

XII.

Ueber Harnsecretion und Albuminurie.

Von Dr. v. Wittich, Prof. in Königsberg.

Es ist eine alte Vorstellung, die Epithelzellen der verschiedenen Drüsenorgane als einen der Hauptfactoren bei den Secretionsvorgängen anzusehen; in ihnen sollten die den einzelnen Secreten zukommenden specifischen Stoffe theils neu gebildet, theils wenigstens durch sie dem Blute entzogen und als Secrete ausgeführt werden. Diese anfangs ziemlich aprioristische Anschauung ist man von je her bemüht gewesen, auch durch die morphologischen Veränderungen, die die Epithelzellen während der Secretion erleiden, zu beweisen. Ich verweise nur auf die Arbeiten von Meckel über die Drüsen niederer Thiere, von Reinhardt über die Colostrumbildung aus den Epithelzellen, von Luschka über die Secretzelle und leicht liesse sich diesen von den genannten Autoren gegebenen Beispielen eine große Reihe von anderen beireihen, die auf das Unzweideutigste die Betheiligung der Epithelzellen beweisen; so z. B. die Hautdrüsen des Frosches, die Talgdrüsen der menschlichen Haut, die Meibomschen Drüsen u. a.; in allen diesen ist es ziemlich leicht, die allmäligen Veränderungen der Epithelzellen während der Secretion zu verfolgen.

Für die Nieren wird diese Betheiligung der Epithelzellen gleichfalls von Bowman, Hefsling, Goodsir und in neuester Zeit auch bei einigen niederen Thieren von Busch *) in An-

*) Müller's Archiv 1855.

spruch genommen. Wenn nun, wie Ludwig*), der hauptsächlich diesen entgegentritt, anführt, vorläufig keine Thatsache vorliegt, die uns jene Betheiligung bewiese, so ist dieser Einwand theilweise durch Busch beseitigt, andererseits aber führten des Letzteren Beobachtungen an höheren Thieren nur zu negativen Resultaten, und da es gewiß gefährlich ist, besonders in diesem Falle aus den Vorgängen bei Wirbellosen einen Rückschluss auf Wirbelthiere zu machen, so scheint allerdings noch jede Stütze für die Verallgemeinerung dieses Satzes zu fehlen. Busch's Beobachtungen erinnerten mich an eine vor mehreren Jahren bereits gemeinschaftlich mit Herrn Dr. Liebreich gemachte Erfahrung, die wohl geeignet sein dürfte, einmal Busch's Angaben etwas zu erweitern und dann so mehr Boden für die Betheiligung der Secretzellen zu gewinnen.

Der Umstand, dass all die wesentlichen Bestandtheile des Harns im Blute vorgebildet sind, berechtigt noch nicht zur Annahme, dass es einer Betheiligung der Epithelzellen nicht weiter bedarf, und dass der Harn eben nur eine Transsudation sei. Einmal sind auch die Mehrzahl der verschiedenen Secretstoffe im Blute vorgebildet und dann ist's ja eben die Bedeutung der Drüsenzellen, das Ferment abzugeben, das diese Stoffe gerade an der betreffenden Stelle und im normalen Zustande nirgend anderswo abscheidet. So auch mit der Niere, nur durch sie wird der Harn als solcher ausgeschieden und finden wir einzelne seiner selbst wesentlichen Bestandtheile auch in anderen Flüssigkeiten, so beweist das noch nichts für die passive Rolle, die man das Nierenparenchym spielen lassen will.

Um zunächst das Thatsächliche festzustellen, so ist es durchaus nicht schwer, auch bei einer Klasse von Wirbelthieren, die einen breiigen, festen Harn ausscheiden, den Vögeln, sich davon zu überzeugen, dass auch hier die Epithelzellen wesentlich bei der Secretion betheiligt sind.

Bevor ich jedoch die Methode angebe, durch die man am leichtesten zu einer richtigen Beurtheilung der Thatsachen kommt, scheint es mir nothwendig, noch ein paar Punkte aus der Histo-

*) Rud. Wagner's Handwörterbuch. Bd. II. p. 628.

logie der Nieren hervorzuheben, in denen meine Beobachtungen mit denen anderer Autoren nicht übereinstimmen oder die wenigstens bisher nicht scharf genug bezeichnet wurden.

Die Harnkanälchen werden in ihrem Inneren mit einer Zellschicht ausgekleidet — das Epithel —, deren einzelne Zellen im frischen Zustande wie alle Drüsenzellen ziemlich gleichmäÙig rund sind. An keiner Zellenart fast dürfte es so schwer sein, an ihnen, falls man sie eben frisch ohne Zusatz von Wasser und im normalen Zustande untersucht, eine eigentliche Membran nachzuweisen. Sie sind äußerst leicht zerstörbar und daher geschieht es denn, daß man bei der Untersuchung von Nierenschäbssel meist freigewordene, d. h. ihrer kugligen Umgebung beraubte Kerne zu Gesicht bekommt*). Glückt es, eine wohlerhaltene Zelle zu beobachten, was leichter geschieht, wenn man mit einem Messer oder der Scheere kleine dünne Parenchymstücke abträgt und so die ganzen Harnkanälchen auf größeren oder kleineren Strecken, sowie das aus ihren abgeschnittenen Enden unter dem Druck des Deckgläschens hervorquillende Epithel verfolgen kann, dann überzeugt man sich leicht, daß dieselbe aus einem kugligen Häufchen meist feinkörniger Substanz, die sich um den Kern lagert, besteht. Für das Vorhandensein einer dieselbe umschließenden Hülle spricht nichts. Schwimmt eine solche Zelle fort, so lockert sich von ihr mehr und mehr Substanz ab, ohne daß das Zerplatzen einer Membran irgendwie angedeutet würde. Setzt man Wasser dem Präparate zu, so quillt zuweilen aus der Masse dieser Kugeln ein heller, durchsichtiger Saum vor, der aber keineswegs den Beweis für das Vorhandensein einer Zellenmembran liefert, vielmehr wie bekannt, von dem Aufquellen der die feinkörnige Masse zusammenhaltenden Substanz herrührt. In Nieren, die bereits längere Zeit nach dem Tode untersucht werden, sind diese Zellen resistenter, leichter darstellbar, schärfer con-

*) Aus dieser leichten Zerstörbarkeit erklärt sich übrigens wohl auch die zuerst von Peipers (*De nervorum in secret. actione*) beobachtete ungewöhnlich schnell erfolgende Erweichung des Nierenparenchyms nach Unterbindung der Arterie und Vene, deren auch Ludwig (a. a. O.) Erwähnung thut.

tourirt. Beides spricht dafür, daß ein Theil jener zähflüssigen Masse, die sie bilden hilft, bereits geronnen, und da die meisten Beobachter wohl Nieren in diesem Stadium untersucht haben, so ist die althergebrachte Anschauung dieser Gebilde als wirklich geschlossene Zellen erklärlich. Spült man Geschabsel frischer Nieren mit Wasser vom Messer ab, so erhält man ebenfalls oft sehr scharf begrenzte Zellen, die ihren Grund darin haben, daß das Wasser ihrem eiweißartigen Inhalte einen Theil seiner Salze entzieht und ihn dadurch und besonders an seiner Peripherie gerinnen macht. Die Gerinnung hört auf und jene Kugeln verlieren ihre scharfe Begrenzung, sobald man eine geringe Menge eines alkalischen Salzes zusetzt, während concentrirtere Lösungen des letzteren jene nur noch evidenter machen.

Ich glaube daher, daß den Nierenparenchymzellen, wie so manchen anderen thierischen Zellen, und wie es ja auch Brücke*) von dem Epithel des Darms nachgewiesen hat, eine eigentliche Zellenmembran fehlt. Die sich um den Kern lagernde Masse erscheint übrigens in sehr verschiedenem Grade feinkörnig, wie Bowman bereits erwähnt. Bei der chronischen Nierenentzündung erleiden die Drüsenzellen mancherlei Veränderung, zunächst erscheinen sie platt und polygonal gegeneinander gedrückt, ihre Contouren sind scharf. Die den Kern umlagernde Masse ist bald mit Fetttröpfchen in größerer oder geringerer Menge durchsetzt (in den späteren Stadien), bald sind sie ungewein großblasig mit vollkommen klarem Inhalt, eine Form der Veränderung, die ich oft beobachtet habe in Fällen ziemlich langdauernder Albuminurie bei gleichzeitig nur äußerst sparsamer oder ganz fehlender Fibrinausscheidung. Fettinfiltration zerstreuter Drüsenzellen findet man übrigens häufig auch ohne vorhandene Erkrankung der Niere, vor Allem auch oft in den Nieren unserer Hausthiere, bei Hühnern, Gänsen, Enten u. s. w.

Nach den Müllerschen Kapseln zu flachen sich die Drüsenzellen mehr und mehr ab und gehen in ein Pflasterepithel über,

*) Brücke über die Aufsaugung des Chylus. Sitzungsber. d. k. k. Akad. in Wien. December 1852.

das aber nur eben die Kapsel auskleidet; von einer Fortsetzung des Epithels auf die Malpighischen Knäuel kann ich mich heute noch ebensowenig überzeugen, wie früher. Von getrockneten Nieren erhält man bei nicht zu dünnen Schnitten auf Essigsäure- oder Kalilauge-Zusatz ganz vortreffliche Präparate, die oft den Uebergang der Drüsenzellen in das Plattenepithel der Kapsel mit überzeugender Klarheit darstellen, nie aber habe ich einen Epithelbelag der Gefäßknäuel finden können.

Endlich muß ich mich noch heute, wie früher, gegen das Vorhandensein einer bindegewebsartigen Zwischensubstanz in der Corticalschicht erklären*). Nur die Pyramiden und die Uebergangsstelle derselben in die *Tubuli contorti* zeigen außer den Gefäßen noch ein interstitielles Gewebe, in der Rindenschicht werden die Interstitien nur durch die Capillaren ausgefüllt und es findet sich keine Andeutung eines faserigen Zwischengewebes. Die Abbildungen Kölliker's, Bowman's, Gerlach's geben vortrefflich das Verhältniß der Interstitien in der Medullarsubstanz oder der Grenze derselben und der Corticalschicht. Sehr geeignet, um sich von diesem Verhalten der Capillaren (auch ohne Injection) und dem Fehlen des interstitiellen Gewebes zu überzeugen, sind Vogelnieren, die im Groben allerdings in der Gruppierung der einzelnen Pyramiden zu einem Ganzen etwas Abweichendes zeigen, im Wesentlichen aber doch mit dem Bau der Säugethiernieren vor Allem hinsichtlich des gestreckten und gewundenen Verlaufes der *Tubuli uriniferi* übereinstimmen. Die etwas größeren ovalen, meist kernhaltigen Blutkörperchen marquieren hier den Verlauf der Capillaren sehr viel besser, wie dies bei anderen Thieren geschieht, und zeigen eben das vollkommene Erfülltsein der Interstitien durch die Gefäße. Nur die Nachbarschaft der Arterienstämmchen in der Corticalschicht aller Nieren sind noch von Bindegewebe begleitet.

Untersucht man nun frische Vogelnieren, so sieht man

*) Ludwig (a. a. O. p. 632.) und Hessler (Histolog. Beiträge. Jena 1851.) sprechen sich gleichfalls gegen das Vorhandensein einer Zwischensubstanz in der Corticalschicht aus.

häufig schon mit dem unbewaffneten Auge auf der Oberfläche der Niere feine fast silberglänzende Fäden hinziehen, die nichts anderes als mit Harn erfüllte *Tubuli uriniferi* sind; aber auch selbst bei scheinbar ganz gleichmäfsig braun gefärbten Nieren bemerkt man mit der Loupe äufserst feine weisse Pünktchen und geschwungene Linien. Bringt man dieselben, mit der Messerspitze vorsichtig aus dem Parenchym herausgehoben, unter das Mikroskop, so überzeugt man sich allerdings, dafs in den bei weitem meisten Fällen die bereits zusammengeballten Massen harnsaurer Salze in der Höhle des Cylinders liegen, diesen aber so vollständig erfüllen, dafs nichts von dem Epithel sichtbar ist. In anderen Kanälchen, in denen die Ausscheidung noch nicht soweit vorgeschritten, liegen die bei auffallendem Lichte silberglänzenden, bei durchfallendem bräunlichen Massen isolirt in den Epithelzellen, bald nur spärlich, bald massenhafter, so dafs die grösste Masse der Zellen durch sie eingenommen scheint. Verfolgt man ein solches in der Secretion begriffenes Harnkanälchen seinem Verlauf nach, so sieht man, dafs die körnigen festen Harnbestandtheile in früheren Zeiten keine compacte centrale Masse bilden, sondern in zwei Reihen nahe der *Tunica propria* verlaufen und so das Lumen gleichsam wie eine Rinne zwischen sich lassen. Die leichte Zerstörbarkeit der Nierenzellen, die hier, wo dieselben noch mit festeren Massen wenigstens zum Theil erfüllt sind, noch sehr viel störender ist, macht es überaus schwierig, bei der Untersuchung frischer Nieren über das Verhalten der Zellen während der Secretion ins Klare zu kommen, da es äufserst selten glückt, eine solche isolirt zur Beobachtung zu bringen, und so bestimmt jenes reihenartig das Lumen umgrenzende Secret dafür sprach, dafs die Zellen hiebei wesentlich theilhaftig sind, so machte mich die Seltenheit, mit der man Zellen mit Inhalt von harnsauren Salzen zu Gesichte bekam, zweifelhaft; es war nämlich immer noch denkbar, dafs die Salze allerdings nicht das Lumen der Röhrchen verschliefen, aber ausen dicht auf der Oberfläche der Drüsenzellen gelagert waren. Benutzung in verdünnter Säure gekochter und dann erhärteter Nieren er-

wies sich als ziemlich unsicher. Präparate, die im frischen Zustande die massenhaftesten Secrete in den Tubulis zeigten, gaben oft nach dem Kochen gar keine oder doch nur sehr zweifelhafte Resultate; muthmaasslich waren die harnsauren Salze durch die höhere Temperatur gelöst und den Zellen entzogen. Ich bediene mich deshalb einer anderen Methode, die mich gleichzeitig noch gegen einen anderen möglichen Irrthum sichert. Wie anfangs bereits erwähnt, sind nämlich die Nierenzellen besonders bei unseren Hausvögeln oft sehr fettreich, besonders scheint dies in den oberflächlich verlaufenden Kanälchen der Fall zu sein; um hier also eine Täuschung zu vermeiden, werden Nieren von Enten, Hühnern, Tauben u. a. in ätherhaltigen Alkohol oder abwechselnd in Alkohol und Aether gelegt und nach einigen Tagen dann an der Luft getrocknet. Feine Schnitte dieser Nieren in etwas angesäuertem (*Acid. acet.*) Wasser aufgequollen, oder in Wasser und Glycerin ausgebreitet, liefsen über die Betheiligung der Drüsenzellen an der Ausscheidung weiter keinen Zweifel. Am geeignetsten sind Schnitte von der Oberfläche der Niere, die am weitesten ab von den Ausgängen, meist am lebhaftesten an der Secretion betheiligt sind, man sieht bei ihnen nun sowohl an längsverlaufenden als an querdurchschnittenen Kanälchen, die Lagerung der harnsauren Salze in den das Lumen begrenzenden Drüsenzellen, bald nur als in den peripherischen Theilen der Zelle zerstreute, das Licht stärker brechende, unregelmässig rundliche, gelbliche Körnchen, bald als compactere, den Kern meist verdeckende Massen, die bei auffallendem Lichte silberglänzend, bei durchfallendem bräunlich erscheinen, bald endlich bilden dieselben eine unregelmässige körnige zusammenhängende, das Lumen ganz verschließende Masse, während noch andere Kanälchen vollkommen klare, an der Secretion augenblicklich nicht betheiligte Zellen zeigen. Geht einerseits also aus diesen Beobachtungen die Betheiligung des Epithels an der Ausscheidung der harnsauren Salze unzweifelhaft hervor, so geben dieselben an frischen und erhärteten Nieren noch ein für die Functionirung der ganzen Drüse äusserst wichtiges Resultat, nämlich die

ungleichmäßige und ungleichzeitige Betheiligung des Parenchyms an der Secretion. Da nämlich muthmaasslich die Epithelzellen allmähig mit der Mehraufnahme von harnsauren Salzen zu Grunde gehen, so müßte es, falls eben das ganze Parenchym gleichmäßig secernirte, einen Zeitpunkt geben, in dem demselben das Epithel fehlte, da dasselbe aber fort und fort in secretorischer Thätigkeit begriffen, so wäre es schwer vorstellbar, in wie kleinen Zeitintervallen die Regeneration functionsfähiger Drüsenzellen erfolgen müßte. Es scheint mir auch für andere drüsige Organe mehr als wahrscheinlich, eine solche Ungleichzeitigkeit in der Betheiligung des Parenchyms bei den Vorgängen zu statuiren.

Es geht endlich aus meinen Beobachtungen noch eins ziemlich evident hervor: dafs nie die Epithelzellen der Müllerschen Kapseln mit harnsauren Salzen erfüllt, sondern stets klar und durchsichtig erscheinen, daher wohl wenigstens nicht bei der Ausscheidung der eigentlichen Harnbestandtheile betheiligt sind.

Bevor wir jedoch, mit diesen Thatsachen ausgerüstet, an die Prüfung der verschiedenen für die Harnsecretion geltend gemachten Theorien gehen, scheint es mir von Werth, noch eine andere Frage zu erörtern, nämlich die: wie wir uns den chemischen Vorgang bei dem Ausscheiden harnsaurer Salze zu denken haben, und zwar zunächst nur in den Nieren solcher Thiere, die einen festen breiigen Harn secerniren, also hier in der Vogelniere. Die Harnsäure findet sich im Blute sicherlich nicht frei, sondern als Salze an eine Base gebunden. Von diesen sind die neutralen Salze die am leichtesten löslichen, d. h. sie bedürfen der geringsten Wassermengen zu ihrer Lösung. Aus einer solchen Lösung können dieselben nun einmal dadurch ausgeschieden werden, dafs ein Theil ihres Lösungsmittels verloren geht; dann aber auch durch Umwandlung des neutralen Salzes in ein saures sehr viel schwerer lösliches. Die Harnsäure ist bekanntlich so schwach in ihrer Verbindung mit Basen, dafs sie selbst durch die schwächste andere Säure, die Kohlensäure, frei gemacht wird, so dafs sich durch Durch-

leiten der letzteren durch eine neutrale Lösung einmal kohlen-saures Kali, Natron, Ammoniak, und dann saures harnsaures Alkali bildet, und letzteres als sehr viel schwerer löslich herauskrystallisirt. Füllt man eine verschließbare Flasche zur Hälfte mit einer schwachen (3 %) Lösung neutralen harnsauren Kali's und verhindert durch den Verschluss der Flasche die Wasserverdunstung, so geht einfach durch Kohlensäure-Absorption aus der atmosphärischen Luft derselbe Prozess vor; ohne dass das Volumen der Lösung sich merklich verändert, bildet sich in der Flüssigkeit kohlen-saures Kali und saures harnsaures Kali, das als ziemlich schwerlöslich ausscheidet. Beide Bedingungen zum Ausfällen des löslichen Salzes können sehr wohl während der Harnsecretion als thätig gedacht werden. Einmal nehmen die Drüsenzellen, die einen sehr viel geringeren Hydratzustand zeigen, als das circulirende Blut, harnsaure Salze in sich auf und müssen sie, da die nöthige Lösungsmenge fehlt, wieder fallen lassen, dann aber liegt die Vorstellung nicht fern, dass sie in denselben durch Kohlensäurebildung, da ja die Verwerthung des durch die Respiration aufgenommenen Sauerstoffs zur Oxydation des Kohlenstoffs zum Theil wenigstens doch erst überall in den Capillaren des großen Kreislaufes erfolgt, in die unlöslicheren sauren Salze umgesetzt werden.

Schüttet man in ein Reagenzglas eine geringe Menge flüssigen Hühnereiweiß und darauf vorsichtig eine schwache Lösung harnsauren Kali's, oder scheidet man die beiden Flüssigkeiten durch eine thierische Membran, so trübt sich nicht allein sehr bald die obere Lösung des harnsauren Kali's, sondern auch sehr bald erfolgen bedeutende Ausscheidungen harn-saurer Salze im Eiweiß. In beiden Fällen wurden die Gefäße genau verschlossen und unter eine mit Wasserdämpfen gesättigte Glasglocke gebracht, und so ziemlich derselbe Wassergehalt der Lösung erhalten. Nach 24 Stunden waren in beiden Versuchen nachweisbare Mengen Albumin in die Salzlösung, Wasser in das Eiweiß übergegangen. Aufser diesen Salzniederschlägen blieb die Eiweißlösung ziemlich klar. Diffundirt man Eiweißlösung mit salzfreiem Wasser, so trübt sich erstere

sehr schnell und wird vollkommen milchig undurchsichtig, eine Erscheinung, die, wie ich an einem anderen Orte *) gezeigt habe, darin ihren Grund hat, daß dem Eiweiß ein Theil saurer Salze entzogen wurde. Erfolgte der Niederschlag der harnsauren Salze in unseren beiden Versuchen dadurch, daß denselben nur das Lösungsmittel in der concentrirten Masse fehlte, so wäre also nur destillirtes Wasser noch außer den ausgeschiedenen Salzen übergegangen, gleichwohl tritt keine Trübung des Eiweißes ein, vielmehr bleibt dasselbe klar. Es muß daher der Prozeß noch ein anderer sein. Zunächst ist es nicht undenkbar, daß das neutrale harnsaure Salz einen Theil seines Alkalis dem Eiweiß abgiebt und als saures Salz ausscheidet, dafür spricht das Klarbleiben des offenbar nach der Diffusion wasserreicheren Eiweißes. Der directe Beweis dafür aber, daß das Albumin im Stande ist, dem neutralen harnsauren Salze einen Theil seines Alkalis zu entziehen, läßt sich auf folgende Weise führen. Stellt man sich nach bekannter Methode durch Ausfällen mit Salzsäure und sorgfältiges Auswaschen des Niederschlags ein salzfreies, aber in destillirtem Wasser vollkommen unlösliches Albumin dar, und behandelt dasselbe mit einer nur schwachen Lösung von neutralem harnsauren Kali, so bildet sich sehr schnell Kalialbuminat, das anfangs als eine gallertige Schicht auf dem Boden des Gefäßes ruht, später sich löst. Es kommt ferner noch ein anderes Moment hier ins Spiel, das nicht unwesentlich erscheint. Tröpfelt man in eine Kochsalzlösung, der geringe Mengen phosphorsauren Kalks beifügt und nachdem die nicht in dieser Lösung gelösten Mengen des Kalksalzes abfiltrirt sind, nur wenige Tropfen einer circa 0,3 % Lösung von neutralem harnsauren Kali, so wird nicht allein das Kalksalz, sondern auch ein Theil des harnsauren Salzes präcipitirt. Fast alle Proteinkörper sind mehr oder weniger reich an phosphorsaurem Kalk. Sicherlich sind die ziemlich weichen, leicht zerstörbaren, kaum eine eigene Membran zeigenden Zellen des Nierenparenchyms proteinreich, und werden dem sie umkreisenden Blute zunächst die löslichen neutralen

*) Müller's Archiv 1856. Ueber Eiweißdiffusion. p. 300 ff.

harnsauren Salze entziehen und diese in saure umsetzen, das den Zellenmassen zugehende Kali wird diese letzteren allmählig verflüssigen und sie so ihrem Untergange entgegenführen, zumal die Zellen als Außenflüssigkeit für das circulirende Blut angesehen, sicherlich sehr viel concentrirter sind, als die in den Gefäßen befindliche Intercellularflüssigkeit, daher bei der endosmotischen Wechselwirkung beider wahrscheinlich Eiweiß und Salze abgeben, dagegen Wasser aufnehmen. Andererseits geben die Parenchymzellen durch ihren muthmaasslichen Gehalt an phosphorsaurem Kalk wohl auch hiedurch die Veranlassung zur Ausfällung des harnsauren Salzes.

Es wird schwer sein, bestimmt zu behaupten, ob auf eine oder die andere Weise die Ausscheidung der harnsauren Salze in den Nierenzellen der Vögel erfolgt, sicherlich aber sind die vorgeführten Momente wohl als wirksam bei der Secretion zu denken.

Uebersehen wir nun, in welcher Art sich das Blut in der Niere aller Thierklassen vertheilt und welchen Einfluss dieselbe auf die in ihr vorsichgehenden endosmotischen Vorgänge ausübt, so findet sich das allen secernirenden Organen Gemeinsame, dafs das Blut in einem äufserst feinmaschigen Capillarnetz und in sehr engen Capillaren verläuft, Verhältnisse, die selbstredend auf eine Verlangsamung des Blutstromes durch Vergrößerung des Querschnitts der Blutbahn und durch die wachsenden Widerstände hindeuten. Die Widerstände, die das in die Niere tretende Blut in seinem Verlaufe zu überwinden hat, werden aber noch durch die eigenthümliche Anordnung der Malpighischen Gefäßknäuel erhöht. Dieselben wirken theils bei den Thieren, deren Gefäßknäuel durch Verästelung der eintretenden Gefäße und Sammlung der sich vielfach windenden zu einem einzigen austretenden, ebenfalls durch eine Erweiterung des Flußbettes, theils wie auch bei jenen Thieren, deren Knäuel nur durch Windungen nur eines Gefäßes entstehen, durch die vielfachen Hindernisse, die die Windungen dem Strome entgegenstellen. Gleichzeitig aber muß in den Gefäßknäueln, vor allen bei jenen, die auch eine Erweiterung des Strombettes

zeigen, d. h. deren Summe der Querschnitte der einzelnen Aestchen grösser als die des ein- und ausführenden Gefässes ist, nach bekannten Gesetzen eine Erhöhung des Seitendrucks auf die Gefäßwand eintreten.

Durch die Engmaschigkeit des Capillarnetzes wird aber ausser der Verlangsamung der Strömung auch noch eine möglichst grosse Berührungsfläche für die endosmotische Wechselwirkung zwischen Blut und Drüsenparenchym erzielt, durch beide Momente also ein für die endosmotischen Vorgänge möglichst günstiges Verhältniss eingeleitet. Betrachten wir zunächst das in den Capillaren strömende Blut zwischen den Harnkanälchen als Aufsenflüssigkeit während des endosmotischen Vorganges, so steht dasselbe in Wechselwirkung mit dem zwischen den Windungen befindlichen Plasma und den Zellen der Harnkanälchen. Letztere sind rundliche Zellen, deren Wand, wenn überhaupt vorhanden, äusserst zart einen ziemlich consistenten, wahrscheinlich proteinigen Inhalt und den Kern umschliesst. Gewiss ist daher die concentrirtere Lösung nicht im Blute, sondern in den Parenchymzellen zu suchen. Der Wasserstrom wird daher muthmaasslich vom Blut ausgehen und ein Theil des löslichen Zelleninhalts seinerseits zum Blut zurückgehen, dem Blute aber auch andere ursprünglich in ihm nicht vorhandene Substanzen entzogen der Zelle zugeführt werden. Dieser endosmotische Austausch wird um so inniger sein, 1) je grösser die Berührungsfläche; 2) je länger das Blut gleicher Qualität mit dem Parenchym in Berührung bleibt, d. h. je langsamer dasselbe letzteres durchströmt; zwei Bedingungen, die in dem anatomischen Bau der Corticalsubstanz möglichst erfüllt sind.

Ganz anders gestaltet sich der Vorgang in den Malpighischen Gefäßknäueln. Denselben fehlen, wie ich entschieden annehmen muss, die Epithelzellen. Selbst die Autoren, die dieselben mit einem solchen bekleidet sein lassen, beschreiben dasselbe als den Windungen eng anliegende platte Zellen, die schon ihrer Form nach, wie alle Pflasterzellen nur eines geringeren Stoffumsatzes fähig zu sein scheinen, als die kugeligen

der Drüsenkanälchen. Es fehlt dem in den Gefäßwindungen strömenden Blute also eine Aufsenflüssigkeit, mit der es in Wechselwirkung treten kann, wahrscheinlich ganz, es findet durch sie eine einfache Filtration statt, die auch durch den stärkeren Druck, unter dem die Wandungen stehen, begünstigt wird. War es nach der vorhergehenden Herleitung der endosmotischen Vorgänge in den Harnkanälchenwindungen erklärlich, woher das Secret derselben im normalen Zustande kein Eiweiß führt, da eben der Eiweißstrom dem Blute zugeht, so bieten die Malpighischen Gefäßknäuel hiebei gröfsere Schwierigkeiten, da es schwer zu erklären bleiben dürfte, woher nicht alle gelösten Bestandtheile des Blutes gleichmäfsig filtrirt werden, wenn man nicht von der hypothetischen Anschauung ausgehen will, dafs die Lösung des Albumin nur eine unendlich feine Vertheilung desselben darstellt, deren kleinste Partikelchen aber doch noch zu grofs für die Poren der Capillarwände sind. Experimentell wird die Frage: ob wir in der Filtration durch thierische Scheidewände ein Scheidungsmittel besitzen, ob daher dieselben im Stande sein dürften nur einen Theil der Lösung durchzulassen, nie ganz entschieden werden, da es immer schwer sein dürfte, Membranen von möglichster Einfachheit in Gebrauch zu ziehen. Die bisherigen Versuche gaben durchweg negirende Resultate, immer zeigte sich die abfliefsende Masse von gleicher Zusammensetzung, wie vor der Filtration. Und auch die wenigen Versuche, die ich hier mittheilen kann, sprechen entschieden gegen eine solche chemische Scheidung durch Filtration. Ich experimentirte theils mit dem Amnion, theils mit den glashellen Membranen des Auges (mit der *Membr. Descemet.*, der vorderen und hinteren Linsenkapsel). Der niedrige Ast einer heberförmig gebogenen Glasröhre wurde nacheinander mit Stücken dieser Häute verschlossen, der Verband mit Collodium gehörig luftdicht verwahrt und dann eine Eiweißlösung in dem kürzeren Arm unter einen Quecksilberdruck gebracht. Das Amnion liess am schnellsten unter wenigen Millimetern Druck Flüssigkeit tropfenweis durchtreten; langsamer und unter höherem die hintere Linsenkapsel, am langsamsten die anderen

beiden. In allen Fällen aber wiesen die ersten durchtretenden Tropfen, die mit einer darübergehaltenen Glasplatte abgehoben wurden, bereits sehr entschieden auf Eiweiß. Die glashellen Membranen des Auges stehen vermöge ihres einfachen scheinbar structurlosen Baues den Capillarwandungen wohl am nächsten, allein auch sie ließen das gelöste Albumin durchtreten. An eine quantitative Bestimmung konnte ich natürlich bei der geringen Menge und der geringen Filtrationsfläche nicht denken, allein das qualitative Verhalten des Filtrats macht es mehr als wahrscheinlich, daß die beiden geschiedenen Flüssigkeiten von gleicher quantitativer Zusammensetzung blieben.

Es ist daher wohl ziemlich bestimmt anzunehmen, daß aus den Malpighischen Knäueln ein Plasma heraus in die Kapselhöhle tritt, das dem Blutserum gleich ist, das daher die eigentlichen Harnbestandtheile in sehr diluirtem Zustande enthält, während sie sich in den Drüsenzellen, in die sie durch langsame Diffusion übergehen, mehr und mehr anhäufen können, um später beim Untergehen der Zelle frei zu werden. Der Eiweißgehalt des Filtrats aus den Gefäßknäueln summirt sich zu dem der Drüsenzellen und wird, wie dieser, vom Blute in den Capillaren wieder resorbirt, wobei allerdings nicht übersehen werden darf, daß durch diesen Vorgang immer nur das endosmotische Gleichgewicht (d. h. das Gleichgewicht der Concentration) beider ja ziemlich ähnlich constituirter von einander geschiedener Flüssigkeiten erzielt werden kann, daß daher immer noch ein Rest Albumin in den Harnkanälchen zurückbleiben muß, dessen Nichterscheinen im Harn wir uns nicht anders erklären können, als daß die in minutiösen Mengen in die Müllersche Kapsel austretende Flüssigkeit zunächst in die Harnkanälchen vorrückend, die Zellen derselben imbibirt, dadurch ihren Zusammenhang lockert, und da letzterer nach der Peripherie zu, auf der hauptsächlich die Ausscheidung der Harnbestandtheile zu erfolgen scheint, an sich als zwischen heterogenen Körpern (Harnbestandtheilen und Albumin) lockerer sein dürfte, als nach dem Centrum zu, in dem die Moleküle gleichartiger Substanzen aufeinander wirken, diese peripheren Schich-

ten vollständig abtrennt. Der Rest der Zelle, der dann diesen Rest des Albumins imbibirt enthält, giebt den Ausgangspunkt für die fernere Ernährung dieses Theils der Drüse, d. h. für die Neugestaltung functionsfähiger Zellen. Es bleibt hiebei immer noch denkbar, dafs, da die Verwerthung des bei der Respiration aufgenommenen Sauerstoffs keineswegs nur in den Lungen, sondern überall in den Capillaren des grossen Kreislaufs erfolgt, ein Theil des Albumins im Nierenparenchym gleichfalls das Material für CO_2 -bildung giebt und in seiner so veränderten Form theils dem Harn beigemengt, theils von dem Blute wieder aufgenommen wird. Die saure Reaction des Nierenparenchyms, die von einigen Autoren angegeben wird, sowie die Venosität des die Niere verlassenden Blutes spricht entschieden für einen im Parenchym selbst erfolgenden Oxydationsprozeß.

Vor Allem aber glaube ich vollkommen berechtigt zu sein, denselben Mechanismus, wie er mir aus der directen Beobachtung für die Vogelniere hervorzugehen scheint, auch für die Niere der Säugethiere und anderer Wirbelthiere in Anspruch nehmen zu können. Bei allen sind die anatomischen Verhältnisse im Wesentlichen dieselben und gerade sie: die Art der Blutvertheilung, die Verlangsamung seines Stromes in den die *Tubuli contorti* umspinnenden Capillaren, die Gröfse der dadurch erzielten endosmotischen Oberfläche, scheinen mir dafür zu sprechen, dafs die Ausscheidung der Harnbestandtheile in den Kanälchen selbst durch Vermittelung der Drüsenzellen erfolgt; dafs dagegen die eigenthümlichen Verhältnisse, unter denen sich das Blut in den Malpighischen Gefäfsknäueln fortbewegt, hauptsächlich, wenn auch nicht allein, da es ja auch Harnbestandtheile gelöst enthält, den grossen Wassergehalt des Harns bedingen. Dem entsprechend finden wir denn auch bei den Vögeln und beschuppten Amphibien, die einen sehr viel wasserärmeren, fast breiigen Harn entleeren, die Gefäfsknäuel aus nur wenigen Windungen eines und desselben Gefäfses bestehend.

Ich glaube ferner, dafs sich meine Auffassung der Nieren-

secretion sehr wohl mit den von Goll veranstalteten Versuchen über die Abhängigkeit der Harnsecretion von verändertem Blutdruck *) verträgt. Dieselben zeigen uns nämlich, daß allerdings im Allgemeinen bei vermehrtem Blutdruck auch die Menge des entleerten Harnes steigt, bei vermindertem sinkt, allein einmal sehen wir diese Schwankung in den erwähnten Versuchen durchaus nicht constant eintreten (zuweilen sogar beobachtete Goll ein umgekehrtes Verhältniß), dann aber sehen wir sich beide Nieren nicht gleichmäßig an der Vermehrung oder Verminderung betheiligen, was jedenfalls sein müßte, wenn die Secretion allein von dem Hydrostatdruck abhängig wäre, unter dem das in den Nieren strömende Blut steht. Ja nach den Bestimmungen der links- und rechtsseitigen Harnmengen, die Goll nach Anlegung von Harnfisteln vor Beginn des Versuchs anstellte, geht unzweideutig hervor, daß dieselben selbst unter normalen Verhältnissen nicht unbedeutend von einander abweichen. Wir sahen, daß sich das Parenchym der Vogelnieren durchaus nicht gleichmäßig bei der Secretion betheiligt, ein Umstand, der auch wohl die von Goll beobachtete nicht synchronische Function beider Nieren erklärlich macht. Endlich aber muß gegen die Versuche Goll's noch geltend gemacht werden, daß man nur dann berechtigt wäre, aus ihnen den Hergang der Secretion zu deuten, wenn bewiesen wäre, daß mit der Erhöhung oder Verringerung des Blutdrucks nicht allein die Menge des Harns steigt oder sinkt, sondern mit ihr auch der Gehalt an eigentlichen Harnbestandtheilen schwankt.

In den meisten Fällen hat Goll den Gehalt des Harns während des Versuchs an festen Bestandtheilen bestimmt, dabei jedoch alle wesentlichen und unwesentlichen Bestandtheile zusammengefaßt, es bleibt daher wohl fraglich, ob wir da, wo wirklich eine Zunahme derselben eintritt, nicht nur eine Zunahme der anorganischen Salze anzunehmen haben, ganz abgesehen davon, daß Goll's Bestimmungen immer nur aus der Summe des links- und rechtsseitigen Urins gemacht wurden, obwohl wir von ihm selbst wissen, daß die durch Veränderung

*) Hentle und Pfeuffer's Zeitschrift. N. F. Bd. III.

des Blutdrucks bewirkten Schwankungen durchaus nicht gleichwerthig in beiden Nieren sind. Was ferner die Benutzung der Vagusreizung betrifft, so hat sich Goll selbst bereits den Einwand gemacht, daß gar wohl nach Bernard's Angaben ein directer Einfluß derselben auf die Harnsecretion denkbar bleibt. Somit glaube ich, wie ja auch Goll selbst schließt, daß die Anschauung, welche die Harnausscheidung als einen einfachen Transsudationsprozeß ansieht, in seinen Versuchen keine directen Stützen findet.

Doch selbst angenommen, daß die Vermehrung oder Verminderung der festen Bestandtheile des Harns bei Veränderung des Blutdruckes, da sie eben nur von einer Filtration abhängig erscheint, gleichmäßig alle Bestandtheile betrifft, so scheinen die Zahlen mehr gegen, als für die Ansicht zu sprechen.

Im ersten Versuche Goll's werden nach Durchschneidung des Vagus 10,23 Grmm. Harn mit 8,1 pCt. festem Rückstand entleert; während der Vaguserregung (Verminderung des Blutdrucks von 129,2 zu 105,7 Quecksilberdruck) nur 2,36 Grmm. Harn mit 12,8 pCt. f. R. Wäre vor und nach der Reizung dasselbe relative Verhältniß zwischen Wasser und Rückstand, so wären für die 2,36 Grmm. Harn 0,19 Grmm. zu berechnen, sie enthielten aber 0,29 Grmm. Die Ausscheidung der festen Bestandtheile ist also vermehrt. Im zweiten Versuch entleert der Hund nach Trennung des Nerven durch eine Ligatur in denselben Zeiten einmal 2,72, dann 3,67 Grmm. Harn mit 13,5 pCt. f. R. Während der Verminderung des Blutdruckes (die hier schon während der Anlegung der Ligatur eintrat und während der Reizung des Nerven wieder etwas geringer wurde) 5,00 Grmm. mit 14,5 pCt. Die 5,00 Grmm. enthielten auch hier (0,72 Grmm.) mehr festen Rückstand, als für sie zu berechnen war (0,67 Grmm.).

In der zweiten Versuchsreihe (Verminderung des Blutdrucks durch Blutentziehung) ist nur in einem Falle der feste Rückstand des während der Verminderung entleerten Harns bestimmt, auch hier ist die absolute Menge desselben vermehrt (0,47 f. R., zu berechnen waren 0,217 Grmm.).

Im dritten Versuche der Reihe erreicht die Secretion nach der Rückfüllung noch weit aus nicht gleich wieder die frühere Höhe (vor der Blutentleerung 61,23 Grmm.; nach der Rückfüllung 19,34 Grmm.), wohl aber steigt die relative (2,7 pCt. zu 4,5 pCt.) und die absolute Menge (0,86 Grmm. statt 0,52 Grmm.) der festen Rückstände.

In der letzten Beobachtungsreihe, offenbar der wichtigsten, da in ihr nämlich (No. 1.) nur die Secretionsmenge einer, der linken Niere angeführt ist, steigt mit Erhöhung des Blutdrucks Harnmenge und Prozentgehalt an festen Bestandtheilen, letzterer steigt aber auch noch, nachdem bei Verringerung des Druckes die Harnmenge weit unter die Norm gesunken ist. Aehnlich, wenn auch die Differenzen nicht so bedeutend sind, gestalten sich die Verhältnisse in No. 2. dieser Reihe.

Es scheint daher, als ob die Schwankungen in der Ausscheidung der festen Bestandtheile des Harns ganz unabhängig von denen des Blutdrucks sind. Doch bleibt es, wie bereits erwähnt, immer noch fraglich, wieviel in den Mengenveränderungen auf die Vermehrung oder Verminderung der anorganischen Salze, wieviel auf die der eigentlichen Harnbestandtheile kommt.

Es bleibt noch übrig, zu sehen, inwiefern die krankhafte Veränderung des Harns sich aus dieser Auffassung der Secretionshergänge ableiten lassen. Erfolgt unter irgend welchen Bedingungen Erhöhung des Blutdrucks in den Gefäßen der Nieren, so muß nothwendig auch der Seitendruck in den Windungen der Malpighischen Knäuel steigen und demzufolge mehr Eiweißhaltiges Plasma aus ihnen treten, als in der Norm (gewiss steigert sich aber auch hiemit die Schnelligkeit, mit der dasselbe die Niere verläßt, und es wird unter Umständen fast in seiner unveränderten Form entleert werden können). Dem entsprechend sehen wir alle acuten und chronischen Erkrankungen mit Hämaturie beginnen, da ja ein zu hoher Seitendruck das Zerreißen der Gefäßwandungen und selbst eine directe Entleerung ihres Inhalts in die Harnkanälchen erklärlich macht. In gleichem Maasse aber, wie die eigentlichen Blut-

bestandtheile im Harn zu, nehmen die wesentlichen Harnbestandtheile ab. Unter den Erscheinungen eines hyperämischen Zustandes erfolgt ferner eine Erfüllung der Harnkanälchen mit spontan gerinnender fibrinöser Masse und ihr hie und da totaler oder theilweiser mechanischer Verschluss der Kanälchen, Compression der Harnkanälchenzellen. Während dieses Stadiums der Exsudation ist die Harnabsonderung meist noch qualitativ und quantitativ beschränkt. Es folgt ihr Losstofsung oder theilweiser Zerfall der Fibringerinnung zu feinkörniger Substanz und zwar fast immer mit gleichzeitiger Ablösung der Drüsenzellen. Mit Beseitigung des mechanischen Hindernisses mehrt sich der Harn aber meistens mit Verminderung der eigentlichen Harnbestandtheile, Vermehrung der Albuminurie; ja die Menge des entleerten Harns überschreitet oft das gewöhnliche Maafs (Polyurie). Zerlegen wir uns den Vorgang, so finden wir, dass stets die Drüsenzellen der Harnkanälchen wesentlich dabei leiden, theils werden sie *in continuo* als Röhrchen ausgestossen — und hiedurch wird ein grosser Theil der Drüse seiner secernirenden Oberfläche beraubt, deshalb Verminderung der Harnbestandtheile, und gleichzeitig wird, da dem Blute der Capillaren die concentrirtere Aussenflüssigkeit (die Zellen) fehlen, ein Eiweissstrom durch einfache Transsudation in die zellenfreien Kanälchen eingeleitet (Albuminurie); theils endlich werden sie unter mangelhafter Ernährung selbst erkranken — Fettinfiltration — und alteriren so durch ihre qualitative Zusammensetzung den Secretionshergang. Nicht mit einem Male, sondern nach und nach erfolgt die Exsudation und Ausstossung der Fibringerinnung und mit ihr die Zerstörung der Drüsenoberfläche, je weiter aber letztere vorschreitet, um so mehr Fläche wird für die Transsudation gewonnen, um so mehr Albumin, um so geringer der Harnstoffgehalt.

Da übrigens, wie wir sahen, auch im normalen Zustande von der sehr grossen Secretionsoberfläche der Niere nur immer ein Theil synchronisch gleichbetheiligt ist an der Ausscheidung der Harnbestandtheile, so ist es erklärlich, dass selbst bei ziemlich weitgehender Zerstörung der ersteren, wenn nur ein Theil

derselben intact erhalten ist, noch ein Harn entleert werden kann, der wohl albuminhaltig, aber normale Mengen Harnstoff zeigt, daß gerade dadurch noch immer einer Anhäufung des Harnstoffs im Blute und dem Zustandekommen jener Krankheitserscheinungen vorgebeugt wird, die uns als die Symptome der Urämie entgegentreten.

Brücke hat in der Wiener Zeitschrift der Aerzte Bd. XI., gestützt auf eine ähnliche Anschauung über den Mechanismus der Harnsecretion, wie sie uns Ludwig gab, das Zustandekommen der Albuminurie und Urämie auf andere, wie ich glaube, sehr viel hypothetischere Art erklärt. Er unterstellt vor Allem den Gefäßwandungen der Malpighischen Knäuel die Fähigkeit bei der Filtration wohl Wasser, Salze, Harnsäure, Harnstoff, aber nicht Fibrin und Albumin durchzulassen. Die Annahme einer solchen theilweisen Permeabilität thierischer Membranen stützt sich auf eine früher einmal gemachte Angabe, daß das Schaalenhäutchen des Hühnereies nur nach einer Richtung hin für das Albumin durchgängig sei. Ich habe bei einer anderen Gelegenheit nachgewiesen, daß diese Angabe durchaus irrthümlich ist, daß dieses Häutchen allerdings nach beiden Richtungen hin für Eiweiß permeabel ist, daß der endosmotische Durchtritt desselben nach der einen Richtung hin nur deshalb schneller erfolgt, als nach der anderen, weil die Anordnung und Gestaltung der die Membran durchziehenden mikroskopisch nachweisbaren Poren derartig sind, daß dieselben von einer Seite her (der Außenseite) dem einfachen Filtrationsdrucke nachgeben, die Ausgleichung der durch die Membran geschiedenen Flüssigkeiten also fast so schnell erfolgen muß, als wenn sie sich mit freier Oberfläche berührten. Für die Filtration hat dieser eigenthümliche Bau der Membran den Erfolg, daß dieselbe von der Außenseite her Flüssigkeiten allerdings leicht, von der Innenseite dagegen nur äußerst schwer filtrirt, immer aber ist das Filtrat von gleicher chemischer Zusammensetzung wie anfangs.

Ich habe im Anfange dieser Mittheilungen noch andere Versuche mitgetheilt, die ebenfalls gegen die Annahme einer

chemischen Scheidung durch Filtration sprechen, ich glaube daher, daß wir sie, so lange uns eine jede Analogie für eine solche fehlt, nicht zur Erklärung der Secretionsvorgänge benutzen können, so erwünscht auch eine solche Annahme wäre, so sehr sie uns auch die Deutung derselben erleichterte. Wir besitzen ein solches Scheidungsmittel albuminöser Flüssigkeiten im thierischen Organismus, in dem eigenthümlichen Verhalten des Albumins während endosmotischer Vorgänge. In meinen Versuchen über Eiweißdiffusion habe ich gezeigt, daß die Schnelligkeit, mit der dasselbe aus einer Flüssigkeit in die andere übergeht, von der Gegenwart bestimmter Salzmengen abhängig ist, daß aber auch diese Salzmengen gewisse Grenzen zeigen, so daß in sehr concentrirten und sehr diluirten Salzlösungen gleichwenig Eiweiß, in derselben Zeit aber die größten Mengen desselben in Lösungen mittlerer Concentration übertreten. Hiervon könnte es möglicherweise abhängen, woher die Capillaren der Niere normal dem Harn kein Albumin abgeben, allein hiebei vergißt man, daß für die endosmotische Wirkung des Blutes nicht das dem Blutplasma gleiche Filtrat der Malpighischen Knäuel allein, sondern die von diesem durchtränkten Drüsenzellen die Aufsenflüssigkeit bilden; daß diese aller Wahrscheinlichkeit nach die concentrirtere ist, der Eiweißstrom daher zum Blute und nicht von diesem zu den Harnkanälchen geht. Der Seitendruck, den das Blut auf die Capillarenwandungen übt, kann nur verschwindend klein sein, wird daher jenem Diffusionsstrom gewiß nicht hindernd entgegen treten.

Wohl aber ist es denkbar, daß die mechanische Behinderung des Harnabflusses aus den Kanälchen durch Exsudate gerade auf endosmotischem Wege dem Blute Albumin entziehen und somit bei dem Losstossen dieses Hemmnisses die Albuminurie unterstützen helfen kann.