

DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

BEGRÜNDET VON DR. PAUL BÖRNER

HERAUSGEBER: PROF. DR. SCHWALBE
BERLIN W. AM KARLSBAD 5

VERLAG: GEORG THIEME
LEIPZIG, RABENSTEINPLATZ 2

NO 38

BERLIN, DEN 22. SEPTEMBER 1910

36. JAHRGANG.

Die Nierenwassersucht.¹⁾

Von Prof. Dr. Paul Friedrich Richter in Berlin.

M. H.! Wenn ich Ihnen im folgenden auf Wunsch einen Ueberblick über den augenblicklichen Stand der Frage von der Pathogenese der Nierenwassersucht gebe, so möchte ich von vornherein betonen, daß ich im Rahmen dieses Referates nicht beabsichtige, auf alle Einzelheiten einzugehen, die in den letzten Jahren durch die gerade hier besonders tätige Detailforschung festgestellt worden sind. Vielmehr betrachte ich es nur als meine Aufgabe, Ihnen gewissermaßen in großen Umrissen ein Bild davon zu entwerfen, was auf einem Gebiete, das seit Bright so viele Forscher beschäftigt hat, von alten Anschauungen übrig geblieben, was durch die Fortschritte, namentlich der physikalischen Chemie, als dauernder Besitz hinzugefügt worden ist, indem ich hoffe, daß einzelne Züge dieses Bildes durch die Diskussion zu schärferer Hervorhebung gelangen.

Eine Uebersicht über die verschiedenen Theorien der Nierenwassersucht zeigt, daß die Gründe für ihr Entstehen einmal in den Nieren und das andere Mal in den Geweben gesucht worden sind: Ganz allgemein ausgedrückt sind es neben renalen extrarenale Momente, die für die Pathogenese verantwortlich gemacht werden.

Beginnen wir mit den renalen. Am naheliegendsten war es, in der Wasserretention infolge gestörter Nierenfunktion den wesentlichen Faktor für die Entstehung der nephritischen Oedeme zu sehen. Nach Bartels und Grainger-Steward kommt es im Verfolg der Niereninsuffizienz zu verminderter Wasserausscheidung, als deren Konsequenz zu einer Wasseranhäufung im Blute, zu einer hydrämischen Plethora, die die Wassersucht hervorrufen soll.

Unsere modernen physikalisch-chemischen Anschauungen haben nun neuerdings auf einen anderen Modus der Entstehung der Wasserretention die Aufmerksamkeit gelenkt. Danach sind es osmotische Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben, die erst sekundär durch die Zurückhaltung von gelösten Molekülen zur Retention von Wasser führen.

Von A. v. Korányi ist zuerst der Satz ausgesprochen worden, daß die Wasserretention als eine Art Konzentrationsregulierung bei der Retention gelöster Moleküle angesehen werden muß. Welcher Art diese gelösten Moleküle sind, darüber ist man sich allerdings von Anfang an nicht klar gewesen, und es ist interessant, stufenweise den Weg zu verfolgen, auf welchem man zu richtiger Erkenntnis vorgedrungen ist.

A. v. Korányi hatte ursprünglich unter den gelösten Molekülen nur die Abbauprodukte von Eiweiß im Auge. Achard hat dem Kochsalz, daneben aber auch eiweißhaltigen Produkten, wie dem Harnstoff, eine wichtige Rolle bei der Entstehung nephritischer Oedeme vindiziert. Aber in

den Vordergrund, namentlich der therapeutischen Betrachtungen, ist die ausschlaggebende Rolle des Kochsalzes unter den gelösten retinierten Produkten erst — und zwar ungefähr gleichzeitig — durch Widal und H. Strauss gestellt worden.

Der klassische Versuch, der zur Begründung dieser Behauptung dient, stammt von Widal und Javal. Er ist so oft zitiert, daß ich ihn nur kurz mitteilen will:

Danach verlor ein nephritischer Patient seine Oedeme bei reiner Milchkost; sie erschienen sofort wieder, als der sonst gleichen täglichen Nahrung 10 g Kochsalz pro die zugelegt wurden. Wurde die Nahrung bei vollkommen gleicher Flüssigkeitszufuhr variiert, so konnte, nur von der Menge zugelegten Kochsalzes abhängig, Verschwinden und Wiedererscheinen der Oedeme mit absoluter Genauigkeit hervorgerufen werden: bei salzarmer Kost verschwanden die Oedeme, bei Zulage von 10 g Kochsalz pro Tag kehrten sie wieder.

Damit war also der sichere Beweis geliefert, daß — ceteris paribus — die Kochsalzentziehung resp. Zulage den Grad der Oedeme bestimmt. Gleichzeitig zeigte sich, daß mit dem Schwinden der Oedeme Kochsalz in vermehrter Menge den Körper verließ, mit ihrem Ansteigen im Organismus zurückgehalten wurde.

Wenn nun auf Grund dieser Tatsachen — und sie sind seitdem durch die praktische Erfahrung vielfach bestätigt — dem Kochsalz von manchen eine ausschlaggebende Rolle bei Entstehung der nephritischen Oedeme zuerteilt worden ist, so haben wir uns zu fragen: Welche Beweise haben wir dafür?

Festgestellt ist: Es gibt bei kranken Nieren eine Kochsalzretention; daß die Ursache dafür in den Nieren selbst liegt, dafür ist noch immer der schlagendste Beweis die Tatsache, daß bei einseitigen Nierenerkrankungen der Urin auf der erkrankten Seite kochsalzärmer sein kann als auf der gesunden. Daß dabei nicht nur prozentualiter, sondern auch absolut die ausgeschiedenen Kochsalzmengen zu Ungunsten der erkrankten Seite differieren, ist mit einwandfreier Methodik so vielfach festgestellt, daß dieser Punkt einer Diskussion nicht mehr bedarf. Für die Deutung komplizierter liegen die Verhältnisse bei doppelseitigen Nierenerkrankungen, speziell bei akuten und chronisch-parenchymatösen Nephritiden.

Hier ist folgendes beobachtet:

1. Es wird abnorm wenig Kochsalz ausgeschieden, viel weniger, als der Einfuhr entspricht.

2. Ein Mehr von Kochsalz, das der kranken Niere aufgebürdet wird, steigert des öfteren nicht die Kochsalzausscheidung, sondern umgekehrt nur die Retention.

3. Ein Entziehen des Kochsalzes, eine kochsalzarme Diät, führt umgekehrt sehr häufig zu einer Verstärkung der Kochsalzausscheidung.

Freilich verläuft die Kochsalzausscheidung bei den angegebenen Formen von Nephritis nicht immer innerhalb dieses Schemas; es kommen auch Fälle vor, wo das Kochsalzausscheidungsvermögen der erkrankten Nieren völlig erhalten ist, und andere, wo bei Insuffizienz desselben nicht die Chlorarmut der Nahrung, sondern umgekehrt ihr Chlorreichtum dem

¹⁾ Nach einem Referat, erstattet im Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde in Berlin am 20. Juni 1910. (Diskussion in No. 31, S. 1466.)

zurückgehaltenen Kochsalz wieder den Weg nach außen eröffnet. Innerhalb dieser verschiedenen Möglichkeiten kann man nach den Beobachtungen bei der menschlichen Nephritis nur zweierlei als sicher betrachten: Die Fälle, in denen die Insuffizienz der kranken Niere gegen Kochsalzbelastung besonders deutlich wird, gehen mit Oedemen einher oder neigen zu solchen, und zweitens: Die verschiedenen Varietäten in der Kochsalzausscheidung hängen nicht nur von dem Grade der Niereninsuffizienz, sondern, wie auch sonst, ohne Nierenerkrankung, von dem Kochsalzbestande des Organismus ab. Wir werden auf diesen Punkt, der für die Deutung der Resultate von größter Wichtigkeit ist, noch später zurückkommen haben.

Um nun zu entscheiden, inwieweit diese Störungen der Kochsalzausscheidung, soweit sie durch den Zustand der Niere bedingt sind, mit einer bestimmt lokalisierbaren anatomischen Läsion der Niere zusammenhängen und eventuell mit welcher, dafür ist mit Erfolg das Experiment herangezogen worden. Das klinische Bild der menschlichen Nephritis variiert erheblich, weil es die verschiedensten Typen sowohl in anatomischer, als in funktioneller Störung der Nieren zeigt, weil das eine Mal bald mehr die Glomeruli, bald mehr die Epithelien, bald beide Apparate befallen sind. Gerade dies Wechselvolle in den Ausscheidungsverhältnissen, das nach v. Noorden geradezu dem Stoffwechsel bei Nephritis seinen Stempel aufdrückt und in das auch die modernen Untersuchungen keine Regelmäßigkeit hineingebracht haben, erklärt sich am ungezwungensten, wie dies Senator ausgesprochen hat, durch die verschiedene anatomische Lokalisation des Prozesses. Aber es erscheint als ein wesentlicher Fortschritt, daß neuerdings auch eine topische Diagnostik der Nierenfunktion angestrebt und versucht worden ist, nicht nur anatomisch, sondern auch funktionell die Beteiligung des epithelialen oder des Gefäßapparates bei erkrankten Nieren zu erschließen.

Für das Kochsalz ist bei gesunden Nieren stets als Ausscheidungsort der tubuläre Apparat angenommen worden, und auch in den experimentellen Nephritiden, die de Bonis und Heineke erzeugten, hat sich eine enge Beziehung zwischen den Läsionen des Kanälchenepithels und der Insuffizienz der Kochsalzausscheidung herausgestellt.

Systematische Untersuchungen haben aber erst in neuester Zeit Schlayer und Takayasu angestrebt, und zwar an den verschiedensten experimentellen Nephritiden, sowohl solchen mehr tubulärer, als solchen mehr vaskulärer Natur. Dabei hat sich gezeigt, daß bei weitgehender Schädigung der Nierenepithelien, gleichgültig, durch welches Nierengift diese erzielt wurde, ob durch Chrom, Aloin, Sublimat, Uran, der Kochsalzstoffwechsel erheblich beeinflusst wird; die Nieren verlieren die Fähigkeit, Kochsalz in größeren Mengen oder in stärkerer Konzentration auszuschcheiden. Was uns von diesen Untersuchungen in diesem Zusammenhange interessiert, das ist die Tatsache, daß unter den Nierengiften mit hervorragend tubulärer Schädigung sich nur ein einziges befindet, das konstant im Experiment eine Nephritis mit Oedemen erzeugt, nämlich das Uran. Bei Sublimat und Aloin ist die Hervorbringung von Nephritis mit Wassersucht überhaupt nicht möglich, beim Chrom nur in seltenen Ausnahmefällen. Trotzdem verläuft der Kochsalzstoffwechsel bei sämtlichen erwähnten Nierengiften in derselben Richtung: Absolute Abnahme der Kochsalzausscheidung und Insuffizienz der Nieren gegenüber Mehrbelastung mit NaCl, sobald die Zerstörung der Tubuli ihren größten Grad erreicht hat. Höchstens, daß entsprechend der sehr rasch eintretenden Läsion bei der Urannephritis hier die Kochsalzwerte entsprechend schneller absinken. Bei gleichem funktionellen Verhalten von beiden gegenüber dem Kochsalz haben wir also das eine Mal eine ausgesprochen hydropigene Wirkung, während sie das andere Mal ausbleibt.

Wird nun in allen diesen Fällen Kochsalz primär zurückgehalten, und zieht diese Kochsalzretention erst eine Wasserretention nach sich, oder findet neben der Zurückhaltung von Kochsalz auch gleichzeitig infolge der

Nierenerkrankung eine solche von Wasser statt? Mit einem Worte: Welches sind die Beziehungen zwischen Kochsalz und Wasserretention? Das ist die zweite Frage, die uns beschäftigen muß.

A priori sind verschiedene Möglichkeiten denkbar:

1. Die Wasserretention ist nur eine Folge der Salzretention.
2. Die Salzretention ist nur eine Folge der Wasserretention.
3. Beide Erscheinungen sind voneinander unabhängig.

Daß eine Unabhängigkeit beider Erscheinungen vorkommen kann, das folgt schon aus den physiologischen Verhältnissen bei der Ausscheidung von Wasser und Salzen. Denn die Ausscheidung des ersteren vollzieht sich in den Glomerulis, die der letzteren im tubulären Apparate. Es wird also bei der diffusen Nephritis Stadien geben müssen, wo entweder nur die Wassersekretion oder nur die Salzsekretion gelitten hat. Wo beide gestört sind, hat man für die primäre Kochsalzretention zunächst das zeitliche Verhältnis angeführt. In der Tat ergeben die Versuche von H. Strauss, der selbst die Möglichkeit einer primären Wasserretention zugibt, daß bei vergleichenden Untersuchungen, wie sich die Ausscheidungskraft parenchymatös erkrankter Nieren gegenüber dem Wasser und Kochsalz verhält, die Elimination des Kochsalzes meist früher gestört ist als die des Wassers. Meist, aber durchaus nicht immer.

Zweitens ist für die Entscheidung der Frage, ob nur die Kochsalzretention aus physikalischen Gründen die Zurückhaltung von Wasser herbeiführt, zu untersuchen, ob zwischen Kochsalz- und Wasserzurückhaltung auf der einen, Entchlorung und Entwässerung des Organismus auf der anderen Seite gesetzmäßige Beziehungen obwalten, die den theoretischen Lösungswerten für Kochsalz ungefähr entsprechen. In einem Liter Oedemflüssigkeit sind etwa 6—7 g Kochsalz enthalten. In der Tat geht beim Schwinden der Oedeme Kochsalz- und Wasserverlust häufig in diesen Verhältnissen vor sich. Andererseits finden sich aber, wie v. Noorden mit Recht hervorhebt, zahlreiche Beispiele bei der menschlichen Nephritis — und das gleiche gilt von dem Tierexperiment — wo nach oben wie nach unten diese Zahlen ganz erhebliche Veränderungen aufweisen, wo sich Werte für das Verhältnis zwischen Wasser- und Kochsalzausscheidung ergeben, wie sie den tatsächlichen Lösungsverhältnissen des Kochsalzes in den Oedemen nicht entsprechen.

Diese Ausnahmen lassen sich indessen erklären, wenn man mit verschiedenen französischen Autoren (Marie, Ambard und Beaujard) annimmt, daß neben dem gewissermaßen „zirkulierenden“ Chlor, das sich in den Gewebsäften anhäuft, Organchlor von den Geweben selbst aufgenommen und in ihnen zäh festgehalten, jedenfalls später abgegeben wird als das in der Gewebsflüssigkeit gelöste Chlor. Freilich ist diese ohne Hydratation einhergehende „trockene“ Kochsalzretention mehr den interstitiellen als den Nephritiden mit epitheliale Typus eigentümlich. Immerhin würde diese Tatsache genügen, um dem fehlenden Parallelismus zwischen Entchlorung und Entwässerung jede Beweiskraft zugunsten einer Unabhängigkeit beider Erscheinungen voneinander zu nehmen.

Den Hauptbeweis für die Beziehungen zwischen Kochsalzanhäufung im Organismus und Hydratation bilden die zahlreichen Erfahrungen von Klinik und Tierexperiment, wonach bei kranken Nieren die Zufuhr von Kochsalz Wasserretention erzeugt resp. die bereits bestehende vergrößert. Diese Erfahrungen sind jetzt so vielfach gemacht, daß ein Zweifel an ihnen nicht möglich ist.

Gewiß sind nicht alle mitgeteilten therapeutischen Erfahrungen derart, daß sie unzweifelhaft für die hydropigene Wirkung des Kochsalzes im einzelnen Falle sprechen. Man muß Blooker recht geben, wenn er Beweiskraft nur denjenigen Beobachtungen zuerkennt, in welchen folgende Kriterien erfüllt sind:

1. Der Hydrops muß längere Zeit vor Einleitung einer Kochsalzentziehung konstant geblieben sein.
2. Bettruhe, Milchdiät, Diuretica, wenigstens, wie ich hinzufügen möchte, solche, die nicht gleichzeitig eine Ent-

fernung von Kochsalz aus dem Organismus herbeiführen, müssen ohne Einfluß geblieben sein.

3. Muß die Flüssigkeitszufuhr dabei genau geregelt sein.

Bei Auswahl der Fälle nach diesen Gesichtspunkten schlägt Blocker allerdings den Einfluß der Zurückhaltung resp. der vermehrten Ausscheidung von Kochsalz auf Wachsen und Verschwinden der nephritischen Oedeme weit geringer an, als es die meisten Autoren getan haben.

Andererseits kann aber auch aus den mitgeteilten einzelnen Fällen, in welchen Kochsalzzufuhr auf die Oedeme ohne nennenswerten Einfluß blieb, nichts gegen die allgemeinen Beziehungen zwischen Kochsalz- und Wasserretention geschlossen werden.

Denn einmal beweisen solche Beobachtungen nichts, bei denen eine Insuffizienz der Nieren für Kochsalzausscheidung im Stadium des therapeutischen Versuches gerade nicht bestand resp. festgestellt wurde.

Zweitens aber sind bei den Nachprüfungen, die die Bedeutungslosigkeit der Kochsalzzufuhr erweisen sollten, auch die quantitativen Verhältnisse nicht immer genügend berücksichtigt worden. Bedenkt man, wie viele Hundert Gramm Kochsalz bei beträchtlichen Oedemen zurückgehalten werden, so kann man von der Zufuhr oder Entziehung weniger Gramm Kochsalz im Rahmen des therapeutischen Experimentes natürlich keinen Ausschlag nach der positiven oder negativen Seite erwarten. Ebenso wenig würde auch die restlose Ausscheidung dieser verhältnismäßig geringen Kochsalzmengen irgend etwas für oder gegen die Insuffizienz der Nierentätigkeit in dieser Beziehung erweisen. Denn wir besitzen keine Methode, um in unseren Stoffwechselversuchen die Größe der wirklich im Körper aufgestapelten Kochsalzmengen zu messen, und nur auf diese kommt es für die Retention von Wasser an; wie v. Korányi mit Recht hervorhebt, kann sie außerordentlich groß sein, auch wenn täglich einige Gramm Kochsalz ausgeschieden werden, oder sich temporär die Ausfuhr völlig der Einfuhr anpaßt. Uebrigens auch ein Hinweis darauf, zu welchen Irrtümern alimentäre Kochsalzversuche führen können, wenn auf sie diagnostische Schlüsse bezüglich der Suffizienz der Nierentätigkeit oder gar therapeutische aufgebaut werden sollen.

Was allerdings in den Untersuchungen am Menschen meist ungenügende Berücksichtigung findet, das ist die gleichzeitige Regelung der Wasserzufuhr durch die Nahrung. Hier muß das Tierexperiment eingreifen. Dieses lehrt, daß bei Hydropsien erzeugenden Mitteln auch ohne Darreichung von Kochsalz oder anderen Salzen die Ueberschwemmung des Organismus nur mit Wasser genügt, um Oedeme zu erzeugen.

Spiele nun — das ist die vierte Frage — unter den Elektrolyten neben dem Kochsalz auch andere Salze eine Rolle, und welche sind das?

Daß das Kochsalz dominieren muß, ist ohne weiteres aus den Mengenverhältnissen klar, in denen es zu den anderen Elektrolyten des Körpers steht. Denn die Elektrolyte bestehen zu 73,4% aus Chlornatrium und zu 26,6% aus nicht chlorenthaltenden Körpern, hauptsächlich aus Natriumkarbonat und Natriumphosphat. Beide sind sowohl Bestandteile der zugeführten Nahrung als des Zellprotoplasmas und infolgedessen jederzeit verfügbar, um aus den Geweben in das Blut dringen zu können. Für das Natrium bicarbonicum hat Blum gezeigt, daß bei Diabetikern mit Azidose die Darreichung größerer Mengen nicht nur außerordentlich starke Gewichtszunahme (bis zu 9 kg innerhalb sechs Tagen), die nur auf Wasserretention bezogen werden konnte, sondern auch deutliche Oedeme in Beinen und Gesicht bewirkte. Der Parallelismus beider Erscheinungen war fast genau so ausgesprochen wie in dem klassischen Experiment von Widal.

Und für die Phosphate lehren die Versuche von L. F. Meyer am Säugling, daß das Natriumphosphat in dem Kochsalz äquimolekularer Lösung ebenfalls eine Wasseraufspeicherung herbeiführt, die an Größe zwar der durch Kochsalz bewirkten nachsteht, immerhin aber relativ beträchtlich ist. Die interessanten Experimente von Meyer führen den Autor zu dem Schlusse, daß der hydropigene Effekt sowohl eine Eigenschaft der Chlor- als der Na-Ionen ist und daß dem Kochsalz

die Vereinigung beider eine so starke wasserretinierende Wirkung erteilt, daß aber jedenfalls die Na-Ionen auch ohne Verbindung mit Chlor eine Berücksichtigung erfahren müssen.

Bei kranken Nieren habe ich selbst, wenigstens im Tierexperiment, eine ausgesprochene Wirkung des Natriumphosphates auf die Steigerung wäßriger Ergüsse beobachtet.

Zuzugeben ist, daß, rein von praktischen Gesichtspunkten aus betrachtet, die wasseranziehende Wirkung der übrigen Natronsalze gegenüber dem Chlornatrium bei Nierenkranken erheblich zurückstehen wird. Das folgt einmal aus den quantitativen Verhältnissen: Die Phosphate spielen in der Nahrung nicht eine so große Rolle wie die Chloride und werden nicht in solcher Menge zugeführt. Das folgt zweitens aus den verschiedenen Ausscheidungsverhältnissen: Im großen und ganzen ist auch bei vorgeschrittener Nephritis das Ausscheidungsvermögen der kranken Niere für die Phosphate leidlich erhalten; solche Retentionen wie bei den Chloriden werden jedenfalls niemals beobachtet. Und die Steigerung des normalen Natriumbikarbonatgehaltes veranlaßt, wie das Experiment lehrt, sowohl die gesunde wie die kranke Niere zu erhöhter Karbonatausscheidung. Dazu kommt, daß im Gegensatz zu den Chloriden den anderen Salzen, wenn ihnen der Weg durch die Nieren verschlossen ist, noch der durch den Darm offen steht.

Auf die verschiedenen Ausscheidungsverhältnisse der einzelnen Salze bezieht auch Schloss ihre differente Einwirkung auf den Wasserstoffwechsel: auch er bestätigt, daß beim Säugling die Wirkung der Natronverbindung viel stärker und anhaltender ist als beispielsweise beim Kalium oder beim Calcium; hier ist sie nur schwach und geht rasch vorüber. Aber man hat darum nicht nötig, eine spezifische Ionenwirkung dafür anzunehmen: Das wenig giftige Chlornatrium wird schon beim Gesunden nur langsam ausgeschieden, zum Teil sogar zurückgehalten; Chlorcalcium und Chlorkalium sind dagegen giftiger, werden rascher ausgeschieden, brauchen zu ihrer Ausscheidung noch eine stärkere Verdünnung und entziehen darum dem Körper noch Wasser. Andererseits zeigen Versuche von Fleischer und Loeb, daß der Zusatz von Calciumchlorid zu Kochsalzlösungen bei nephrektomierten Tieren die Bildung des Ascites noch wesentlich vermehrt. Und es gelang Ehrmann und mir, in noch nicht publizierten Versuchen, durch subkutane Injektion von Calciumchlorid allein bei fast völliger Unterdrückung der Nierentätigkeit in kurzer Zeit erhebliche Oedeme und hydropische Ergüsse zu erzeugen.

Aus alledem ist ersichtlich, daß neben dem Kochsalz auch die wasserretinierende Eigenschaft anderer Salze eine Rolle spielen kann, daß sie aber für die Praxis wesentlich hinter der des ersteren zurücksteht. Für das Kochsalz liegen nur die Verhältnisse bezüglich der Wasseranziehung wesentlich günstiger; es handelt sich aber bei ihm nicht um eine spezifisch hydropigene, sondern nur um eine allgemeine Salzwirkung, die infolge größerer Quantität, längerer Verweildauer im Organismus und stärkeren osmotischen Äquivalentes mehr in die Erscheinung tritt.

Wo bleiben, so lautet die weitere Frage, die wir kurz streifen müssen, die retinierten Salze?

In Betracht kommen zunächst die Gewebe. Am Menschen ist die Frage, ob eine Chlorretention in den Geweben mit den Hydropsien Hand in Hand geht, aus begrifflichen Gründen nicht zu lösen. Die bisherigen Resultate des Tierexperimentes müssen aber nach den neuen Untersuchungen von Wahlgreen einer Revision unterzogen werden. Erst durch Wahlgreen sind wir über den Kochsalzgehalt der Organe in der Norm orientiert. Danach besitzen Haut, Blut, Niere und Lunge den größten prozentualen Chlorgehalt, der Muskel den geringsten. Ueber ein Drittel des gesamten Körperchlors befindet sich in der Haut, das übrige in Blut, Skelett, Muskeln und Darm. Bei übermäßiger Kochsalzzufuhr wird absolut die größte Menge davon in Muskeln, Darm und Haut aufgenommen. Aber diese drei wichtigsten Chlordepots sind als Stapelplätze von ungleichem Werte. Die Muskeln kommen quantitativ nur deshalb so in Betracht, weil sie einen so großen Teil der Körpermasse ausmachen. Proportionaliter wächst

der Chlorgehalt von Darm und Haut viel mehr; speziell die Haut ist in ihrer Bedeutung für diesen Punkt bisher erheblich unterschätzt worden. Da Untersuchungen, die diese neuen Angaben berücksichtigen, am nephritischen hydropischen und anhydropischen Tiere bisher nicht vorliegen — sie müßten nach dem eben Gesagten auch in bezug auf andere Salze weitergeführt werden, — möchte ich auf eine Diskussion der bisherigen Resultate verzichten.

Neben der Historetention kommt die Seroretention in Frage. Die Größe der Salzretention im Blute wird natürlich in prozentualen Bestimmungen des Salzgehaltes nicht richtig erkannt. Denn eine gleichzeitige Wasserretention kann die Zunahme des Salzgehaltes verdecken. Trotzdem kann bei übermäßiger Salzbelastung des Organismus auch der prozentuale Gehalt des Blutes an Kochsalz ansteigen.

Endlich bleibt ein Teil der Salze in den hydropischen Ergüssen selbst zurück, die, namentlich bei starker Salzbelastung im Experiment, salzreicher gefunden werden als das Blutserum. Groß sind diese Differenzen indessen nicht.

Resümieren wir, so findet sich bei vielen Fällen von Nierenwassersucht eine Kochsalzretention. Diese führt sekundär zu einer Retention von Wasser. In anderen, wohl selteneren Fällen, findet eine Wasserretention schon primär statt. Die Frage, ob primäre oder sekundäre Wasserretention, hätte aber nur dann die Bedeutung, die ihr in den letzten Jahren zugeschrieben worden ist, wenn Wasserretention gleichbedeutend mit Wassersucht wäre, resp. wenn die Wasserretention die Wassersucht erklärte.

Wie steht es nun damit? Hier können wir nun bestimmt erklären, daß die Wasserretention nicht die Ursache der Wassersucht sein kann. Denn es gibt bei Nierenkranken Hydrämie ohne Wassersucht, und es gibt Wassersucht ohne Hydrämie.

Den Beweis dafür liefern zunächst die mechanischen Anurien. Der am genauesten untersuchte Fall in dieser Beziehung ist der Fall von Pässler: Hier bestand infolge Carcinoma uteri eine zwölftägige Anurie. Die Gewichtszunahme während dieser Zeit betrug etwa 13—14%; das entspricht einer Zahl, bei der bei Nephritiskranken sehr ausgesprochene Oedeme auftraten. Trotzdem ergab die Sektion keine erhebliche Höhlenwassersucht. Und auch die Durchtränkung der Haut war derart gering, daß sich aus einem etwa 10 cm langen, die ganze Haut durchtrennenden Schnitte mit Mühe 1 cm Oedemflüssigkeit ausdrücken ließ. Dabei machte die Untersuchung des Blutes eine wahre hydrämische Plethora wahrscheinlich.

Allerdings ist, worauf Senator zuerst aufmerksam gemacht hat, auch die vollständige Aufhebung der Wasserabsonderung durch die Nieren noch kein Beweis dafür, daß nun wirklich eine hydrämische Plethora zustande kommt. Es kann trotzdem Wassergleichgewicht bestehen, weil einmal andere Wege als die Ausscheidung durch die Nieren vikariierend in Anspruch genommen werden, weil zweitens die Aufnahme von Wasser eingeschränkt wird und weil drittens möglicherweise auch die Bildung von Wasser eine Veränderung erfährt.

Eingeflochten sei hier, daß unsere Kenntnisse über die Wasserbildung bei Nierenkranken mit Anurie und mit Wassersucht noch außerordentlich lückenhaft sind. Bekannt sind bis jetzt nur die Störungen der Wasserausfuhr, soweit sie renaler Natur sind. Sehr wenig ist dagegen über außerhalb der Niere gelegene Faktoren ermittelt. Wir wissen nur durch Grüner, daß am gesunden Menschen eine Steigerung der Kochsalzaufnahme bzw. Verlangsamung der Kochsalzausfuhr eine Verminderung der Wasserausscheidung durch Haut und Lungen herbeiführt. Janssen, Schwenkenbecher, Tausk haben am Nierenkranken ebenfalls eine Verminderung der Wasserausscheidung durch Perspiratio insensibilis festgestellt. Inwieweit bei Nephritis mit Hydrops auch Störungen der Wasserbildung eine Rolle spielen, darüber liegt überhaupt noch kein Material vor. Versuche, die ich in dieser Hinsicht mit A. Löwy bei experimentellem nephritischem Hydrops angestellt habe, machen eine derartige Annahme nicht ganz unwahrscheinlich, haben indessen noch kein bestimmtes Resultat ergeben. Jeden-

falls liegt hier ein Punkt vor, der bei den zahlreichen Untersuchungen über die Nierenwassersucht noch viel zu wenig Beachtung gefunden hat.

Wie steht es nun mit der experimentellen Begründung einer hydrämischen Plethora als Ursache der Wassersucht?

Bekanntlich ist es Cohnheim und Lichtheim in ihren klassischen Versuchen nicht gelungen, durch Zufuhr selbst beträchtlicher Flüssigkeitsmengen in das Gefäßsystem bei ihren Versuchstieren Oedeme, die in ihrer Lokalisation Oedemen an nephritiskranken Menschen entsprechen, zu erzeugen. Allerdings ist bei etwas veränderter Versuchsanordnung dieses Resultat nicht von allen späteren Experimentatoren bestätigt worden. So sah Gärtner bei langsamer Infusion in die Blutbahn Anasarka auftreten. Hallion und Carion haben bei Tieren mit gesunden Nieren durch Infusion verschiedener konzentrierter Kochsalzlösungen starke Oedeme erzeugt. Andere Autoren (Albu, Brandenstein und Chajes) haben artefizielle Plethora bei Tieren mit aufgehobener Nierenfunktion zu erzeugen versucht und durch intravenöse bzw. subkutane Infusion von Kochsalzlösungen Höhlenergüsse und Hautöedeme hervorgerufen.

Gegen diese Versuche ist von mehreren Autoren — und ich schließe mich ihnen an — geltend gemacht worden, daß sie die Verhältnisse bei den nephritischen Oedemen absolut nicht widerspiegeln und darum auch zu ihrer Erklärung nichts beitragen können. Denn so riesige Wassermengen, die noch dazu direkt in die Blutbahn injiziert werden und die Blutmenge innerhalb weniger Stunden auf ihr Vielfaches vermehren, kommen bei der Nephritis natürlich nicht in Betracht. Will man den Einfluß der Flüssigkeitszufuhr resp. der Flüssigkeitsretention auf die nephritischen Oedeme prüfen, so kann man natürlich nur eine experimentelle Anordnung wählen, die den Verhältnissen bei der menschlichen Nephritis ungefähr entspricht, in denen es sich speziell auch um eine Aufnahme der Flüssigkeit vom Darne aus handelt.

Gegenüber dem renalen Moment, das die hydrämische Plethora verursacht, hat bekanntlich als erster Cohnheim extrarenale Faktoren für die Entstehung der Nierenwassersucht verantwortlich gemacht. Nach ihm ist es eine entzündliche oder sonstige Veränderung der Haut- und Unterhautgefäße, welche eine abnorme Durchlässigkeit derselben veranlaßt und dadurch zu dem Austritt von Wasser, zur Hautwassersucht führt. Diese Theorie, die ja allerdings nur die nephritischen Oedeme, aber nicht die Wassersucht der Körperhöhlen erklären würde, hat nun Senator dahin erweitert, daß unter dem Einflusse einer Schädlichkeit zunächst die Nierengefäße, und zwar die Kapillaren der Glomeruli, erkranken und dann bei einer gewissen Stärke und Dauer der schädlichen Einwirkung die interstitiellen und andere außerhalb der Niere gelegene Gefäßbezirke, wie die der Haut und der serösen Säcke. Die Erkrankung bzw. Schädigung der Gefäßwände wäre also der Hauptfaktor für die Entstehung der Nierenwassersucht.

Haben wir für diese Theorie nun Beweise, und welche?

Die Möglichkeit, sie experimentell zu prüfen und überhaupt den Einfluß eines jeden der angeschuldigten Faktoren auf das Zustandekommen der Nierenwassersucht zu erweisen, besteht, seit es leicht und sicher gelingt, am Tier einen Zustand zu erzeugen, der völlig der menschlichen Nephritis mit Wassersucht gleicht, der ferner unter den verschiedensten Versuchsbedingungen variiert und abgestuft werden kann.

Es gelingt dies, wie ich vor einigen Jahren gezeigt habe, mit Hilfe der Uransalze, und an der Urannephritis resp. durch den Vergleich der Urannephritis mit anderen artefiziellen Nephritiden ohne Wassersucht sind von einer Reihe von Autoren die experimentellen Studien über die Pathogenese der Nierenwassersucht angestellt, die ich nunmehr im Zusammenhang besprechen möchte.

Die erste Frage ist: Hat die experimentelle Urannephritis gewisse Besonderheiten, die erklären, warum ausschließlich oder wenigstens in einem so überwiegenden Grade im Gegensatz zu anderen toxischen Nephritiden bei ihr die

Neigung zur Oedembildung besteht? Denn mit Ausnahme einiger Versuche von Heineke und Meyerstein, in denen auch die Nephritis nach Chrom mit Hydropsien einherging, allerdings nicht mit derselben Konstanz und nicht in derselben Mächtigkeit wie beim Uran, ist bei anderen experimentellen Nephritiden Oedembildung nicht beobachtet.

Diese Besonderheiten der experimentellen Nephritis mit Wassersucht hat man nun zunächst aus pathologisch-anatomischen Verschiedenheiten zu erklären versucht. Aber ohne jeden Erfolg: keineswegs entspricht der menschlichen Nephritis mit Hydrops ein bestimmtes anatomisches Substrat; im Gegenteil finden wir bald eine fast ausschließliche Erkrankung der Glomeruli, wie bei der Scharlachnephritis, bald eine vorwiegende Beteiligung des Kanalepithels, wie bei den mehr chronisch parenchymatösen Formen mit Wassersucht.

Und die Urannephritis zeigt im wesentlichen eine vorwiegende Erkrankung der Kanälchenepithelien, also das Bild einer tubulären Nephritis, wie nach Sublimat, nach Aloin und anderen Nierengiften; und trotzdem unterscheidet sie sich so wesentlich durch ihre Neigung zu Hydropsien von den mit den genannten Giften erzeugten Nierenerkrankungen.

Läßt so die rein anatomische Betrachtung im Stich, so wäre es a priori denkbar, daß das Studium der Nierenfunktion eher zum Ziele führt, d. h. daß bei der experimentellen Nephritis mit Hydrops die funktionellen Störungen von seiten der Nieren andere sind als die, wo Oedeme fehlen. Diesen Weg haben neuerdings mit besonderem Glück Schlayer und seine Mitarbeiter (Hedinger, Takayasu) betreten, und wir verdanken diesen Forschern wesentliche Erweiterungen unserer Kenntnisse über die Pathogenese des Hydrops.

Diese Autoren haben nun gezeigt, daß die experimentelle Nephritis mit Hydrops nach Uran sich in einem Punkte von anderen Nephritiden unterscheidet: nämlich durch eine fast plötzlich einsetzende Insuffizienz der Ausscheidung gegenüber einer erhöhten Zufuhr von Wasser und Elektrolyten. Dabei besteht kein Zusammenhang zwischen dieser Störung und einer Erkrankung der Tubuli — denn andere Nephritiden mit gleicher tubulärer Läsion wie die Urannephritis zeigen sie nicht — sondern es handelt sich um eine Schädigung der Nierengefäße, die zu einer Verminderung ihrer Durchlässigkeit führt. Diese sehr früh eintretende Nierenstörung bewirkt eine außergewöhnlich starke Retention von Wasser und Elektrolyten.

Genügt dieselbe nun zur Erklärung der Oedeme, oder müssen wir noch andere, extrarenale Momente annehmen?

Als solche sind angenommen worden einmal Veränderungen an den Gefäßen, nicht nur der Niere, sondern auch in den serösen Häuten und der Haut, die Wasser aus dem Blut heraustreten lassen, und ferner Störungen in der Wasserverteilung, die unabhängig von den Gefäßen sind und zu einer Abgabe von Wasser aus den Geweben führen.

Für die letztere Annahme treten A. v. Korányi und Bence ein. Sie zeigen, daß auch die vollständige Ausschaltung der Nierentätigkeit im Experimente Wassersucht erzeugt, und zwar ohne jede Wasserretention. Die Wasserretention kann zwar bei sonst vorhandenen Bedingungen die Wassersucht steigern, sie ist aber nicht ihre Ursache. Da wo Wassersucht ohne Wasserretention eintritt, bei Tieren, denen das Wasser völlig entzogen ist, stammt das Wasser weder aus dem Darmlumen noch aus dem Blute, denn dasselbe verarmt nicht an Wasser, sondern es wird sogar wasserreicher. Es geht also nicht etwa ein Flüssigkeitsstrom vom Blute in die Gewebsspalt, sondern umgekehrt, von den Geweben zu den Gefäßen. Die Gewebe geben bei der Wassersucht das Wasser ab.

Daß Störungen in der Wasserverteilung zwischen Geweben und Unterhautzellgewebe bzw. serösen Höhlen vorliegen, dafür kann man mit A. v. Korányi verschiedene Tatsachen anführen, die für eine Veränderung der Resorptionsverhältnisse bei Nierenkranken sprechen, und zwar für ihre Erschwerung, dagegen andererseits für eine Erleichterung der Transsudation. So fand Reichel, daß Nephritiker eine ins subkutane Gewebe injizierte Kochsalzlösung viel langsamer resorbierten als Nierengesunde.

Andererseits haben Kast und Starling im Serum von Nierenkranken, allerdings auch solchen ohne Hydrops, Lymphagoga, also transsudationsbefördernde Stoffe, festgestellt. Und ebenso liegen direkte Beobachtungen vor, daß bei mangelhafter Nierentätigkeit — ohne daß jedoch diese Tatsache nur auf hydropische Kranke beschränkt bleibt — ein rascher Austritt von Stoffen aus der Blutbahn stattfindet (Loeper).

Die tatsächlichen experimentellen Befunde, auf die sich A. v. Korányis Schüler, Bence stützt und die für eine Aenderung in der Wasserverteilung sprechen sollen, die ihren Angriffspunkt nicht in den Gefäßwänden hat, bestehen darin, daß die Oedembildung von einer Abnahme der Blutmenge nicht begleitet ist, infolgedessen eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäße, die dem Blutwasser den Ausweg gestattet, nicht angenommen werden kann. Im Gegenteil zeigt sich, auch ohne Flüssigkeitszufuhr von außen, nach Ausschaltung der Nierentätigkeit sogar eine Zunahme der Blutmenge mit progressivem Charakter, die auch bei der Entwicklung der Oedeme auf ihrem Höhepunkt noch bestehen bleibt.

Das mag für manche Formen von Niereninsuffizienz, speziell nach Nephrektomie, zutreffen. Aber gerade bei der experimentellen Nephritis mit Wassersucht, die ein Analogon der menschlichen bildet, müßte man dann verlangen, daß schon von Beginn des Versuches an, also zur Zeit, wo die Entstehung der Oedeme anfängt, ein Gleichbleiben oder Zunehmen der Blutmenge in die Erscheinung tritt und nicht erst sehr spät, kurz vor dem Tode des Tieres, wo die Ergüsse längst ausgebildet sind. Das ist aber aus den Versuchen von Bence nicht ersichtlich, und darum kann man aus ihnen eine Stromrichtung des Wassers, die aus den Gefäßen herausführt, resp. eine Schädigung der Gefäße nicht ohne weiteres negieren.

Es fragt sich nun: Kann die Cohnheim-Senatorische Theorie von der Schädigung der Gefäße als der Grundbedingung für das Zustandekommen der Nierenwassersucht experimentell bewiesen werden?

Man hat diese Frage teils so zu lösen versucht, daß man den Einfluß der anderen Gefäßgebiete des Körpers als der der Niere, teils der Nierengefäße selbst auf das Zustandekommen der Wassersucht untersuchte.

In ersterer Hinsicht hat man untersucht, ob sich nach Ausschaltung der Nieren durch hydropserzeugende Gifte, also durch Uran, noch Wassersucht hervorrufen läßt.

Die Versuche sind nicht übereinstimmend ausgefallen. Die einen Autoren fanden, daß auch nach der Nierenexstirpation Uran eine gefäßschädigende Wirkung ausübt und damit die entstandenen Hydropsien auf extrarenalem Wege erklärt sind. Aber selbst bei positivem Ausfall der Versuche wären sie nicht in dem eben angeführten Sinne zu deuten. Denn die Nieren-ausschaltung an sich führt bereits zu einer Schädigung der Hautgefäße, die sie durchlässiger macht; auch ohne ein spezifisches, auf die Gefäße wirkendes Gift, wie dies beim Uran supponiert wird, kommt es bei Nierenexstirpation, wofern nur für vermehrte Wasserzufuhr gesorgt wird, zu Oedemen und Höhlenergüssen. Das Uran würde also nicht auf gesunde, sondern bereits erkrankte Gefäße treffen und also nur noch die Neigung zum Wasseraustritt erhöhen, bereits vorhandene Oedeme steigern. Andererseits haben andere Autoren aber die extrarenale, ödemerzeugende oder ödemsteigernde Wirksamkeit des Urans überhaupt nicht bestätigen können. Mit dieser Versuchsanordnung ist also die Entstehung einer Nierenwassersucht durch extrarenale Momente, die die Hautgefäße durchlässig machen, nicht zu erweisen.

Von anderen Gesichtspunkten sind Schlayer und Hedinger ausgegangen. Sie haben versucht, eine direkte Schädigung der Hautgefäße bei der experimentellen Nephritis mit Wassersucht nachzuweisen. Und sie kommen dabei zu dem Resultate, daß in den Endstadien der Urannephritis die Hautgefäße bei experimenteller hydrämischer Plethora durchlässiger werden. Diese Durchlässigkeit ist aber nicht dadurch veranlaßt, daß eine bereits vorhandene Hydrämie experimentell derart gesteigert wird, daß die überdehnten Kapillaren nunmehr auf mechanischem Wege reißen, sondern sie tritt erst ein, wenn auch die Nierengefäße funktionell deutliche Zeichen von Schädigung zeigen. Alteration von Nieren und von Haut-

gefäßen steht in einem deutlichen Parallelismus. Reine hydrämische Plethora macht also keine Oedeme; aber auch die kapillarschädigende Wirkung des Urans führt nicht allein zu Hydropsien, sondern es muß stets eine Wasserretention vorgegangen sein; letzteres ist die unerläßliche Vorbedingung.

Im wesentlichen kommen also Schlayer und Hedinger auf Grund ihrer Experimente zu derselben Auffassung, wie sie unter Berücksichtigung anatomischer Befunde an den Glomeruli Senator vertritt: Das Ursprüngliche ist eine Erkrankung der Nierengefäße; ihr folgt als Ausdruck einer fortschreitenden Erkrankung des Gefäßsystems bei stärkerer oder länger dauernder Giftwirkung die Durchlässigkeit anderer Gefäßgebiete, speziell der Haut. Diese ist wahrscheinlich ebenso, wie die Schädigung der Nierengefäße, durch das Uran selbst erzeugt.

Danach würde also weder eine Kochsalz- und Wasserretention allein, noch eine Alteration der Hautgefäße genügen, um die Hydropsien bei der Urannephritis zu erzeugen. Erst die Kombination beider Faktoren würde die Wirkung erklären. Fehlt einer dieser beiden, so entsteht kein Oedem. Die Retention — und darauf beruht ihre besondere Tendenz zu Hydropsien — tritt bei der Urannephritis sehr früh ein und ist ausnehmend stark; aber auch die extremste Retention macht noch keine Oedeme. Erst die nachweisbare funktionelle Schädigung der Nierengefäße, der ein anatomisches Substrat nicht immer zu entsprechen braucht und sehr häufig nicht entspricht, und die in ihrem Gefolge auftretende Läsion des gesamten Gefäßsystems, wie es sich in einer Durchlässigkeit der Hautgefäße ausspricht, führt zu dem Austritt von Wasser unter die Haut und in die Körperhöhlen.

Freilich erscheint die experimentelle Beweisführung von Schlayer-Hedinger nicht ganz stringent. Denn sie benutzt eine ähnliche Versuchsanordnung wie die von Cohnheim und Magnus, um die Durchlässigkeit der Hautgefäße zu erweisen, nämlich die Erzeugung einer hydrämischen Plethora durch Durchspülung von großen Wassermengen, die bis 60% des Gewichtes des Tieres betragen.

Es kann gegen sie derselbe Einwand erhoben werden wie gegen die Beweiskraft aller nach dem Vorgange von Cohnheim-Magnus angestellten Versuche, daß sie nämlich einen derartigen groben Eingriff in den Wasserhaushalt des Körpers enthalten, wie er zu den tatsächlichen Verhältnissen bei der menschlichen Nephritis in keiner Beziehung steht.

Schlayer und Hedinger weisen nun allerdings darauf hin, daß ein Unterschied zwischen den Zwischenstadien und den Endstadien der Urannephritis besteht. In den Zwischenstadien verursacht die Erzeugung der experimentellen Plethora trotz enormer Retention von Wasser und Salz keine Hautödeme, in den Endstadien dagegen, wenn die Nierengefäße Erscheinungen von funktioneller Schädigung zeigen, sehr deutliche. Sie schließen daraus, daß inzwischen eben auch eine Läsion der Gefäße überhaupt eingetreten ist, die zu ihrer Permeabilität führt. Aber gerade das scheint mir am deutlichsten zu beweisen, eine wie wenig feine Reaktion diese Art der Versuchsanordnung überhaupt darstellt; denn sie wird eben erst deutlich in den letzten Stadien der Uranvergiftung. Die Entstehung der hydropischen Ergüsse und Oedeme läßt sich aber in einem viel früheren Stadium der Vergiftung deutlich machen, zu einer Zeit, wo diese Reaktion versagt.

Ich habe mich daher bemüht, um die Cohnheim-Senatorsche Theorie experimentell zu erweisen, einen anderen Weg einzuschlagen: Es liegt in der Tat näher, erst die Gefäße zu schädigen und dann ihre Permeabilität zu untersuchen, als umgekehrt aus der Permeabilität der Gefäße auf ihre etwaige Schädigung zu schließen. Kann man nun Nierenschädigung, die zur Retention führt, mit einer Gefäßschädigung kombinieren, dann muß experimentell die Probe auf das Exempel zu machen sein, d. h. wenn die Cohnheim-Senatorsche Theorie zutrifft, dann müssen experimentell überall die nephritischen Oedeme zu erzeugen sein, wo die als Charakteristikum der Urannephritis gefundene Kombination renaler und extrarenaler Momente, Niereninsuffizienz mit Retention und artefiziell erhöhte Permeabilität der Gefäße besteht.

Ich habe in einem auf dem Budapester Kongresse ge-

haltenen Vortrage gezeigt, daß wir in der intravenösen Injektion von Amylnitrit ein Mittel besitzen, um die bekannte, rasch abklingende, gefäßdilatorische Wirkung des Mittels zu einer intensiveren und dauernderen zu gestalten. Die Anwendung gerade eines derartigen Mittels lag nahe, weil bei den Urantieren mit Hydrops die Erweiterung der Hautkapillaren und der Gefäße der serösen Häute ein sehr auffälliges Symptom darstellt.

Wie wirkt nun die Kombination dieses spezifisch die Gefäße beeinflussenden Mittels mit den verschiedenen Nierengiften resp. Methoden, Niereninsuffizienz zu erzeugen?

Es zeigt sich nun erstens, daß häufig — allerdings nicht ganz konstant — zunächst einmal Nierengifte, die Hydrops nicht im Experiment erzeugen, in dieser Verbindung ausgesprochene Oedeme hervorrufen können.

Es zeigt sich zweitens, daß die hydropigene Wirkung des Urans durch Amylnitrit außerordentlich verstärkt wird. Was aber dabei das Bemerkenswerteste ist, während sonst das Uran seine Wirkung erst entfaltet bei gleichzeitiger Wasseranhnäufung im Körper, ist diese bei Kombination mit Amylnitrit nicht an eine Wasserüberschwemmung des Organismus gebunden. Auch ohne daß die Bedingungen für die Wasserretention günstig gestaltet werden, selbst beim hungernden und durstenden Tiere führt das gefäßdilatorische Mittel zum Auftreten nephritischer Oedeme.

Und die vollständige Einstellung der Nierenfunktion durch Nephrektomie führt ebenfalls bei gleichzeitiger Einwirkung auf die Gefäße zu sehr erheblichen Hydropsien. Auch hier, wenn jede Wasserzufuhr vom Digestionstraktus völlig eingestellt ist.

Es folgt aus diesen Versuchen, daß die Neigung zur Oedembildung überall da bei Nephritis manifest wird, wo gleichzeitig eine Gefäßschädigung besteht resp. im Experiment hervorgerufen wird.

Die Gefäßschädigung ist danach der wichtigste und immer gleichbleibende Faktor; die Natur der Nierenschädigung bedingt die Oedembildung nur insoweit, als sie gleichzeitig mit einer Schädigung der Gefäße verbunden ist resp. zu ihr führt. Das ist z. B. bei der Urannephritis der Fall; hier wird durch das Gift selbst eine Schädigung des extrarenalen Gefäßapparates der Haut und der serösen Häute herbeigeführt, die bei anderen experimentellen Nephritiden fehlt. Aber selbst hierbei müssen besonders günstige Umstände vorhanden sein, um den Austritt größerer Flüssigkeitsmengen aus den Gefäßen herbeizuführen, nämlich eine Wasserretention, wie sie im Experiment durch Ueberschwemmung des Digestionsapparates mit Wasser oder Kochsalz erzielt wird. Addiert sich dagegen zu der gefäßschädigenden Wirkung des Urans noch die des Amylnitrits, so wird die Durchlässigkeit der Gefäße so groß, daß eine Vermehrung des Blutwassers nicht notwendig ist, um dessen Austritt zu gestatten. Erhöhte Durchlässigkeit der Gefäße kann also bei Nephritis auch ohne erhebliche Wasserretention zur Oedembildung führen; der Grad der Wasserretention kann nicht die Größe der Oedeme bedingen, denn er spielt hierbei keine prinzipielle, sondern nur eine graduelle Rolle. Und noch nach anderer Richtung läßt sich der experimentelle Nachweis von der Bedeutung der Gefäße für die Nierenwassersucht führen. Gelingt es, ein Nierengift zu finden, das gleichzeitig den Geweben und dem Blute Wasser entzieht, so muß es auch ohne jede Kombination mit Gefäßmitteln zu Ascites und Oedem führen. Ein solches Mittel habe ich, wie ich hier nur kurz erwähnen möchte, in jüngster Zeit im Glycerin gefunden. Subkutane Glycerininjektionen beim Tier führen im Stadium der Albuminurie und Hämaturie ohne jeden Wasserreichtum der Nahrung zu ausgesprochenen Oedemen und Höhlenergüssen; dabei zeigt sich die bekannte wasserentziehende Wirkung des Mittels darin, daß der Wasserreichtum des Blutes nicht zu-, sondern sogar abnimmt, daß also tatsächlich ein Wasserstrom aus dem Blute heraus in die Gewebe geht.

Noch einige Worte über die Natur der Gifte, die beim nephritischen Hydrops eine Rolle spielen.

Daß es gewisse Giftwirkungen sind, die bei Nierenkranken, allgemein ausgedrückt, die Wasserverteilung ändern,

nach unseren Anschauungen die Gefäßwände durchlässiger machen, dafür sprechen im Sinne einer Analogiewirkung die Versuche von Magnus. Er fand im Phosphor, Arsen, Aether, Chloralhydrat solche toxische Substanzen, die bei künstlich erzeugter hydrämischer Plethora ebenso wie bei Nephrektomie zu einem Wasseraustritt aus den Gefäßen führten. Ähnlich wie ja schon Cohnheim und Lichtheim gezeigt hatten, daß die intravenöse Kochsalzinjektion nur an solchen Stellen zu Hautödemen führte, die vorher durch Jodpinselung in einen entzündlichen Zustand versetzt worden waren. Am wahrscheinlichsten ist es, daß die erkrankte Niere selbst das Gift liefert. Allerdings ist es mir wenigstens mit den bisher aus Nieren dargestellten Nephrolysinen noch nicht direkt gelungen, Hydropsien zu erzeugen.

Dagegen kommen bei fortdauernden Adrenalineinspritzungen nicht selten hydropische Ergüsse vor, und es wäre immerhin nicht ganz undenkbar, daß die gesteigerte Adrenalinbildung bei der Wirkung auf die Gefäße eine gewisse Rolle spielt. Dafür sprechen bis zu einem gewissen Grade die Versuche von Fleischer und Loeb, wonach bei nephrektomierten Tieren Adrenalinzusatz zu Kochsalzlösungen die Menge des Ascites vermehrt.

Weiterhin sind im Blutserum hydropischer Tiere ödemerzeugende Stoffe nachweisbar, allerdings durchaus nicht so konstant, daß bis jetzt der Versuch einer Isolierung dieser Stoffe möglich wäre. Solche Stoffe sind bis jetzt sowohl im Serum von Urantieren gefunden als auch im Serum von Tieren, denen vorher Nephrotoxine einverleibt waren. Wiederholt gelang es mit ihnen, bei artifizieller Nephritis, die sonst ohne Wassersucht verläuft, solche zu erzeugen. Immerhin ist für den Schluß, den Pearce aus diesen Versuchen zieht, daß nämlich in derartigen nephrotoxischen Immunsera sogenannte „endotheliotoxische“ Stoffe enthalten sind, d. h. solche, die die Oedembildung durch Gefäßschädigung unterstützen, bis jetzt noch kein experimenteller Beweis vorhanden.

Endlich wäre noch daran zu denken, daß die retinierten Salze selbst gefäßschädigend wirken. Beweisende Versuche dafür liegen allerdings nicht vor, man müßte denn die vorher erwähnten Versuche, wonach gewisse Salze, wie Calciumchlorid, allein Oedeme und Ascites erzeugen, in dem Sinne dieser Möglichkeit deuten. Für eine Aenderung der Durchlässigkeit der Gefäßwände durch Salze spricht vielleicht auch die Erfahrung von Wessely, wonach nach subkonjunktivaler Injektion reizender Salzlösungen Eiweißaustritt ins Kammerwasser erfolgte.

Schluß. Wenn ich aus diesen Darlegungen über die Entstehung der Nierenwassersucht kurz das Fazit ziehe, so ist dies etwa folgendes:

Im allgemeinen spielen beim Zustandekommen der Nierenwassersucht drei Faktoren mit:

1. Eine anatomisch und funktionell in bestimmter Weise sich lokalisierende Schädigung der Nieren, die zur Retention von Salzen und Wasser führt.
2. Eine durch letzteren Umstand bedingte Hydrämie.
3. Eine Schädigung der Gefäßwände mit Steigerung ihrer Durchlässigkeit.

Aber diese drei Faktoren sind durchaus nicht, wie dies von manchen Autoren geschieht, als gleichwertig hinzustellen. Als Ursache müssen wir nach dem heutigen Stande der Dinge die Nierenschädigung mit Schädigung der Gefäße betrachten; die Salzretention kann, darin schließe ich mich Magnus-Levy an, die Veranlassung zur Wassersucht bilden; sie ist ein begünstigendes oder auch auslösendes Moment dafür, aber nicht die eigentliche Ursache. Allein führt sie nur zur Wasserretention, nicht zur Wassersucht. Beide sind, wenigstens beim Erwachsenen, scharf voneinander zu trennen. Beim Säugling scheinen allerdings nach den schönen Untersuchungen von Schloss die Uebergänge zwischen beiden, zwischen sogenanntem Praeödem und eigentlichem Oedem, fließend zu sein, und es scheint sich nicht um Unterschiede prinzipieller, sondern mehr gradueller Natur, einzig allein bedingt durch den Grad der Retention, zu handeln. Vielleicht spielt beim Säugling ein labiler Gefäßapparat, eine größere Durchlässigkeit der Endothelien mit. Wenn sich diese auch nicht direkt beweisen

läßt, so läßt sich in diesem Sinne vielleicht die Beobachtung deuten, auf die Senator hinweist, daß nämlich Ergüsse im Säuglingsalter fast immer sehr zellreicher Natur sind.

Spielt somit die Salz- und Wasserretention unter den genannten Faktoren bei der Pathogenese der Nierenwassersucht die letzte Rolle, so behält sie ihre Wichtigkeit für die Therapie; denn daß wir ihren Grad zu beeinflussen und zu beherrschen gelernt haben, während wir bis jetzt den beiden anderen nicht beikommen können, das ist die wesentliche praktische Errungenschaft, die wir den neuen Forschungen über die Entstehung der Nierenwassersucht verdanken.