IX.

Aus der 1. innern Abteilung des städtischen Krankenhauses
Charlottenburg-Westend.

(Direktor: Prof. F. Ueber.)

Vergleichende Untersuchungen über Schlackenretention im Muskel und Blut Nierenkranker.

3. Beitrag zur Pathochemie des Reststickstoffs Nierenkranker¹⁾.

Von

Dr. Max Rosenberg,

Oberarzt der Abteilung.

Die Untersuchungen der Gewebe und Organe auf Harnstoff reichen bis in die erste Hälfte des vorigen Jahrhunderts zurück. Es liegen darüber Arbeiten von Marchand aus dem Jahre 1837, von Voit (1868), Gscheidlen (1871), Naunyn (1884), Gottlieb (1899) u. a. vor, doch sind diese Untersuchungen teils, wie besonders die der drei ersten Autoren, mit unzulänglichen Methoden, teils, wie die von Naunyn, von ganz anderen Gesichtspunkten aus unternommen, so daß sie für die hier interessierende Fragestellung keine Verwertung finden können. Von größerem Interesse sind hingegen in dieser Hinsicht die neueren Arbeiten von Soetbeer und seinen Schülern, von Marshall und Davis und vor allem die weiter unten noch ausführlich zu besprechenden Arbeiten Bechers.

Soetbeer²⁾ untersuchte mit seinem Schüler Schmidt³⁾ den abiiureten Stickstoff in Blut, Leber, Hirn und Muskeln von Hunden nach 48stündigem Hungern, 4½ Stunden nach reichlicher Fleischfütterung und nach Nephrektomie. Sie fanden nach Fleischfütterung Anstieg des abiiureten N um 132 % im Blut, um 41 % in der Leber, nur um

1) Vgl. dieses Archiv Bd. 86.

2) Verh. d. 26. Kongr. f. i. M., Wiesbaden 1909.

3) Inaug.-Diss. Gießen 1908.

5—6% im Hirn und in den Muskeln. 72 Stunden nach Nephrektomie stieg der abiiurete N im Blut um 873%, in der Leber um 144%, im Gehirn um 40% und in den Muskeln um 35%. Die Zunahme des abiiureten N ist demnach in beiden Fällen relativ am höchsten im Blut, am niedrigsten in der Muskulatur, jedoch erfährt dieses Bild der N-Verteilung eine erhebliche Korrektur durch den Umstand, daß die Muskulatur etwa 45%, das Blut nur 7—8% des gesamten Körpergewichts ausmacht, so daß die gesamten Muskeldepots etwa die sechsfache Größe des Blutdepots besitzen. Um sich ein Bild von der vikariierenden Ausscheidung der Retentionsstoffe zu verschaffen, untersuchte Soetbeer ferner den Speichel und Magensaft eines Hundes vor und nach der Nierenexstirpation und fand, daß zwar die Menge des abiiureten N in beiden Sekreten nach der Nephrektomie erheblich zunahm, daß aber wegen der geringen absoluten Menge beider Säfte von einer nennenswerten Entlastung des Organismus auf diesem Wege keine Rede sein kann.

Die Untersuchungen von Marshall und Davis¹⁾ ergaben, daß der retinierte Harnstoff, der ja den Hauptanteil des Rest-N ausmacht, sich ziemlich gleichmäßig auf das Blut und die übrigen Körpergewebe verteilt, ein Ergebnis, das sich mit früheren Angaben französischer Autoren deckt.

Die Resultate der Versuche, die Becher²⁾ an nephrektomierten Hunden anstellte, decken sich zunächst im großen ganzen mit denen von Soetbeer und Schmidt. Becher fand die relativ größte Rest-N-Steigerung im Blut, die absolut größte in der Muskulatur. Auch die in den übrigen Organen angehäuften Rest-N-Mengen sind gering im Vergleich zu den in der Muskulatur abgelagerten. Die Muskeln stellen daher den Hauptstapelplatz der Eiweißschlacken dar. Außer bei nephrektomierten Hunden stellte Becher vergleichende Rest-N-, Bromlauge-N- und Indikan-Untersuchungen an bei einem Fall von Pneumonie, bei einem Kranken mit Amyloidschrumpfniere, dessen Rest-N durch tägliche Harnstoffgaben von 30—50 g künstlich in die Höhe getrieben war, und bei einem Fall von subakuter azotämischer Glomerulonephritis, der an einer interkurrenten Pneumonie starb. Becher zieht aus seinen Untersuchungen den Schluß, daß die Organe, die den höchsten Gehalt an Gesamt-N haben, auch den größten Rest-N-Wert aufweisen, so daß das Verhältnis Rest-N:Gesamt-N immer ungefähr das gleiche bleibt; es ist etwa $\frac{1}{10}$, bei fehlender Retention etwas weniger, bei starker Retention etwas mehr.

1) Journ. of biol. chem. 1914, Bd. 18.

2) D. A. f. kl. M. Bd. 128 und 129.

Indikan fand Becher bei normaler Nierenfunktion in den Geweben gar nicht oder in nicht meßbarer Menge, bei Niereninsuffizienz waren zwar auch in den Geweben beträchtliche Indikantenmengen nachweisbar, doch enthielt das Blut, absolut genommen, ebensoviel Indikan wie alle übrigen Gewebe zusammen, während sein Rest-N-Gehalt nur etwa $\frac{1}{7}$ des gesamten retinierten Rest-N ausmachte. Infolgedessen nimmt Becher an, daß sich das Indikan im Gegensatz zum Rest-N und Harnstoff vorzugsweise im Blut anhäuft. Ferner fand Becher, daß ein nephrektomierter Hund während der anurischen Tage mehr Rest-N im Körper anhäuft, als er in der gleichen Zeit vorher im Urin ausschied, während die Indikantenanhäufung geringer war, so daß er aus diesen Versuchsergebnissen folgert, daß eine vermehrte Rest-N-Bildung durch toxischen Eiweißzerfall, aber keine vermehrte Indikantenbildung nach der Nephrektomie statthabte. Die letztere Angabe steht im Gegensatz zu Versuchsergebnissen, die ich früher veröffentlicht habe¹⁾, und die eine vermehrte Indikantenbildung bei azotämischen Kaninchen zu beweisen suchten. Auf den sich hier ergebenden Widerspruch kommen wir später noch zurück.

Unsere eigenen im folgenden mitgeteilten Untersuchungen am Menschen nahmen von den in der vorausgehenden Arbeit angestellten Überlegungen ihren Ausgang. Wir hatten dort festgestellt, daß die gleichzeitige Ermittlung der N-Bilanz und der Blutretention zu dem Schlusse nötigen, daß die Eiweißschlacken sich verschieden auf Blut und Gewebe verteilen können, daß eine solche Verschiedenheit der Verteilung selbst bei genetisch gleichen Formen der Anurie sich findet, und daß der Schlüssel für diese Verteilung bisher gänzlich unbekannt ist. Es wurde ferner ausgesprochen, daß bei dem dort vorgebrachten Material die Gewebsretention nur auf indirektem Wege errechnet worden war, und daß es höchst wünschenswert sei, diese Ergebnisse durch direkte Bestimmung der Historetention zu erhärten, um womöglich auf diesem Wege etwas Licht in das Dunkel der Schlackenverteilung zu bringen. Die folgenden Untersuchungsergebnisse sollen und können keine Erschließung dieses, wie aus der oben angeführten Literatur ersichtlich, bisher noch kaum betretenen Gebiets ergeben, sie wollen lediglich ein erster Versuch sein, durch systematische Untersuchungen die Frage der Historetention beim Menschen zu klären und dazu beitragen, weitere derartige Untersuchungen anzuregen²⁾.

1) Dieses Archiv Bd. 79.

2) Der Gehalt seröser Ergüsse an Retentionsstoffen unterscheidet sich nicht wesentlich von dem des Blutes; anders verhält sich die Cerebrospinalflüssigkeit (vgl. Rosenberg, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 49.)

Das Blut wurde in fast allen Fällen durch Herzpunktion unmittelbar nach dem Tode, nur in vereinzelten Fällen durch Venenpunktion kurz vor Eintreten des Todes gewonnen. Die Muskulatur, und zwar immer der Wadenmuskel, wurde gleichfalls unmittelbar oder wenige Stunden nach dem Tode entnommen, nur in vereinzelten Fällen bei der Sektion, die dann spätestens 12 Stunden nach dem Tode stattfand, nachdem wir uns von der Richtigkeit der Becherschen Angabe überzeugt hatten, daß der Rest-N, Bromlaugen-N und Indikan in dieser Zeit keine nennenswerte Veränderung erfahren. Die inneren Organe wurden, soweit überhaupt eine Untersuchung stattfand, erst bei der Sektion aus der Leiche entfernt. Wesentliche Ödeme der Muskulatur, die falsche Werte für die Muskelschlacken hätten ergeben können, bestanden in den untersuchten Fällen nicht.

Zur Enteiweißung der Muskel- und Organextrakte benutzten wir bei den im folgenden mitgeteilten Fällen ausschließlich Trichloressigsäure, da wir in Vorversuchen festgestellt hatten, daß dieses Enteiweißungsmittel dem bisher meist für diese Zwecke benutzten Zinksulfat (Schmidt, Becher) überlegen ist. Die Trichloressigsäure bot uns zwei Vorteile; einmal gestaltete sich die Enteiweißung technisch viel einfacher als mit anderen Eiweiß fällenden Substanzen, und zweitens konnten wir die so erhaltenen Werte besser mit den im Blute gefundenen Zahlen vergleichen, zu dessen Enteiweißung wir die Trichloressigsäure von jeher anwenden. Wir gingen im einzelnen so vor, daß wir genau 10 oder 20 g des zu untersuchenden Muskels oder Organs, das vorher von etwa anhaftendem Bindegewebe befreit wurde, mit der doppelten Menge gereinigten Seesands, der sich bei wiederholten Kontrollanalysen als N-frei erwies, in der Reibschale zu einer feinen, gleichmäßigen Paste verrieben. Nun wurde unter weiterem emsigen Reiben allmählich die zehnfache Menge 10%-Trichloressigsäure hinzugesetzt, dann noch etwa $\frac{1}{4}$ Stunde weiter zerrieben, $\frac{1}{2}$ Stunde stehen gelassen und die überstehende Flüssigkeit mehrere Stunden abgenußt. Das Filtrat erwies sich stets bei Prüfung mit Sulfosalizylsäure als eiweißfrei, war stets völlig klar und meist ganz farblos; nur in denjenigen Fällen, bei denen sich im Blut Urorosein fand, war auch das Filtrat der Muskel- und Organextrakte durch Urorosein leicht gelblich oder bräunlich gefärbt. Mit einem abgemessenen Teil des auf 100 oder 200 ccm aufgefüllten Filtrats wurde der N nach Kjeldahl, der Harnstoff mit dem Bromlaugeverfahren, das Indikan mit der Jollesschen Probe nach der von mir früher angegebenen Methode wie im Blut, nur mit entsprechend größeren Filtratmengen, bestimmt. Die Kreatininbestimmung führten wir genau nach der von Folin¹⁾ angegebenen Methode aus, zur Darstellung des Kreatinin-alkalipikrats benutzten wir die später von Folin empfohlene Kaliumchlorid-Kaliumhydroxyd-Mischung. Auf die Reinheit der benutzten Reagenzien wurde in der in der ersten Arbeit angegebenen Weise geachtet.²⁾

Da eine frühzeitige Entnahme der inneren Organe meist aus äußeren Gründen auf größere Schwierigkeiten stieß, mußten wir uns

1) Journ. of biol. chem.

2) Bei einem großen Teile dieser Untersuchungen wurde ich in wirksamster Weise von Dr. R. Cahn, ehem. Hilfsassistentenarzt der Abteilung, unterstützt.

mit Ausnahme des Falles 25 beim Menschen auf die Untersuchung der Muskulatur beschränken. Diese Einschränkung, so störend sie an sich ist, hielten wir deswegen für zulässig, weil die Muskulatur 45 % des Körpergewichts ausmacht, so daß bei Untersuchung ausschließlich der Muskeln der allergrößte Teil der nicht im Blut deponierten Eiweißschlacken erfaßt wird, wie dies auch schon die Untersuchungen von Becher ergeben haben.

Zunächst mußten wir uns über den normalen Rest-N-Harnstoff-, Kreatinin- und Indikangehalt der Muskulatur unterrichten, da Voruntersuchungen hier, wie schon hervorgehoben, nur in sehr geringer Anzahl vorliegen und solche mit Trichloressigsäure enteweißter Muskulatur bisher ganz fehlen. Die Höhe, vor allem des Rest-N, ist aber, wie vom Blut-Rest-N ja seit langem bekannt, in nicht unerheblichem Maße von dem angewandten Enteweißungsmittel abhängig. Wir bestimmten infolgedessen bei sieben in der Tabelle 1 zusammengestellten Kranken (Fall 1—7), deren Nieren sich klinisch und später auch anatomisch als gesund erwiesen hatten, unmittelbar bis höchstens 10 Stunden nach dem Tode den Rest-N- und größtenteils auch Harnstoff-, Kreatinin- und Indikangehalt der Wadenmuskulatur. Wir fanden so für den Rest-N Werte, die zwischen 2,8 und 3,3 g pro mille liegen, für den Harnstoff zwischen 2,00 und 2,78 g pro mille, für das Kreatinin zwischen 28,5 und 47,0 mg und für das Indikan zwischen 0,64 und 1,6 mg pro mille. Die letztgenannten Indikanwerte stehen in Widerspruch zu den schon angeführten Untersuchungsergebnissen Bechers, der in der Muskulatur Nierengesunder kein oder keine quantitativ meßbaren Mengen Indikan fand. Worauf diese Differenzen beruhen, kann ich mit Sicherheit nicht angeben, möchte aber nach einigen wenigen in dieser Richtung unternommenen Versuchen doch die Vermutung äußern, daß die abweichenden Resultate Bechers möglicherweise auf der von ihm angewandten Methodik der Enteweißung beruhen. Es lag nun die Möglichkeit vor, daß die eine oder andere der vier untersuchten Schlackensubstanzen in der Muskulatur während der Agonie oder einige Stunden nach dem Tode erhebliche Veränderungen erfährt, so daß die bisher angegebenen Werte nicht als Normalzahlen betrachtet werden könnten. Nun ist dieser Einwand zwar insofern hinfällig, als die später zu besprechenden Werte bei Azotämikern in derselben Weise gewonnen und daher mit genau den gleichen Fehlerquellen behaftet sind, aber immerhin erschien es doch wünschenswert, dieser Frage der agonalen oder postmortalen Zersetzung oder Vermehrung der hier untersuchten Eiweißschlacken näherzutreten. Wir untersuchten zu diesem Zwecke ge-

sunde Unterschenkelmuskulatur von zwei nierengesunden Kranken, denen wegen einer beginnenden Gangrän und wegen eines Oberschenkelsarkoms das Bein amputiert wurde, unmittelbar im Anschluß an die Operation, also fast in noch lebendem Zustande. Die in beiden Fällen (8 und 9 der Tabelle 1) gefundenen Rest-N-Zahlen liegen im Bereich der vorher gefundenen, die Harnstoffzahlen gleichfalls im unteren, die Kreatininzahlen im oberen Bereich derselben, die Indikanzahlen schließlich entsprechen den vorher gefundenen Mittelwerten.

Tabelle 1.
Nierengesunde.

Nr.	Krankheit	Entnahme ? Stunden post exitum	In 1000 g Muskel			
			Rest-N g	Harnstoff g	Kreatinin mg	Indikan mg
1	Myokarditis	1	2,80	—	47,0	—
2	Apoplexie	10	2,94	2,44	28,5	0,64
3	Endokarditis	4	3,16	2,54	29,6	1,60
4	Apoplexie	6	3,22	2,00	33,0	1,07
5	Apoplexie	1	3,22	2,45	—	1,60
6	Apoplexie	5	3,30	2,02	—	1,07
7	Colonca	6	3,06	2,78	25,0	0,64
8	Diabetes	in vivo	3,10	2,27	35,2	1,07
9	Oberschenkelsarkom	> >	2,86	2,00	50,0	1,07

Ein weiterer Einwand, daß nämlich die Muskulatur nicht entblutet war und infolgedessen der Blutgehalt einen erhöhten Schlacken Gehalt des Muskels vortäuschen könnte — ein Einwand, der besonders bezüglich des Indikans gemacht werden könnte — läßt sich durch die Tatsache entkräften, daß tatsächlich der Gehalt der Muskulatur an den vier Substanzen höher ist als der des normalen Blutes; da das Blut nun aber nur einen gewissen Teil der Muskulatur ausmacht, kann sein Vorhandensein unmöglich zu hohe Werte vorgefäuscht haben. Im übrigen läßt sich auch hier wieder anführen, daß die Muskulatur der Azotämiker gleichfalls nicht blutfrei gemacht wurde.

Es muß schließlich noch darauf hingewiesen werden, daß Folin die Anschauung vertritt, daß in der Muskulatur überhaupt kein präformiertes Kreatinin vorhanden sei, sondern daß sich dieses erst nach dem Gewebstode aus dem Kreatin bilde; es liegt nicht in unserer Absicht, hier zu dieser Frage Stellung zu nehmen, wir müssen nur betonen, daß wir auch in der normalen Muskulatur unmittelbar

nach der Entnahme vom Lebenden mit der Folinschen Methodik Kreatinin, und zwar in etwa denselben Mengen wie an der Leiche einige Stunden nach dem Tode, fanden.

Wir halten uns nach alledem für berechtigt, die in der Tabelle 1 wiedergegebenen Muskelwerte für Rest-N, Harnstoff, Kreatinin und Indikan als Normalzahlen zu betrachten und durch Berechnung des arithmetischen Mittels aus ihnen die normalen Mittelwerte zu erhalten. Diese würden demnach sein:

Normalmittel für Muskel-Rest-N	3,07 g pro mille
» » » Harnstoff	2,32 » » »
» » » Kreatinin	35,5 mg » » »
» » » Indikan	1,10 » » »

Für das Blut nahmen wir auf Grund eigener und fremder Untersuchungen folgende Zahlen als Normalmittelwerte an:

Normalmittel für Blut-Rest-N	0,25 g pro mille
» » » Harnstoff	0,20 » » »
» » » Kreatinin	15,0 mg » » »
» » » Indikan	0,64 » » »

Vergleichen wir nunmehr mit diesen Normalwerten zunächst 11 Fälle von chronischer Azotämie, die in Tabelle 2 zusammengestellt sind. Bei Fall 10, einem Kranken mit Nierensklerose, besteht eine Azotämie mäßigen Grades. Trotz eines Rest-N von 1,20 g pro mille im Blut ist der Muskel-Rest-N nicht meßbar erhöht, findet sich vielmehr an der oberen Grenze der Norm. Hingegen ist bei entsprechender Erhöhung des Blutharnstoffs (Harnstoff immer aufgefaßt als Bromlaugen-N, berechnet als Harnstoff) der Muskelharnstoff beträchtlich, fast um das Doppelte erhöht. Es ist uns von den Retentionsstoffen des Blutes her bekannt, daß mit steigender Azotämie die prozentuale Anteilnahme des Harnstoffs am Rest-N wächst. Hier finden wir aber für den Muskel ein Verhalten, dem wir noch häufiger begegnen werden; es zeigt sich nämlich, daß nicht nur der Harnstoff stärker im Verhältnis zu den übrigen Rest-N-Komponenten wächst, sondern daß diese sogar an absolutem Werte abnehmen. Denn anders läßt sich die Tatsache nicht erklären, daß trotz fast fehlender Erhöhung des Gesamt-Rest-N der Harnstoffanteil desselben sich fast verdoppelt. Auf Kosten welcher Substanzen dieser Umbau des Rest-N-Komplexes vor sich geht, läßt sich zunächst nicht entscheiden; wenn ein Analogieschluß von den ähnlichen Veränderungen im Blute her gestattet ist, würde man vermuten, daß es die Aminosäuren im engeren Sinne sind, die zugunsten des Harnstoffs zurücktreten. Jedenfalls

scheint in diesen Fällen keine Reduktion des Kreatinins und Indikans vorzuliegen, denn ersteres ist im Fall 10 auch im Muskel beträchtlich, allerdings weniger als im Blut erhöht, letzteres — wieder entgegen den Angaben Bechers — sogar erheblich stärker als im Blut.

Tabelle 2.
Chronische Azotämien.

Nr.	Name	Diagnose	Organ	Rest-N g ‰	Harnstoff g ‰	Kreatinin mg ‰	Indikan mg ‰
10	Re.	Nierensklerose	Blut	1,20	2,34	71,4	2,56
			Muskel	3,11	4,55	66,0	4,3
11	Jo.	"	Blut	0,90	1,71	17,2	2,13
			Muskel	2,96	3,51	24,0	2,56
12	Hei.	Chronische Glomerulonephritis	Blut	—	2,77	214,2	12,8
			Muskel	—	3,87	90,1	12,8
13	May	Cystenniere	Blut	3,36	5,92	230,0	64,0
			Muskel	4,14	6,91	162,1	16,0
14	Ja.	Amyloidschrumpfniere	Blut	—	1,48	—	4,27
			Muskel	—	2,59	—	32,0
15	We.	Nierensklerose	Blut	1,30	2,14	44,4	10,7
			Muskel	3,14	3,39	71,4	3,2
16	Da.	Schrumpfniere Ca recti	Blut	2,13	3,94	114,2	8,0
			Muskel	2,87	4,42	68,9	8,0
17	Hu.	Nierensklerose	Blut	1,18	1,80	55,5	8,0
			Muskel	3,50	3,14	34,7	6,4
18	Hei.	"	Blut	1,79	3,61	200,0	6,4
			Muskel	3,50	4,42	150,0	21,3
19	Ber.	Schrumpfniere und Pyonephrose	Blut	1,74	2,54	64,5	16,0
			Muskel	2,73	3,03	57,1	10,7
20	Ke.	Chronische Glomerulonephritis mit akutem Nachschub	Blut ¹⁾	3,47	7,16	125,0	16,0
			Muskel	4,76	6,33	76,9	3,2

Der nächste Fall 11 weist eine geringere Azotämie auf, verhält sich aber sonst dem eben besprochenen fast ganz analog. Mäßige Rest-N-Erhöhung im Blut, fehlende im Muskel, beträchtliche Vermehrung des Muskelharnstoffs, wenn auch entsprechend der geringeren Erhöhung des Blutharnstoffs, weniger als im vorigen Falle. Kreatinin-Erhöhung fehlt noch sowohl im Blut als im Muskel, das Indikan ist in beiden etwa gleichmäßig vermehrt. Im Fall 12, einer ziemlich hohen Azotämie, fehlen die Rest-N-Werte; der Harnstoff ist im Muskel

1) 5 Tage vor dem Exitus Rest-N 1,40; Harnstoff 2,80; Kreatinin 52,6; Indikan 6,4.

beträchtlich erhöht, wenn auch, und das verdient besonders hervorgehoben zu werden, weniger als im Fall 10, obwohl die Erhöhung des Blutharnstoffs hier größer ist. Der Indikanspiegel ist im Blut und Muskel gleich hoch, der Kreatininspiegel, der im Blut auffallend stark erhöht ist, ist es im Muskel sehr erheblich weniger. Der Fall 13 betrifft eine Cystenniere, bei der makroskopisch kaum noch Nierengewebe zu erkennen war, mit sehr starker Azotämie. Hier ist bei sehr hohem Blut-Rest-N zwar auch der Muskel-Rest-N sehr beträchtlich vermehrt, immerhin fällt aber auch hier wieder die Diskrepanz zwischen Muskel-Rest-N und Muskelharnstoff-Erhöhung auf; dieser ist um das dreifache, jener um $\frac{1}{3}$ des Normalen erhöht. Auch hier ist also die Harnstofferrhöhung nur auf Kosten anderer Rest-N-Glieder möglich, auch hier aber nicht auf Kosten des Kreatinins und Indikans, denn beide sind, wenn auch erheblich weniger als im Blut, im Muskel vermehrt. Bei dem Fall 14 ist hervorzuheben, daß der Muskelharnstoff, im Vergleich zu den vorigen Fällen, entsprechend der Blutharnstofferrhöhung verhältnismäßig wenig vermehrt ist, während das Indikan im Muskel eine ganz unverhältnismäßig starke Vermehrung aufweist. Der folgende Fall 15 reiht sich bezüglich des Rest-N und Indikans dem Fall 10 an; merkwürdig ist bei ihm, daß das Muskelkreatinin sehr hoch, das Muskelindikan sehr niedrig ist, im Verhältnis zu den entsprechenden Zahlen des Blutes. Der Fall 16 zeigt wieder schon mehrfach hervorgehobene Inkongruenzen zwischen Blut- und Muskelretention, Fall 17 ist durch einen verhältnismäßig hohen Rest-N-Wert, sowohl im Blut als besonders im Muskel, im Vergleich zum Harnstoff ausgezeichnet. Bei Fall 18 ist die Kreatinin- und besonders Indikanerhöhung im Muskel sehr groß, wobei zu bemerken ist, daß der relative Indikangehalt des Muskels den des Blutes um ein vielfaches übersteigen kann, während der Kreatiningehalt des Muskels bei nennenswerter Hyperkreatininämie immer erheblich unter dem des Blutes bleibt. Auch Fall 19 zeigt keine neuen Einzeltatsachen. Fall 20 weist die größte Azotämie dieser Reihe auf, und zwar war bei ihm die Azotämie in den letzten 5 Tagen vor dem Tode besonders stark angestiegen, ein Verhalten das in der vorigen Arbeit bereits erwähnt und auf toxischen Eiweißzerfall zurückgeführt wurde. Hier läßt sich nun mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, wenigstens für Rest-N und Harnstoff, zeigen, daß dieser akute prämortale Schlackenanstieg im Blut nicht auf Ausschwemmung aus der Muskulatur ins Blut beruht; denn der Rest-N-Gehalt der Muskulatur ist der höchste, der in dieser Reihe überhaupt beobachtet wurde, und der Harnstoffgehalt wird nur noch von dem

des Falles 13 etwas übertroffen. Die Erhöhung des Muskelkreatinins entspricht etwa nach unsern bisherigen Erfahrungen denen des Blutkreatinins, während der Indikangehalt des Muskels hier ein auffallend geringer ist, nur halb so hoch als der des Blutes 5 Tage vor dem Tode, also vor dem Einsetzen des akuten Schlackenanstiegs im Blut. Es liegt also in diesem Falle tatsächlich eine das Blut wesentlich bevorzugende Indikanvermehrung vor.

Zusammenfassend läßt sich über diese 11 Fälle von chronischer Azotämie sagen, daß die Erhöhung des Muskel-Rest-N erst bei beträchtlicher Steigerung des Blutrest-N einsetzt und immer in verhältnismäßig bescheidenen Grenzen bleibt; daß im Gegensatz dazu der Muskelharnstoff sich schon verhältnismäßig früh an der Azotämie beteiligt, und daß er bei stärkerer Azotämie besonders hoch steigen kann, so hoch, daß andere Rest-N-Bestandteile nicht nur keine entsprechende Vermehrung erfahren, sondern sogar in ihrer ursprünglichen Größe verringert werden. Das Muskelkreatinin erfährt bei wesentlicher Hyperkreatininämie eine wenn auch bescheidene Vermehrung, es bleibt stets hinter den Blutwerten zurück. Das Muskelindikan ist bei Hyperindikanämien gleichfalls immer vermehrt, hingegen ist das Verhältnis des Blutindikans zum Muskelindikan ein ziemlich regelloses, indem zuweilen das erstere, zuweilen das letztere erheblich stärker vermehrt ist, und zwar ist die relativ stärkere Indikanvermehrung etwa gleich häufig im Muskel und im Blut. Auch die Erhöhung des Harnstoffs und Rest-N der Muskulatur geht der des Blutes nicht vollkommen, wenn auch im großen ganzen parallel.

Die Befunde von akuten Azotämien sind naturgemäß weniger reichhaltig, da das Material hier viel spärlicher fließt; denn jede chronische Azotämie führt zum Exitus, aber nur wenige akute. So erklärt es sich, daß wir bisher nur über Muskeluntersuchungen in sieben Fällen von akuter Azotämie beim Menschen verfügen, von denen außerdem zwei, die in die ersten Anfänge unserer Versuche fielen, auch erhebliche Lücken besonders bezüglich der Rest-N und Harnstoffuntersuchungen aufweisen. Der Fall 21 (Tabelle 3) zeigt bei mäßiger Rest-N-Erhöhung einen die Norm nicht übersteigenden Muskel-Rest-N, dagegen entspricht die Erhöhung des Muskelharnstoffs etwa dem, was wir bei entsprechenden chronischen Azotämien gewöhnt sind. Das Blutkreatinin ist, wie bei akuten Azotämien üblich, kaum erhöht, im Muskel ist es normal. Das Blutindikan ist leicht erhöht, das Muskelindikan liegt an der oberen Grenze des normalen. Im Fall 22 ist nur das Kreatinin in Blut und Muskeln untersucht, im Blut mäßig erhöht, im Muskel an der oberen Grenze der Norm. Der Fall 23

zeigt als einziger einen höheren Kreatininspiegel im Muskel als im Blut, während der prozentuale Indikangehalt in beiden Geweben gleich hoch ist. Der Fall 24 zeigt ein ganz ähnliches Verhalten wie der Fall 21, Fehlen der Muskel-Rest-N-Erhöhung bei 1,26 g pro mille Blut-Rest-N, dagegen erhebliche Erhöhung des Muskelharnstoffs bei 1,90 g pro mille Blutharnstoff; das Kreatinin ist im Blut etwas erhöht, im Muskel liegt der Wert an der oberen Grenze der Norm, das Indikan schließlich ist im Blut erhöht, im Muskel nicht.

Tabelle 3.

Akute Azotämien.

Nr.	Name	Diagnose	Organ	Rest-N g ‰	Harnstoff g ‰	Kreatinin mg ‰	Indikan mg ‰
21	Pe.	Akute Glomerulonephritis	Blut	1,15	2,20	21,7	2,13
			Muskel	3,14	3,61	23,6	1,60
22	Sm.	»	Blut	—	—	50,0	—
			Muskel	—	—	46,0	—
23	Br.	»	Blut	—	—	108,0	12,8
			Muskel	—	—	148,0	12,8
24	Bu.	»	Blut	1,26	1,90	20,0	1,60
			Muskel	2,94	3,75	45,4	0,64
25	Scho.	»	Blut	1,09	1,90	20,0	1,60
			Muskel	5,88	5,66	23,8	1,28
26	Lfi.	Akute Nierenvenenthrombose bei beginnender Amyloid Schrumpfnieren	Blut	1,71	3,49	105,0	8,0
			Muskel	3,47	4,81	66,0	21,3
27	Gr.	Sublimalnieren	Blut	2,49	4,38	320,0	7,1
			Muskel	4,76	6,41	123,0	3,2
			Leber	3,47	6,41	—	3,2
			Niere	3,64	5,30	—	12,8
28	Kaninchen	»	Blut	2,49	4,31	52,6	8,0
			Muskel	5,88	7,79	59,2	16,0
			Leber	4,34	5,94	—	12,8
			Niere	4,34	5,52	—	21,3

Der Fall 25 verdient eine eingehendere Besprechung. Es handelt sich um einen 35jährigen Maler, dem vor 9 Jahren die linke Niere nach einem Sturz vom Gerüst exstirpiert worden war, und der vor 9 Tagen an einer akuten Glomerulonephritis erkrankt war. Am 1. März 1920 wurde er in schwerst urämischem Zustande eingeliefert, klagte über Atemnot, Kopfschmerzen, Erbrechen, hatte einen starken Fötör azotämicus und starke motorische Unruhe, war leicht benommen

und starb trotz aller therapeutischen Maßnahmen nach wenigen Stunden. Auf Grund des klinischen schwer urämischen Krankheitsbildes war eine hohe Azotämie von mindestens 3–4 g Harnstoff pro mille angenommen, doch ergab die chemische Untersuchung des kurz vor dem Tode entnommenen Blutes zu unserer Verwunderung nur 1,90 g pro mille. Die weitere Untersuchung der kurz nach dem Tode entnommenen Muskulatur deckte erst die Ursache für die Schwere der klinischen Urämie auf. In der vorigen Arbeit war bereits die Vermutung ausgesprochen worden, daß in denjenigen Fällen von Azotämie, die eine erhebliche Diskrepanz zwischen Höhe der Blutretention und Schwere der klinischen Urämie zeigten, eine abnorme Schlackenverteilung vorliegen müsse, indem nämlich die Höhe der Gewebsretention, nicht die der Blutretention, für die Schwere des klinischen Bildes maßgebend sei und der klinischen Urämie parallel gehen dürfte. Diese Vermutung findet nun in dem Fall 25 tatsächlich ihre Bestätigung. Bei einem Blut-Rest-N von nur 1,09 gr pro mille, bei dem wir sonst jede Erhöhung des Muskel-Rest-N vermißten, ist dieser gewaltig auf 5,88 g erhöht und erreicht damit mit den höchsten Wert, den wir überhaupt bisher feststellen konnten; ebenso zeigt sich gegenüber den bisher besprochenen Fällen eine erhebliche, wenn auch nicht so gewaltige Diskrepanz zwischen Blut- und Muskelharnstoff. Dabei ist das Kreatinin weder im Blut noch im Muskel erhöht, das Indikan verhält sich ganz anders als Rest-N und Harnstoff, es ist im Blut leicht erhöht, im Muskel nicht. Wir sehen also in diesem Falle, bei dem die Schwere der chemischen Azotämie der der klinischen nicht entspricht, erhebliche Rest-N und Harnstoffmassen, dagegen kein Indikan und Kreatinin, im Muskel abgelagert, und die Zusammensetzung des Muskel-Rest-N weist hier insofern Besonderheiten auf, als sein Harnstoffanteil gegenüber den bisher gefundenen Werten zurücktritt. In solchen Fällen wäre es natürlich noch von besonderer Bedeutung festzustellen, in welchem Grade sich die inneren Organe an der Retention beteiligen.

Bei dem Fall 26 handelt es sich um eine chronische Lungentuberkulose mit Nierenamyloidose im Stadium der beginnenden Schrumpfung, bei der es wenige Tage vor dem Tode infolge des allgemeinen Marasmus zu einer doppelseitigen Nierenvenenthrombose gekommen war, die eine fast totale Anurie und schnell ansteigende Azotämie zur Folge hatte. Hier entspricht das Verhalten vom Blut- und Muskel-Rest-N und -Harnstoff dem bisher charakterisierten Verhalten dieser Substanzen, das Muskelkreatinin ist wieder in erheblich geringerem Grade erhöht als das Blutkreatinin, während das Indikan sich wieder

umgekehrt verhält; der Indikanspiegel des Muskels ist fast dreimal so hoch wie der des Blutes.

Besonderes Interesse verdient der Fall 27, eine Sublimatvergiftung, die bereits in der vorigen Arbeit Erwähnung gefunden hat. Es war dort die Vermutung ausgesprochen worden, daß bei der Sublimatanurie im Gegensatz zur Steinanurie ein toxischer Eiweißzerfall vorliegt, eine Vermutung, die aber nicht bewiesen werden konnte, weil es nicht möglich war auszuschließen, daß bei der Sublimatvergiftung nur die Schlackenverteilung eine andere ist, indem sie das Blut stärker bevorzugt. Daß eine solche abnorme Verteilung zuungunsten der Muskulatur, die ja das Hauptschlacken-depot nebst dem Blute darstellt, nicht vorliegt, läßt sich nunmehr durch den Fall 27 beweisen. Dem Blut-Rest-N von 2,49 g entspricht ein Muskel-Rest-N von 4,76 g, das ist einer der höchsten bisher überhaupt von uns beobachteten Werte; ebenso ist der Muskelharnstoff stark, aber etwa entsprechend dem Blutharnstoff erhöht. Die Kreatininzahl des Muskels stellt gleichfalls mit die größte unserer bisherigen Beobachtungen dar. Das Blutindikan ist verhältnismäßig stark erhöht, es ist über doppelt so hoch wie das des Muskels. Auch in Leber und Nieren sind die Harnstoff- und Rest-N-Werte hoch, doch fehlen uns hier bisher brauchbare Normalwerte von frischen, kurze Zeit nach dem Tode entnommenen Organen. Besonders hoch ist der Indikangehalt der Niere, der mit 12,8 mg pro mille den des Blutes und den der anderen Organe beträchtlich übersteigt.

Es gewinnt dieser Fall um so mehr an Bedeutung, als er in dem folgenden, einer experimentellen Sublimatvergiftung, seine volle Bestätigung findet. In mancher Beziehung sind sogar die Untersuchungsergebnisse des Falles 28 noch schlagender als die des eben besprochenen, wie gleich gezeigt werden soll.

Für die Verwertung von azotämischen Schlackenwerten beim Kaninchen war es zunächst erforderlich, für Muskel, Leber und Nieren, die bei diesen Tieren zur Untersuchung gelangten, Normalwerte festzustellen, da solche bisher in der Literatur fehlen. Für das Blut waren wir dieser Mühe enthoben, da wir aus früheren Untersuchungen wußten, daß die Blut-Rest-N-, Harnstoff-, Kreatinin- und Indikanwerte des Kaninchens denen des Menschen entsprechen.

Als Normalwerte fanden wir bei vier darauf untersuchten Kaninchen für den Muskel folgende Zahlen:

Rest-N zwischen 2,78 und 3,43 g, Harnstoff zwischen 2,09 und 2,58 g, Kreatinin zwischen 15 und 30,8 mg und Indikan zwischen Spuren und 0,64 mg pro mille.

Für die Leber ergab sich: Rest-N zwischen 1,82 und 2,38 g, Harnstoff zwischen 0,50 und 0,87 g, Kreatinin zwischen 11 und 30 mg, Indikan zwischen Spuren und 0,64 mg pro mille.

Für die Niere wurden folgende Zahlen gefunden: Rest-N zwischen 1,87 und 2,36 g, Indikan einmal 0,64, einmal 1,28 mg pro mille. Gleichzeitige Harnstoff- und Kreatininbestimmungen konnten wegen der geringen Menge des Untersuchungsmaterials nach der angegebenen Technik nicht ausgeführt werden.

Über das mit Sublimat vergiftete Kaninchen (Fall 28) seien kurz folgende Angaben gemacht: Das Tier wog am 12. November 1919 mittags 12 Uhr, als es in den Versuchskäfig gesperrt wurde, 1635 g, am 20. November, dem Schluß der Vorperiode, 1580 g. Während dieser achttägigen Periode schied das Tier durchschnittlich 0,485 mg Indikan täglich aus (schwankend zwischen 0,84 und 0,28 mg als äußersten Grenzen) und 0,433 g N (schwankend zwischen 0,30 und 0,53 g).

Am 20. November um 12 Uhr mittags erhielt das Tier 0,05 Sublimat intravenös und wurde am 24. November mittags in moribundem Zustande durch Entbluten aus der Carotis getötet. Die Urin-, N- und Kreatinin-ausscheidung ist nebst dem Körpergewicht in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 4.

Datum	Urinmenge ccm	N g	Indikan mg	Körpergewicht g
20.—21.	134	0,89	0,86	1552 am 21. mittags
21.—22.	75	0,22	1,20	1425 > 22. >
22.—23.	23	0,12	0,37	1398 > 23. >
23.—24.	26	0,11	0,42	1332 > 24. >

Im Anschluß an die Sublimatvergiftung ist also das Körpergewicht um 248 g, d. h. um etwa 16%, gefallen; die Indikanausscheidung ist trotz Abnahme der Urinmenge und des Konzentrationsvermögens in den ersten beiden Tagen gegenüber dem täglichen Durchschnitt vor der Vergiftung erheblich gestiegen, an den beiden letzten Tagen etwas unter diesen Durchschnitt gesunken, so daß im ganzen an den 4 der Vergiftung folgenden Tagen das Versuchstier 0,91 mg Indikan mehr ausgeschieden hat als durchschnittlich an 4 Tagen vor der Vergiftung, während die N-Ausscheidung an diesen 4 Tagen um 1,29 g hinter der des gleichen Zeitabschnitts zurückbleibt. Im Blut, in den Muskeln, der Leber und den Nieren ergibt sich aber gegenüber den oben angegebenen Normalwerten eine erhebliche Vermehrung von Rest-N, Harnstoff, Indikan und Kreatinin, wie Tabelle 3 zeigt. Die Gesamtblutmenge des Tieres betrug 95 ccm, das Gewicht der Leber

61 g, das der Nieren 24 g, das der gesamten Muskulatur, wenn man diese, wie üblich, zu 45% des Körpergewichts annimmt, 600 g. Die Zunahme von Rest-N, Harnstoff und Indikan in Blut, Leber, Nieren und Muskulatur beträgt also mindestens, wenn man die normalen Höchstwerte der Berechnung zugrunde legt:

	Rest-N g	Harnstoff g	Kreatinin mg	Indikan mg
für das Blut	0,10	0,37	3,10	0,64
für die Muskulatur	2,07	3,13	1,70	9,22
für die Leber	0,12	0,25	?	0,74
für die Nieren	0,04	?	?	0,44
insgesamt für diese Gewebe	2,33	(3,75)	(4,80)	11,04

Es folgt aus dieser Berechnung für das Indikan, daß in den vier Geweben eine Erhöhung der Indikanmenge um 11,04 mg stattgefunden hat, obwohl die Indikanausscheidung durch den Urin gegenüber der gleichen Zeitspanne der Vorperiode um 0,91 mg zugenommen hat. Diese Tatsache läßt sich nur so erklären, daß infolge der Sublimatvergiftung eine vermehrte Indikanbildung stattgefunden hat, wie ich dies auch schon früher angegeben habe. Dieses Versuchsergebnis steht daher wieder im Gegensatz zu dem von Becher, der beim nephrektomierten Hund eine vermehrte Indikanbildung nicht nachweisen konnte.

Das N-Defizit im Urin betrug gegenüber der Vorperiode 1,29 g; dem steht aber allein in den vier darauf untersuchten Geweben ein Rest-N-Überschuß von 2,31 g gegenüber, so daß auch die Menge des nicht koagulablen N infolge der Sublimatvergiftung zugenommen hat. Eine solche Zunahme ist wohl nur durch die Annahme eines toxischen Eiweißzerfalls zu erklären, den Becher auch bei seinen nephrektomierten Hunden fand. Es wäre somit der toxische Eiweißzerfall, der in der vorigen Arbeit bei Sublimatvergiftungen nur als wahrscheinlich angenommen werden konnte, experimentell bewiesen.

Wir hatten in der vorausgehenden Arbeit auf einen toxischen Eiweißzerfall bei der Sublimatvergiftung des Menschen geschlossen, weil hier ein viel schnellerer Anstieg der Eiweißschlacken im Blute stattfindet als bei der Anurie infolge eingeklemmten Uretersteins. Es bestand also ein prinzipieller Unterschied zwischen der Anurie bei diffuser Nierenerkrankung und der bei gesunder Niere. Wir hatten diesen Unterschied darauf zurückgeführt, daß bei der erstgenannten Form der Anurie ein toxischer Eiweißzerfall vorliegt, bei

der zweitgenannten nicht. Wir bemühten uns nun, diese Verhältnisse im Tierexperiment nachzuahmen, ein Versuch, der, wie eben gezeigt wurde, für die Sublimatanurie erfolgreich war, für die mechanische Anurie aber mißlang. Die mechanische Anurie durch eingeklemmten Ureterstein beim Menschen suchten wir durch doppelseitige Ureterenunterbindung beim Kaninchen nachzuahmen. Herr Prof. Bickel vom Pathologischen Institut der Charité hatte die große Liebenswürdigkeit, diese Operation an einem Kaninchen auszuführen, wofür wir ihm auch an dieser Stelle unsern herzlichsten Dank aussprechen möchten.

Fall 29. Die Operation wurde am 10. November 1919 um 12 Uhr mittags bei dem 1550 g schweren Tier ausgeführt, das an den folgenden Tagen keinen schwerkranken Eindruck machte, aber immerhin bis zum 13. November 240 g an Gewicht abgenommen hatte. Nachdem am Abend des 13. keine Veränderungen zu beobachten gewesen waren, wurde das Tier am Morgen des 14. tot aufgefunden. Die gleich darauf vorgenommene chemische Untersuchung der Organe ergab:

Tabelle 5 (Fall 29).

	Rest-N g	Harnstoff g	Kreatinin mg	Indikan mg pro mille
Blut .	3,72	6,03	86,9	12,8
Muskel	6,72	9,06	76,8	21,3
Leber .	4,90	6,52	?	64,0
Niere .	5,04	7,12	?	64,0

Dieses Tier hat also einige bis höchstens 12 Stunden nach dem die Nierensekretion schädigenden Eingriff länger gelebt als das Sublimatkaninchen, dabei aber noch höhere Retentionswerte erreicht. Die Ursache dafür dürfte sein, daß es vollkommen anurisch war, während das Sublimatkaninchen einen wenn auch beschränkten Teil seiner Schlacken noch durch den Urin ausscheiden konnte. Jedenfalls aber kann keine Rede davon sein, daß das Tempo des Retentionsanstiegs hier ein langsames wäre als bei dem Sublimattier, so daß die Analogie für die beiden Anurieformen des Menschen fehlt. Der Grund, warum sich dieses Kaninchen nach doppelseitiger Ureterenunterbindung prinzipiell anders verhält als ein Mensch mit Steinanurie, ist uns unbekannt. Wir dachten zunächst, daß womöglich die Niere infolge der Unterbindung geschädigt worden sei. Für diese Annahme ließ sich aber ein Anhaltspunkt nicht gewinnen. Unser Prosektor, Herr Prof. Versé, der die Liebenswürdigkeit hatte, die Nieren makroskopisch und mikroskopisch einer genauen Untersuchung zu unterziehen, fand beide Nieren stark geschwollen, Blutungen ins

Nierenbecken und Nierenparenchym, Schleimhaut des Nierenbeckens zum großen Teil erweicht und nekrotisch und mit grünlich-bräunlichen Massen (Harnsalzen) bedeckt; an den Tubulis und Glomerulis sonst keine pathologischen Veränderungen. Die Ungunst der äußeren Verhältnisse erlaubte es uns leider nicht, die Frage nach dem unterschiedlichen Verhalten zwischen der Stein- und reflektorischen Anurie des Menschen und dieser mechanischen Anurie des Kaninchens weiter zu verfolgen, so daß wir sie zunächst offen lassen müssen. Immerhin sei aber darauf hingewiesen, daß eine vollkommene Analogie zwischen der Steinanurie und der doppelseitigen Ureterenunterbindung nicht besteht, und daß die letztere einen erheblich gewaltsameren Eingriff darstellt.

Wenn wir die bisherigen Ergebnisse unserer vergleichenden Untersuchungen über die Blut- und die Gewebsretention zusammenfassen, so scheinen sie uns zu folgenden Schlußfolgerungen zu berechtigen:

Der Rest-N des Muskels steigt bei Azotämikern erst an, wenn der des Blutes eine gewisse Schwelle überschritten hat, die nach unserm bisherigen Material im allgemeinen bei etwa 1,7 g pro mille¹⁾ zu liegen scheint (im Fall 17 schon bei 1,18, im Fall 25 bei 1,09); ein Unterschied zwischen akuten und chronischen Azotämien ließ sich in dieser Hinsicht nicht feststellen, doch ist die Zahl der bisher untersuchten akuten Fälle noch verhältnismäßig gering. Eine Stütze für die Auffassung von Monákow, daß sich bei Niereninsuffizienz zunächst die Gewebsspeicher mit Schlacken füllen und dann erst ein Schlackenanstieg im Blute statt hat, ließ sich aus unsern Untersuchungen nicht gewinnen, vielmehr machen diese ein gegenteiliges Verhalten von Blut- und Gewebsretention wahrscheinlicher. Nur in einem Fall von akuter Glomerulonephritis, der bei schwerer klinischer Urämie eine verhältnismäßig geringe Azotämie aufwies, fand sich eine hochgradige Schlackenanhäufung im Muskel. Die prozentuale Zunahme des Muskel-Rest-N bleibt auch bei hohen Azotämien eine verhältnismäßig geringe, indem diese Zunahme beim Menschen stets, mit Ausnahme des eben erwähnten Falles 25, geringer ist als die des Blut-Rest-N. Verhältnismäßig am höchsten ist sie in einem Falle von Sublimatvergiftung, bei dem die Zunahme des Muskel-Rest-N pro mille fast $\frac{3}{4}$ der Zunahme des Blut-Rest-N pro mille beträgt, und in dem Falle 25, bei dem sie sogar mehr als das dreifache aus-

1) Becher (D. Archiv für klin. Med. 129) fand bei einem nephrektomierten Hund und einem Fall von Amyloidnephrose, der durch wochenlange große Harnstoffgaben künstlich azotämisch gemacht worden war, schon bei 1,5 bzw. 1,4 g $\frac{0}{100}$ Blut-Rest-N Erhöhungen des Muskel-Rest-N auf 3,51 bzw. 3,72 g $\frac{0}{100}$.

macht. Bei zwei Kaninchen, die durch Sublimatvergiftung bzw. doppelseitige Ureterenunterbindung anurisch gemacht waren, war die relative Rest-N-Erhöhung der Muskulatur etwa gleich hoch wie die des Blutes. Die absolute Rest-N-Zunahme in der Muskulatur läßt sich mit der des Blutes vergleichen, wenn man den Muskelwert pro mille mit sechs multipliziert, da das Blut 7—8%, die Muskulatur 45% des Körpergewichtes darstellt. Es ergibt sich dann, daß die absolute Zunahme des Muskel-Rest-N die des Blut-Rest-N nur bei hohen Azotämien übertrifft, während bei geringeren N-Retentionen auch absolut genommen die im Blut retinierte Rest-N-Masse größer ist als die in der Muskulatur aufgespeicherte. Ein vollkommener Parallelismus zwischen der Erhöhung des Blut- und Muskel-Rest-N in dem Sinne, daß bei gleichen Blut-Rest-N-Werten sich auch gleiche Muskel-Rest-N-Werte fänden, besteht nicht, eine ungefähre Übereinstimmung läßt sich jedoch feststellen, insbesondere wenn man bedenkt, daß der Muskel-Rest-N offenbar schon normalerweise, d. h. bei Nierengesunden, in weiteren Grenzen schwanken kann als der Blut-Rest-N.

Die einzelnen Komponenten des Rest-N verhalten sich verschieden.

Der Muskelharnstoff steigt schon bei Azotämien geringeren Grades an als der Muskel-Rest-N und erreicht auch höhere Grade. Eine Erhöhung des Muskelharnstoffs scheint im allgemeinen bei Blutharnstoffwerten von etwa 1,5 g pro mille aufzutreten, wenigstens fehlte sie bei einem Fall mit 1,49 g pro mille Blutharnstoff, war bei einem zweiten mit 1,71 Blutharnstoff, und bei weiteren mit 1,80 und 1,90 Blutharnstoff vorhanden. In solchen Fällen kann eine beträchtliche Vermehrung des Muskelharnstoffs ohne Erhöhung des Muskel-Rest-N vorliegen; aber selbst dort, wo letztere vorhanden ist, bleibt die Vermehrung des Muskelharnstoffs fast immer erheblich größer als seinem N-Anteil am Rest-N entspricht, so daß bei allen diesen Azotämien eine Umformung der Muskel-Rest-N-Struktur in dem Sinne angenommen werden muß, daß der Harnstoffanteil des Rest-N erheblich zunimmt, während dafür andere Rest-N-Glieder (Aminosäuren?) abnehmen. In diesem Sinne können wir der Ansicht von Marshall und Davis und französischer Autoren bis zu einem gewissen Grade zustimmen, daß der Harnstoff sich ziemlich gleichmäßig auf alle Organe verteilt; wenigstens ist seine Verteilung eine gleichmäßigere als die des gesamten Rest-N, des Kreatinins und Indikans. Ein vollkommener Parallelismus zwischen Blut- und Muskelwerten besteht aber auch nicht für den Harnstoff, vielmehr gilt hier das gleiche, was soeben für den Rest-N auseinandergesetzt wurde. In allen Fällen,

die überhaupt eine Erhöhung des Muskelharnstoffs zeigten, war die absolute Vermehrung des Harnstoffs in der Muskulatur beträchtlich größer als die im Blut.

Eine Vermehrung des Muskelkreatinins ließ sich nur bei Hyperkreatininämien höheren Grades nachweisen, auch war die Muskelkreatininerhöhung in solchen Fällen unregelmäßig; so war sie bei einer chronischen Hyperkreatininämie von 44,4 mg pro mille vorhanden, in einer anderen von 55,5 mg fehlte sie. Mit Ausnahme von Fall 15, 23 und 28 war bei nennenswerten Hyperkreatininämien der Kreatininspiegel des Blutes stets höher als der des Muskels, mit Ausnahme von Fall 23 war die relative Kreatininerhöhung im Blute stets höher. Aus diesen Angaben ergibt sich, daß das Verhältnis des Muskelkreatinins zum Blutkreatinin besonders großen Schwankungen unterliegt, wenn auch im allgemeinen die relative Kreatininvermehrung im Muskel erheblich hinter der des Blutes zurückbleibt. Ein deutlicher Unterschied in dem Verhalten von akuten und chronischen Hyperkreatininämien war nicht nachweisbar. Nur bei starken Hyperkreatininämien war das Muskelkreatinin so beträchtlich erhöht, daß die absolute Kreatininvermehrung der Muskulatur die des Blutes übertraf.

Das Muskelindikan fanden wir im Gegensatz zu den Anschauungen von Haas und Becher bei bestehender Hyperindikanämie mit Ausnahme von zwei Fällen — Nr. 21, bei dem es an der oberen Grenze der Norm lag, und Nr. 25 — stets erhöht. Doch war diese Erhöhung im Vergleich zum Blutindikan eine ganz unregelmäßige; etwas häufiger überwog die des Blutes. Bei einer Sublimatvergiftung beim Menschen überwog das Blutindikan, bei einer Sublimatvergiftung beim Kaninchen das Muskelindikan. Auch hier ließen sich keine Unterschiede im Verhalten akuter und chronischer Azotämien feststellen. Die absolute Indikanvermehrung war mit Ausnahme der Fälle 20, 21 und 25 in der Muskulatur höher, und zwar beträchtlich höher als im Blut. In den beiden Fällen von Sublimatvergiftung und bei einem Kaninchen mit doppelseitiger Ureterenunterbindung, bei denen auch Leber und Nieren untersucht wurden, waren im Gegensatz zum Rest-N und Harnstoff die Indikanwerte in den Nieren weitaus am höchsten.

Bei einer experimentellen Sublimatvergiftung am Kaninchen ließ sich sowohl ein toxischer Eiweißzerfall als auch eine vermehrte Indikanbildung nachweisen, so daß früher von mir erhobene Befunde von vermehrter Indikanbildung bei akuten Azotämien durch diesen Versuch eine neue Stütze erhalten.

Der Versuch, beim Kaninchen durch doppelseitige Ureterenunterbindung eine der menschlichen Steinanurie analoge Form der Anurie experimentell zu erzeugen, mißlang, da sich nach dieser Operation eine Anurie entwickelte, wie sie nach Sublimatvergiftung und nach doppelseitiger Nierenexstirpation auftritt, d. h. eine Anurie mit toxischem Eiweißzerfall. Es war bisher nicht möglich, die Ursache hierfür aufzufinden.

Ein endgültiges, abschließendes Urteil über das Verhältnis zwischen Blut- und Gewebsretention ist auf Grund des bisherigen Materials noch nicht möglich, hingegen sind zu diesem Zwecke weitere, ausgedehntere Reihenuntersuchungen erforderlich, die bei uns im Gange sind, und deren Inangriffnahme auch an anderen Arbeitsstätten uns wünschenswert scheint.