Aus der Medizinischen Klinik der Universität in Gießen.
(Direktor: Prof. Voit.)

Folgen der Retention von abiuretem Stickstoff für den Organismus.

Von Dr. med. et phil. E. Becher, Assistent der Klinik.

Die Wirkungen von Rest-N-Anhäufungen im Körper sind vielseitig und unter dem klinischen Bilde der echten Urämie gut bekannt.

Ich möchte an dieser Stelle darauf nicht eingehen, ebenso wenig auf die blutdrucksteigernde Wirkung der Retention, die Backman im Tierexperiment mit stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukten künstlich erzeugen konnte. Hierher gehören die Blutdruckerhöhungen bei Anurie infolge Sublimatvergiftung. Durch den deutlichen Muskelschwund bei echter Urämie wird der Verdacht eines vermehrten Eiweißzerfalls bei der Retention von N-haltigen Schlackenprodukten erweckt. Es existieren in der Tat einige Beobachtungen, die direkt dafür sprechen (P. F. Richter, v. Noorden). H. Pfeiffer hat interessante Beziehungen zwischen der echten Urämie und dem anaphylaktischen Shock aufgefunden und diese Zustände in ähnlicher Weise wie den Verbrennungstod als Eiweißzerfallstoxikose aufgefaßt. Eine Steigerung des Eiweißstoffwechsels konnte tatsächlich nach künstlicher Nierenverkleinerung und Uranvergiftung im Tierversuch nachgewiesen werden (Bradford, Pohl).

Ich habe versucht, die Höhe des Eiweißzerfalles nach vollkommener Entfernung beider Nieren durch Bestimmung des abiureten Stickstoffes im Blut und in den Geweben und durch Ansprechung der gesamten angehäuften Mengen unter Berücksichtigung des Organgewichtes festzustellen.

Durch Abziehen der normalerweise im Blut und in den Organen sich befindenden und ebenso ermittelten R.-N-Mengen von denen des nephrektomierten Tieres erhielt ich den Zuwachs nach der Nephrektomie. Er war bei allen von mir an Hunden ausgeführten Versuchen, die ich zum Teil schon veröffentlicht habe, deutlich größer als die in derselben Zeit und unter denselben Bedingungen vom normalen Tier mit dem Harn ausgeschiedene Stickstoffmenge. Durch Untersuchung der Gewebe des normalen und nephrektomierten Hundes konnte ich feststellen, daß die gesamte Muskulatur den meisten abiureten Stickstoff aufnimmt. Ich habe deshalb bei mehreren normalen und nephrektomierten Hunden allein die gesamte in Blut und Muskelgewebe angehäuften R.-N-Menge bestimmt und mit der normalerweise ausgeschiedenen Stickstoffmenge verglichen. Auch hierbei ergab sich eine Vermehrung des Eiweißzerfalles beim nierenlosen Tier.

Um Fehler auszuschließen, die durch Vergleichen der Werte von verschiedenen Tieren entstehen können, habe ich an ein und demselben Hunde nach mehrfacher Bestimmung der im Hungerzustande täglich ausgeschiedenen Stickstoffmenge bei und eine bestimmte Zeit nach der Nephrektomie in Blut und Muskulatur den R.-N-Gehalt festgestellt und durch Ausrechnen der gesamten hier retinierten Mengen und Vergleichen mit den normalerweise im Harn ausgeschiedenen einen vermehrten Eiweißzerfall beim nierenlosen Tier mit Sicherheit feststellen können. Wir müssen uns vor-

¹⁾ Siehe hierüber Pick, Ueber Simulation von Geschlechtskrankheiten, M. Kl. 1917 Nr. 6. Pick schätzt 5—7% der zu seiner Beobachtung gelangten „Geschlechtskrankheiten“ als Simulanten ein, wobei allerdings dem „Pseudotripper“ der Hauptanteil zukommt.

stellen, daß die Retention zu einem vermehrten Eiweißzerfall führt und daß die beiden letzteren Momente zusammen die Ursache für die starken R.-N-Anhäufungen im Körper nach Nephrektomie sind.

Unter dieser Voraussetzung wäre es denkbar, daß bei der urämischen Intoxikation andere Eiweißzerfallprodukte entstehen als unter normalen Verhältnissen, oder daß die normalen Eiweißschlacken dabei in anderem Mengenverhältnis gebildet werden. Für den Harnstoff konnte ich nach der Nephrektomie eine ähnliche Mehrbildung wie beim Rest-N nachweisen. Ueber das Verhalten des Indikans habe ich ähnliche Untersuchungen an normalen und nephrektomierten Hunden angestellt.

Das meiste Indikan wird im Blut retiniert. In den Geweben sammelt sich viel weniger an. Ich habe bisher keine mit der vermehrten R.-N- und Harnstoffbildung parallel gehende vermehrte Indikanbildung feststellen können; ich muß aber dabei betonen, daß die Indikanausscheidung im Harn auch unter den gleichen Verhältnissen großen Schwankungen unterlag im Gegensatz zum R.-N- und Harnstoff, sodaß ein exaktes Vergleichen nicht gut möglich ist. Rosenberg nimmt bei Niereninsuffizienz bei akuter Nephritis eine vermehrte Indikanbildung an. Die erwähnte, ganz vorwiegende Ansammlung des Indikans im Blut, die ich bei mehreren nephrektomierten Hunden festgestellt habe, scheint mir die Ursache für die besonders von Haas betonte Tatsache zu sein, daß bei Niereninsuffizienz das Blut mit Indikan relativ viel stärker überhäuft ist als mit R.-N. Der letztere verteilt sich eben auf alle Gewebe und ist, wie ich an mehreren nephrektomierten Hunden festgestellt habe, vorwiegend in der Muskulatur aufgestapelt, während der größte Teil des retinierten Indikans sich im Blut befindet. Es brauchen daher die bei Niereninsuffizienz im Vergleich zum R.-N. und Harnstoff relativ hohen Indikanwerte nicht auf spezifische Sekretionsschwierigkeiten der insuffizienten Niere gegenüber dem Indikan zurückgeführt zu werden. Normalerweise entsteht das Indikan durch bakterielle Zersetzung aus Tryptophan im Darm, gehört also nicht zu den im Stoffwechsel selbst entstehenden Eiweißschlacken. Es wäre deshalb denkbar, daß das Indikan sich bei der urämischen Intoxikation anders verhält als der R.-N. und Harnstoff. Bei chronischen Nephritiden schreibt auch Rosenberg dem Retentionsmoment beim Zustandekommen der Hyperindikanämie eine größere Bedeutung zu. Haas führt diese immer auf Retention zurück.

Es scheint, daß beim nephrektomierten Tier der Eiweißzerfall noch gesteigert werden kann durch große Aderlässe.

Bei der nephritisch-urämischen Retention findet sich nach dem Aderlaß oft eine Erhöhung des R.-N im Blut (v. Hoesslin, Wolf und Gutmann). Diese Erhöhung wird durch Ausschwemmung von Retentionsprodukten aus den Geweben in die Blutflüssigkeit erklärt (Wolf und Gutmann, Strubell). Ich habe den R.-N-Anstieg auch nach Aderlässen bei nephrektomierten Hunden beobachtet; gleichzeitig vor und nach dem Aderlaß ausgeführte Untersuchungen des Muskelgewebes ergaben an demselben Tier auch hier meist eine R.-N-Zunahme nach der Blutentziehung. Eine Entgiftung des Muskelgewebes, die man nach der oben erwähnten Theorie des Einstromens ins Blut vornehmen könnte, fand nicht statt. Die Versuche sprechen sogar dafür, daß durch Aderlässe der Eiweißzerfall noch weiter gesteigert wird, da meist sowohl im Blut als im Muskelgewebe eine R.-N-Zunahme zu verzeichnen war.

Nicht weniger interessant als die Steigerung des Eiweißstoffwechsels ist die diuretische Wirkung, die den N-haltigen Schlackenprodukten des Eiweißes zukommt.

Volhard hält es für nicht unwahrscheinlich, daß der R.-N-Anstieg im Blut im dritten Stadium der diffusen Glomerulonephritis einen dauernden Diuresebrei bildet, der die Niere zu beständiger Polyurie zwingt. Die Anhäufung von abiiuretem Stickstoff im Organismus bewirkt einen dauernden Wasserstrom aus den Geweben ins Blut und schafft damit eine Vorbedingung für die Diurese. Hiermit ist vielleicht auch die Anämie im dritten Stadium der diffusen Glomerulonephritis und bei der malignen Sklerose in Zusammenhang zu bringen. Dieselbe ist zum Teil als Hydrämie aufzufassen. Hydrämie mit Abnahme der Erythrozytenzahl wird auch bei der menschlichen Anurie beobachtet.

Beim nephrektomierten Tier findet auch ohne jede Flüssigkeitsaufnahme ein Wassereinstrom aus den Geweben ins Blut statt, wie aus folgendem Versuch mit Sicherheit hervorgeht:

12,5 kg schwerer Hund nach eintägigem Hungern nephrektomiert (siehe Tabelle).

Die Bestimmungen sind alle im Serum gemacht, natürlich mit Ausnahme der Erythrozytenzählung. Für die Untersuchung wurden dem Hund jedesmal nur wenige Kubikzentimeter Blut entnommen, sodaß dadurch keine Veränderungen der Blutflüssigkeit entstehen konnten. Die Zahlen zeigen, wie mit dem An-

	Harnstoff-N	Kreatinin	Erythrozyten in 1 ccm	Trockenrückstand	Gesamt-N	Kochsalz
1. Während der Nephrektomie	11,49	1,875	4 855 000	8,6951	1207,44	644
2. 16 Std. nachher	45,95	3,125	4 750 000	8,2095	1203,93	608
3. 25 " "	74,67	4,375	4 380 000	7,8520	1200,42	602
4. 42 " "	114,87	5,750	3 500 000	6,7022	1186,38	582

steigen der Retentionsprodukte, Harnstoff und Kreatinin, gleichzeitig die Erythrozytenzahl, der Trockenrückstand, der Gesamt-N und das Kochsalz abnehmen. Diese Abnahme wird, wie aus dem Verhalten der Erythrozyten, die uns die Blutverdünnung am sichersten und einwandfreisten zeigen, hervorgeht, mit dem Ansteigen der Retentionsprodukte immer stärker. Der Wassereinstrom ins Blut wächst entsprechend dem Anwachsen der Retentionsprodukte. Die geringe Abnahme des Gesamt-N ist dadurch zu erklären, daß hierbei außer dem abnehmenden Eiweiß-N auch der zunehmende R.-N bestimmt wird, wodurch natürlich ein Ausgleich stattfindet.

Die Gewebswasser im Blut anziehende und diuretische Wirkung haben die N-haltigen Retentionsprodukte bei Niereninsuffizienz gemeinsam mit dem Harnstoff, der aus diesem Grunde bei Nephrosen und Glomerulonephritiden mit nephrotischem Einschlag und hartnäckigen Oedemen therapeutisch gegeben wird. Es besteht noch eine andere Uebereinstimmung in bezug auf die Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel. Der Harnstoff steigert in ähnlicher Weise den Eiweißzerfall wie die Retentionsprodukte nach der Nephrektomie; Harnstoffüberschwemmung des Körpers ruft einen ähnlichen Muskelschwund hervor wie die urämischen Retentionsprodukte (Heilner). Diese eigentümliche Kombination von den Eiweißzerfall steigernden und diuretischen Wirkung kommt nun drittens noch den Schilddrüsenpräparaten zu, die bei nephrotischen Oedemen ein wertvolles Mittel zu ihrer Beseitigung darstellen.

Volhard hält es für möglich, daß die Steigerung des Stoffwechsels durch Schilddrüsensubstanz „im Sinne einer kausalen Behandlung die vermutete Hemmung des Zellstoffwechsels in der Niere (bei Nephrosen) beseitigen kann“. Auf diese Weise ließe sich die diuretische Wirkung durch die stoffwechselsteigernde erklären. Es ist nach dieser Betrachtung nicht ganz ausgeschlossen, daß die Wirkung des Harnstoffs bei nephrotischen Oedemen eine ähnliche ist und daß die erwähnte Eiweißstoffwechselsteigerung, die er hervorruft, wiederum die Ursache der diuretischen Wirkung ist. Nach Volhard ist es nicht unmöglich, daß es der Wirkung des Harnstoffs (des Hauptbestandteiles der N-haltigen Stoffwechselendprodukte) zuzuschreiben ist, „daß die ödematösen Nephritiden bei Uebergang in das Stadium der Niereninsuffizienz bisweilen spontan den Hydrops verlieren“. Nach dieser Annahme hätten der R.-N bei Niereninsuffizienz, der Harnstoff und die Schilddrüsenpräparate eine ähnliche, den Eiweißstoffwechsel steigernde und vielleicht damit in Zusammenhang stehende diuretische Wirkung. Inwieweit der Einfluß des R.-N auf seine Hauptkomponente, den Harnstoff, oder ob seine Wirkung allein auf diesen zurückzuführen ist, darüber lassen sich nur Vermutungen äußern. Jedenfalls vermag der Harnstoff allein die erwähnten Einrichtungen auf den Stoffwechsel auszuüben.

Es wäre nun aber vollkommen verfehlt, die diuretische Wirkung des Harnstoffs allein durch seinen den Eiweißumsatz steigernden Einfluß erklären zu wollen. Der Harnstoff wirkt im Blut auch sicher rein passiv, Flüssigkeit durch Diffusion aus den Geweben anziehend, er dringt rasch in die roten Blutkörperchen, dagegen schwerer in die Muskelzellen ein (Gryus, Overton). Hier auf beruht wahrscheinlich der Wassereinstrom ins Blut nach der Nephrektomie und überhaupt bei völliger Anurie, wobei der hypothetische Einfluß auf die Hemmung des Zellstoffwechsels in der Niere wohl nicht in Frage kommt. Durch R.-N-Bestimmungen in den Geweben bei nephrektomierten Hunden konnte ich feststellen, daß meist der prozentual stärkste Anstieg im Blut erfolgt; in der Muskulatur, die wegen ihrer großen Masse im Körper den meisten R.-N aufnimmt, findet sich in der Regel prozentual eine geringere Zunahme. Mit dieser vorwiegenden Anhäufung von Harnstoff im Blut nach der Nephrektomie ist die Vorbedingung zum Zustandekommen der Diffusionsströmungen aus den Geweben ins Blut und somit auch zur Diurese gegeben. Inwieweit nun beim therapeutischen Einfluß des Harnstoffs die eine oder die andere, oder noch weitere Wirkungen in Frage kommen, läßt sich natürlich erst entscheiden, wenn über die Art des Oedems Klarheit herrscht und nach Kenntnis des Diureseablaufes und des Gehalts des Blutes und der Gewebe an Harnstoff.

Die Ähnlichkeit der Wirkung zwischen den Retentionsprodukten, dem Harnstoff und den Schilddrüsenpräparaten bezieht sich aber nur auf den Eiweißzerfall und die Diurese. Es braucht kaum erwähnt zu werden, daß im übrigen große

Verschiedenheiten bestehen, so z. B. in bezug auf die Beeinflussung der Körpertemperatur, die bei Hyperthyreoidismus gesteigert sein kann (Stern), während sie bei der urämischen Intoxikation gerade umgekehrt die Tendenz zum Absinken hat.

Literatur: Baekman, Zschr. f. Phys. 26 Nr. 4. — Becher, D. Arch. f. klin. Med. 128. 1918. — Derselbe, M. Kl. 1918 Nr. 83. — Gryus, Pflüg. Arch. 63. 1896. — Haas, D. Arch. f. klin. Med. 119. 1916. — Heilner, Vh. d. 26. Kongr. f. inn. Med. 1909 S. 456. — v. Hoesslin, Beitr. z. Chem. Physiol. u. Path. 8. 1906. — Overton, Zschr. f. physik. Chem. 22. 1897. — Rosenberg, D. Arch. f. klin. Med. 123. 1917. — Stern, B. kl. W. 1912 Nr. 12. — Strubell, Der Aderlaß, Berlin 1905. — Volhard in Mohr-Staehelins Handbuch, 3. Bd., 2. Teil. — Wolf u. Gutmann, D. Arch. f. klin. Med. 118.