## Gefrierpunkts- und Leitfähigkeits-Bestimmungen: ihr praktischer Wert für die innere Medizin / von S. Schoenborn.

#### **Contributors**

Schoenborn, Siegfried. King's College London

### **Publication/Creation**

Wiesbaden: J.F. Bergmann, 1904.

#### **Persistent URL**

https://wellcomecollection.org/works/qkqns85b

#### License and attribution

This material has been provided by This material has been provided by King's College London. The original may be consulted at King's College London. where the originals may be consulted.

Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).



Wellcome Collection 183 Euston Road London NW1 2BE UK T +44 (0)20 7611 8722 E library@wellcomecollection.org https://wellcomecollection.org GRERTER PUNK IS

UND

BITTA HUNKEITS

BESTIMMUNGEN

TRAL PATHOLOGICAL LABORATE HOSPITALS DEPARTMENT



UNIVERSITY OF LONDON INSTITUTE OF PSYCHIATRY DE CRESPIGNY PARK, LONDON S.E.5

## LIBRARY

SCHOENBORN, S.

Gefrierpunkts- und leitfähigkeits-Bestimmungen. 1904.

CLASS MARK h/Sch ACCESSION NUMBER 633

Digitized by the Internet Archive in 2015

https://archive.org/details/b2129527x

Thille

## **GEFRIERPUNKTS-**

UND

# LEITFÄHIGKEITS-BESTIMMUNGEN.

IHR PRAKTISCHER WERT FÜR DIE INNERE MEDIZIN.

VON

## DR. S. SCHOENBORN,

PRIVATDOZENT FÜR INNERE MEDIZIN,

I. ASSISTENT DER HEIDELBERGER MEDIZINISCHEN KLINIK.

WIESBADEN.

VERLAG VON J. F. BERGMANN.

1904.

22502

LIBRARY

## INSTITUTE OF PSYCHIATRY

DE CRESPIGNY PARK LONDON SE5 8AF

Nachdruck verboten.

Übersetzungen, auch ins Ungarische, vorbehalten.

## Inhalt.

		~	
Einleitung.		201	eite
I. Überblick über die bisherigen Anschauungen und Ergebnisse	de	r	
Kryoskopie			2
1. Historisches			2
2. Theorie der Gefrierpunktsbestimmung			. 5
3. Wert der Kryoskopie nach herrschenden Anschauungen .			8
4. Beurteilung der Nierenarbeit, Hilfsformeln			10
5. Technik der Gefrierpunktsbestimmungen			11
II. Eigene Untersuchungen über Gefrierpunktserniedrigung			18
A. Nierenkranke			18
1. Beobachtungen			18
2. Zusammenfassung der Beobachtungsresultate			31
3. Urămie			35
4. Therapeutische Folgerungen			39
5. Schlussbetrachtung			41
B. Kryoskopische Untersuchungen von Urin und Blut			
nicht Nierenkranken			42
C. Kryoskopische Bestimmungen anderweitiger Kör			
säfte			47
1. Milch			47
2. Schweiss			48
3. Speichel			48
4. Magensaft und Mageninhalt			48
5. Fäces			53
6. Galle			53
7. Cerebrospinalflüssigkeit			55
8. Ergüsse seröser Körperhöhlen			57
9. Kryoskopie tierischer Organe			61
III. Leitfähigkeitsbestimmungen			61
1. Theoretische Bemerkungen			61
2. Methodik			63
3. Bestimmungen an Blutserum			66
4. Bestimmungen an Urinen			69
5. Bestimmungen an Cerebrospinalflüssigkeit			70
IV. Schlusssätze			72
Benutzte Literatur			74

fügte Ideen bereichert, wanderte die Theorie von der einen Gruppe der Interessenten zur anderen; von Parrot und Dutrochet über Ludwig und Traube bis zu van't Hoff und Arrhenius zählt der Gedanke die besten Namen des letzten Jahrhunderts zu seiner Gefolgschaft. Fast scheint es, als habe er im letzten Jahrzehnt nun endlich auch in der praktischen Medizin und der menschlichen Pathologie eine hervorragende Stellung erobert.

In dieser Ideenverbindung drängt sich als bekanntester Repräsentant der physikalisch-chemischen Methoden die Kryoskopie in den Vordergrund des Interesses. Ist sie doch bisher die einzige aller dieser Methoden, deren Handhabung für einfach genug gilt, und deren Theorie gleichzeitig einen genügend grossen diagnostischen Gewinn verspricht, um zu einer allgemeinen Verwendung anzuregen.

Ich habe deshalb auch das Hauptgewicht auf die Prüfung dieser Methode, an intern klinischem Material, gelegt; der Hauptzweck meiner im Laufe der letzten 2 Jahre ausgeführten Untersuchungen war die Beantwortung folgender Fragen:

- 1. Gestattet die Gefrierpunktsbestimmung tierischer Flüssigkeiten einen sicheren Rückschluss auf eine Änderung der Arbeitsleistung im kranken menschlichen Organismus gegenüber dem gesunden?
- 2. Bietet die Methode diagnostische Vorteile gegenüber den bisher üblichen Formen der klinischen Untersuchung?

## I. Überblick über die bisherigen Anschauungen und Ergebnisse der Kryoskopie.

#### 1. Historisches.

Unter der Fülle kryoskopischer Betrachtungen und Untersuchungen, welche die letzten 5 Jahre gebracht haben, sollte es, scheints, nicht schwer sein, rein referierend zu einer Antwort auf obige Fragen zu gelangen.

Diese Antwort ist auch von berufener Seite erfolgt, wenigstens für die Frage, wieviel Erfolge die Methode auf einem ihrer Hauptanwendungsgebiete, auf dem der Nierenchirurgie, zu verzeichnen hat. Aber auch hier sind die Anschauungen der hervorragendsten Autoritäten in wesentlichen Punkten verschieden, wie noch das 2. Heft des XI. Bandes der Zeitschrift f. d. Grenzgeb. d. Medizin und Chirurgie beweist, mit der Diskussion zwischen Israel einerseits und Casper-Richter auf der anderen Seite. Noch auffallender aber ist, dass in der ganzen

Literatur über Kryoskopie es nirgends ernstlich versucht wird, den Wert der Methode für die gesamte innere Medizin im Vergleiche mit anderen Methoden an der Hand eines klinischen, stationären Materials ohne Voreingenommenheit durchzuprüfen; die zahlreichen in der Literatur verstreuten Fälle von ihrer Anwendung bei nichtchirurgischen Erkrankungen wurden nur von wenigen Autoren einer zusammenfassenden Erörterung in bezug auf ihren praktischen Wert unterzogen, dienten vielmehr meist zu theoretischen Erwägungen.

Bevor ich zu meinen eigenen Untersuchungsresultaten übergehe, möchte ich einen kurzen Blick auf die Entwickelung der Kryoskopie werfen.

Dreser hat zuerst mit kühnem Griffe van't Hoffs Theorien auf die physiologische Nierenleistung angewandt; er sprach schon 1891 die Hoffnung aus, dass die Gefrierpunktsmethode auch "auf die pathologischen Zustände dieses Organs und Flüssigkeitsausscheidungen überhaupt" sich ausdehnbar erweisen möchte. Sein Wunsch ist ja in grösserem Umfange, als er ahnte, in Erfüllung gegangen. Doch vergingen einige Jahre, bis (1896) in A. v. Koranyi der Autor erstand, dem wir fraglos die umfassendsten Fortschritte in dieser Methode verdanken. Ohne zunächst auf seine theoretischen Forschungen einzugehen, möchte ich die praktisch-klinischen Ergebnisse seiner ersten grundlegenden Arbeit in Erinnerung bringen.

Die Hauptpunkte sind die folgenden:

ad I. Untersuchung des Blutes:

"Die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes ist abnorm gering, d. h. weniger als 0,56 °, bei Anämien" (Chlorose, Tuberkulose, verschiedene Kachexien) "und denjenigen fieberhaften Erkrankungen, welche die Atmung nicht wesentlich beeinträchtigen."

"Die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes beträgt mehr als 0,56° bei allen Krankheiten, welche mit einer Insuffizienz der Atmung oder der Nierentätigkeit, oder gleichzeitig beider einhergehen."

Dies ist diagnostisch wichtig:

- Bei Differentialdiagnose zwischen Typhus und Pneumonie (bei Sinken des Gefrierpunktes: wahrscheinlich Pneumonie).
- "Bei Nierenkrankheiten bedeutet eine Steigerung der Gefrierpunktserniedrigung des Blutes, welche durch Sauerstoff in vitro nicht beseitigt werden kann, Niereninsuffizienz."

ad II. (Untersuchung des Harnes):

1. "Bei Anämien ist der Gefrierpunkt des Harnes unter 1,4."

- "Bei der Nephritis ist die Gefrierpunktserniedrigung des Harnes abnorm gering."
- "Bei Anämien sowohl wie bei der Niereninsuffizienz und bei mangelhafter Ernährung ist molekulare Oligurie vorhanden" (geringe molekulare Harnkonzentration).

Ich zitiere diese Leitsätze v. Koranyis deshalb so ausführlich, weil sie eklatant zeigen, wie dieser Autor schon damals die Methode grösstenteils richtig bewertete, während einzelne seiner damaligen Anschauungen inzwischen durch andere Tatsachen längst widerlegt sind. Auf das Gebiet seiner praktischen, speziell therapeutischen Folgerungen freilich, die in jener geistvollen Arbeit einen grossen Raum einnehmen, werden wir ihm schwerlich folgen können; ich erinnere hier daran, dass (wie oben erwähnt) v. Koranyi die Differentialdiagnose zwischen Typhus und Pneumonie durch die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes wesentlich zu stützen hoffte. Dass er, aus der Beobachtung, dass die Kochsalzausscheidung im Harne schneller steigt als (im Verhältnis) seine Gefrierpunktserniedrigung Abei Beschleunigung der Nierenzirkulation sinkt, die Forderung aufstellt: "Ist (bei Verlangsamung der Zirkulation im grossen Kreislauf bei Herzleiden) in solchen Fällen

Na Cl grösser als 1,7, so ist die Lebensweise des Patienten zu regeln, bezw. sind demselben solche Medikamente zu verordnen, welche das Herz schonen bezw. dessen Leistungsfähigkeit steigern."

Koranyis neueste Arbeit beschäftigt sich fast ausschliesslich mit der wissenschaftlich-theoretischen Begründung und Verwertung dieser Methode. Es wäre interessant gewesen, im einzelnen das aus der jahrelangen Erfahrung dieses Autors hervorgegangene jetzige Urteil v. Koranyis über die Mehrzahl der oben betonten klinisch wichtigen Punkte zu hören. Leider streift der Autor in seiner Monographie die praktisch wichtigen Einzelheiten nur flüchtig; man darf wohl vermuten, dass sein jetziger Standpunkt in wesentlichen Fragen von dem 1896 eingenommenen abweicht. Eine zusammenfassende Arbeit über den klinisch-diagnostischen Wert der Kryoskopie, die mindestens in der Form einer Monographie zur Zeit noch fehlt, soll, wie es heisst, aus der Hand von Strauss im Laufe dieses Jahres erscheinen 1). Einstweilen ist man aber, um sich ein Urteil über die praktische Verwertbarkeit der Methode zu bilden,

<sup>1)</sup> Diese Arbeit ist inzwischen erschienen (H. Strauss, Bedeutung der Kryoskopie für die Diagnose und Therapie von Nierenerkrankungen, Berlin 1904) und konnte in der zweiten Hälfte meiner Ausführungen noch berücksichtigt werden.

noch immer genötigt, die recht umfangreiche Literatur der Gefrierpunktsbestimmungen durchzusehen. Über manche Punkte orientiert uns das kürzlich erschienene, sehr brauchbare Sammelreferat von Blanck, das sich freilich auf die für Nierenkrankheiten wichtigen Fragen beschränkt und auch sonst in mancher Hinsicht, so z. B. auf die Technik der Bestimmungen, einzelne Lücken erkennen lässt.

Nun lässt sich allerdings nicht verkennen, dass nach den physikalischen Grundlagen der Kryoskopie von vornherein der grösste Wert der Methode in der Abmessung der Nierenleistung gesucht werden muss. In der Tat haben auch die zahlreichen Bestimmungen des Gefrierpunkts von Körperflüssigkeiten, die in keinem direkten osmotischen Zusammenhang mit der Nierenarbeit stehen, bisher weit geringere praktischklinische Ergebnisse gehabt (Magensaft, Galle, Exsudate und Transsudate seröser Höhlen, Liq. cerebrospinalis, Milch) — vielleicht am ehesten noch die der Cerebrospinalflüssigkeit - ebensowenig wie die einigemal ausgeführte Kryoskopie von Organen. Ich werde diese Ergebnisse bei der Besprechung meiner diesbezüglichen Untersuchungen zu streifen haben. Dagegen hat sich, wie oben mehrfach erwähnt, über die Kryoskopie von Harn und Blut eine umfassende Literatur ausgebildet, mit teilweise fraglosen praktischen und durchgehends hochinteressanten theoretischen Ergebnissen. Hierbei lässt sich in letzter Zeit die ausgesprochene Tendenz erkennen, die physiologisch-klinische (internmedizinische) Richtung bei diesen Untersuchungen zu trennen von dem chirurgischen Standpunkt, oder die Beurteilung der Gesamt-Nierenarbeit von der Beurteilung der Arbeitsfähigkeit jeder einzelnen Niere mit direkter Beziehung auf die Entfernung des untüchtigen Organs. Ohne alle Frage hat - das sei hier gleich vorweggenommen die chirurgische Richtung die grösseren praktischen Erfolge gehabt. Wir werden aber dies Gebiet entsprechend dem Thema der Arbeit nur vorübergehend zu betrachten haben. Dagegen wird es notwendig sein, des Überblickes wegen kurz noch einmal die Theorie des kryoskopischen Verfahrens mit besonderer Bezugnahme auf die osmotischen Verhältnisse im Tierkörper zu besprechen (Ausführliches hierüber s. bei Hamburger, Cohen, v. Koranyi, Roth, Koeppe, Bousquet, Casper-Richter etc.), wobei auch noch einige historische Notizen über die Methode Platz finden mögen.

### 2. Theorie der Gefrierpunktsbestimmung.

Nach van't Hoff verhalten bekanntlich gelöste Stoffe sich in ihren (verdünnten) Lösungen wie Gase, sie üben also auch einen der Gasspannung analogen Druck, den osmotischen Druck aus. Da es sich bei den Sekretions- und Exkretionsvorgängen des Körpers grossenteils um osmotische Vorgänge handelt, liegt die Bedeutung einer Bestimmung des osmotischen Druckes auf der Hand. Ausser der Berechnung dieses Druckes (Avogadros Gesetz), die für Körperflüssigkeiten in den meisten Fällen nicht anwendbar ist, gestatten uns verschiedene Methoden eine mehr oder weniger genaue (indirekte) experimentelle Bestimmung (Versuche mit Niederschlagsmembranen<sup>1</sup>), plasmolytische Versuche, Hamburgers Blutkörperchenmethode, die Hämatokritmethode, Massarts physiologische Methoden, Diffusionsbestimmungen). Von allen diesen Methoden hat sich aber keine recht Eingang zu verschaffen vermocht, teils wegen der Kompliziertheit ihrer Anwendungen, grösstenteils aber wegen der Unsicherheit ihrer Resultate. Die bequemste Bestimmung indirekter Art ist aber für den osmotischen Druck die der Gefrierpunktserniedrigung.

Der Gefrierpunkt einer Flüssigkeit sinkt, wenn in derselben irgend ein Stoff gelöst wird. Der Grad dieses Sinkens, d. h. die Gefrierpunktserniedrigung, ist nach Blagden proportional der Konzentration der Lösung. Ferner aber zeigen (Raoult) Lösungen, welche gleich viel Moleküle in demselben Volum des Lösungsmittels enthalten, auch gleiche Gefrierpunktserniedrigung. Da nun solche Lösungen, welche gleich viel Moleküle in der Volumeinheit enthalten, nach Avogadro-van't Hoff auch denselben osmotischen Druck zeigen, so müssen Lösungen, welche dieselbe Gefrierpunktserniedrigung zeigen, auch denselben osmotischen Druck besitzen. Die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung ist also eine Bestimmung (bezw. ein Mass) des osmotischen Druckes.

Die von dem Raoultschen Gesetze scheinbar abweichenden, auffällig starken Gefrierpunktserniedrigungen der Säuren, Basen und Salze erklären sich (Arrhenius) dadurch, dass diese Körper Elektrolyte sind, bei welchen die elektrolytische Dissoziation nicht erst beim Durchleiten eines galvanischen Stromes entsteht, dass vielmehr diese Stoffe in ihren Lösungen bereits teilweise in dissoziiertem Zustande enthalten sind, und dass die bei der Dissoziation entstandenen Teile der Moleküle, die Ionen, sich in Beziehung auf den osmotischen Druck wie ganze Moleküle verhalten. Osmotischer Druck und Gefrierpunktserniedrigung sind bei Elektrolyten also der (in der Volumeinheit gelösten) Zahl von Molekülen + Ionen proportional. Da es sich hierbei um in allen Einzelheiten hinreichend erforschte und feststehende Beziehungen handelt, so kann also

<sup>1)</sup> Die einzige direkte Bestimmung!

auch bei Elektrolyten die Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung als Mass des osmotischen Druckes gelten.

Welche osmotischen Vorgänge im menschlichen Organismus nun aber in erster Linie für den Kliniker von Wichtigkeit sind, ist leicht zu beantworten. Das Hauptinteresse wird dort liegen, wo die Regulierung der Osmose die auffälligsten Veränderungen hervorzurufen imstande ist und wo gleichzeitig sich Anfangs- und Endprodukt des osmotischen Prozesses der klinischen Untersuchung am leichtesten darbieten: in den Nieren. Dabei übersehen wir keineswegs, dass messbare osmotische Vorgänge auch sonst im menschlichen Körper der Untersuchung zugänglich sind: die Druckunterschiede zwischen Mageninhalt, Darminhalt und Blut, zwischen Schweiss und Blut, in seltenen Fällen (Strauss) wohl auch zwischen Chylus und Blut oder zwischen Blut und Galle — Unterschiede, auf Grund deren sich die osmoregulatorische Kraft der Magenund Darmwandungen, der Haut, der Leber prüfen lässt. Wir werden auf einzelne dieser Punkte später zurückzukommen haben.

Die natürliche Basis für eine Berechnung aller osmotischen Leistungen des menschlichen Körpers ist, worauf schon diese kurze Zusammenstellung hinweist, das Blut. Selbstverständlich ist diese Basis nur dann brauchbar, wenn der osmotische Druck des normalen Blutes eine gewisse Konstanz aufweist. Hier zeigt sich nun die von vielen Seiten bewiesene, meines Erachtens noch nicht befriedigend erklärte, sehr merkwürdige Tatsache, dass der osmotische Druck des menschlich en Blutes in viel engeren Grenzen schwankt als der aller, selbst höheren Tiere. Während z. B. (nach Hamburgers Zusammenstellungen aus den Angaben von etwa 20 verschiedenen Autoren) der Gefrierpunkt des Blutserums schwankte

beim	Rind .		zwischen	0,550	und	0,6470
,,	Pferd .		,,	0,540	,,	0,600
,,	Kaninche	n	,,	0,570	,,	0,620
"	Schaf .		,,	0,550	,,	0,630
"	Hund .		,,	0,550	,,	0,630,

so schwankt nach ziemlich übereinstimmenden Angaben der osmotische Druck des menschlichen Blutserums beim Gesunden nur zwischen 0,55° bis 0,57° C, um welche der Gefrierpunkt des Serums tiefer liegt als der des destillierten Wassers. Bemerkenswert ist, wie hier gleich noch erwähnt sei, dass nach Bottazzi und Rodier die Körperflüssigkeiten wirbelloser Seetiere fast genau mit dem sie umgebenden Medium, dem Seewasser, gleichen osmotischen Druck haben. Erst die höheren Tierspezies emanzipieren sich von den Druckverhältnissen der Aussen-

welt, und die unabhängigsten osmotischen Werte bestehen bei der höchstentwickelten Spezies, bei dem Menschen.

Denn auch die Widerstandsfähigkeit des osmotischen Druckes gegen gewollte, experimentelle Beeinflussung erreicht bei höheren Tieren einen bemerkenswerten Grad. Hamburger injizierte intravenös hyperisotonische und hypisotonische Flüssigkeiten, führte durch Schwitzen eine Wasserverarmung des Blutes herbei; Fano und Bottazzi stellten Versuche mit Milzexstirpation, Blutentziehung, Nahrungsentziehung bei Tieren an, ohne dass in einem dieser Fälle sich die Gefrierpunktserniedrigung dauernd erheblich geändert hätte. Eine Ausnahme macht (häufig) die doppelseitige Nierenexstirpation, auf welche wir später zu sprechen kommen.

### 3. Wert der Kryoskopie nach den herrschenden Anschauungen.

Nach allen diesen Beobachtungen ist also die Gefrierpunktserniedrigung des menschlichen Blutserums beim Gesunden eine ungewöhnlich konstante. Wir haben schon oben die Resultate aus Koranyis erster Arbeit erwähnt, welche zeigen, wie dieser Autor damals die Gefrierpunktserniedrigung in pathologischen Fällen bewertete. Wenn auch, wie bemerkt, diese Anschauungen inzwischen von anderen Forschern und auch wohl von Koranyi selbst in Einzelheiten modifiziert worden sind, so ist doch vieles daraus beibehalten worden, und wir können die heute im allgemeinen gültige Einschätzung der Kryoskopie etwa folgendermassen definieren, wobei wir uns zunächst auf die Berücksichtigung von Blut und Harn beschränken:

Wie bei allen Lösungen, so sinkt auch im Blut und im Urin der Gefrierpunkt mit der zunehmenden molekularen Konzentration der Flüssigkeit. Unter normalen Verhältnissen ist die Gefrierpunktserniedrigung  $\vartheta$  des Blutes eine ungemein konstante, die des Urins  $\varDelta$  ist weniger konstant und von zahlreichen Faktoren abhängig (Werte von  $\vartheta$  und  $\varDelta$  beim Gesunden siehe unten). Unter pathologischen Verhältnissen steigt die molekulare Konzentration des Blutes (sinkt der Gefrierpunkt) bei allen mit ungenügender Nierenfunktion einhergehenden Krankheiten, also namentlich bei Nephritiden, und das Sinken des Gefrierpunktes ist ein diagnostisches Mass für bestimmte Teile der Nierenarbeit (und für Schwere und Grad der Nephritis im einzelnen Falle). In den gleichen Fällen sinkt die molekulare Konzentration des Harnes, steigt also dessen Gefrierpunkt.

Weniger konstant sind die Veränderungen des Gefrierpunktes von Harn und Blut bei anderen Erkrankungen: der Blutgefrierpunkt sinkt gelegentlich bei Stauungen im Lungenkreislauf und im Abdomen (Pneumonien, raumbeengende Tumoren), er steigt bisweilen bei schweren Anämien und Kachexien. Diagnostische Schlüsse erlaubt aber der Blutgefrierpunkt in diesen Fällen nur ausnahmsweise, ebensowenig der Gefrierpunkt des Urins; die Bedeutung beider bezieht sich wesentlich auf Nierenaffektionen, ist aber bei diesen von grosser und häufig entscheidender Bedeutung.

Dies ist ja theoretisch wohl verständlich. In der Tat verdankt die Gefrierpunktserniedrigung ihre gleichmässige Aufrechterhaltung (vgl. die Zusammenstellung bei Koranyi) so gut wie ausschliesslich der Tätigkeit der Nieren, in geringem Grade der der Lungen (bei insuffizienter Atmung steigt der osmotische Druck des Blutes). Da eben die Nieren die Produkte des Eiweissstoffwechsels, soweit sie für den Organismus überflüssig sind, nebst dem überflüssigen Wasser zu entfernen haben, so ergibt sich ihre osmoregulatorische Bedeutung von selbst, zumal sie das einzige Organ des Körpers sind, das in dem quantitativen Verhältnisse der auszuschaltenden gelösten Moleküle und des auszuscheidenden Wassers je nach dem momentanen Bedürfnisse des Körpers jede beliebige Auswahl zu treffen vermag. In der Tat beeinflusst die totale experimentelle Nierenausschaltung den osmotischen Druck des Blutes ausserordentlich; die Gefrierpunktserniedrigung kann (v. Koranvi u. a.) bis auf - 0,75 sinken. Verschieden ist die Wirkung einer partiellen (experimentellen) Ausschaltung des Nierenparenchyms durch toxische Schädigung desselben. Nach Koranvis Ansicht, die er in seiner neuesten Arbeit ausspricht, muss "mehr als die Hälfte des gesamten Nierenparenchyms ausgeschaltet werden, damit eine merkliche Störung des osmotischen Gleichgewichts zustande komme" - eine Ansicht, die freilich mit der gleich darauf von ihm selbst betonten Tatsache, dass nach Entfernung einer Niere und beträchtlicher Erkrankung der zweiten die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes vollkommen normal sein kann, nicht ganz übereinstimmt; in umgekehrter Form ist obiger Satz eben nicht richtig!

Nun beruht die Steigerung der molekularen Konzentration des Blutes bei Nierenausschaltung wesentlich auf der Retention von Molekülen. Die Beschaffenheit des dabei ausgeschiedenen Harnes dagegen ist in erster Linie von den auszuscheidenden Wassermengen abhängig; die Gefrierpunktserniedrigung des Harnes kann nach reichlichem Trinken kleiner als 0,10° werden (Kövesi und Roth-Schulz). Schon aus diesen extremen Beispielen ergibt sich, dass eine zuverlässige Abmessung der osmotischen Nierenarbeit nur durch gleichzeitige Beurteilung der osmotischen Beschaffenheit von Harn und Blut möglich ist; mit anderen Worten: dass zur richtigen Würdigung eines Nierenleidens vom Standpunkte der Osmose aus vergleichende Gefrierpunktsbestimmungen im Blut und Urin gehören. Von diesem Gesichtspunkte ausgehend, haben denn auch zahlreiche Autoren die Feststellung konstanter osmotischer Beziehungen zwischen Blut und Harn, eine osmotischchemische Analyse versucht; doch sind die dabei gewonnenen Konstanten in ihrem Wert noch vielfach strittig.

### 4. Beurteilung der Nierenarbeit, Hilfsformeln.

Der Begründer der klinischen Kryoskopie, Dreser, hat zuerst versucht, ein Mass der Nierenarbeit aus der Vergleichung von Gefrierpunktserniedrigung des Harns (1) und des Blutes (2) zu gewinnen; in ziemlich komplizierter Berechnung bestimmte er dann die Tagesarbeit der Nieren auf 70 bis 240 mkg; er übersah aber, dass die Nierenarbeit nicht allein, in einer Regelung der Druckunterschiede durch Sekretion besteht, sondern auch in Wasserresorption und in einer Selektionstätigkeit (Pauli). -Wichtiger ist die "diurèse moléculaire totale" (Claude und Balthazard): ⊿ × Urinmenge Körpergewicht, doch ist dieser Faktor von einzelnen Seiten nachgeprüft und inkonstant gefunden worden; auch wird der Wert der Körpergewichtszahl von manchen gering eingeschätzt, während das Produkt 1/2 Urinmenge (Molekulardiurese oder "Valenzwert", Strauss) von der Mehrzahl der Autoren für wichtig und wertvoll gehalten wird; auch ich schliesse mich auf Grund meiner eigenen Untersuchungen dieser An-Weniger praktisch erscheinen mir das "Kochsalzäquivalent" v. Koranyis  $\frac{ extit{d} imes ext{Urinmenge}}{61,3}$  (wobei 61,3 der Ausdruck für die Gefrierpunktserniedrigung einer 1 % igen Kochsalzlösung, 0,613 ist), ferner der Ausdruck A (Waldvogel, den Stickstoff prozentual berechnet), auch \_\_\_\_\_\_ hat sich nicht recht zu behaupten vermocht, während die Formel  $\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$  (v. Koranyi) in Strauss einen warmen Verteidiger findet, auch nach der Seite der klinischen Tätigkeit hin. -

Betrachtet man das Verhältnis des Gefrierpunkts von Urin und Blut gleichzeitig, so ergibt sich gleichsam von selbst der Wert  $\frac{\Delta}{\partial}$ , der nur, wie wir weiter unten sehen werden, unter der wechselnden Höhe von  $\Delta$  leidet. An und für sich würde, da bei Nierenleiden in der Regel die molekulare Konzentration des Urins abnimmt und die des Blutes steigt, die Annäherung des obigen Quotienten an 1 ein brauchbarer Faktor in der klinischen Beurteilung sein. Die Formel  $\frac{\Delta \times \text{Menge}}{\partial}$  (Bernard) hat sich nicht einzubürgern vermocht, ebensowenig bisher der Quotient  $\frac{\Delta}{\text{spez. Gewicht}}$  (Kövesi und Suranyi).

Alle diese Formeln, die übrigens teilweise eine aus der anderen sich ergeben, haben warme Verteidigung von der einen und Bekämpfung von der anderen Seite gefunden; im allgemeinen darf man wohl sagen, dass trotz des grossen darauf verwandten Scharfsinnes nur eine sehr kleine Zahl von Hilfsformeln allseitige Anerkennung gefunden hat — wie ich glaube mit Recht.

Überhaupt muss betont werden, dass unter der ungeheuren Zahl von Beobachtungen und Veröffentlichungen über Kryoskopie die Mehrzahl sich darauf beschränkt, die absoluten Werte der Gefrierpunktserniedrigungen zu geben, was zwar bei der Konstanz der Blutgefrierpunktserniedrigung für diese noch angehen mag, für den Uringefrierpunkt aber ohne Berücksichtigung der Nahrungs- (speziell Flüssigkeits-) Aufnahme und der Tagesmenge ziemlich wertlose Ziffern ergibt (wo es sich nicht etwa um Vergleichung der getrennt aufgefangenen Urinmenge jeder Niere handelt). Andererseits freilich scheint mir auch, wie ich weiter unten auszuführen denke, ein Zuviel an komplizierten Formeln, wie für alle praktisch-klinische Arbeit, so auch hier vom Übel zu sein.

Kurz erwähnt sei aber hier die Beobachtung von Fuchs, dass sich der Gefrierpunkt des normalen Urins stets daraus berechnen lässt, dass man sein spezifisches Gewicht mit 0,075 multipliziert. In der Tat habe ich an meinem Materiale zwar nicht konstant, aber häufig diese Angabe bestätigt gefunden. Für wichtige diagnostische Schlüsse scheint sie mir indessen doch nicht konstant genug.

### 5. Technik der Gefrierpunktsbestimmungen.

Ehe ich zu meinen eigenen Untersuchungen übergehe, muss ich der Methodik noch einige Worte widmen. Heutzutage werden bekanntlich die meisten Gefrierpunktsbestimmungen mit dem Beckmannschen Apparate angestellt. Bei diesem ist das Probierrohr mit einem seitlichen kurzen Ansatzrohr (zum "Impfen") versehen und steckt, durch einen Kork isoliert, in einem zweiten etwas weiteren Rohr, das so einen Luftmantel zwischen Kältemischung und Untersuchungsflüssigkeit bildet. Das Probierrohr ist oben durch einen doppelt durchbohrten Kautschukpfropf geschlossen, durch welchen das Beckmannsche, in hundertstel Grade geteilte Thermometer sowie der lange Stiel des Platinrührers in die Probierflüssigkeit tauchen. Das Probierrohr in seinem Luftmantel ist in dem Deckel eines die Kältemischung enthaltenden Glasgefässes befestigt; dieser Deckel trägt ebenfalls mehrere Durchbohrungen für das Nachfüllen der Kältemischung, für eine grobe Rührvorrichtung und für ein Thermometer zur Bestimmung des Kältegrades der Mischung. Die Gefrierpunktsbestimmung geht nun folgendermassen vor sich, dass in das Probierrohr (das selbstverständlich besonders von anorganischen Verunreinigungen sorgfältig gesäubert sein muss) ein Quantum der zu untersuchenden Flüssigkeit eingefüllt wird, welches genügt, das Quecksilberreservoir am Boden des Beckmannschen Thermometers zu bedecken; hierzu sind je nach der Höhe dieses Reservoirs 10-18 ccm Flüssigkeit notwendig; bei meinem Thermometer genügten etwa 10 ccm und mehrfache Nachprüfungen überzeugten mich, dass die Bestimmungen auch korrekt blieben, wenn mehr als 2/3 der Reservoirhöhe bedeckt waren; reichte dagegen die Flüssigkeit nur bis unter die Hälfte des Reservoirs, so ergaben sich fast regelmässig falsche Resultate. - Platinrührer und Thermometer befinden sich nun in der Flüssigkeit des Probierrohres, welches in das weitere Luftmantelrohr und mit diesem in die Kältemischung gesenkt wird. Letztere wird am praktischsten und richtigsten durch eine Mischung Eis-Viehsalz (2:1) dargestellt; diese hat als "Kryohydrat" eine bis zum völligen Schmelzen konstante Temperatur, welche einige Zehntelgrade unterhalb der vermutlichen Gefriertemperatur der Lösung (bei den für uns wichtigen organischen Lösungen, also etwa bei -1,5 bis -3,0 °C) liegt. Der gleiche Effekt lässt sich auch durch Verwendung eines Kühlbades mittelst rascher Verdampfung von Schwefeläther oder Schwefelkohlenstoff erreichen (Claude und Balthazard), doch ist hier die Vorrichtung eine etwas kompliziertere. Nun wird der Rührer in eine langsame, gleichmässige Bewegung gesetzt, der Quecksilberfaden des Beckmannschen Thermometers sinkt langsam bis unter die eigentliche Gefriertemperatur der Flüssigkeit; wird nun durch eine mechanische Anregung die Eisbildung plötzlich eingeleitet, so steigt durch Freiwerden der latenten Schmelzwärme das Quecksilber rasch bis zu einer maximalen Höhe, wo es sich für einige Zeit (bis zu 1-2 Minuten) fest einstellt. Diese Höhe, die in Zehntel und Hundertstel Graden direkt abgelesen, in Tausendstel noch mit Hilfe der Lupe geschätzt werden kann, entspricht der Gefrierpunktserniedrigung der Untersuchungsflüssigkeit. Es empfiehlt sich besonders bei Bestimmung des Blutgefrierpunkts, mit derselben Lösung nach dem Auftauen noch eine zweite Bestimmung zu machen. Die Differenz der beiden Bestimmungen darf, wenn die Zahl als richtig angenommen werden soll, nicht mehr als 0,01° C betragen; bei einer grösseren Differenz (scil. bei Blutserumbestimmungen!) ist der Verdacht berechtigt, dass eine der beiden Zahlen falsch war. Forscher, die über ein sehr grosses Material verfügen, sind sogar der Ansicht, dass der Fehler unter 0,01° bleiben muss (v. Koran yi); auch in meinen Untersuchungen ist dies grösstenteils der Fall, doch möchte ich als Fehlermaximum 0,01° schon deshalb beibehalten, weil es (da gerade einem Teilstrich des Beckmannschen Thermometers entsprechend) ein bequem feststellbarer Grenzwert ist.

Viel kleiner sind die Fehlerquellen bei den Apparaten der Präzisionskryoskopie (Raoult und Nernst-Abegg), wo Raoult mit einem Fehlermaximum von 0,001° C rechnet; doch machen die Kompliziertheit dieses Verfahrens und die erforderten grossen Flüssigkeitsmengen sie für klinische Zwecke unbrauchbar. Das Zickelsche "Pektoskop", das v. Koranyi warm empfiehlt, habe ich nicht persönlich erprobt; dagegen warne auch ich vor dem in mehreren "Vereinfachungen" empfohlenen Weglassen des Luftmantelrohres um das Probierrohr, weil hierdurch (vgl. unten) ein ungleichmässiges Gefrieren fast unausbleiblich ist. Auch die Apparate für Bestimmungen an sehr kleinen Flüssigkeitsmengen (5—6 ccm), wie die von Friedenthal und Dreser-Waldvogel scheinen mir nicht einwandsfrei, schon weil nach meinen Untersuchungen die Fehlerquellen mit der Kleinheit der Probierröhren wachsen. Im übrigen entfernen sich diese Apparate wenig von dem Beckmannschen Prinzip.

Auf einige Punkte bei der Benutzung des Gefrierapparates nach Beckmann bezw. auf einige seiner Fehlerquellen muss nun aber dringend geachtet werden:

- Die Menge der zu gefrierenden Flüssigkeit muss das ganze, mindestens aber <sup>2</sup>/<sub>3</sub> der Höhe des Quecksilberreservoirs am unteren Ende des Beckmannschen Thermometers umhüllen (vergl. oben).
- 2. Das Thermometer muss genau geprüft und absolut zuverlässig sein. Es kommt vor, dass bei nicht tadellosen Thermometern ein Gradintervall nicht wirklich 1°C entspricht (Raoult, Hamburger).

- 3. Es ist wünschenswert, dass das Thermometer den Boden des Probierrohres nicht berührt. Hierdurch kann zweifellos eine zu starke lokale Eisabscheidung begünstigt werden, wenn auch nach meinen Kontrollversuchen der Fehler unerheblich bleibt.
- 4. Die Temperatur der Kältemischung darf nicht erheblich unter derjenigen der Gefrierflüssigkeit liegen (vergl. oben), da nach zahlreichen Untersuchungen (u. a. Nernst und Abegg) bei tiefen Graden der ersteren die Gefrierpunktserniedrigung zu tief ausfällt.
- 5. Die Bewegung des Rührers (eines langen, unten zu einer grossen Öse geformten Platindrahtes, oder eines an einen Glasstab angeschmolzenen Platinringes) muss vollkommen regelmässig geschehen. Dies ist bei manueller Bewegung fast ausgeschlossen; die einzelne Bestimmung kann, wenn die Flüssigkeit vorher nicht gut gekühlt oder das Thermometer an etwas zu warmer Stelle aufbewahrt war, 20-30 Minuten in Anspruch nehmen, und eine exakt gleichmässige Bewegung ist für die geübteste Hand während so langer Zeit ein Kunststück. Deshalb habe ich den grössten Teil meiner Bestimmungen mit einer maschinellen Rührvorrichtung (nach meinen Angaben hergestellt von Mechaniker Runne) ausgeführt, welche durch Wasserbetrieb in Tätigkeit versetzt wird und wobei der Rhythmus sogar mit dem Metronom bestimmt werden kann. Wie ich nachträglich hörte, sind maschinelle Vorrichtungen für das Rühren auch an einzelnen anderen Instituten getroffen. v. Koranvi hält maschinelles Rühren für eine Vorbedingung genauer klinischer Gefrierpunktsbestimmungen. Soweit ich sehe, ist Ascoli der einzige Autor, der das Rühren überhaupt für überflüssig erklärt, solange nicht bereits die Unterkühlung eingetreten ist; er lässt die Flüssigkeit ruhig in der Kältemischung stehen, bis die Temperatur unter den eigentlichen Gefrierpunkt sank; dann erst beginnt er zu rühren. Ein gleichmässiges Gefrieren scheint mir bei diesem Vorgehen allerdings ausgeschlossen.
- 6. Die Unterkühlung darf keine sehr erhebliche sein. In dem Momente des Freiwerdens der latenten Schmelzwärme, wenn also das Thermometer rasch zu steigen beginnt, erfolgt die Eisausscheidung. Mit dieser steigt aber die Konzentration der Lösung und die Gefrierpunktserniedrigung nimmt zu, und zwar ist die Menge des gebildeten Eises der Unterkühlung proportional. Überlässt man aber die Rührvorrichtung sich selbst, so erlebt man Unterkühlungen, die mit der molekularen Konzentration der Untersuchungsflüssigkeit zunehmen; bei Aq. dest. betragen sie selten mehr als 1—1,5°C, bei Blut 2—3°C, bei Urin oft über 3°C! Hier ist nun die bei dem endlichen Steigen

des Quecksilbers plötzlich erfolgende Eisausscheidung oft eine enorme, und die Gefrierpunktserniedrigung kann dadurch wesentlich beeinflusst werden. Dem lässt sich bisweilen schon begegnen, indem man, wenn die Flüssigkeit etwa 0.5-1.0 unter den zu erwartenden Gefrierpunkt unterkühlt ist (bei  $0.5^{\circ}$  ist nach v. Koranyi die ausfallende Eismasse etwa =  $^{1}/60$  der Flüssigkeit, der Fehler also noch klein), den Rührer plötzlich in sehr viel raschere Bewegung versetzt, was oft die momentane Eisausscheidung hervorruft. Sicherer wirkt aber, wenn man bei dieser Unterkühlung durch den seitlichen Ansatz des Probierrohres ein Eiskriställchen in die Flüssigkeit gleiten lässt, oder nach Beckmann einen scharfen Platinschnitzel; durch dieses "Impfen" der Flüssigkeit wird die sofortige Eisausscheidung mit ziemlicher Sicherheit eingeleitet. Auf den Gefrierpunkt selbst hat dies Vorgehen aus leicht ersichtlichen Gründen keinen Einfluss, wovon ich mich übrigens durch Kontrollversuche überzeugt habe.

7. Sämtliche Gefrierpunktserniedrigungen beziehen sich auf den Gefrierpunkt des destillierten Wassers. Am Beckmannschen Thermometer ist nun dieser Punkt niemals an aufeinanderfolgenden Tagen oder selbst Stunden ganz der gleiche. Bei den älteren Thermometern war es deshalb ganz vermieden, einen Nullpunkt (für destilliertes Wasser) anzugeben, die Ziffern waren beliebige, am oberen Ende der Quecksilberkapillare war eine S-förmig gekrümmte Ampulle angebracht, aus welcher durch Klopfen oder Umdrehen des Thermometers soviel Hg an den Quecksilberfaden — wenn nötig — angefügt wurde, dass der Nullpunkt für Aq. dest. in den Bereich der Skala fiel. - Die neueren sogenannten "Thermometer mit fixem Nullpunkte" sind nun mit einem solchen Nullpunkte für destilliertes Wasser von vornherein versehen, und in der Tat stellt sich meist beim Verkaufe des Thermometers der Gefrierpunkt des destillierten Wassers etwa bei 0° ein. Dies ändert sich aber bei längerem Gebrauche regelmässig; deshalb ist es notwendig, täglich, und zwar mindestens am Anfang und am Schluss jeder Untersuchungsreihe, je eine Bestimmung für destilliertes Wasser zu machen. Hierbei findet es sich nun nicht selten, was schon Koeppe und Hamburger hervorheben, dass die zweite Bestimmung einen höheren Stand des Wassergefrierpunktes zeigt als die erste. Dies rührt daher, dass das destillierte Wasser gasförmige Verunreinigungen, besonders Kohlensäure enthält, die beim Gefrieren, teilweise schon durch das Rühren entweichen. Dem liesse sich dadurch abhelfen, dass das Wasser vorher ausgekocht oder vorher gefroren wird. Auf alle Fälle ist, wenn sich zwischen der ersten (Anfangs-) und zweiten

(End-)Bestimmung eine Differenz ergibt, nicht der Mittelwert beider, sondern der zweite Wert als der Gefrierpunkt des reinen (weil vorher gefroren gewesenen) Wassers als der gültige anzunehmen. — Um einigen dieser Fehlerquellen zu entgehen, hat Hamburger vorgeschlagen, ausser dem Gefrierpunkt des destillierten Wassers auch jedesmal den einer reinen 1% igen NaCl-Lösung festzustellen, welche nach zahlreichen Bestimmungen eine Gefrierpunktserniedrigung von —0,589% hat. Ich habe wie Engelmann in einer grossen Reihe von Fällen diesen Rat befolgt. Die Werte, die ich für NaCl erhielt, schwankten um 1 bis 2 Hundertstel Grade untereinander (Engelmann fand nur Schwankungen von 1 Hundertstel). Dass übrigens auch diese Hilfsbestimmung etwas problematisches hat, ergibt sich daraus, dass fast jeder Autor, der viel kryoskopisch gearbeitet hat, einen anderen Mittelwert für ∂ NaCl fand (so z. B. Engelmann 0,6!).

8. Macht man, was bei Blutserum ungemein wünschenswert ist, an dem gleichen Flüssigkeitsquantum zwei oder mehr Bestimmungen, so ist es recht langwierig, die einmal gefrorene Flüssigkeit wieder bis zum Verschwinden des letzten Eiskriställchens autzutauen. Zahlreiche Autoren (Hamburger, v. Koranyi) empfehlen deshalb auch, einige Eiskriställchen in der Lösung zu lassen und dann sogleich die neue Bestimmung anzufügen. Ich halte dies nicht für empfehlenswert, weil es dann viel schwieriger ist, den Gefrierpunkt exakt festzustellen, und ziehe deshalb die umständlichere Methode des völligen Auftauens vor. Sind nämlich Kristalle zurückgeblieben, so ist die Unterkühlung oft sehr gering — was ja an sich wünschenswert wäre —, sie kann aber auch völlig fehlen, und dann sinkt das Thermometer kurz vor Erreichen des Gefrierpunktes so langsam, dass die Einstellung auf letzteren oft ungemein schwer genau zu erkennen ist.

Es erübrigen noch einige Notizen über die Methoden der Entnahme der Körperflüssigkeiten. Was den Urin betrifft, so ist es im allgemeinen kaum notwendig, wie Koeppe es wünscht, nur den Urin einer einzelnen, auf einmal gelassenen Portion zu benützen. Zweifellos können Urinmengen, die aus verschieden sauren Portionen desselben Tages gemischt sind, auch durch die verschiedene Salzmenge der Portionen usw. kryoskopische Fehler ergeben; ebenso kann beim Stehenbleiben und Abkühlen des Urins durch Ausfallen von Harnsäure und Uraten eine Veränderung der Molekülzahl eintreten<sup>1</sup>). Auf v. Koranyis Veran-

<sup>1)</sup> Koeppe bezeichnet diese Fehlerquelle noch in einer neueren Arbeit (Berl. klin. Wochenschr. 1901) als ungemein wichtig und sucht sie durch Vergleich von Gefrierpunkts- und Leitfähigkeitsbestimmungen der betr. Urine auszugleichen.

lassung hat nun Elfer Nachprüfungen in dieser Richtung angestellt, die ergaben, dass auch beim Zusammengiessen allerverschiedenster Einzelportionen eines Tagesurins die grösste Differenz nicht 0,10° erreichte. Das ist eine Ziffer, welche, so bedeutend sie für eine Blutserumbestimmung wäre, für die Harnkryoskopsie praktisch ausser Betracht bleiben kann. Ich empfehle daher, wie bei anderen Untersuchungen die zusammengegossene, in reinen und trockenen Gefässen aufgefangene Urintagesmenge zu verwenden. Handelt es sich um sehr uratreiche Urine, so mag man Hamburgers Rat befolgen, indem man den Urin zentrifugiert und die Gefrierpunkte von Sediment und klarem Urin getrennt bestimmt, oder indem man zu dem Gefrierpunkt der (trüben) Mischung 0,04° addiert.

Nicht ganz so einfach liegt die Frage der Blutentnahme. von Koranyi benutzte bei den Untersuchungen zu seiner ersten grossen Publikation (1898) Blut, das er mit Hilfe von Schröpfköpfen gewonnen hatte. Bousquet entnahm das Blut durch Venaesectio oder durch Schröpfköpfe. Rumpel verwandte Blut, das er meist durch Punktion einer gestauten Armvene mittelst Hohlnadel, selten durch Venaesectio gewann. Dem entspricht auch mein Verfahren, zumal die Methode, die an sich wohl den geringfügigsten Eingriff setzt, der Schröpfkopf, wegen der fast unvermeidlichen Mischung des Blutes mit Gewebslymphe keine eindeutigen Resultate gibt. Ich entnahm mit wenigen Ausnahmen, in welchen ich die Venaesectio anwendete, die notwendige Blutmenge mittelst einer sterilisierten, getrockneten, nicht zu engen Kanüle der Vena mediana in der Ellenbogenbeuge, nach Stauung des Blutes durch elastische Kompression am Oberarm, die ich wieder lockerte, sobald der Abfluss des Blutes begann. Den Wunsch Hamburgers, alle Blutentnahmen morgens am nüchternen Kranken zu machen (weil nach Schoutes Untersuchungen sich der Gefrierpunkt des Blutes mit der Nahrungsaufnahme ändern kann), konnte ich aus äusseren Gründen nicht ausführen, möchte auch die Bedeutung dieser Beeinflussung nicht sehr hoch schätzen. Es ist viel darüber gesprochen worden, ob Serum, defibriniertes Blut oder unverändertes Blut zur Bestimmung benutzt werden solle. Theoretisch wäre, wie Hamburger nachwies, die Frage irrelevant, da Serum und Blutkörperchenbrei den gleichen Gefrierpunkt haben. So wird von Rumpel auch empfohlen, das Blut direkt in das Probierrohr zu entleeren, wo es durch fortwährendes Bewegen des Platinrührers defibriniert wird, und nun sofort die Gefrierung anzuschliessen. Dies Verfahren hat den Vorteil, direkt ev. am Krankenbette verwendbar zu sein und nur kleine

Blutmengen, 15-20 ccm, zu erfordern; ich habe es deshalb in vereinzelten Fällen, wo mir nur geringe Blutmengen zur Verfügung standen. auch verwendet, aber mich nie ganz von dem Eindrucke befreien können. dass die Bestimmung weniger leicht und sicher war als bei der Benutzung von reinem Serum1). Ich habe in den übrigen Fällen stets Serum benutzt (wie auch, an der Spitze der meisten anderen Autoren. v. Koranyi und Strauss), und zwar teils solches, das durch Stehenlassen des (luftdicht verschlossenen) Blutes auf Eis von selbst abgesetzt war, teils durch Zentrifugieren gewonnenes. Auf alle Fälle bietet die Verwendung von Serum gegenüber dem defibrinierten Blute den grossen Vorteil, dass man die (bei Pneumonien u. a. vorhandene) Steigerung der CO<sub>2</sub>-Menge im Blut, welche  $\partial$  um 0.02 °C erhöhen kann, unbeachtet lassen kann, und nicht erst, wie v. Koranyi wünscht, den komplizierenden Vorgang der Sauerstoffdurchleitung anzuwenden braucht. Die Befürchtung Rumpels, dass das Stehenlassen des Blutes auf Eis während 24 Stunden durch Verdunstung eine erhebliche Änderung der molekularen Konzentration hervorrufen kann, wird von den übrigen Autoren nicht geteilt, falls das betreffende Gefäss luftdicht geschlossen ist. Die zur Gewinnung des notwendigen Serums erforderliche Blutmenge beträgt bei Absetzenlassen ohne Zentrifugieren etwa 40 ccm, bei Zentrifugieren etwa 25-30 ccm.

Die übrigen Körperflüssigkeiten wurden nach den gewöhnlichen Methoden gewonnen: Exsudate und Transsudate durch Punktion, Schweiss durch direktes Auffangen, Magensaft durch Ausspülung und sofortige Filtration, Cerebrospinalflüssigkeit durch Lumbalpunktion, Galle durch Auffangen aus Gallenfisteln mittelst eingebundener Kanülen, sowie in einigen Fällen (an der Leiche) durch Punktion.

### II. Eigene Untersuchungen über Gefrierpunktserniedrigung.

## A. Untersuchungen an Nierenkranken.

### 1. Beobachtungsmaterial und Resultate.

Schreiten wir nun zur Betrachtung der Tabellen, und zwar zunächst bei Fällen von in den letzten 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Jahren an der Heidelberger Med. Klinik beobachteten Nieren affektionen. Es waren mit wenigen Ausnahmen, welche besonders bemerkt sind, klare, klinisch unkomplizierte Fälle; in

<sup>1)</sup> Sabbatani fand bei seinen Untersuchungen über Kryoskopie fester Organe immerhin Differenzen von 4-5 Hundertstel Graden zwischen dem Gefrierpunkt flüssigen Blutes und dem fester Blutgerinnsel. Im letzteren Falle verwendete er freilich den Rührer nicht, sondern liess das Gefrieren spontan eintreten.

Tabelle I. Nierenkranke. († mit Autopsie.)

			Gefrierpunkts- Erniedrigung		Tagesmenge Urin	f. ht	Valenzwert	Blutdruck
Nr.	Name	Klinische Diagnose	des	des	esme	ezi	nzv	dr
			Blutes	Urins	ge	Spezif. Gewicht	ale	lut
		and the real of the same of th	d	Δ	E E		N N	H
1	Weinlein †	Urämie, Nephr. chron.	Se la constant	0,698	1100	1010	767,8	250
2	Fath †	Nierentumor	0,595	1,55	1000	1018	1550	
3	Ruff	Albuminurie	0,60	1,578	1500	1018	2368	
4	Raab †	Nephritis chron. Phthise	0,597	Marie Control	1800	1020		
5	Wagner	Gichtniere (im Anfall)	0,64	0,754	1500	1012	1131	
6	Schmidt	Nephritis interst. chron.	0,611		2800	1022		190
7	Schneider †	Stauungsniere (Vitium)	0,583		800	1025		130
8	Röth	Albuminurie	0,627		1200	1012		130
9	Marx	Paroxysm. Hämoglobinurie	0,552	1,718	1600	1024	2748,8	
10	Kling †	Schrumpfniere, chron.	0,666		2500	1010		150
		Urämie						
11	Hennrich	Nephritis acuta	0,575		1600	1015		
12	Kurz	Albuminurie	0,572	1,423	2000	1011	2846	120
13	Kurz	" (später)	0,571	1000	1800	1010		120
14	Schwebler	,,	0,572		1600	1015		130
15	Rauber	Wanderniere (0 Kolik)	0,607					
16	Корр	Schrumpfniere	0,605	0,686	1600	1010	1017,6	170
17	Mauch	Nephritis acuta	0,566	1,722	1400	1012	2410,8	90
18	Eichstätter †	" "	0,557	1,174	1600	1010	1878,4	
19	A. Müller	" chron.	0,560	0,904	2000	1010	1808	225
20	Berg	Schrumpfniere (Urämie?)	0,656		1800	1012		190
21		" (ausserh. d.	0,623	1,163	1600	1012	1860,8	190
		Anfalls)		- West				
22	Bausch	Schrumpfniere, chronische	0,599	0,85	1400	1018	1190	160
		Urämie						
23	Zeh	Arteriosklerose, Nephritis?	0,554	1,016	2000	1012	2032	85
24	Koppert	Nephritis subacuta	0,610	1,00	2000	1013	2000	
25	Schneider	Nephritis interst. chron.	0,58	0,773	4500	1010	3478	190
26	Heider †	Nephritis, Urămie	0,723		1400	1009		160
27	Becker †	"	0,601	0,306	1500	1012	459,6	
28	,,	" nach NaCl-Infu-	0,649	- PART				
00	T 171 .	sion					200	
29	L. Klein	Eklampsie, Nephritis, Ur-	0,531	1,220	1000	1020	1220	
30	Carolus	ämie Nanhritis ahran kämamb	0.050	0.500	9400	1010	00000	
31	Happes	Nephritis, chron. hämorrh.	0,659	0,599	3400	1010	2036,6	
32	Burger		0,618	0,947	3400	1010	3219,8	145
32	Durget	" subacuta		0,951	2500	1010	2375	115

				punkts- lrigung	onge	f.	ert	ck	
Nr.	Name .	Klinische Diagnose	des Blutes	des Urins	Tagesmenge Urin	Spezif. Gewicht	Valenzwert	Blutdruck	
33	Marcantonio+	Nephritis chron., Urämie	0,605	0,950	1600	1014	1530	160	
34	Heintz	" subacuta	0,565		1800	1013		140	
35	Fritz †	" chron.	0,585	100	400				
36	Kern †	Tuberculosis renum	0,56	1,348	500	1018	674		
37	Unser †	Nephritis chron., Myocar- ditis		1,346	600	1018	807,6	90	
38	Philipps	Gichtniere (Anfall)	0,644	0,710	3800	1010	2447,2		
39	Bausch	Nephritis interst. chron.	0,620	0,805	1500	1015	1207,5	140	
40	Marquart	" chron.?	0,561		1200	1022		140	
41	Schäfer	Nephritis?	0,609	1,802	1200	1021	2162,4	110	
42	Blaess †	" chron., Urämie	0,67		500	1017		120	

I a.

Tabelle Rumpels (Nr. II, Niereninsuffizienz; Beitr. z. Klin. Chir.

Bd. 29. S. 649.)

(Harnstoffwert fortgelassen, Valenzwert berechnet.)

Nr.	Name	Klin. Diagnose	Gefrierpunkt des des Blutes $\partial$ Urins $\Delta$		Urin- tages- Menge	Spezif. Gew.	Valenz- wert
1	August R.	Nephr. chron., Urämie	0,61	0,64 0,71 0,66	1500 bis 1900	1010	960
2	Carl D.	do.	0,62	0,61 — 0,65	2000	1009	1240
3	Hans H.	Cystenniere, Urämie	0,69	0,81	500	1015	345
4	Karl G.	Nephr. chron., Urämie	0,61	0,78	200	1014	122
5	Dorot. S.	Anurie (Karzinom)	0,65	_	-	_	-
6	Christ. P.	Nephr. chron., Urämie	0,61	0,68	300	1016	183
7	Martin V.	do.	0,63	0,75	2000	1007	1260
8	Herm. S.	Amyloid d. Nieren	0,71	0,77	2400	1009	1740
9	Emma B.	Nephr. chron., Urämie	0,59	0,71	200	-	118
10	Karl E.	do.	0,63	0,68	2400	1008	1512
11	Chr. Sch.	do.	0,60	0,51	1500	1010	900
12	Friedr. P.	do.	0,63	0,79	2000	1010	1260
13	Otto B.	do.	0,64	0,71	1800	1011	1152
14	Adolf N.	Amyloid d. Nieren	0,63	0,70	200	-	126
15	Chr. S.	Tumor inabdominal.	0,59	0.73	300	-	177
16	Marie M.	Leukäm., Milztumor	0,59	0,75	1200	1009	708

einigen wenigen Fällen bestand Abuminurie mit einigen anderen nephritischen Symptomen und ohne sonstige nachweisbare Organerkrankung.

Die untersuchten Faktoren waren der Gefrierpunkt des Urins (\( \Delta \))
und des Blutes (\( \partial \)), die Tagesmenge des Urins, sein spezifisches Gewicht
sowie der Valenzwert \( \Delta \) mal Urinmenge. In einigen F\( \text{allen} \) war es aus
\( \text{\text{\text{\text{ausseren}}}} \) Gr\( \text{\t

Den Faktor  $\frac{A}{\text{Na Cl}}$  (v. Koranyi) habe ich nur vereinzelt bestimmt. Er ist nach der Ansicht dieses Autors von besonderer Wichtigkeit bei Herzkranken. Bei diesen ist, ruhige Lebensweise vorausgesetzt, der relative Chlorgehalt des Harnes normal. Leistet dagegen ein Herzkranker allzugrosse Arbeit, entsteht z. B. eine Nierenstauung, so steigt der Zahlenwert des obigen Quotienten durch Sinken des Chlorgehalts im Urin, durch eine Oligochlorurie beträchtlich an. So kann man, meint v. Koranyi, zugleich die Zweckmässigkeit der Lebensweise eines Herzkranken überwachen.

Hamburger erkennt die mögliche klinische Bedeutung dieser Beobachtungen an, hält aber die von v. Koranyi gegebene Deutung für falsch. Auf alle Fälle ist der Faktor sehr von der Ernährung der Kranken abhängig, Lindemann hat ganz widersprechende Beobachtungen mitgeteilt, und die Bedeutung obiger Formel ist somit durchaus keine allgemein anerkannte.

Wenden wir uns zunächst zur Betrachtung der kryoskopischen Resultate für die Urine, so muss von vornherein betont werden, dass eine strenge Abmessung der Nahrungs- bezw. Flüssigkeitszufuhr in meinen Fällen nicht stattgefunden hat. Die bezüglichen Arbeiten von Kövesi, Roth-Schulz und H. Strauss kamen mir erst zu Gesicht, als meine Arbeit bereits vorgeschritten war, und ich wollte nachträglich nicht die Basis meiner Untersuchungen wechseln. Die Kranken waren aber mit Ausnahme von Nr. 8 und 15 alle bettlägerig, erhielten strenge Diät (Milch, reizlose Suppen, teilweise Brot) und Fachinger Wasser (nicht über 1 l pro die). Eine weitgehende Gleichmässigkeit der Untersuchungsbedingungen war also gewahrt, übrigens ist eine genaue Regelung der Flüssigkeitszufuhr gerade bei gestörter Nierentätigkeit für diese Untersuchungen weniger wichtig als bei Gesunden, weil erfahrungsgemäss der Uringefrierpunkt bei Nephritikern sich — ebenso wie Urinmenge und spezifisches Gewicht, so verschieden diese Faktoren in ihrer Bedeutung auch sind — von der Ernährung relativ unabhängig zeigt-

Die Gefrierpunkte der vorstehenden Tabelle liegen zwischen 1.7 und 0,3 unter dem des destillierten Wassers. Die beiden Extreme dieser Reihenfolge werden von einem Fall paroxysmaler Hämoglobinurie. der die normale, und einem Falle schwerster Urämie gebildet, der die am stärksten veränderte Gefrierpunktserniedrigung aufwies. Bei dem Falle von Hämoglobinurie bestand gleichzeitig, wie gewöhnlich, eine erhebliche Nierenreizung mit reichlichen gekörnten und Epithelzylindern und Nierenepithelien, aber dabei gute Nierenfunktion, wie die Urinmenge andeutet. Aber auch in dem anderen Grenzfalle bestand eine Urintagesmenge von 1500 ccm. Man könnte hier nach älteren klinischen Anschauungen ebenfalls genügende Nierentätigkeit voraussetzen, zumal das spezifische Gewicht zwar niedrig, aber doch noch nahe dem normalen sich hält. Hier ist nun der Strausssche "Valenzwert" von nicht zu unterschätzender Bedeutung. Im ersteren Falle haben wir einen Valenzwert von 2748,8; der Fall ging rasch in Heilung über und bot nie ernste Störungen der Nierenarbeit. Der zweite Kranke, der wenige Stunden nach der Blutentnahme starb, hatte dagegen trotz guter Urinmenge einen Valenzwert von nur 459,6, der eine ungenügende Nierenfunktion wahrscheinlich macht. Auf dem Sektionstische ergab sich eine chronisch-parenchymatöse Nephritis schwersten Grades.

Überblickt man aber das Material weiter, so tritt doch in den meisten Fällen der Einfluss, den die kryoskopische Untersuchung auf die Beurteilung ausübt, mehr und mehr zurück. Grenzfälle beweisen bekanntlich nur selten etwas; bei den zahlreichen Fällen der mittleren Linie aber ist das Bild ein ganz anderes. Der mittlere Uringefrierpunkt aus diesem Material, das ganz überwiegend aus schweren Fällen bestand, ist 1,08, eine Zahl, die von allen Autoren noch als normale Gefrierpunktserniedrigung aufgefasst wird (Grenzen des normalen nach Senator—0,92 und —2,21, nach Strauss —0,91 bis —2,43, Waldvogel —0,87 und —2,28, nur v. Koranyi bestimmt die normale Breite mit —1,26 und —2,35°). Und da die Urinmengen sich im Durchschnitt auch wenig von der Norm entfernen, so bekommen wir einen mittleren

Valenzwert in dieser Zusammenstellung von 1836, eine Zahl, die auch gewiss noch in das Bereich des normalen fällt (v. Koranyi 1563 bis 3126). Natürlich ist diese Betrachtung eine einseitige, schon deshalb weil, wie in fast allen Nephritisstatistiken, unter den schweren Formen die interstitiellen mit ihren relativ grossen Urinmengen und dem relativ weniger veränderten Gefrierpunkt überwiegen. Immerhin ist hervorzuheben, dass ausser dem genannten nur vier meiner untersuchten Fälle eine geringere Gefrierpunktserniedrigung des Urins als  $\Delta = 0.8$  hatten. Unter den Fällen der zum Vergleiche herbeigezogenen Rumpelschen Statistik liegt von allen 16 Fällen nur der Uringefrierpunkt eines einzigen tie fer als 0.8! Freilich muss auch hier wieder betont werden, dass eben der Durchschnitt der Rumpelschen Fälle doch noch schwerere Grade von Funktionsstörung (auch vom rein klinischen Standpunkte aus betrachtet!) zu ergeben scheint als meine Tabelle I.

Wenn schon nach dem oben Gesagten der Valenzwert immer noch die wertvollste Hilfsformel bei der Berechnung der Nierenfunktion mit Hilfe der Kryoskopie darstellt, so wollen wir doch noch einen Blick auf einige andere Faktoren werfen. Der von Bugarsky eingeführte

Quotient description | Spez. Gew. —1 soll bei Gesunden stets ungefähr 75 betragen.

In den beiden Grenzfällen meiner Tabelle I (siehe oben) beträgt dieser Wert 71 bezw. 25,5, auch hier scheint also der schwerer beeinträchtigte Krankheitsfall auch das stärkste Abweichen von der Norm zu zeigen. Aber in den schweren Fällen 1, 19, 20, 30, 33, 37, 38 beträgt dieser Quotient beziehungsweise 70, 90, 97, 60, 68, 74, 71 — er entfernt sich also wenig, jedoch regellos nach oben wie nach unten etwas von der Norm. Eine brauchbare Regel habe ich in dem allen nicht sehen können, ebensowenig wie mehrere andere Autoren. Die "Molekulardiurese"

v. Koranyis, d. h. der Quotient  $\frac{\Delta \times \text{Urinmenge}}{61,3}$  lässt sich ja eben-

falls leicht berechnen (dabei entspricht der Faktor 61,3 den Ziffern der Gefrierpunktserniedrigung 0,613 einer 1% Na Cl-Lösung — vergleiche hiezu aber die obigen Angaben Hamburgers!) und soll unter normalen Verhältnissen etwa 25—30 betragen. Eigentlich ist diese Berechnungsart ja nichts anderes als der Valenzwert, und er ergab nun auch natürlich entsprechende Resultate: Die Molekulardiurese (a) war in den beiden extremsten Fällen 44 bezw. 7, schien also hier ebenfalls ihre Berechtigung zu beweisen, betrug dann aber in den oben angeführten schweren Fällen jeweils 12, 25, 29, 30 usw., hielt sich also meist in den Grenzen des Normalen. Ich halte diese Formel für überflüssig, da sie mindestens

neben dem einfacheren Valenzwert nichts Neues bietet; sie ist aber auch, wie F. Kraus betonte, physikalisch-chemisch anfechtbar, da sie voraussetzen würde, dass stets der Dissoziationsgrad der untersuchten Harne auch demjenigen einer 1 % Na Cl- Lösung entspricht.

Die übrigen empfohlenen und z. T. weiter oben erwähnten Formeln (wie  $\frac{J}{N}$ ,  $\frac{J}{\text{spezif.Gewicht}}$ ,  $\frac{J}{\text{K\"orpergewicht}}$  etc. etc.) habe ich nur teilweise im einzelnen nachgeprüft, da sie teils mich von meinem Thema, der klinischen Brauchbarkeit der kryoskopischen Methode, zu weit entfernten, teils auch von den berufensten Beurteilern verschieden beurteilt werden und keinenfalls über den praktischen Wert der Valenzzahl zu stellen sind. Dieser Anschauung entsprachen auch meine Nachprüfungen.

Ein Punkt muss selbstverständlich bei der ganzen Betrachtung festgehalten werden. Man pflegt praktisch-klinisch von "leichten" und "schweren" Formen der Nierenentzündung zu sprechen und versteht darunter in der Regel die Schwere der anatomischen Veränderung der Nierensubstanz. Mit Recht wird von allen neueren Autoren darauf hingewiesen, dass die Kryoskopie ja im Gegensatz hiezu nur eine Funktionsprüfung darstellt, wenn sie auch gewisse empirische Schlüsse auf die Art des anatomischen Prozesses gestattet. Zunächst gestattet sie aber weiter nichts als eine Schätzung der osmotischen Funktionstüchtigkeit der Niere; ob diese nun bei einer akut parenchymatösen oder einer chronisch interstitiellen Nephritis gestört ist, das kryoskopische Resultat kann durchaus das gleiche sein. Wir dürfen bei der Wertung dieser Methoden nur eine Einteilung in kompensierte und nicht kompensierte Nephritiden a priori als berechtigt anerkennen. Dabei muss es einstweilen auch gleichgültig bleiben, ob die etwa vorhandene Kompensation durch erhaltenes, funktionstüchtiges Gewebe beider erkrankter Nieren oder etwa durch kompensatorische Hypertrophie der einen, bei totaler Zerstörung der anderen Niere ermöglicht wird, und eine ganz offene Frage - die wie uns scheint auch von den meisten Autoren noch wenig gewürdigt wird -- ist es, wie weit etwa die erlahmende oder die durch Herzmuskel-Hypertrophie gesteigerte Herzkraft die Kompensation zu fördern vermag. Wir können nur sagen: aus dem kryoskopischen Verhalten des Urins ziehen wir die und die Schlüsse auf den momentanen Zustand der Kompensation der Nierenstörung. An und für sich wäre das ja eine eminent praktischklinische und namentlich auch therapeutisch fruchtbringende Betrachtungsweise - vorausgesetzt eben, dass die gezogenen Schlüsse zuverlässige sind. Ich glaube aber, oben gezeigt zu haben, dass sie dies

mindestens bei ausschliesslicher Betrachtung des Uringefrierpunktes nicht sind, da die erhaltenen Werte auch bei Berücksichtigung der wichtigsten Vergleichsgrössen noch in die Grenzen des Normalen fallen können.

Zahlreiche Autoren haben aber ausser der Beurteilung der funktionellen Leistung der Nieren auch geglaubt, aus dem Uringefrierpunkt empirische Schlüsse auf die anatomischen Veränderungen des Organs ziehen zu können. Der typische Vertreter dieser Richtung ist Lindemann, dessen Ausführungen in den folgenden Punkten gipfeln: Durch die Bestimmung von  $\Delta$  lassen sich Albuminurien ohne Nierenstörung ( $\Delta$  zwischen  $-1,30^{\circ}$  und  $-2,30^{\circ}$ ) unterscheiden von nephritischen Albuminurien ( $\Delta$  unter  $-1,00^{\circ}$ )... Bei parenchymatösen Nephritiden ist  $\Delta$  gewöhnlich viel stärker vermindert als bei interstitiellen, dagegen lassen sich akute und chronische Prozesse mit Hilfe der Harngefrierpunktsbestimmung nicht unterscheiden . . . . Heilung eines parenchymatösen Prozesses und ebenso sein Übergang in sekundäre Schrumpfniere sind an einer Zunahme der molekularen Urinkonzentration erkennbar. . . . . Bei Stauungsniere ist der Harngefrierpunkt nicht verändert." —

Da ich auf die Einzelheiten meines Materials noch bei der Betrachtung der Blutgefrierpunktserniedrigung eingehen will, so möchte ich gleich hier nur kurz bemerken, dass ich Lindemanns Schlussfolgerungen zum grössten Teile nicht unterschreiben kann.

Ferner haben Kövesi und Roth-Schulz auf Grund einer Art "Akkomodationsprüfung" der Nieren ein Schema für die dadurch ermöglichten Schlüsse auf die anatomischen Veränderungen in den Nieren aufgestellt. Sie bestimmten Urinmenge und Uringefrierpunkt in regelmässigen Zeiträumen nach der Aufnahme erheblicher Mengen (1—8 l) Salvatorwasser per os. Hierbei sinkt  $\Delta$  beim Gesunden rasch bis nahe an  $0,10^{\circ}$ , während a) bei parenchymatöser Nephritis diese "diluierende" Kraft stark herabgesetzt ist, der Gefrierpunkt sich also nicht ändert; b) bei Schrumpfniere und kompensierten Herzfehlern der Gefrierpunkt sich fast wie beim Gesunden ändert. — Ich habe diese Versuche nicht nachgemacht, möchte aber hervorheben, dass die auf der gleichen Basis beruhenden Untersuchungen von F. Strauss ein "differentialdiagnostisches Merkmal zur Unterscheidung der interstitiellen und parenchymatösen Prozesse nicht zutage gefördert haben."

Gehen wir nunmehr zur Betrachtung der Gefrierpunktserniedrigung des Blutes über, auf die ich schon deshalb grösseres Gewicht als auf die des Urins gelegt habe, weil ihre Anerkennung auch unter den NichtFanatikern der Kryoskopie eine viel einmütigere ist als die Bestimmung des Uringefrierpunktes.

Vergegenwärtigen wir uns noch einmal, dass die Breite des normalen Gefrierpunktes des menschlichen Blutserums nach den Autoren im allgemeinen zwischen — 0,56 und 0,58 schwankt, in seltenen Fällen aber auch - 0,55 und 0,59 beim Gesunden vorkommen können. Nach diesem Gesichtspunkte liegen nur bei den Fällen 7, 9, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 23, 29, 34, 35, 36 meiner Tabelle die Serumgefrierpunkte im Bereich des Normalen. Am tiefsten sank der Gefrierpunkt in den Fällen 10 und 26, die allerdings mit die schwersten waren. Unter den normalen Werten befinden sich 2 Fälle schwerer chronisch-interstitieller Nephritis. Im übrigen entsprechen die Werte meiner Tabelle im allgemeinen dem klinischen Befunde. Auf einige Fälle möchte ich weiter unten eingehen. Um das klinische (teilweise durch Autopsie bestätigte) Bild einer parenchymatösen Nephritis handelt es sich in Nr. 4, 9, 11, 17, 18, 24, 27, 29, 32, 33, 34); um klinisch-reine interstitielle Formen bei Nr. 6, 10, 16, 19, 25, 30, 35, 38. Ein Blick auf die Tabelle lehrt uns, dass die Veränderungen des Blutgefrierpunktes bei parenchymatösen wie interstitiellen Formen so ähnlich sind, dass Rückschlüsse aus dem kryoskopischen Verhalten auf die Art der anatomischen Läsion nicht statthaft sind. Freilich waren unter den parenchymatösen im allgemeinen die leichteren Fälle; aber auch der Fall 27 mit schwersten parenchymatösen Veränderungen bot nur  $\vartheta = -0.601$  und unmittelbar vor dem Tode ∂ = -0.649. Ich kann hiernach dem wohl zuerst von v. Koranyi ausgesprochenen Satze, dass gerade interstitielle Prozesse häufiger eine normale Blutgefrierpunktserniedrigung zeigen, als parenchymatöse, nicht beistimmen. Oder aber ist es die Schwere der Kompensationsstörung, welche, ähnlich wie beim Uringefrierpunkte, den Wert von d stärker beeinflusst als die Art des anatomischen Prozesses? Wir werden dies bei der Frage der Urämie zu erörtern haben. Die zum Vergleiche herangezogene Tabelle Rumpels zeigt nur in einem von 16 Fällen einen Gefrierpunkt von  $\vartheta = -0.59$ , in den übrigen liegt er durchgehends tiefer.

Hat man bei den Gefrierpunktsuntersuchungen des Urins zahlreiche Formeln zur Beleuchtung der gefundenen Werte herbeigezogen, so liegt anerkanntermassen bei dem Serum der Hauptwert der kryoskopischen Methode in der absoluten Grösse des Serumgefrierpunktes selbst. Die einzige häufiger verwendete Hilfszahl ist die Differenz von Gefrierpunkt des Harnes und des Blutes,  $\Delta - \vartheta$ , besser vielleicht als

Quotient  $\frac{\partial}{\partial}$  zu bezeichnen. Die Niereninsuffizienz charakterisiert in ersterer Formel das Sinken der Differenz auf einen minimalen positiven oder gar einen negativen Wert, im letzteren die Annäherung des Quotienten an 1. In meiner Tabelle zeigen hiernach die schwersten Grade an Insuffizienz die Fälle 27  $\left(\frac{\partial}{\partial}=2,0\right)$ , dann 30, 16, 38, 5. Dabei gehörten diese Fälle ausser dem erstgenannten aber klinisch keineswegs zu den schwersten meiner Tabelle. Also hilft uns diese Betrachtungsweise in der klinischen Beurteilung der Schwere eines Falles nicht weiter.

Auf einige meiner Beobachtungen möchte ich im einzelnen eingehen.

- 1. Fall 26. Katharina H., 40 J., in der Klinik vom 30. XII. 03 bis 8. I. 04. Seit August 1903 im Anschluss an ein Wochenbett erkrankt mit Mattigkeit, viel Durst, Erbrechen, Ödemen. Stets sehr viel Urin; in letzter Zeit typisch urämische Krampfanfälle. Befund: Sehr blasse, leicht benommene Kranke. Keine Ödeme; starke Hypertrophia cordis; periphere Arteriosklerose; Blutdruck 160. Im Urin Spur Alb., spärliche hyaline und epitheliale Zylinder, Urinmengen etwa normal 1200—1800, von geringem spezifischen Gewicht (1007—1010), Retinitis albuminurica. Klinische Diagnose: Nephritis interstit., chron. Urämie, Gefrierpunkt des Serums 0,723. In der Folge schwere urämische Anfälle, denen Patientin zuletzt erliegt. Obduktionsbefund u. a.: Hochgradige interstitielle Nephritis, sehr erhebliche Schrumpfung und Atrophie, Spuren parenchymatöser Prozesse. Herzhypertrophie, Arteriosklerose etc.
- 2. Nr. 27. Adam B., 53 J. In der Klinik vom 16.—19. XII. 1903. Seit 8 Jahren arbeitsunfähig, Symptome unklar. Seit Frühjahr 1903. Ödeme, Kurzatmigkeit, Mattigkeit. Urinmengen wie gewöhnlich, wenig Kopfweh, kein Erbrechen. Befund: kräftiger Mann von blass-cyanotischer Hautfarbe und fast universellen Ödemen. Herzhypertrophie, mässige Arteriosklerose, Ascites. Im Urin grosse Eiweissmengen, Urinmengen normal bezw. etwas unternormal, spez. Gew. = 1012, massenhaft Zylinder jeder Art, starkes Sediment.

Klinische Diagnose: Chron. parenchymatöse Nephritis. Serumgefrierpunkt 0,601, Harngefrierpunkt 0,306. In der Folge urämische Krampfanfälle, Exitus. Obduktionsbefund: Chronische parenchymatöse Nephritis hohen Grades, grosse weisse Niere.

- 3. Nr. 2. Andreas F., 45 J. In der Klinik vom 5. XII. 01 bis 17. XII. 01 und vom 22. IX. 02 bis 25. XII. 02. Seit Frühjahr 1901 drückende Schmerzen der Magengegend, Mattigkeit, Schweisse, Aufregungszustände. Bei der Aufnahme grosser Tumor im linken Hypochondrium, Urin eiweissfrei, zahlreiche Drüsenschwellungen. Magenfunktionen normal. Etwas Fieber. Im folgenden Jahre häufige klonische Krampfanfälle. Bei der Aufnahme 1902 schwere Kachexie, Koma. Im Urin kein Eiweiss. Später oft epileptiforme Krämpfe, hie und da im Urin Spuren von Albumen, Blut und hyaline Zylinder. Häufig schwere Cerebralsymptome. Klinische Diagnose: Tumor malignus renis sinistri; urämische Anfälle?? Serumgefrierpunkt 0,595, Uringefrierpunkt 1,55°. Obduktionsbefund: Tumor der linken Niere (Hypernephroid), der ihre Substanz fast ganz zerstört hat. Rechte Niere intakt. Pachymeningitis, Leptomeningitis, Atrophie einzelner Hirnabschnitte.
- 4. Nr. 19. Andreas M. In der Klinik vom 17. VI.—22. VII. 03. Frühere Krankheiten: Malaria, Syphilis. Jetzt keine Symptome von Lues. Seit 1902 Atemnot, Herzklopfen, Hustenreiz, Kopfweh, Knöchelödeme. Urinmenge ein wenig vermehrt. Befund: Ödeme, starke Herzhypertrophie, Arterien sklerosiert, im Urin Spur Alb.; spärliche hyaline Zylinder, Blutdruck 180 mm Hg. Urinmengen durchschnittlich 1500—2000. Spez. Gewicht meist 1012. Klinische Diagnose: Nephritis interstit. chron. Myodegen. cordis. Serumgefrierpunkt 0,56°, Uringefrierpunkt 0,904°. Im weiteren Verlaufe stets Symptome chronischer Urämie. Der Blutdruck steigt bis auf 225, sonst ändert sich das Bild bis zur Entlassung kaum.
- 5. Nr. 36. Wilhelmine K., in Behandlung der Heidelberger chirurg. Klinik vom 8. VIII. 02 bis 10. XI. 02 l). Seit 1896 Symptome von Tuberkulose der Unterleibsorgane, seit 1901 Blasenbeschwerden. Keine Anzeichen von Herzhypertrophie. Urinmengen meist unter 1 l, im Urin meist nur Spuren oder sogar kein Albumen. Serumgefrierpunkt  $\partial=0.56$ , Uringefrierpunkt  $\Delta=-1.348$ . Bei der Nephrektomie der linken Niere zeigt sich die linke Niere in einem grossen Abszessherd verwandelt, der aber noch Spuren von Nierensubstanz enthält. (Kystoskopisch wurde eine Sekretion des linken Ureters, auch mit Ureterenkatheterismus, nicht beobachtet). Bei der Obduktion erwies sich die rechte Niere als im ganzen gesund, nur bestand eine geringe parenchymatöse Trübung.

Benutzung der Krankengeschichte mit Genehmigung seitens der chirurgischen Klinik.

6. Fall Nr. 38. Albert F., Stanzmeister, in der Klinik ab 13. März 1904. Familie ohne Belang. Vor 22 Jahren längere Zeit Gelenkschmerzen-Seit 15 Jahren Abgang von Nierengries und kleinen Nierensteinen. 1900 wieder Gelenkschwellungen. Zwei Tage vor der Aufnahme starke Schmerzen im linken Fussgelenk. Vor einiger Zeit schmerzhafte Knotenbildung in der Nähe des Ellenbogens. Befund: Starke äusserst schmerzhafte Schwellung des linken Grosszehengelenks, geringere des Fussgelenks. Rechtes Grosszehengelenk ebenfalls deformiert. Sonst keine Tophi oder sichere gichtische Veränderungen. Bleisaum. Herzhypertrophie gering. Ur in Spur Eiweiss, ziemlich viel hyaline Zylinder, Tagesmenge gross (bis 4000), s 1010—1015. Blutgefrierpunkt 0,64, Uringefrierpunkt 0,71. Arteriosklerose. Klinische Diagnose: Bleigicht, Gichtniere. Weiterer Verlauf entsprechend, ohne Besonderheiten.

Von besonderem Interesse dürften die Fälle sein, wo aus dem klinischen Befunde der bestehende Verdacht auf eine Nephritis nicht sichergestellt werden konnte.

7. Nr. 8. Konrad R., in der Klinik vom 22. X. 02 bis 8. XI. 02 und 8. XII. bis 17. XII. 03. Seit Januar 1902 Husten, Seitenstechen, viel Kopfschmerzen. Objektiv leichte Bronchitis, sonst 0 Befund, Urin 0 Alb., mittlere Urinmengen von leichtem spez. Gewicht. In der Folgezeit stets viel Kopfschmerzen. Serumgefrierpunkt — 0,627! Blutdruck 130. Bei der zweiten Beobachtung war der Körperbefund ebensonegativ, auf Tuberkulin trat positive Reaktion ein. Irgendwelche objektiven Symptome einer Nierenaffektion haben sich nie mehr gezeigt.

8. Nr. 14. Elise S. 13. XI. bis 29. XI. 02. Seit 1900 Verdauungsstörungen, Cephalea, vermehrte Urinmengen. Objektiv stark accentuierter 2. Pulmonalton, Blutdruck 130 mm Hg, im Urin kein Eiweiss, mittlere Urinmengen von geringem bis mittlerem spez. Gewicht. Serumgefrierpunkt — 0,572. Später niemals wieder Symptome von Nephritis.

9. Nr. 40. Christine M. 9. X. 02 bis 5. I. 03 und 15. V. bis 28. V. 03. In der Familie Phthise. Patientin früher viel nervöse Symptome bietend. Viel Herzklopfen. Viel Kopfschmerzen, Schwindel, Ödeme an den Fussgelenken. Über dem Cor systol. Geräusch, Verstärkung des 2. Pulmonaltones, im Urin etwas Albumen und ganz vereinzelte hyaline Zylinder. Urinmengen normal, von hohem spez. Gewicht. — Weiterhin dauernd viel Kopfweh, Nasenbluten; dauernd, auch bei völliger Bettruhe, mässige Mengen Eiweiss im Urin. Nierengegend oft etwas empfindlich. Vor der zweiten Aufnahme will Pat. vorübergehend (nach Erkältung) starke Kopfschmerzen, Brechreiz, Ödeme gehabt haben. Diesmal Accentuation des 2. Aortentons, im Urin mehr Albumen (bis zu

 $4^{0/00}$ , später rasch sinkend) und spärliche hyaline und granulierte Zylinder. Serumgefrierpunkt (während der ersten Beobachtung)  $\vartheta = 0.561$ , Blutdruck 140.

Ausser geringen Albumenmengen waren die Symptome bis zur Entlassung der Kranken wieder alle verschwunden.

Fast dasselbe Bild bieten die in Hinsicht auf die Nierenfunktion zweifelhaften Fälle Nr. 3, 12, 23, 41. Hochinteressant aber ist namentlich der folgende Fall:

10. Fall Nr. 7. Franz L., 64 J. In der Klinik 15. X. 02 bis 1. XI. 02. Seit Jahren Gelenkrheumatismus. Seit 6-8 Jahren Engigkeit, Husten, Atemnot. Seit mehreren Jahren zunehmende Ödeme. Urin reichlich, hell. Befund: Cyanose, Dyspnöe, Ödeme. Starke Dilatation und Hypertrophie des ganzen Herzens. Spitzenstoss hebend. Systolisches Mitral- und diastol. + systol. Aortengeräusch. Keine ausgesprochene Arteriosklerose. Pleuraerguss rechts. Urin stets eiweissfrei, spärlich; θ = über 1020. Blutdruck 130. Weiterer Verlauf: Zunahme der Ödeme, Asthma cardiale. Serumgefrierpunkt 0,583. Exitus. Klinische Diagnose: Aorteninsuffizienz und Stenose, Mitralinsuffizienz. Kompensationsstörung, Schrumpfniere? Obduktionsbefund: Aneurysmat. Frweiterung des Arcus aortae mit Stenose und Insuffizienz. Alte Schrumpfniere mit frischen parenchymatösen (stauungsnephrit.) Prozessen. Also hier trotz einer klinisch zweifellosen, post mortem bestätigten Niereninsuffizienz schwersten Grades ein normaler Serumgefrierpunkt! Trotz gleichzeitiger Herzinsuffizienz!!

Von interessanten Einzelbeobachtungen dieser Tabelle seien hervorgehoben die Fälle: Nr. 9, paroxysmale Hämoglobinurie, Blutentnahme im Anfall. Trotz der Symptome einer gleichzeitigen starken Nierenreizung waren Gefrierpunktserniedrigung von Serum und Urin normal der Valenzwert genügend; Pat. genas vollständig. Nr. 29: Eklampsie mit schwerer Nephritis. Trotz schwerster eklamptischer und später urämischer Krampfzustände und eines wochenlang anhaltenden Zustandes klinischer Insuffizienz der Nieren war der Serumgefrierpunkt nicht erhöht, sondern vielmehr erriedrigt bis 0,53.

Nr. 15. Ausgesprochene Wanderniere rechts, früher Koliken, zur Zeit der Blutentnahme aber seit längerer Zeit kolikfrei. Urin eiweissfrei, mikroskopisch ohne Befund. Serumgefrierpunkt 0,607. Klinisch ausserhalb des Anfalls niemals Zeichen von Niereninsuffizienz.

## 2. Zusammenfassung der Beobachtungsresultate.

Ich habe diese 13 Fälle nur als Typen herausgegriffen, die teilweise nicht einmal besonders drastisch, doch geeignet sind, den Wert der Gefrierpunktsbestimmungen bei Nierenerkrankungen zu beleuchten. Ihre Zahl liesse sich aus der Tabelle leicht vermehren. Es handelt sich, wie bereits anfangs erwähnt, nunmehr um die Entscheidung der beiden Fragen, die sich inhaltlich teilweise decken: 1. War der durch die Gefrierpunktsbestimmungen erteilte Aufschluss (über die Art des Prozesses, über die Nierenfunktion, über die Schwere der Erkrankung) ein zuverlässiger? 2. Bot er praktisch-diagnostisch irgendwelche Vorteile gegenüber den sonst üblichen klinischen Methoden?

Ich muss nach meinen Erfahrungen beide Fragen mit nein beantworten, wenn ich auch einige Einschränkungen zu machen habe. Nach dem Ergebnis der Gefrierpunktsbestimmung des Serums waren wir z. B. berechtigt, eine geringe Funktionsstörung der Niere anzunehmen im Falle 27; die Obduktion ergab wenige Stunden später eine schwere Zerstörung des Nierenparenchyms beider Seiten. In Fall 33 ergab die 14 Tage ante mortem gemachte Serumkryoskopie ebenso wie die Harnkryoskopie hochgradige Funktionsstörung, wahrscheinlich im Sinne einer Nephritis parenchymatosa mit geringen interstitiellen Prozessen. Bei Fall 35 hatte das einige Stunden vor dem Tode entnommene Blutserum eine Gefrierpunktserniedrigung von nur 0,585, trotz gleichzeitig bestehender schwerer Stauungserscheinungen in den Lungen und starker Herzmuskelentartung. Die Obduktion ergab eine Nephritis parenchymatosa mittlerer Schwere. Die Fälle 19 und 25 zeigten normale Gefrierpunkte, trotzdem sie klinisch das ausgesprochene Bild schwerer interstitieller Nephritis darboten.

Umgekehrt wären wir bei reiner Beurteilung der kryoskopischen Resultate berechtigt gewesen, schwere Störungen zu erwarten, z. B. in den Fällen 5, 8, 24, 38. Alle diese haben sich durch ihren weiteren Verlauf als leicht erwiesen; bei Nr. 8 hat wahrscheinlich nie eine Funktionsstörung der Nieren bestanden. Ich weiss indessen sehr wohl, dass sich gegen diese Resultate eine Reihe von Einwänden machen lassen.

1. Man könnte sagen, dass in bezug auf die obduzierten Fälle die anatomische Diagnose niemals auf eine Stufe mit den Funktionsprüfungsresultaten zu stellen sei. Es sei schon mehrfach festgestellt worden, dass Nieren mit minimalen Resten von arbeitsfähigem Parenchym noch gute Funktionsleistung haben können. Das ist richtig. Aber meine obduzierten Fälle sind (mit Ausnahme von Nr. 4, 18, 35) nach dem ganzen Krankheitsverlauf eben schliesslich doch an ihrer Niereninsuffi-

zienz zugrunde gegangen, die schon seit längerer Zeit bestand (zufällig hat es sich bei keinem von ihnen um eine akute Urämie gehandelt). Welchen klinischen Wert hat aber das normale Ergebnis der Funktionsprüfung eines Organs, wenn der Kranke kurze Zeit darauf unter den Symptomen und an den Folgen einer Funktionsstörung eben dieses Organs zugrunde geht?

Das Interesse für die Tatsache, wie wenig Parenchym genügt, um unter Umständen ein normales Funktionsprüfungsresultat zu ermöglichen, kann, wenn andererseits dieses wenige Parenchym eben nicht genügt, um das Leben des Kranken zu erhalten, doch nur ein rein theoretisches, akademisches sein.

- 2. Es könnten anderweitige Organstörungen die Ursache gewesen sein (durch Veränderung der Gefrierpunkte), dass eine unrichtige Funktionsleistung der Nieren vorgetäuscht wurde. Der Blutgefrierpunkt kann, abgesehen von Niereninsuffizienz, herabgesetzt werden durch das Vorhandensein von Tumoren, namentlich Abdominaltumoren (v. Koranyi, Engelmann, Israel), bei Diabetes und Acetonurie (M. Senator, v. Koranyi), bei schweren Kompensationsstörungen von Herzfehlern sowie endlich, bei Benutzung von defibriniertem Blut anstatt des Blutserums, durch Stauungserscheinungen in den Lungen. Er kann höher als normal liegen bei Anämien, Kachexien, im Fieber, selten bei Herzstörungen. Alle diese Möglichkeiten, mit Ausnahme der im einen oder anderen Falle nicht auszuschliessenden, aber überall unwahrscheinlichen kardialen Kompensationsstörungen, fehlten in meinen Fällen. Mögliche Kohlensäureüberladung des Blutes wurde durch die Benutzung von Serum statt des defibrinierten Blutes vermieden.
- 3. Man kann betonen, dass ja auch von anderer Seite schon Beobachtungen veröffentlicht wurden, die sich durch die Theorie der Niereninsuffizienz nicht erklären liessen, ohne dass dadurch aber der Wert der
  Methode beeinträchtigt werde. Israel und Barth haben mit Erfolg
  Nierenexstirpationen bei Fällen ausgeführt, wo die Blutgefrierpunktserniedrigung auf eine beträchtliche Niereninsuffizienz hinwies. Strauss
  und Waldvogel fanden im Gichtanfall ohne erkennbare Beteiligung der
  Nieren eine starke Erhöhung von  $\partial$ , ebenso v. Koranyi bei einseitigen
  Nierenschmerzen, Kocziczkowsky fand bei totaler Zerstörung der
  einen Niere und schwerer Nephritis der anderen  $\partial$  normal, ebenso Stockmann bei schwerer Erkrankung der einen und kongenitalem Fehlen
  der anderen Niere<sup>1</sup>). Bei Eklampsie mit gleichzeitiger Nephritis fand

<sup>1)</sup> Hamburger meint, es sei fraglich, ob nicht in solchen Fällen von Niereninsuffizienz mit normaler Depression zuweilen Retentionen von Chloriden und anderen

Szili unter fünf Fällen viermal Werte von 0,58 und darunter; ich fand in einem gleichartigen sogar  $\partial = -0,531$ .

Alle diese von der "Regel" abweichenden Fälle werden freilich den eifrigsten Verteidigern der Methode stets nur "Ausnahmen" bleiben; mir will aber doch scheinen, als ob diese Ausnahmen von Jahr zu Jahr an Zahl zunehmen, seitdem die erste Begeisterung gesunken ist und nüchterner Prüfung Platz gemacht hat. Jedenfalls ist dies ein Punkt, der am Ende statistisch entschieden werden wird; je mehr "Ausnahmen", um so weniger feststehend wird auch die "Regel" sein. Nun wäre es ja Unrecht, nicht zu betonen, dass auch in meiner Tabelle in zahlreichen Fällen die Grösse von  $\vartheta$  und  $\varDelta$  durchaus dem Verlaufe und der anatomischen Erkrankung entsprach, vereinzelt sogar Recht behielt gegenüber der klinischen Beobachtung. Im Falle 4 bestand klinisch begründeter Verdacht auf das Bestehen einer Amyloiderkrankung der Nieren und erheblicher Niereninsuffizienz; aber θ war nur wenig erhöht, und in der Tat erwies sich die anatomische Läsion der Nieren nur als eine mässige parenchymatöse Trübung des Organs. Die Fälle 2 (Nierentumor) und 36 (Tuberkulose der Nieren) zeigten nur mässige Erhöhung der molekularen Blutkonzentration trotz schwerer, zum Tode führender Allgemeinstörungen und (klinisch) auch schwerer Nierenveränderungen; in beiden Fällen erwies sich post mortem etwa die Hälfte des Nierenparenchyms noch als gesund. Die schwersten Fälle meiner Tabelle zeigen auch mit die grösste Steigerung von 0, und die Mehrzahl der chronischen Nephritiden zeigte eine mehr oder minder erhöhte Gefrierpunktserniedrigung.

Stehen so eine grössere Anzahl zutreffender Beobachtungen einer immerhin stattlichen Minorität täuschen der Werte für  $\vartheta$  gegenüber, so wird schliesslich das Entscheidende sein, ob uns die Kryoskopie Unterstützung zur Erklärung "klinisch latenter" Nephritiden gibt. Hier aber hat sie mich in meinen Fällen völlig im Stiche gelassen. In den Fällen 3 und 8 ergab sich im Weiterverlaufe, dass in kurzer Zeit die Verdachtsmomente für Nephritis oder selbst für abgelaufene Nephritis schwanden; trotzdem war  $\vartheta$  nicht unbeträchtlich erhöht. Im Fall 40 bestand während der zweiten Beobachtung sicher eine parenchymatöse Nephritis (vgl. oben bei Nr. 10); Beschwerden, die den Verdacht auf eine Nephritis nahelegten, hatten aber schon während der ersten Beobachtung

Stoffen seitens der (normalen oder als Ödem vorhandenen) Gewebs- oder Höhlenflüssigkeit verantwortlich gemacht werden müssen. Nimmt dann der Patient eine genügende Menge Wasser auf, so kann es sich ereignen, dass doch der osmotische Druck der Blutflüssigkeit normal bleibt.

bestanden. Die Frage, ob es sich um eine chronische Nephritis mit späterer akuter Exacerbation handelte, liess sich aber damals nicht beantworten, denn die Urinuntersuchung hatte ein zweideutiges Resultat ergeben, und ∂ war normal (0,561). Endlich Fall 41, bei dem es sich um eine nicht unwichtige Begutachtung handelte, litt an einer völlig kompensierten Aorteninsuffizienz mit mässiger Herzhypertrophie; der Serumgefrierpunkt war pathologisch herabgesetzt (auf - 0,609), aber das ganze übrige Krankheitsbild und der Verlauf sprachen gegen das Bestehen einer Nephritis, und so wurde denn auch im Gutachten die in dieser Richtung gestellte Frage verneint. Die Möglichkeit, von welcher Strauss in anderem Zusammenhange spricht, dass es sich nämlich in Fällen, wo ohne sonstige erkennbare Ursache eine Erhöhung von ∂ eintritt, doch um "latente Nephritiden" handle, ist ja nicht auszuschliessen; aber sie scheint mir von aprioristischem Standpunkte aus der Kryoskopie eine solche Überlegenheit gegenüber den anderen klinischen Methoden einzuräumen, dass ich mich gegenüber den vielen Trugschlüssen aus dieser Methode nicht ohne weiteres damit befreunden kann.

Nur kurz sei erwähnt, dass meine Tabelle auch gegenüber den Lindemannschen Leitsätzen unzweideutig beweist, dass sich Albuminurien ohne Nierenstörung durch die Bestimmung von ⊿ allein nicht von nephritischen Albuminurien und ebenso wenig parenchymatöse von interstitiellen Nephritiden unterscheiden. Diese Ansicht vertritt übrigens auch Strauss.

Die zweite meiner oben aufgeworfenen Fragen ist teilweise durch die Beantwortung der ersten schon erledigt. Der grösste Vorteil, den die kryoskopischen Bestimmungen gegenüber der Verwendung der übrigen klinischen Methoden bringen konnten: die Konstatierung einer anders nicht zu beweisenden sicheren und durch den weiteren Verlauf bestätigten Nierenfunktionsstörung hat in meinen Fällen (vgl. oben) völlig versagt. Aber auch bei sicheren Nephritiden war die Gefrierpunktsbestimmung in der richtigen Wertung der einzelnen Fälle keineswegs den anderen Methoden überlegen, von einigen wenigen Fällen, z. B. Nr. 9 (paroxysmale Hämoglobinurie), abgesehen. Dass die Fälle 10, 20, 22, 25, 26, 27, 30, 33 auch ohne die Bestimmungen von ∂ und ⊿ als schwere Nephritiden zu gelten hatten, ist aus dem klinischen Bilde klar ersichtlich. In den Fällen 19, 25, 29 charakterisierte das klinische Bild die Niereninsuffizienz als eine schwere, die Kryoskopie hätte überhaupt keine Nierenstörung annehmen lassen. Der weitere Verlauf aber gab, obschon zufällig keiner der drei Fälle bisher zur Obduktion kam, der klinischen Beobachtung Recht und nicht der Kryoskopie. Bei dieser

Gelegenheit möchte ich auch betonen, dass ich absichtlich in meiner Tabelle, um den rein praktischen, von jedem Praktiker ausführbaren Untersuchungen Rechnung zu tragen, alle komplizierteren Verhältnisse, wie NaCl-Gehalt des Urins, Stickstoffausscheidung etc. unberücksichtigt gelassen habe. Dagegen möchte ich auch an dieser Stelle die so leicht ausführbare Blutdruckbestimmung empfehlen, die bei allen chronischen Nephritiden (keineswegs nur bei den interstitiellen!) einen guten Massstab für die Herzhypertrophie und so indirekt auch für die Nierenarbeit liefert und mir viele wertvollen zahlenmässigen Dienste geleistet hat.

Es ist vielleicht ganz zeitgemäss, einmal neben den modernsten Methoden und ihrer ausführlichen Besprechung seitens zahlreicher Autoren (in deren Arbeiten ich meist vergeblich nach einer Erwähnung der grossen Wichtigkeit der Blutdruckbestimmung bei Nierenerkrankung suchte!) daran zu erinnern, wie neben Traube seinerzeit eine Reihe der erfahrensten Kliniker ganze Theorien über Nierenerkrankungen auf die Blutdruckerhöhung stützen wollten!

Ich kann es mir wohl im einzelnen ersparen, noch weiter auszuführen, dass auch die übrigen Grundmethoden der klinischen Untersuchung — mikroskopische und chemische Urinuntersuchung, Bestimmung von Tagesmenge und spezifischem Gewicht usw. — in ihrer Kombination sicherere und eindeutigere Resultate geben, als die Kryoskopie von Harn und Blut. Das geht grösstenteils schon aus meiner Tabelle und den im einzelnen mitgeteilten Fällen hervor. Ich möchte hier nur einmal vorgreifend betonen, dass zur klinischen Beurteilung der Fälle ich nur ganz vereinzelt eine der anderen Methoden, aber sehr häufig die Kryoskopie hätte entbehren können.

#### 3. Urämie.

Der drastischste Ausdruck einer Niereninsuffizienz (nach den verbreitetsten Anschauungen) ist die Urämie. Begreiflicherweise haben fast alle sich mit der Kryoskopie beschäftigenden Autoren darum auch ihr Hauptaugenmerk auf kryoskopische Bestimmungen bei Urämie gerichtet. Hier hat sich nun eine merkwürdige Inkongruenz der verschiedenen Beobachtungen herausgestellt, die schon von anderen Autoren betont wurde.

Ich entnehme der neuesten Zusammenstellung über Kryoskopie des Blutserums Urämischer (bei Ascoli, Vorles. über Urämie 1903), dass unter 43 Fällen mit den verschiedensten schwereren und leichteren

urämischen Symptomen sich 11 mit einer Serumgefrierpunkterniedrigung von weniger als -0,59° befinden; also etwa 25°/o; die übrigen zeigen allerdings übernormale Werte (unternormale Werte, von denen Ascoli spricht, finde ich in seiner Tabelle nur zwei mit -0,55° und -0,53°, von welchen aber nur der erstere ausdrücklich als Urämie bezeichnet wird). Aber auch unter den übernormalen vermisst man die eigentlich erwartete hochgradige Herabsetzung des Gefrierpunktes; durchschnittlich gehen sie nicht über die bei nicht-urämischen Nephritikern beobachteten Werte hinaus, wenn auch vereinzelt ganz aussergewöhnliche Zahlen (Strubell -0.975!) sich vorfinden. Aus meiner eigenen Tabelle I finde ich bei meinen neun Beobachtungen (Urämische Anfälle und chronische Urämie) Urämischer allerdings nur in einem mit Eklampsie komplizierten Falle eine abnorm geringe Gefrierpunktserniedrigung, in den übrigen (mit Ausnahme eines Falles, wo der Blutgefrierpunkt nicht bestimmt wurde) waren pathologisch tiefe Gefrierpunkte vorhanden, die aber in keiner Weise über das Mass der bei meinen übrigen nichturämischen Nierenkranken festgestellten Ziffern hinausgehen. Um gerecht zu sein, muss indes noch die von Ascoli nicht verwendete neue Tabelle F. Engelmanns herbeigezogen werden, die unter 36 Urämischen nur einen Fall mit normaler (0.58) und einen mit wenig gesteigerter Gefrierpunktserniedrigung (0,595), sonst durchweg sehr tiefe Gefrierpunkte (bis 0,81) fand. Allerdings übertrifft Engelmanns Mittelwert (0,664) beträchtlich die Mittelwerte aller bisher bekannten Statistiken. Alles in allem lässt sich aber trotzdem aus diesen 88 Beobachtungen, was den Blutgefrierpunkt betrifft, nur sagen: er entspricht bei Urämie den Ziffern wie sonst bei Nephritis, d. h. er ist in der Mehrzahl der Fälle tiefer als beim Gesunden, in einer Reihe von Fällen hält er sich im Bereich der Norm, und in ganz vereinzelten, aber gleichwohl sicheren Beobachtungen ist die Erniedrigung abnorm gering. Wie passt nun dies zu der Theorie der Urämie, wie sie meist gelehrt wird?

Ich will nur einige der bekanntesten Autoren zitieren. Nach Strümpell (1899) ist die Urämie "im wesentlichen als eine Intoxikation des Körpers durch nicht ausgeschiedene Stoffwechselprodukte des Körpers aufzufassen". "Auch die klinischen Erfahrungen entsprechen vollkommen der Annahme, dass die Urämie durch eine Zurückhaltung von Harnbestandteilen im Körper hervorgerufen wird." Allerdings macht Strümpell weiterhin darauf aufmerksam, dass einzelne Erfahrungen damit nicht übereinstimmen, z. B. wenn trotz mehrtägiger

Anurie keine urämischen Symptome auftreten 1). Nach v. Leube kann man sagen, "dass das Zustandekommen der Urämie in letzter Instanz durch eine Störung der chemischen bezw. osmotisch-molekularen Zusammensetzung des Blutes infolge der mangelhaften Nierenfunktion bei der Nephritis bedingt wird", und Leube rät, "in allen zweifelhaften Fällen den Gefrierpunkt des Blutes festzustellen und bei einem Sinken desselben auf —0,60 ° und darunter prophylaktische Massnahmen gegen eine drohende Urämie zu treffen".

Nach den obigen statistischen Feststellungen scheint mir diese Beurteilung nicht für alle Fälle zutreffen zu können, und in der Tat glaubt v. Koranyi auch, dass zwar bei der Urämie eine molekulare Retention im Blut stattfindet, dass es sich hierbei aber um überwiegend grosse Moleküle handelt, welche den Gefrierpunkt nicht erheblich herabsetzen können<sup>1</sup>).

Auch Strauss fasst eine Erhöhung von  $\vartheta$  als "eine Begleiterscheinung, aber nicht als die Ursache der Urämie" auf, und er betont, dass "nur im Zusammenhang mit bestimmten klinischen Erscheinungen die Diagnose erlaubt ist, dass im konkreten Falle auch eine Retention der Urämie erzeugenden Giftstoffe vorliegt".

Dadurch wird ja auch seine Bemerkung, es sei "die Urämie in der Tat derjenige Zustand, bei welchem bisher am häufigsten und ausgeprägtesten Erhöhungen von  $\partial$  beobachtet worden sind", ein wenig eingeschränkt in ihrer Bedeutung. Und wie ich glaube mit Recht. Denn es lag nahe, dass diejenigen Autoren, welche sich nicht mit umfassenden kryoskopischen Studien abgaben, vorwiegend diejenigen Fälle untersuchten, bei welchen die erwarteten Blutveränderungen besonders hochgradig sein mussten, zumal bei diesen, namentlich wenn es sich um Urämische handelte, ein Aderlass sehr viel häufiger indiziert war als sonst bei chronischen Nephritiden. Dadurch wurde der Prozentsatz der schweren Fälle natürlich erhöht und in der Tat findet man in der kryoskopischen Literatur unverhältnismässig mehr Untersuchungen über urämisches Blutserum, als dem wirklichen Vorkommen dieses Symptomenkomplexes entspräche.

Nun hat aber Ascoli eine Theorie aufgestellt, die auf den ersten Blick eine grosse Reihe der Schwierigkeiten zu lösen scheint. Nach Ascoli handelt es sich in dem Symptomenkomplex, den wir heutzutage Urämie nennen, um mehrere genetisch verschiedene und auch

<sup>1)</sup> Mit Strümpells Anschauung deckt sich ungefähr der von Hamburger in seinem grossen Werke vertretene Standpunkt, den dieser Autor freilich namentlich wegen des Mangels einer genügenden physikalischen Erklärung zu verteidigen scheint.

klinisch grösstenteils leicht auseinanderzuhaltende Gruppen von Symptomen. Ascoli unterscheidet

- 1. Die Erscheinungen der Harnvergiftung. Hierzu rechnet er die bei Urämischen beobachtete körperliche und geistige Schwäche und Hinfälligkeit, Verworrenheit, manchmal Sopor und Koma; den unregelmässigen weichen Puls, Dyspnoë, vielleicht auch die sogenannte "urämische Stomatitis". Die Symptome dieser Gruppe beruhen auf der Zurückhaltung von Harnschlacken (so namentlich Kochsalz, Schwefel-, Phosphorsäure, besonders auch die giftigen Kalisalze, Harnstoff und andere Stickstoffschlacken). Übrigens bemerkt Ascoli an anderer Stelle selbst, dass mit Ausnahme der Kalisalze allen diesen Schlacken eine besondere Giftigkeit an sich nicht eignet.
- 2. Die Erscheinungen der renalen Urämie oder des Nierensiechtums. Hierzu gehören die Blutdruckerhöhung, die "eklamptischen Krampfanfälle", Sopor und Koma, örtliche Krämpfe und Lähmungen, Empfindungsstörungen, Amaurose, vielleicht auch die Ödeme. Hierbei handelt es sich nicht um Retention normaler Harnbestandteile, sondern um echte Vergiftung durch beim Zerfall von Nierengewebe gebildete Toxine ("Nephrolysine").
- 3. Die Erscheinungen seitens des Verdauungstractus, der serösen Häute, der Haut. Sie sind teilweise funktionellen Ursprungs, teilweise aber echte chronische Entzündungen, die vielleicht als sekundäre, durch die Urämie nur indirekt bedingte Prozesse aufzufassen sind. Ihre Deutung ist noch unklar.

Dies die Thesen Ascolis, die er in einer Reihe von Beobachtungen vielfach sehr geistvoll zu begründen versucht. Mir will scheinen, als ob alles, was er gegen die alte Theorie vorbringt, die gerne die gesamte Urämie unter einen Hut bringen möchte, unwiderlegbar ist. Eine andere Frage ist, ob seine Theorien bezüglich der Neueinteilung ohne weiteres annehmbar sind. Es würde mich zu weit führen, diesen Theorien bis ins einzelne nachzugehen. Mit Beziehung auf mein heutiges Thema möchte ich nur eines betonen: Nach unseren obigen Untersuchungen kann die Erniedrigung des Blutgefrierpunktes bei Urämie, wenn überhaupt durch einen uns bekannten Faktor, nur durch die Zurückhaltung von Harnschlacken im Blute veranlasst werden, da auch noch so starke reine Toxinwirkungen den Blutgefrierpunkt nicht zu ändern vermögen. Dann müsste also bei den Urämien mit starker Herabsetzung des Gefrierpunktes ein Überwiegen der unter Nr. 1 genannten Symptome zu erwarten sein, während bei vorwiegend motorischen Reizerscheinungen, urämischen Krämpfen u. dergl. nur eine geringe

Erhöhung von 8 zu beobachten sein würde. Dies lässt sich aber weder aus Ascolis eigener Tabelle noch aus den sonstigen bisher vorliegenden Beobachtungen begründen. Es bleibt auch mit Ascolis Hypothesen schliesslich nur übrig, dass man in den meisten Fällen von "Urämie" (im alten klinischen Sinne) eine Mischung von Harnschlackenretention und Nephrolysinwirkung annimmt, wobei uns über die Verteilung dieser Symptomenbilder auf das gesamte Krankheitsbild und gar über die Ursache der Verteilung einstweilen noch jede Entscheidungsmöglichkeit fehlt. Dass freilich eine echte Vergiftung mittelst giftiger Stoffwechselprodukte (bei denen es sich im Sinne von Koranyi um Moleküle besonderer Grösse handeln mag) möglich ist und bei der Urämie eine Rolle spielen kann, wird nach dem übereinstimmenden Ergebnis der neuesten Forschungen, gerade gegenüber der alten "reinen Retentionstheorie", zu betonen sein. Für ein der Urämie nahestehendes Krankheitsbild, das der echten puerperalen Eklampsie, dürfte diese Vergiftung die Hauptrolle spielen, und in der Tat finden wir ja in der Mehrzahl der Eklampsiefälle den Gefrierpunkt des Blutes nicht nennenswert herabgesetzt, so auch im Fall 29 meiner Tabelle. Für diese Fälle behält Ascolis Theorie Recht. Von Wichtigkeit aber ist sie - ob in ihren Einzelheiten richtig oder unrichtig - vor allem für die Therapie schwerer Nephritisformen und der Urämie. Dass unser therapeutisches Handeln hier oft auf schwacher theoretischer Basis steht, wird ja von vielen Autoren bemerkt.

#### 4. Therapeutische Folgerungen.

Mit Recht hebt Ascoli hervor, dass heutzutage hierbei wesentlich die Gefahr der Schlackenretention bezw. der Schlackenvergiftung berücksichtigt wird. Schon die Regelung der Diät bezweckt ja, durch Einschränkung der Eiweisszufuhr eine Einschränkung der Bildung gewisser normaler Endprodukte des Eiweissstoffwechsels (Stickstoffschlacken) herbeizuführen; daneben kann man freilich in der Vermeidung aller nierenreizenden Substanzen eine Verhinderung der Nephrolysinbildung sehen, eine Verhinderung der Zerstörung von Nierenparenchym— also wäre mit einer Diätregelung im üblichen Masse schliesslich beiden Endzwecken gedient. Eine Hauptsache ist dabei die Regelung der Flüssigkeitszufuhr. Nierenkranke müssen einerseits so viel trinken, dass das Wasserquantum (bei der herabgesetzten Verdünnungskraft kranker Nieren!) genügt, alle die zur Ausfuhr bestimmten Moleküle hinauszuschaffen, andererseits nicht mehr als hierzu notwendig ist. Sündigt er gegen erstere Regel, so kommt es zur Retention fester

Moleküle, im zweiten Falle zu der fast ebenso gefährlichen Retention von Wasser, zu den Ödemen. Anders ist es mit der so oft beliebten Steigerung des Blutdrucks bezw. dadurch der Nierenleistung. Hat Ascoli recht, so kann hierbei durch Schädigung von Nierensubstanz in vielen Fällen mehr geschadet werden, als durch die (doch meist vorübergehende) bessere Ausfuhr schädlicher Stoffe durch die Nieren genützt werden könnte. Noch schwieriger wird die Frage, wieviel überhaupt durch die verschiedenen Arten der "Blutreinigung" genützt werden kann. Der Effekt der Drastica ist in Hinsicht auf die Elimination giftiger Stoffe sicherlich nur ein begrenzter (v. Leube, Strauss) zumal was anorganische Schlacken betrifft; so fand Strauss in flüssigen Darmentleerungen von Nephritikern "selten mehr als 1 g Am meisten empfohlen wird wohl noch immer Kochsalz pro die". wenigstens bei drohender oder eingetretener Urämie der Aderlass mit nachfolgender Kochsalzinfusion. Es muss ohne weiteres zugegeben werden, dass die Erfahrung für diese Massnahme spricht. Aber theoretisch gestützt ist sie doch nur sehr mangelhaft. Abgesehen davon, dass die Kryoskopie des Blutserums vor und nach dem Aderlass, selbst wenn inzwischen eine Kochsalzinfusion stattfand, keine Herabsetzung der molekularen Konzentration ergab (meine Beobachtung Nr. 27/28, dann Schreiber und Hagenburg, Strauss, Engelmann), in einem Falle sogar eine Erhöhung eintrat, so ist auch noch von mehreren Seiten (u. a. Strauss) mit Recht betont worden, dass die gewöhnlich benutzte 0,9% physiologische Kochsalzlösung infolge ihrer Konzentration gar nicht die Wirkung haben kann, die molekulare Konzentration des Blutes herabzusetzen, dass hierzu vielmehr hypotonische (0,5-0,6%) Kochsalzlösungen allein geeignet sind. Ahnlich steht es mit der Anregung der Schweisssekretion (die von v. Leube empfohlene, im allgemeinen wohl nur wenig verwendete Anregung der Speichelsekretion hat nach Strauss' Angaben keine Aussichten auf Erfolg), über welche eine Reihe von Beobachtungen vorliegt. Der menschliche Schweiss ist im allgemeinen stark hypotonisch, auch bei den meisten Urämien (Ardin-Delteil, Strauss, Brieger und Disselhorst, Bendix, eigene Beobachtung); es wäre also theoretisch zu erwarten, dass durch Schwitzprozeduren eine Eindickung des Blutes, eine Konzentrationszunahme (also das Gegenteil einer Schlackenausfuhr) stattfände. In der Tat haben vergleichende Untersuchungen des Gefrierpunktes des Blutserums vor und nach energischem Schwitzen (Bendix, eigene Beobachtung) in etwa der Hälfte der Fälle keine Veränderung von d oder sogar eine Zunahme der Konzentration gezeigt. In der

anderen Hälfte der Fälle hat Bendix allerdings eine (theoretisch bisher unerklärte) Abnahme der Blutkonzentration (bis um 0,07°!) beobachtet, also (theoretisch) eine Schlackenausfuhr durch die Haut. Es erscheint mir dabei nur auffällig, dass bei Bendix' sämtlichen experimentellen Versuchen (diejenigen an Hunden dürften freilich wenig Beweiskraft besitzen, da Hunde kaum schwitzen) normaler wie nephrektomierter Tiere der Serumgefrierpunkt durch die Schwitzprozedur nicht erhöht, sondern hie und da weiter herabgesetzt wurde bezw. unverändert blieb, obwohl Tiere sonst ihre Blutkonzentration weniger festhalten als der Mensch.

Die Anregung der Schweisssekretion ist berechtigt in allen Fällen, wo eine erhebliche Herabsetzung der molekularen Blutkonzentration nicht zu befürchten ist (also z. B. auch wo es sich wie bei Eklampsie um eine reine Toxinwirkung handelt). Würde es sich deshalb nicht empfehlen, in Fällen stark erhöhter Konzentration den Versuch einer Verdünnung des Blutes vor dem Schwitzen zu machen, d. h. etwa durch subkutane Infusion hypotonischer Na Cl-Lösungen, durch Trinken oder rektale Wassereingiessungen den Kreislauf (selbstverständlich nur bei guter Leistungsfähigkeit des Herzens) mit Flüssigkeiten geringer molekularer Konzentration zu überschwemmen und durch bald darauf folgende Schwitzprozeduren eine stärkere Ausfuhr (sei es von Schlacken, sei es von Toxinen) herbeizuführen, ohne dabei das Risiko einer Bluteindickung zu laufen? —

Die sonstigen therapeutischen Massnahmen entziehen sich dem Rahmen unserer heutigen kryoskopischen Betrachtungen.

## 5. Schlussbetrachtung.

Kurz zusammenfassend sei es mir gestattet, über den rein praktischen Wert der Kryoskopie bei Nierenleiden nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse folgende Schlusssätze zu formulieren:

- Die Kryoskopie des Blutserums und des Harnes bei Nierenleiden gestattet einen Einblick in die osmoregulatorische T\u00e4tigkeit der Nieren, wie er mit anderen Methoden nicht oder doch nicht mit \u00e4hnlicher Sicherheit zu erhalten ist;
- dieser Einblick vervollständigt auch im einzelnen Falle das klinische Bild eines Nierenleidens, und ist neben den übrigen bisher üblichen klinischen Methoden von Wert;
- er vermag aber für gewöhnlich nicht, über Diagnose, Prognose und Therapie eines Falles ein irgendwie klares Bild zu geben, er vermag

- nicht oder nur in Ausnahmefällen, eine Nephritis ohne sonstigen klinischen Befund erkennen oder das Herannahen einer Urämie feststellen zu lassen, zumal da
- 4. die Ausführung der kryoskopischen Bestimmung von einer exakten Befolgung zahlreicher Einzelheiten der Methode und einer genauen Berücksichtigung aller Vorbedingungen im einzelnen Falle (Diät des Kranken etc.) abhängig ist.

Chirurgische d. h. einseitige Nierenerkrankungen habe ich, wie oben erwähnt, aus der Reihe meiner Beobachtungen ausgeschaltet.

# B. Kryoskopische Untersuchungen von Urin und Blut bei nicht Nierenkranken.

Wir haben schon im vorigen Kapitel an mehreren Stellen, so namentlich bei der Besprechung der nephritisverdächtigen Fälle ohne klinischen Nephritisbefund, die Ergebnisse der Kryoskopie bei solchen Kranken gestreift, wo das Nierenleiden mindestens erst in zweiter Reihe stand. Da nun die in der Literatur verstreuten Befunde bei nicht Nierenkranken spärlicher sind als diejenigen bei Nephritikern, so habe ich auch die Gefrierpunkte von Blut und Urin bei einer grösseren Reihe Kranker, bei welchen kein Symptom auf Nephritis hinwies, untersucht und füge die Resultate in meiner Tabelle II bei. Ich füge ausser der klinischen Diagnose nur die Gefrierpunktsziffern des Blutserums, sowie in einigen Fällen Uringefrierpunkt und Valenzwert bei, die nach dem oben Gesagten von vornherein noch geringere Bedeutung haben dürften als bei Nierenkranken.

Aus dieser Tabelle geht in allererster Linie hervor, dass in der Tat die Gefrierpunktserniedrigung des normalen Blutserums mit bemerkenswerter Konstanz festgehalten wird, sofern man die Grenzen (für Nierengesunde, aber sonst nicht Normale) etwas weiter zieht als sie den Grenzen für Gesunde entsprechen. Setzen wir für Gesunde 0,55°—0,57°, und erweitern wir für Kranke, aber Nierengesunde, diese Ziffern auf 0,54°—0,59° (Werte, die in Ausnahmsfällen auch von anderen Autoren für Nierengesunde beobachtet werden), so fallen allerdings die weitaus meisten Fälle meiner Tabelle innerhalb dieser Grenzen. Immerhin ist die Verteilung bemerkenswert. Von 48 Beobachtungen liegen 16 (also 33¹/s °/o) tiefer als 0,58°, und 8 (fast 17 °/o) höher als 0,55°, der Rest von 50°/o verteilt sich auf die im allgemeinen für normal geltenden Werte von 0,55° bis 0,58°. Es ist doch bemerkenswert, dass von Kranken, die auch nach skrupulösester Beurteilung als nierengesund

Tabelle II. Nierengesunde.

Nr.	Name	Klinische Diagnose	Gefrierpunkt des Blutes	Bemerkungen
1	Munding	Phthisis pulmon.	0,546	
2	Schäfer	do.	0,529	
	Reichert	do.	0,510	
4	Schottmüller	Hypersekretion (Reichmann)	0,563	
5		Carcinoma ventr.	0,543	
	Hoffmann	Phthisis pulmon. incip.	0,566	
7	B. Müller	Icterus catarrh., Hyperacid.	0,607	Marie Company
8	Rettig	Typhus (Rekonvalesz.)	0,555	
-00	Weigand	Hysterie	0,559	
	Schillinger	Laryngitis ac.	0,567	
	Beck	do.	0,564	
12	Dörwang	Polyarthritis rheum.	0,585	
	Fiorese	Pneumonia croup.	0,566	
14	Reinach	Angina parench.	0,585	
15	F. X.	Peritonitis tub., Ascites	0,577	
16	Kraemer	Bronchiektasien	0,579	
17	Prior	Migräne	0,602	
18	Schmidt	Asthma cardiale	0,552	
19	Becker	Gastritis acuta	0,569	DI LOSSI LETTI SALISI
20	Hess	Polyarthritis rheum.	0,565	
21	Knörzer	Myxödem?	0,598	Uringefrierpunkt Δ = -2,05
22	Zinzer	Sexualneurasthenie	0,562	
23	Bartmann	Vitium cordis incompens	0,578	MANAGEMENT OF THE PARTY OF THE
24	Schuster	Chron. Bleivergiftung	0,559	Δ = - 0,948°, Valenz wert 1422
25	Steiner	do.	0,575	0 Nierenaffektion
26	Barth	Influenza	0,579	
27	L. M.	Neurasthenie	0,605	The second secon
28	S. L.	Myelitis (Karies?)	0,588	
29	R. L.	Carcinoma ventr.	0,568	
30	Stizo	Morbilli (Rekonval.)	0,546	
31	Zinzer	Sexualneurasthenie	0,586	
32	Rötlirgshöfer,	Perityphlitis	0,593	
	Wein	Carcinoma ventr.	0,588	
34	Eberle	Ulcus ventr.	0,548	
	Eppich	Polyarthritis rheum.	0,589	
	Klein	Achylia gastr. nervosa	0,529	$\Delta = -1,610$
37	Schmidt	Angina (abgelaufen)	0,581	-,
38	Giessberger	Polyarthritis rheum.	0,575	
	Kobler	Migrane	0,605	

Nr.	Name	Klinische Diagnose	Gefrierpunkt des Blutes	Bemerkungen
40	Hoffmann	Neurasthenie	0,566	
	Vowinkel	Typhus abdom.	0,554	
1000		The state of the s		4 1000
	P. W.	Hypersekretion (Reichmann)	0,58	$\Delta = -1,968$
43	Motz	Hyster. Ödem	-	$\Delta = -1,0$ ; Valenzwert 2600
44	Derzbach	Lebertumor	- 7	$\Delta = -1,036$ ; Valenzwert 1817,6
45	Large	Lebercirrhose	-	$\Delta = -1,738$ ; Valenzwert 1738
46	Düringer	Pneumonia croup.	0,597	
47	Triltsch	do.	0,659	
48	Ruck -	do.	0,580	$\Delta = -2.42^{\circ}$
49	Alt	Polyarthritis rheum.	0,565	
50	Klingenfuß	Ulcus ventr., Atonie	0,592	
	Schwöbel	Polyarthritis rheum.	0,545	
	Weber	Ikterus mit Albuminurie	0,670	

gelten mussten, nur die Hälfte eine normale molekulare Konzentration des Serums hatten. Ziehen wir die Grenze noch enger, setzen wir als unteren Normalwert 0,57°, so wird die Zahl noch entsprechend kleiner. In den beiden älteren Tabellen von Bousquet und v. Koranyi finde ich unter zusammen 36 Beobachtungen an nierengesunden Patienten sogar 22 mit einem tiefer als 0,58 gelegenen Blutgefrierpunkt. Dies mag sich nun zwar daraus erklären, dass einmal beide Autoren überwiegend Schwerkranke untersuchten, und sodann, dass v. Koranyi anscheinend das Blut nur defibriniert untersuchte, nicht aber das reine Serum; ob er in allen Fällen Sauerstoff durch das Blut leitete und so die den Gefrierpunkt bei Kranken mit Lungenstauungen herabdrückende Kohlensäure eliminierte, geht aus seiner Tabelle nicht mit Sicherheit hervor.

Auf einige Beobachtungen meiner Tabelle möchte ich näher eingehen. Unter den Werten, welche geringer als  $0.55^{\circ}$  waren, fallen drei Beobachtungen bei Phthise, zwei bei Rekonvaleszenten von Infektionskrankheiten, drei bei chronisch kachektisierenden Magenleiden auf. Das entspricht den Beobachtungen der meisten Autoren, dass bei schweren chronischen Kachexien jeder Art der Wert von  $\vartheta$  niedrig zu sein pflegt; Strauss hat auffallend geringe Werte auch bei Herzfehlern im Stadium

schwerer Kompensationsstörungen und bei Fiebernden beobachtet, v. Koranyi namentlich bei Abdominaltyphus. Die Ursache dieser auffälligen Hydrämie ist nicht genauer erforscht worden.

Wichtiger und häufiger sind die abnorm starken Erniedrigungen des Serumgefrierpunktes. In den Fällen meiner Tabelle betreffen sie regellos Kranke jeder Kategorie, wobei beachtenswert vielleicht nur einige Pneumonien sowie die auffallend hohen Ziffern für die beiden Fälle von Migräne sind. Eine Beziehung des Nervensystems bezw. der Gefässnerven zur Regulierung der Osmose wäre hiernach auch klinisch wohl nicht von der Hand zu weisen, zumal auch einige andere Nervenkranke meiner Tabelle (27, 28, 31), und fast sämtliche Apoplexien der Bousquetschen Beobachtungen, erhöhte Werte aufweisen.

Dass inkompensierte Herzfehler und Herzmuskelinsuffizienz den Gefrierpunkt unter die Norm herabsetzen können, wird von v. Koranyi, Bousquet, Engelmann, Strauss (tiefster Wert — 0,65) angegeben; unter meinen Fällen habe ich dies nicht beobachten können.

Dass raumbeengende Tumoren, namentlich im Abdomen (durch Behinderung der Zirkulation, wie Engelmann glaubt) die molekulare Blutkonzentration erhöhen können, ist mehrfach festgestellt worden (Israel, v. Koranyi, Engelmann, Strauss), aber nach Engelmanns Untersuchungen scheint es fast, als ob viel weniger die Grösse (Engelmann fand bei 5, Rumpel bei 2 raumbeengenden Unterleibstumoren normale Werte für d) als vielmehr die karzinomatöse Natur hierbei eine Rolle spielt, denn unter Engelmanns 10 einschlägigen Karzinomfällen hatten 4 eine zweifellos pathologische Erhöhung der Konzentration. Unter den 3 Karzinomfällen meiner Tabelle hielten die Werte sich in normalen Grenzen. Eine Erklärung für die Ursache dieser Konzentrationsänderung bei Karzinom fehlt bisher noch gänzlich. Engelmann glaubt hiefür auf eine Erhöhung der Blutkonzentration durch toxische Eiweissderivate zurückgreifen zu müssen, während doch gerade, wie oben mehrfach betont, die grossen Eiweissmoleküle für die molekulare Blutkonzentration wenig oder nicht in Betracht kommen.

Bemerkenswert sind endlich aus meiner Statistik einige Fälle von Hyperchlorhydrie und Hypersekretion des Magensaftes. In diesen Fällen war es theoretisch berechtigt gewesen, eine Herabsetzung der molekularen Blutkonzentration anzunehmen, da durch die Entziehung grosser Säuremengen aus dem Körper (in Fall 4, 42 durch Erbrechen, in Fall 34, 50 durch regelmässige ausgiebige Ausspülung) auch die Menge saurer Salze im Blut eine Einbusse erfahren musste (vgl. Blumenthal:

"Ebenso wird, wenn durch fortwährendes Erbrechen saurer Magensaft "produziert und nach aussen entleert wird, gleichfalls das Blut an sauren "Salzen ärmer und der Harn schwächer sauer werden;" in der Tat hatten alle diese Fälle frisch alkalischen Harn). Diese Voraussetzung hat sich aber nicht bestätigt, wie ein Blick auf die Tabelle zeigt, die Werte von  $\partial$  blieben sogar relativ hoch. Dagegen wies ein Fall von totaler gastrischer Achylie allerdings einen auffallend geringen Wert von  $\partial$  auf (Nr. 36).

Endlich bemerke ich noch, dass in meinen beiden Fällen chronischer Bleivergiftung ohne Albuminurie die molekulare Blutkonzentration sich nicht von der Norm entfernte (vgl. bei Strauss).

Zwei nicht uninteressante Beobachtungen, die in dies Kapitel hinein gehören, die ich aber an meinem Materiale nicht nachprüfen konnte, seien noch kurz erwähnt. Ubbels und Hamburger verglichen im Tierexperimente die Gefrierpunktserniedrigungen des Blutserums von Muttertier und Neugeborenem, ohne dass sich eine Differenz erkennen liess 1).

Von Revenstorf (und später bestätigt von Stoenescu, Carrara) wurde festgestellt, dass bei Ertrunkenen durch reichliche Wasseraufnahme in den Lungen das im Herzen befindliche Blut einen geringeren Wert für  $\partial$  zeige als in der Norm. Die Autoren glauben hierdurch unter Umständen eine wertvolle forensisch-diagnostische Methode gewonnen zu haben.

Wenn ich zum Schlusse hinzufüge, dass die Werte für A (Uringefrierpunkt) nach Ansicht der massgebenden Autoren für die Beurteilung nierengesunder Kranken keine nennenswerte Bedeutung haben (es ist mir weder gelungen, den Gefrierpunkt des Harns bei Leberaffektionen in irgend charakteristischer Weise verändert zu finden, wie Feranini will, noch bei den alkalischen Urinen von Magenkranken oder Neurasthenikern sowie bei Phosphaturie differential-diagnostisch brauchbare kryoskopische Merkmale zu finden), so kann ich meine Betrachtungen über dies Kapitel damit abschliessen, dass ich sage:

Die Gefrierpunktbestimmung des Blutserums (und des Harnes) bei nierengesunden Kranken gibt zur Zeit einen praktisch brauchbaren Anhaltspunkt für Diagnose, Differentialdiagnose oder Therapie nicht. Es unterliegt für mich keinem Zweifel, dass ausser der allerdings in erster Linie stehenden Beeinflussung des osmotischen Druckes im Blute durch die Nierenarbeit, ausser der Möglichkeit von Stau-

Umfassende Untersuchungen auch von Krönig und Fueth, welche die gleichen, und von Veith, der abweichende Resultate verzeichnete.

ungen im Lungenkreislauf bei Lungen- und Herzaffektionen, noch andere, für unsere Berechnung bisher nicht auszuschaltende Faktoren im kranken menschlichen Organismus die molekulare Konzentration des Blutes und Urins pathologisch verändern können<sup>1</sup>).

# C. Kryoskopische Bestimmungen anderweitiger Körpersäfte.

Entsprechend dem überwiegenden Interesse, das sich von vornherein teils auf Grund theoretischer Erwägungen, teils veranlasst durch die ersten scheinbar glänzenden Erfolge für die funktionelle Nierendiagnostik, der Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung in Blut und Urin zuwandte, sind bisher die kryoskopischen Untersuchungen anderer Körperflüssigkeiten spärlich ausgefallen, haben aber doch eine Reihe interessanter Ergebnisse gehabt.

#### 1. Milch.

Beginnen wir mit demjenigen Sekret, das am wenigsten Unterschied seines osmotischen Druckes von dem des Blutes hat, dessen Konzentration durch die des Blutes gegeben ist, mit der Milch. Als erster hat anscheinend Winter die auffällige Konstanz des Milchgefrierpunktes, die nur wie das Blut zwischen 0,55 und 0,57° schwanken sollte, festgestellt. Nach der theoretischen Seite hin gebührt wohl Koeppes Untersuchungen der Vorrang. Er stellt absolutes osmotisches Gleichgewicht zwischen Blutserum und Milch fest (z. B. bei Kühen  $\triangle$  Milch = 0.540; 0.560; 0.556 und  $\triangle$  Serum derselben Kühe = 0.535; 0,570; 0,556 2). Bei Ziegen ⊿ Serum 0,611, ⊿ Milch ebenso; bei Frauenmilch  $\Delta = 0.589$ , also etwas hypertonisch gegenüber den meist angegebenen Werten für das Serum). Aus den verschiedenen Konzentrationen der Frauenmilch, wie sie sich bei Gefrierpunkts- und bei Leitfähigkeitsbestimmungen berechnen lassen, wollte Koeppe Schlüsse auf die osmotische Wirksamkeit der Eiweissmoleküle in der Frauenmilch ziehen, wurde aber von Höber widerlegt, der ihm fehlerhafte Versuchsanordnung nachwies. Uns interessieren hier mehr die Untersuchungen Parmentiers, der nachwies, dass die gewöhnlich als Nahrung benutzte Kuhmilch fast niemals den Gefrierpunkt der reinen Milch von 0,55-0,56, sondern einen der Verfälschung (meist mit Wasser)

 $<sup>^{1}</sup>$ ) Bezüglich des Faktors  $\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$  verweise ich auf meine früheren Ausführungen.

<sup>2)</sup> Nach Hamburger ist die molekulare Konzentration der Milch am Ende des Melkens grösser als am Anfang, die der Abendmilch grösser als der Morgenmilch, die des Rahms grösser als die der abgerahmten Milch.

entsprechenden geringeren Wert besitzt. Parmentier zeigte, dass man diese Bestimmung sogar zur quantitativen Feststellung des Grades der Milchverdünnung benutzen kann, und schlug deshalb vor, in die Vorschriften für behördliche Milchkontrolle die Forderung nach einem nicht geringeren Gefrierpunktswerte als  $\partial = -0.55^{\circ}$  aufzunehmen. (Eine Gefrierpunkts zunahme tritt allerdings auch bei reiner Milch ein durch Zusatz von Kochsalz, Zucker, Natr. bicarbon. usw., ferner durch Sauerwerden der Milch!) Parmentiers Untersuchungen haben, abgesehen von ihrer forensischen Bedeutung auch klinisch-praktischen Wert insofern, als es scheint, dass mindestens vom kindlichen Magendarmkanal die reine, nahezu oder ganz isotonische Milch besser vertragen und verwertet wird, als die hypisotonische verwässerte Milch.)

Ich habe keine Gelegenheit gehabt, Nachprüfungen in dieser Richtung zu machen, die trotz ihres grossen klinischen Interesses immerhin mehr ins Gebiet der Kinderheilkunde und Hygiene gehören.

#### 2. Schweiss.

Kurz wiederholen möchte ich die oben zitierte Tatsache, dass die bisher vorliegenden Untersuchungen über den Gefrierpunkt des menschlichen Schweisses (von Ardin-Delteil, Strauss, Brieger und Disselhorst, sowie dem Verfasser) ganz überwiegend hypotonische Werte ergeben haben, auch bei Nierenkranken, obwohl im letzten Fall einige Beobachtungen von Strauss, sowie eine eigene immerhin stärkere Konzentration des Schweisses als beim Gesunden, bis etwa 0,57% ergeben haben. Diagnostisch bieten diese Untersuchungen bisher keine Ausbeute, eher noch therapeutisch (s. oben).

#### 3. Speichel.

Über die Säfte des Verdauungskanals existieren nur spärliche kryoskopische Untersuchungen. Mit der Kryoskopie des Speichels hat sich M. Cohn<sup>2</sup>) befasst; er fand den Speichel ausnahmslos stark hypotonisch, Werte unter 0,34°. Auch hier dürfte die praktische Bedeutung der Methode gleich Null sein.

## 4. Magensaft und Mageninhalt.

Wichtigkeit kann sie dagegen bei der Bestimmung des Mageninhaltes haben. Die grundlegenden Untersuchungen über die mole-

<sup>1)</sup> Méry in der Diskussion zu Parmentier.

<sup>2)</sup> In anderer Richtung auch Ivo Novi, Nolf etc. Vgl. bei Hamburger, Osmot. Druck Bd. II, S. 423 ff.

kulare Konzentration des Mageninhalts stammen von Roth und Strauss. Diese Autoren stellten kryoskopisch die Veränderungen fest, welche in den Magen eingeführte Kochsalz- und Traubenzucker-Lösungen, destilliertes Wasser und Probefrühstücke nach kurzem Verweilen erleiden, und kamen zu folgenden Resultaten: Die Tätigkeit der Magenwand besteht in

- 1. einem Diffusionsaustausch zwischen Blut und Mageninhalt, zur Ausgleichung der Differenz der osmotischen Drucke;
- 2. einer Verdünnungssekretion aus den Magendrüsen (Herabsetzung des osmotischen Druckes der Ingesta);
- 3. einer spezifischen Sekretion von Salzsäure und Fermenten.

Das Hervorstechendste in dem Bilde, besonders bei Einführung von hypo- und isotonischen Lösungen ist die Verdünnungssekretion, der jede eingeführte Nahrung ebenfalls zum Opfer fällt 1). Natürlich ist diese Arbeitsleistung verschieden gross, je nachdem es sich um eine von vorneherein grosse oder kleine molekulare Konzentration der Ingesta, um einen hypertonischen oder hypotonischen Mageninhalt handelt, da das Endziel der osmotischen Arbeit, eine möglichste Diluierung, eben je nachdem leichter oder schwerer erreicht werden kann. Unter Umständen kann übrigens bei hypotonischen Lösungen die molekulare Gesamtkonzentration der Lösung nach einigem Aufenthalt im Magen steigen, ebenso bei Aufnahme destillierten Wassers. Der Endzweck dieser Verdünnungssekretion mag einmal die Verhinderung einer plötzlichen Überschwemmung des Blutes mit eingeführten Substanzen, mit Wasser u. dergl. sein, zweitens aber eine Erleichterung der Resorptionsarbeit für den Darm, da auf diese Weise der Darmwand eine beträchtliche Leistung, die Präparation der Ingesta für die Resorption in der Richtung der Osmose, erspart bleibt.

Róth und Strauss haben auch an einer Reihe pathologischer Fälle die bezüglichen Verhältnisse erprobt und dabei festgestellt, dass im allgemeinen die Gefrierpunktserniedrigungen am geringsten waren bei Personen mit Hyperazidität und mit dünnflüssigem Magensaft. Höher waren die Werte bei Subazidität und erheblichen motorischen Insuffizienzen, sowie namentlich bei Insuffizienzen mit hohem Milchsäuregehalt. Hierbei scheint auch der Gehalt des Mageninhalts an rechtsdrehenden Substanzen eine wichtige Rolle zu spielen. Interessant ist dabei, dass bei den gleichen Personen die Werte an verschiedenen Tagen meist die gleichen (0,45-0,46-0,47 in einem Falle) und dass

<sup>1)</sup> Diese Regelung des osmotischen Druckes im Magen liegt offenbar in dem vorherrschenden Einflusse des Magensaftes, dessen Gefrierpunktserniedrigung etwa  $\partial=0.48^{\circ}$  ist.

die Werte für nüchternes Sekret, Mageninhalt nach Probefrühstück und nüchternen Rückstand (letzterer falls freie HCl
vorhanden) bei einer und derselben Person ziemlich in gleicher Höhe
liegen. Patienten mit kompleter Insuffizienz der Sekretion konnten trotzdem den Mageninhalt energisch verdünnen, wie denn überhaupt die Verdünnungssekretion im allgemeinen viel geringere Differenzen im einzelnen Falle bietet als die Salzsäuresekretion. Sogar bei absoluter Achlorhydrie bringt diese Verdünnungssekretion noch eine erhebliche Herabsetzung des spezifischen Gewichts und der molekularen Konzentration
zu stande.

Die bekannte Tatsache, dass bestimmte Speisen länger im Magen verweilen als andere, wird ebenfalls an der Hand der Gefrierpunktsbestimmung von Roth und Strauss erörtert. Danach verweilen höher konzentrierte Lösungen ceteris paribus länger im Magen. Freilich dürfte sich diese letztere Beobachtung bei pathologischen Mägen verändern. Sie ist aber auch im Lichte der Osmose auf alle Fälle von Bedeutung. Denn mit aus diesem Grunde rät Strauss dringend, Patienten, die an motorischer Mageninsuffizienz leiden, keine hochkonzentrierten Ingesta zu geben, da diese durch längeres Verweilen im Magen und stärkere Verdauungsarbeit den Magen ungebührlich anstrengen. Solche hochkonzentrierten Ingesta sind aber z. B. Wein ( $\partial$  Rauenthaler = -5.0, ebenso  $\partial$  Bordeaux = -4.0), Bier ( $\partial$  = -2.72) und auch einzelne Mineralwässer, so z. B. die erdig-sulfatischen Quellen (Salzschlirfer Bonifaziusquelle u. a.).

Demgegenüber belasten Milch und Fleischsaft mit ihrem dem Blute ganz nahen Gefrierpunkte den Magen so gut wie gar nicht.

Überblicken wir nun unsere eigene Tabelle III, so fällt zunächst auf, dass die Gefrierpunktserniedrigungen durchschnittlich grössere Werte erreichen als bei Roth-Strauss, Grössen wie 0,96 verzeichnen jene Tabellen überhaupt nicht und bei einer grösseren Reihe motorischer Insuffizienzen verzeichnen Roth-Strauss konstantere Mittelwerte als meine Tabelle. Absichtlich nahm ich in letztere auch einige Bestimmungen nach Probemittagessen und eine bei nüchternem Erbrechen auf; auch diese Zahlen halten sich im allgemeinen in den Grenzen der übrigen Leistungsphasen des Magens, erreichen jedenfalls nicht die aus der höheren Konzentration des Mittagessens zu erwartenden besonders tiefen Erniedrigungen, wenn auch die betr. Zahlen (0,608 und 0,517) etwas unter dem Durchschnitte liegen. In Fall 5 bestand eine erhebliche Differenz zwischen dem Gefrierpunkte des nüchternen Mageninhaltes und demjenigen des Probefrühstücks nach einstündiger Diluierung im Magen.

Tabelle III. Mageninhaltsbestimmungen.

N = Mageninhalt nüchtern, M = Probemittagessen, F = Probefrühstück, E = Erbrochenes.

Nr.	Namen	Klinische Diagnose	Freie HCl	Gesamt- azidität	Spezif. Gewicht	Gefrier- punkt A
1	Klingenfuss M	Ulcus, Atonia ventr.	20	70		0,608
2	Schumacher E	Ulcus ventr.	40	70	1010	0,517
3	Walter F	Ektasia ventr.; Carc.?	-	15	1017	0,391
4	Hack M	Ptosis ventr.	10	100	1018	0,598
5	Heffinger N	Gastrosuccorrhöe, Atonie	45	70	1008	0,492
6	, F		25	55	1015	0,357
7	Weinhard F	Achylia gastrica	_	45	1012	0,967
8	Hohl F	Obstipatio chron.	28	60	1015	0,367
9	Müller F	Ulcus v.	30	40	1017	0,605
10	Hofmann F	Ektasia ventr., Ulcus?	30	70	1014	0,455
11	Fichtner F	Magenneurose (motor.)	35	55	1012	0,379
12	Schifferer F	Ektasie, Carcinom?	_	60	1016	0,535
13	Gramlich M	Carcinoma ventr.	-	40	1010	0,552
14	Karn F	Hysterie	20	50	1017	0,322
15	Schlag	Ulcus ventr.	35	80	1015	0,584
19						

Der Fall war überhaupt bemerkenswert dadurch, dass es sich bei ihm um einen chronischen Magensaftsfluss mit motorischer Insuffizienz mässigen Grades, aber ohne erhebliche Hyperchlorhydrie handelte; die Säureverhältnisse lagen vielmehr in normalen Grenzen, abgesehen von der immerhin seltenen Beobachtung, dass der nüchterne Mageninhalt prozentual mehr Säure enthielt als nach Probefrühstück. - Die höchsten Werte erhielt auch ich bei Anazidität mit motorischer Insuffizienz, aber einer meiner Karzinomkranken mit Ektasie und komplettem Säuremangel zeigte wieder eine molekuläre Konzentration des Mageninhaltes von nur 🗸 = 0,391. Es lässt sich hier eben eine Regel nicht aufstellen; ein motorisch völlig insuffizienter Magen kann eine Verdünnungssekretion hohen Grades leisten, ob er nun gleichzeitig auch sekretorisch insuffizient (Walter) oder sekretorisch ganz leistungsfähig (sogar hyperazid) ist wie etwa die Fälle Helfinger und Fichtner. Dass die sekretorische Funktion an sich mit der Gefrierpunktserniedrigung (bezw. der Verdünnung des Inhaltes) wenig zu tun hat, wiesen schon Roth-Strauss nach, die betonen:

"Überhaupt verläuft die Verdünnungssekretion nicht parallel mit der HCl-Produktion" und des Weiteren Beobachtungen veröffentlichten, wonach 1) trotz völliger Achlorhydrie sowohl eine Herabsetzung des spezifischen Gewichts, der molekulären Konzentration, wie auch des prozentualen Gehalts an Zucker im Magen erfolgen kann.

Ob die gelegentlich auffallend hohen Gefrierpunktswerte auch bei Subazidität durch den hohen Gehalt des subaziden Mageninhaltes an Dextrinen veranlasst sind, konnte ich leider nicht nachprüfen. Auch auf die weiteren, in der mehrfach zitierten Arbeit vertretenen vielfach sehr geistvollen Hypothesen möchte ich nicht näher eingehen. Für meine Zwecke genügt es festzustellen, dass die Gefrierpunktsbestimmung am Mageninhalt zwar, wie schon Roth-Strauss sagten, entschieden neue Gesichtspunkte für die Beurteilung der Magenfunktion bringt, die aber mit der sekretorischen Funktion keinerlei und mit der motorischen nur sehr bedingte Beziehungen aufweisen. Ihren praktischen Wert halte ich nach den bisherigen Feststellungen gleich Null. Ein Beispiel genüge. Der Patient Walter, der an kompletter, motorischer und sekretorischer Mageninsuffizienz litt, kam trotz möglichster Anregung beider Funktionen durch die Therapie und, obwohl keine sehr hochgradige Pylorusstenose bestand, von Tag zu Tag mehr in seiner Ernährung zurück; er musste schliesslich der Laparotomie unterworfen werden und dabei war noch wenige Tage vor der Operation die durch die Gefrierpunktserniedrigung ausgedrückte Verdünnungssekretion in bester Ordnung!

Die Rückschlüsse auf die Leistung des Magens für den Haushalt des Organismus, die uns die Gefrierpunktsbestimmung des Mageninhaltes erlaubt, sind unzuverlässig und nach dem bisherigen Stande unserer Kenntnisse in keiner Weise weder für Diagnose noch Therapie mit den übrigen Methoden zur Bestimmung der Magenfunktion zu vergleichen.

Von den übrigen Sekretions- und Resorptionsvorgängen des Magendarmkanals sind bisher Beobachtungen von Wert für die menschliche klinische Pathologie nicht bekannt geworden. Für die Physiologie, für die Mechanik der normalen osmotischen Vorgänge im Darm dagegen existieren von Höber u. a. eine Reihe schöner experimenteller Feststellungen, die uns hier aber nicht interessieren. Als Kuriosum der menschlichen Pathologie sei der Fall von Strauss erwähnt, wo bei

<sup>1)</sup> Bei Einführung von Zuckerlösungen.

einer Kranken mit einer Fistel des Ductus thoracicus festgestellt wurde, dass die Konzentration des Chylus weder durch eine gewöhnliche Mahlzeit noch durch Zufuhr von erheblichen Wasser- oder NaCl-Mengen beeinflusst wird.

#### 5. Fäces.

Über die molekulare Konzentration der Fäces des Menschen existieren eine Reihe von Befunden ebenfalls von Strauss, der Werte bis über — 1,0° fand, aber selbst diese Bestimmungen wegen der unberechenbaren Einflüsse der Zersetzungsprodukte des Magendarmkanals für belanglos erklärt.

#### 6. Galle.

Interessanter scheinen mir einige Bestimmungen, die ich an der menschlichen Galle zu machen Gelegenheit hatte.

Ich habe in der Literatur nur eine sehr kleine Anzahl von Bestimmungen der Gallen-Konzentration finden können; von Bestimmungen an der Galle des lebenden Menschen habe ich nur einige Fälle bei Engelmann, Strauss, Brand, Ceconi entdecken können, denen sich einige weitere in meiner Tabelle anschliessen. Es handelt sich (anscheinend auch bei Engelmann) um Fälle mit Gallenblasenfistel, und so habe auch ich bei meinen Untersuchungen an Leichen stets die Blasengalle benutzt, ebenso in fünf Fällen beim Lebenden, wo infolge eines operativen Eingriffs irgendwelcher Art eine Gallenblasenfistel bestand.

Es lässt sich darüber diskutieren, ob die an Leichengalle erhobenen Befunde für die Verhältnisse am Lebenden verwendbar sind. Untersuchungen über post mortem eingetretene osmotische Umsetzungen in den Körpersäften habe ich in der Literatur nirgends finden können. Mit den wenigen existierenden Befunden am Lebenden kontrastieren meine Resultate an der Leiche zwar etwas, und zwar im Sinne der a priori noch wahrscheinlichsten postmortalen Störung des osmotischen Gleichgewichts, im Sinne eines Wasserverlustes 1). Da aber, wie Engelmann zeigte, auch an der Galle des Lebenden Konzentrationsunterschiede von 0,04 ° in den verschiedenen Tagesportionen vorkommen, so ist eine gewisse Konzentrationsbreite, grösser als für das menschliche Blutserum, an sich schon anzunehmen. Ausserdem muss darauf hingewiesen werden,

¹) Auch Brand hält die Steigerung der Konzentration der Leichengalle für eine rein postmortale Erscheinung.

Tabelle IV. Gefrierpunktsbestimmungen an Galle.

Nr.	Namen	Klinische Diagnose	Gefrierpunkt $\Delta$	Autor	
1	_	Cholecystitis	0,55	Strauss	Gallenblasenfistel
2	-	Cholelithiasis	0,57	,	,
3	-	Choledochusstein	0,57 - 0,61	Engelmann	
4 5	L. M.	Cholecystitis	0,594	Schoenborn	,
	Ch.	Cholelithiasis	0,627	,	7
6	St.	Cholelithiasis	0,585	,	7
7	S. N.	Cholelithiasis	0,593	7	,
8	B. I.	Cholelithiasis	0,567	7	,
9	Fl.	, Status epilepticus	0,715	7	Leichengalle
10	R. S.	Cholecystit. (Hydrops ves. fell.)	0,580	7	,
11		, (Choledochuscyste)	0,690	7	
12	К. В.	Meningitis tbc.	0,75	,	
13	F.	Ak. Miliartuberkulose	0,70		,
14	N. J.	Senium	0,64		
15	-	Verschiedene Erkrankungen	0,63-1,050	Messedaglia- Coletti	Leichengalle; 23 Bestimmungen.

dass z. B. in der neuen Arbeit von Kimura (Klinik Fr. Müller) ebenfalls alle, zum Teil sicher auch durch Wasserverlust beeinflussbaren Resultate (so das spezifische Gewicht, die Viskosität) an der Galle von Leichen erhoben wurden, ohne dass eine dahingehende Einschränkung in den Schlussfolgerungen erfolgte. (Auch Hoeber nimmt, wenn auch mit einigen Einschränkungen, die an frisch herausgeschnittenen Organen gemachten kryoskopischen Untersuchungen Sabbatanis als richtig an).

Überblicken wir nun die Befunde der Tabelle, so fällt zunächst daran auf, dass die durchschnittlichen Gefrierpunkte für Blasengalle tiefer liegen als für Blut. Da sonst im allgemeinen, wie aus meinen früheren Ausführungen hervorgeht, die molekulare Konzentration der Körpersäfte mit Ausnahme des Harns geringer ist, als die des Blutes, so liessen sich auf diese Ausnahme allerlei Theorien begründen. Die stärkere Molekularkonzentration beruht ja wahrscheinlich mehr auf den Gallensäuren und ihren Salzen als auf den Gallenfarbstoffen. Nun wissen wir ja, dass die Aufgabe der Galle im Verdauungskanal wesentlich die einer Aktivierung der Pankreasfermente ist, sie spielt die Rolle eines Katalysators. Vielleicht liesse sich daran denken, dass die Entwickelung dieser

aktivierenden Eigenschaften von einer gewissen Höhe des osmotischen Druckes abhängig ist? Über die Gefrierpunktserniedrigungen der übrigen Katalysatoren des menschlichen Körpers habe ich in der Literatur keine Angaben gefunden. Fast näher aber scheint mir der Gedanke zu liegen, dass entsprechend den früher allgemein herrschenden Ansichten eben in der normalen Gallenblase doch eine Eindickung des ursprünglichen Sekretionsproduktes, der Lebergalle, stattfindet.

Rein klinisch betrachtet, gibt uns unsere Tabelle wenig Aufschluss. In einem Falle, wo eine totale Obstruktion des D. cysticus und choledochus vorhanden war und zu einer Cyste des D. choledochus geführt hatte, war im Blaseninhalt ein auffallend geringer osmotischer Druck nachweisbar, und gleichzeitig nur Spuren von Gallenfarbstoff; in der entsprechenden Choledochuscyste dagegen fand sich Galle mit entsprechend stärkerer Gefrierpunktserniedrigung. In der Gallenblase hatte sich also diesmal gar nicht Galle, sondern ein seröses Transsudat befunden, das sich wie andere seröse Trans- und Exsudate verhielt 1). Abgesehen von diesem aussergewöhnlichen Falle aber bot die Kryoskopie der Galle keinerlei diagnostischen Einblick. In Fällen objektiv normaler Leberfunktionen war die Galle hoch, in anderen wenig konzentriert, ohne dass das klinische Bild einen Unterschied erkennen liess. Auf alle Fälle muss man sagen, dass die Kryoskopie der Galle gegenüber den anderen Untersuchungsmethoden auf Farbstoffgehalt, Urobilingehalt und spezifisches Gewicht keinen Vorteil bietet, namentlich nicht in diagnostischer Hinsicht; dass es z. B. voraussichtlich niemals möglich sein wird, beim Lebenden aus der molekularen Konzentration des aus einer Gallenblasenfistel fliessenden Sekrets Rückschlüsse auf die Beschaffenheit der Leberzellen, auf das Bestehen von Stauungen im Leberkreislauf etc. zu schliessen. Die oben kurz gestreiften anderen Untersuchungsmethoden garantieren uns ein klareres Bild der Gallenbeschaffenheit, als wir es von der Kryoskopie erwarten können.

# 7. Cerebrospinalflüssigkeit.

Mit besonderem Interesse widmete ich mich der Kryoskopie der Cerebrospinalflüssigkeit, da neuerdings nach dem Vorgehen französischer Autoren die Lumbalpunktion, die Entnahme der zur Diagnosestellung nach jeder Richtung genügenden Mengen von 6-8-10 ccm unbedenklich in jedem Falle ausgeführt werden kann, mit alleiniger Ausnahme etwa der raumbeengenden Tumoren der hinteren Schädelgrube,

<sup>1)</sup> Vielleicht auch in Engelmanns Fall?

die aber nur eine verhältnismässig geringe Rolle spielen und auch seitens der Cerebrospinalflüssigkeit selten einen eindeutigen Befund geben.

Während die Fragen des Druckes, des spezifischen Gewichts, der bakteriologischen und chemischen Untersuchung des Liquor cerebrospinalis von Autoren aller Länder nach Quinckes Vorgang gründliche Bearbeitung fanden, wurde die cytodiagnostische Seite der Untersuchung fast allein in Frankreich ausgebildet, und kryoskopische Befunde fand ich (mit Ausnahme von zwei Bestimmungen bei Ceconi-Micheli) nur bei französischen Autoren. Die umfassendste Statistik dürfte die von Achard, Loeper und Laubry sein, die das Resultat von 93 Punktionen enthält.

Fragen wir uns, welche Faktoren im Liquor denn die molekulare Konzentration beim Gesunden beherrschen, so liegt es am nächsten, an die Chloride, namentlich an Kochsalz zu denken, von denen 5—6 pro Mille die Regel sind; die minimalen Mengen von Karbonaten, Phosphaten und Sulfaten dürften eine ebenso geringe Rolle spielen, wie die organischen Beimengungen, unter welchen das Eiweiss in erster Linie steht, welches aber abgesehen von seiner meist nur äusserst geringen Menge auch durch seine Molekülgrösse ebensowenig wie im Harn (s. oben) von Bedeutung werden kann. Gerade die Chloride aber sind nach Achards etc. Untersuchungen überraschenderweise nicht massgebend für den Gefrierpunkt des Liquor und die Frage nach seiner Abhängigkeit von seinen anorganischen Bestandteilen bleibt offen.

Beim Gesunden ist die Gefrierpunktserniedrigung der Cerebrospinalflüssigkeit nach übereinstimmenden Angaben mehrerer Autoren zwischen 0,72 und 0,78 (Sicard); der Liquor cerebr. ist also dem Blute gegenüber hypertonisch. Eine Erklärung für diese auffällige Tatsache vermag ich nicht zu geben. In pathologischen Fällen fanden Sicard, Ravaut und Monod  $\Delta = 0,60$  bis 0,65. Alle Autoren wiesen übereinstimmend nach, dass bei Meningitiden der Gefrierpunkt höher als normal liegt, nach Widal zwischen 0,48 und 0,64°, nach Achard etc. zwischen 0,44 und 0,64. Im übrigen fanden Achard, Loeper und Laubry auch in Fällen, in welchen Meningitis auszuschliessen war, nicht selten hypotonische Werte.

Schon aus dieser kurzen Zusammenstellung ersieht man, wie schwankend die Konzentration des Liquor bei Gesunden und Kranken sein muss. Dem entspricht auch meine Tabelle (V). In meinen Fällen schwankte der Gefrierpunkt zwischen 0,50 und 0,93; der Durchschnitt liegt tiefer als bei Achard und etwa in gleicher Höhe mit den Widalschen Angaben. Die Flüssigkeit war dem Blute gegenüber (Parallel-

Tabelle V. Gefrierpunktsbestimmungen an Cerebrospinalflüssigkeit.

Nr.	Name	Diagnose	Δ
1	R. F.	Meningitis (?)	0,662
2	Scheriblé	Lues spinalis	0,698
3	Heiler	Meningitis tub.	0,573
4	Nolte	Meningitis (Influenza)	0,660
5	Baur	Meningitis tub.	0,575
6	K. G.	do.	0,50
7	Flamm	Miliartuberkulose	0,60
8	Hess	Tabes dors.	0,93
9	Burnett	Sclerosis multiplex	0,699
10	Nicolai	Meningeale Blutung	0,630
11	Marx	Paralysis progr.	0,616
12	Sommer	Sclerosis multiplex	0,698
13	Röder	Luet. spast. Spinalpar.	0,625
14	Friedlein	Myelitis	0,575
15	W. G.	Tumor cerebri	0,701
16	Stern	Neurasthenie	0,708
17	Banschbach	Myelitis	0,769
18	Ritter	Tabes incipiens	0,880
19	v. W.	Luet. spast. Spinalpar.	0,640
20	Fischer	Tabes dors.	0,590
21	Homann	Myelitis	0,554

bestimmungen des Serums in den einzelnen Fällen konnte ich aus äusseren Gründen nur ganz vereinzelt machen) in der Regel hypertonisch. Auch nach meinen Resultaten liegen die Gefrierpunkte bei tuberkulöser Meningitis auffallend hoch, in meinen drei Fällen bei 0,573—0,575—0,500°. Dies ist aber auch der einzige vielleicht für die Differential-diagnostik wertvolle Punkt. Bei allen übrigen Erkrankungen sehen wir ein regelloses Schwanken der molekularen Konzentration, ebenso wie in den französischen Angaben; verglichen mit den übrigen Methoden der Liquoruntersuchung, namentlich der so glänzend ausgebildeten cytodiagnostischen, muss ich daher die Kryoskopie des Liquor cerebrospinalis für praktisch wertlos erklären, namentlich in differential-diagnostischer Richtung.

## 8. Ergüsse seröser Körperhöhlen.

Wir haben noch einen kurzen Blick zu werfen auf die Kryoskopie einiger an sich pathologischen Körperflüssigkeiten, nämlich der Ergüsse der serösen Häute und des Unterhautzellgewebes. Die Literatur hierüber ist spärlich. Vereinzelte Angaben finden sich wohl bei Strauss, Ascoli, Ceconi-Micheli, experimentelle Untersuchungen sind von Cohnheim, Hamburger, Orlow und Leathes-Starling gemacht worden. Aber erst im Laufe der letzten Monate sind systematische Untersuchungen der Ergüsse seröser Höhlen mittelst der Kryoskopie veröffentlicht worden, von Rotschild, v. Rzentkowski, Ketly und Torday. Interessant sind hievon namentlich die Ausführungen Rotschilds, der an 12 Fällen des Noordenschen Institutes feststellte, dass überall da, wo die molekulare Konzentration des (pleuritischen) Ergusses geringer ist als die des Blutes, d. h. als -0.56 °, die Resorption des Exsudates rasch erfolgt. Dabei wird selbstverständlich normale Nierentätigkeit vorausgesetzt. Rotschild zog daraus nicht nur diagnostische, sondern auch therapeutische Schlüsse. Bei Hypotonie des Ergusses wird ein energisches, z. B. operatives Eingreifen (wenn es nicht aus anderen Gründen indiziert ist) überflüssig; das Exsudat wird sich von selber resorbieren. Ist dagegen der Erguss hypertonisch, so rät Rotschild die Blutkonzentration zu erhöhen (durch Schwitzbäder, Kochsalztrinkkuren etc.). Ketly und Torday konnten die kryoskopische Bestimmung zur Prognosestellung - ob überhaupt Resorption erfolgen würde oder nicht - in ihren 15 Fällen gut benutzen, sprechen sich aber über die therapeutische Seite der Frage vorsichtiger aus.

Richtig ist an diesen Beobachtungen zweifellos, dass der osmotische Druck dieser Ergüsse von dem des Blutes recht unabhängig ist <sup>1</sup>). Dies ist selbstverständlich ein bei der Spontanresorption sehr wichtiger Faktor. Nach der z. Z. herrschenden Anschauung tritt eine Resorption der Exsudate nur ein, wenn die Exsudate mit dem Blutserum isotonisch sind; erst dann findet eine allmähliche quantitative Abnahme des Ergusses ohne Veränderung seiner molekularen Konzentration statt. Zum Zwecke eines Heilungsprozesses nun sucht eine dem Blutserum gegenüber hypotonische oder hypertonische Lösung, eben der Erguss, die Isotonie zu erreichen. Das ist möglich durch ein Zusammenwirken von Osmose, Diffusion und einer "Einwanderung der gelösten

¹) Diese zunächst auffällige Tatsache — denn diese Ergüsse sind doch jedenfalls Abkömmlinge des Blutes — dass z. B. ein Ascites nicht selten dem Blute gegenüber hypertonisch ist, scheint Hamburger ein Beweis gegen die Lymphbildung durch Filtration. Er vermag übrigens diese Beobachtung "auf physikalischem Wege nicht zu deuten". Roth sucht die Erklärung in einer Steigerung des osmotischen Druckes durch die Zerfallsprodukte des Eiweisses.

Tabelle VI. Gefrierpunktsbestimmungen der Ergüsse seröser Höhlen.

Nr.	Name	Klin. Diagnose	Gefrierpunkt des Ergusses	Gefrierp. des Blutes	Verlauf
1	Denbach	Lebertumor (Asc.)	0,545	normal	0 Spontanresorption
2	L. N.	Ascites bei Cirrhose	0,528	,	0 Spontanresorption
3	A. Becker	Nephritis chron.	0,622	0,601	0 Spontanresorption
4	Bender	Pleuratumor	- 0,572	normal	0 Spontanresorption
5	Mutschler	Pleuritis fibrin.	0,580	,	Spontanresorption
6	Heller	Pleuritis tub.	0,784	,	0 Spontanresorption
7	Becker	Pleuritis exs.	0,542	,	Spontanresorption
8	Bumann	Ascites carcinom.	0,586	,	0 Spontanresorption
9	Bäcker	Pleuritis tub.	0,597		0 Spontanresorption
10	Hermann	Pleuritis exs. rh.	0,550	,	Spontanresorption
11	Ruck	Pleuritis (tub.?)	0,517	,	Spontanresorption
12	R. S.	Pleuritis serofibr.	0,575	,	0 Spontanresorption
13	O. Alap	Ascites bei spezif. Cirrhose	0,565	,	Spontanresorption

Bestandteile des Blutes in die seröse Höhle" (Ketly und Torday) bezw. umgekehrt.

Die Frage liegt aber schwerlich ganz so einfach (vgl. die Ausführungen über Resorption bei Hamburger, Bd. II). Nach Hamburger wirken bei der Resorption von Lösungen in serösen Höhlen 5 Kräfte:

- die Tendenz des zu resorbierenden Inhalts, isotonisch zu werden mit dem Blutserum,
- 2. Imbibition, und mitschleppende Wirkung des Blutstroms,
- 3. Diffusion,
- 4. Filtrationsdruck,
- 5. der osmotische Druck des Eiweisses.

Auf die theoretische Seite der Frage kann ich indes hier nicht näher eingehen.

Überblicken wir nun unsere Tabelle (VI), so geht daraus allerdings hervor, dass in den meisten Fällen hypotonischen oder isotonischen Ergusses die Heilung und Resorption spontan erfolgte, bei Hypertonie des Exsudates aber nicht. Ein Unterschied zwischen Exsudaten und Transsudaten hat sich durch die Kryoskopie nicht feststellen lassen, ich schliesse mich in dieser Hinsicht völlig den Anschauungen KetlyTordays an und konnte die Angaben v. Rzentkowskis nicht bestätigen, wonach Transsudate einen (bes. bei Zirkulationsstörungen) niedrigeren Gefrierpunkt haben als Exsudate.

Wenn die Autoren den diagnostischen Schluss, daraus hergeleitet, dass nur isotonische Lösungen resorbiert werden, auch prognostisch in dem Sinne verwerten, dass hypotonische Ergüsse eine gute, hypertonische eine schlechte Prognose quoad resorptionem abgeben, so habe ich hiergegen auch nach meinen Erfahrungen a priori nichts einzuwenden. Aber es scheint mir doch-mehr theoretisch als praktisch richtig, auch sein therapeutisches Regime danach einzurichten. Allein schon die vorgeschlagene künstliche Erhöhung der Blutkonzentration! Durch Schwitzprozeduren kann allerdings der Gefrierpunkt des Blutes herabgedrückt werden (s. oben), aber nach unseren Erfahrungen nie auf lange Zeit. Eine erhebliche Erhöhung der Resorption auf diesem Wege scheint mir unmöglich, zumal die Beeinflussung des Blutserums durch Schwitzen ohnehin gering ist. Durch alimentäre Beeinflussung aber, wie Rotschild will, den Gefrierpunkt herabzusetzen, ist nach Strauss kaum möglich. Beachtenswert und noch wenig befriedigend erklärt scheint mir die Tatsache, dass blutdrucksteigende Herzmittel ja häufig ein Exsudat zum rascheren Verschwinden bringen, ohne dass dabei die molekulare Konzentration des Blutes sich ändert; ähnlich auch die ja allerdings von manchen angezweifelte, aber doch von allen Praktikern bisher noch warm empfohlene und sicher vielfach wirksame Methode der "Ableitung auf die Haut" mittelst lokaler Applikationen der verschiedensten Art bei serösen Ergüssen, bei welcher sich doch eine Änderung der Blutkonzentration kaum annehmen lässt. Oder sollen die Ergüsse, bei welchen diese Methode schon wirksam war, zufällig ausnahmslos hypotonische oder isotonische gewesen sein?

Alles in allem genommen verdient die kryoskopische Methode bei den Ergüssen seröser Höhlen zweifellos eine gewisse Beachtung, sie wird aber niemals imstande sein, die übrigen diagnostischen Methoden dieser Erkrankungen zu ersetzen oder überflüssig zu machen. Wir brauchen uns ja nur vorzustellen, dass man auf Grund des Befundes eines hypotonischen Exsudates bei einem Empyem — die Hypotonie ist bei der Gleichgültigkeit des Eiweissgehaltes für das kryoskopische Ergebnis auch in solchen Fällen sehr wohl denkbar — die operative Behandlung ausser acht lassen könnte, um uns das Bedenkliche einer zu weit gehenden Berücksichtigung der Kryoskopie klar zu machen. Ist doch gerade in solchen Fällen die Bestimmung des spez. Gewichtes, für deren Ausfall

ja der Eiweissgehalt der Flüssigkeit massgebend ist, kaum durch eine andere Methode ersetzbar 1).

## 9. Kryoskopie tierischer Organe.

Ausserhalb des Rahmens unserer Betrachtungen liegt endlich die Kryoskopie ganzer tierischer Organe, die ich deshalb nur kurz streifen will. L. Sabbatani hat festgestellt, dass sich der Gefrierpunkt ausgeschnittener Organe durch Einstossen eines schmalen Thermometers im Gefrierrohre annähernd bestimmen lässt. Er fand dabei die Gefrierpunkte von Leber und Niere sehr schwankend, zwischen 0,75° und 0,98° (Nierenmittelwert 0,94°), zur Zeit der Verdauung tieferliegend, ebensomit dem Absterben des Organs sinkend. Blanck hat diese Versuche nachgeprüft, wobei er besonderes Gewicht auf die Untersuchung des Organes im lebendfrischen Zustande legte, und dabei festgestellt, dass der Nierengefrierpunkt bei Kaninchen zwischen 0,86 und 1,35 schwankt; im Vergleiche zu diesen enormen Differenzen sind die von Blanck festgestellten möglichen Beeinflussungen des Nierengefrierpunktes durch reichliche Wasserdurchspülung oder durch Diuretica — der Gefrierpunkt steigt um einige Centigrade — wohl ohne Belang.

Wir sind am Ende unserer Übersicht der klinischen Bedeutung der Kryoskopie für die innere Medizin. Indem ich die Zusammenfassung der Ergebnisse für das Schlusswort der Arbeit aufspare, seien mir noch einige Ausführungen über die Bedeutung des modernsten Zweiges der "klinischen physikalischen Chemie", der Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit gestattet.

# III. Leitfähigkeitsbestimmungen.

## 1. Theoretische Bemerkungen.

Gefrierpunktsbestimmung und Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit, wenn sie auch im letzten Ziel dasselbe feststellen, nämlich die molekulare Konzentration einer Lösung, wählen doch verschiedene Wege. Während uns die erstere über den Gehalt der Lösung an gelösten Molekülen und Ionen belehrt, bestimmen wir mit der Leitfähigkeit ja nur die Menge der in der Lösung enthaltenen Elektrolyte.

<sup>1)</sup> Dass mit dieser Frage eine Reihe anderer hochinteressanter Fragen sich der Diskussion stellen, ist ja nicht zu bestreiten. So glaubt Ritter, dass der gewöhnlich heftige Schmerz bei eitrigen Entzündungen und Ergüssen auf einer Reizung der Nerven durch die hypertonische Lösung (meist ist der Eiter allerdings hypertonisch) beruhen dürfte.

Denn nur diese leiten den Strom, während die Nichtelektrolyte die Leitfähigkeit der Lösung mehr oder weniger behindern. So wurde von dem wesentlichsten Nichtelektrolyten tierischer Flüssigkeiten, dem Eiweiss, durch Bugarszky und Tangl festgestellt, dass je 1 g davon in 100 ccm Blutserum die Leitfähigkeit um etwa 2,5 % herabsetzte. Die übrigen Nichtelektrolyte, wie Zucker, Harnstoff, Fett, Kreatin, Cholesterin, spielen nur bei einzelnen tierischen Flüssigkeiten, wie dem Harn, zum Teil eine Rolle, können aber bei der auch hier wichtigsten Lösung des menschlichen Körpers, dem Blute, als bedeutungslos vernachlässigt werden. Als Elektrolyte kommen Salze, Säuren und Basen in Betracht; bei der Bestimmung der Leitfähigkeit des Serums überwiegen die Salze, und zwar die anorganischen, bei weitem alle anderen Faktoren.

Auf die Theorie der elektrolytischen Dissoziation näher einzugehen, dürfte sich um so mehr erübrigen, als an zahlreichen anderen Stellen, so z. B. bei Hamburger, Cohen u. a., sich ausführliche Abhandlungen dieser Punkte befinden. Nur auf einige Dinge möchte ich Bezug nehmen.

Die Elektrolyse wird bekanntlich durch die Wanderung der Ionen nach ihren bezüglichen Polen veranlasst; demnach wird die Leitfähigkeit einer Lösung beherrscht sowohl durch die Zahl als durch die Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen. Nun zerfallen aber in den Körperflüssigkeiten, wie in allen hoch konzentrierten Lösungen, nicht alle Moleküle in ihre Ionen, sondern nur ein mit der Konzentration der Lösung abnehmender Teil von ihnen.

Die elektrische Leitfähigkeit ist also "einerseits von der absoluten "Zahl der im bestimmten Volumen gelösten elektrolytischen Moleküle, "andererseits von dem Grade ihrer Dissoziation abhängig; da aber der "letztere Komponent vom ersteren — von der Konzentration an elektro"lytischen Molekülen — abhängig ist, so stellt die Konzentration an "freien Ionen und das elektrische Leitvermögen in ultima ratione eine "Funktion der Lösung an elektrolytischen Molekülen dar" (Roth).

Da nun, wie oben erwähnt, die elektrolytischen Körper in den wichtigsten tierischen Lösungen nur durch wenige Salze, und zwar ganz überwiegend durch NaCl repräsentiert werden, so sind die Bestimmungen für diese tierischen Flüssigkeiten verhältnismässig leicht zu berechnen. Wir machen keinen erheblichen Fehler, wenn wir "den vollen Wert der "elektrolytischen Leitung auf Kochsalz-Konzentration umrechnen". Wir erhalten dann "durch Umrechnung der elektrischen Leitfähigkeit an"nähernd die Konzentration an elektrolytischen anorganischen Mole"külen."

#### 2. Methodik.

Die bisher von allen klinischen Untersuchern geübte Methode der Leitfähigkeitsbestimmung ist die von Kohlrausch: es wird der Widerstand (sein reziproker Wert ist die Leitfähigkeit) einer Lösung gemessen, den diese bei bestimmter Temperatur dem elektrischen Strome entgegensetzt. Als Stromquelle dient ein Akkumulator, welcher ein kleines Induktorium in Tätigkeit setzt, dessen Schwingungen einen sehr hohen Ton (Mückenton) geben sollen. Der Widerstand wird in der Wheatstoneschen Brücke gemessen. Als Vergleichsmassstab dient ein Rheostat, in welchem sich beliebige Drahtwiderstände einschalten lassen. Die Lösung, deren Widerstand wir messen wollen, befindet sich in dem "Widerstandsgefäss", welches zur Sicherung der gewollten Temperatur in einem Thermostaten untergebracht ist und welches durch Kupferdrähte mit der Brücke verbunden ist. Die Messung selbst geschieht mittelst eines empfindlichen Telephons, dessen Zuleitungsdraht mit einem Schleifkontakt in Verbindung steht, der auf einem stromführenden langen Platindraht mit Skala verschoben werden kann. Soll nun die Messung gemacht werden, nachdem zuerst die Flüssigkeit im Widerstandsgefäss mit Hilfe des Thermostaten auf konstante Temperatur gebracht wurde, so wird das Induktorium in Gang gesetzt, ein gewisser Widerstand im Rheostaten eingeschaltet und nun der Schleifkontakt so lange hin und her verschoben, bis das Telephon schweigt. Da dies praktisch fast nie eintritt, so erreicht man nur ein Tonminimum des Telephons. Der Punkt der Skala, wo im Augenblicke des Tonminimums der Schleifkontakt steht, wird abgelesen, und nun gilt die Formel

$$W: R = a: b, oder$$

$$W = R \frac{a}{b}$$

wobei W den gesuchten Widerstand, R den geschalteten Widerstand des Rheostaten und a und b die beiden in mm ausgedrückten Teile der Skala darstellen, die durch die Stellung des Schleifkontaktes gebildet werden.

Von Wichtigkeit ist vor allem das zur Aufnahme der Lösung bestimmte Widerstandsgefäss. Ich benutzte das von Kohlrausch angegebene kleine u-förmige Gefäss¹) mit regulierbarem Elektrodenabstand, da sich mittelst dieses Gefässes auch der Widerstand kleiner Flüssigkeitsmengen von 4—6—8 ccm gut bestimmen liess, was für meine Absichten von Wichtigkeit war. Hierbei müssen aber einige Fehlerquellen

<sup>1)</sup> Zu beziehen von Mechaniker Fritz Köhler, Leipzig. Preis Mk. 20.-.

berücksichtigt werden, die Hamburger betont: Durch den hindurchgehenden Strom wird die Flüssigkeit in so kleinen Gefässen rasch und stark erwärmt; deshalb muss, um diese erhebliche Fehlerquelle zu vermeiden, das Gefäss stets sich im Thermostaten befinden. - Die kleinen Platinelektroden, die an kräftige Silberstiele angelötet sind, müssen besonders sorgfältig platiniert, d. h. mittelst eines besonderen Verfahrens mit einer besonders feinen Schicht von "Platinmohr" bedeckt sein, wodurch das Tonminimum des Telephons bedeutend verschärft wird. Die Elektroden müssen mit Hilfe der auf den Schenkeln des Gefässes eingeritzten Skala stets sehr sorgfältig auf die gleiche Distanz eingestellt werden. - Die Trocknung und Reinigung sowohl der Elektroden — wo man sich vor allem vor einer mechanischen Läsion des Platinmohr-Überzuges zu hüten hat — als auch des Gefässes muss sehr akkurat erfolgen. Ich trocknete regelmässig mit Alkohol, Äther und Austrocknung in der Wärme, und meine vor und nach der Reinigung des Gefässes vorgenommenen Messungen an der gleichen Lösung (1/10 normal KCl) ergaben stets erfreulich übereinstimmende Resultate. — Die Befürchtung Hamburgers, dass dies kleine Widerstandsgefäss für Blut und für Suspensionen nicht geeignet ist, weil eine durch wiederholte Bewegung der Elektroden zu erzielende gleichmässige Verteilung nicht ausführbar ist, habe ich wenigstens für meine Versuche an Blutserum und Liquor cerebrospinalis nicht bestätigen können; ich erhielt immer befriedigende Resultate.

Die übrigen Vorsichtsmassregeln bezüglich Absteckung des Rheostatenwiderstandes, bezüglich des Thermostaten etc. sind bei Hamburger nachzulesen.

Die Berechnung der Leitfähigkeit ist nach der oben zitierten Gleichung

$$W = R \times \frac{a}{b}$$

Hierbei ist aber noch in Rechnung zu ziehen die Widerstandskapazität C des Messgefässes, d. h. der Widerstand, den ein Leiter vom Leitvermögen 1 in unserem Messgefässe zeigt. Nun ist das unbekannte Leitvermögen K in demselben Gefässe

$$\begin{split} K = & \frac{C}{W}, \text{ oder } W = \frac{C}{K}, \\ \text{also } & \frac{C}{K} = R \times \frac{a}{b}, \text{ oder } K = \frac{C}{R} \times \frac{b}{a}. \end{split}$$

Nun ist also das gesuchte Leitvermögen K ausgedrückt durch lauter bestimmbare Grössen, durch die Widerstandskapazität des Gefässes C, durch den gestöpselten Rheostatenwiderstand R und durch den Skalenfaktor  $\frac{a}{b}$ , der durch die Stellung des Schleifkontaktes bei Schweigen des Telephons angegeben wird.

Die Besprechung der Berechnung der Widerstandskapazität C, die übrigens mit einer Normallösung mit Hilfe der Obachschen Tabelle ziemlich einfach ausführbar ist, würde hier zu weit führen. Dagegen ist zum Verständnis der Literatur notwendig kurz zu erwähnen, dass die Einheiten, in welchen das Leitvermögen einer Lösung ausgedrückt wird, im Laufe des letzten Jahrzehnts mehrfach gewechselt haben, was auch in den neuesten Tabellen noch zum Ausdruck kommt und auf den nicht eingehend physikalisch-chemisch gebildeten Leser leicht verwirrend wirkt. Man unterscheidet zunächst die am bequemsten zu berechnende und auch von den praktisch-medizinischen Autoren meist verwendete spezifische Leitfähigkeit K (s. obige Gleichungen), d. h. diejenige Leitfähigkeit, welche die Lösung in einer Schicht von 1 qcm Querschnitt und 1 cm Länge zeigt. Diese Grösse K wird aber jetzt nach Hamburger nur noch selten angewendet, an ihrer Stelle findet sich vielmehr, auch bei einzelnen medizinischen Autoren, die "Äquivalentleitfähigkeit" A, welche entspricht der spezifischen Leitfähigkeit dieser Lösung, dividiert durch die Anzahl Gramm-Aquivalente der gelösten Substanz, welche pro ccm der Lösung vorhanden sind (n), also  $\Delta = \frac{K}{n}$ . Um  $\Delta$  aus dem direkt feststellbaren K zu berechnen, genügt aber praktisch die Multiplikation von K mit 1,063, wenigstens für die meisten tierischen Flüssigkeiten. Noch einfacher scheint es mir freilich, für medizinisch-praktische Zwecke den alten Faktor K beizubehalten, was auch in einigen neueren Arbeiten (Bickel, Engelmann) geschieht.

Von Wichtigkeit für die erhaltenen Werte ist ferner die Bestimmung der Temperatur, bei welcher die Leitfähigkeit geprüft wurde. Der Temperaturkoeffizient, d. h. die Grösse, um welche das Leitvermögen bei einem Steigen des Thermometers um 1°C zunimmt, beträgt bei mittlerer Temperatur für die Körperflüssigkeiten etwa 2,21°/o (Bugarszky und Tangl) des betreffenden Wertes. Deshalb müssen bei jeder Verwertung von Leitfähigkeitsbestimmungen genaue Angaben über die Temperatur, bei welcher diese Bestimmungen ausgeführt wurden, der Tabelle beigefügt werden. Von den meisten Autoren wurden

Temperaturen von 18° oder von 25° C gewählt; meine Bestimmungen führte ich bei 18° C (im Thermostaten) aus 1).

### 3. Bestimmungen an Blutserum.

Der ganze Zweck der Leitfähigkeitsbestimmungen für die praktische Medizin konnte von Anfang an nur der sein — abgesehen von der mehr theoretisch interessierenden Frage, ob überhaupt die menschlichen Körpersäfte eine konstante, bezw. eine bei Krankheiten sich ändernde Leitfähigkeit besässen — festzustellen, ob vor allem die bei manchen Krankheiten vorhandene Erhöhung oder Erniedrigung der (kryoskopisch bequemer bestimmten) molekularen Konzentration auf einer Zu- bezw. Abnahme von Elektrolyten beruhte oder nicht. Daher wurden, nach allgemeinen Bestimmungen, besonders des Blutserums bei verschiedenen Erkrankungen, die von Viola, Oker-Blom, Roth, Rugarszky und Tangl herrühren, in letzter Zeit namentlich Untersuchungen über die Leitfähigkeit des Blutserums (und des Urins) bei Urämie, bezw. experimentell bei nephrektomierten Tieren, angestellt (Bickel, F. Engelmann).

Über die Resultate will ich gleich vorwegnehmen, dass ein in irgend einer Richtung charakteristischer Befund nicht erhoben wurde; die bezüglichen Angaben einzelner Autoren erwiesen sich meist als trügerisch und wurden von anderen widerlegt.

Nach Viola schwankt die elektrische Leitfähigkeit des Blutserums beim Gesunden zwischen 106,18 und 119,12 (A in reziproken Ohm bei 25°C), also in ziemlich geringen Grenzen. Eine alimentäre Beeinflussung des elektrischen Leitvermögens durch Wasser- oder Kochsalzaufnahme, wie sie Koeppe bei der Bestimmung des osmotischen Druckes des Blutplasmas mittelst anderer Methoden nachweisen konnte, fand Viola nicht, ein bisher unaufgeklärter Widerspruch.

Bevor wir auf die Befunde bei Kranken eingehen, werfen wir einen Blick auf die Tabelle, wo ich die mir zugänglichen, von anderen Autoren gefundenen Werte mit meinen eigenen zusammengestellt habe. Man beachte aber, dass eine Reihe der Bestimmungen bei 25° C, andere bei 18° C ausgeführt sind und berücksichtige den Temperaturkoeffizienten von 2,21°/o bei 1° C.

Aus der Tabelle ersehen wir zwei Dinge evident:

<sup>1)</sup> Die Bestimmungen machte ich mit Genehmigung von Herrn Geh.-R. Curtius im physikalisch-chemischen Laboratorium des Herrn Prof. Bredig im Heidelberger chemischen Institut. Beiden Herren sei hiermit mein ergebenster Dank ausgesprochen.

1. Die elektrische Leitfähigkeit des Blutserums schwankt auch bei Kranken in ziemlich mässigen Grenzen. Die Grenzwerte bei Erkrankungen ohne Beteiligung der Nieren sind (in reciproken Ohm auf 18° C umgerechnet) 92,45 und 124,67. Bei chronischer Nephritis ohne Urämie schwankt die Leitfähigkeit zwischen 94,61 und 121, bei Urämie zwischen 96,4 und 120,33 (alle Bestimmungen auf 18° C umgerechnet). Hieraus ergibt sich

2. die Schwankungen der Leitfähigkeit sind beim Kranken grösser als beim Gesunden. Dagegen sind sie bei Nierenkranken und Nierengesunden, bei Nephritikern mit und ohne Urämie ungefähr überall gleich gross. Eine Gesetzmässigkeit ist nicht zu erkennen.

Besonders bemerkenswert ist, dass auch ich gleich den übrigen neueren Autoren einen Parallelismus zwischen Leitfähigkeit und Gefrierpunktserniedrigung nicht finden konnte. Es erscheint deshalb geboten, in dieser Richtung die Leitsätze Roths zu revidieren, der seinerzeit (1898) schrieb: "Die gesamte Konzentration des Blutserums ist von kon-"stantem Wert . . ., ebenfalls von strenger Konstanz zeigt sich die Kon-"zentration des Blutserums an elektrolytischen Molekülen".... "Diese Faktoren (nämlich Resorption im Verdauungstrakte, Wasserabscheidung durch Haut und Lungen, Nierentätigkeit) "wahren strenge das Gleich-"gewicht des osmotischen Druckes beziehungsweise der Elektrolyten-Konzentration . . . ". Der in diesen Worten liegenden Überzeugung von dem gleichartigen Verhalten der gesamten Blutkonzentration und der Elektrolytenkonzentration kann ich, wenn auch jene Worte sich natürlich nur auf den gesunden Organismus bezogen, nicht beipflichten. Während mit einer Störung des osmotischen Gleichgewichts sich die in der Gefrierpunktserniedrigung ausgedrückte Gesamtkonzentration zwar nicht konstant, aber doch sehr häufig in einer bestimmten Richtung messbar ändert, behält die Elektrolyten-Konzentration des Blutserums ihre Schwankungen unverändert bei, ob eine osmotische Insuffizienz besteht oder nicht. Auch beim Gesunden besteht übrigens ein solcher Parallelismus nicht (Hamburger). Immerhin scheint es mir doch, auch gegenüber den neuen Ausführungen Engelmanns geboten. darauf hinzuweisen, dass eine gewisse Beeinflussung der elektrischen Leitfähigkeit durch Krankheitsprozesse verschiedener Art stattfindet. Die erheblich grösseren Schwankungen der Leitfähigkeit beim Kranken (s. oben), gegenüber der beim Gesunden, dürfen nicht übersehen werden. Nur scheint es vollkommen gleichgültig dafür zu sein, ob eine allgemeine Retention von Molekülen im Blute stattfindet oder nicht, bezw. es müssen Regulationsvorrichtungen im Organismus vor-

Tabelle VII. Elektrische Leitfähigkeit des Blutserums bei verschiedenen Erkrankungen.

	The same of the sa	والشاوسان			Control of the last of the las
Nr.	Klinische Diagnose	Gefrier- punkt- ernied- rigung	Leitfähig- keit $\Lambda \times 10^{-8}$ Ohm $^{-1}$	Autor	Bemerkungen
1	Muskelrheumatismus	_	98,29	Viola	Bei 25° C.
2	Pleuropneumonie	_	106,21		
	Karzinom, Ikterus	_	111,06		
4	Pleuritis chron.	-	110,85		
5	"Polysarca gravis"	-	114,51		
6	do.	_	112,19		
7	Laënnecsche Cirrhose	-	138,91	Delete . Delete	
8	Pleuritis chron.	-	142,01		,
9	Chlorose, Phthis. pulm.	-	101,72	Bickel-Fraenckel	Bei 18° C.
bis 16	Peritonitis, Sepsis Enteritis, Pneumonie, Typhus, Influenza		bis 124,67		
17	Chlorose	-	119,3	Ceconi	The state of the s
	Phosphorvergiftung		92,45		With the second
19		-	109,49	Engelmann	Bei 18° C (umgerechnet
bis	Organe		bis		, auf $\lambda$ )
29			114,80	,	
30	Polyarthritis	0,545	103,22	Schoenborn	Bei 18° C.
31	Polyarthritis	0,565	108,00	,	
	Gastrektasie, Ulcus	0,592	106,73		***************************************
33	Polyarthritis	-	104,17		The same of the sa
34	Croupöse Pneumonie	0,58	108,31		
35	Uraemia gravis	-	98,29	Viola	Bei 25° C.
36	Nephritis, Urămie	_	112,20	,	,
37	Nephr. haemorrh. subac.	_	126,22	7	Pallo Control
38	Nephr. postpneumon.	-	129,18		
39	Nephr. chron. Urämie	-	125,19	,	
40	Nephr. chron., Oligurie	-	132,16	,	
41	Nephr. chron., Oligurie	-	131,81		
42	Doppelseitige Nieren-	-	102,05	Engelmann	Bei 18° C (umgerechnet
bis	Insuffizienz	No.	bis	SVASSE OF SKINE	auf $\lambda$ )
97	Thenesia	0.65	121,18	Bickel	Bei 18° C.
	Urämie Urämien verschiedenen	0,65	120,33 93,54	Engelmann	Bei 18° C (umgerechnet
bis	Ursprungs	bis	bis	Engermann	auf λ) Werte für θ u. λ
122	Croprungo	0,81	121,18		nicht bei den gleicher Fällen die Extreme dar stellend
100	Nonhuitia abasa	0.650	106,68	Schoenborn	Bei 18° C.
	Nephritis chron.	0,659	94,61	Беноенооги	20, 10
	Nephritis chron.	0,618	102,05		The same same
	Nephritis chron.	0,58			
	Chron. Urämie	0,605	115,87		
	Urămie	0,67	116,93		
128	Pneumonia croup.	, -	107,36		*

handen sein, welche den Elektrolytengehalt des Serums stärker beeinflussen, als eine eventuelle Retention von Molekülen durch Niereninsuffizienz.

Eine Gesetzmässigkeit aber hierfür aufzustellen, ist vorderhand unmöglich, und solange dürfte die Methode auch ohne praktischen Wert sein. Auf die theoretisch hochinteressante Frage näher einzugehen (vergl. Roth, Hamburger, Hoeber u. a.), verbietet der Rahmen meines Themas.

Nur sei noch kurz darauf hingewiesen, dass die theoretisch denkbare Beeinflussung der Leitfähigkeit durch eine übermässige Anhäufung von Nichtelektrolyten zwar vorkommen kann (Strauss), aber keineswegs konstant ist (Engelmann). Für die ganze Frage der Urämie möchte ich auch hier noch einmal auf die oben besprochenen Theorien Ascolis über eine dreifache Form der Urämie mit verschiedener Ätiologie aufmerksam machen.

Bickel hatte kürzlich (1902) den Satz aufgestellt, "dass man "zwar bei der Urämie, wenn auch nicht regelmässig, so doch gelegent"lich höhere Leitfähigkeitswerte für das Blutserum findet, dass diese
"Werte an sich aber keine spezifischen Attribute des bestehenden
"urämischen Zustandes sind". So vorsichtig hier auch die Möglichkeit
einer Erhöhung der Elektrolytmenge bei Urämie erwähnt ist, so müssen
wir doch betonen, dass selbst dieser Satz sich kaum halten lässt. Die
experimentellen Untersuchungen Bickels hatten ihn in der Tat selbst
zu der Ansicht gebracht, dass irgend welche konstante Beziehung zwischen Nierenausschaltung und Elektrolytgehalt des Blutserums nicht
besteht. Die Untersuchungen von Engelmann und mir haben ergeben, dass eine nennenswerte Erhöhung der Elektrolytkonzentration
nur verhältnismässig selten, jedenfalls in der Mehrzahl der Fälle nicht
vorkommt.

Die mehr theoretisch interessante Frage, ob die bei Verdünnung des Serums mit Wasser (Oker-Blom) eintretende Verbesserung der Leitfähigkeit, die bei einer bestimmten Verdünnung ihr Maximum erreicht ("physiologische Leitfähigkeit"), sich bei Krankheiten ändert, wurde bisher nur von Viola an der Hand einiger Fälle studiert, aber nicht entscheidend beantwortet.

### 4. Bestimmungen an Urinen.

Die elektrische Leitfähigkeit des Urins wurde hauptsächlich von Roth, Bickel und Engelmann studiert. Schon Roth hatte gefunden, dass zwar in pathologischen Fällen der mittlere Wert

der Elektrolytkonzentration im Urin sinkt, dass sie aber in normalen wie pathologischen Harnen starken Schwankungen unterliegt. Doch hatte er angenommen und glaubte zu beweisen, dass die Beziehungen zwischen Elektrolytkonzentration und gesamter molekularer Konzentration (wie er es auch im Blute annahm) im Urin konstant seien. Wenn dies auch für die Norm in gewissen Grenzen zutreffen mag, so ist es für pathologische Fälle sicher nicht allgemein gültig. Nach Bickels und Engelmanns Untersuchungen lassen sich weder für die Beziehungen zwischen Leitfähigkeit und Gefrierpunktserniedrigung im Urin, noch zwischen Leitfähigkeit des Urins und des Blutes feste Gesetze aufstellen. Nur in den getrennt aufgefangenen Urinen bei einseitiger Nierenerkrankung scheint ein solcher Parallelismus zu bestehen (Engelmann). Wir stehen in bezug auf die Regelung des Elektrolytgehaltes im Blute wie im Serum vor einem Rätsel.

Bei der Unbestimmtheit der Urinleitfähigkeit, die in noch weit stärkeren Grenzen — selbst bei Niereninsuffizienz — als die Gefrierpunktserniedrigung schwankt, habe ich eigene Leitfähigkeitsbestimmungen im Urin nicht gemacht.

### 5. Bestimmungen an Cerebrospinalflüssigkeit.

In einer anderen Richtung versuchte ich Einblick in den Elektrolythaushalt des Organismus zu gewinnen, durch die Bestimmung der Leitfähigkeit des Liquor cerebrospinalis. Es liegen über diesen bisher in der Literatur keine Befunde vor mit Ausnahme einer Bestimmung von Bickel, die aber auf einen 17 Stunden post mortem der Leiche entnommenen Liquor sich bezieht. Meine am Lebenden gemachten Untersuchungen sind noch nicht völlig abgeschlossen (vgl. Tab. VIII). An und für sich eignet sich der Liquor cerebrospinalis besonders gut zur Leitfähigkeitsbestimmung, da sein Eiweissgehalt (abgesehen von Meningitiden und Paralysis progr.) ein minimaler, auch die sonstigen Nichtelektrolyte unbeträchtlich sind, die Elektrolyte sich aber auf ziemlich konstante Mengen (beim Gesunden) von Chloriden, daneben ganz kleine Phosphat- und Sulfatmengen beschränken. Der Eiweissgehalt war in meinen Fällen niemals erhöht. Aus meiner Tabelle ergibt sich eine ziemlich weitgehende Gleichheit der Leitfähigkeitswerte bei den verschiedensten Erkrankungen. Die maximale Differenz beträgt etwa 12%. Ob diese Differenzen diagnostische Bedeutung haben, müssen erst weitere Untersuchungen, vor allem auch an dem Liquor Gesunder, ergeben. Für die Art des pathologisch-anatomischen Prozesses lässt sich hieraus einstweilen keine Gesetzmässigkeit erkennen.

Tabelle VIII. Leitfähigkeit des Liquor cerebrospinalis.

Nr.	Klinische Diagnose	Gefrier- punkt	Leitfähigkeit $\Lambda  imes 10^{-8}  ext{ Ohm}^{-1}$
1	Myelitis (Kompression)	0,769	130,75
2	Myelitis luetica	0,625	135,00
3	Sclerosis multiplex	_	139,25
4	Neurasthenie	0,708	145,42
5	Ophthalmoplegie	211	130,75
6	Tabes dors.	_	130,75
7	Basisfraktur (?)	-	137,13
8	Tabes frustr.	_	131,81
9	Katatonie (?)	_	140,32
10	Lues tert.	-	135,00
11	Meningitis tub.	-	127,88
12	Cephalea luetica	_	138,83
13	Meningitis tub.	-	133,94
14	Tabes dors.	-	133,94
15	Tumor cerebri	_	136,06

Das Interessanteste an den Bestimmungen meiner Tabelle dürfte sein, dass die Leitfähigkeit, auch in Berücksichtigung der grösseren Eiweissmengen des Blutes immerhin im Liquor besser zu sein scheint als im Blute. Der noch höhere Wert in Bickels Fall (156, 68) dürfte meiner Ansicht nach doch durch ein postmortales Steigen der Gesamtkonzentration zu erklären sein. - Einen Parallelismus zwischen Gefrierpunkt und Leitfähigkeit des Liquor habe ich bisher noch nicht feststellen können, doch behalte ich mir weitere Untersuchungen über diese ganze Frage vor. - Diagnostisch brauchbare Schlüsse ergibt die Methode auch für den Liquor bisher nicht. Somit halte ich überhaupt ihre praktische Brauchbarkeit für gering. Auch theoretisch glaube ich, dass weder für die Theorie der Sekretion und Resorption - da die möglichen mechanischen Agentien der Cerebrospinalhöhle viel weniger gut bekannt sind als die der anderen "serösen Höhlen" - noch für die pathologischanatomischen Fragen der Miterkrankung der Meningen und ihres Inhaltes (eine Frage, die ja durch die französischen Untersuchungen über die meningealen Veränderungen bei Tabes erhöhtes Interesse gewonnen hat) bei Cerebrospinalleiden auf diesem Wege erhebliche Aufschlüsse zu gewinnen sind.

Der Vollständigkeit halber sei noch zur Statistik der Leitfähig-

keitsbestimmungen anderer Körperflüssigkeiten erwähnt, dass von Engelmann eine Bestimmung über Leitfähigkeit der Galle¹) und von Galeotti Untersuchungen über die Leitfähigkeit tierischer Organe vorliegen.

### IV. Schlusssätze.

Am Ende meiner Arbeit sei es mir gestattet, meine Resultate kurz nochmals zusammenzufassen:

Unter den neueren Methoden der physikalischen Chemie in der inneren Medizin nehmen Gefrierpunktsbestimmung und Leitfähigkeitsbestimmung den wichtigsten Platz ein, sowohl durch ihre theoretische Bedeutung als durch die verhältnismässig leichte Ausführbarkeit. Sie eröffnen theoretisch einen ungeahnten Einblick in den Haushalt des Organismus und bedeuten in der Theorie einen grossen diagnostischen Fortschritt.

Ganz anders liegt aber die Frage für ihre praktische Brauchbarkeit für Diagnose, Prognose und Therapie innerer Krankheiten.

- a) Die Kryoskopie des Blutserums verlangt eine nicht unbedeutende Übung und strengste Befolgung aller technischen Massnahmen. Unter diesen Voraussetzungen ergibt sie allerdings in der Mehrzahl der Fälle einer Niereninsuffizienz die erwartete Erhöhung der molekularen Konzentration. Die Zahl der Ausnahmen von dieser Regel ist aber beträchtlich, selbst bei der Urämie, deren Theorie durch die Kryoskopie nicht gefördert wird. Auch in manchen Fällen von sicher normaler Nierenfunktion sehen wir beträchtliche Erhöhungen der Konzentration. Die Diagnose von Nierenstörungen ohne gröbere klinische Symptome wird durch die Kryoskopie des Blutserums nicht erleichtert, oder doch nur in sehr seltenen Fällen.
- b) Die am leichtesten ausführbare Kryoskopie des Harns ist auch unter Berücksichtigung aller hiefür aufgestellten Formeln und Faktoren, namentlich der vorherigen Wasserzufuhr nur in beschränktem Masse verwertbar.
- c) Die Kryoskopie von Speichel, Milch, Magensaft, Galle, Fäces, Schweiss, Cerebrospinalflüssigkeit und den Ergüssen seröser Körperhöhlen ergibt praktisch brauchbare Resultate nicht; vielleicht macht jedoch hier eine Ausnahme die Kryoskopie der Ergüsse, die unter Umständen berechtigte Schlüsse auf die Resorption der Exsudate erlaubt.

¹) Auch ich habe eine Bestimmung an der Galle des Lebenden gemacht und die Leitfähigkeit etwa gleich der des Liquor cerebrosp., etwas besser als die des Blutes gefunden. Ähnliche Untersuchungen von Brand.

- d) Die Kryoskopie ist in der Hand des Geübten eine oft praktisch verwendbare und jedenfalls diagnostisch interessante Methode, die unter Umständen wertvolle Resultate gibt. Sie erlaubt aber nur selten einen Schluss über die Diagnose, Prognose und Therapie einer inneren Erkrankung, der nicht auch auf Grund der älteren Methoden zu ziehen wäre, und ist mehr als die meisten anderen Methoden geeignet, zu Trugschlüssen zu verleiten.
- e) Die Bestimmungen der elektrischen Leitfähigkeit in Blut, Harn und Cerebrospinalflüssigkeit ergaben bisher keine auf pathologische Fälle anwendbaren Gesetze. Die Regulierung der Menge an Elektrolyten in den Körperflüssigkeiten und ihre Veränderung unter pathologischen Bedingungen scheint Regeln zu unterliegen, über die uns klinische Erfahrungen bisher keinerlei Aufschluss geben.

So wäre das Resultat meiner Untersuchungen denn mehr eine Negation als eine Bekräftigung des Wertes von Leitfähigkeit und Kryoskopie für den inneren Mediziner. Ich stehe mit meiner Ansicht nicht allein. F. Kraus sagt in seiner Berliner Antrittsvorlesung (November 1902): "Bei exklusiver Anwendung der physikalisch-chemischen "Methoden gelangen wir nicht dazu, die Nierenfunktion nach einem für "diagnostische Zwecke genügend strengen Massstabe zu schätzen... "Überhaupt ergeben derartige Untersuchungen gerade in differentiell-"diagnostischer Beziehung höchstens indirekt verwertbare Resultate."

Es ist leichter zu zerstören als aufzubauen, die Kritik leichter als die schöpferische Arbeit. Nicht mit Unrecht klagt Hamburger (Osmot. Druck Bd. II, S. 316): "Fast jedes Diagnostikum . . . macht eine schwere Zeit durch. Wenn die Kliniker einige Male Misserfolg haben, so sind viele unter ihnen sofort geneigt, dem Diagnostikum ihr Vertrauen zu versagen . . . . . Der gewöhnliche Gang ist anfangs Überschätzung, dann folgt Unterschätzung, bis endlich das Symptom oder Merkmal seinem richtigen Wert nach geschätzt wird." So lange aber der innere Mediziner zugleich Praktiker sein will und am Krankenbett zu arbeiten hat, solange ist ganz gewiss auch gegenüber diagnostischen wie therapeutischen "Novitäten", bis sie einmal umfassend und vorurteilslos geprüft sind, etwas Skepsis mehr am Platze als himmelstürmender Enthusiasmus. Häufiger entsteht im Laufe der Zeit aus diesem ein diagnostisch-therapeutischer Negativismus als aus gerechter Kritik.

## Benutzte Literatur 1).

Achard, Soc. méd. des hôpitaux 1902.

Achard, Loeper et Laubry, Arch. de Méd. exp. 1901.

Ardin-Delteil, Comptes rend. de l'acad. des sc. 1900.

Arrhenius, Zeitschr. f. physikal. Chemie 1887.

Ascoli, Vorlesungen über Urämie 1903.

Barth, Chirurgenkongress 1903.

van den Bergh, Weekbl. Tydschr. v. Geneesk. 1902.

Bendix, Deutsche Med. Wochenschr. 1904.

Bickel, Deutsche Med. Wochenschr. 1902, Nr. 28.

Bickel, Deutsche Med. Wochenschr. 1901, Nr. 36.

Bickel, Zeitschr. f. klin. Med. 1902, Bd. 47.

Blanck, Sammelreferat, Deutsche Med. Woch. 1903.

Blanck, Virchows Archiv Bd. 174, 1903.

Bönniger, Arch. f. experim. Path. und Pharmak. Bd. 50, 1903.

Bottazzi-Fano, Arch. Ital. de Biologie 1896.

Bousquet, Recherches cryoscopiques sur le sérum sanguin. Paris 1899.

<sup>1)</sup> Die Literatur über Kryoskopie und Leitfähigkeit ist in den letzten Jahren in Monographien wie in periodischen Zeitschriften derartig angeschwollen, dass ich mich begnügen muss, im Anschluss an vorliegende, wesentlich dem Praktiker gewidmete Arbeit auch nur ein Verzeichnis hauptsächlich derjenigen Arbeiten zu bringen, die von praktisch-klinischem Interesse sind. Eine wohl erschöpfende Übersicht der ganzen in Frage kommenden Literatur findet man in dem monumentalen Werke von Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften, Wiesbaden bei J. F. Bergmann, erster Band 1902, zweiter und dritter Band 1904. Durch das liebenswürdige Entgegenkommen des Autors und des Verlegers wurde es mir ermöglicht, auch in den beim Abschlusse dieser Arbeit noch im Druck befindlichen dritten Band des Werkes einen Einblick zu erhalten, wofür ich auch an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte.

Brand, Pflügers Archiv Bd. 90, 1902.

Brandenburg, Deutsche Med. Wochenschr. 1902.

Brieger und Disselhorst, Deutsche Med. Wochenschr. 1903.

Bugarszky, Pflügers Archiv Bd. 38.

Carrara, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 1903.

Casper-Richter, Funktionelle Nierendiagnostik 1901.

Casper-Richter, Mitteil, f. die Grenzgebiete 1903.

Cohen, Vorträge für Ärzte über Physikal. Chemie 1901.

M. Cohn, Deutsche Med. Wochenschr. 1900.

Th. Cohn, Vortrag im Verein f. wiss. Heilk. zu Königsberg 1902.

Ceconi-Micheli, Riforma medica 1901.

Claude et Balthazard, La Cryoscopie des urines 1901.

Dreser, Arch. f. experim. Path. und Pharmak. Bd. 29, 1892.

Engelmann, Mitteil. aus den Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1903.

Florio Santi, Riforma medica 1901.

Fuchs, Zeitschr. f. angewandte Chemie 1902.

Gaëtano, Gazz. degli ospedali 1902.

Glaeotti, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1902.

Goebell, Münch. med. Woch. 1903.

Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre, Bd. I 1902, Bd. II u. III 1904.

His, Bedeutung der Ionentheorie für die klinische Medizin 1902.

van't Hoff, Zeitschr. f. physikal. Chemie 1887.

Höber, Physikal. Chemie der Zelle und der Gewebe 1902.

v. Illyes-Kövesi, Berliner klin. Woch. 1902.

Israël, Mitteil. aus den Grenzgebieten 1903.

Julliard, Revue de Chirurgie 1902.

v. Kocziczkowsky, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51.

Kiss, Berliner klin. Woch. 1901.

v. Koranyi, Die wissenschaftlichen Grundlagen der Kryoskopie, Berlin 1904.

v. Koranyi, Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 33, 34.

v. Koranyi, Berliner klin. Woch. 1899.

v. Koranyi, Berliner klin. Woch. 1901.

v. Koranyi, Berliner klin. Woch. 1903.

v. Koranyi, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 65.

Koeppe, Berliner klin. Woch. 1901.

Koeppe, Physikal. Chemie in der Medizin 1900.

Kövesi-Roth-Schulz, Berliner klin. Woch. 1900.

Kövesi, Zentralbl. f. Physiol. 1897.

Kossler, Zentralbl. f. innere Med. 1897.

Kovacs, Berliner klin. Woch. 1902, Nr. 16.

F. Kraus, Deutsche Med. Woch. 1902.

Krönig und Fueth, Monatsschr. f. Geburtshilfe 1901.

Kümmell, Arch. f. klin. Chir. Bd. 29.

Kümmell, Arch. f. klin. Chir. Bd. 47.

Kümmell, Münchener Med. Woch. 1900.

Kümmell, Chirurgenkongress 1903.

Kümmell-Rumpel, Beitr. zur klin. Chir. 1903.

Laethes, Journ. of Physiol. 1896.

van Leersum, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1903.

Loeb, Pflügers Arch. 1898.

Loewenhardt, Chirurgenkongress 1903.

Loewi, Berliner klin. Woch. 1903.

Matthes, Zentralbl. f. Gynäkol. 1901.

Magnus, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 44, 45.

Mayer, La Presse médicale 1900.

Messedaglia-Coletti, Il Morgagni 1902.

Mohr, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 50/51.

Nagelschmidt, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42, 1901.

Nernst und Abegg, Zeitschr. f. Physikal. Chemie 1899.

Ogston, Lancet 1901.

Ostwald, Grundriss d. allg. Chemie 1898.

Parmentier, Soc. méd. des hôpitaux (21. II. 03).

Patella, Italien. Kongress f. innere Med. 1901.

Pauli, Physikal.-chem. Methoden und Probleme in der Med. 1900.

Pfaundler, Hoffmeisters Beiträge Bd. II.

Pfeffer, Osmotische Untersuchungen 1877.

Pfeiffer-Sommer, Arch. f. experim. Path. und Pharm. 1900, Bd. 43.

Pflüger, Pflügers Arch. 1872.

Pflughoeft, Deutsche med. Woch. 1903.

Revenstorf, Münchener med. Woch, 1902.

Richter, Berliner klin. Woch. 1900.

Richter, Charité-Annalen 1903.

Richter-Roth, Berliner klin. Woch. 1899.

Roeder, Arch. f. Kinderheilk. 1902.

Roeder, Berliner klin. Woch. 1903.

Róth, Virchows Archiv 1898.

Róth-Strauss, Zeitschr. f. klin. Med. 1899.

Rumpel, Beiträge zur klin. Chir. Bd. 29.

Rumpel, Münchner med. Woch. 1901.

Rzentkowski, Berliner klin. Woch, 1904.

D. Schoute, Diss. Groningen 1903.

Schreiber und Hagenberg, Zentralbl. f. Stoffwechselkrankh. 1901.

Schröder, Gynäkologenkongress 1901.

H. Senator, Die Erkrankung der Nieren 1902.

H. Senator, Berliner klin. Woch. 1899.

H. Senator, Berliner klin. Woch. 1903.

M. Senator, Deutsch. med. Woch. 1900.

Seydel, Deutsch. Med. Woch. 1904.

Sicard, Le Liquide céphalo-rachidien, Paris 1902.

Steyrer, Hoffmeisters Beiträge Bd. II.

Stockmann, Monatsber. f. Urologie 1902.

H. Strauss, Die chronischen Nierenentzündungen 1902.

H. Strauss, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47.

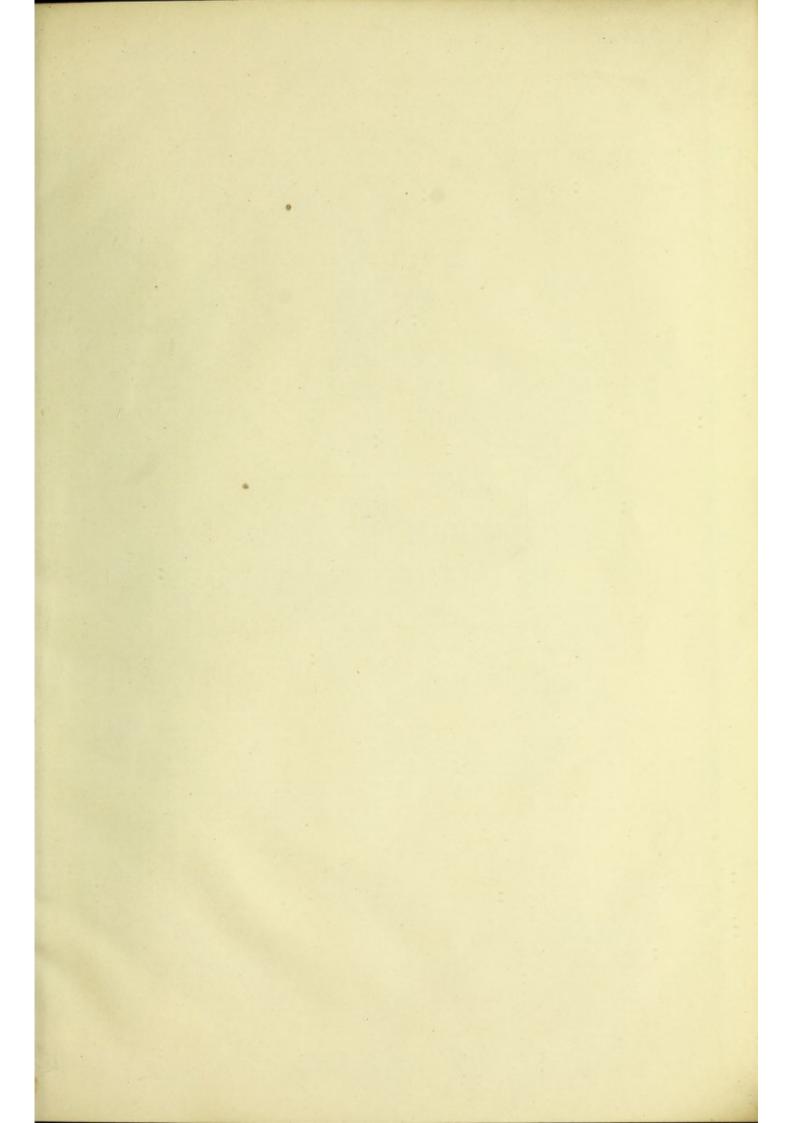
H. Strauss, Berliner klin. Woch. 1902.

H. Strauss, Therapie der Gegenwart 1902, 1903.

H. Strauss, Bedeutung der Kryoskopie für Nierenerkrankungen 1904.

Strubell, Wiener klin. Woch. 1901.
Szili, Berliner klin. Woch. 1900.
Viola vgl. bei Hamburger.
de Vries, Jahrb. f. wiss. Botanik 1884.
Waldvogel, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 46.
Widal, Soc. méd. des hôpitaux 1903.
Winter, Bull. de la soc. chimique 1895.
Zangemeister, Berliner klin. Woch. 1903.
Zickel, Klin. Osmologie 1902.

Druck der Kgl. Universitäts-Druckerei von H. Stürtz, Würzburg.



LIBRARY,

# INSTITUTE OF PSYCHIATRY

DE CRESPIGNY PARK LONDON SE5 8AF

