zu secerniren, es kommt zu Ascites, Oedem der Baueingeweide, der Speichel- und Thränen-drüsen, der Conjunctiven, die Lymphmenge des Ductus thoracicus steigt enorm, die der Halsstämme weniger, während aus den Extremitäten niemals mehr Lymphe abfliesst. Die Pleurahöhle bleibt absolut trocken. Einfache Hydrämie ohne Plethora erzeugt hingegen keine Drüsenödeme.

Liessen Cohnheim und Lichtheim entzündliche Reize, wie Jodpinselung oder Sonnenbrand, auf die Haut einwirken, so trat am Orte der Application bei nachfolgender Kochsalzinfusion Hautödem auf.

Aus diesen ihren Versuchen zogen die beiden Autoren den Schluss, dass hydrämische Plethora allein das Auftreten der nephritischen Oedeme, speciell des Anasarka, nicht erklären könne, dass vielmehr noch ein zweites Moment hinzutreten müsse, nämlich eine Veränderung der Gefässwand, welche dem hydrämischen Blut den Durchtritt gestatte. Local hatten sie diese Gefässalteration bei ihren Experimenten durch die erwähnten äusseren Entzündungsreize hervorgerufen, eine allgemeine Schädigung sämtlicher Capillaren dagegen haben sie nicht versucht. Als Paradigma aus der Pathologie diene ihnen das Oedem, das bei Scharlachnephritis in einer Haut auftritt, deren Gefässe durch die Scharlachdermatitis entzündlich verändert und geschädigt sind.

Cohnheim hat später⁶⁾ diese Ansicht noch weiter präcisirt. Er spricht das Gefässendothel als lebendes Organ mit eigenem Stoffwechsel an (a. a. O. Bd. I. S. 495) und lässt die durch eine Schädlichkeit gesteigerte Durchlässigkeit der Capillaren entweder, wie beim Scharlach, der Nephritis vorausgehen, oder die Schädlichkeit trifft Haut und Nieren gleichzeitig, wie bei Nephritis durch Erkältung (Bd. II, S. 450). In diesen Fällen ist also Nierenaffection und Gefässveränderung unabhängig von einander. Vermuthungsweise spricht er auch die Retention der festen Harnbestandtheile, wie sie zur Urämie führt, als Ursache der Gefässschädigung an (Bd. II, S. 458) und betont ausdrücklich, dass auch länger dauernde hydrämische Blutbeschaffenheit an sich die Permeabilität der Capillaren steigern könne (Bd. I. S. 498). Das Oedem bei Schrumpfnieren wird vollständig abgegliedert und auf Herzinsufficienz zurückgeführt.

Den Experimenten und Anschauungen Cohnheim's wurde in der Folge vielfach zugestimmt, von vielen Seiten aber auch widersprochen.

Die Versuche wurden zunächst von Fleischer⁷⁾ bestätigt. Dieser wies ausserdem nach, dass Verhinderung der Harnabscheidung durch Ureterenunterbindung bei solchen Experimenten ebensowenig Oedem herbeiführt, wie Injection von Harnstoff oder beide Eingriffe zusammen.

Dembrowski⁸⁾ wiederholte ebenfalls die Versuche mit ähnlichem Resultat. Er bekam ausserdem aber noch Oedem des Muscul. triangularis sterni, des ihn umgebenden Bindegewebes, des Mediastinum anticum, leichtes Oedem der Subcutis am unteren Theil des Sternums (vielleicht an einer Zitze?) und längs der grossen Gefässe an den Extremitäten, besonders in der Regio inguinalis und der Achselhöhle.

In grösserem Maassstabe unternahmen, unabhängig von den Vorigen und zu anderem Zwecke, Dastre und Loyer⁹⁾ eine Versuchsreihe und zeigten, dass der Einlauf von physiologischer Kochsalzlösung ins Gefässsystem sehr gut vertragen wird, wenn die Einlaufgeschwindigkeit beim Kaninchen 3,0, beim Hunde 0,7 ccm pro Minute und Kilo des Thieres nicht übersteigt. Ausscheidung erfolgt nicht, bis ungefähr so viel eingelaufen ist, als der ursprünglichen Blutmenge des Thieres entspricht. Von dem Einlauf gehen ca. 75 Proc. aus der Blutbahn, 25 Proc. verdünnen das Blut. Läuft mehr Kochsalzlösung ein, so wird diese so gut wie quantitativ durch die Nieren, eventuell auch durch Speicheldrüsen, Darm u. s. w. ausgeschieden. Diese „fonction régulatrice“ versagt bei neugeborenen Thieren und in der Chloroformnarkose. Hierbei weicht die Flüssigkeit „dans les tissus“ aus und wird bei der Section besonders in der Peritonealhöhle wiedergefunden. Das Sectionsbild entsprach dem Befunde der deutschen Autoren. Auftreten von Anasarka findet sich nirgends verzeichnet.

Auch Knoll¹⁰⁾ konnte im grossen ganzen die Versuche von Cohnheim und Lichtheim bestätigen. Er verbesserte die Technik derselben insofern, als er die Thiere durch eine Trachealfistel frei athmen liess und verzögerte, resp. verhinderte dadurch das Auftreten tödtlichen Lungenödems. Abweichend von den genannten Forschern erhielt er regelmässig Transsudat in den Pleurahöhlen und Durchfeuchtung des Panniculus adiposus in den Weichen.

Die theoretischen Vorstellungen Cohnheim's haben ebenfalls in der Folgezeit von verschiedenen Seiten Zustimmung und weiteren Ausbau gefunden.

Auf Haidenhain's grundlegende Untersuchungen¹¹⁾, nach welchen den Gefässzellen eine active Thätigkeit bei der Lymphbildung zukommt, braucht hier nur kurz hingewiesen zu werden.

Hamburger¹²⁾ hatte schon vorher aus anderen Untersuchungen den gleichen Schluss gezogen. Bald darauf zeigte er¹³⁾, dass bei einem Flüssigkeitserguss in die Bauchhöhle, der durch Bakterien erzeugt war, durch diese eine lymphtreibende Substanz producirt wurde. Ausserdem wies er nach, dass in diesem, sowie in zwei anderen Fällen von Ascites die aus dem Abdomen entleerte Flüssigkeit höhere osmotische Spannkraft hatte, als das Blutserum. Er folgerte daraus, dass dieselbe kein Filtrat, sondern ein Secretionsproduct sein müsse. Im Anschluss daran stellte er 3 Formen der Entstehung von Hydrops auf:

1. Hochgradige venöse Hyperämie, nicht infolge von Steigerung des Blutdruckes, sondern durch Anhäufung von Stoffwechselproducten, welche die Endothelien zu erhöhter Secretion reizen. (Diese Möglichkeit soll nicht geleugnet werden, doch kann die starke und dauernde Anhäufung von Stoffwechselproducten ebensowohl zu einer Schädigung der Endothelien und vermehrter Durchlässigkeit, als zu erhöhter Secretion führen.)

2. Vermehrte Durchlässigkeit der Gefässe, die die Eigenschaft eines Filters gewinnen, im Sinne Cohnheim's.

3. Reizung des Capillarendothels mittels einer der Krankheit eigenen lymphtreibenden Substanz.

Die drei Hamburger'schen Fälle betrafen 1. einen Ascites, der durch Bakterien verursacht war; 2. einen Ascites, dessen Diagnose unklar ist und 3. eine Frau mit Ovarialcarcinom, bei der die Diagnose auf Hydrops universalis inflammatorius gestellt wurde. Daraus wird es wahrscheinlich, dass es sich bei diesen Patienten nicht um Transsudate im engeren Sinne, sondern um Exsudate entzündlicher Natur gehandelt hat. Für diese mag der behauptete Entstehungsmodus (sub. 3) gelten. Für die nephritischen Oedeme, sowie für Transsudate sens. strict. anderer Art ist derselbe zum mindesten nicht erwiesen. Es wird sich im Laufe dieser Untersuchung Gelegenheit geben, nochmals auf die Frage einzugehen.

Auch G. Johnson¹⁴⁾ hatte ausgesprochen: „Renal dropsy is an activ secreting process exerted by the epithelium of the vessels themselves & brought into action by the accumulation of noxious substances in the blood“.

Lukjanow¹⁵⁾ stellt sich wieder ganz auf den Cohnheim'schen Standpunkt. Ihm „drängt sich eine Ernährungsstörung der Gefässwände bei der kachectischen Wassersucht*) geradezu auf . . . . Kachectische Oedeme und Hydropsien bilden sich nicht darum, weil Hydrämie vorhanden ist, sondern weil in Abhängigkeit von Hydrämie und von anderweitigen Umständen die Gefässwände Störungen erleiden, welche dieselben durchgängiger, gleichsam poröser machen“.

Selbst Starling¹⁶⁾, der die mechanischen Factoren bei der Lymphbildung gegenwärtig wohl am stärksten betont, sagt bei Besprechung der Entstehung von Hydrops: It must be remembered, that the capillary wall is alive and is composed of cells, which have a metabolism of their own, and which, like all other cells of the body, are dependent for their proper nutrition on a free supply of oxygen and nutrient material and a free exit for their waste products. Their only function, so far as we know, is the maintenance of integrity as a membrane with properties differing according to the region of the body in which they happen to be situated. If they are injured in any way, the resistance of the membrane is diminished and its permeability is increased“ (the Lancet a. a. O. S. 1408)**).

*) Zu der die nephritischen Oedeme vom Autor gerechnet werden.

**) Ausserdem giebt Starling folgende Uebersicht über die Ursachen der Wassersucht im allgemeinen, in der er die wichtigeren gesperrt drucken liess:

I. Vermehrte Transsudation.

A. durch gesteigerten Capillardruck

- a. nach Venenverschluss
- b. durch Vasodilatation
- c. durch Plethora.

B. durch gesteigerte Durchlässigkeit der Gefässe

- a. nach localer Schädigung durch mechanische, therm. und chemische Reize
- b. durch „Malnutrition“
- c. durch allgemeine Schädigung durch circulirende Gifte (?)

Einen besonderen Punkt der Cohnheim'schen Anschauung hat Senator¹⁷⁾ scharf hervorgehoben und näher begründet. Nach ihm tritt typische Nierenwassersucht nur auf bei Glomerulonephritiden. Er nimmt an, dass unter dem Einfluss einer gewissen Schädlichkeit, eines im Blute kreisenden Giftes, zunächst die empfindlichsten Capillaren des Körpers, die der Glomeruli, erkranken und dann bei einer gewissen Stärke oder Dauer der schädlichen Einwirkung andere, ausserhalb der Niere gelegene Gefässbezirke, wie die der Haut und der serösen Säcke. Das Symptom letzterer Erkrankung sei die Wassersucht. Also sind Nephritis und Hydrops Coëffect derselben Ursache.

Askanazy¹⁸⁾ führt das Zustandekommen der Oedeme auf das Zusammenwirken von Hydrämie und Gefässalteration zurück. Er berichtet ausserdem, dass auf Lichtheim's Veranlassung auch Durchspülungen an Pferden vorgenommen seien, deren Haut der menschlichen näher steht, weil sie schwitzt, und dass dabei sich dasselbe Resultat wie bei den gemeinsam mit Cohnheim ausgeführten Versuchen an Hunden ergeben habe.

Auch Ziegler¹⁹⁾ und Birch-Hirschfeld²⁰⁾ sprechen sich in ihren Lehrbüchern für die Gefässwandschädigung als nothwendige Voraussetzung der Wassersucht aus.

Auf der anderen Seite ist aber auch eine Reihe von Autoren zu verzeichnen, die einen entgegengesetzten Standpunkt einnehmen.

Zunächst unterzog Gärtner²¹⁾ die Cohnheim'schen Anschauungen einer scharfen Kritik und stellte den Experimenten von C. und L. seine eigenen (4) Versuche gegenüber. Er hatte z. B. einem Hunde von 2100 g durch Infusion von 2 l Kochsalzlösung binnen 4 Stunden hochgradiges Hautödem erzeugt. In dieser Schärfe sind die Experimente später von keiner Seite bestätigt worden. Ausserdem dürften sie kaum die ihnen vindicirte Beweiskraft haben, da bei vierstündiger Durchspülung die lange Dauer der Hydrämie, wie dies schon Cohnheim betont, an sich Gefässwandschädigung bewirken kann. Hochgradige Hydrämie tritt schon im Anfang der Versuche ein, und wenn Oedem zuerst nicht, wohl aber nach mehreren Stunden entsteht, so muss eben ausser der Hydrämie noch ein zweites Moment, vermuthlich eine Gefässläsion, hinzugetreten sein. Es wird sich weiter unten Gelegenheit finden, auf diese Versuche zurückzukommen.

II. Verminderte Absorption

- A. durch die Lymphgefässe
  - a. Lähmung der Extremitäten
  - b. Verschluss der Lymphgefässe.
- B. durch die Venen
  - a. Venenverschluss
  - b. Blutverwässerung
  - c. concentrirte Transsudation.

Dabei betont Starling ausdrücklich, dass, wenn es zu Oedem kommt, auch meist mehrere diese Ursachen verwirklicht sind, und eine allein nicht genügt, um Wassersucht herbeizuführen.

Auch v. Recklinghausen²²⁾ nahm einen ablehnenden Standpunkt ein. Er sieht in der Aufspeicherung von Wasser im Organismus als Folge verminderter Ausscheidung das Hauptmoment und schreibt der Körperstellung und anderen mechanischen Momenten, eventuell auch der Innervation einen secundären Einfluss auf die Vertheilung des Hydrops zu. Den Experimenten von C. und L. spricht er die Beweiskraft ab, da man diese forcirte Hydrämie nicht mit der langsam entwickelten beim Menschen vergleichen könne und ausserdem in den betreffenden Versuchen die Excretionen enorm gesteigert seien, während beim menschlichen Hydrops die Harnsecretion vermindert und die Gesamtsecretion jedenfalls nicht vermehrt werde.

Rosenstein²³⁾ stellt sich auf den Boden der Bartels'schen Lehre und der Gärtner'schen Versuche und verwirft Cohnheim's Theorie aus ähnlichen Erwägungen wie v. Recklinghausen. Ferner weist er darauf hin, dass auch bei acuter Nephritis ausser Hautödem oft Höhlenhydrops eintritt, was er für unvereinbar mit dieser Anschauung hält. Als ob die Gefässe der serösen Häute nicht ebensogut eine Ernährungsstörung erleiden könnten, als die der Haut!

Es folgt die Experimentaluntersuchung von Francotte²⁴⁾, welcher die Versuche von C. und L. im grossen ganzen mit demselben Erfolge wie jene an Hunden und Kaninchen wiederholte. Mit dem Fingerdruck konnte er ebenfalls kein Hautödem nachweisen, presste er aber die Haut mit einer Péan'schen Klemme, so bekam er stärkere und länger stehende Dellen als normaliter. Bei der Section fand er Durchfeuchtung des Unterhautbindegewebes und in der Achselhöhle, Unterkiefer- und Leistengegend deutliches sulziges Oedem. Er folgert daraus, dass hydrämische Plethora zur Entstehung der Oedeme genüge. Der Versuch, durch Anlegung von Esmarch's Binde oder durch Application des Aetherspray Gefässschädigungen leichter Art zu setzen, führt nicht zu stärkerem Hydrops. Die Thatsache, dass bei den Versuchsthiere so starker Ascites bei sehr geringem Anasarka, dagegen bei Nierenkranken starkes Anasarka bei geringem Ascites auftrat, schiebt er darauf, dass die Durchlässigkeit der einzelnen Capillargebiete bei Thier und Mensch eine verschiedene sei und die thierische Haut eine ganz andere Beschaffenheit habe.

Pisenti²⁵⁾ liess Kochsalzlösung unter sehr niedrigem Druck in die Pfortader einlaufen und beobachtete das Auftreten von Flüssigkeitstropfen auf der Oberfläche der Leber. Er folgert, die Lehre, dass zum Zustandekommen der Transsudate eine von Ernährungsstörungen abhängige Läsion der Gefässwand selbst nöthig sei, werde dadurch widerlegt. Diese Experimente sind an den Capillaren angestellt, die vermöge ihrer Wandbeschaffenheit oder ihrer Anordnung die durchlässigsten*) sind, welche der thierische Körper besitzt, nämlich denen der Leber. Zu den Versuchen dient diese grösste der Körperdrüsen, die insofern das günstigste Object bot, als schon aus Cohnheim's Versuchen hervorging, dass in denselben bei hydrämischer Plethora die stärkste Transsudation stattfindet. Drittens ist die Deutung der Resultate sehr erschwert, da wir in neuerer Zeit durch die Untersuchungen von Asher²⁶⁾ erfahren haben, dass den

*) Vgl. Starling¹⁶⁾.

Drüsen der Hauptantheil bei der Lymphbildung zufällt, und wir also in der Leber ausser den Capillarzellen noch die Drüsenzellen und ihre Thätigkeit zu berücksichtigen haben. Man kann deshalb Piseni's Resultaten nicht die Verallgemeinerung speciell für die Capillaren der Haut und des Unterhautbindegewebes zugestehen, die der Autor ihnen vindicirt.

Zwei klinische Arbeiten sind hier ebenfalls noch anzureihen. Hammerschlag²⁷⁾ machte specifische Gewichtsbestimmungen des Serums bei verschiedenen Erkrankungen, auch bei Nephritis. Er fand, dass mit Oedem auch Hydrämie besteht, die Hydrämie dem Oedem aber nicht vorausgeht. Er hält die Verminderung der Wasserausscheidung durch die Nieren für das Wesentliche und stellt sich demnach auf Bartel's Standpunkt. Auch Dieballa und v. Kötly²⁸⁾, die im Blute das specifische Gewicht, den Hb-Gehalt und die Blutkörperchenzahl, vom Harn die Menge, das specifische Gewicht und den Eiweissgehalt bestimmten, finden, dass der Hydrops in verkehrtem Verhältniss zum Hb-Gehalt, specifischen Gewicht des Blutes, Blutkörperchenzahl und Harnmenge, in geradem Verhältniss zur Eiweissmenge steht, und lassen demnach den Hydrops von der Hydrämie abhängig sein.

Auf einem vollständig abweichenden Standpunkt steht Lazarus Barlow²⁹⁾.

In seinen Experimenten nimmt er Oedem dann als vorhanden an, wenn das specifische Gewicht der Gewebe gesunken ist, auch wenn die hydropische Durchtränkung sich anderweitig nicht nachweisen lässt. Er sieht von dem Einfluss der Gefässwände vollständig ab und berücksichtigt allein die Vorgänge in den Geweben. Bei Nierenkrankheiten können die Nieren die Stoffwechselproducte der Gewebe nicht eliminiren, diese circuliren und schädigen die Gewebe (warum nicht auch die Gefässe?). Bei Amyloid bewirkt die Ablagerung desselben in den Gefässen Schädigung der Gewebe (warum nicht der Gefässe selbst?). Im Gewebsstoffwechsel entstehen aus hochmolecularen Verbindungen zahlreiche kleinere Atomcomplexe, so dass das wasseranziehende Vermögen dieser Gewebe steigt, und Flüssigkeit aus den Gefässen in die Gewebe geht. Hierbei fehlt der Nachweis, dass sich die Gefässwände als halbdurchlässige Membran im Sinne Pfeffer's verhalten und sich demnach osmotische Spannungen entwickeln können. Wenn dem Standpunkt von Lazarus-Barlow auch nicht jede Bedeutung für die Erklärung des Wasserstromes in die Gewebe abgeht, so spielen die von ihm angezogenen Momente doch zweifellos keine so dominirende und vor allem keine so ausschliessliche Rolle, wie dieser Autor will.

Auch Landerer³⁰⁾ legt den Schwerpunkt auf Veränderungen im Gewebe. Die Verbindung der Blutverdünnung mit Verlangsamung der Circulation soll die Ernährung der Gewebe und dadurch ihre elastischen Eigenschaften beeinträchtigen und so die unmittelbare Ursache der Oedeme abgeben. Bei Elasticitätsverminderung wird mehr Transsudat ausgeschieden und weniger fortgeschafft, ein doppelter Grund zur Anhäufung von Oedem.

Nach Grosz und Reichel³¹⁾ soll diese Gewebsveränderung nicht durch die Verlangsamung der Circulation, sondern durch die „toxischen excrementiellen Stoffe“ erzeugt werden, welche die erkrankte Niere nicht mehr ausscheiden kann. Die Hydrämie wird nur als Hilfsmoment anerkannt.

Aus dieser leicht noch zu vermehrenden Uebersicht der einschlägigen Litteratur ist jedenfalls so viel zu entnehmen, dass die Frage nach der Entstehung der nephritischen Oedeme noch keineswegs entschieden ist, und dass Krehl³²⁾ Recht hat, wenn er das Wesen der Nierenwassersucht auch heute noch für dunkel erklärt.

Hieraus ergibt sich zugleich die Berechtigung, neuerdings in eine experimentelle Untersuchung dieses Gegenstandes einzutreten, über deren Ergebnisse im folgenden berichtet werden soll.

II. Versuche.

a) Tritt am normalen Versuchsthier Hautödem bei künstlicher hydrämischer Plethora auf?

Bei der oben geschilderten Sachlage war es vorerst nothwendig, durch eigene Experimente zu untersuchen, ob — unter den von mir eingehaltenen Versuchsbedingungen — Hautödeme am normalen Thier bei künstlicher hydrämischer Plethora auftreten.

Als Versuchsobjecte dienten Kaninchen und Hunde. Denselben wurde längere oder kürzere Zeit physiologische Kochsalzlösung von Körpertemperatur intravenös eingeführt. Die Versuche wurden entweder bis zum Tode fortgesetzt oder dadurch abgeschlossen, dass 5 cem Chloroform in die Jugularis eingespritzt wurden, worauf sofortiger Exitus erfolgte. Die Thiere athmeten, um vorzeitiges Lungenödem zu verhindern, durch eine Trachealfistel.*) Es war nöthig, die Versuche ohne Narkose auszuführen, da Dastre und Loye⁹⁾ nachgewiesen hatten, dass sich dabei die Ausscheidungsverhältnisse ändern, und es sich auch bald herausstellte, dass durch Narcotica die Resultate geändert werden, worauf später einzugehen ist.

Aus einer graduirten Glasbürette von 100 cem Inhalt lief warme Kochsalzlösung von 0,92 Proc. in die Vena jugularis ein. In den Gummischlauch, der zur Infusionsecanüle ging, war ein Hahn eingeschaltet, um die Einlaufgeschwindigkeit zu reguliren, und mittelst eines T-Rohres war ein kleines Thermometer so angebracht, dass das Quecksilber in die strömende Flüssigkeit eintauchte, so dass ihre Temperatur dicht vor dem Eintritt in den Kreislauf stets abgelesen werden konnte. Das Thier wurde vor und nach dem Versuch genau gewogen, um zu bestimmen, wieviel von der eingelaufenen (ebenfalls genau gemessenen) Flüssigkeit wirklich im Thier geblieben war. Aus der Differenz ergab sich die Menge des Ausgeschiedenen. In einer

*) Siehe bei Knoll¹⁶⁾.

Reihe von Versuchen wurde auch Harn, Koth und Speichel aufgefangen und die Menge bestimmt.

Da es sich darum handelte, event. einen pathologischen Zustand zu erzeugen und die Retention von Flüssigkeit im Körper zu forciren, so wurde die von Dastre und Loye⁹⁾ angegebene Einlaufgeschwindigkeit von 3,0 cem pro Minute und Kilogramm beim Kaninchen und 0,7 cem beim Hunde in den meisten Fällen überschritten, und zwar oft um ein Beträchtliches (bis 12,7 cem beim Kaninchen und 3,2 cem beim Hunde). Doch wurden auch Versuche mit geringer Einlaufgeschwindigkeit angestellt (von 3,5 cem beim Kaninchen und 1,1 cem beim Hunde an).

Die Versuchsdauer schwankte zwischen 60 und 240 Minuten, die Einlaufmengen zwischen 17 Proc. und 110 Proc. des Körpergewichtes. Ausgeschieden wurde während des Versuches durch Harn, Koth und Speichel 0 Proc. bis 93 Proc. der Einlaufmenge. Die Versuchsprotokolle (s. a. S. 261) zeigen, dass darauf Werth gelegt wurde, alle diese Versuchsbedingungen möglichst zu variiren und verschiedenartig zu combiniren, um zu zeigen, dass dieselben für die Resultate irrelevant sind.

Es handelte sich darum festzustellen, ob im Laufe der Versuche Hautödem auftritt. Die Hauptschwierigkeit ist, den Beginn dieses Anasarka präcis bestimmen zu können. Die früheren Autoren haben dafür verschiedene Kriterien benutzt. Am feinsten ist Francotte²⁴⁾ vorgegangen, der die Haut mit einer Péan'schen Klemme kniff und Oedem dann annahm, wenn die entstandene Delle nicht sogleich wieder verschwand. Ich habe in dieser Methode keinen besonderen Vortheil gesehen. Vielmehr gelang es stets, wenn das Francotte'sche Zeichen positiv ausfiel, das Anasarka auch durch Fingerdruck nachzuweisen. Da die normale Haut auf Fingerdruck keinen Eindruck hinterlässt, während dieses nach Anwendung der Klemme oft der Fall ist, so schien die Anwendung der Finger eindeutiger zu sein. Dabei wurde folgendermaassen verfahren: Daumen und Zeigefinger der linken Hand heben zwischen sich eine Hautfalte, der rechte Daumen und Zeigefinger greifen unmittelbar daneben an dieselbe Falte, und nun wird kräftig gedrückt. Lässt man dann die Hautfalte, die von der linken Hand immer noch erhoben wird, zwischen den Fingern der rechten durchgleiten, so fühlt man leicht, ob zwischen den Druckstellen der Fingerspitzen eine Wulst stehen geblieben ist. Ist ein solcher Wulst fühlbar, so ist Oedem der Haut vorhanden. Nach einiger Uebung wird das Gefühl dafür sehr verfeinert, so dass ich glaube, nirgends Oedem übersehen zu haben.

An dem Ohre des Kaninchens genügt es, dasselbe einfach zwischen 2 Fingern zu pressen und zu fühlen, ob eine Delle stehen geblieben ist. Dieses Verfahren hat ausserdem den Vorthail, dass es der klinischen Methode, durch welche Anasarka am Krankenbette festgestellt wird, ähnelt. Jedenfalls ist es viel schwieriger und unsicherer, bei der Section nach dem Augenschein zu urtheilen.

Der Sectionsbefund nach Durchspülungsversuchen ist von Cohnheim und Lichtheim so eingehend geschildert worden und wurde auch hier schon eingangs referirt, so dass eine Wiederholung an dieser Stelle unnöthig erscheint. Die Angaben dieser Autoren sind in der Hauptsache zu bestätigen. Nur fand sich in der Pleurahöhle und im Pericard, wie auch Knoll¹⁰⁾ hervorhebt, öfters geringe Menge von Flüssigkeit. Der Tod erfolgte bei den Kaninchen meist durch Respirationsstillstand infolge von Empordrängung des Zwerchfelles, bei Hunden öfters durch Lungenödem.

Das Resultat aller dieser Versuche ist dahin zusammenzufassen, dass es niemals gelungen ist, allgemeines Hautödem zu erzeugen. Weder bei Steigerung der Einlaufgeschwindigkeit, noch der Versuchsdauer trat ein solches ein.

Hierzu ist jedoch einiges zu bemerken. Bei Kaninchen, die längere Zeit aufgebunden sind, lässt sich oberhalb der Fesseln an den Hinterbeinen auf die oben geschilderte Art in vielen Fällen ein Wulst in der Haut durch Kneifen erzeugen, auch ohne dass überhaupt Durchspülung eingeleitet ist; nicht ganz so häufig ist dieses an den Vorderbeinen. Bei Thieren welche längere Zeit durchspült sind, tritt manchmal ganz leichtes Oedem an den Leistenfalten und vorderen Achselfalten auf. Seltener lassen sich geringe Wirkungen des Fingerdruckes an einem oder beiden Ohren feststellen. Alle diese Oedeme sind äusserst gering und liegen an der Grenze der Wahrnehmbarkeit. Doch muss man sie kennen, um sie nicht mit pathologischen Oedemen zu verwechseln. Bei weiblichen Kaninchen treten an den Zitzen, als an drüsigen Gebilden, zumeist am Unterbauch leichte Oedeme auf, wie schon St. Hales⁴⁾ beobachtete. — Bei Hunden liess sich niemals auch nur das geringste Hautödem constatiren. Nur einmal bei einer Hündin fand sich Durchtränkung einer Zitze.

Im Unterhautbindegewebe der Kaninchen ist manchmal, wie auch Dembrowski⁸⁾, Knoll¹⁰⁾ und Francotte²⁴⁾ angeben, eine Durchtränkung zu constatiren, und zwar ist die Prädispositionsstelle dafür die Leistenbeuge, in zweiter Linie die Achselhöhle. Auch dieses hält sich in mässigen Grenzen. In den Fällen, wo in der Unterbauchgegend eine Wunde gesetzt wurde, um Blasen- oder Uretercantilen einzu-

führen, war die Durchtränkung in der Leiste stärker und steigerte sich bis zu förmlicher Sulze, indem einfach Ascites in die Subcutis hineinsickerte.

An Stellen, wo mechanischer Druck, sei es von den Fesseln, sei es vom Kopfhalter einwirkte, trat deutliche ödematöse Schwellung ein, wie schon C. und L. gezeigt haben.

Das Gesagte mag durch einige Versuchsprotokolle veranschaulicht werden:

1. Kaninchen, 2205 g, ♂. Versuchsdauer 190 Minuten. Einlaufsmenge 1510 g = 68 Proc. des Körpergewichtes. Davon ausgeschieden 505 g = 33 Proc. des Einlaufes, retinirt 1005 g = 67 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 3,5 ccm pro Minute und kg. Tod durch Chloroform intravenös.

Resultat: Kein Oedem der Haut. Unterhautzellgewebe trocken, nur in der Leistenbeuge leichte Durchfeuchtung von der Blasenwunde her.

4. Kaninchen, 1525 g, ♂. Versuchsdauer 60 Minuten. Einlaufsmenge 780 g = 51 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 725 g = 93 Proc., retinirt 55 g = 7 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit 8,5 ccm pro Minute und kg. Tod durch Chloroform intravenös.

Resultat: wie bei 1.

26. Kaninchen, 1650 g, ♀. Versuchsdauer 143 Minuten. Einlaufsmenge 1810 g = 110 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 1060 g = 59 Proc., retinirt 750 g = 41 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 12,7 ccm pro Minute und kg. Tod durch Chloroform intravenös.

Resultat: Geringes Oedem an den Hinterpfoten, dem Unterbauch (Zitzen) und den vorderen Achselfalten, minimal an den Ohren. Geringe Durchfeuchtung in den Leisten- und Achselhöhlen. Im übrigen Haut und Unterhautbindegewebe trocken.

47. Kaninchen, 1470 g, ♂. Versuchsdauer 75 Minuten. Einlaufsmenge 480 g = 33 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 0 Proc., retinirt 100 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 4,4 ccm pro Minute und kg. Tod spontan.*)

Resultat: Am ganzen Thier keine Spur von Oedem, ausser einer Andeutung an der linken Hinterpfote.

48. Kaninchen, 1760 g, ♀. Versuchsdauer 169 Minuten. Einlaufsmenge 1090 g = 62 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 910 g = 83,5 Proc., retinirt 180 g = 16,5 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 3,6 ccm pro Minute und kg. Tod durch Chloroform.

Resultat: Geringste Spuren von Oedem an Vorder- und Hinterpfoten, Leisten- und vorderen Achselfalten, an den Zitzen am Unterbauch. Unterhautbindegewebe absolut trocken.

10. Hund, 5400 g, ♀. Versuchsdauer 107 Minuten. Einlaufsmenge 1690 g = 31 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 490 g = 29 Proc.,

*) Dieses Thier schied während des ganzen Versuches bis zum Tode keinen Tropfen aus. Eine Ursache dafür war nicht zu eruiiren.

retinirt 1200 g = 71 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 2,9 ccm pro Minute und kg. Tod durch Chloroform.

Resultat: Zunge oberhalb des Zungenbügels, Ohren oberhalb des Riemens vom Kopfhalter ödematös. Am übrigen Körper Haut und Subcutis absolut trocken.

22. Hund, 7000 g, ♀. Versuchsdauer 184 Minuten. Einlaufsmenge 4145 g = 59 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 1345 g = 32 Proc., retinirt 2800 g = 68 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 3,2 ccm pro Minute und kg. Tod spontan.

Resultat: Oedem der Ohren infolge des Riemens vom Kopfhalter. Pfoten distalwärts von den Fesseln geschwollen. Linke hintere Zitze ödematös. Sonst Haut und Subcutis absolut trocken.

Es waren nun noch die Resultate Gärtner's²¹⁾ (vergl. S. 225) nachzuprüfen, der dadurch, dass er den Einlauf 4 Stunden lang fortsetzte, sehr starke Oedeme erhielt. Er legte dabei Werth darauf, dass der Einlauf möglichst langsam vorgenommen werde. In dem Versuche, den er aufführt, war die mittlere Einlaufsgeschwindigkeit 4 ccm pro Min. und kg. Bei dieser Einlaufsgeschwindigkeit ist es mir niemals gelungen, die Hunde so lange am Leben zu erhalten. Erst als wir weit langsamer infundirten, fast so, wie es Dastre und Loye⁹⁾ vorschreiben, ertrugen es die Thiere lange genug. Ein Beispiel mag genügen:

50. Hund, 4300 g, ♀. Versuchsdauer 240 Minuten. Einlaufsmenge 1120 g = 26 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 470 g = 42 Proc., retinirt 650 g = 58 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 1,1 ccm pro Minute und kg. Tod durch Chloroform.

Resultat: Oberhalb des Riemens vom Kopfhalter ödematöse Schwellung. Sonst keine Spur von Hautödem. Unterhautbindegewebe in den Leisten wenig durchfeuchtet.

Wir haben also die Befunde von Gärtner nicht bestätigen können und müssen uns deshalb auch von den Schlüssen, die dieser Autor zieht, fern halten. Uebrigens haben Dastre und Loye ihre Hunde noch viel länger, bis zu 7½ Stunden, durchspült, ohne dass sich in ihren Protokollen auch nur eine Andeutung über Anasarka findet, das ihnen wohl kaum entgangen wäre.

Die Versuche haben also ergeben, dass es bei den Versuchsthieren nicht gelingt, durch einfache hydrämische Plethora nach Kochsalzinfusion allgemeine Hautödeme zu erzeugen —, wenn man von geringen Durchtränkungen absieht, die bei längerer Durchspülung an bestimmten Prädislocationsstellen auftreten. Die Arbeit von Cohnheim und Lichtheim und anderer ist dadurch bestätigt. Die genannten Autoren haben nun durch Entzündungsreize und mechanische Schädigungen, die sie auf die Haut applicirten, an circumscrip-

Stellen ihrer durchspülten Thiere Oedeme erzeugt und daraufhin ihre Theorie aufgestellt, dass für das Zustandekommen des Hydrops eine Gefässwandschädigung nöthig sei. Nach dem heutigen Stande unseres Wissens ist es schwer anzunehmen, dass bei den menschlichen Oedemen, wie es Cohnheim sich vorstellte, diese Schädigung von aussen kommt, wie bei jenen Versuchen. Vielmehr kann man sich den Vorgang nur so vorstellen, dass eine solche Schädlichkeit, wenn sie anders überhaupt vorhanden ist, im Körperinneren, vom kreisenden Blut aus wirksam wird. Man kann deshalb der Theorie von Cohnheim, Senator, Starling u. s. w. nur dadurch eine experimentelle Stütze geben, dass man versucht, die Gefässwände durch Substanzen zu schädigen, welche in das Körperinnere, in den Kreislauf eingeführt werden. Kann man dann durch Erzeugung von Hydrämie Oedem hervorrufen, wie sie bei normalem Körper nicht entstehen, so ist wenigstens zunächst für unsere Versuchsthiere und für unsere besonderen Versuchsbedingungen der Beweis erbracht, dass Gefässwandschädigung plus Blutverwässerung zur Erzeugung von Oedemen genügende Vorbedingungen sind. Dieser Beweis ist das Thema der vorliegenden Arbeit: es soll untersucht werden, ob es durch Einführung von Giften in den Organismus gelingt, die Gefässwände so zu schädigen, dass bei nachher erzeugter hydrämischer Plethora allgemeines Oedem auftritt. Wenn dieser Nachweis gelingt, so ist an Stelle der negativen experimentellen Begründung der Cohnheim'schen Theorie eine positive gesetzt.

Wenn die Voraussetzung richtig ist, dass eine Gefässwandschädigung zu Oedem prädisponire, so muss dieses natürlich in noch viel höherem Grade durch den Tod des Endothels geschehen. Es ist dies gewissermaassen das Experimentum crucis für die ganze Anschauung. Demnach sollen die Ergebnisse von Durchspülungen todter Thiere an 1. Stelle besprochen werden.

b. Durchspülung todter Thiere.

Bei der Durchspülung todter Thiere kann es sich nicht darum handeln, einfach wie beim Lebenden Kochsalzlösung intravenös einzuführen, da kein Kreislauf mehr besteht. Vielmehr muss die Flüssigkeit ins arterielle System unter arteriellem Druck einfließen und aus einer grossen Vene herauslaufen. Es wurde zweckmässig gefunden, den kleinen Kreislauf von der Spülung auszuschliessen. Danach ergab sich folgende Versuchsanordnung: Die Kochsalzlösung strömt durch eine Carotis in der Richtung nach der Aorta zu ein. Da sich infolge des Druckes die Aortenklappen schliessen, so vertheilt sich

die Flüssigkeit nur im grossen Kreislauf. In die eine Jugularvene ist, ebenfalls nach dem Herzen zu, eine Canüle eingebunden, aus der der Abfluss erfolgt. Sorgt man dafür, dass zu Beginn des Versuches die Klappen an der Mündung der Jugularis durchstossen werden, so kann sowohl aus der oberen Hohlvene als auch aus der unteren durch den rechten Vorhof hindurch die Flüssigkeit sich entleeren. Zu beachten ist, dass der Einlauf in dem Moment beginnen muss, in welchem der Tod des Thieres erfolgt, da es nur so vermieden wird, dass in den Capillaren sich Gerinnungen einstellen, die eine vollständige Durchspülung illusorisch machen würden. Getödtet wurden die Thiere durch Lufteinblasung oder Chloroformeinspritzung durch die Jugularis. Es wird hierdurch nur eine Störung im Herzzinnen und dem kleinen Kreislauf gesetzt, die von der Durchspülung ausgeschlossen bleiben. Zur Erzielung des arteriellen Druckes diente ein Druckgefäss, das von der Decke in wechselnder Höhe herabgelassen werden konnte. Von diesem führte ein Gummischlauch zu einem Schlangenrohr, das in einer Wärmewanne lag. Von dort ab strömte die Kochsalzlösung durch den Regulirhahn, am Thermometer vorbei, in den Kreislauf. Ein kleines Quecksilbermanometer diente zur Bestimmung des Einlaufdruckes. In den Zeiten, die ich zur Durchspülung benutzte, konnte das Blut aus den meisten Capillargebieten so weit entfernt werden, dass die Gefässe nur noch blassroth gefärbt waren. Nur in der Pfortader und ihren Wurzeln, der unteren Hohlvene und den Nierenvenen war bei der Section noch stärker blutige Flüssigkeit enthalten.

Des Resultat derartiger Experimente mag, anstatt längerer Schilderung, durch folgendes Versuchsprotokoll veranschaulicht werden:

50 a. Kaninchen, 1590 g, ♂. Einlauf durch die Carotis dextra. Auslauf durch die Jugularis sinistra. Einlaufdruck 95 mm Hg. Versuchsdauer 150 Minuten.

3 h. 30 m. Tod durch Chloroform in die Jugularis. Beginn des Einlaufes.

4 h. — m. Beginn der Oedeme. Aus Mund und Nase fliesst reichliche Flüssigkeit. Dünner Stuhl.

5 h. — m. Deutliches und starkes Hautödem des ganzen Thieres.

6 h. — m. Ende des Einlaufes. Einlaufmenge 2700 ccm. (Also fliesst durch die Aorta 18 ccm pro Minute.) Ausgelaufen 890 ccm, retinirt 1810 ccm.

Section: Das ganze Thier ist hochgradig aufgetrieben, der Leib prall gespannt. Aus der Halswunde drängen sich dick und sulzig die Halsmuskeln und das Bindegewebe heraus. Starkes Oedem der Haut des ganzen Thieres, am stärksten an Brust, Hals und dem ganzen

Rücken, an Penis und Scrotum, sehr deutlich an Bauch, Pfoten, Kopf und Ohren. Exophthalmus, starke Chemosis, Oedem der Nickhaut. Das Unterhautbindegewebe an Hals, Brust, Leistenbeuge, Oberschenkel, Achselgegend in dicke gallertige Sulze verwandelt. Brust- und Bauchmuskulatur stark durchtränkt.

Ein derartiges Ergebniss wurde bei keinem unserer Versuche vermisst. Auch beim Hunde trat nach $\frac{1}{2}$ stündlicher Durchspülung Oedem auf, und nach 114 Minuten war das ganze Thier hydropisch. (Einlaufdruck 50 mm Hg.)

In der That kann man sich kein erstaunlicheres Bild vorstellen, als diese enormen Oedeme der Haut und der Subcutis, verglichen mit dem Ergebnis der Durchspülung eines lebenden Thieres, dessen Bauch ebenfalls stark aufgetrieben ist, dessen Haut aber im allgemeinen trocken bleibt. Diese Oedeme sind die stärksten, die überhaupt während unserer ganzen Versuchsreihe erzielt wurden. Zu bemerken ist, dass sie erst ungefähr $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Tode eintreten. Solange Zeit scheint offenbar nöthig zu sein, um die Capillaren aus dem überlebenden in den todtten Zustand überzuführen.

Sollte jemand die Versuchsbedingungen für diese Durchspülung von der Carotis aus für zu verschieden von der der Normalversuche halten, so sei darauf hingewiesen, dass Dembrowski⁸⁾ auch am lebenden Thier Kochsalzlösung unter hohem Druck in die Carotis centralwärts infundirte, aus der Jugularis auslaufen liess und viel geringere Transsudation beobachtete, als wenn er unter minimalem Druck in die Jugularis einlaufen liess.

c. Durchspülung vergifteter Thiere.

1. Arsen.

Um Gefässschädigungen durch Vergiftung zu setzen, schien zunächst das Arsen das geeignetste Mittel zu sein, da durch Böhm und seine Schüler^{83 u. 84)} festgestellt ist, dass dieses Gift auf den Circulationsapparat einwirkt. Die Versuche bestätigten diese Annahme:

- 14. Hund, 12000 g, ♂.
- 10. XI. Injection von 0,03 g Natr. arsenicosum subcutan.
- 11. XI.   "   "   0,05 "   "   "   "
- 12. XI.   "   "   0,06 "   "   "   "
- 13. XI.   "   "   0,07 "   "   "   "
- 15. XI. Gewicht 10100 g.

Versuchsdauer 174 Minuten. Einlaufsmenge 2365 g = 23 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 0 Proc., retinirt 100 Proc. Einlaufgeschwindigkeit: 1,3 ccm pro Minute und kg. Tod durch Chloroform.

Resultat: Sehr starkes Oedem der Haut der Brust, am stärksten gegen die rechte Axilla zu, deutliches Oedem der Bauchhaut, vor allem

schwiegen werden, dass bei letzteren Thieren öfters Fehlversuche eintreten. Kaninchen bleiben bei der subacuten Arsenvergiftung lange ganz mobil, bis der Tod nach einem nur kurzem Stadium des Krankseins eintritt. Es kommt darauf an, diesen Moment abzufassen, in welchem die Thiere schon deutlich krank, aber doch noch nicht so schwach sind, dass sie während des Aufbindens oder kurz nach Beginn des Versuches sterben. Im allgemeinen empfiehlt es sich, der Durchspülungsflüssigkeit ebenfalls noch ein Dosis Arsen zuzusetzen.

Charakteristisch für die Arsenvergiftung beim Hunde ist, dass die Ausscheidung durch die Nieren schwer geschädigt wird, wie auch die obigen Protokolle zeigen. Es scheint dieses durch die gleichzeitige Arsennephritis bedingt zu sein. Bei Kaninchen war dagegen eine deutliche Abnahme der Diurese nicht zu constatiren. Bei ihnen war oft Ascites und Füllung der Därme vermindert.

Die erhaltenen Ergebnisse sind auch in pharmakologischer Beziehung nicht ohne Interesse. Pistorius³⁴⁾, der bei Arsenvergiftung fibrinöse Transsudation aus den Darmcapillaren ins Darmlumen und seröse Ergüsse in Pleurahöhlen und Pericard fand, schloss aus dieser Neigung zu Transsudationsprocessen, dass vielleicht die Wand der Gefäße der primäre Sitz der pathologischen Veränderung sei. Schmiedeberg³⁵⁾ stellte dann geradezu die Ansicht auf, dass „der Arsenik in eigenartiger Weise die Wandungen der Capillaren vergiftet, und dass von dieser Wirkung, die zunächst in einer Erweiterung der arteriellen Capillaren und in der tiefgreifenden Störung des Stoffaustausches zwischen ihnen und den Geweben besteht, alle weiteren Folgen der Arsenikvergiftung abhängig sind. Die Vergiftung betrifft alle Capillargebiete des Organismus, tritt aber zunächst nur an den empfindlichen Capillaren der Darmschleimhaut scharf in den Vordergrund.“ Diese Annahme erfährt durch obige Versuche eine experimentelle Stütze. Denn sie deuten unabweisbar darauf hin, dass Arsen die Capillarwand, speciell in der Haut schädigt, so zwar, dass ihre Durchlässigkeit gesteigert wird, dass also Arsen als ein typisches Capillargift anzusehen ist.

2. Chloroform.

Mit Rücksicht auf die Beobachtung von Dastre und Loye⁹⁾, dass bei chloroformirten Thieren die Ausscheidung auch gegenüber geringen Einlaufgeschwindigkeiten insufficient wird und die Flüssigkeit „dans les tissus“ ausweicht, erschien es nothwendig, zu untersuchen, ob durch Chloroform, wie durch Arsen eine Disposition zu Anasarka entsteht. In der That fielen die Experimente positiv aus.

Durch die Trachealfistel wurde den Thieren ein dosirtes und leicht in seiner Concentration veränderliches Luftchloroformgemisch eingeblasen, indem nach dem Vorgange von Kronecker und Rati-moff³⁶⁾ der Luftstrom gegabelt und der eine Zweig durch eine Waschflasche mit Wasser, der andere durch eine solche mit Chloroform geleitet wurde. Die Regulirung geschah durch Einschaltung je eines Schlitzzahnes*), dessen Skala von 1—10 getheilt war. Um die Tiefe der Narkose zu beurtheilen, wurde die Carotis des Thieres mit dem Kymographion verbunden, so dass der Blutdruck stets beobachtet werden konnte. Um in Chloroformnarkose gute Oedeme zu erzeugen, ist es nöthig, dass die Betäubung eine vollständige ist, dass aber der Blutdruck nicht zu stark absinkt, was mittels der feinen Regulirung der Schlitzzähne unschwer gelingt. So kann man Kaninchen $2\frac{1}{2}$ Stunden und länger in Narkose durchspülen.

43. Kaninchen, 2360 g, ♀. Versuchsdauer 144 Minuten. Einlaufsmenge 1340 g = 57 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 680 g = 51 Proc., retinirt 660 g = 49 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 3,8 ccm pro Minute und kg. Stellung der Schlitzzähne 3:20. Tiefe Narkose nach 25 Minuten. Deutliches Oedem nach 80 Minuten. Blutdruck anfangs 140, am Schluss 105 mm Hg. Tod durch concentrirte Chloroformdämpfe.

Resultat: Deutliches Oedem am ganzen Körper, am stärksten am Rücken, wo es hochgradig ist. Sehr deutlich an Pfoten, Bauch und Achselfalten, geringer an Brust und Ohren.

51. Hund, 1860 g, ♂. Versuchsdauer 133 Minuten. Einlaufsmenge 590 g = 32 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 90 g = 15 Proc., retinirt 500 g = 85 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 2,4 ccm pro Minute und kg. Wechselnde Stellung der Schlitzzähne. Tiefe Narkose nach 23 Minuten. Tod durch concentr. Chloroformdämpfe.

Resultat: Deutliches Oedem des ganzen Thieres, besonders an Rücken, Bauch und Brust, Hals, Seiten und Ohren (kein drückender Kopfriemen). Unterhautbindegewebe deutlich durchfeuchtet.

Daraus ergibt sich, dass Durchspülung in Chloroformnarkose zu deutlichem Hautödem führt.

Misserfolge erhielten wir dann, wenn die Chloroformirung bis zu solcher Tiefe fortgesetzt wurde, dass der Blutdruck auf 40—50 mm Hg sank. Dann gingen die Thiere ziemlich rasch zu Grunde, nach 50—65 Minuten, und es trat, vielleicht nur wegen der zu kurzen Versuchsdauer, kein Anasarka auf.

Es mag an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die Resultate Gärtner's (s. a. S. 255 u. 262): Hautödem bei einfacher,

---

* Verfertigt von Fr. Runne-Heidelberg, ähnlich dem von Kronecker angegebenen.

lang andauernder Durchspülung, vielleicht auch nur auf den Umstand zurückzuführen sind, dass seine Thiere narkotisirt waren. Leider fehlt jede bezügliche Angabe in dem Versuchsprotokoll.

3. Chloralhydrat.

Bei der acuten Chloralhydratvergiftung haben wir nur schwaches Anasarka erhalten, welches um so weniger beweisend war, als es sich hauptsächlich an den Prädilectionsstellen der normalen geringen Hautödeme fand:

16. Kaninchen, 1300 g. Versuchsdauer 152 Minuten. Einlaufsmenge 905 g = 70 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 105 g = 12 Proc., retinirt 800 g = 88 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 4,6 ccm pro Minute und kg. Tod spontan. Giftdose: 1 g pro kg per os.

Resultat: Deutliches aber sehr schwaches Oedem an der Haut der Oberschenkel, der Leistenfalten und Weichen bis herauf zur seitlichen Thoraxwand. Noch geringeres an der vorderen Bauchwand und den Ohren. Unterhautbindegewebe ausser in den Leistenbeugen trocken.

Da nun das Chloroform bekanntlich Verfettungen erzeugt, so versuchten wir, ob nicht auch die Chloralhydratvergiftung ödemfördernd wirke, wenn sie zu Verfettungen geführt habe. Es wurde deshalb zu chronischen Intoxicationen geschritten. Und in der That gelangte man auf diese Weise zu dem erwarteten Resultat:

19. Kaninchen, 1700 g, erhielt an 5 Tagen je 0,5 g pro kg Chloralhydrat per os. Danach Gewicht 1600 g. Versuchsdauer 122 Minuten. Einlaufsmenge 865 g = 54 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 165 g = 19 Proc., retinirt 700 g = 81 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 4,4 ccm pro Minute und Kg. Das Anasarka tritt früher auf, als die Auftreibung des Leibes. Tod spontan.

Resultat: Deutliches Oedem des ganzen Körpers, am stärksten an der seitlichen Bauch- und Brustwand und den Ohren. Unterhautbindegewebe durchfeuchtet.

Das gleiche Ergebnis wurde bei einem 8 Tage hindurch vergifteten Kaninchen erhalten.

Während also die acute Chloralhydratvergiftung kaum zu Oedem prädisponirt, geschieht dieses durch die chronische Intoxication in ganz deutlicher Weise.

4. Aether.

Aethernarkose hat denselben Effect wie Chloroformnarkose. Bei den ätherisirten Thieren tritt ebenfalls deutliches Anasarka auf.*) Hier nur ein Beispiel:

*) Die Betäubung geschah hier in der gleichen Weise wie bei Chloroform durch ein dosirtes Gemisch mit Hilfe von Schlitzhähnen.

44. Kaninchen, 1500 g, ♀. Versuchsdauer 115 Minuten. Einlaufsmenge 980 g = 65 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 70 g = 7 Proc., retiniert 910 g = 93 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 5,7 ccm pro Minute und kg. Stellung der Schlitzhähne 2:10. Tiefe Narkose nach 50 Minuten. Deutliche Oedeme nach 70 Minuten. Blutdruck anfangs 120, am Schluss 100 mm Hg. Tod durch concentrirte Aetherinhalation.

Resultat: Allgemeines Oedem der Haut des ganzen Thieres, am stärksten am Rücken, Hals und besonders an den Ohren. Unterhautbindegewebe durchfeuchtet.

5. Phosphor.

Mit Phosphor haben wir ein zweifelhaftes Resultat erhalten. Bei Kaninchen hat es sich als unwirksam erwiesen:

29. Kaninchen, 1800 g, erhält 4 Tage lang 0,005 g Phosphor (Ol. phosphorat. als Emulsion) per os. Am 5. Tage Gewicht 1650 g. Versuchsdauer 144 Minuten. Einlaufsmenge 1640 g = 99 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 840 g = 51 Proc., retiniert 800 g = 49 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 6,9 ccm pro Minute und kg. Tod spontan.

Resultat: Am ganzen Thier nirgends eine Spur von Hautödem. Unterhautbindegewebe trocken.

Dagegen ergab sich beim Hund ein positives Resultat:

21. Hund, 8600 g, ♀, erhielt 4 Tage je 0,01 g Phosphor (Oelemulsion) subcutan ins linke Hinterbein. Danach Gewicht 7500 g. Versuchsdauer 197 Minuten. Einlaufsmenge 3500 g = 44 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 1000 g = 29 Proc., retiniert 2500 g = 71 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 2,4 ccm pro Minute und kg. Tod durch Chloroform.

Resultat: Deutliches Oedem der Bauchhaut, der Achselfalten und Vorderpfoten, geringes der Hinterpfoten und des Rückens, angedeutetes der Brust und Ohren. Unterhautbindegewebe leicht durchfeuchtet, stärker in den Achselhöhlen, sulzig durchtränkt am Mons veneris. Haut des linken Unterschenkels in der Umgebung der Injectionsstelle dicksulzig durchtränkt, hier beim Durchschneiden noch Geruch nach Phosphor.

Wenn in diesem Versuche auch zweifellos eine locale Reizung durch subcutane Injection des Phosphoröls stattgefunden hatte, so war dieselbe doch scharf local umgrenzt, und es ist nicht angängig, die Oedeme an der oberen Körperhälfte darauf zu beziehen. In diesem Falle hat also Phosphor sicherlich zu Oedem prädisponirt. — Vergleicht man damit die mikroskopischen Veränderungen, die Wegner³⁷⁾ bei Phosphorvergiftung beobachtete, so ergibt sich leicht ein ursächlicher Zusammenhang. Er fand, dass in allen Organen an den peripheren Theilen des arteriellen Systems bis zu den mikroskopischen Gefässchen herab sich fettige Entartungen der Gefäßwandungen feststellen lassen. Hier ist also die Gefäßwandschädigung bereits von anderer Seite histologisch festgestellt worden.

6. Andere Gifte.

Es wurde noch eine Reihe von anderen Giften versucht, jedoch zumeist mit negativem Ergebniss.

Zuerst mag das allgemeine Zellgift Fluornatrium genannt werden:

15. Kaninchen, 1800 g. Versuchsdauer 33 Minuten. Einlaufsmenge 32 Proc. des Gewichtes. Keine Ausscheidung. Einlaufgeschwindigkeit: 10,0 ccm pro Minute und kg. Der NaCl-Lösung sind 0,2 g NaFl pro Liter zugesetzt. Tod nach 0,12 g NaFl unter Krämpfen.

Resultat: Kein deutliches Oedem.

Es ist also nicht gelungen, durch NaFl in Gaben, die nicht sehr schnell tödtlich wirken, eine Vergiftung und erhöhte Durchlässigkeit der Capillaren zu erzielen. Es mag darauf hingewiesen werden, dass auch O. Cohnheim³⁸⁾ in seinen Versuchen über Dünndarmresorption mit schwachen NaFl-Dosen nur das Darmepithel und nicht die Capillaren der Darmwand lähmen konnte.

Auch Kalium nitricum, das als Repräsentant der Kalisalze gewählt wurde, hatte nur geringen Erfolg:

17. Kaninchen, 1900 g. Versuchsdauer 137 Minuten. Einlaufsmenge 86 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 57 Proc. Einlaufgeschwindigkeit: 6,3 ccm pro Minute und kg. 1 Liter Kochsalzlösung enthält 0,025 KNO₃ pro kg Thier. Tod nach 0,042 g KNO₃ pro kg unter Krämpfen.

Resultat: Sehr geringes Oedem der Oberschenkel, Leistenfalten, Bauch- und Brusthaut, Ohren, etwas stärker der Vorderpfoten. Unterhautbindegewebe aussen in den Leisten und den Achselhöhlen trocken.

Ferner wurde noch ein Versuch mit Ricin angestellt, weil es entzündungserregend wirkt und ausserdem gewisse Aehnlichkeiten mit den Bakteriengiften besitzt, so dass die Untersuchung nicht ohne Interesse zu sein schien. Das Ergebnis war aber ein vollständig negatives. Denn ausser in unmittelbarer Umgebung der Injectionsstelle trat keine Spur von Anasarka auf.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass auch destillirtes Wasser als Einlaufslüssigkeit geprüft wurde. Hierbei konnten die bezüglichen Angaben von Cohnheim und Lichtheim⁵⁾ bestätigt werden. Die Thiere starben schon nach geringeren Einlaufsmengen und bekamen schwächere Ergüsse in die Körperhöhlen. So ging ein Thier schon nach 81 Minuten und einem Einlauf von 29 Proc. seines Gewichtes ein, ein zweites nach 85 Minuten und einem Einlauf von nur 18 Proc. des Körpergewichtes. Oedeme der Haut traten ausser an den Oberschenkeln, Leistenfalten und Vorderpfoten nicht auf.

d. Durchspülung experimentell urämischer Thiere.

Diese Untersuchung war von der Hypothese ausgegangen, dass die Oedeme der Nephritiker vielleicht durch eine Gefässwandaltera-

tion bedingt seien, die durch im Blute kreisende schädliche Stoffe veranlasst wäre. Nachdem der Nachweis geglückt war, dass im Blute kreisende Gifte in der That zu Oedem prädisponiren können, schien es nicht aussichtslos, auch zu versuchen, ob die Substanzen, welche bei Aufhebung der Nierenfunktion nicht mehr ausgeschieden werden können, eine ebensolche Wirkung entfalten.

Bisher sind solche Experimente nur in geringer Zahl angestellt. Fleischer⁷⁾ fand Ureterenunterbindung und Harnstoffinjection wirkungslos. Francotte²⁹⁾ erzeugte Nephritis durch Cantharidin und unterband in einem anderen Falle ebenfalls die Ureteren, ohne einen Einfluss beider Eingriffe auf die Oedembildung constatiren zu können. Soweit sich aus den Protokollen ersehen lässt, wurde die Durchspülung gleich an die Ureterenunterbindung angeschlossen, und es erscheint daher zweifelhaft, ob in der kurzen Zeit wirklich eine ausreichende Menge der harnfähigen Substanzen retinirt sei und eine genügende Wirkung entfalten konnte.

Aussichtsvoller schien es zu sein, wenn nach dem betreffenden Eingriff erst längere Zeit gewartet wurde. Wenn man Hunden oder Kaninchen beide Nieren extirpirt, so gehen sie unter einem Vergiftungsbild zu Grunde, das kurz als experimentelle Urämie bezeichnet werden kann. Nach den Erfahrungen des hiesigen Laboratoriums tritt der Tod etwa nach 50—60 Stunden ein. Um deshalb eine möglichst intensive Wirkung zu erzielen, wurde die Durchspülung erst 41—46 Stunden post operat. begonnen.

Der Erfolg war ein eklatanter:

27. Kaninchen, 1600 g, ♀. 29. XI. abends 6 h.: Doppelseitige Nephrectomie^{*)}. 1. XII. nachmittags 4 h. Durchspülung. Gewicht 1500 g. Versuchsdauer 192 Minuten. Einlaufsmenge 1500 g = 100 Proc. des Gewichtes, davon ausgeschieden (durch den Darm) 200 g = 13 Proc., retinirt 1300 g = 87 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 4,9 ccm pro Minute und kg. Deutliches Oedem nach 69 Minuten. Tod spontan.

Resultat: Haut des ganzen Thieres enorm ödematös, am stärksten in der Umgebung der Wunde. An Kopf und Hals sehr dickes, teigiges Anasarka. Haut des ganzen Rückens stark geschwollen, Ohren bis zur Spitze ödematös. Enorme Chemosis. Oedema vulvae. Unterhautbindegewebe deutlich durchtränkt, Sulze in den Leistenbeugen und Achselhöhlen. Wunde absolut reizlos.

31. Kaninchen, 1600 g. 3. XII. mittags 1 h. Doppelseitige Nephrectomie.^{*)}

^{*)} Reinigung des Operationsfeldes. Schnitt in der Mittellinie des Rückens. Durchtrennung der Musculatur lateral von den langen Rückenmuskeln. Luxation der Niere durch Druck vom Bauche aus, sorgfältige Unterbindung der Gefäße und der Ureteren. Extirpation der Niere. Exacter Verschluss der Muskelwunde und Hautnaht. Aseptische Kautelen.

5. XII. morgens 11 h. Durchspülung. Gewicht 1450 g. Versuchsdauer 107 Minuten. Einlaufsmenge 1010 g = 70 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 60 g = 6 Proc., retinirt 950 g = 94 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 6,5 ccm pro Minute und kg. Deutliches Oedem nach 78 Minuten. Tod spontan.

Resultat: Starkes Oedem des ganzen Körpers. Unterhautbindegewebe durchfeuchtet. Geringe Reizung an der Wunde.

41. Hund, 4400 g. 15. XII. nachmittags 5 1/2 h.: Doppelseitige Nephrectomie.

17. XII. morgens 11 h. Durchspülung. Gewicht 4000 g. Versuchsdauer 182 Minuten. Einlaufmenge 1760 g = 44 Proc. des Gewichtes. Davon ausgeschieden 160 g = 9 Proc., retinirt 1600 g = 91 Proc. Einlaufsgeschwindigkeit: 2,4 ccm pro Minute und kg. Tod spontan.

Resultat: Deutliches Anasarka des ganzen Thieres. Wunde reizlos.

Die Oedeme waren im allgemeinen noch stärker, als die, welche nach Vergiftungen erhalten wurden. Sie standen an Intensität zwischen diesen und den Oedemen am todtten Thiere. Das gleiche Resultat wurde erhalten, wenn statt der Exstirpation der Nieren die doppelseitige Ureterenunterbindung ausgeführt wurde. 43 Stunden später erhielten wir:

36. Haut des ganzen Thieres deutlich ödematös, besonders stark am Rücken, Hals und Ohren. Wunde reizlos und nur wenig ödematös. Subcutis durchtränkt.

Nach den Angaben von Fleischer⁷⁾ und Francotte²⁴⁾ stand zu erwarten, dass im Gegensatz zu diesem so deutlichen Resultate dann kein Oedem auftreten würde, wenn die Durchspülung gleich an die Operation angeschlossen wird. Der Versuch bestätigte diese Voraussetzung nicht. Wenn der Einlauf über 2 Stunden fortgesetzt wurde, so trat Anasarka auf, allerdings lange nicht so ausgebreitet und so massig, wie in den oben geschilderten Fällen experimentell urämischer Thiere:

33. Kaninchen, 1900 g, ♂. Doppelseitige Nephrectomie, gleich darauf Durchspülung. Versuchsdauer 141 Minuten. Einlaufsmenge 1150 g = 61 Proc. des Gewichtes. Ausscheidung = 0. Einlaufsgeschwindigkeit: 4,3 ccm pro Minute und kg. Tod spontan.

Resultat: Deutliches Oedem am Halse, geringeres an Kopf und Ohren, angedeutetes an Pfoten und Unterbauch, keines an Brust und Oberbauch. Sulze in der Leistenbeuge.

34. Kaninchen, 2300 g. Doppelseitige Ureterenunterbindung, gleich darauf Durchspülung. Versuchsdauer 116 Minuten. Einlaufsmenge 1070 g = 47 Proc. des Gewichtes. Ausscheidung = 0. Einlaufsgeschwindigkeit: 4,0 ccm pro Minute und kg. Tod spontan.

Resultat: Deutliches Oedem mässigen Grades am ganzen Körper ausser der Brust, am stärksten an Hals und Rücken. Unterhautbindegewebe durchfeuchtet.*)

Danach sind die Angaben Fleischer's und Francotte's dahin zu rectificiren, dass allerdings bei länger fortgesetzter Durchspülung unmittelbar nach Nierenexstirpation oder Ureterenunterbindung Oedeme auftreten, die freilich lange nicht so ausgesprochen sind, als wenn man 40 oder mehr Stunden wartet. Es scheint wahrscheinlich, dass es sich im ersteren Falle um principiell dieselben Ursachen handelt, wie bei der experimentellen Urämie, d. h. dass bei längerem Kochsalzeinlauf doch genügend Substanzen ins Blut gelangen, um im Verlaufe von 2 Stunden die Capillarwände schädigen zu können.

Jedenfalls steht fest, dass bei der experimentellen Urämie die Gefässe derart verändert werden, dass Durchspülung Hautödem herbeiführt.

III. Schlussfolgerungen.

Bei der Discussion der vorliegenden Versuchsergebnisse soll zunächst nur die Frage berücksichtigt werden, wie bei unserer speciellen Versuchsanordnung am Thier das Oedem zustandekommt. Erst danach können Schlüsse auf die menschliche Pathologie gemacht werden.

Das Resultat der im Obigen angeführten Experimente ist kurz folgendes: Hydrämie und hydrämische Plethora durch Kochsalzinfusion rufen am normalen Thiere keine allgemeinen Hautödeme hervor. Dieselben treten jedoch prompt auf, sobald die Gefässwände abgestorben oder durch Gifte geschädigt sind. Hydrämische Plethora im Verein mit Gefässläsion führt zu Anasarka.

In der Deutung dieses Ergebnisses ist bis jetzt immer die stillschweigende Voraussetzung gemacht worden, dass das verbindende Glied zwischen der Vergiftung und dem Auftreten der Oedeme wirklich in einer Schädigung der Gefässwand beruht. In der That scheint eine andere Deutung nicht möglich zu sein. Es muss eine abnorme Ansammlung von Flüssigkeit in den Gewebsspalten dann statthaben, wenn die Abfuhr der Zufuhr nicht mehr das Gegengewicht zu halten vermag. Durch Cohnheim und Lichtheim's⁵⁾ Versuche ist nun

---

*) In den Versuchen mit doppelseitiger Ureterenunterbindung finden sich bei der Section stets die Nieren und beide Ureteren bis zur Blase herab in eine mächtige Sulze eingebettet, aus der beim Anschneiden die Flüssigkeit herausquillt. Da der Secretionsdruck der Niere ein niedriger ist, so wäre es möglich, dass die Flüssigkeit durch die peristaltischen Contractionen des Ureters durch dessen Wand hindurchgepresst wird.

bekannt, dass bei der einfachen experimentellen Plethora die Menge der Lymphe, welche aus Theilen stammt, in denen keine grossen Drüsen liegen (Extremitätenlymphe), nicht steigt. Da in diesen Theilen auch kein Oedem entsteht, so kann auch nicht mehr Flüssigkeit aus den Gefässen ins Gewebe getreten sein. Wenn aber durch Vergiftung Anasarka hervorgerufen wird, so muss jedenfalls der Austritt aus den Blutgefässen gesteigert sein, und es bleibt somit nur die Möglichkeit, die Veränderung in die Gefässwand zu verlegen. Nimmt man an, dass die Flüssigkeitsabfuhr nicht durch die Lymph-, sondern durch die Blutgefässe erfolge, so wird dieser Schluss natürlich um so zwingender.

Wird nun dieser gesteigerte Durchtritt von Flüssigkeit durch die Capillarwände dadurch bedingt, dass eine gesteigerte Secretion von Flüssigkeit durch die Endothelien stattfindet, dass also diese Zellen zur Absonderung gereizt werden, oder muss man annehmen, dass die Veränderung in einer Schädigung, einer Beeinträchtigung der Funktion besteht? Hamburger¹³⁾ hat das erstere wahrscheinlich gemacht. Es ist aber schon darauf hingewiesen worden, dass es sich in seinen Fällen wohl um entzündliche Exsudationen gehandelt hat. Der Umstand, dass bei unseren Versuchen die Oedeme am stärksten beim Cadaver auftraten, wo also sicher nur von Funktionsverminderung, nicht Funktionssteigerung die Rede sein kann, lässt es zweifellos erscheinen, dass es sich bei unseren Versuchen wirklich um eine Schädigung, nicht eine Reizung der Capillarwand handelt.

Der normalen Capillarwand ist demnach die Fähigkeit zuzusprechen, dem Durchtritt von Flüssigkeit ins Gewebe einen Widerstand entgegen zu setzen. Dieses Zurückhalten des Blutplasma im Gefässsystem, auch des verdünnten, hydrämischen, ist zweifellos an den lebenden Zustand der Gefässendothelien gebunden. Es handelt sich hier um eine Eigenschaft, die mit dem Absterben dieser Gebilde schwindet, und die durch die Einwirkung bestimmter Gifte und Stoffwechselproducte geschwächt und aufgehoben werden kann. (Vergl. oben die entsprechende Ansicht Starling's S. 254.)

Damit ist zugleich der Nachweis geführt, dass eine zu Oedemen prädisponirende Gefässschädigung wirklich durch circulirende Gifte erzeugt werden kann. Starling glaubte in seinem Schema für die Entstehung der Oedeme (s. S. 254) bei diesem Punkte noch ein Fragezeichen setzen zu sollen. Nach obigen Versuchen ist an der Realität dieser Bedingung nicht mehr zu zweifeln.

Der Ansicht von Lazarus-Barlow²⁹⁾, dass die Gewebe vermittelst der in ihnen sich anhäufenden Stoffwechselproducte sich das Wasser aus den Gefässen herbeiziehen und so das Oedem bilden, muss für unsere Fälle widersprochen werden. Abgesehen von den bereits oben geäusserten Bedenken müsste man sonst annehmen, dass beim einfachen Tod sich im Bindegewebe der Haut und des Unterhautbindegewebes complicirte chemische Vorgänge abspielen (wie z. B. bei der Todtenstarre), die das wasseranziehende Vermögen dieser Gewebe steigern*); eine Annahme, für die zur Zeit eine ausreichende Begründung fehlt. Man hat sich also die Entstehung der Oedeme mit dem Tode nicht durch das Auftreten neuer, sondern durch den Fortfall früher wirksamer Kräfte, resp. Eigenschaften vorzustellen.**)

Das Beobachtete subsummirt sich demnach unter einer Reihe längst bekannter Erscheinungen. Nussbaum³⁹⁾ und Grützner⁴⁰⁾ zeigten, dass durch Circulationsstörungen, z. B. durch temporäre Anämie die Glomeruli der Niere so weit geschädigt werden können, dass sie das Eiweiss des Blutes nicht mehr zurückzuhalten vermögen, und dass Albuminurie eintritt. Am augenfälligsten sind die Versuche von Tigerstedt und Santesson⁴¹⁾ über Filtration von Flüssigkeiten unter Druck durch die Froschlungen und andere thierische Membranen. Solange diese überlebten, trat nicht ein Tropfen durch, wurden sie aber geschädigt oder abgedtötet, so fand alsbald Filtration statt. „Die Undurchgängigkeit der Froschlunge ist eine vitale Eigenschaft, denn sie vergeht allmählich, und dann stellt sich die Lunge ganz wie eine gewöhnliche todte thierische Membran dar.“ Dass ebenso die dünne Schicht des hinteren Hornhautepithels im stande ist, grösserem Flüssigkeitsdruck Widerstand zu leisten, ist durch Leber's⁴³⁾ Experimente bekannt.

---

*) Um so bedeutende und oft hochgradige Wasseransammlungen im Gewebe, wie wir sie beobachteten, zu erklären, müsste man einen geradezu enormen Zerfall hochmolecularer Körper zu zahlreichen kleineren Molekülen annehmen, der zu grossen osmotischen Druckdifferenzen führen müsste. Diese Druckdifferenz könnte aber auch dann nur zum geringen Theil und nur auf kürzere Zeit zur Geltung kommen, da die Gefässwände mit dem Tod für die Zerfallsproducte durchgängig werden, also Diffusionsaustausch statthätte.

**) Ob man hier an das Auftreten kinetischer Energie während des Lebens der Endothelzelle (Stoff- und Kraftwechsel) zu denken hat, oder ob es eine an das Leben der Zelle gebundene structurelle oder vielleicht physikalisch-chemische Eigenart ist (z. B. im Sinne von Spiro's⁴²⁾ physiologischer Selection u. s. w.), darüber ist nichts präjudicirt und kann auch nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse nichts ausgesagt werden.

Ein principieller Einwand, der gegen die Folgerungen aus unseren Experimenten gemacht werden könnte, muss noch berücksichtigt werden. Eine Durchsicht der jedesmal in den einzelnen Versuchen ausgeschiedenen Flüssigkeitsmengen, die während des Einlaufes dem Körper durch den Harn, Koth und Speichel verliessen, und die sich in den betreffenden Versuchsprotokollen stets vermerkt finden, zeigt, dass in vielen Fällen von Oedembildung die Grösse der Excretion gegen die Norm stark gesunken ist. Es fragt sich nun, was das Primäre sei. Geht Flüssigkeit etwa aus den Gefässen ins Gewebe, weil die Ausscheidung vermindert ist, oder kann nur deshalb weniger ausgeschieden werden, weil eben Oedembildung eingetreten ist, und das Wasser statt durch die Nieren nach aussen vielmehr durch die Gefässwände ins Gewebe geht? Schon ein Blick auf die Normalversuche zeigt, dass die verminderte Excretion als solche nicht zu Oedem führt. In Versuch 47 (S. 261) wurde kein Tropfen ausgeschieden, und trotzdem trat nicht eine Spur von Anasarka auf. Anderseits schied ein Kaninchen, das mit Arsen vergiftet war und Oedem bekam (Nr. 42), 62 Proc. des Einlaufes aus. Ein chloroformirtes Thier (Nr. 43 s. S. 268) schied 51 Proc., ein chloralisirtes (Nr. 24) 48 Proc. aus, und beide zeigten deutliches Anasarka. Durch einen glücklichen Zufall verfüge ich jedoch über einige Versuche, die sich direct in Parallele setzen lassen und deshalb die Antwort am augenfälligsten geben:

47. Kaninchen, 1470 g. Normalversuch. Nach 75 Minuten und Einlauf von 480 g = 33 Proc. des Gewichtes und einer Einlaufgeschwindigkeit von 4,4 ccm pro Minute und kg keine Spur von Oedem. (Ausscheidung = 0.)

32. Kaninchen, 1550 g. Phosphor. Nach 61 Minuten und Einlauf von 450 g = 29 Proc. des Gewichtes und einer Einlaufgeschwindigkeit von 4,8 ccm pro Minute und kg keine Spur von Oedem. (Ausscheidung = 0.)

27. Kaninchen, 1500 g. Exper. Urämie durch Nephrectomie. Nach 69 Minuten und Einlauf von 480 g = 32 Proc. des Gewichtes und einer Einlaufgeschwindigkeit von 4,9 ccm pro Minute und kg deutliches Oedem am ganzen Körper. (Ausscheidung = 0.)

34. Kaninchen, 2300 g. Ureterenunterbindung. Nach 64 Minuten und Einlauf von 670 g = 29 Proc. des Gewichtes und einer Einlaufgeschwindigkeit von 4,0 ccm pro Minute und kg deutliches Oedem. (Ausscheidung = 0.)

In diesen 4 Versuchen ist die Dauer, Menge und Geschwindigkeit des Einlaufs so gut wie genau die gleiche. Die Ausscheidung ist in allen Fällen gleich Null. Und trotzdem sind in dem Normalversuche und bei dem Phosphorthier keine Oedeme aufgetreten,

während bei dem Kaninchen mit Urämie und dem mit Ureterenunterbindung deutliches Anasarka zu constatiren war. Danach kann es wohl nicht bezweifelt werden, dass die Oedembildung in diesen Fällen nicht von der Wasserretention, sondern von der specifischen Gefässschädigung abhängig gewesen ist. Die Ausscheidung ist vielmehr unterblieben, weil das Wasser sich in die Gewebe statt nach aussen entleerte.

Uebrigens soll hier nochmals daran erinnert werden, dass schon Cohnheim es bestimmt betont hat, dass auch länger dauernde Hydrämie und die dadurch bedingte Unterernährung zur Gefässläsion führen könne. In unseren Normalversuchen sehen wir als Ausdruck dieser Schädigung, dass bei langen Durchspülungen an gewissen Prädispositionsstellen Spuren von Oedemen auftreten (s. S. 260). Es ist möglich, dass die abweichenden Resultate anderer Forscher, die nach längerem Einlauf doch Oedeme beobachteten, gerade auf dieser secundären Gefässschädigung durch längere Hydrämie beruhen, sofern nicht andere Momente mitgespielt haben.

Ich bin in der glücklichen Lage, dafür, dass länger dauernde Durchspülung an sich eine Schädigung von Körperzellen herbeizuführen vermag, auch einen sicheren Beweis beizubringen. Herr Dr. Nissl (den ich dafür auch an dieser Stelle bestens danke) hat die Freundlichkeit gehabt, die Gehirne einiger Versuchsthiere aus der Reihe der Normalversuche nach seiner Methode mikroskopisch zu untersuchen und hat dabei exquisite und charakteristische Veränderungen an den Nervenzellen feststellen können, Schädigungen, welche also durch die Hydrämie als solche gesetzt werden.

Kann man nun aus unseren Thierexperimenten Schlüsse auf die Pathologie der menschlichen Nephritis und der nephritischen Oedeme ziehen? Ich glaube, diese Frage bejahen zu dürfen. Denn nachdem gezeigt werden konnte, von wie grosser Bedeutung eine Gefässwandläsion für das Zustandekommen der Wassersucht ist, wird es schwer sein, eine solche bei Nephritis nicht anzunehmen. Um so mehr, als auch der experimentelle Nachweis glückte, dass funktionelle Ausschaltung der Nieren eine solche Gefässveränderung herbeiführen kann.

Diese Gefässveränderungen können mit den Veränderungen in der Niere Hand in Hand gehen, zweifellos entstehen sie aber auch durch die Schädigung der Nierenfunktion selbst. So können nach der Theorie Senator's¹⁷⁾ im Blute kreisende Schädlichkeiten, Toxine, Toxin, Gifte u. s. w. zuerst die Glomeruli der Niere zur Erkrankung bringen, sodann aber unabhängig davon die Wände der Körpercapillaren

so schädigen, dass sie durchlässig werden und das Zustandekommen von Oedem bedingen. Anderseits lehren die Versuche, dass die Exstirpation der Nieren oder Aufhebung ihrer Funktion auch an sich durch Retention von Stoffwechselproducten im Stande ist, die Capillarwände zu schädigen. Es träte somit ein *Circulus vitiosus* ein, indem zu der primären Schädigung durch das krankheitserregende Gift noch die zweite Schädigung durch die gestörte Nierenfunktion hinzukommt. Zweitens lehren die Versuche, dass auch ohne primäre Schädigung der Gefäße schon die Störung der Nierenthätigkeit allein das Zustandekommen des Oedems bedingen kann. Daran ändert die Beobachtung Senator's nichts, dass Oedem vor allem bei Erkrankung der Glomeruli eintritt. Denn durch diese wird die Wasserausscheidung vermindert, Wasserretention bedingt und dadurch das Moment eingeführt, das wir in unseren Versuchen durch Infusion von physiologischer Kochsalzlösung nachzuahmen suchten.

In der Uebertragung der Resultate der Thierexperimente auf die menschliche Pathologie ist ferner durch unsere positiven Versuchsergebnissen der Einwand beseitigt, das Fehlen der Hautödeme am Thier rühre nur von der funktionellen und structurellen Verschiedenheit der Haut unserer Versuchsthiere von der des Menschen her, denn es gelang ja in dieser Thierhaut gerade so mächtige und weit verbreitete Oedeme zu erzeugen, wenn nur das Moment der Gefäßschädigung in die Versuchsbedingungen eingeführt war.

Auch dem Einwurf v. Recklinghausen's²²⁾, beim Thierexperiment seien die Secretionen enorm gesteigert, bei menschlicher Nephritis vermindert oder mindestens gleich geblieben, und demnach sei eine directe Vergleichung beider unmöglich, begegnen unsere oben (S. 277) angeführten Versuche, da bei vollständig aufgehobener Secretion im Normal- und im Phosphorversuch doch kein Oedem auftrat.

Trotzdem glaube ich nicht, dass mit Hydrämie und Gefäßschädigung alle Ursachen der nephritischen Oedeme erschöpft sein müssten. Es ist sehr wohl möglich, dass eine Abnahme der Gewebsspannung im Sinne Landerer's³⁰⁾ das Auftreten von Anasarka begünstigen kann. Ferner wissen wir durch die Mittheilung von Reichel⁴¹⁾, dass bei Nephritikern die Resorption von subcutan injicirter NaCl-Lösung stark verlangsamt ist. Sofern dieselbe durch die Blutgefäße besorgt wird, spricht auch dieses für Schädigung der Capillarwände. Jedoch ist eine gleichlaufende Läsion der resorbirenden Lymphwurzeln nicht unmöglich. Auf diese Frage näher einzugehen, liegt ausserhalb des Rahmens dieser Arbeit.

In pharmakologischer Beziehung lehren unsere Versuche, dass es Gifte giebt, durch deren Wirkung die Durchlässigkeit der Gefässwände gesteigert wird, so dass sie sich ähnlich verhalten wie am Cadaver. Für das Arsen wird damit eine schon bestehende Anschauung bestätigt. Aber ausserdem haben auch die Narcotica Chloroform, Chloralhydrat und Aether diese Wirkung, während bei Phosphor das Ergebniss kein eindeutiges ist. In gleichem Sinne wirken die nach Unterdrückung der Nierenfunktion sich im Blute anhäufenden Stoffwechselproducte.

Vielleicht bewährt sich in der Folge die Durchspülung auch als pharmakologische Methode insofern, als aus dem Auftreten oder Nichtauftreten von Oedemen nach Vergiftung ein Schluss darauf gezogen werden kann, ob die zu prüfende Substanz die Gefässwände schädigt oder nicht.

IV. Zusammenfassung.

Es liess sich experimentell feststellen:

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

Diese Versuche lehren:

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

Litteratur.

1. F. Grainger Stewart, A practical treatise of Bright's disease of the kidneys. Edinburg 1871.
2. C. Bartels, Handbuch der Krankheiten des Harnapparates. Ziemssen's Handbuch Bd. IX. 1875.

3. F. Magendie, Physiologie. Uebers. von Heusinger. Eisenach und Wien 1836. Bd. II. S. 382.
4. St. Hales, Statik des Geblütes. Uebers. Halle 1748. (Cit. nach v. Recklinghausen.)
5. J. Cohnheim und Lichtheim, Ueber Hydrämie und hydräm. Oedem. Virch. Archiv Bd. LXIX. 1877. S. 106 und ges. Abhandl. S. 556.
6. J. Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. II. Aufl. 1882.
7. R. Fleischer, Ueber Oedem. Sitzungsber. der phys. med. Soc. zu Erlangen. 1884. Heft XVI. S. 138.
8. v. Dembrowski, Ueber die Abhängigkeit der Oedeme von Hydrämie und hydrämischer Plethora. Inaug.-Diss. Dorpat 1885.
9. Dastre und Loye, Le lavage du sang. Arch. d. physiol. norm. et path. 1888. T. II. p. 93. — Nouvelles recherches sur l'injection de l'eau salée dans les vaisseaux. Ebenda. 1889. p. 253.
10. Ph. Knoll, Bemerk. zur Infusion blutwarmer physiologischer Kochsalzlösung in das Gefäßsystem. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVI. S. 293. 1895.
11. R. Haidenhain, Versuche und Fragen zur Lymphbildung. Pflüger's Arch. Bd. XLIX. S. 209. 1891.
12. H. J. Hamburger, Ueber die Regelung der Blutbestandtheile bei experimenteller hydrämischer Plethora, Hydrämie und Anhydrämie. Zeitschr. f. Biol. Bd. XXVII. S. 259. 1890.
13. Derselbe, Hydrops von mikrobiellem Ursprung. Ziegler's Beiträge Bd. XIV. S. 443. 1893.
14. G. Johnson, Brit. med. Journal. 1892. S. 910.
15. S. M. Lukjanow, Allgemeine Pathologie des Gefäßsystems. Leipzig 1894.
16. E. H. Starling, On absorption from and secretion into the serous cavities. Journ. of Physiol. Vol. XVI. 1894. — The influence of mechanical factors on lymph production. Ibid. — On the mode of action of lymphagogues. Ibid. Vol. XVII. 1894. — On absorption of fluid from the connective tissue spaces. Ibid. Vol. XIX.
- Leathes and Starling, Some experiments on the production of pleural effusion. Journ. Path. and Bact. Vol. IV. 1896.
- Zusammenfassend dargestellt in 3 Vorlesungen:
E. H. Starling, On the physiological factors involved in the causation of dropsy. The Lancet 1896. Vol. I. p. 1267 ff.
17. Senator, Erkrankung der Niere in Nothnagel's spec. Path. und Ther. Wien 1896. S. 54—60.
18. Askanazy, Ueber den Wassergehalt des Blutes und Blutserums bei Kreislaufstörungen u. s. w. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. LIX. S. 385. 1897.
19. Ziegler, Allgemeine Pathologie. Jena 1895. S. 168.
20. Birch-Hirschfeld, Allgemeine pathol. Anatomie. Leipzig 1896. S. 11—13.
21. Gärtner, Ueber die Beziehungen zwischen Nierenerkrankungen und Oedemen. Wien. med. Presse. 1883. S. 671 und 702.
22. v. Recklinghausen, Allgemeine Pathol. des Kreislaufes und der Ernährung. Deutsche Chirurgie, 2 und 3. Stuttgart 1883.
23. S. Rosenstein, Pathol. und Therap. der Nierenkrankheiten. Berlin 1886. S. 205—208.
24. X. Francotte, De l'œdème hydrémique. Bulletin de l'acad. roy. de médecine d. Belg. IV. Serie. Bd. II. 1888. p. 458.

25. Pisenti, Beiträge zur Lehre von den Transsudaten. Centralbl. f. allg. Path. und pathol. Anat. Bd. II. 1891. S. 705.
26. L. Asher und Barbéra, Untersuchungen über die Eigenschaften und Entstehung der Lymphe. I. Mitth. Zeitschr. f. Biol. Bd. XXXVI. 1897. S. 154. L. Asher, II. Mitth. Ibid. Bd. XXXVII. 1898. S. 261.
27. Hammerschlag, Ueber Hydrämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXI. S. 475. 1892.
28. Dieballa und v. Kétly, Ueber die Wechselbeziehungen von Albuminurie, Hydrämie und Hydrops bei Brightkern. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. LXI. S. 76. 1898.
29. W. S. Lazarus-Barlow, The pathology of oedema. Brit. med. Journal. 1895. Vol. I. p. 631 und 691.
30. Landerer, Die Gewebsspannung in ihrem Einfluss auf die örtliche Blut- und Lymphbewegung. Leipzig 1884.
31. Grosz und Reichel, Oedeme und Herzhypertrophie als Folge spec. Gewebsveränderungen bei Morbus Brightii. Wien. med. Presse. 1892. S. 1779.
32. L. Krehl, Pathol. Physiologie. Leipzig 1898. S. 116—118.
33. Böhm und Unterberger, Beitr. zur Kenntniss der physiol. Wirkung der arsenigen Säure. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. II. S. 89. 1874.
34. Pistorius, Beiträge zur Pathologie der acuten Arsenvergiftung. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XVI. S. 188. 1883.
35. Schmiedeberg, Arzneimittellehre. 1895. S. 317.
36. Kronecker und Ratimoff, Wirkung des Chloroforms auf Herz und Athmungsorgane. Archiv f. [Anat.] und Physiol. 1884. S. 576. Kronecker, Physiologische Methoden. 1889.
37. Wegner, Einfluss des Phosphors auf den Organismus. Virchow's Archiv Bd. LV. S. 11. 1872.
38. O. Cohnheim, Ueber Resorption im Dünndarm und der Bauchhöhle. Zeitschrift f. Biol. 1899. (Separatabdruck.)
39. Nussbaum, Fortgesetzte Untersuchungen über die Secretion der Niere. Pflüger's Archiv Bd. XVII. S. 580. 1878.
40. Grützner, Zur Physiologie der Harnsecretion. Pflüger's Archiv Bd. XXIV. S. 580. 1881.
41. Tigerstedt und Santesson, Die Filtration in ihrer Bedeutung für die Transsudationsprocesse im Thierkörper. Lovén's Mitth. des physiol. Laboratoriums des carol. med. chir. Inst. in Stockholm. 1886.
42. K. Spiro, Ueber physikalische und physiologische Selection. Habilitationsschrift. Strassburg 1897.
43. Th. Leber, Studien über den Flüssigkeitswechsel im Auge. Gräfe's Archiv. Bd. XIX. S. 87.
Th. Leber und Krüchow, Ibid. Bd. XX. S. 205.
44. Th. Reichel, Zur Frage der Oedeme bei Nephritis. Centralbl. f. inn. Med. 1898. Nr. 41.