Mineral- und Wasserhaushaltstörungen bei Nierenkrankheiten

II. Experimentelle und klinische Befunde

Von

U. GESSLER

Aus der medizinischen Poliklinik Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. H. Sarre)

(Der Schriftleitung zugegangen am 11. April 1963)

Die Beziehungen zwischen metabolischer Azidose und Kalium-Natriumstoffwechsel bei Nierenkrankheiten werden dargestellt. Eine metabolische Azidose entsteht durch Retention von Wasserstoffionen im Körper und bewirkt eine Verminderung des Kalium- und Natriumgefälles beiderseits der Zellmembran, ausgedrückt als Kalium- bzw. Natriumquotient. — An Hand von Untersuchungen an 101 Ratten mit experimentellen Nierenkrankheiten bzw. doppelseitiger Nephrektomie wird gezeigt, daß eine Beziehung zwischen dem Grad der metabolischen Azidose und der Verminderung des muskulären Kaliumquotienten besteht. Entsprechend verhält sich der Kaliumquotient menschlicher Erythrocyten bei akutem Nierenversagen und chronischer Nephritis mit metabolischer Azidose. Der muskuläre Natriumquotient läßt sich nicht immer errechnen; eine Abwanderung von Natrium in die Zellen ist jedoch nachzuweisen. Am menschlichen Erythrocyten kommt es in der Präurämie und Urämie zu einer entsprechenden Natriumverteilungsstörung bzw. Verkleinerung des Natriumquotienten. Die Bedeutung der polyurischen Phase für Natrium- und Kaliumverluste wird dargestellt.

The relationships between metabolic acidosis and potassium-sodium metabolism were studied in kidney illnesses. A metabolic acidosis is caused by retention of hydrogen ions in the body and causes a decrease in the potassium and sodium gradient on both sides of the cell membrane, expressed as the potassium or sodium quotient respectively. Investigations on 101 rats, with experimental kidney disturbances or bilateral nephrectomy, showed a relationship between the degree of metabolic acidosis and the decrease in the muscular potassium quotients. Similar behaviour is shown by the potassium quotient of human erythrocytes in acute kidney failure and chronic nephritis with metabolic acidosis. The muscular sodium quotient cannot always be determined; a migration of sodium into the cells can, however, be shown. In preuraemia and uraemia human erythrocytes show a corresponding disturbance and a decrease in the sodium quotients. The significance of the polyuric phase for sodium and potassium losses is discussed.

Abgesehen von den seltenen Partialfunktionsstörungen des Tubulussystems findet man bei Nierenkrankheiten als typische Störung des Elektrolytstoffwechsels eine metabolische Azidose mit Veränderungen im Kalium- und Natriumhaushalt. Diese Störungen entwickeln sich in Abhängigkeit von Belastungen durch Zellkatabolismus und Ernährung und lassen sich aus den exkretorischen und resorptiven Nierenleistungen ableiten. Sie zeigen auch bei erheblich von der Norm abweichenden Elektrolytkonzentrationen eine starke Tendenz zur Ausbildung eines Gleichgewichtszustandes. Nur auf diese Störungen wird im folgenden an Hand eigener experimenteller und klinischer Untersuchungen eingegangen.

Eine renale metabolische Azidose entwickelt sich, wenn als Folge tubulärer Schädigungen die Exkretion von Wasserstoffionen abnimmt oder aufhört. PRRS und Mitarbeiter (1, 2, 3) fanden, daß H^+ -Ionen im Austausch gegen Na^+ -Ionen tubulär sezerniert werden, wobei gleichzeitig die Bikarbonat- und Phosphatpuffer konserviert werden. Eine weitere Ausscheidung von H^+ -Ionen wird über die Umwandlung von NH_3 in NH_4^+ -Ionen möglich (4). Unter normalen Bedingungen fallen im Stoffwechsel täglich 40–60 mVal H^+ -Ionen an (5, 6); unter pathologischen Bedingungen kommen

höhere Werte vor. Die Kapazität der Puffersubstanzen in der extrazellulären Flüssigkeit erschöpft sich daher rasch, wenn die Ausscheidung von H -Ionen unterbleibt oder wenn die Puffer ausgeschieden werden. Entgegen früheren Vorstellungen spielt die Natriumverarmung bei der Entstehung der Azidose keine Rolle (7, 7a), was auch daraus deutlich wird, daß Natriummangelzustände ohne metabolische Azidose und metabolische Azidose ohne Natriummangel zu beobachten sind. Die Azidose führt jedoch zu Störungen des aktiven Natrium- und Kaliumtransportes und damit zu Verteilungsstörungen beider Kationen im Sinne einer Verminderung des Konzentrationsgefälles zwischen Zelle und extrazellulärem Raum. Zur Charakterisierung dieser Konzentrationsunterschiede lassen sich die Quotienten Kalium innen/Kalium außen = K_i/K_e und Natrium außen/Natrium innen = Na_e/Na_i verwenden, die auf BERNSTEINS Membrantheorie der Erregung (8) zurückgehen. Auch die zellulären bzw. extrazellulären Kalium/Natriumquotienten werden von manchen Autoren benutzt. Es ist hervorzuheben, daß jeder derartige Quotient eine Vereinfachung erheblich komplexer Beziehungen darstellt, in die weitere Kationen wie Calcium und Magnesium eingreifen. Wegen der überragenden Bedeutung von Natrium und Kalium im Mineralstoff-

wechsel lassen sich derartige Vereinfachungen für diese beiden Kationen jedoch vertreten. FENN und COBB (9) postulierten eine Beziehung zwischen dem Grad der Azidose und der Verminderung des Kationenkonzentrationsgefälles. SCRIBNER und Mitarbeiter (10, 10a) wiesen eine derartige Beziehung für die respiratorische Azidose nach, und eigene Untersuchungen ergaben ähnliche Verhältnisse für die metabolische Azidose (11, 12, 13, 14). Auch menschliche Erythrocyten verhalten sich wie Muskelzellen (12, 15, 16). In vitro konnten RIECKER und v. BUBNOFF an Erythrocyten entsprechende Änderungen des Kaliumtransportes bei Azidose zeigen (17, 18).

Unseren experimentellen Befunden liegen Versuche an 101 männlichen weißen Ratten gleichen Stammes zugrunde. Eine Nierenschädigung wurde erreicht durch Sublimatvergiftung (12), durch Hämolyse nach Injektion von Wasser in die Blutbahn (14) oder durch Injektion von Hämatin (19). Das Hämatin wurde in Natriumbikarbonat gelöst, so daß es nicht oder kaum zu einer metabolischen Azidose kam. Ferner wurden bei einem Teil der Tiere im Abstand von 3 Wochen beide Nieren entfernt und der Einfluß einer zusätzlichen Sublimatvergiftung (18) bzw. die Wirkung von Glukose-Insulin-Infusionen intraperitoneal (20) geprüft. Einzelheiten zur Methodik finden sich an den angegebenen Orten. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Die klinischen Befunde beziehen sich auf 46 Patienten mit akutem Nierenversagen oder chronischer Nephritis (21) sowie auf weitere 66 Fälle (22), bei denen nach der Methode von RIECKER (23) Kalium und Natrium im Erythrocyten und im Plasma bestimmt wurden.

Das akute Nierenversagen

Die Ursachen der akuten Anurie reichen von der akuten Glomerulonephritis über die Schockniere bis zu schweren Intoxikationen. Regelmäßig sind neben den Nieren noch andere Organe betroffen, so daß sich wegen der verschieden starken Zunahme des Zellzerfalls unter-

schiedliche Belastungen mit H^+ - und K^+ -Ionen ergeben. Am besten übersieht man die Verhältnisse bei der doppelseitigen experimentellen Nephrektomie. Innerhalb von etwa 30 Stdn. entwickelt sich bei den Ratten eine ausgeprägte metabolische Azidose mit Abfall des Standardbikarbonats auf etwa 50% der Kontrollen (Tabelle 1). Das Plasmanatrium fällt, das Muskelnatrium steigt, ebenso die Kaliumkonzentration im Plasma und im Muskel (bezogen auf die Trockensubstanz). Durch eine zusätzliche Sublimatvergiftung nimmt der Grad der Azidose noch zu, und die Kaliumintoxikation führt zu schwersten Ekg-Veränderungen (24). In einem Falle wurde ein periodisch progressiver doppelseitiger Schenkelblock beobachtet. Die Plasmawerte stimmen gut mit Beobachtungen von SARRE (25) an 20 Patienten mit akutem Nierenversagen überein. Berechnet man aus diesen Befunden die Zellelektrolyte nach der Chloridraummethode, so ergibt sich ein signifikanter Anstieg des Muskelkaliums bei den nephrektomierten Tieren, während er bei zusätzlicher Sublimatvergiftung fehlt (Abbildung 1; Tabelle 1). DARROW (26) erkannte, daß eine Azidose nicht regelmäßig zur Kaliumverarmung der Zelle führen muß, wie dies immer wieder angenommen wird. Eine Erhöhung des Zellkaliums ist vielmehr dann zu erwarten, wenn besonders hohe extrazelluläre Kaliumkonzentrationen bei weniger ausgeprägter Azidose bestehen. Trotz des erhöhten Zellkaliums wird hier der Kaliumquotient (K_i/K_e) als Ausdruck für das Konzentrationsgefälle zwischen Zelle und extrazellulärem Raum verkleinert gefunden. Der Fehler der Chloridraummethode trifft beide Gruppen nephrektomierter Tiere in etwa dem gleichen Maße, so daß er hier außer Betracht bleiben kann. Der Grad der Azidose, gemessen am pH und am Standardbikarbonat,

Tab. 1. Kalium- und Natriumgehalte bei experimentellen Nierenerkrankungen (Werte in mVal pro kg bzw. l)

Versuch	Zahl der Tiere	fettfr. Tr.	Kalium		Plasma pH	Stand. Bikarb.	Natrium		Plasma arter.	K_i/K_e	Errechnet	
			Muskel frisch	arter.			fettfr. Tr.	Muskel frisch			K_i/K_p	Na_p/Na_i
Kontrollen unveränd.	12	454 ± 17,3	109 ± 1,25	3,88 ± 0,59	7,41 ± 0,06	27,1 ± 1,7	84,2 ± 9,8	19,7 ± 1,6	149 ± 7,8	46,0 ± 4,0	23,3	7,55
Harnmenge												
Sublimat	7	434 ± 20,8	107,2 ± 9,37	3,81 ± 0,65	7,30 ± 0,07	19,8 ± 2,2*	103,6 ± 21,3	24,5 ± 5,6	143 ± 8,3**	45,4 ± 4,2	23,2	5,85
Hämatin	7	414 ± 31,9#	100 ± 10,6	5,09 ± 0,88*	—	23,2 ± 3,8**	96,0 ± 10,0	23,2 ± 5,3	143 ± 10,5	33,9 ± 6,9	19,7	6,18
Polyurie unter 7 Tage												
H ₂ O-Hämolyse	7	408 ± 15,9*	99 ± 6,1*	5,39 ± 0,80*	7,31 ± 0,10	15,9 ± 3,8*	98,6 ± 13,8	23,9 ± 5,7	150 ± 8,2	29,3 ± 5,9*	18,4	6,30
Sublimat	10	406 ± 20,1*	100 ± 10,0#	4,10 ± 0,60	7,30 ± 0,08	18,7 ± 2,1*	113,5 ± 14,9#	28,3 ± 5,2#	140 ± 10,1	40,9 ± 6,2	24,5	4,96
über 7 Tage												
H ₂ O-Hämolyse	8	394 ± 20,7*	93 ± 8,9*	6,66 ± 2,31#	7,20 ± 0,08*	12,6 ± 3,4*	114,7 ± 17,8*	27,2 ± 5,0#	156 ± 9,6	23,1 ± 10,4*	14,1	5,74
Hämatin	8	389 ± 32,7*	93 ± 9,5*	4,65 ± 1,03**	—	25,5 ± 5,3	99,3 ± 17,8	23,9 ± 4,9	138 ± 12,0#	32,8 ± 5,5#	20,1	5,76
Sublimat	12	386 ± 25,7*	92 ± 9,3*	4,40 ± 0,79	7,21 ± 0,04*	15,2 ± 2,4*	133,2 ± 20,1*	29,7 ± 5,5#	157 ± 15,6	36,9 ± 6,0#	20,8	5,30
Anurie												
Sublimat	7	460 ± 22,4	106 ± 7,0	8,00 ± 1,35*	7,20 ± 0,07*	13,1 ± 2,6*	79,3 ± 15,6	18,5 ± 4,5	134 ± 0,32*	22,5 ± 6,0*	13,3	7,25
Nephrektomie mit Glukose-Infusion	9	460 ± 32,2	109 ± 6,7	8,52 ± 1,13*	7,21 ± 0,09*	10,4 ± 2,9*	104,0 ± 21,8	24,7 ± 5,8	147 ± 3,3	21,3 ± 3,3*	12,8	5,96
ohne Infusion	9	495 ± 30,9*	109 ± 7,9	8,67 ± 1,56*	7,29 ± 0,13#	13,8 ± 4,3*	125,5 ± 17,2#	28,0 ± 4,1#	139 ± 6,3#	20,7 ± 4,6*	11,7	4,95
ohne Infusion	10	510 ± 38,3*	114 ± 10,9	9,7 ± 1,72*	7,32 ± 0,09**	16,9 ± 4,0*	119,0 ± 5,0*	26,4 ± 2,9*	141 ± 6,4**	21,0 ± 4,3*	12,7	5,36
mit Sublimat	7	535 ± 35,8*	112 ± 10,7	11,55 ± 1,93*	7,22 ± 0,08*	10,9 ± 2,9*	146,9 ± 30,9*	30,7 ± 6,9*	131 ± 6,9*	15,7 ± 1,4*	9,7	4,27

Signifikanz gegenüber den Kontrollen * = $P < 0,001$; # = $P < 0,01$; ** = $P < 0,05$. Nach (11, 13, 14, 19, 20).

K_i/K_e = Kaliumquotient nach der Chloridraummethode.

K_i/K_p = Kaliumquotient aus $K(\text{Muskelfrisch})/K(\text{Plasma})$.

Na_p/Na_i = Natriumquotient aus $Na(\text{Plasma})/Na(\text{Muskelfrisch})$.

Die Errechnung des Natriumquotienten nach der Chloridraummethode ist wegen des Chloridfehlers nicht in allen Fällen möglich.

Kalium und Natrium einsetzt, kommt es in kurzer Zeit zu erheblichen Kaliummangelzuständen und zur Exsikkose.

Chronische Nierenkrankheiten

Während das akute Nierenversagen eine günstige Prognose hat, sofern es gelingt, die oligo-anurische Phase zu überwinden, sind die chronischen Nierenerkrankungen progredient. Sie enden nach unterschiedlichen Zeiträumen im Stadium der Niereninsuffizienz. Dabei kommt es mit zunehmender tubulärer Schädigung zur metabolischen Azidose durch Verminderung der Wasserstoffionensekretion und Abnahme der sog. Alkalireserve. Anfangs ist die Azidose kompensiert, d. h. die pH-Abweichung ist gering, das Standardbikarbonat jedoch bereits deutlich vermindert. In dieser Phase sind die Auswirkungen auf den Kationentransport noch unerheblich (Abbildung 3). Die Konzentrationsdifferenzen

betreffen den Extrazellulärraum, sie können unerkannt bleiben, wenn sich eine Exsikkose mit normaler Plasmanatriumkonzentration entwickelt (isotone Dehydration). Mit zunehmender Dekompensation der Azidose ver-

Abb. 3

(Nach 16). Erythrocytenkalium bei Nierenkrankheiten. Einzelwerte. Gestrichelt = Mittelwerte. Signifikanz nach der t -Verteilung berechnet (P)

von Kalium und Natrium beiderseits der Zellmembran nehmen nur wenig ab. Dann beginnt oft die Harnmenge anzusteigen; es bildet sich unter dem Einfluß von retiniertem Harnstoff eine osmotische Diurese aus (30), die Natriumverluste nach sich zieht. Jetzt besteht das Stadium der kompensierenden Retention (31). Oft wird auch die Kaliumbilanz negativ, wobei die Kaliumverluste lange unerkannt bleiben können; weil mit Verkleinerung des Kaliumquotienten Kalium aus den Zellen in den Extrazellulärraum übertritt. Experimentell läßt sich diese Phase bei langdauernder Polyurie beobachten (Tabelle 1). Führt man den Tieren dagegen mit der Vergiftung bereits Bikarbonat zu, dann entwickelt sich keine oder nur eine geringe kompensierte Azidose, obwohl Natrium und Kaliumverschiebungen auftreten (Hämatinvergiftung in Tabelle 1). Die Natriumverluste

Abb. 4

(Nach 11). Verhältnis von Natrium zu Kalium in der fettfreien Muskelrockensubstanz bei Sublimatvergiftung (Ratten). Vgl. Tabelle 1. Psoas, Quadriceps ----. Herz —. Kontrollen ///. Normale Harnmenge o. Polyurie unter 7 Tagen +. Polyurie über 7 Tage □. Anurie o.

Abb. 5

(Nach 22). Erythrocyten- und Plasmanatrium bei essentieller und renaler Hypertonie. Bei Urämie verkleinert sich das Konzentrationsgefälle beiderseits der Zellmembran

mindern sich die Kationenquotienten. Das zelluläre Natrium steigt jedoch nicht im gleichen Umfang an wie sich das Zellkalium vermindert, sondern es ergibt sich eine Differenz von etwa 30% des Kaliumverlustes, die nach COOKE und Mitarbeitern (32, 33) durch Wasserstoffionen ersetzt wird. Neben der extrazellulären entwickelt sich daher eine zelluläre Azidose. Umgekehrt muß eine Aktivierung des Kationentransportes etwa durch Glukose-Insulin-Infusionen eine Rückwanderung vor Wasserstoffionen aus den Zellen in den extrazellulären Raum zur Folge haben, woraus sich eine Belastung der Puffersysteme ergibt. In Abbildung 4 sind diese Verhältnisse bezogen auf die fettfreie Muskelrockensubstanz für verschiedene Diuresegrade bei Sublimatvergiftung von Ratten wiedergegeben. Das Herz verhält sich gleichartig wie die Muskeln.

Betrachten wir die Natriumkonzentrationen im Plasma und Erythrocyten Nierenkranker (Abbildung 5). Solange keine manifeste Niereninsuffizienz besteht, weichen die Elektrolyte nicht wesentlich von der Norm ab, im Gegensatz zur essentiellen Hypertonie, wo eine Ver-

kleinerung des Natriumquotienten gefunden wird (34, 35). Bei einem mittleren Rest-N von 117 mg% dagegen und bei Verminderung des Standardbikarbonats auf im Mittel 18 mVal/l finden wir eine Natriumverteilungsstörung mit Anstieg des Erythrocytennatriums und Abfall der Plasmawerte. Daneben kommen Fälle mit absolutem Natriummangel vor, wie Abbildung 5 zeigt. Eine entsprechende Verminderung des Kaliumgefälles findet sich ebenfalls. Die Erkennung eines absoluten Salz mangels gewinnt besondere Bedeutung, wenn das Resultat des Natriumdefizits eine sekundäre Nierenfunktionsstörung ist, die sich der Primärerkrankung aufpfropft. Diese Komplikation läßt sich durch Natriumzufuhr beseitigen, wobei die glomeruläre Filtration ansteigt (36). Bei chronischer Pyelonephritis kommt es außerdem gelegentlich zur sog. Salzverlustniere (37, 38) mit täglichen Ausscheidungen bis zu 20 g NaCl. Es wird angenommen, daß hier die Wirkung des natriumeinsparenden Aldosteron auf die Tubuli herabgesetzt ist (39).

Literatur

1. PITTS, R. F., Amer. J. Med. 9, 356 (1950). — 2. PITTS, R. F. und W. D. LOTSPEICH, Amer. J. Physiol. 147, 138 (1946). — 3. PITTS, R. F. und D. R. AXELROD, Amer. J. Physiol. 171, 757 (1952). — 4. PITTS, R. F., W. D. LOTSPEICH, W. A. SCHIESS und J. L. AYER, J. Clin. Invest. 27, 48 (1948). — 5. HUNT, J. N., Clin. Sc., London 15, 119 (1956). — 6. RELMAN, A. S. und J. LEMANN, J. Clin. Invest. 38, 1034 (1959). — 7. RELMAN, A. S. und W. B. SCHWARTZ, Amer. J. Med. 24, 764 (1958). — 7a. SCHWARTZ, W. B. und A. S. RELMAN, N. England J. Med. 256, 1184 (1957); Proc. 1. int. Congr. Nephrol. Genève-Evian 1960, S. 478 (1961). — 8. BERNSTEIN, J., Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen, Tiere 131, 589 (1910). — 9. FENN, W. O. und D. M. COBB, J. Gen. Physiol. 17, 629 (1934). — 10. SCRIBNER, B. H. und J. M. BURNELL, J. Clin. Invest. 34, 919 (1955). — 10a. SCRIBNER, B. H., K. FREMONT-SMITH und J. M. BURNELL, J. Clin. Invest. 34, 1276 (1955). — 11. GESSLER, U. und L. BASS, Zschr. exper. Med. 133, 18 (1960). — 12. GESSLER, U. Intra- und extrazelluläre Elektrolytveränderungen bei experimenteller und klinischer metabolischer Azidose. Habilitationsschrift. Freiburg (1960). — 13. GESSLER, U. und W. CALIEBE, Zschr. exper. Med. 134, 139 (1961). — 14. GESSLER, U. und V. HEINZE, Zschr. exper. Med. 134, 498 (1961). — 15. GESSLER, U., Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 66. Kongr. S. 868 (1960). — 16. GESSLER, U., Klin. Wschr. 39, 232 (1961). — 17. RIECKER, G. und M. v. BUBNOFF, Diurese und Diuretica S. 61. Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg (1959); Zschr. exper. Med. 132, 102 (1959). — 18. RIECKER, G., Internist 2, 601 (1961). — 19. HEINZE, V. und U. GESSLER, Zschr. exper. Med. 135, 237 (1961). — 20. GESSLER, U. und E. HAHN, Zschr. exper. Med. 136, 285 (1962). — 21. GESSLER, U., Zschr. Kreisl.forsch. 50, 125 (1961); Klin. Wschr. 39, 232 (1961). — 22. GESSLER, U., Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.forsch., 28. Tagung 1962 S. 229 (1963). — 23. RIECKER, G., Klin. Wschr. 35, 1158 (1957). — 24. GESSLER, U., Zschr. Kreisl.forsch. 50, 125 (1961). — 25. SARRE, H. Nierenkrankheiten, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1959). — 26. DARROW, D. C., N. England J. Med. 242, 978 (1950). — 27. SARRE, H., Med. Welt. S. 871 (1960). — 28. MERTZ, D. P., 1. Sympos. Ges. Nephrolog. S. 91. Georg Thieme Verlag (1962). — 29. GESSLER, U., 1. Sympos. Ges. Nephrolog. S. 78. Georg Thieme Verlag (1962). — 30. NICKEL, J. F., P. B. LOWRANCE, E. LEIFER und S. E. BRADLEY, J. Clin. Invest. 32, 69 (1953). — 31. SARRE, H., J. GAYER und K. ROTHER, Dtsch. med. Wschr. 82, 1093 (1957). — 32. COOKE, R. E., F. R. COUGHLIN und W. E. SEGAR, J. Clin. Invest. 31, 1006 (1952). — 33. COOKE, R. E., W. E. SEGAR, D. B. CHEEK, F. E. COVILLE und D. C. DARROW, J. Clin. Invest. 31, 798 (1952). — 34. LOSSE, H., H. WEHMEYER und F. WESSELS, Klin. Wschr. 38, 393 (1960). — 35. GESSLER, U., Zschr. Kreisl.forsch. 51, 177 (1962). — 36. REUBI, F., Nierenkrankheiten, Huber Verlag Bern, Stuttgart (1960). — 37. FANCONI, G., Acta paediatr. (Uppsala) 22, 108 (1937). — 38. THORN, G. W., G. F. KOEPF und M. CLINTON, N. England J. Med. 231, 76 (1944). — 39. LUETSCHER, J. A. und R. H. CURTIS, J. Clin. Invest. 34, 951 (1955).

Priv.-Doz. Dr. med. U. Gessler
Medizinische Universitäts-Poliklinik
78 Freiburg i. Br.,
Hermann-Herder-Str. 6