

Menschen bekannten wesentlich verschieden. Es tritt nicht eine prompte Einstellung der Kohlensäurespannung auf die unter dem Einfluß der Ernährung vermehrt im Blute kreisenden sauren oder basischen Valenzen auf, die eine Konstanthaltung der aktuellen Reaktion ermöglichte. Vielmehr schwankt die aktuelle Reaktion innerhalb relativ weiter Grenzen (7,50—7,27) und geht den Kosteinflüssen parallel. Ob dieser abweichende Befund als eine Eigentümlichkeit der Herbivoren überhaupt anzusehen ist und ob in ihm ein zweckmäßiges Verhalten zu erkennen ist, muß zunächst unentschieden bleiben.

Auffallend ist ferner das Verhältnis zwischen Kohlensäurespannung und p_H . Die Kohlensäurespannung ist hoch, wenn p_H tief liegt, und umgekehrt nieder bei hohem p_H . Dieser Befund läßt sich mit dem bisher Bekannten, vor allem auch der *Wintersteinschen* Theorie der Atmungsregulation nicht in Einklang bringen. Zur Erklärung dieses merkwürdigen Verhaltens bedarf es noch weiterer umfassender Versuche. Hier sei zunächst nur die Tatsache als solche erwähnt.

III. Mitteilung:

Urinreaktion, Stickstoff-, Wasser- und Salzwechsel bei experimentellen Nierenveränderungen.

Von

Dr. Kurt Beckmann.

Im vorhergehenden wurde durch Untersuchungen über Urinausscheidungsverhältnisse, N-, Wasser- und Salzwechsel unter gleichzeitiger Kontrolle des Blutes bei Normaltieren die Grundlage zur Beurteilung der Veränderungen unter pathologischer Verhältnissen gelegt.

Die experimentelle Veränderung der Nierenfunktion wurde bei den Kaninchen in dreierlei Weise vorgenommen. Es wurden 1. leichte krankhafte Veränderungen des gesamten Parenchyms beider Nieren verursacht, die nicht zum Versiegen der Urinsekretion führten, 2. schwere derartige Veränderungen, die bald von dem Auftreten von Anurie begleitet waren, und 3. Veränderungen der Größe des sezernierenden Parenchyms ohne krankhafte Veränderung der übriggebliebenen Teile.

Die beiden ersten Gruppen wurden durch Injektion kleinerer oder größerer Dosen von Nierengiften hervorgerufen. Unter den in der Literatur über experimentelle Tiernephritis bekannten Giften [*Schlayer* und *Hedinger*¹⁾, *Schlayer* und *Takayasu*²⁾ u. a.] wurden haupt-

¹⁾ *Schlayer* und *Hedinger*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **90**, 1. 1907.

²⁾ *Schlayer* und *Takayasu*, Ebenda **98**, 17. 1909.

sächlich solche ausgewählt, die deutliche Beziehungen zu den beim Menschen vorkommenden Nierenveränderungen aufweisen. Dahin gehören unbedingt Sublimat und Diphtherietoxin. Auch das außer diesen angewandte Urinnitrat weist in jeder Beziehung genügende Parallelität zu den menschlichen Nephritiden auf, um entsprechende Schlüsse zu erlauben.

Verminderung der Größe des sezernierenden Parenchyms der Niere wurde in der verschiedensten Weise untersucht. Zur Beobachtung kamen einseitige und doppelseitige Nierenexstirpation, doppelseitige Ureterenunterbindung und operative Verkleinerung der einen Niere mit Exstirpation der anderen Niere.

1. Urinreaktion.

Die Urinreaktion wurde bei Nierenkranken häufig abnorm sauer gefunden [Höber¹⁾, Henderson und Palmer²⁾ u. a.]. Teils bestand jedoch auch Neigung zu Alkaliurie. Diese wurde von Rohonyi³⁾ hauptsächlich bei denjenigen Nierenkranken beobachtet, die „klinisch eine starke oder überwiegende Beteiligung des Kanälchenepithels aufweisen“. Die Tendenz zur Säuerung des Urins bei chronischer Nephritis wird auch von Peabody⁴⁾ bestätigt. Er fand an der Hand der „Alkalitoleranzprobe“ [Sellards⁵⁾, Palmer⁶⁾], daß bei Nierenkranken wesentlich mehr NaHCO_3 zugeführt werden muß als beim Normalen, um alkalische Reaktion des Urins zu bekommen.

Tab. IV zeigt die Ausscheidungsverhältnisse bei einem Tiere (Kaninchen Nr. 1), das mit geringen Dosen Urannitrat (1,0 mg) vergiftet worden war. Am nächsten Tag tritt Eiweiß in Spuren auf und steigert sich rasch. Der anfänglichen Ausscheidung von reichlich granulierten und hyalinen Zylindern gesellen sich vom zweiten Tage ab für die nächsten sieben Tage auch Erythrocyten bei. Die in der letzten Reihe der Tab. IV angegebene aktuelle Reaktion des Urins weist dabei auffallende Abweichungen von dem bisher aus den Normalversuchen Bekannten auf. Ganz im Gegensatz zu diesen sinkt p_{H} während der ersten Periode der alkalischen Ernährung andauernd stark bis auf 4,52, einem Werte, der bisher nur bei Inanition beobachtet war. Daß eine solche nicht in Betracht kommt, zeigt die Einfuhr. Bei der folgenden Haferperiode war zu erwarten, daß die Wasserstoffzahl noch immer auf einem

¹⁾ Höber, Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe. Leipzig 1914.

²⁾ Henderson und Palmer, Journ. of biol. chem. **13**, 393. 1913.

³⁾ Rohonyi, Zeitschr. f. klin. Med. **91**, 105. 1921.

⁴⁾ Peabody, Arch. of internal med. **16**, 955. 1915.

⁵⁾ Sellards, Bull. of John Hopk. hosp. **23**, 289. 1912, und **25**, 141. 1914, zit. nach Peabody, l. c.

⁶⁾ Palmer, Med. comm. Massachusetts med. soc. **24**, 113. 1913, zit. nach Peabody l. c.

Tabelle IV. Kaninchen Nr. 1. Am 17. VII. 0,001 g Urannitrat subcutan.

Datum	Einfuhr	Gewicht g	Menge ccm	spez. Gew.	Ei- weiß	Urin				
						Sediment	A	Gesamt-N	NaCl	p _H
18. VII.	100 g Heu	2740	200	1015	Sp.	Cyl. ++ Erythr. 0	-0,855	% 0,504 abs.: 1,008 g	0,280 0,560 g	7,73
19. VII.	300 g Kart.	2750	190	1022	+	Cyl. ++ Leuk. + Erythr. +	-1,035	% 0,252 abs.: 0,479 g	0,257 0,488 g	8,90
20. VII.	100 g Heu	2840	65	1024	++	Cyl. + Leuk. ++ Erythr. +	-1,200	% 0,112 abs.: 0,068 g	0,515 0,335 g	6,06
21. VII.	250 g Kart.	2880	30	1026	++	dgl.	-0,985	% 0,280 abs.: 0,084 g	0,298 0,089 g	4,52
22. VII.	70 g Heu	3030	35	1016	++	dgl.	-0,585	% 0,245 abs.: 0,086 g	0,273 0,095 g	7,15
23. VII.	80 g Hafer	2900	105	1010	Sp.	dgl.	-0,610	% 0,112 abs.: 0,118 g	0,445 0,467 g	8,71
24. VII.	20 g Hafer	2700	275	1011	Sp.	dgl.	-0,75	% 0,336 abs.: 0,924 g	0,272 0,748 g	8,80
25. VII.	15 g Wasser	2340	65	1010	Sp.	dgl.	-0,856	% 0,910 abs.: 0,582 g	0,351 0,228 g	8,54
26. VII.	10 g Hafer	2350	200	1018	++	Cyl. + Leuk. 0 Erythr. 0	-1,34	% 0,952 abs.: 1,904 g	0,450 0,900 g	8,61
27. VII.	80 g Wasser	2230	115	1028	++	dgl.	-1,960	% 0,630 abs.: 0,725 g	0,386 0,444 g	9,09
28. VII.	0 g Heu	2290	45	1041	+	Cyl. +++ Leuk. 0 Erythr. 0	-2,515	% 1,260 abs.: 0,567 g	0,140 0,064 g	9,35
29. VII.	250 g Kart.	2510	120	1015	+	Cyl. + sonst 0	-1,010	% 0,840 abs.: 1,008 g	0,117 0,140 g	8,94
30. VII.	35 g Hafer	2450	40	1021	++	dgl.	-1,95	% 1,400 abs.: 0,560 g	0,468 0,187 g	9,06
31. VII.	75 g Hafer	2500	60	1026	+	dgl.	-1,725	% 2,058 abs.: 1,235 g	0,760 0,456 g	8,86
	0 g Wasser									
	85 g Hafer									
	100 g Wasser									

mäßig sauren Stand gehalten würde, wenn nicht konstant bliebe. Es treten jedoch überraschenderweise Zahlen auf, wie sie seither nur bei ausgesprochen alkalischer Ernährung beim Normaltier beobachtet wurden. Die nun folgende alkalische Periode ruft nicht mehr dieselbe Veränderung von p_H hervor, wie die erste derartige Periode. Der Urin wird sogar jetzt wieder deutlich alkalischer. Aber er bleibt nun nahezu auf derselben Höhe auch während der zweiten Haferperiode. Ja, er ist dabei sogar etwas höher als bei der ersten. Welche Momente diese Änderungen bedingen, kann erst später erörtert werden.

Es zeigt diese Niere also mit einem Male eine völlige Unabhängigkeit von den Einflüssen der Ernährung. Die Fähigkeit zur Säure-

und Basenausscheidung je nach Bedarf scheint der Niere nach der großen Schwankungsbreite der Wasserstoffzahl nicht verlorengegangen zu sein. Allerdings könnte die spätere dauernde Einstellung auf stark alkalische Reaktion im Sinne der Beobachtungen *Rohonyis* gedeutet werden.

Ein weiterer auffallender Befund ist das Verhalten der Eiweißausscheidung. Die in der Tab. angegebenen Stärkegrade sind durch direkte Bestimmung des Protein-N erhärtet. Von der zahlenmäßigen Aufnahme der Protein-N-Daten in die Tab. mußte aus Gründen der Raumersparnis und Übersichtlichkeit abgesehen werden. Während drei Tagen der Haferperiode geht plötzlich die vorher starke Eiweißausscheidung bis auf Spuren zurück. Sie steigt mit dem Einsetzen der neuen Kostperiode wieder auf dieselbe Höhe an und bleibt mit geringen Schwankungen auf dieser während der ganzen Folge des Versuches. Zunächst erscheint ein Zusammenhang mit der gleichzeitig eintretenden Alkaliurie, wie ihn *von Hösslin*¹⁾ bei der Eiweißausscheidung Nierenkranker feststellte, nicht von der Hand zu weisen. Aber in den folgenden Tagen trat trotz Bestehenbleibens der starken Alkalinität des Urins wieder Eiweiß in starken Mengen auf. Es müssen also vermutlich noch andere Momente für dieses auffallende Verhalten der Eiweißausscheidung in Frage kommen.

Eine andere Art von Änderungen der Urinreaktion ergab die Beobachtung bei einem Tiere (Kaninchen 3, Tab. XIII), das geringe Mengen (0,05 ccm) von Diphtherietoxin²⁾ injiziert bekommen hatte. Die Änderungen traten hier nicht sofort auf, trotzdem die Eiweißausscheidung und der Befund von hyalinen und granulierten Zylindern und Erythrocyten für gleichstarke Nierenbeteiligung sprechen könnten, wie beim vorhergehenden Kaninchen. In der ersten Periode bleibt die Reaktion alkalisch, wie beim Normaltier. Erst die nun folgende Haferperiode zeigt eine deutliche Verzögerung der Reaktionseinstellung. Das Normaltier beantwortet die Zufuhr saurer Valenzen durch die Ernährung mit einem sofort eintretenden Saurerwerden des Urins. Hier dagegen steigt p_H am ersten Hafertage sogar noch an. Erst der dritte Hafertag bringt die erwartete Säuerung des Urins. Diese bleibt nun aber auch während der ersten beiden Tage der folgenden alkalischen Periode bestehen. Daß es sich bei diesem Nachhinken der Urinreaktion nicht um Zufälligkeiten handelt, zeigt mit aller Deutlichkeit das stereotyp Verhalten bei dem nächsten Kostübergang. Zwischen 11. und 16. XI. mußte die Beobachtung aus äußeren Gründen ausgesetzt werden. Vom 14. XI. ab stand das Tier wieder auf Hafer. Ob bei intravenöser Zufuhr von Alkali in Form von NaHCO_3 die Reaktionseinstellung

¹⁾ *von Hösslin*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**, 147. 1911.

²⁾ Zur Verwendung kam das Diphtherie-Testgift der Behringwerke Marburg.

prompter erfolgt, als bei Zufuhr durch die Nahrung, muß danach unentschieden bleiben, obwohl die Befunde es sehr wahrscheinlich machen. Beim Aussetzen der intravenösen Alkalizufuhr bleibt die Verzögerung aus. Die Wasserstoffzahl geht schon am nächsten Tage auf einen beim Normaltier für Hafer üblichen Wert zurück.

Auch in diesem Falle fanden sich auffallende Schwankungen im Eiweißgehalt des Urins, die nicht mit Änderungen der Reaktion in Beziehung gebracht werden konnten.

Derartige von den normalen abweichende Befunde der Urinreaktion können jedoch bei den leichten Nierenstörungen vollständig fehlen. Nach *Faber*¹⁾ soll sich beim Kaninchen durch Injektion von kleinen Mengen Diphtherietoxin und einer Colibacillenkultur eine typische Glomerulonephritis erzeugen lassen. Er fand danach im anatomischen Präparat Bilder, die vollständig mit der extracapillären Form von *Volhard* und *Fahr* übereinstimmen. Bei einem nach diesen Angaben *Fabers* behandelten Tiere (Kaninchen Nr. 15) traten nach Injektion von 2 ccm einer eintägigen Colibacillenkultur nach acht Tage vorher erfolgter Injektion von 0,05 ccm Diphtherietoxin im Urin mäßig reichlich Erythrocyten auf, die vorher fehlten. Eiweiß war vorher und nachher gleichmäßig vorhanden. Eine anatomische Kontrolle des Befundes in diesem Stadium fehlt, da das Tier noch anderweitig verwendet wurde. Bei diesem Tiere verliefen die Änderungen gleichlaufend und prompt mit Änderungen in der Zufuhr einsetzend, wie beim Normaltiere. Auch stärkere Schwankungen des Eiweißgehaltes wurden dabei nicht beobachtet.

Bei den stärkeren Vergiftungen wurde ebenfalls ein abnormes und und nicht der entsprechenden Ernährungsform zukommenden Verhalten der Wasserstoffzahl im Urin häufig beobachtet. In Tab. V (Kaninchen Nr. 13) findet sich bei Haferkost nach starker Uranvergiftung (20 mg) am zweiten Tage zwar keine hochgradige, aber doch deutliche Erhöhung der Wasserstoffzahl, obwohl der Nahrungsaufnahme nach Verhältnisse wie bei Inanition zu erwarten wären. Allerdings war die Beobachtungszeit nach diesen starken Vergiftungen meist nur eine sehr kurze. Nach höchstens zwei bis drei Tagen trat völlige Anurie auf. Bei einem anderen Tiere (Kaninchen Nr. 11) mit starker Sublimatvergiftung (25 mg) trat bei Heu-Kartoffelzufuhr am Tage nach der Injektion sofort ein Abfall von p_H 8,73 auf 6,65 bei guter Nahrungsaufnahme ein. Von da ab war das Tier anurisch.

Die Eiweißausscheidung war bei diesen Tieren meist sehr hochgradig und zeigte keine deutlichen Änderungen mehr.

Das schon anfänglich unter den leichten Störungen erwähnte Kaninchen Nr. 1 wurde später durch nochmalige Injektion von 2,0 mg

¹⁾ *Faber*, Journ. of exp. med. **26**, 153. 1917.

Tabelle V. Kaninchen Nr. 13. Starke Uranvergiftung.

Datum	Einfuhr	Gewicht g	Urin						
			Menge ccm	spez. Gewicht	Ei- weiß	Sediment	Δ	Gesamt-N	NaCl
16. XII.	90 g Hafer 45 g Wasser	1910	30	1042	0	o. B.	$\frac{1}{2}$ 2,200	% 2,030 abs. 0,609 g	0,234 0,070 g
17. XII., 11 ^h morgens 20 mg Urannitrat subcutan.									
17. XII.	40 g Hafer 20 g Wasser	1900	0	—	—	—	—	—	—
18. XII.	25 g Hafer 15 g Wasser	1870	55	1025	++	Cyl. +++ Erythr. +	— 1,300	% 1,050 abs. 0,578 g	0,368 0,212 g
19. XII.	0 g Hafer 10 g Wasser	1810	30	1015	++	Cyl. + Leuk. + Erythr. +	— 1,050	% 0,476 abs. 0,143 g	0,187 0,056 g
20. XII.	15 g Hafer 10 g Wasser	1800					anurisch		
21. XII.	10 g Hafer 10 g Wasser	1680					"		
22. XII.	0 g Hafer 0 g Wasser	1640					"		
23. XII.	—	1620					Exitus		

Tabelle Va.

Dasselbe. Ammoniakausscheidung und p_H .

Datum	Gesamt-N abs. g	Ammoniak abs. g	Ammoniak- zahl %	p_H
16. XII.	0,609	0,011	1,46	6,65
20 mg Urannitrat subcutan.				
17. XII.	—	—	—	—
18. XII.	0,578	0,014	1,82	6,65
19. XII.	0,143	0,004	2,30	7,35

von da ab anurisch.

Urannitrat stärker vergiftet. Die Urinsekretion blieb danach noch neun Tage erhalten. Auch jetzt blieb die Reaktion des Urins dauernd alkalisch trotz der Änderungen in der Kost. p_H bewegte sich nur zwischen 8,08 und 9,17. Nur ein einziges Mal sank p_H auf 7,08.

Exstirpation einer Niere war ohne Einfluß auf die Reaktion des Urins. Die Einstellung geschah, wie beim Normaltier, völlig prompt auf Kostwechsel.

Dagegen traten sehr auffällige Erscheinungen ein bei einem Tiere (Kaninchen Nr. 7), dem nur noch zirka $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ des sezernierenden Parenchyms einer einzigen Niere zur Verfügung stand.

Am 11. VIII. 1921 wurde dem Tiere durch Keilschnitt ein Stück der rechten Niere im Gewicht von 2,28 g reseziert. Glatte Heilung. Am 20. X. 1921 wurde die linke Niere exstirpiert. Gewicht: 8,15 g. Beginn des Versuchs am 14. XI. 1921.

[illegible]

Die Urinbefunde sind in Tab. VI aufgezeichnet. Überblickt man die Zahlen für p_H während der verschiedensten Perioden, so fallen sofort die geringen Schwankungen auf. Die tiefste Zahl ist 6,61, die höchste 8,17. Das sind aber immer noch vereinzelte Zahlen. Das Mittel der sämtlichen beobachteten Zahlen ist 7,31. Um dieses Mittel schwanken die sämtlichen Werte in verhältnismäßig sehr geringem Maße. Zunächst geht p_H bei Heu-Kartoffel nur um 0,5 nach oben. Die Zahl bleibt weit entfernt von der gewohnten stark alkalischen Reaktion. In der folgenden Haferperiode ist zwar noch immer die Tendenz zur Säuerung des Urins vorhanden, aber der Erfolg ist äußerst gering. Dasselbe wiederholt sich bei der Inanition. Aber auch unter der Einwirkung der Natriumbicarbonatinjektionen wird p_H nur bis 7,84 gesteigert. Nach Absetzen sinkt die Wasserstoffzahl nur langsam zu niederen Werten herab. Auch Injektion von saurem Natriumphosphat bei Heu-Kartoffelzufuhr zeitigt keine entsprechende Säuerung des Urins.

Es besteht also bei diesem Tiere augenscheinlich eine Unfähigkeit, die Wasserstoffzahl des Urins über ein beschränktes Maß hinaus zu variieren. Die Differenz zwischen Minimum und Maximum beträgt nur noch 1,5 gegenüber 4,5 unter den gleichen Bedingungen beim Normaltier. Es unterscheidet sich dieser Befund von dem erwähnten ähnlichen bei Kaninchen Nr. 1, das ebenfalls nur noch geringe Schwankungen seiner Urinreaktion aufwies, durch die Lage der Mittelwerte von p_H . Bei diesem war die Mittellage hoch alkalisch, hier liegt sie nahe dem Neutralpunkt. Die Mittelzahl von p_H , 7,31, entspricht ungefähr der Zahl für p_H , die im Blute des Normaltieres gültig ist. Wieweit tatsächlich p_H in Blut und Urin bei diesem Tiere übereinstimmen, wird später zu besprechen sein.

Auch bei diesem Tiere bestand Eiweißausscheidung. Im Sediment fand sich meist kein pathologischer Befund, nur hier und da vereinzelte hyaline Zylinder, einmal auch vereinzelt Erythrocyten. Anatomisch ließen sich keine krankhaften Veränderungen der Tubuli oder Glomeruli nachweisen. Hier ist in der zweiten Hälfte des Versuches ein Zusammenhang zwischen Eiweißausscheidung und Reaktion deutlich erkennbar. Alkalizufuhr mildert die Höhe der Ausscheidung regelmäßig (von Hösslin).

2. Stickstoffwechsel.

Um die Störung einer Partiarfunktion der Niere beurteilen zu können, ist es unbedingt notwendig, den Gewebsstoffwechsel mit in Betracht zu ziehen, um extrarenale Momente mit Sicherheit ausschließen zu können. Dies zeigt sich auch bezüglich des Stickstoffwechsels äußerst deutlich bei dem leicht uranvergifteten Tiere (Kaninchen Nr. 1, Tab. IV). Das Ansteigen des Gewichtes (von 2740 auf 3030 g) im Verein mit den

später zu besprechenden Veränderungen des Wasser- und Mineralstoffwechsels spricht für eine starke Ödemneigung. Das Auftreten sichtbarer Ödeme konnte nicht beobachtet werden. Unter Hafer scheint die Ödemneigung zurückzugehen (2340 g). Sie zeigt sich jedoch sofort wieder, wenn auch in geringerem Maß, bei der folgenden wasserreichen Periode alkalischer Kost (2510 g). Während dieser Periode der Ödemneigung nimmt zunächst die prozentuale und vor allem die absolute N-Ausscheidung gewaltig ab. Erst in der zweiten Hälfte der Haferperiode erreichen sie wieder Werte, die den Normalbefunden gleichen. Daß dieser Niere durch die Uranschädigung keineswegs die Fähigkeit zur genügenden N-Abgabe abhanden gekommen ist, zeigt insbesondere die prozentuale und absolute Ausscheidung in der letzten Haferperiode.

Tabelle VII.

Kaninchen Nr. 1. Blutwerte. Am 17. VII. 0,001 g Urannitrat subcutan.

Datum	Kostperiode	Refr.	Hb. %	Erythr. Mill.	NaCl mg %	R-N mg %	δ
18. VII.	Heu—Kartoffel	51,5	69	4,85	597	36,4	—0,575
19. VII.	„	54,7	—	—	623	—	—
20. VII.	„	54,0	67	4,76	579	42,0	—0,570
21. VII.	„	48,6	—	—	—	—	—
22. VII.	„	48,8	65	4,60	547	74,2	—0,570
23. VII.	Hafer	50,7	67	—	544	—	—
25. VII.	„	57,6	68	4,60	494	161,0	—0,685
26. VII.	„	59,0	—	—	562	159,0	—0,665
27. VII.	Heu—Grünfutter	57,0	68	—	641	58,8	—0,690
28. VII.	Heu—Kartoffel	57,4	63	—	608	—	—
29. VII.	„	53,5	55	3,72	578	56,0	—0,590
30. VII.	Hafer	54,7	—	—	573	—	—
1. VIII.	„	53,7	59	4,09	559	73,5	—0,550

Wie verhält sich nun dabei der R.-N im Blute? Nach Tab. VII geht er während der Ödemperiode zunächst nur wenig in die Höhe. Es läßt sich dies im Verein mit der Ausscheidung nur durch einen verminderten Abstrom aus dem Gewebe erklären. Erst mit der beginnenden Ödemausscheidung steigt er beträchtlich an. Die zweite Periode alkalischer Kost bringt wieder ein Absinken. Aber noch immer bleibt der R.-N etwas über der normalen Höchstgrenze. Die nächste Haferperiode bewirkt wieder einen leichten Anstieg trotz der guten Ausscheidung der Nieren. Offenbar kann die Niere diesen letzten Rest von N-Schlacken doch nicht mehr ganz bewältigen.

Bei dem mit geringen Dosen Diphtherietoxin behandelten Tiere (Kaninchen Nr. 3, Tab. XIII) spielen derartige Veränderungen des Gewebsstoffwechsels keine so starke Rolle. Dementsprechend zeigte sich von Anfang an eine den Normalversuchen ähnliche Einstellung der prozentualen und absoluten Stickstoffausscheidung. Ebenso wies

auch der R.-N-Gehalt des Blutes nur geringe Störungen auf. Nach normalem Stand bei der Heu-Kartoffelperiode stieg er in der ersten Haferperiode etwas über die Normalgrenze auf 54,7 mg%, in der zweiten Haferperiode auf 49,0 mg. Alkalische Kost brachte regelmäßig Abfall. Allerdings lagen auch diese Werte etwa 10 mg höher, als in den Normalversuchen. Eine geringe Störung des N-Wechsels ist demnach auch bei diesem Tiere anzunehmen.

Das Tier mit Diphtherietoxin- und Coliinjektion wies keine deutliche Störung auf (Kaninchen Nr. 15).

Bei Kaninchen Nr. 1 nahm nach der stärkeren zweiten Urannitratinjektion die Stickstoffausscheidung im Gegensatz zu der ersten Periode leichter Vergiftung stark ab. Vor allem fiel dabei eine gewisse Konstanz der prozentualen Ausscheidung auf. Stärkere absolute N-Ausscheidung konnte nur durch entsprechende größere Wasserausfuhr bewerkstelligt werden. Der R.-N stieg kontinuierlich an. Am fünften Tage nach der stärkeren Vergiftung betrug er schon 238 mg, am achten Tage 270 mg, am Tage des Exitus, dem zehnten nach Vergiftung, war er ebenso hoch. Alkalizufuhr, auch in Form von Natriumbicarbonatinjektionen während drei Tagen, war ohne Einfluß auf diesen Anstieg, im Gegensatz zu den Angaben mancher amerikanischer Autoren [*Mc Nider*¹⁾, *Goto*²⁾].

Nicht so stark, aber immerhin deutlich, waren die Störungen des N-Wechsels bei den starken Vergiftungen mit Diphtherietoxin. Tab. VIII zeigt bei Kaninchen Nr. 15 nach Injektion von 3,0 ccm Toxin allerdings nur die absolute N-Ausscheidung. Trotz Inanition ist die N-Ausscheidung beträchtlich reduziert. Der R.-N stieg von 39,2 mg bei Hafer auf 172 mg drei Tage vor dem Tode.

Bei Kaninchen Nr. 11 sank nach starker Sublimatvergiftung die N-Ausfuhr sofort auf minimale Werte ab. Vom zweiten Tage ab bestand Anurie. Der danach auftretende Anstieg des R.-N geht aus Tab. IX hervor.

Die höchsten Grade von R.-N-Steigerung wurden bei Kaninchen Nr. 13 beobachtet, das mit 20 mg Urannitrat vergiftet wurde (Tab. X). Wie aus Tab. V hervorgeht, schieden die Nieren hier am zweiten Tage nach der Vergiftung noch gut N aus. Auch die nächste Tagesausscheidung ist nur mäßig vermindert. Dann aber setzt Anurie ein und nun steigt der R.-N in den nächsten drei Tagen bis auf 434 mg an.

Exstirpation einer Niere verursachte natürlich keine Behinderung des N-Wechsels.

Auch bei dem Tiere mit starker Verkleinerung des Nierenparenchyms (Kaninchen Nr. 7) sind nach der Urinausscheidung (Tab. VI) normale

¹⁾ *McNider*, Journ. of exp. med. **27**, 519. 1918.

²⁾ *Goto*, Journ. of exp. med. **27**, 413. 1918.

Tabelle VIII.

Kaninchen Nr. 15. Am 31. XII.: 0,05 Diphth.-Gift, am 10. I.: 2 ccm Coli-bouillonkultur, am 27. I.: 3,0 ccm Diphth.-Gift subcutan.

Ammoniakausscheidung.

Datum	Einfuhr	Gewicht g	Menge ccm	Urin		
				Gesamt-N abs. g	Ammoniak abs. g	Ammoniak- zahl ‰
26. I.	80 g Heu 200 g Kart.	—	78	0,213	0,0048	1,84
27. I.	95 g Heu 250 g Kart.	1670	57	0,196	0,0068	2,85
28. I.	90 g Heu 100 g Kart.	1690	94	0,347	0,0054	1,29
29. I.	0 g Heu 60 g Kart.	1600	44	0,437	0,0048	0,89
30. I.	40 g Heu 100 g Kart.	1510	37	0,437	0,0058	1,09
31. I.	30 g Heu 40 g Kart.	1500	29	0,322	0,0096	2,45
1. II.	0 g Heu 30 g Kart.	1390	38	0,193	0,0204	9,70
2. II.	0 g Heu 20 g Kart.	1300	45	0,543	0,0211	3,10
3. II.	10 g Heu 0 g Kart.	1290	40	0,853	0,0275	2,65
4. II.	0 g Heu 10 g Kart.	1220	35	0,351	0,0252	5,90
5. II.	0	1132	17	0,210	0,0295	11,76
6. II.		1100	Exitus.			

Tabelle IX.

Kaninchen Nr. 11. Blutwerte.

Datum	Refr.	Hb. %	Erythr. Mill.	Eiw.-N g %	NaCl mg %	R.-N mg %	δ	Bemerkungen
3. XII.	52,7	71	4,42	1,040	614	23,8	—0,590	Normaltag 6. XII.: 25 mg Sublimat subcutan.
7. XII.	49,7	64	4,25	0,973	760	77,0	—0,645	
8. XII.	50,5	57	3,50	0,960	716	—	—	
9. XII.	49,5	46	3,25	1,074	644	186,2	—0,715	

Verhältnisse vorhanden. Die Höhe der Ausfuhr paßt sich jeweils der Einfuhr an. Auch die Konzentrationsfähigkeit ist nach dem Werte am zweiten Inanitionstag noch voll erhalten. Und doch deckt bei diesem Tiere die Blutuntersuchung eine deutliche Störung auf (Tab. XI).

Tabelle X.
Kaninchen Nr. 13. Blutwerte.

Datum	Refr.	Hb. %	Erythr. Mill.	Eiw.-N g %	NaCl mg %	R.-N mg %	δ	Bemerkungen
16. XII.	55,6	82	5,97	1,158	655	32,0	-0,600	Normaltag
19. XII.	53,1	67	5,55	0,883	649	137,2	-0,655	17. XII. 20 mg Urannitrat subcutan. Serum leicht chylös Serum stark chylös dgl.
20. XII.	58,7	—	—	—	614	210,0	-0,720	
21. XII.	62,0	50	3,05	0,976	591	270,2	-0,780	
22. XII.	63,1	—	—	0,816	602	346,5	-0,865	
23. XII.	62,5	45	3,12	1,064	527	434,0	-0,915	

Tabelle XI.
Kaninchen Nr. 7. Nierenverkleinerung. Blutwerte.

Datum	Kostperiode	Refr.	Hb. %	Erythr. Mill.	Eiw.-N g %	NaCl mg %	R.-N mg %	δ	Bemerkungen
14. XI.	Heu—Kartoffel	58,5	75	5,49	1,493	614	61,2	-0,595	Na-bic. ,, NaHPO ₄
30. XI.	Hafer	59,1	—	—	—	649	74,8	-0,635	
2. XII.	„	58,1	61	4,64	1,186	720	73,8	-0,610	
5. XII.	Inanition	59,3	—	—	1,232	755	98,0	-0,645	
19. XII.	Heu—Kartoffel	59,6	—	—	1,223	649	93,3	-0,645	
20. XII.	„	60,7	—	—	—	626	—	-0,635	
22. XII.	„	55,6	70	—	1,004	614	58,8	-0,595	
27. XII.	Hafer	59,3	—	—	1,246	667	—	—	
28. XII.	„	56,4	70	4,25	1,162	661	70,0	-0,610	
11. I.	Heu—Kartoffel	51,1	53	3,80	1,056	644	22,4	-0,590	
12. I.	„	52,3	—	—	1,004	690	46,2	-0,645	

Der R.-N und mit ihm der Harnstoff-N ist dauernd erhöht. Bei der Inanition steigt der R.-N sogar bis auf nahezu 100 mg an. Hier tritt auch unter der Einwirkung von NaHCO₃-Injektion ein deutliches Absinken in Erscheinung. Schwer ist jedoch die Störung sicherlich nicht. Nach einer vom 29. XII. bis 10. I. dauernden Periode von Heu-Kartoffelernährung gelingt es den Nieren offenbar, den R.-N wieder auf normale Werte zu bringen. Intravenöse Injektion von saurem Phosphat steigert ihn aber sofort wieder auf das Doppelte.

Die R.-N-Befunde nach beiderseitiger Ureterenunterbindung bei einem auf Heu-Kartoffel auch in der Vorperiode gehaltenen Tiere (Kaninchen Nr. 14) gibt Tab. XII an. Nach vorhergehender Haferperiode stieg bei einem anderen Tiere (Kaninchen Nr. 16) der R.-N 33 Stunden nach der Operation auf 140 mg, zeigte also keine wesentlichen Unterschiede in der Höhe gegenüber dem ersteren Tiere.

Nach beiderseitiger Nierenexstirpation betrug der R.-N bei Kaninchen Nr. 19 unter Heu-Kartoffelernährung 40 Stunden nach der Operation 181 mg%.

Tabelle XII.

Kaninchen Nr. 14. 27. XII. Ureterenunterbindung. Blutwerte.

Datum	Refr.	Hb. %	Erythr. Mill.	Eiw.-N g %	NaCl mg %	R.-N mg %	δ	Bemerkungen
27. XII.	53,3	63	3,91	1,096	603	23,8	—0,590	Normaltag
28. XII.	49,0	61	3,94	0,961	614	102,8	—0,630	19 ^h p. op.
29. XII.	40,6	—	—	0,592	603	163,8	—0,670	40 ^h p. op.
Ascites:	35,0			0,606	597	177,8	—0,685	

Bei Kaninchen Nr. 10 war ebenfalls der Versuch einer Nierenverkleinerung auf operativem Wege unternommen worden. Nach Haferperiode wurde die gesunde andere Niere exstirpiert. Wider Erwarten blieb das Tier von da ab anurisch und ging am vierten Tage zugrunde. Die Sektion ergab eine so starke Vernarbung des zurückgebliebenen Restes der resezierten Niere, daß das noch vorhandene Nierenparenchym nur noch schätzungsweise $\frac{1}{20}$ des Parenchyms einer Niere betrug. Es kann daher dieser Versuch wohl ohne weiteres einer beiderseitigen Nierenexstirpation gleichgesetzt werden, zumal Anurie bestand. Bei diesem Tier stieg der R.-N auf 249,5 mg, der Harnstoff-N auf 247,3 mg% von 37,6 bzw. 35 mg% vor der Operation.

Der Harnstoff-N stieg in allen Fällen proportional dem R.-N. Die in der Differenz zwischen diesen beiden enthaltene Summe der übrigen stickstoffhaltigen Substanzen des R.-N überstieg bei den starken R.-N-Erhöhungen 10—15 mg% nicht. In manchen Fällen war sie sogar beträchtlich geringer.

Wie verhält sich nun die Ammoniakausscheidung bei den experimentellen Nierenveränderungen? Tab. Va zeigt die Verhältnisse bei Kaninchen 13 nach starker Uranvergiftung. Die Ammoniakzahl steigt in den zwei Tagen nach der Vergiftung nur unbedeutend an. Sie erreicht noch nicht einmal die Werte des Normaltieres bei Inanition. Auch die absolute NH_3 -Ausscheidung nimmt im Gegenteil stark ab. Es findet sich also ein ähnlicher Befund, wie der von *Begun* und *Münzer*¹⁾ bei menschlichen Nierenerkrankungen erhobene. Bemerkenswert ist, daß die Verminderung der NH_3 -Ausscheidung gleichzeitig mit der Abnahme der Na-Cl-Ausscheidung auftritt.

Ein gegensätzliches Verhalten wies Kaninchen Nr. 15 nach starker Diphtherietoxin-Injektion auf (Tab. VIII). Die Ammoniakzahl wies schon am letzten Tage der vorhergehenden leichten Vergiftung einen für Heu-Kartoffelernährung leicht erhöhten Wert auf. Nach der zweiten starken Injektion fällt sie zunächst wieder ab, steigt aber dann unter Schwankungen doch auf sicher pathologische Werte an. Dabei ist die N-Ausscheidung nicht so beträchtlich gestört, wie bei dem eben be-

¹⁾ *Begun* und *Münzer*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **20**, 1. 1919.

sprochenen Tiere. Auch in den absoluten Werten findet sich ein deutlicher Anstieg. Die Nahrungsaufnahme war in dieser Zeit allerdings so gering, daß nahezu Inanition bestand. Bis zu einem gewissen Grade sind die Werte dadurch erklärt. Sie überragen jedoch die beim Normaltier während der Inanition beobachteten Ammoniakzahlen noch immer beträchtlich. Es läßt sich demnach bei diesem Tiere nicht leugnen, daß die Ammoniakzahl für eine vermehrte Säureausscheidung und gegen die Annahme einer Herabsetzung der Ammoniakproduktion spricht. Eine gleichzeitige Bestimmung der Wasserstoffzahl mußte hier aus den früher erörterten Gründen unterbleiben.

Im übrigen ergaben sich bei den Versuchen mit leichten Vergiftungen teils mit dem Normalen übereinstimmende Werte, teils aber auch starke Vermehrung. Kaninchen Nr. 1 zeigte im Anfang bei dem starken Absinken von p_H eine deutliche Steigerung der Ammoniakausscheidung. Mit dem Ansteigen von p_H unter Hafer geht auch die Ammoniakausscheidung rasch zurück. Gleichzeitig mit der Abnahme der Ödemneigung setzt dann aber eine erheblich vermehrte NH_3 -Ausscheidung ein. In der zweiten Periode nach stärkerer Vergiftung konnte eine derartige Vermehrung nicht mehr deutlich nachgewiesen werden.

Bei dem sublimatvergifteten Tiere (Kaninchen Nr. 11) stieg die Ammoniakzahl an dem einen Tage der Urinausscheidung nach der Vergiftung auf 8,42. Absolut betrachtet fiel die Ammoniakausscheidung dagegen erheblich. Die erhöhte Ammoniakzahl resultiert hier nur aus der verhältnismäßig viel stärkeren Behinderung der Gesamt-N-Ausscheidung. Bei einem weiteren mit Urannitrat stark vergifteten Tiere (Kaninchen Nr. 8) fanden sich ähnliche Verhältnisse.

Bei dem Kaninchen (Nr. 7) mit Nierenverkleinerung wurden während der letzten Haferperiode trotz mäßigen Fallens von p_H deutlich unternormale Ammoniakzahlen (0,91) für diese saure Kost beobachtet. Unter der Wirkung der Injektion des primären Natriumphosphates stieg sie allerdings sofort wieder auf 4,69.

Ein deutliches starkes Absinken der Ammoniakzahl entsprechend den Befunden von *Begun* und *Münzer* ließ sich also im Tierexperiment mit Ausnahme der vorübergehenden kurzen Periode bei Kaninchen Nr. 7 nicht nachweisen. Gerade dieses Tier erwies aber ja mit Deutlichkeit bei der Säureinjektion, daß ihm die Fähigkeit der Säureneutralisation durch NH_3 nicht verloren ging.

In vielen Fällen war zweifellos die NH_3 -Ausscheidung im Zusammenhang mit der N- und Salzausscheidung gestört. Eine Durchsicht der Fälle von Nierenkranken, die *Begun* und *Münzer* anführen, ergibt ebenfalls, sei es extrarenal durch die vorhandenen Ödeme oder direkt renal bedingt, ein häufiges Zusammentreffen von schlechter Salz- und

Ammoniakausscheidung. Es erscheint daher sehr wahrscheinlich, daß die Ausscheidungsmöglichkeit der Nieren für Ammoniak bei seinem Salzcharakter weitgehend mit der Fähigkeit zur Salzausscheidung überhaupt in Beziehung steht. Der Schluß auf mangelnde Ammoniakbildung des Körpers unter dem Einfluß von Nierenerkrankungen ist demnach nicht ohne weiteres angängig. Daß es auch beim nierenkranken Menschen zu stark vermehrter Ammoniakausscheidung kommen kann, wenn offenbar die Ausscheidungsfähigkeit dafür intakt ist, ergeben Befunde von *Peabody*¹⁾.

3. Wasser- und Salzwechsel.

In noch viel stärkerem Maße, als beim N-Wechsel war naturgemäß bei Beurteilung der Ausscheidungsfähigkeit der Nieren für Salze und Wasser auf eventuelle Ödemneigung zu achten. Das beste Beispiel war auch hier Kaninchen Nr. 1 nach leichter Uranvergiftung (Tab. IV). Mit der Abnahme der Wasserausscheidung geht auch die des Na-Cl rapid zurück. In der Periode der beginnenden Ödemausscheidung geht zwar die Na-Cl-Ausscheidung wieder befriedigend in die Höhe, aber sowohl das spezifische Gewicht, wie Δ des Urins halten sich unabhängig von der Höhe der Wasserausscheidung auf abnorm niederen Werten. Erst die zweite Periode alkalischer Kost steigert diese wieder. Von da ab halten sie sich auf gewohnter Höhe. Die absolute Kochsalzausscheidung sinkt demgegenüber auch in der zweiten leichteren Periode von Ödembildung. Die prozentualen Zahlen sind dabei trotzdem relativ ziemlich hoch. Die Niere selbst ist also in ihrer Konzentrationsfähigkeit für Na-Cl anscheinend wenig geschädigt. Die Ausscheidungsverhältnisse müssen von dem veränderten Angebot abhängig sein, das der Niere in dem zuströmenden Blute zukommt. Darüber gibt Tab. VII Auskunft. Es tritt zunächst ein ganz abnormer Absturz des Serumkochsalzes um nahezu 100 mg ein. Innerhalb von drei Tagen springt die Kochsalzkurve von da auf leicht erhöhte Werte, um dann wieder ähnlich, wenn auch nicht so stark, abzusinken. Dieses Verhalten geht auffallend parallel mit dem Verlauf der Gewichtskurve. Nicht so eindeutig ist die Übereinstimmung mit den Änderungen des Wassergehaltes des Serums. Die später zu besprechenden Zahlen der Refraktion bedürfen wegen der gleichzeitigen Erhöhung des R.-N und δ gewisser Einschränkungen in der Beurteilung gerade des Wasserwechsels. Auch für Hb. und die Erythrocytenzahlen gilt Ähnliches aus den früher erörterten Gründen. Es läßt sich demnach eine sichere Aussage nur über die Richtung, nicht über die Größe des Wasserein- oder -abstromes machen. Danach tritt zunächst unter Schwankungen eine Verdünnung

¹⁾ *Peabody*, Arch. of intern. med. **14**, 236. 1914.

des Blutes ein, die jedoch schon zu einer Zeit, in der der Kochsalzspiegel noch nicht seinen tiefsten Stand erreichte, einer zunehmenden Eindickung Platz macht. Unter dem Einfluß der zweiten alkalischen Periode strömt wieder vorübergehend Wasser ins Blut ein.

Die Blutuntersuchung klärt demnach die ungenügende Kochsalzausscheidung durch die Niere als eindeutig extrarenal bedingt auf. Es findet ein äußerst starker Abfluß von Na-Cl in die Gewebe statt. Jedoch besteht keine unbedingte Parallelität zwischen Blutkochsalzspiegel und Na-Cl-Ausscheidung durch die Niere.

Noch besseren Einblick, als die Untersuchung nur dieses einzigen, wenn auch wichtigsten Salzes, gibt die Gefrierpunktbestimmung als Ausdruck des osmotischen Druckes. Zunächst bleibt δ trotz aller Verschiebungen im Wasser- und Na-Cl-Gehalt nahezu vollkommen konstant (Tab. VII). Dann aber treten während der Haferperiode rasch pathologische Zahlen auf. Sie wurden an drei Tagen beobachtet. Gegen Ende des Versuches nimmt δ wieder ab und sinkt sogar bei Hafer unter den Anfangswert.

Wodurch ist nun diese auffallende Steigerung bedingt? Sie zeigt sich erstmals bei dem niedersten Stand des Kochsalzspiegels. Eine Berechnung der auf den Gesamt-Molengehalt des δ entfallenden untersuchten Substanzen ergibt: der Rest an unbekannten Molen bleibt bis zum 22. VII. völlig normal (0,074—0,075), steigt an diesem Tage wenig auf 0,088, dann aber am 25. VII. stark auf 0,136 Mol, also auf über ein Drittel des gesamten durch δ bezeichneten Molengehaltes. Dann tritt ein leichtes Absinken auf 0,104 am 25. VII. und 0,113 Mol am 27. VII. ein. Erst am 29. VII. ist wieder die normale Zahl vorhanden. Ein Vergleich zwischen Blut- δ und Δ des Urins zeigt, wie δ im Blute zu der Zeit ansteigt, in der Δ im Urin ausnehmend nieder ist. Und umgekehrt tritt prompt ein Abfall im Blute ein mit dem Wiedereintritt erhöhter Zahlen im Urin. N- und Na-Cl-Wechsel erklären diese Gefrierpunktserniedrigungen keineswegs. Es scheint gerechtfertigt, darin Retentions- und Ausscheidungsverschiebungen der unbekannten Substanzen zu vermuten, die die angeführte Blut- δ -Berechnung wahrscheinlich macht.

Bei dem mit Diphtherietoxin behandelten Tier (Kaninchen Nr. 3) waren bei dem Zurücktreten extrarenaler Momente keine stärkeren Wasser- oder Na-Cl-Verschiebungen im Blute nachzuweisen. Die Kochsalzausscheidung ist bei ihm (Tab. XIII) lange Zeit sowohl absolut wie prozentual tadellos. Erst gegen Ende des Versuches scheint die Ausscheidung teilweise ungenügend. Die Gesamt-Salzausscheidung ist dagegen nach dem Δ des Urins keineswegs als schlecht zu bezeichnen. Auch bei diesem Tiere stieg δ im Blute und mit ihm der errechnete Molenrest nach der ersten Haferperiode mäßig an. Na-Cl war nur wenig im Blute vermehrt. Der Gehalt an NaHCO_3 hielt sich,

Tabelle XIII. Kaninchen Nr. 3. Am 25. X. 0,05 ccm Diphtherietoxin subcutan.

Datum	Einfuhr	Gewicht g	Urin							pH
			Menge ccm	spez. Gew.	Ei- weiß	Sediment	Δ	Gesamt-N	NaCl	
25. X.	100 g Heu 300 g Kart.	2795	45	1035	++	Cyl. + Leuk. + Erythr. +	-2,090	% 0,378 abs. 0,170 g	1,451 0,653 g	8,30
26. X.	100 g Heu 300 g Kart.	2880	125	1030	++	Cyl. + Leuk. + Erythr. +	-1,440	% 0,322 abs. 0,403 g	0,854 1,068 g	8,55
27. X.	70 g Heu 280 g Kart.	2970	120	1033	+	Cyl. ver. Leuk. ver. Erythr. 0	-1,835	% 0,280 g abs. 0,336	1,369 1,633 g	8,47
28. X.	80 g Heu 300 g Kart.	2970	115	1035	+	Cyl. + Leuk. + Erythr. +	-1,955	% 0,154 abs. 0,177 g	1,427 1,641 g	8,38
29. X.	90 g Hafer 40 g Wasser	2970	60	1026	0	Cyl. + sonst 0	-1,100	% 0,392 abs. 0,235 g	0,411 0,247 g	8,74
30. X.	90 g Hafer 40 g Wasser	2800	0	—	—	—	—	—	—	—
31. X.	90 g Hafer 10 g Wasser	2820	90	1036	0	Cyl. + sonst 0	-1,895	% 1,932 abs. 1,739 g	0,238 0,214 g	6,29
1. XI.	70 g Heu 300 g Kart.	2740	50	1040	0	Cyl. + sonst 0	-2,490	% 1,792 abs. 0,896 g	1,240 0,620 g	6,81
2. XI.	60 g Heu 300 g Kart.	2700	75	1041	++	Cyl. ver. reichl. De- tritrus	-2,200	% 0,560 abs. 0,420 g	0,667 0,500 g	6,64
3. XI.	50 g Heu 300 g Kart.	2930	160	1025	++	Cyl. ver. reichl. De- tritrus	-1,525	% 0,350 abs. 0,560 g	1,247 1,995 g	8,82
4. XI.	50 g Heu 300 g Kart.	2870	70	1042	+	Cyl. ver. sonst 0	-2,585	% 0,490 abs. 0,343 g	2,012 1,408 g	8,86
5. XI.	100 g Heu 300 g Kart.	2870	155	1026	+	Cyl. ver. sonst 0	-1,330	% 0,280 abs. 0,434 g	1,135 1,759 g	8,73
6. XI.	100 g Heu 300 g Kart.	2800	65	1041	++	Cyl. ver. sonst 0	-2,450	% 0,266 abs. 0,173 g	1,989 1,293 g	8,82
7. XI.	90 g Hafer 20 g Wasser	2750	65	1031	+	Cyl. ver. sonst 0	-1,810	% 0,784 abs. 0,510 g	0,955 0,647 g	9,02
8. XI.	90 g Hafer 40 g Wasser	2780	40	1040	++	Cyl. ver. sonst 0	-2,435	% 1,820 abs. 0,728 g	0,655 0,262 g	6,98
9. XI.	90 g Hafer 70 g Wasser	2770	35	1040	++	o. B.	-2,560	% 1,834 abs. 0,642 g	0,280 0,098 g	6,65
10. XI.	20 g Hafer ? Wasser	2750	0	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle XIII (Fortsetzung). Kaninchen Nr. 3. Am 25. X. 0,05 ccm Diphtherietoxin subcutan.

Datum	Einfuhr	Gewicht g	Urin							
			Menge ccm	Spez. Gew.	Ei- weiß	Sediment	Δ	Gesamt-N	NaCl	pH
11. XI.	25 g Hafer 30 g Wasser	2760	160	1017	+	Cyl. ++ Er. ver.	-1,020	% 1,008 abs. 1,613 g	0,140 0,224 g	6,49
16. XI.	90 g Hafer 50 g Wasser 50 g Na-bic.- Lsg. intraven.	2750	60	1025	0	Cyl. +++ Er. 0	-1,580	% 0,826 abs. 0,496 g	0,280 0,168 g	8,29
17. XI.	90 g Hafer 30 g Wasser 50 g Na-bic.	2740	0	—	—	—	—	—	—	—
18. XI.	90 g Hafer 40 g Wasser 60 g Na-bic.	2760	110	1025	Sp.	Cyl. + sonst 0	-1,420	% 1,218 abs. 1,340 g	0,176 0,194 g	8,29
19. XI.	90 g Hafer 35 g Wasser	2730	40	1024	Sp.	Cyl. ++ Er. ver.	-1,225	% 1,036 abs. 0,414 g	0,221 0,084 g	6,65

auch in den Schwankungen bei den verschiedenen Ernährungsformen, innerhalb der normalen Grenzen.

Kaninchen Nr. 15 wies nach der Coli-Diphtherietoxininjektion keinerlei Störung des Salz- und Wasserwechsels auf.

Bei den stärkeren Vergiftungen ging die Kochsalzausscheidung entsprechend der bald einsetzenden Anurie rasch zurück (Tab. V). Hier interessieren vor allem die Blutveränderungen nach der Anurie (Tab. X). Nach den Zahlen für Hb., Erythrocyten und Eiweiß-N macht sich nach der Injektion ein zunehmender Wassereinstrom in das Blut bemerkbar. Ob der letzte wieder erhöhte Wert des Eiweiß-N für einen Eiweißeinstrom in das Blut spricht [*Nonnenbruch*¹⁾] muß angesichts der unsicheren Verwertbarkeit der Hb.- und Erythrocytenzahlen dahingestellt bleiben. Die Refraktionswerte müssen in dieser Frage wegen der starken R.-N- und δ -Erhöhung und der chylösen Beschaffenheit des Serums außer acht gelassen werden. Mit dem Wasser geht keineswegs Kochsalz in das Blut über. Vielmehr sinkt der Kochsalzgehalt fast reziprok dem Anstieg des R.-N. Dieser Befund erinnert, ebenso wie der bei dem leicht uranvergifteten Tier erwähnte, an die Beobachtungen W. H. Veils²⁾ bei der menschlichen Sublimatvergiftung und Urämie mit gleichfalls starker Na-Cl-Abwanderung in die Gewebe. Dieser Bewegung des Blutkochsalzes gerade entgegengesetzt verläuft δ . Es steigt konstant bis auf den enormen Wert von 0,915° kurz vor dem Tode an. Die Berechnung des Molengehaltes ist in diesem Falle graphisch

¹⁾ *Nonnenbruch*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **91**, 218. 1921.

²⁾ W. H. Veil, Biochem. Zeitschr. **91**, 267. 1918.

in Abb. 2 wiedergegeben. Aus ihr geht deutlich die Beteiligung der untersuchten Substanzen und der sehr starke Anstieg des unbekannten Molenrestes hervor. Er betrug am 23. XII. 0,159 Mol, also über das Doppelte des Normalen und zirka $\frac{1}{3}$ des ganzen auf δ entfallenden Betrages.

Gleichen Verlauf, wenn auch nicht zu so extremen Werten, ergab die Beobachtung unter gleichstarker Vergiftung mit Uran bei einem Tiere

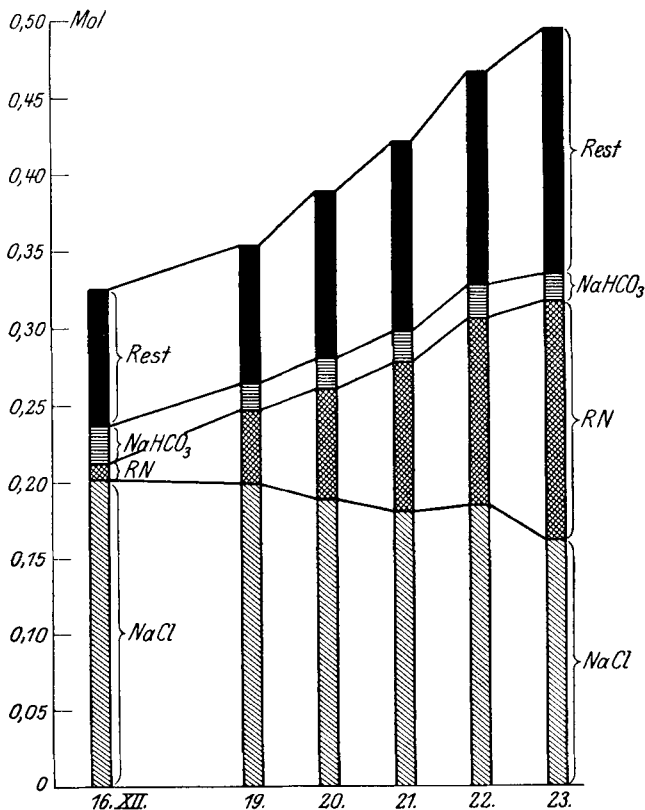


Abb. 2. Molenberechnung. Kaninchen Nr. 13. Starke Urannitratvergiftung bei Hafer (17. XII). Na-Cl, RN und NaHCO₃ bestimmt, unbekannter Rest schwarz.

(Kaninchen Nr. 8) unter Heu-Kartoffelnernährung. Am vierten Tage nach der Vergiftung betrugen δ — 0,70° Na-Cl 527 mg%, NaHCO₃ nur 0,116 g %. Der Molenrest belief sich bei einem R.-N von 175 mg% auf 0,139 Mol.

Bei Kaninchen Nr. 1 stellte sich nach der zweiten stärkeren Vergiftung während der noch neun Tage dauernden Urinausscheidung Δ des Urins auf einen bestimmten mittleren konstanten Wert ein. Er betrug etwa — 0,90°—1,00°, näherte sich also dem δ des Blutes. Die

größten Schwankungen betrug von diesem Mittelwert aus je $0,4^{\circ}$ nach oben oder unten, meist waren sie wesentlich geringer. Es bestand also eine starke Einengung der Akkommodationsbreite. Damit war eine gleiche Veränderung der Na-Cl-Ausscheidung verbunden. Daß auch die N-Ausscheidung in demselben Sinne verändert war, wurde schon erwähnt. Dabei verhielten sich die Blutveränderungen folgendermaßen: Der Wassergehalt zeigte keine stärkeren Schwankungen. Kochsalz sank nicht ab, sondern nahm stetig zu bis auf zirka 700 mg. Ebenso stieg δ allmählich bis auf $-0,825^{\circ}$. Eine dreitägige Periode von Natriumbicarbonatzufuhr steigerte δ eher rascher, wie auch die Retention von NaHCO_3 im Blute wahrscheinlich machte, während der Kochsalzgehalt vorübergehend leicht absank. Auch dabei war der Molenrest dauernd erhöht bis auf 0,121 Mol.

Tab. IX zeigt die Blutwerte bei dem stark sublimatvergifteten Tiere (Kaninchen Nr. 11). Hier tritt zunächst ein enormer Anstieg des Blut-NaCl ein. Die gleichzeitig mit dem Sublimat injizierte Menge NaCl kann diesen nicht annähernd erklären. Von da ab zeigte sich deutlich abfallende Tendenz. Auch NaHCO_3 nahm rasch ab. Der Tod trat hier ein, bevor sich die Änderungen des Salzwechsels so stark ausgebildet hatten, wie bei den Urantieren. Die Richtung ist zweifellos dieselbe. Auch der Molenrest stieg hier, jedoch nur auf 0,100 Mol.

Die mit starken Dosen Diphtherietoxin behandelten Tiere wiesen durchweg geringere Veränderungen des Salzwechsels auf. Bei dem Kaninchen Nr. 15, dessen Ammoniakausscheidung in Tab. VIII niedergelegt ist, fand sich bei Heu—Kartoffel drei Tage vor dem Tode im Blut $\delta -0,765^{\circ}$, NaCl 667 mg%, NaHCO_3 0,149 g%. Der Molenrest belief sich auf 0,114 Mol, war also ebenfalls deutlich erhöht. Bei einem anderen Tiere (Kaninchen Nr. 3) trat nach 2 cem Diphtheriegift unter Hafer noch eintägige Urinentleerung mit hohem Urin- δ und guter NaCl-Ausscheidung auf. Dann trat Anurie ein. Hier wurde der Anstieg des Blut- δ auf $-0,745^{\circ}$ hauptsächlich durch NaCl und R.-N gedeckt. Der Molenrest stieg nicht erheblich an.

Deutliche Veränderungen des Salzwechsels waren unter den Tieren mit Einengung des sezernierenden Parenchyms nur bei dem stark nierenverkleinerten Kaninchen Nr. 7 nachzuweisen. Die Wasserausscheidung ist bei ihm offenbar völlig intakt (Tab. VI). Das zeigt sowohl die Gewichtskonstanz während des ganzen Versuchs, wie die jeweils den Einfuhrverhältnissen sich prompt anpassende Urinmenge an. Die Ausscheidung von Kochsalz ist dabei nicht sehr erheblich geschädigt, aber zweifellos ist die Konzentrationsbreite eine geringere als die der N-Ausscheidung. In diesem Sinne sprechen auch die meist stark erhöhten Kochsalzwerte im Blute (Tab. XI). Die Retention ist am stärksten während der Inanition, ohne daß dabei eine erheb-

liche Verwässerung des Blutes zu beobachten ist. Während der Periode der Natriumbicarbonatinjektionen steigt die NaCl-Ausscheidung im Urin nicht erheblich an. Das Blutkochsalz nimmt bei gleichzeitiger Verdünnung stark ab. Offenbar wird ein Teil des NaCl auch ins Gewebe abgeführt. Gegen Ende des Versuches steigt dann NaCl wieder mäßig an.

Die Schwankungen der Gefrierpunktserniedrigung im Urin erscheinen in der zweiten Hälfte der Tab. VI ebenfalls leicht eingeschränkt. Die Werte liegen meist etwas tiefer, als die bei den Normalversuchen beobachteten. Allerdings ist die Störung hier keine so hochgradige wie bei dem obenerwähnten Tiere nach mittelstarker Uranvergiftung. Auch der Anstieg des δ im Blute ist nur ein mäßiger. Bei Heu—Kartoffel hält sich δ meist innerhalb der normalen Grenzen. Hafer und Inanition steigern ihn nur sehr wenig über die betreffenden Werte bei den Normaltieren. Die Berechnung der auf δ entfallenden Molen ergibt in keinem Falle eine Vermehrung des Molenrestes. δ steigt hier anscheinend nur infolge der Erhöhung der untersuchten Substanzen. Eine einzige Ausnahme bildet die δ -Erhöhung am 12. I. Hier dürfte jedoch den retinierten Phosphationen eine entscheidende Bedeutung zukommen. Da ihre Menge nicht bestimmt wurde, muß dieser Wert aus der Beurteilung ausscheiden. Ein Einfluß der bei den anderen Fällen häufig in vermehrter Weise auftretenden unbekannten Substanzen ist also bei diesem Tiere auszuschließen.

Die beiden auf verschiedener Kost in der Vorperiode gehaltenen Tiere wiesen nach der Ureterenunterbindung gleichsinnige Veränderungen der Blutverhältnisse auf. Wie Tab. XII zeigt, tritt eine sehr starke Verwässerung des Blutes bei wenig verändertem Kochsalzspiegel auf. Der Gehalt an Molen und Ionen steigt gleichmäßig rasch an. An dieser Steigerung ist zunächst außer dem R.-N auch das Bicarbonat beteiligt, das von 0,126 g am 27. XII. auf 0,180 g am 28. XII. ansteigt. Dann aber nimmt auch dieses leicht ab. Es resultiert eine geringe Steigerung des Molenrestes, die jedoch noch innerhalb normaler Grenzen bleibt.

Von den beiden Tieren mit beiderseitiger Nierenexstirpation wies das eine unter Heu — Kartoffel stehende (Kaninchen Nr. 19) 40 Stunden nach der Operation ein Blut- δ von $-0,755$ und einen Kochsalzwert von 705 mg% auf. Der Bicarbonatgehalt war normal hoch (0,152 g%). Neun Stunden später war das Bicarbonat auf 0,136 gesunken. Es fehlt jedoch zu dieser Zeit die Bestimmung der übrigen Blutbestandteile. Der Molenrest war 40 Stunden nach der Operation nur minimal erhöht, etwa in derselben Weise, wie bei den Tieren mit Ureterenunterbindung. Wesentlich andere Veränderungen zeigte das bei Hafer gehaltene Kaninchen Nr. 10, dessen Nierenrest zu klein war und bei dem daher ebenfalls totaler Ausfall der Nierenfunktion anzunehmen ist.

Dieses Tier wies 87 Stunden nach der Operation den enormen Blut- δ -Wert $-0,95^\circ$ auf. Der NaCl-Gehalt war dabei nur 585 mg%, also normal. Der Bicarbonatgehalt wurde leider bei diesem Tiere nicht direkt bestimmt. Es geht jedoch aus der entsprechenden Bindungskurve hervor, daß er keinesfalls über 0,112 g% betragen haben kann. Rechnet man das Bicarbonat mit diesem Maximalwert ein, so bleibt ein Molenrest von 0,220 Mol. Die Größe dieses in seiner Zusammensetzung nicht bestimmbar Restes geht mit aller Deutlichkeit daraus hervor, daß durch ihn allein schon eine Gefrierpunktserniedrigung von $-0,406$ bedingt ist, also nahezu die Hälfte des ganzen δ . Er beträgt etwa das Dreifache des Normalen.

Der Unterschied zwischen diesem letzten Tiere und den anderen mit Nierenexstirpation und Ureterenunterbindung dürfte bezüglich der Stärke der in Erscheinung getretenen Veränderungen hauptsächlich ein zeitlicher sein. Die Richtung auf die Maximalwerte des Kaninchens Nr. 10 ist auch bei allen diesen Tieren in gleicher Weise zu erkennen. Offenbar verfügt der Körper anfänglich noch über Regulationsmechanismen, die ein rasches Ansteigen der unbekannten Substanz im Blute verhindern. Es dauert eine gewisse Zeit, bis es zu so exzessiven Werten wie bei diesem letzten Kaninchen kommt.

Zusammenfassend fanden sich also bei den Tieren mit experimentellen Nierenveränderungen folgende Befunde:

Die Urinreaktion zeigte bei den durch Uran, Sublimat oder Diphtherietoxin veränderten Nieren häufig keine Abhängigkeit mehr von der Art der zugeführten Nahrung. Der Grad der Abweichungen von den Normalbefunden war ein wechselnder. Bei einem Urantiere stellte sich schon nach leichter, besonders stark aber nach schwerer Vergiftung eine Abnahme der Schwankungsbreite der Wasserstoffzahl ein. Die Mittelwerte blieben dabei hoch alkalisch.

Die Größe der Eiweißausscheidung ging nur ab und zu direkt mit Änderungen in p_H des Urins zusammen.

Bei einem Tiere mit operativer Verkleinerung des Nierenparenchyms auf etwa $\frac{1}{3}$ dessen einer Niere, wurde ebenfalls eine solche auffallend geringe Variabilität der Wasserstoffzahl des Urins beobachtet. Die Mittelwerte hielten sich aber hier auf der Höhe der für das Normaltier gültigen Wasserstoffzahlen des Blutes nahe dem Neutralpunkt.

Der N-Wechsel war bei den mit Urannitrat vergifteten Tieren am stärksten in Mitleidenschaft gezogen. Bei den starken Vergiftungen wurden entsprechend den Befunden bei den menschlichen Nephritiden starke Erhöhungen des R.-N im Blute beobachtet.

Die Ammoniakausscheidung ergab im allgemeinen ein zur Wasserstoffzahl reziprokes Verhalten, wie beim Normaltier. Ein Absinken der Ammoniakzahl trotz sinkendem p_H wurde nur bei Tieren beobachtet,

deren gesamtes Salzausscheidungsvermögen stark herabgesetzt war. Es wird daher angenommen, daß dieses Absinken nur durch die Störung der Ausscheidungsfähigkeit der Niere hervorgerufen ist und nicht auf der Unfähigkeit des Gesamtkörpers zur Ammoniakproduktion beruhen muß. Bei Tieren, deren Ausscheidungsfähigkeit nicht so stark gestört war, fanden sich deutlich über die Inanitionswerte des Normaltieres erhöhte Ammoniakzahlen. Dies läßt vermuten, daß bei diesen Nierenveränderungen eine pathologische Säurewirkung eine Rolle spielt.

Der Wasser- und Salzwechsel war bei den uranvergifteten Tieren stark durch extrarenale Momente beeinflusst. Bei einem stärker uranvergifteten Tiere wurde eine Einengung der Konzentrationsbreite beobachtet, die unbeeinflusst von derartigen extrarenalen Momenten bestand. Ein ähnliches, wenn auch nicht so hochgradiges Verhalten kam auch bei dem Tiere mit starker Nierenverkleinerung zur Beobachtung.

Mit zunehmender Schwere der Nierenveränderungen machte sich eine mehr oder weniger rasche Zunahme des Blut- δ bemerkbar. Dieser Anstieg war meist nicht durch einen gleichzeitigen Anstieg von NaCl, R.-N oder Bicarbonat zu erklären. Es trat im Gegenteil bei manchen Fällen von starker Vergiftung bei starkem Anstieg des R.-N eine dauernde Abnahme des Kochsalzgehaltes durch Verdrängung in die Gewebe ein. Eine zahlenmäßige Berechnung der bestimmten Substanzen auf den auf δ entfallenden Betrag von Molen und Ionen ergab meist eine starke Vermehrung der schon im Normalblut enthaltenen unbekannten Substanzen.

Am erheblichsten war diese Vermehrung bei einem niere nexstirpierten Tiere unter Haferkost. Im Prinzip war der Anstieg bei allen Tieren in mehr oder weniger hohem Maße nachweisbar. Nur bei dem Tiere mit starker Nierenverkleinerung war während der ganzen Dauer des Versuches keine stärkere Veränderung des Blut- δ und des Molenrestes nachweisbar.

Obwohl in diesem Zusammenhang die rein morphologische Betrachtungsweise gegenüber der funktionellen in den Hintergrund treten muß, mögen trotzdem anhangsweise einige Sektionsprotokolle und mikroskopische Befunde bei den wichtigsten zur Beobachtung gekommenen Tieren folgen:

Kaninchen Nr. 1. Mittelstarke Uranvergiftung. Sektion: Herztamponade durch Blutung ins Perikard nach der Herzpunktion. Ca. 5 ccm Ascites. Nieren groß, weißgelb, Zeichnung verwaschen. L. Niere 7,73 g, r. Niere 7,46 g, Herz 8,01 g. Mikrosk.: Glomeruli ohne deutliche Veränderungen. Tubuli: Epithel teils stark geschwollen, kernarm, teils starke Desquamation. An einzelnen Stellen vollständiger Epithelverlust. Ableitende Harnkanälchen reichlich mit Zylindern angefüllt.

Kaninchen Nr. 3. Starke Diphtherietoxinvergiftung. Sektion: Keine Perikardblutung. Kein Ascites. Nieren groß. L. Niere 11,13 g, r. Niere 10,61 g, Herz 11,38 g. Mikrosk.: Glomeruli im ganzen vergrößert, teilweise geringe Leukocytenanhäufung. In zahlreichen Glomerulis Blut teils zwischen den Schlingen, teils im Kapselraum. Hier auch häufig Exsudat und Kapselschwellung. Tubuli: Epithel mäßig geschwollen, teilweise auch in Desquamation begriffen. Ableitende Harnkanälchen mit Blut und Zylindern erfüllt.

Kaninchen Nr. 7. Nierenverkleinerung. Sektion: Herztamponade durch Perikardblutung. Nierenrest reaktionslos verheilt. Teilweise starke narbige Umwandlung. Mikrosk.: Die noch vorhandenen Glomeruli und Tubuli völlig intakt.

Kaninchen Nr. 8. Starke Uranvergiftung. Sektion: Herztamponade durch Perikardblutung. In den Pleuraräumen geringe Ergüsse. Starker Ascites (ca. 100 ccm). Nieren groß, blaß, mit kleinen Blutpunkten in der Rinde. L. Niere 7,94 g, r. 8,45 g. Mikrosk.: Im Kapselraum zahlreicher Glomeruli Blut und Exsudat. Tubuli: Epithel zum großen Teil völlig zugrunde gegangen. Wo noch vorhanden, stark geschwollen und kernarm. Ab und zu Vakuolenbildung. Die ableitenden Harnkanälchen enthalten reichlich Blut und Zylinder.

Kaninchen Nr. 11. Starke Sublimatvergiftung. Sektion: Keine Perikardblutung. Gewebe der Bauchhöhle ödematös durchtränkt. In der Blase kein Urin. Nieren groß, etwas blaß, Rinde verbreitert. Mikrosk.: In einem Teil der Glomeruli Blutleere, geblähte Schlingen. Andere wieder stark blutgefüllt. Teilweise auch Fett vermehrt nachweisbar. Tubuli: schwerst verändert. Größtenteils scholliger Zerfall des Epithels. Starke Fettanhäufung. Ableitende Harnkanälchen stark mit Blut und Zylindern gefüllt.

Kaninchen Nr. 13. Starke Uranvergiftung. Sektion: Perikardblutung. Herz klein, schlaff, 7,50 g. Geringer Ascites. Nieren blaß, Rinde verbreitert, einzelne Blutpunkte. L. Niere 8,14 g, r. Niere 7,60 g. Mikrosk.: Die Glomeruli füllen fast durchweg die ganze Kapsel aus. Teilweise Blähung der Schlingen und Leukocytenansammlung. Durchblutung wechselnd. Nur selten Blut im Kapselraum. Vielfach Fett in den Glomerulis vermehrt. Tubuli: zum Teil vollständiger Epithelverlust. An manchen Partien wieder nur starke Schwellung mit Kernverarmung. Sehr starke Verfettung. Ableitende Harnkanälchen teilweise stark mit Blut gefüllt. An einzelnen Stellen interstitielle Blutungen.

Kaninchen Nr. 14. Ureterenunterbindung direkt oberhalb der Blase durch Bauchschnitt. Sektion: Ureteren tadellos gestaut. Im Verlauf der Ureteren Hämorrhagien. Beide Nierenbecken geschwollen. Nieren groß, kleine Blutungen. In der r. Niere ein Infarkt. Gewebe der Bauchhöhle ödematös durchtränkt, Ascites ca. 20 ccm. Mikrosk.: Außer starker Erweiterung der Harnkanälchen und teilweise leichter Schwellung des Tubulusepithels o. B.

Kaninchen Nr. 15. Starke Diphtherietoxinvergiftung. Sektion: Sämtliche Organe sehr wasserarm, keine Perikardblutung. Nieren klein, blaßbräunlich. Nierenrinde stark verschmälert. Mikrosk.: Fast alle Glomeruli mehr oder weniger verändert. Häufig Glomerulus vollständig zugrunde gegangen. Kapselschwellung. Kapselraum vielfach mit geronnenen Massen und mäßig reichlichem Blut angefüllt. Tubuli: Epithel stark geschwollen, Kernarmut, Fett vermehrt, wie auch in den Glomerulis. Kein vollständiger Epitheldefekt. Ableitende Harnkanälchen größtenteils mit Blut und Zylindern angefüllt.