

## XII.

# Zur Lehre von den secretorischen und synthetischen Prozessen in der Niere, sowie zur Theorie der Wirkung der Diuretica.

Von Dr. Immanuel Munk,

Privatdocenten in Berlin.

Die bahnbrechenden Untersuchungen von C. Ludwig und dessen Schülern hatten den Vorgang der Harnsecretion als einen durch den Blutdruck bedingten, mechanischen Filtrationsprozess auffassen gelehrt, insofern die Grösse und Geschwindigkeit der Harn- bzw. Wasserabsonderung in den Nieren Function des Blutdrucks in den Knäuelgefässen ist, mit steigendem Druck zunimmt und mit sinkendem Druck abnimmt. Diese rein mechanische Theorie der Harnsecretion hat sich Dank ihrer einfachen Verständlichkeit und des beigebrachten reichen experimentellen Materials so allgemein eingebürgert, dass die kurz zuvor von Bowmann (1842) auf Grund seiner glänzenden mikroskopischen Entdeckungen über die innigen Beziehungen zwischen Blut- und Harnkanälchen ausgesprochene Hypothese über die Harnsecretion gegen jene streng mechanische Theorie nicht aufkommen konnte, zumeist wohl deshalb, weil sie ausschliesslich auf geistreichen Reflexionen und nicht auf experimenteller Grundlage fusste. Bowmann's Vorstellung ging dahin, dass in der Norm die Malpighi'schen Körperchen nur das Wasser und allenfalls die Salze des Harns ausscheiden, dass dagegen die specifischen Harnbestandtheile: Harnstoff, Harnsäure u. A., sowie ein Theil der Harnsalze von den Epithelien der Harnkanälchen abgesondert werden, aus welch' letzteren der von den Knäuelkapseln her vorbeistreichende Wasserstrom jene Stoffe ausschwemme. Zwar wurden im Laufe der zwei folgenden Decennien eine Reihe von Thatsachen und Beobachtungen bekannt, welche sich nicht in den Rahmen der Ludwig'schen Theorie fügen mochten, indess gelang es durch Erweiterungen und Zusätze die Filtrationstheorie

gegenüber jenen Bedenken noch aufrecht zu erhalten. Doch drang allmählich die Empfindung, dass manchen der zur Rettung der Ludwig'schen Theorie versuchten Deutungen etwas Ge-künsteltes und Gezwungenes anhafte, in immer weitere Kreise. Wenn ungeachtet dessen die Hypothese von Bowmann nicht recht aufkommen konnte, so lag das hauptsächlich daran, dass in den seit ihrer Aufstellung verflossenen drei Decennien kaum eine experimentelle Thatsache oder klinische Erfahrung ermittelt worden ist, die sich mit voller Sicherheit ausschliesslich im Sinne dieser Theorie hätte deuten lassen. Erst die belangreichen mikroskopischen Beobachtungen und experimentellen Erfahrungen von Heidenhain (1874) haben in scharfsinniger Weise den mannichfachen gewichtigen Bedenken gegen die Ludwig'sche Theorie Ausdruck gegeben und schwer wiegende Thatsachen zu Gunsten der Bowmann'schen Theorie in's Treffen geführt. Es genüge hier die Schlüsse, welche Heidenhain gezogen und in seiner „Physiologie der Absonderungsvorgänge“<sup>1)</sup> übersichtlich entwickelt hat, kurz anzuführen: Wie in allen übrigen Drüsen, so beruht auch in den Nieren die Absonderung auf einer activen Thätigkeit besonderer Secretionszellen, vornehmlich der der gewundenen Harnkanäle. Der Grad der Thätigkeit dieser Secretionszellen wird bestimmt durch die Blutgeschwindigkeit in den Nierencapillaren, insofern von der letzteren die Versorgung der betreffenden Zellen theils mit dem für sie bestimmten Absonderungsmaterial, theils mit dem für jede Zellthätigkeit unentbehrlichen Sauerstoff abhängt, sowie von dem Gehalte des Blutes an Wasser und an festen Harnbestandtheilen, den „harnfähigen“ Stoffen<sup>2)</sup>. Es ist also nicht sowohl der Druck des Blutes in den

<sup>1)</sup> Im Handbuch der Physiologie (herausgegeben von L. Hermann). 1880. V. 1. Theil. S. 361.

<sup>2)</sup> Heidenhain hat mit der Filtrationstheorie so vollständig brechen zu müssen geglaubt, dass er auch die Wasserabsonderung in der Niere „als active Thätigkeit der die Knäuelgefässe aussen überziehenden Epithelialzellen“ deutete „deren Maass durch die Menge des in der Zeiteinheit sie tränkenden Blutes bestimmt wird“. Gegen diesen Theil der Theorie hat Senator (Die Albuminurie. Berlin 1882. S. 27 ff.) Widerspruch erhoben und die Filtration in den Knäueln, neben der eigentlichen Secretion in den Zellen der gewundenen Kanäle, im Sinne der Ludwig'schen Theorie wieder aufgenommen.

Knäuelgefässen, als dessen Stromgeschwindigkeit, welche die Secretionsgrösse des Harnwassers bestimmt. Je schneller indess der erste Satz, der die Blutgeschwindigkeit in der Niere, anstatt des bisher nur berücksichtigten Blutdruckes, als bestimmenden Factor für die Secretionsgrösse hinstellt, allgemein anerkannt wurde, desto schwerer fand der die Bowmann'sche Vorstellung wieder aufnehmende andere Theil seiner Theorie, dass die Epithelien gewisser Abtheilungen der Harnkanälchen mit der Absonderung der meisten festen Bestandtheile betraut sind, Zustimmung, wie es scheint, weil dem dafür von Heidenhain ersonnenen „bequemsten und schlagendsten“ Experiment, in das Blut eingeführte gefärbte Substanzen (indigschwefelsaures Salz) auf ihren Ausscheidungswegen durch die Nieren zu verfolgen, von Manchem eine zwingende Beweiskraft nicht zuerkannt wurde. Die eindeutigste Thatsache, welche die spezifische chemische Thätigkeit der Nierenepithelien darthut<sup>1)</sup>, ist die von Schmiedeberg und Bunge entdeckte Synthese der Hippursäure (aus Benzoessäure und Glycocoll), welche auch in der aus dem Körper entfernten und künstlich durchbluteten „überlebenden“ Niere zu Stande kommt. Allein für die Betheiligung der Nierenepithelien selbst an der Secretion flüssiger und fester Stoffe ergibt sich daraus kein bindender Schluss.

Es schien mir nun, als könnte man durch methodische Versuche an überlebenden Nieren, eine Methode, die für andere Organe von C. Ludwig erdacht und technisch ausgebildet, für die Nieren zuerst von Schmiedeberg und Bunge, und dann von v. Schröder, von diesem aber nur zum Studium der Veränderungen des Blutes beim Kreisen durch die Nieren, benutzt worden ist, sowie durch qualitative und quantitative Analyse der von solchen Nieren, unter verschiedenen, experimentell zu variirenden Bedingungen gewinnbaren bezw. gewonnenen Secretes vielleicht zu werthvollen und für die Theorie der Harnsecretion verwertbaren Ergebnissen gelangen. Diesen Weg hat bereits

<sup>1)</sup> Die von Galvani aus seinen Versuchen mit Unterbindung der Harnleiter bei Vögeln (vergl. E. du Bois-Reymond, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1865. S. 408) erschlossene Bildung der Harnsäure in den Nieren ist nicht eindeutig (s. auch v. Schröder, Arch. f. [Anat. u.] Physiol. 1880. Suppl. S. 115).

Abeles<sup>1)</sup> betreten, allein bei der geringen Zahl der von ihm ausgeführten Versuche auch nur einzelne wenige Resultate erzielen können. An der ausgeschnittenen und von der Arterie aus künstlich durchbluteten Niere ist man in erster Linie frei von den so mannichfachen Einflüssen des Centralnervensystems auf Blutdruck und Stromgeschwindigkeit bezw. Secretion, und hier kann man gewissermaassen unter den denkbar einfachsten Bedingungen den reinen Einfluss des Druckes und der Stromgeschwindigkeit, des vermehrten Gehaltes an Wasser, sowie an harnfähigen Stoffen auf die Secretionsgrösse einerseits, den Antheil der Nierenzellen an der Bildung und Zusammensetzung des Secretes andererseits ermitteln<sup>2)</sup>).

Eine weitere Ausdehnung der Versuche über die Harnsecretion unter dem Einfluss von diuretischen Stoffen konnte darüber Aufschluss liefern, einmal, welche von diesen Stoffen auf centram Wege, durch Beeinflussung des vasomotorischen Centrums, oder durch Steigerung der Energie der Herzhätigkeit die secretionsanregende Wirkung üben, und welche durch directe Beeinflussung der peripherischen, in den Nieren selbst gelegenen Gefässbahnen und damit des Druckes und der Geschwindigkeit des Nierenblutlaufes oder welche von ihnen gar unmittelbar die Nierenepithelien selbst zu reichlicher Secretion anspornen, endlich durch gleichzeitige chemische Untersuchung des jedesmal abgesonderten Harns ermitteln, in wie weit jene Stoffe nur Hydrurie, d. h. Steigerung der Wasserausscheidung ohne wesentliche Zunahme der in gleichen Zeiträumen ausgeschiedenen festen, charakteristischen Harnbestandtheile zur Folge haben, und in wie weit die gesammte Secretion angetrieben wird, derart, dass mit der Steigerung der Wasserausfuhr auch eine Zunahme der ausgeschiedenen festen Harnbestandtheile Hand in Hand geht.

Endlich war auf diesem Wege möglicher Weise eine Entscheidung zu gewinnen, über die für das Zustandekommen synthetischer Prozesse in den Nieren unerlässlichen Bedingungen. Für den Fall, dass das den Nieren zuströmende Blut für die Secretion und die synthetischen Prozesse nur in so weit von

<sup>1)</sup> Wien. akad. Sitzungsber. 1883. Math.-physik. Klasse. Bd. 87. S. 187.

<sup>2)</sup> Die nachfolgende Versuchsreihe habe ich im physiologischen Laboratorium der Thierarzneischule ausgeführt.

Bedeutung ist, als es das Rohmaterial für die Absonderung und den für jede Zellthätigkeit unentbehrlichen Sauerstoff zuträgt, dürfte sich kein wesentlicher Unterschied hinsichts des gebildeten Secretes und der entstehenden synthetischen Producte herausstellen, gleichviel ob die Niere mit normalem Blut, dessen Blutkörperchen intact sind, oder mit lackfarbenem Blut, dessen Blutkörperchen aufgelöst und dessen Serum das Hämoglobin gelöst enthält, durchströmt wird. Waren die Blutkörperchen indess als solche für die Secretion und die Synthesen erforderlich, so standen von künstlicher Durchleitung normalen Blutes andere Ergebnisse zu erwarten als von der Transfusion lackfarbenen Blutes.

# 1. Beschaffenheit, Menge und Zusammensetzung der von der überlebenden Niere gelieferten Harnflüssigkeit.

Zur Durchströmung der Nieren wurde neben einfach defibrinirtem oder mit  $\frac{1}{2}$ —1 Volumen  $\frac{3}{4}$ —1procentiger NaCl-Lösung verdünntem Blute<sup>1)</sup> auch lackfarbenes Blut verwendet, hergestellt durch Vermischen von defibrinirtem Blut mit  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Vol. Wasser und Zusatz von 1—2 Tropfen Natronlauge, dann 1—2mal durch dichte Leinwand oder Flanell colirt.

Die Versuchsanordnung schloss sich in der Hauptsache der Schmiedeberg-Bunge'schen an. Das durchzuleitende Blut befand sich in einer circa  $1\frac{1}{2}$  Liter fassenden Glasflasche, welche unten einen, durch einen Glashahn verschliessbaren Tubulus, oben einen doppelt durchbohrten Stopfen trug, dessen eine Bohrung von einem kurzen, unmittelbar unter dem Stopfen endenden gebogenen Glasröhrchen durchsetzt war, während durch die zweite Bohrung ein weiteres Glasrohr ging, aussen durch Kautschukschlauch und Klemme verschliessbar. Den Durchströmungsdruck lieferte die Wasserleitung mittelst eines mit dem Auslasshahn der letzteren wasserdicht verbundenen „Wasserstrahlgebläses“<sup>2)</sup>. Um den Druck constant zu erhalten, war

<sup>1)</sup> Wie man sich leicht überzeugen kann, bleiben in mit NaCl-Lösung verdünntem Blute die rothen Blutkörperchen zunächst intact. Weiterhin werden, und zwar je länger der Versuch dauert, immer mehr Blutkörperchen ausgelaugt und lassen ihren Farbstoff in das Serum übertreten. Also auch solches Blut wird weiterhin zum Theil lackfarben.

<sup>2)</sup> Ein solches zugleich als Saug- wie als Druckapparat zu verwendendes Gebläse mit aufschraubbarer fester Pumpe, einfachem Luftausströmungsrohr und messinginem Wasserabflussregulirhahn ist von R. Müncke (Berlin) sehr preiswerth ( $17\frac{1}{2}$  Mk.) zu beziehen. Der Apparat kann an jeden Wasserleitungshahn, wenn nur das Abflussbecken circa  $\frac{1}{2}$  Meter

zwischen das Luftausströmungsrohr des Gebläses und das Blutreservoir eine grosse Wulff'sche Flasche als Windkessel eingefügt; der Stopfen der Flasche wurde von zwei kurzen gebogenen Glasröhrchen durchsetzt, von denen das eine mit dem Luftausströmungsrohr des Gebläses, das andere mit dem kurzen Röhrchen des Blutreservoirs durch dickwandige Kautschukschläuche verbunden war. Es wurde so durch den vom Gebläse erzeugten Druck zunächst die Luft im Windkessel comprimirt und der Druck dieser comprimirten Luft auf das Blutreservoir übertragen, indem die Luft in der Wulff'schen Flasche mit dem Lufttraume über dem Blute communicirte. In letztere Leitung war ausser einer Klemmschraube, welche die Verbindung zwischen dem Druckapparat und dem Reservoir zu unterbrechen gestattete, und ferner ausser einer T-Röhre, deren verticaler Schenkel mit einem Kautschukschlauch und einer Klemme versehen war, noch mittelst einer zweiten T-Canüle seitlich ein U-förmiges Quecksilbermanometer eingefügt, welches die Grösse des die Transfusion bewirkenden Druckes angab. Auf- und Zuschrauben des Wasserleitungshahns bez. des Wasserabflussregulirhahns am Gebläse selbst ermöglichte es den Druck beliebig in die Höhe zu treiben bez. herabzusetzen. Der Tubulus des Blutreservoirs war durch ein passend gebogenes Glasrohr mit der in die Nierenarterie eingebundenen Glascanüle in Verbindung gebracht. Vor dem Eintritt in die Nierenarterie wie hinter dem Tubulus waren in das Verbindungsstück 2 T-Röhren eingeschaltet, deren verticaler Schenkel senkrecht nach oben gerichtet und durch ein Stück Kautschukschlauch und eine Klemmschraube geschlossen war. In diesem Schenkel sammelten sich alle etwa mitgerissenen Luftbläschen und konnten durch vorsichtiges Öffnen der Klemme herausgelassen werden. Alle Verbindungen in diesem Blutleitungsrohr waren so hergestellt, dass innerhalb der über die Glasenden hinübergezogenen Schlauchstücke stets Glas mit Glas sich berührte, dass also das Blut nie die Kautschukwand entlang lief.

Das Blutreservoir war mittelst eines Stativs in einem grossen, mit Wasser halbgefüllten Ringtopf fixirt, dessen Inhalt durch eine Gasflamme auf circa 40° C. regulirt wurde. Ebenso befand sich die zu durchströmende Niere, deren Arterie mit dem Blutreservoir verbunden war, auf einer Glasplatte oder einer ganz flachen Porzellanschale, die durch ein Wasserbad möglichst auf Körpertemperatur (37—40° C.) erhalten wurde.

Zu den Versuchen wurden fast ausschliesslich mittelgrosse und grosse Hunde von 10—25 Kilo verwendet, um an grossen Nieren zu operiren. Ausnahmeweise kamen auch grössere Hunde bis zu 40 Kilo vor. Die Manipulationen für jeden einzelnen Versuch spielten sich, wie folgt, ab. Dem Hunde wurde, zumeist in leichter Aethernarkose, Blut durch directes Anstechen des Truncus anonymus, seltener aus den Carotiden entzogen, so viel als direct auslief. Letzteres wurde geschlagen, durch Gaze oder Leinwand filtrirt, mit der entsprechenden Menge  $\frac{1}{4}$ —1procentiger Kochsalzlösung oder Wasser ver-

weit entfernt ist, mittelst eines kurzen Stückes Kautschukschlauch und 2 Schlauchklemmen befestigt werden.

dünnt, durch dichten Flanell oder Leinwand colirt und in das Reservoir eingefüllt, das in dem zuvor schon auf circa 40° erwärmten Ringtopf sich befand. Während ein Gehülfe diese Prozeduren ausführte, wurde die Bauchwandung in der Linea alba geöffnet, unter Abtrennung der Eingeweide vom Mesenterium bis zur linken Niere vorgedrungen, dann, unter möglichstem Schutz der Niere selbst gegen Abkühlung, Eintrocknung und mechanischer Insultation, je eine passende Glascanüle in die sorgfältig freipräparierte Nierenarterie, in die Nierenvene und in den Ureter fest eingebunden, endlich mit grossen Messerzügen die Niere sammt der Fettkapsel ausgelöst. Inzwischen wurde durch Öffnen der Klemmschraube vor dem Blutreservoir unter mässigem Druck das Blutleitungsrohr in seiner ganzen Ausdehnung mit Blut gefüllt, durch vorsichtiges Lüften der Klemmen an den T-Stücken die Luft herausgelassen und das freie Ende des Blutleitungsrohres mittelst eines Kautschukstückes mit der Arteriencanüle verbunden, die zuvor mit Hülfe einer eng ausgezogenen Pipette mit Blut erfüllt und dadurch von Luft befreit worden war. Das Blutleitungsrohr mit der Canüle wurde alsdann durch ein Stativ in geeigneter Höhe fixirt, die Niere passend gelagert, die Venen- canüle gleichfalls am Stativ fixirt, damit nirgends durch Abknicken eine Hemmung des Blutabflusses stattfindet, und über das freie Ende der Venen- canüle ein Stück Kautschukschlauch gebunden, der das ausfliessende Venenblut in einen Glaskolben leitete. Besondere Sorgfalt erheischt die geeignete Lagerung der Harnleitercanüle, wovon nachher noch die Rede sein soll. Ist Alles so weit vorbereitet, dann wird die Klemmschraube vor dem Reservoir geöffnet und offen gelassen und nun die Durchströmung eingeleitet. Der Druck, der sich nach einiger Uebung schnell auf die gewünschte, constante Höhe bringen lässt, schwankte in den einzelnen Versuchen zwischen 100—140 mm Hg und wurde ausnahmsweise, um den Einfluss des gesteigerten Blutdrucks zu ermitteln, bis auf 180—190 mm Hg in die Höhe getrieben.

Für etwaige Nachuntersucher dürften noch einige Bemerkungen am Platze sein. Zunächst ist aus den Untersuchungen<sup>1)</sup> von M. Hermann, Ludwig und Zawarykin, sowie von Litten bekannt, dass die Niere noch untergeordnete arterielle Zuflüsse seitens der Art. suprarenalis (vielleicht auch der Aa. lumbales) und der spermaticae erhält, welche durch die Kapsel in die Nierenrinde eindringen, zumeist kleine Bezirke des Nierenparenchyms unter der Kapsel und an der Grenze zwischen Rinde und Mark versorgen, innerhalb deren sich das arterielle Blut in Capillaren ergiesst, welche mit dem Capillarnetz der Nierenarterie communiciren; daher kommt es, dass, wie schon Schmiedeberg und Bunge<sup>2)</sup> und nach ihnen Abeles<sup>3)</sup> beobachtet haben, bei der künstlichen Blutdurchströmung „Blut auch noch auf anderem Wege als durch die grosse Vene die Kapsel durchdrang“. Soweit als möglich, haben jene Autoren solche Blutungen durch sorgfältige Unter-

<sup>1)</sup> Vergl. bei Heidenhain, a. a. O. S. 294.

<sup>2)</sup> Arch. f. exper. Pathol. VI. S. 246.

<sup>3)</sup> a. a. O. S. 189.

bindungen gestillt; doch geschah es dabei auch wiederholt, dass eine bedeutende Menge von der Durchströmungsflüssigkeit die Nierenkapsel durchdrang <sup>1)</sup>. Diesem Uebelstande lässt sich begegnen, wenn man bei der Auslösung des Organs am Hilus möglichst viel vom umliegenden Fettgewebe an der Niere lässt und event. noch die abgeschnittenen Lappen der Fettkapsel und des Fettgewebes oberhalb und unterhalb der Canülen möglichst en masse mittelst 2 Fäden unterbindet. Zuweilen kommt es auch dann noch vor, dass aus einer circumscribten Stelle Blut dringt; es ist dies auf oder neben dem Ureter, wo nach Litten die von den Spermaticae kommenden Zuflüsse verlaufen. Zumeist schliesst man diese Bahnen gleichzeitig mit der Einbindung der Canüle in den Ureter; seltener muss man sie eigens während des Versuchs unterbinden.

Nicht selten spaltet sich die Nierenarterie beim Hunde dicht nach ihrem Abgange von der Aorta in zwei, seltener drei Stämmchen, derart, dass der kurze gemeinsame Stamm der Renalis für die Einfügung einer Canüle nicht ausreicht. In diesem Falle empfiehlt es sich, entweder die Niere der anderen Seite zu wählen, oder wenn, was vorkommt, auch an dieser sich die nehmliche Gefässvarietät findet, die Bauchaorta unterhalb des Abgangs der Nierenarterien fest zuzubinden und in die Aorta selbst über der Nierenarterie eine entsprechend grosse Canüle einzulegen; selbstverständlich muss dann auch die anderseitige Nierenarterie und etwaige abgehende Spinalarterien geschlossen werden.

Besondere Sorgfalt erheischt die Fixirung der Venencanüle. An dem inneren Ende der Canüle tendirt die Venenwand zur Rotation nach einwärts, und dadurch entsteht die Gefahr, dass das Lumen verengt bez. verschlossen wird. Es kommt dann zur venösen Stauung, die Circulation verlangsamt sich, wodurch an sich schon, wie wir später sehen werden, die Secretion verlangsamt wird. Venöse Stauung hat nach Ludwig's <sup>2)</sup> scharfsinnigen Ausführungen Erweiterung der Venenbündel der Grenzsicht und damit Verengerung oder gar Verschliessung der dort zwischen den Venenbündeln gelagerten Harnkanälchen zur Folge. Eine nicht minder sorgfältige Lagerung verlangt die Ureterencanüle; knickt irgendwo die Bahn des Harnleiters ab, so kommt es zur Harnstauung, welche, wie M. Hermann <sup>3)</sup> gezeigt hat, Verlangsamung des venösen Ausflusses durch Compression der Venenbündel des Marks, sowie durch Rückstauung bis in die Knäuelkapseln einen Gegenruck auf die Glomeruli und damit wieder Störung der Filtration bez. Secretion nach sich zieht. Das innere Ende der Ureterencanüle ist bis an das Nierenbecken vorzuschieben.

Zum Schutz der auf Glas oder Porzellan, welches mit physiologischer Kochsalzlösung getränktes Fliesspapier bedeckte, über dem Wasserbade la-

<sup>1)</sup> Arch. f. exper. Pathol. VI. z. B. Versuch XXII und XXIII, S. 252; im Vers. XXV, S. 253, mehr als  $\frac{1}{2}$  der ganzen durchgeflossenen Menge.

<sup>2)</sup> Wien. akad. Sitzungsber. 1863. Math.-naturw. Classe. Bd. 48. 5. Nov.

<sup>3)</sup> Ebenda. 1861. Bd. 45. S. 345.



gernden Niere vor Vertrocknung wurde zuerst eine mit feuchtem Fliesspapier innen bekleidete Porzellanschale übergedeckt, welche nur die Canülen frei liess. Da es sich indess zeigte, dass dabei die obere Rindenfläche noch durch Eintrocknen litt und damit der entsprechende Nierenabschnitt functionell zu Grunde ging, habe ich es weiterhin als vortheilhaft erprobt, die Niere auf eine  $\frac{1}{2}$ —1 cm dicke Muskelschicht zu lagern, die über ein engmaschiges Drahtnetz ausgebreitet wurde, das auf den Rändern des Wasserbades aufruhete, und mit einer eben solchen Muskelschicht die freiliegende obere Fläche völlig zu überdecken. Eine solche Muskelfläche erhält man aus der seitlichen Bauchwand, welche bei der Auslösung der Nieren freigelegt wird. Insbesondere sind auch die abtretenden Kanalstücke zwischen den Canülen und dem Nierenhilus zur Verhütung des Vertrocknens sorgfältig zu bedecken.

Da es darauf ankam, das von den überlebenden Nieren gelieferte Secret auf seine wesentlichen Bestandtheile quantitativ zu untersuchen, und zu befürchten war, es möchte bei freiem Abtropfen der Harnflüssigkeit durch Verdunstung eine höhere Concentration des Secrets an den qu. Stoffen vertauscht werden, wurde das freie Ende der Harnleitercanüle durch einen Gummischlauch mit einem 50—100 ccm fassenden kleinen Glaskolben verbunden, der mit einem von zwei Glasröhrchen durchsetzten Stopfen verschlossen war; das eine Röhrchen leitete das Secret in den Kolben, während das andere der Luft den Austritt gestattete. Diese Vorsichtsmaassregel hat sich aber als unnöthig erwiesen; der Einfluss der Verdunstung wird schon eliminirt, wenn man nur das Secret in einen engen Standcylinder oder in ein Kölbchen mit aufgesetztem kleinen Glastrichter frei abtropfen lässt.

Als sehr wesentlich erweist es sich, mit der Durchleitung möglichst schnell nach dem Verbluten zu beginnen. Vergeht zwischen der Sistirung der Circulation und dem Durchbluten längere Zeit, z. B.  $\frac{1}{2}$  Stunde, so sind die Nieren mehr oder weniger erstickt, die Nierenepithelien fast abgestorben, und es bedarf nun erst länger fortgesetzter Durchleitung mit sauerstoffreichem Blute, bis das Organ wieder zu functioniren beginnt, bis Secret im Harnleiter vorrückt, zumeist  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde; nicht selten ist dann der Versuch als missglückt aufzugeben. Je länger die Sauerstoffentziehung dauert, desto schwerer wird die Function des Organs geschädigt. Infolge der Kohlensäureanhäufung in der Niere werden auch deren Gefässe krampfhaft verengt, so dass dann die Durchleitung um so schwieriger wird. Noch schlimmer gestaltet es sich, wenn zu der Erstickung tiefe Narkose hinzukommt, welche ihrerseits die Functionsfähigkeit der Nieren herabdrückt. Höchstens darf behufs leichterer Blutgewinnung das Versuchsthier schwach mit Aether narkotisirt werden; am schwersten scheint tiefe Morphinum- und Chloroformnarkose auch die Nieren zu schädigen.

Sind die geschilderten Vorbereitungen getroffen, so gelingt eine vorsichtig geleitete Durchströmung mit einfach defibrinirtem oezw. durch Zusatz von Kochsalzlösung verdünntem, aber noch lackfarbenem Blute, wie mit lackfarbenem Blute ohne Schwierig-

keit. Wenn Arthur Hoffmann<sup>1)</sup>, der unter Schmiedeberg's Leitung arbeitete, eine Durchleitung mit lackfarbenem Blute nicht ausführbar fand, so dürfte dies einmal daran gelegen haben, dass er die Blutkörperchen durch Zusatz von Aether zerstört hat, der trotz energischen Durchleitens von Luft wohl kaum vollständig entfernt worden ist, und ferner daran, dass die Durchströmung erst  $1\frac{1}{2}$  Stunden nach dem Verbluten des Thieres begonnen hat. Wie Hoffmann richtig vermuthet, lag das Circulationshinderniss in der Verengerung der Nierengefäße, welche zum Theil auf die Erstickung der Nieren, zum Theil auf den Aether zurückzuführen sein dürfte, nicht aber, wie Hoffmann fälschlich glaubt, daran, dass „die Capillaren für die Blutflüssigkeit nach der Zerstörung der Blutkörperchen nicht durchgängig sind“. Die infolge der seit  $1\frac{1}{2}$  Stunden mangelnden Sauerstoffzufuhr zu Stande gekommene Kohlensäureanhäufung wirkt als energischer Reiz auf die Ringmuskeln der Gefäße, und dieser Gefäßkampf wird durch die Wirkung des dem Blute anhaftenden Aethers noch verstärkt, daher „floss absolut kein Blut aus der Vene, obwohl der Druck bis auf 300 mm Hg gesteigert wurde“.

Wenn demnach eine Durchleitung von defibrinirtem oder verdünntem bezw. lackfarben gemachten Blut auch bei einiger Sorgfalt unschwer gelingt, so ist doch zu bemerken, dass im Allgemeinen die Durchströmung mit normalem Blut *ceteris paribus* schneller von Statten geht, als die von verdünntem und lackfarbenem. Möglich, dass die Einführung der Fibringeneratoren und des Fibrinfermentes mit dem lackfarbenen Blut partielle Gerinnelsbildung des in den Nieren noch restirenden Blutes erzeugt, wodurch Widerstände für die Circulation gesetzt werden. Man kann sich leicht überzeugen, dass defibrinirtes und verdünntes Blut schneller die Nieren passirt, als wenn dasselbe, durch Zusatz von  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Vol. Wasser lackfarben gemacht und sorgfältigst colirt, durch die Nieren geleitet wird. Uebrigens thut man gut, die ersten 30—50 ccm des aus der Vene ablaufenden Blutes gesondert aufzufangen und für die fernere Durchleitung nicht zu benutzen, weil mit dieser ersten Portion das in den Nierencapillaren zurückgebliebene originäre Blut nebst etwai-

<sup>1)</sup> Arch. f. exper. Pathol. VII. S. 239.

gen Gerinnseln ausgefüllt wird, das infolge seines Gehaltes an den Fibringeneratoren leicht gerinnt. Sollten in dem noch weiterhin ausfliessenden Blut feine Gerinnsel auftreten, so sind dieselben durch Coliren abzuscheiden, bevor sie wieder in das Blutreservoir zurückgebracht werden.

Ist die Durchströmung des ausgeschnittenen Organes genügend schnell in Gang gesetzt, so sieht man das Blut aus der Vene entweder continuirlich im Strahle herauskommen oder in schnell auf einander folgenden Tropfen abfallen, aber das Venenblut unterscheidet sich deutlich von dem in die Arterie eingeleiteten: dieses sieht hell, kirschroth, jenes carmoisin-, dunkel- bis schwarzroth aus, und zwar ist die Farbendifferenz zwischen beiden um so ausgesprochener, je langsamer der Venenstrom fliesst, je längere Zeit also die gleiche Blutmenge zur Durchströmung des Organes braucht. Es giebt das Blut während des Passirens durch die Niere Sauerstoff an letztere ab, und zwar um so mehr, je länger es in den Nieren verweilt. Die sauerstoffentziehende, reducirende Fähigkeit der lebendigen Gewebe wird durch eine solche Durchströmung, gleichsam durch ein Schulexperiment auf's schönste illustriert. Je grösser die Blutströmungsgeschwindigkeit, desto heller roth und vom arteriellen nur wenig unterschieden war das abfliessende Venenblut. Die Geschwindigkeit der Blutströmung wurde, wenn das Blut in Tropfen abfiel, dadurch festgestellt, dass alle 5 oder 10 Minuten die je in  $\frac{1}{2}$  Minute abfallenden Tropfen gezählt und ausserdem die in grösseren Zeiträumen, je  $\frac{1}{4}$  Stunde, ausgeflossene Blutmenge gemessen wurde. Floss das Venenblut continuirlich, so wurde nur das in je 10 bis 15 Minuten aus der Vene aufgefangene Blutquantum ermittelt.

War der grösste Theil des Blutes aus dem Reservoir ausgeflossen, so wurde durch Schliessen der Klemme zwischen ihm und dem Windkessel die Durchströmung momentan unterbrochen, und die Klemme des anderen, mit Kautschuckschlauch überzogenen T-Rohres geöffnet, sodass die comprimirt Luft des Blutreservoirs einen Ausgang gewinnen konnte, das aus der Vene aufgefangene Blut in das Reservoir zurückgefüllt und von Neuem transfundirt. Selbstverständlich war das mehr oder weniger stark venöse Blut, das aus der Nierenvene ausgetreten war, zuvor durch energisches Schütteln mit Luft wieder möglichst arteriali-

sirt worden, ehe es von Neuem zur Durchleitung verwendet wurde.

In gut gelungenen Versuchen, bei denen die Durchleitung ca.  $\frac{1}{4}$  Stunde nach der Herausnahme der Nieren in Gang gesetzt wurde, sah man schon 10—20 Minuten danach in der in den Ureter eingeführten Canüle eine Flüssigkeitssäule vorrücken, die weiterhin ziemlich regelmässig bald schneller, bald langsamer abtropfte. Je längere Zeit zwischen dem Verbluten und dem Durchströmen verflossen ist, desto länger dauert es, bis Secretion zu Stande kommt, wenn dies überhaupt noch der Fall ist. Es steht dies im Einklang mit den Erfahrungen von Overbeck<sup>1)</sup>, wonach, wenn die Nierenarterie selbst nur  $1\frac{1}{2}$  Minuten lang geschlossen war, bei der Wiedereröffnung die Harnsecretion ungünstigen Falles bis  $\frac{3}{4}$  Stunden ausbleiben kann. Im Allgemeinen sieht man, dass die Secretionsmenge im Wesentlichen von zwei Momenten abhängt, deren jedes Einzelne eingehender Besprechung bedarf, nemlich der Druck oder richtiger die Geschwindigkeit und die chemische Zusammensetzung des durchströmenden Blutes. Um mit letzterem Momente als dem wichtigeren zu beginnen, so zeigte sich zunächst, dass unter sonst gleichen Bedingungen nicht jedes Blut zur Hervorrufung von Secretion befähigt ist. Leitet man von einem Hunde, der 30—48 Stunden gehungert hat, defibrinirtes bez. verdünntes Blut durch die ausgeschnittene Niere, so sieht man ungeachtet rascher, bezw. mässig schneller Strömung des Blutes die Secretion entweder gar nicht oder ausserordentlich spärlich vor sich gehen, derart, dass innerhalb 1 Stunde günstigsten Falles 1—2 ccm gewonnen werden. Dagegen liefert das Blut von reichlich mit Fleisch gefütterten Hunden auf der Höhe der Verdauung *ceteris paribus* bei Transfusion durch die Niere reichlicheres Secret, 4—9 ccm pro Stunde. Da sich nun das Blut verdauender Hunde von dem der hungernden nur dadurch unterscheidet, dass in jenes die aus dem Darm resorbirten Stoffe bezw. die aus letzteren in den Geweben gebildeten Umsatzproducte übergetreten sind, so ist es also nur der Gehalt des Blutes an gewissen Stoffen, welche aus dem Blute in den Nieren durch den Harn ausgeschieden werden, die

<sup>1)</sup> Wien. akad. Sitzungsber. Bd. 47 (II). S. 199.

sog. harnfähigen Stoffe, der die Grösse der Harnsecretion bestimmt. Der scharfe Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung wäre geführt, wenn man solchem, an harnfähigen Stoffen armen Blut, wie z. B. dem Blut von Hungerthieren, das an sich die Secretion gar nicht oder nur in Spuren zu unterhalten vermag die Fähigkeit, Secretion anzuregen verleihen könnte, dadurch dass man ihm einen oder den anderen Stoff aus der Gruppe der Umsatz- und Endproducte der organischen Bestandtheile oder der anorganischen Verbindungen des Thierleibes bezw. der Nahrung beimischte, die im Blute circulirend durch den Harn zur Ausscheidung gelangen, oder gar ein wenig von der Flüssigkeit, welche alle diese Stoffe enthält, also etwas Harn. Eine hierfür sprechende Erfahrung hat bereits Abeles<sup>1)</sup> gemacht, die ich meinerseits in schärferer Form bestätigen und durch zahlreiche weitere Beispiele erweitern kann. Abeles sah bei Durchströmung der Nieren mit, durch Zusatz von  $\frac{1}{2}$  Vol.  $\frac{3}{4}$ procentiger NaCl-Lösung verdünntem Blute (ob die Hunde nüchtern oder in Verdauung waren, ist leider nicht angegeben) die Flüssigkeitsabscheidung stocken, während auf Zusatz von Harnstoff zu dem nehmlichen Blute, unter Beschleunigung der Blutströmung, die Secretion in Gang kam. Die nehmliche Beobachtung habe ich ausser am Harnstoff noch an anderen Stoffen gemacht, die als Endproducte des Stoffwechsels mit dem Harn austreten, wie Kochsalz, schwefelsaure und phosphorsaure Alkalien, aus der Gruppe der Harnbasen: Kreatin bezw. Kreatinin, ferner Zucker, endlich an der Flüssigkeit, welche jene organischen und anorganischen Stoffe in Lösung hält, am Harn (auf 1 Liter Blut circa 10 ccm Harn), der zuvor neutralisirt bezw. alkalisirt und filtrirt ward. Es bedarf also bei derselben Höhe des Blutdruckes bezw. der Blutgeschwindigkeit eines gewissen Gehaltes an harnfähigen Stoffen, um Flüssigkeit in den Ureter überzuführen, und schon dadurch allein scheint bewiesen, dass die Flüssigkeitsabscheidung nicht einfach eine Filtration ist; es müsste sonst bei einem bis zu 180 mm Hg gesteigerten Druck Flüssigkeit durch die Glomeruli durchgepresst werden, gleichviel ob das Blut harnfähige Stoffe enthält oder nicht, vollends wenn, wie in den Versuchen mit

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 196 ff.

auf das  $1\frac{1}{2}$  bis 2fache verdünntem Blut, auch der Wassergehalt des Durchströmungsblutes um  $8-12\frac{1}{2}$  pCt. höher ist als im normalen Blut, wo also gewissermaassen eine Hydrämie besteht. Ja diese Beobachtung allein macht es zweifelhaft, ob überhaupt in den Nieren ohne Gegenwart jener harnfähigen Stoffe Flüssigkeitsabsonderung (bezw. Filtration oder Transsudation) stattfindet. Für letztere könnte allenfalls geltend gemacht werden, dass selbst bei Durchleitung von Hungerblut, zumal wenn dasselbe verdünnt war, doch günstigen Falls  $1-2$  ccm per Stunde in den Ureter übertraten. Allein dies Moment kann nicht als eindeutig gelten, wenn man erwägt, dass selbst das Blut von Hungerthieren, wenn auch weniger, so doch noch stets kleine Mengen von jenen harnfähigen Stoffen: Harnstoff und anorganische Salze führt, daher man immerhin letztere für die etwaige geringe Flüssigkeitsabscheidung verantwortlich machen kann. Zudem ist im erhöhten Wassergehalt des Blutes, wie genügend bekannt, ein ferneres Moment gegeben, das der Abscheidung von Flüssigkeit in der Niere förderlich ist.

Bevor ich in die Discussion des Einflusses seitens des Druckes und der Stromgeschwindigkeit des Blutes eintrete, scheint es an der Zeit, die Beschaffenheit der von der überlebenden Niere gelieferten Flüssigkeit daraufhin zu betrachten, ob dieselbe als Nierensecret zu erachten ist. War der Durchströmungsdruck nicht zu hoch genommen, so war die aus dem Ureter austretende Flüssigkeit zunächst frei von Blut oder Blutfarbstoff; sie war ganz leicht gelblich gefärbt, von neutraler oder schwach alkalischer Reaction<sup>1)</sup> und enthielt bald nur wenig, bald reichlicher Eiweiss. Also stellte sich der künstliche Harn dar, wenn das Blut einfach defibrinirt oder mit  $\frac{1}{2}-1$  Vol.  $\frac{3}{4}$ procentiger NaCl-Lösung verdünnt war. In mit NaCl-Lösung verdünntem und heller roth erscheinendem Blute halten zunächst die Blutkörperchen, wenn auch unter Schrumpfungerscheinungen (Morgenstern-, Stechapfelform), ihren Farbstoff zurück, um im weiteren Verlaufe des Versuches das Hämoglobin zum kleineren oder grösseren Theil in das Serum übertreten zu lassen, sodass das Blut zum Theil lackfarben wird. Wird im ersten Stadium, bei

<sup>1)</sup> In ganz seltenen Fällen, wenn das Durchströmungsblut reichlich Zucker enthält, kann auch der Harn gelegentlich fast sauer werden (s. später).

noch ziemlich intacten Blutkörperchen, der Druck sehr in die Höhe getrieben, so werden einzelne Blutkörperchen oder etwas Blutfarbstoff in's Secret gepresst; von letzterem tritt dann immer mehr über, je mehr weiterhin das Blut lackfarben wird. Verwendet man von vorn herein lackfarbenes Blut zur Durchleitung, so erscheint die Nierenflüssigkeit meist sofort leicht röthlich, und ihre Röthung nimmt mit der Dauer des Versuches zu, ebendies ist der Fall unter dem Einfluss später ausführlich zu besprechender diuretischer Stoffe, wo in dem Maasse, als die Abscheidung reichlicher wird, ein zuvor blutfreier Harn bluthaltig, ein bluthaltiger stärker blutig werden kann. Immer aber blieb der Gehalt des Secretes an Hämoglobin ausserordentlich weit hinter dem Gehalt des Blutserums an Blutfarbstoff zurück. Dagegen hat Adami <sup>1)</sup> bei künstlicher Hämoglobinurie, die durch Einspritzen lackfarbenen Blutes in die Venen lebender Hunde erzeugt wurde, im Harn 3 mal mehr Hämoglobin gefunden als im Blutserum. Diese Angabe mit meinen Beobachtungen zu vereinigen, bin ich ausser Stande.

Dagegen war selbst bei Durchleitung einfach defibrinirten, unverdünnten Blutes der Harn nie frei von Eiweiss (0,02—0,2pCt.), von dem sich zuweilen, zumal wenn die Circulation sehr langsam erfolgte, nicht selten beträchtliche Mengen, bis zu 0,9 pCt. fanden. Die zuerst gelieferte Nierenflüssigkeit war am eiweissreichsten; in dem Maasse, als sich im Verlauf der Durchleitung die gegen Sauerstoffvorenthaltung ausserordentlich empfindlichen Nierenzellen von ihrem Erstickungszustande mehr und mehr erholten, nahm die Flüssigkeitsabscheidung zu und deren Eiweissgehalt ab. Es steht dies im Einklang mit einer Reihe von Erfahrungen <sup>2)</sup>, welche lehren, dass bei jeder Circulationsstörung in den Nieren Albuminurie auftritt. Nach M. Hermann hat starke Verengerung oder Verschluss der Nierenarterie selbst während kurzer Zeit bei der darauf folgenden Wiedereröffnung Eiweissarn zur Folge. Overbeck hat nach Wiedereröffnung der nur 1½ Minute verschlossenen Nierenarterie die Harnabsonderung bis zu ¾ Stunden ganz stocken, dann aber wieder beginnen sehen, anfangs unter reichlicher Entleerung von Eiweiss, das in dem Maasse, als

<sup>1)</sup> Journ. of Physiology. VI. p. 382.

<sup>2)</sup> Vergl. bei Heidenhain, a. a. O. S. 369.

weiterhin der zuerst spärliche Harn reichlicher fliesst, allmählich abnimmt. Ebenso sieht man bei Erstickungsanfällen vorübergehende Albuminurie. Unter ähnlichen Bedingungen befindet sich die künstlich durchblutete Niere. Vom Moment des Verblutens bis zum Beginn der Durchblutung befindet sich die Niere im Erstickungszustande. Dem entspricht es auch, dass die Albuminurie um so geringer ist, je kürzer die Blutabspernung gedauert hat, je schneller die Durchströmung in Gang kommt und je flotter sie vor sich geht, während umgekehrt mit längerer Dauer des Erstickungszustandes und mit langsamer Durchströmung der Eiweissgehalt um so reichlicher wird. Endlich ist nicht zu vergessen, dass zum Durchleiten nur einige Male einfach defibrirtes, unverdünntes Blut, sondern zumeist durch den Zusatz von NaCl-Lösung gewissermaassen hydrämisch gemachtes Blut verwendet wurde, und dass auch dieses Moment zur Ueberführung von Eiweiss in den Harn Veranlassung giebt. Dass bei Transfusion von lackfarbenem Blut die Nierenflüssigkeit zumeist blutfarbstoffhaltig wurde, steht mit den bekannten Erfahrungen im Einklang, dass, wenn der Blutfarbstoff aus den Blutkörperchen in's Serum übertritt, auch Hämoglobinurie sich einstellt.

Demnach ist der bald nur geringe bald grössere Eiweissgehalt (bezw. das Vorkommen von Blutfarbstoff) der in den Ureter gesetzten Flüssigkeit nicht im Entferntesten ein Argument gegen die Auffassung derselben als Nierensecret, ebenso wenig wie man einem eiweisshaltigen Harn den Charakter eines Secretes absprechen kann, scheint ja doch selbst der normale Harn Spuren von Eiweiss zu enthalten.

Die aus der Ureterencanüle abtropfende Flüssigkeit documentirte sich nun als unzweifelhaftes Secret dadurch, dass in ihm die charakteristischen Stoffe des Harns sich stets in weit grösserer Concentration fanden, als im durchgeleiteten Blut<sup>1)</sup>. Für den Harnstoff- und Gesamtstickstoffgehalt hat dies schon Abeles in 3 Ver-

<sup>1)</sup> Selbstverständlich war von dem zuerst durchgeleiteten Blute eine Probe zu den bezw. Analysen zurückgestellt worden. Wurden mehrere Secretportionen im Verlauf des Versuches gewonnen und gesondert analysirt, so wurde hie und da das die letzten Portionen liefernde Blut zur Controle gleichfalls untersucht.



suchen dargethan; ich komme auf diesen Punkt noch zurück, da ich in dieser Hinsicht über eigene Erfahrungen verfüge. Der Gehalt des Secretes am Kochsalz war ausnahmslos, ob man nur die einzelnen  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  stündigen Portionen oder die ganze innerhalb 1—2 Stunden ausgeflossenen Harnmenge untersuchte, höher als der des Blutes und zwar um 20—67 pCt. So erhielt ich beim Durchleiten von Blut, das mit gleichen Theilen NaCl-Lösung verdünnt war und dessen NaCl-Gehalt 0,784 pCt. betrug, in einer Stunde 11 ccm Secret mit 1,18 pCt NaCl, also Zunahme des letzteren gegenüber dem Blut: 50 pCt. Ein anderes Mal gewann ich bei einem NaCl-Gehalt des Blutes von 0,883 pCt. in der Stunde 9,64 g Secret mit 1,168 pCt. NaCl, somit Zunahme gegenüber dem Blut 40 pCt. Ferner beim Blut mit 0,755 pCt. NaCl in der Stunde 5,53 g Secret mit 1,257 pCt. NaCl, also Zunahme 67 pCt. Je grösser der NaCl-Gehalt des Blutes und je schneller die Flüssigkeitsabscheidung erfolgt, desto (relativ) kleiner ist der Ueberschuss an NaCl im Secret über den Gehalt des Blutes. Als in einem Versuch Blut mit 1,07 pCt. NaCl durchgeleitet wurde, tropften innerhalb 1 Stunde 9,5 ccm Secret mit nur 1,289 pCt. NaCl ab, so dass die Zunahme gegenüber dem Blut hier nur 20 pCt. beträgt. Doch sah ich auch hier Ausnahmen, vorausgesetzt dass die Niere gut functionirte, derart dass ungeachtet beträchtlichen Gehaltes des Blutes an Kochsalz (1,3 pCt.) sich in der Nierenflüssigkeit bis 28 pCt. mehr NaCl fand, als im durchgeleiteten Blute.

Zur Bestimmung des NaCl-Gehaltes wurden 5 ccm Blut, mit der Pipette abgemessen, mit Wasser unter Zusatz von Natriumsulfat und Essigsäure zum Kochen erhitzt, bis der braune Eiweiss- und Hämatinniederschlag sich zu Boden gesetzt und darüber eine wasserklare Flüssigkeit ruhte, nach dem Abkühlen filtrirt, der Niederschlag auf dem Filter bis zum Verschwinden der Schwefelsäurereaction mit heissem Wasser ausgewaschen, Filtrat + Waschwässer mit Calciumcarbonat neutralisirt und unter Zusatz von neutralem Kaliumchromat nach Mohr mit Normal- oder besser  $\frac{1}{2}$  Normal-silberlösung autitirt. 1 ccm Normallösung = 0,01 g NaCl.

Ebenso wurden 5 ccm Secret enteiweisst, filtrirt und nachgewaschen, das Filtrat nebst Waschwässern neutralisirt und ebenfalls nach Mohr titirt.

Von diesen Versuchen gebe ich 2 Beispiele:

Vers. VIII. Hund von 10 kg. Blut mit dem gleichen Volumen 1proc. NaCl-Lösung versetzt, der noch circa 1 g Harnstoff beigemischt war. Durch-

strömungsdruck 120—140 mm Hg. Anfangs fallen 196—180, in der zweiten halben Stunde nur 158—145 Tropfen in der Minute aus der Venencanüle. In der Stunde passirten 740 ccm Blut die Nieren. Aus dem Ureter fielen 3—4 Tropfen in der Minute; innerhalb einer Stunde 11,1 ccm eines leicht gelblichen, schwach alkalischen Secretes. 5 ccm Blut, enteiwisst, erfordern 19,6 ccm.  $\frac{1}{4}$  Normalsilberlösung = 0,0392 g NaCl, entsprechend 0,784 pCt. NaCl. 5 ccm Secret (enteiwisst) erfordern 29,5 ccm.  $\frac{1}{4}$  Ag-Lösung = 0,059 g NaCl, entsprechend 1,18 pCt. NaCl.

Vers. XI. Hund von circa 21 kg. Blut mit gleichem Volumen einer circa 1,2procentigen NaCl-Lösung und etwas (genau neutralisirtem und filtrirtem) Harn (10 ccm auf 1 Liter) versetzt. In der Minute fallen zuerst 202—197, später nur 172—156 Blutropfen ab; 1 Liter Blut passirt die Nieren in 53 Minuten. In der ersten halben Stunde fiel 1 Harntropfen im Mittel nach je 22 Secunden, später, als die Blutgeschwindigkeit sich verlangsamte, erst durchschnittlich nach 40 Secunden. In der Stunde 9,64 g fast neutralen, wenig eiweisshaltigen Secretes mit 1,168 pCt. NaCl. Blut enthielt 0,883 pCt. NaCl.

Die vorstehende Argumentation, welche die aus den Ureteren der künstlich durchbluteten Nieren unter geeigneten Versuchsbedingungen gewonnenen Flüssigkeiten als Secrete erachtet, weil die charakteristischen Stoffe des Harns, zu denen ich u. A. verschiedene im Blutserum wie im Harn, nur im letzteren in höherer Concentration enthaltene krystalloide Stoffe, z. B. Kochsalz, Alkaliphosphat, Harnstoff rechne, sich stets in den von der Niere gelieferten Flüssigkeiten ebenfalls in erheblich höherer Concentration vorfinden, als im durchgeleiteten Blute, ist indess nicht absolut stichhaltig. Bekanntlich befindet sich das Kochsalz zum überwiegend grösseren Theil im Blutserum und nur zu einem kleinen Theil in den Blutkörpern, daher ist der procentische Gehalt an NaCl im Serum beträchtlich höher als im Gesamtblut. Gesetzt, es fände in der künstlich durchbluteten Niere nur eine Transsudation statt, so würde das Transsudat, da ja bei Filtration von (defibrinirtem) Blut nur das Serum die thierischen Membranen passirt, während die morphotischen Elemente zurückgehalten werden, bezüglich der Salze die Concentration des Blutserums haben und vom letzteren sich nur durch einen geringeren Gehalt an Eiweiss unterscheiden. Es würde somit ein einfaches Transsudat bezüglich seines Gehaltes an Salzen concentrirter sein als das Gesamtblut, weil ja auch das Serum an sich jene Salze in concentrirterem Zustande enthält.

Ueber die Concentration des NaCl im Gesamtblut des Hundes und im Serum haben nun die Analysen von Bunge<sup>1)</sup> ergeben, dass der Chlorgehalt des (defibrinirten) Gesamtblutes 0,2861 pCt. und der des Serums 0,3961 pCt. beträgt. Es enthält also das Serum vom Hundeblut, den Cl-Gehalt des Gesamtblutes = 100 gesetzt,  $\frac{0,3961}{0,2861} \cdot 100 = 138,3$  Cl, also 38,3 pCt. Cl mehr als das Gesamtblut. Ein ähnliches Verhältniss zwischen Gesamtblut- und Serum-Cl fand ich in eigenen Bestimmungen. Hundeblut ergab mir einmal 0,594 pCt. NaCl, während das Serum, das sich aus einer gleichzeitig aufgefangenen und geronnenen Blutportion desselben Hundes klar abgeschieden hatte, 0,812 pCt. NaCl, also einen Ueberschuss von 36,4 pCt. aufwies. Von einem anderen Hunde erhielt ich bei 0,58 pCt. NaCl im Gesamtblut ein Serum mit 0,805 pCt. NaCl, also Ueberschuss des letzteren fast 39 pCt. Endlich bei einem dritten Hunde 0,73 pCt. NaCl für das Serum, 0,56 pCt. NaCl für das Gesamtblut, somit NaCl-Ueberschuss im Serum 30,4 pCt. Im Mittel meiner 3 Bestimmungen ist der NaCl-Gehalt des Serums 35,3 pCt. höher als der des Gesamtblutes<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biologie. XII. S. 205.

<sup>2)</sup> Während der Drucklegung ist eine Arbeit von v. Schröder erschienen (Arch. f. exper. Pathol. XXII. S. 39), im Anschluss an welche v. Schröder den kurzen Bericht, den ich über die, in vorliegender Abhandlung darzustellenden Versuche gegeben (Centralbl. f. d. med. Wiss. 1886. No. 26), zum Gegenstand eines Angriffs macht. v. Schröder nimmt, unter Berufung auf Bunge, fälschlich an, dass (defibrinirtes) Hundeblut zu gleichen Theilen aus Serum und Körperchen besteht und dass demnach die Concentration des NaCl im Serum doppelt so gross ist als im Gesamtblut. Da nun in meinen Versuchen die von den Nieren gewonnenen Flüssigkeiten in maximo  $1\frac{1}{4}$ mal grössere Concentration an Salzen zeigen als das Gesamtblut, so ist nach v. Schröder's Auffassung mein künstlicher „Harn“ nur ein Transsudat des Blutserums und kein Secret. Wie ich schon an anderer Stelle auszuführen Gelegenheit genommen (Centralbl. f. d. med. Wiss. 1886. No. 46), hat v. Schröder seinen Gewährsmann Bunge, den er citirt, gründlich missverstanden. Bunge (Zeitschr. f. Biologie, XII. S. 205) hebt gerade hervor, dass die Körperchen des Hundeblutes ebenfalls NaCl enthalten (0,1914 pCt. Cl); aus Bunge's Zahlenwerthen berechnet sich für den Cl-Ueberschuss im Serum über das Gesamt-

Ein vom Blutserum geliefertes Transsudat konnte also höchstens 38,3 pCt. mehr an NaCl enthalten, als das durchgeleitete Blut. Sobald eine beim Durchströmen mit defibrinirtem Hundeblut aus der Niere gewonnene Flüssigkeit über 39 pCt. mehr an Cl enthält, als das Durchströmungsblut, würde man sie demnach nicht als Transsudat ansehen können, sondern — eine andere Möglichkeit giebt es eben nicht — als Secret. Nun erhielt ich bei Durchleitung jenes (mit Harnstoff) versetzten Hundeblutes (Vers. d), das 0,594 pCt. NaCl und dessen Serum 0,812 pCt. NaCl enthielt, bei einem Druck von ca. 140 mm Hg in 40 Min. 21,6 ccm Secret mit 0,96 pCt. NaCl und späterhin in 20 Min. 14,9 ccm mit 0,985 pCt. NaCl; der Gehalt der Nierenflüssigkeit an NaCl war also, ungeachtet der so reichlichen Secretion: per Stunde 32 bezw. 45 ccm Harn, noch um 18–21 pCt. höher als der des Serums. Im Vers. e (Blut 0,58 pCt. Serum 0,805 pCt. NaCl) gewann ich in 40 Min. 13,7 ccm Flüssigkeit mit 0,91 pCt. NaCl, somit Ueberschuss über das Serum-Cl 13 pCt. Endlich (Vers. c) bei Durchleitung von Hundeblut mit 0,595 pCt. NaCl, dessen Serum also höchstens auf 0,826 pCt. NaCl zu veranschlagen war, bei 150 mm Hg in  $\frac{1}{2}$  Stunde  $6\frac{3}{4}$  ccm mit 1,12 pCt. NaCl, und später, als in Folge Zusatz von Harnstoff die Abscheidung bis auf 46,5 ccm anstieg, ungeachtet dieser so überaus reichlichen Absonderung darin 1,025 pCt. NaCl; die Secrete überboten somit den NaCl-Gehalt des Serums um 35,6 bezw. 24 pCt.<sup>1)</sup>

Steht es nach den Mengenverhältnissen des NaCl in der Nierenflüssigkeit und im Blut bezw. im Blutserum schon ausser Zweifel, dass die gewonnenen Flüssigkeiten keine Transsudate,

blut nur 38,3 pCt. und nicht, wie v. Schröder willkürlich annimmt, 100 pCt. Auch findet sich bei Bunge nirgends eine Angabe, dass „defibrinirtes Blut aus wenigstens der Hälfte Blutkörperchen besteht“. Ueber das thatsächliche Verhältniss der Menge der Blutkörper zu der des Serums im Hundeblut haben Bunge's Versuche ein bestimmtes Ergebniss nicht geliefert und auf Grund der befolgten Methode auch nicht liefern können. Auch andere missverständliche Auffassungen v. Schröder's habe ich a. a. O. beleuchtet.

<sup>1)</sup> Diese Bestimmungen sind bei neueren Versuchen, die Herr Prof. Senator und ich zur Lösung anderer Fragen im Laboratorium des Herrn Prof. Zuntz ausführen, nebenbei gemacht.

sondern Secrete sind, so wird dieser Schluss durch die quantitative Bestimmung der stickstoffhaltigen Stoffe im (enteiweissten) Blut wie in der Harnflüssigkeit kräftigst gestützt. Die N-haltigen Stoffe befinden sich im Blut in Form von Harnstoff, Kreatin, Carbaminsäure u. A., im Nierensecret zumeist in Form von Harnstoff, demnächst von Kreatinin und Harnsäure u. s. w. Machen wir die denkbar ungünstigste Annahme, dass alle diese N-haltigen Stoffe sich nur im Serum finden und keine Spur davon in den Blutkörperchen und dass auch der zum Durchleitungsblut zugesetzte Harnstoff nur im Serum verblieben und nichts davon in die Blutkörperchen übergetreten sei, so müssten diese Stoffe sich im Serum in beträchtlich höherer Concentration finden als im Gesamtblut. Für den hinsichtlich seiner Löslichkeit dem Harnstoff ähnlichen Traubenzucker hat zwar v. Brasol<sup>1)</sup> gezeigt, dass derselbe, in's Blut eingeführt, zum mehr oder weniger grossen Antheil in die Blutkörper übertritt; und mit zugesetztem Harnstoff wird es sich aller Wahrscheinlichkeit nach nicht anders verhalten. Dass dem wirklich so ist, davon habe ich mich übrigens direct überzeugt. Normales (defibrinirtes) Hundeblut ergab mir in 2 Versuchen, nach Ausfällen mit Phosphorwolframsäure, bei der Bestimmung nach Kjeldahl 0,0535 bez. 0,0404 pCt. N, während das aus gleichzeitig entzogenem Blut nach der Gerinnung ausgeschiedene Serum nur 0,0425 bez. 0,037 pCt. N enthielt. Daraus ist zu schliessen, dass jene N-haltigen, durch Phosphorwolframsäure nicht fällbaren Stoffe (Harnstoff, Kreatin etc.) sich auch in den Blutkörpern vorfinden und zwar in höherer Concentration als im Serum, nemlich zu etwa 0,07 bez. 0,046 pCt. N. Zum mindesten enthält jedenfalls das Serum nicht mehr N, als das Gesamtblut. Nach (Hoppe-Seyler und) Fudakowski<sup>2)</sup> besteht Hundeblut zu 38,34 pCt. aus Körperchen und zu 61,66 pCt. aus Plasma; nun dürften im defibrinirten Blut, dem zugleich mit dem Fibrin die von letzterem reichlich eingeschlossenen Blutkörper entzogen worden sind, eher weniger als 38,3 pCt. Blutkörper sich finden. Indess wollen wir wiederum die ungünstige Annahme machen, dass das defibrinirte Hundeblut sogar 40 pCt. Körperchen enthält. Dann wären die in eigentlich nur

<sup>1)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1884. S. 211.

<sup>2)</sup> Centralbl. f. d. med. Wiss. 1866. S. 705,

60 Th. Serum gelösten N-haltigen Substanzen über 100 Th. Gesamtblut vertheilt, es müsste demnach die Concentration derselben im Serum  $\frac{10}{6}$  mal so gross oder um  $\frac{2}{3}$  grösser sein als im Gesamtblut, d. h. das Serum enthielte diese Stoffe um 66,7 pCt. reichlicher als die Analyse des Gesamtblutes ergibt. Wer, entgegen meinen N-Bestimmungen, vermeinte, dass die Blutkörper keinen Harnstoff enthalten und auch sich nichts davon aneignen, der würde eine von der Niere gelieferte Flüssigkeit, welche die N-haltigen Stoffe bis zu 67 pCt. reichlicher enthielte, als das durchgeleitete Blut, noch als Transsudat ansehen können. Ich habe nun in einigen Versuchen ausser dem NaCl auch die (nicht in Form von Eiweiss, Leim, Pepton etc. vorfindlichen) N-haltigen Stoffe im Blut und in den Nierenflüssigkeiten bestimmt und stets den Gehalt der letzteren an N-haltigen Stoffen weit höher als 67 pCt. über dem des Gesamtblutes gefunden. So enthielt in dem bereits angeführten Vers. d das (mit Harnstoff versetzte) Blut 0,1217 pCt. N, von den Secreten das erste (in 40 Min. 21,6 ccm) 0,2845 pCt., das dritte (in 20 Min. 14,9 ccm), 0,269 pCt. N, somit betrug, obwohl eine so reichliche Abscheidung von 32 bzw. 45 ccm in der Stunde bestand, der Ueberschuss an N-haltigen Stoffen in den Nierenflüssigkeiten über das Gesamtblut 134 bzw. 121 pCt. Im Vers. e gewann ich bei einem Gehalt des Blutes von 0,1234 pCt. N zu verschiedenen Zeiten Flüssigkeiten, und zwar in 40 Min. 13,7 ccm bzw. in 20 Min. 26,5 ccm, mit 0,2759 und 0,2296 pCt. N, somit N-Ueberschuss in den Secreten 124 bzw. 86 pCt., obwohl in letzterem Fall die Abscheidung sich pro Stunde auf 79,4 ccm. bezifferte.

Zur Bestimmung der N-haltigen Stoffe wurden je 5—10 ccm Blut bez. Nierenflüssigkeit durch Eingiessen in siedendes Wasser unter vorsichtigem Zusatz sehr verdünnter Essigsäure und Aufkochen enteiweisst, das klare Filtrat bei saurer Reaction eingeengt und zur Entfernung der letzten Spuren von Eiweiss, Leim, Pepton etc. noch mit Phosphorwolframsäure ausgefällt, das Filtrat nach Kjeldahl mit 20 ccm englischer Schwefelsäure im Kolben 1 Stunde lang im Sieden erhalten, dann messerspitzenweise Kal. hypermanganicum<sup>1)</sup> zur Oxydation hinzugefügt, abkühlen gelassen, weiter

<sup>1)</sup> Bei Zusatz von entwässertem Kupfersulphat zu dem Gemisch von Schwefelsäure und Filtrat entsteht ein grünlicher Niederschlag, der beim Kochen in so lebhaftes Stossen geräth, dass dadurch ein Theil des Kolbeninhalts herausgeschleudert und so die Bestimmung vereitelt werden kann.

mit 100 ccm Natronlauge versetzt und das aus den N-haltigen Stoffen gebildete Ammoniak in eine mit 20 ccm  $\frac{1}{10}$  Normalschwefelsäure beschickte Vorlage überdestillirt. Die in der Vorlage noch restirende freie (nicht an Ammoniak gebundene) Schwefelsäure wurde mit  $\frac{1}{10}$  Normallauge ausfiltrirt.

Wird zu dem (defibrinirten) Blut eine von Blutkörpern freie Verdünnungsflüssigkeit z. B.  $\frac{3}{4}$  pCt. NaCl-Lösung hinzugefügt, so muss dadurch der procentische Ueberschuss des Chlors im Serum über das Gesamtblut von 38,3 pCt. auf einen kleineren Werth herabgedrückt werden. Setzt man zu 100 Th. Blut 100 Th. NaCl-Lösung und ermittelt nunmehr den NaCl-Gehalt des gesammten verdünnten Blutes, so würde die gleiche Menge, 40 Th. Blutkörperchen, anstatt wie in der Norm auf 60 Th. Serum, hier erst auf 160 Th. Serumkochsalzlösung treffen, und demnach müsste der Cl-Ueberschuss der blutkörperfreien Flüssigkeit des also verdünnten Blutes auf  $\frac{60}{160} \times 38,3 = 14,36$  pCt. absinken. Es würde betragen der Cl-Ueberschuss der Blutflüssigkeit über das gesammte verdünnte Blut bei Zusatz von

$\frac{1}{2}$	Vol. Verdünnungsflüssigkeit:	$\frac{6}{11} \times 38,3 = 20,9$	pCt.
$\frac{2}{3}$	-	$\frac{10}{11} \times 38,3 = 18,2$	-
$\frac{3}{4}$	-	$\frac{4}{5} \times 38,3 = 16,8$	-
1	-	$\frac{3}{8} \times 38,3 = 14,4$	-

Die vorstehende Berechnung ist wiederum unter der Annahme aufgestellt, dass die Blutkörper von dem NaCl der zugefügten NaCl-Lösung sich nichts aneignen. Würde auch nur ein Theil davon in die Blutkörper übertreten, so müsste begreiflicher Weise der Cl-Ueberschuss der blutkörperfreien Flüssigkeit über den Cl-Gehalt des gesammten verdünnten Blutes noch niedriger ausfallen, als oben berechnet. Im Einklang damit stehen Beobachtungen, die Klikowicz<sup>1)</sup> im Ludwig'schen Laboratorium gemacht hat. Nach Einführung von NaCl in das Venenblut lebender Hunde fand Klikowicz den Cl-Ueberschuss des Serums über den Cl-Gehalt des Gesamtblutes unter den zuvor beobachteten Werth absinken, zum Zeichen, dass ein nicht unerheblicher Antheil des zugeführten Kochsalzes in die Blutkörperchen übergetreten war.

<sup>1)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1886. S. 535.

Somit genügen auch die bei Durchleitung verdünnten Blutes in den oben (S. 307) beschriebenen Versuchen gefundenen Cl-Ueberschüsse der gelieferten Harnflüssigkeiten über den Cl-Gehalt des verdünnten Durchströmungsblutes, welche bis zu 67 pCt. betragen, in reichlichem Maasse den bezüglich der Concentration an ein Secret zu stellenden Anforderungen.

Im lackfarbenen Blute sind keine Blutkörper vorhanden, durch welche das Serum verdünnt werden könnte; bei Durchleitung lackfarbenen Blutes müsste ein Transsudat denselben Chlorgehalt haben, als das Blut selbst. Bei Durchströmung lackfarbenen Blutes geht die Durchleitung nur langsam vor sich und ist in Folge dessen auch die Abscheidung nur eine spärliche.

Vers. VI. Hund von 9 kg. Blut mit  $\frac{1}{4}$  Vol. Wasser und ferner mit  $\frac{3}{4}$  Vol.  $\frac{2}{3}$ procentiger NaCl-Lösung versetzt, der circa 1 g Traubenzucker zugefügt ist. Innerhalb  $2\frac{1}{2}$  Stunden nur 15,11 g einer schwach alkalischen, röthlichen Flüssigkeit mit 0,783 pCt. NaCl, während das durchgeleitete Blut nur 0,637 pCt. NaCl enthielt. Also betrug die NaCl-Zunahme der Nierenflüssigkeit gegenüber dem Blute 23 pCt. (Zucker im Blut 0,126 pCt., in der Nierenflüssigkeit 0,235 pCt., also fast 90 pCt. mehr.)

Die NaCl-Zunahme der von der Niere ausgeschiedenen Flüssigkeit um 23 pCt. gegenüber dem Blute beweist, dass selbst noch durch lackfarbenes Blut unter günstigen Bedingungen, ein secretionsähnlicher Vorgang angeregt werden kann, obschon die Menge des Secretes hinter den vom verdünnten, deckfarbenen Blut gelieferten Abscheidungen nachsteht.

Wurden dem durchzuleitenden Blut andere Salze, welche auch zu den aus der Nahrung bzw. den Geweben frei werdenden und durch den Harn austretenden Salzen gehören, z. B. schwefelsaures oder phosphorsaures Alkali hinzugesetzt, so enthielt die Nierenflüssigkeit von diesen Salzen sehr viel mehr als das Blut, und zwar 36—71 bzw. 45—74 pCt. mehr, und auch erheblich mehr als das Blutserum d. h. der von Blutkörpern freie Flüssigkeitsantheil. Nehmen wir selbst an, dass das schwefelsaure und phosphorsaure Alkali ausschliesslich, wie bei obiger Berechnung der Harnstoff (S. 312), im Serum und keine Spur davon in den Blutkörpern vorhanden ist, so würde, da 60 Th. Serum durch Zu-



tritt von 40 Th. Blutkörpern auf 100 Th. verdünnt werden, die Concentration dieser Salze im Serum  $\frac{2}{3}$  mal oder um 66,7 pCt. grösser sein als im (unverdünnten) Gesamtblut. Setzen wir zum Blut steigende Mengen von Verdünnungsflüssigkeit (NaCl-Lösung), so wird der Ueberschuss des blutkörperfreien Antheils (Serum + Verdünnungsflüssigkeit) an diesen Salzen von 66,7 pCt. auf einen kleineren Werth herabgedrückt, und zwar beträgt der Ueberschuss bei Zusatz von

$\frac{1}{2}$ Vol. Verdünnungsflüssigkeit:	$\frac{6}{11} \times 66,7 = 36,4$ pCt.
$\frac{2}{3}$ - - -	$\frac{60}{127} \times 66,7 = 31,5$ -
$\frac{3}{4}$ - - -	$\frac{4}{5} \times 66,7 = 29,5$ -
1 - - -	$\frac{3}{5} \times 66,7 = 25$ -

Indess trifft die vorstehende Annahme, dass das zugesetzte  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  bezw.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  ausschliesslich im Serum verbleibt und nichts davon in die Blutkörper übertritt, nach den Beobachtungen von Klikowicz<sup>1)</sup> durchaus nicht zu. Nach Einführung von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  in das Venenblut fand Klikowicz so beträchtliche Mengen von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  in die Blutkörper des Carotisblutes übergegangen, dass der Ueberschuss von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  im Blutserum über das Gesamtblut auf 46—33 pCt. (gegenüber unserer obigen Annahme von 66,7 pCt.) absank; ja in 2 Versuchen hatten die Blutkörper sich soviel  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  angeeignet, dass ihr procentischer Gehalt an  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  grösser war als der des Serums. Nach Einführung von 5 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  in's Blut sank der Ueberschuss des  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Gehaltes vom Blutserum über den des Gesamtblutes schon 2 Min. nach vollendeter Einspritzung des Salzes auf nur 18 pCt. und war 1 Stunde danach, als das Blut sich eines Theiles seines  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  durch die Nieren entledigt hatte, bis auf 4,5 pCt. heruntergegangen. Es ist nun nichts wahrscheinlicher, als dass in unseren Versuchen gleichfalls ein Theil des zugesetzten  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  bezw.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  in die Blutkörper übergetreten ist und demgemäss der Ueberschuss des Serums an diesen Salzen über das Gesamtblut nur einen Bruchtheil von denjenigen Werthen betragen haben wird, die oben unter der Voraussetzung des ausschliesslichen Verbleibens jener Salze im Blutserum berechnet worden sind. Wenn nun nach Zufuhr von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  zum Durchströmungsblut die von den Nieren gelieferte

<sup>1)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1886. S. 531 u. 535.

Flüssigkeit  $\frac{9}{25} - \frac{3}{4}$  mehr als das Gesamtblut und sogar noch erheblich mehr als der blutkörperfreie Antheil des Blutes, selbst unter der denkbar ungünstigsten und unwahrscheinlichen Annahme, dass die zugesetzten Salze ausschliesslich im Serum verbleiben, an jenen Salzen enthielt, so beweist dies nur a fortiori, dass die von den überlebenden Nieren gewonnenen Flüssigkeiten keine Transsudate sein können, sondern Secrete sein müssen.

Vers. XVII. Hund von 16 kg, am Abend zuvor reichlich mit Fleisch gefüttert. Blut zu gleichen Theilen mit Wasser versetzt, dem Kochsalz, Natriumsulfat und Natriumphosphat beigegeben ist. Bei einem Druck von 100 mm Hg strömt das Blut ziemlich langsam durch die Nieren, in der Minute 101—96 Tropfen, während der Harn ziemlich reichlich fliesst, 4—5 Tropfen in der Minute. In 1 Stunde haben nur 497 ccm Blut die Niere durchsetzt; aus dem Harnleiter 17,1 ccm eines gelbröthlichen, schwach alkalischen Secretes. Als dann das ausgeflossene Blut, gut arterialisirt, von Neuem hindurchgeleitet wurde, sank zwar die Blutgeschwindigkeit auf 83 Tropfen, so dass in  $\frac{1}{2}$  Stunde nur 190 ccm Blut die Niere passirten, dagegen nahm die Harnmenge auf 7—9 Tropfen in der Minute zu, so dass innerhalb 40 Minuten bereits 20 ccm Secret gewonnen werden. Demnach betrug die Secretionsgeschwindigkeit für die zweite Stunde der Durchleitung circa 30 ccm.

Quantitative Bestimmung der Phosphate und Sulfate. 25 ccm Blut, mit Wasser verdünnt, durch Kochen mit Essigsäure + Kochsalz enteiweisst, Filtrat + Waschwasser auf 250 ccm aufgefüllt; davon 150 ccm (entsprechend 15 ccm Blut) mit ammoniakalischer Magnesialösung versetzt, der Niederschlag ausgewaschen und geglüht gab 0,0195  $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$ . Also enthielt das Blut 0,1794 pCt.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ .

Die restirenden 100 ccm Filtrat (= 10 ccm Blut) mit HCl und  $\text{BaCl}_2$  ausgefällt, der Niederschlag von  $\text{BaSO}_4$ , geglüht, wog 0,057, entsprechend 0,0347 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Somit enthielt das Blut 0,347 pCt.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

Ebenso wurde mit dem Harn verfahren. 15 ccm Harn gaben 0,034 g  $\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$ , entsprechend 0,313 pCt.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . 10 ccm Harn gaben 0,0975 g  $\text{BaSO}_4$ , entsprechend 0,594 pCt.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

Somit ist das Secret von Vers. XVII an  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  um 74 pCt. und an  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  um 71 pCt. reicher als das Durchströmungsblut, während der blutkörperfreie Antheil des letzteren an  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  höchstens um 25 pCt. reicher sein kann als das Gesamtblut.

Vers. V. Hund von 13 kg. Blut behandelt, wie im vorigen Versuch, ausserdem Traubenzucker hinzugefügt. In  $2\frac{1}{2}$  Stunden wurde 32,63 g Secret gewonnen, also pro Stunde 11,87 g. Es enthielt

	Blut	Secret	Zunahme
$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	0,157	0,255 pCt.	63 pCt.
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	0,231	0,336 -	45 -
Traubenzucker	0,255	0,406 -	60 -

Zur Zuckerbestimmung wurden je 10 ccm Blut bzw. Harn durch Kochen mit Essigsäure und Salzlösung enteiweiss, Filtrat und Waschwässer unter Zusatz von Essigsäure bis auf 50 ccm eingedampft, in eine Bürette gegeben und mit je 3—5 ccm Fehling'scher Lösung titirt, die erst jedesmal für die Bestimmung durch Vermischen gleicher Volumina Kupferlösung und alkalischer Seignettesalzlösung hergestellt wurde.

Also auch bei Beschickung des Blutes mit Zucker findet sich eine viel grössere Concentration des Zuckers im Secret, als selbst im blutkörperchenfreien Antheile des Durchströmungsblutes. Aehnlich verhielt es sich in anderen Versuchen; so wurden beim Durchleiten von lackfarbenem Blut mit 0,126 pCt. Zucker (s. Vers. VI, S. 314) in  $2\frac{1}{2}$  Stunden 15,11 g Secret mit 0,235 pCt. Zucker erhalten; also Zunahme gegenüber dem Blut um fast  $\frac{9}{10}$ .

Was nun den Einfluss des Drucks und der Geschwindigkeit des Blutes in den Nieren auf die Harnmenge anlangt, so führen meine Beobachtungen in dieser Hinsicht zu bemerkenswerthen Ergebnissen. Im Allgemeinen lehren die Versuche, dass der Blutdruck als solcher die Secretionsgrösse nur wenig beeinflusst. War die Secretion nur schwach im Gang und die Stromgeschwindigkeit des Blutes gering (wie zumeist bei spärlicher Harnabscheidung), so konnte durch Erheben des Blutdrucks von 100—120 mm Hg auf 150—180 mm Hg die Harnmenge nur um ein Geringes gesteigert werden; günstigen Falls wurde bei Steigerung des Drucks um  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  des Anfangswerthes in 15 Minuten etwa nur 1 ccm Secret mehr erhalten, nur dass bei so hohem Druck das Secret, wofern es zuvor keinen makroskopisch erkennbaren Blutfarbstoff führte, nunmehr bluthaltig wurde, bzw. wenn es schon zuvor röthlich war, unter dem erhöhten Druck mehr Blutfarbstoff in den Harn gepresst wurde.

In solchen Fällen, wo bei spärlicher Secretion die Blutgeschwindigkeit gering ist, handelt es sich zumeist um Verengung der kleinen Arterien, sei es, dass letztere, wie zu Beginn des Versuches, die Folge ist der Erstickung der ausgeschnittenen Niere, oder, wenn die Gefässverengung auch weiterhin fortbesteht, bedingt ist durch den Mangel an harnfähigen Substanzen im Blute, welche, wie später erörtert werden wird, unter Erweiterung der Nierengefässe und Beschleunigung der Blutströmung die Harnabscheidung steigern. Solche Gefässverengungen wer-

den auch durch Erhöhung des Durchströmungsdruckes nicht überwunden, daher man unter diesen Umständen weder die Blutgeschwindigkeit noch secundär die Harnabscheidung ungeachtet des bis auf das  $1\frac{1}{2}$ fache gesteigerten Druckes zunehmen sieht.

Wesentlich anders verhält es sich, wenn bei ziemlich flotter Blutströmung und mässig reichlicher Secretion, wie solche durch Anwesenheit kleiner Mengen harnfähiger Stoffe im Blute ange-regt werden, der vorher niedrige Durchströmungsdruck, 80 bis 100 mm Hg, um  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  erhöht wird. Hier sieht man in der Regel die Stromgeschwindigkeit des Blutes mehr oder weniger beträchtlich zunehmen und Hand in Hand damit die Harnabscheidung in die Höhe gehen. So erhielt ich in einem Versuch, wo das Blut mit 0,1 pCt. Harnstoff versetzt wurde, bei einem Druck von ca. 100 mm Hg in 30 Minuten 3,1 ccm Harn, während in dieser Zeit 540 ccm Blut die Nieren durchsetzten; als dann der Druck auf 140—150 mm Hg gesteigert wurde, tropften in 30 Min. 6,8 ccm Harn, also die doppelte Menge, ab, während innerhalb dieser Zeit 990 ccm Blut die Nieren passirten; es war also zugleich die Blutgeschwindigkeit um  $\frac{1}{3}$  grösser geworden. Demnach wirkt gesteigerter Druck nur dann secretionsbeschleunigend, wenn gleichzeitig die Stromgeschwindigkeit des Blutes eine Zunahme erfährt.

Ungleich grösser als seitens des Blutdrucks als solchen ist der Einfluss der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes auf die Harnabscheidung, wie dies schon Heidenhain in kritischer Abwägung der bisherigen Beobachtungen (insbesondere der bekannten Erfahrung, dass bei Verschliessung oder Verengerung der Nierenvene, ungeachtet des hierbei gesteigerten Drucks in den Knäuelgefässen und in den Capillaren, die Harnsecretion beträchtlich abnimmt) abgeleitet hat. Ich bin nun in der Lage, für diese Deductionen von Heidenhain, die zwar nicht auf directer Messung der Stromgeschwindigkeit, sondern nur auf, allerdings durchaus zutreffenden hydrodynamischen Principien fussen, experimentelle Unterlagen liefern zu können. Im Allgemeinen zeigte es sich in meinen Versuchen, dass, je grösser die Blutgeschwindigkeit, desto reichlicher in der Regel die Flüssigkeitsabscheidung war. Umgekehrt sah ich die Harnmenge um so spärlicher werden, je weniger Blut aus der Vene ausfloss und je

dunkler die Farbe des Venenblutes war. Bei sehr spärlicher Secretion, pro Stunde nur 3—4 ccm, tropfte aus der Vene das Blut mit tiefdunkelrother, fast schwarzer Farbe ab.

Schon in den oben angeführten Versuchen zeigt sich manchmal recht deutlich die Abhängigkeit der Harnmenge von der Blutgeschwindigkeit, so z.B. in Versuch XI, wo bei einer Blutgeschwindigkeit von circa 200 Tropfen in der Minute ein Harntropfen nach je 22 Secunden abfiel, und als die Geschwindigkeit auf 172—156 Tropfen gesunken war, nunmehr auch erst nach je 40 Secunden ein Harntropfen erschien.

Ganz evident ergibt sich diese Abhängigkeit auch aus Versuch XIII. Gefütterter Hund von 12,3 kg. Blut mit dem gleichen Volumen 1,2procentiger NaCl-Lösung versetzt, dazu 10 ccm (schwach alkalisch gemachten und filtrirten) Harn. Es wurden gezählt in der Minute

	Blutgeschwindigkeit	Harnmenge
10 Uhr 27 Min.	134 Tropfen	7 Tropfen
36 -	96 -	5 -
48 -	75 -	3 -
11 Uhr 10 -	77 -	3 -
25 -	74 -	2 -

Doch ist diese Abhängigkeit der Harnmenge von der Blutgeschwindigkeit keine ausnahmslose, wie Vers. XVII (S. 316) zeigt, wo bei einer Blutgeschwindigkeit von 101 Tropfen nur 4—5 Harntropfen, und später, als die Geschwindigkeit auf 83 Bluttröpfen sank, sogar 7—9 Harntropfen abfielen. Solche Beobachtungen liefern den schönsten Beweis dafür, dass nicht die Stromgeschwindigkeit allein das Maass für die Secretionsgrösse abgiebt. Ich will gleich bemerken, dass diese mangelnde Abhängigkeit besonders dann in die Erscheinung tritt, wenn im Blute harnfähige Substanzen in reichlicherer Menge, als in der Norm, circuliren, indem diese, wie schon Eingangs (S. 303) gezeigt, in Hinsicht der Anregung und Unterhaltung der Secretion ein wichtigeres Moment abgeben, als die Blutgeschwindigkeit. In der That waren in Vers. XVII dem mit Wasser verdünnten Blut geringe Mengen von Kochsalz, Natriumsulfat und Natriumphosphat zugesetzt worden, und gerade bei Anwesenheit solcher harnfähigen Substanzen im Blut zeigt sich, dass dieselben Anfangs die Blutströmung und zugleich die Secretionsgrösse beschleunigen, dass aber die Zunahme der Blutgeschwindigkeit nicht lange anhält, häufig sogar schon nach kurzer Zeit absinkt, ohne dass indess der Abnahme der Stromgeschwindigkeit auch

die Secretionsgrösse parallel ginge, letztere vielmehr ungeachtet der sinkenden Blutgeschwindigkeit zum mindesten sich auf gleicher Höhe hält, eher noch unter dem Reiz der harnfähigen Stoffe in die Höhe geht. Hierfür wird der folgende Abschnitt genügende Beläge liefern.

Andererseits kamen Fälle zur Beobachtung, in denen bei nicht unbeträchtlicher Strömungsgeschwindigkeit und nur mässig venösem Aussehen des abfliessenden Venenblutes die Secretion nur spärlich war. Gerade solche Fälle scheinen streng zu beweisen, dass nicht die Stromgeschwindigkeit des Blutes es ist, welche in erster Linie die Grösse der Secretion bestimmt. So erfolgte in Vers. X, wo das Blut mit dem gleichen Volumen Kochsalzlösung versetzt war, ungeachtet einer Blutgeschwindigkeit von 126—104 Tropfen in der Minute die Secretion nur höchst spärlich; in  $\frac{1}{2}$  Stunde gab es knapp 1,9 ccm Harn, ebenso erhielt ich in Vers. XXI bei einer Blutgeschwindigkeit von 116—92 Tropfen in der Minute innerhalb 1 Stunde nur wenig mehr als 3 ccm. Solche Erfahrungen drängen offenbar zu dem Schluss, dass neben der Blutgeschwindigkeit noch die secernirende Fähigkeit, die Functionstüchtigkeit der Nierenepithelien selbst als mindestens ebenbürtiger Factor, dem eher noch eine grössere Bedeutsamkeit zukommt, für die Anregung und Unterhaltung der Secretion zu erachten ist, dass in allen Fällen, in denen ungeachtet genügender Schnelligkeit der Blutströmung in den Nieren gar keine oder nur spärliche Secretion erfolgt, die Nierenepithelien selbst functionell erlahmt sind, und hinwiederum in solchen Fällen, wo die Harnabsonderung bei mässiger Blutgeschwindigkeit flott im Gang ist, noch andere Momente die Ursache für die lebhafte Secretion abgeben, in erster Linie reichlich im Blut vorhandene harnfähige Substanzen, welche, auch ohne die Blutgeschwindigkeit überhaupt oder nur ganz vorübergehend zu steigern, die Secretion durch directe Einwirkung auf die secernirenden Epithelien antreiben können. Dieser, schon nach den bisher gemachten Erfahrungen ausserordentlich wahrscheinliche Schluss wird durch das genauere Studium von dem Einfluss der diuretischen Stoffe auf Blutgeschwindigkeit und Secretionsgrösse in durchaus eindeutiger Form bestätigt.

Aus allem bisher Angeführten ergibt sich zweifellos, dass

die durchblutete „überlebende“ Niere ein dem Harn ähnliches Secret, einen „künstlichen Harn“ zu liefern vermag. Es ist füglich nicht zu verlangen, dass dieser künstliche Harn von gleicher Beschaffenheit sein soll, wie der des lebenden Thieres, dazu sind selbst die günstigsten Bedingungen, unter denen man experimentirt, noch zu ungenügend, einmal weil, wie Abeles mit Recht hervorhebt, die künstliche Durchströmung nur eine mangelhafte Nachahmung der natürlichen Blutcirculation durch die Nieren ist, sodann weil dem Durchleitungsblut nicht, wie im lebenden Körper dauernd neue Producte des Zerfalls (Harnstoff, Kreatinin,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  etc.) zugeführt werden, welche als harnfähige Stoffe den Secretionsvorgang immer von Neuem anregen.

## 2. Zur Kenntniss der speciellen Wirkung diuretischer Stoffe.

Zu den diuretischen, d. h. harntreibenden oder die Harnmenge steigernden Substanzen gehören zunächst die bereits oben (S. 303) genannten harnfähigen Stoffe, wie Harnstoff, Kreatinin, Kochsalz, schwefelsaures und phosphorsaures Alkali, also diejenigen Substanzen, welche in der Norm durch den Harn aus dem Körper ausgeschieden werden. Ihre Gegenwart im Blut ist für das Zustandekommen der Secretion von wesentlicher Bedeutung, derart dass selbst bei genügend hohem Blutdruck und entsprechender Blutgeschwindigkeit die Secretion gar nicht oder höchst spärlich erfolgt, wofern das die Nieren durchströmende Blut jener harnfähigen Stoffe entbehrt. Zum Belege für dieses bisher nicht scharf hervorgehobene Moment sind bereits oben experimentelle Erfahrungen angeführt worden (S. 304).

Was nun den speciellen Angriffspunkt der diuretischen Stoffe anlangt, so kann derselbe ein centraler sein, und zwar das regulatorische Herzcentrum oder den Herzmuskel selbst treffen und so den Druck bez. die Geschwindigkeit des Blutes überhaupt und insbesondere in den Nieren steigern, oder er kann peripherisch in den Nieren selbst gelegen sein. In letzterem Falle könnte die harntreibende Wirkung durch Steigerung der Blutgeschwindigkeit in den Nieren oder durch directe Beeinflussung der secernirenden Epithelien oder endlich durch gleichzeitige Einwirkung

auf beide letztgenannte Factoren stattfinden. Es ist daher nicht nur von theoretischem, sondern auch von praktischem Interesse, den Angriffspunkt der diuretischen Stoffe festzustellen. An der ausgeschnittenen Niere lässt sich offenbar nur der peripherische Einfluss der Diuretica auf die Blutgeschwindigkeit und die Secretion in den Nieren ermitteln, indess dürfte gerade dadurch eine wesentliche Lücke ausgefüllt werden, weil die central angreifenden Substanzen dieser Art bereits ziemlich genau studirt sind, während über die auf die Nieren selbst wirkenden Diuretica und deren specielle Angriffspunkte mehr Vermuthungen als Beweise vorliegen. Auch schienen von Versuchen dieser Art interessante Fingerzeige für die Theorie der Harnsecretion in Aussicht zu stehen.

a) Harnstoff.

Es ist bereits oben erwähnt worden, dass Harnstoff, dem durchzuleitenden Blute zugesetzt, die stockende Secretion anregt, bez. die spärliche Secretion reichlicher macht. Schon Abeles (a. a. O.) hat gefunden, dass Zusatz von Harnstoff die Geschwindigkeit der Blutströmung und die Harnabscheidung beschleunigt, allein, da er weder die Blutgeschwindigkeit noch die Harnmenge bestimmt hat, noch endlich mittheilt, wie lange diese Wirkung anhält, können seine Versuche keinen Aufschluss darüber geben, ob die Steigerung der Harnmenge auf die beschleunigte Blutströmung zu beziehen ist oder ob eine directe Einwirkung auf die secernirenden Nierenepithelien zu statuiren ist. Ich habe deshalb in einigen Versuchen ausser der Harnmenge auch die Ausflussgeschwindigkeit des Blutes aus der Niere gemessen. Ich gebe hiervon einen Versuch wieder, der in dieser Hinsicht als scharf gelten kann.

Versuch XIX. Hund von 11,5 kg, 13 Stunden vor dem Versuch mit 500 g Fleisch gefüttert. 500 ccm defibrinirtes Blut mit 350 ccm  $\frac{1}{2}$ procentiger NaCl-Lösung versetzt. Die Durchblutung geht bei einem Druck von circa 100 mm Hg langsam vor sich, aus der Venencanüle fallen zuerst 78, nach 15 Minuten 69, nach weiteren 20 Minuten nur 60, dann sogar nur 52 Blut-tropfen ab. Das ausfliessende Blut ist tiefdunkelroth, fast schwarz; im Ganzen sind 310 ccm in der Stunde durch die Nieren gegangen. Die Secretion ist ausserordentlich spärlich (etwa alle 2 Minuten nur 1 Tropfen), innerhalb 70 Minuten wurde nur 2,55 g Secret erhalten, also pro Stunde 2,2 g Secret. 11 Uhr 58 Min. werden dem Blut 1,2 g Harnstoff beigemischt (Concentration des



Harnstoffs circa 0,14 pCt.). Schon nach 2 Minuten fliesst das Blut schneller und kommt mit hellrother Farbe aus der Niere heraus, zugleich fallen die Harntropfen zusehends schneller ab. Es werden gezählt in der Minute

12 Uhr 5 Min. 204 Blutropfen, 3 Harntropfen

12 - 168 - 2 -

12 Uhr 19 Min. beginnt bereits das Blut langsamer auszufliessen und dunkler zu werden. 12 Uhr 21 Min. nur 92 Blutropfen, 1 Harn tropfen erst nach 72 Sec., 12 Uhr 35 Min. gar erst nach 100 Sec. Es hält sich dann die Geschwindigkeit des Blutes und der Harnabscheidung die nächsten 20 Minuten etwa auf gleicher Höhe, fällt dann noch mehr, so dass 12 Uhr 55 Min. nur 64 Blutropfen abfallen, während zwischen 2 Harn tropfen im Mittel 107 Sekunden vergehen. Während dieser Stunde kamen im Ganzen rund 680 ccm Blut aus der Vene, aus dem Ureter 8,12 g Secret, also 3,7mal, oder fast 4mal mehr als zuvor ohne den Harnstoff. Der NaCl-Gehalt des Blutes betrug 0,63 pCt., der des mit  $\frac{3}{4}$  Vol. verdünnten blutkörperfreien Antheils vom Blut 0,736 pCt., der des erstgewonnenen Secretes 0,97 pCt. (Zunahme gegen letzteren 32 pCt.), der des zweiten Secretes (nach der Harnstoffbeigabe) 0,834 pCt. (Zunahme 12 pCt.).

Der Versuch lehrt, dass nach Zusatz von Harnstoff zum Durchströmungsblut fast unmittelbar die zuvor geringe Blutgeschwindigkeit und nicht minder die Harnabscheidung rapide ansteigt, erstere bis auf's 4fache, letztere bis auf's 6fache, dass aber bereits 20 Min. danach sowohl das Blut als der Harn langsamer fliessen, sodass ihre Geschwindigkeit nur noch  $1\frac{1}{2}$  mal, bez. kaum doppelt so gross ist, als zuvor. Nach 55 Min. sind beide wieder fast auf den Werth herabgesunken, der vor der Harnstoffbeimischung beobachtet ward. Insgesamt hat innerhalb 1 Stunde mehr als doppelt so viel Blut die Nieren durchsetzt und ist fast 4mal so viel Harn abgeschieden worden als vor dem Zusatz von Harnstoff. Dass durch letzteren nicht nur die Abscheidung von Wasser, sondern auch die der charakteristischen Stoffe des Harns gesteigert worden ist, dass es sich nicht um eine Hydrurie, sondern um eine gesteigerte ächte Secretion handelt, ergiebt sich daraus, dass auch der NaCl-Gehalt dieses Secretes um 32 pCt., also um  $\frac{1}{3}$  grösser ist, als der des Blutes und um 12 pCt. oder  $\frac{1}{3}$  grösser als der des Blutserums. Da die Harnabscheidung der Blutgeschwindigkeit fast parallel läuft, mit dieser steigt und dann wieder abfällt, so könnte man die durch den Harnstoff gesetzten Veränderungen der Blutgeschwindigkeit als Ursache für die Zu-

nahme der Harnmenge ansehen. Dagegen spricht aber die Grösse der Harnzunahme, die fast das 4fache des zuvor ermittelten Werthes beträgt, während die Blutgeschwindigkeit im Mittel der ganzen Stunde nur um das Doppelte zugenommen hat. Dies macht es im höchsten Grade wahrscheinlich, dass der Secretionsanstieg nur zum Theil auf die grössere Schnelligkeit der Blutströmung zurückzuführen ist, zum Theil auf directe Anspornung der secernirenden Nierenzellen infolge des Reizes seitens des Harnstoffs. Insbesondere spricht auch der Umstand, dass nicht nur die Abscheidung des Wassers, sondern auch des Kochsalz mit dem Harn durch die Harnstoffzufuhr gleichzeitig gesteigert ist, dafür, dass der Harnstoff auch die Nierenzellen selbst zu stärkerer Secretion anregt. Schon Nussbaum<sup>1)</sup> hat gefunden und Adami (a. a. O.) hat es bestätigt, dass die nach Unterbindung der Nierenarterie bei Fröschen gesunkene bez. stockende Harnabscheidung durch Einspritzung von Harnstoff in eine Körpervene wiederbelebt wird.

Die schnellere Blutströmung kommt unter dem Einfluss des Harnstoffs dadurch zu Stande, dass die Nierengefässe sich erweitern, wie man sich durch den Augenschein, durch das Hellerwerden des durchströmten Organs, sowie endlich durch das schnellere Ausfliessen des Blutes aus der Nierenvene und dessen hellerrothes Aussehen überzeugen kann. Alles dies kann man an der ausgeschnittenen und künstlich durchbluteten Niere nach Harnstoffzusatz zum Blut direct beobachten, ohne dass es dazu der höchst umständlichen onkometrischen bez. onkographischen Beobachtung nach der Methode von Ch. Roy<sup>2)</sup> bedarf. Die Erweiterung der Nierengefässe beruht wohl zum grössten Theil auf Erschlaffung der Ringmuskeln der Arterien und Venen infolge der directen Einwirkung des an der Gefässwand vorbeistreichenden gelösten Harnstoffs. Möglich auch, dass die in der Gefässwand von Manchen auf Grund von physiologischen Erfahrungen postulirten, wenn auch bislang nicht mit Sicherheit nachgewiesenen Ganglien durch den Harnstoff in ihrer Erregbarkeit herabgesetzt werden, sodass dadurch die von ihnen innervirten Gefässmuskeln erschlaffen.

<sup>1)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol. XVI. S. 139 u. XVII. S. 580.

<sup>2)</sup> Proceed. of the Cambridge Phil. Society. 1881. Vol. IV. p. 110.

## b) Kochsalz.

Viel schärfer stellt sich die diuretische Wirkung des Kochsalzes an der ausgeschnittenen Niere dar, wenn Kochsalz in solcher Menge dem durchzuleitenden Blute beigegeben wird, dass dieses etwa 2 pCt. Kochsalz enthält.

Versuch X. Hund von 10,5 kg, 400 ccm Blut mit 400 ccm 0,9procentiger NaCl-Lösung versetzt. Durchströmungsdruck circa 120 mm Hg. Von 10 Uhr 45 Min. bis 11 Uhr 45 Min. werden, obwohl die Blutgeschwindigkeit ziemlich hoch ist (in der Minute fielen aus der Vene zuerst 126, später 104 Tropfen ab), nur  $3\frac{3}{4}$  ccm Secret gewonnen (S. 320). 11 Uhr 46 Min. werden zum Blut 30 ccm concentrirte Kochsalzlösung langsam unter gutem Umschütteln zugesetzt; Gehalt des Blutes an NaCl nunmehr 2,18 pCt. Schon in den nächsten Minuten beginnt eine ausserordentlich lebhaft Harnsecretion, ohne dass die Schnelligkeit der Blutströmung merklich zunimmt, im Gegentheil sehr bald stark absinkt. Es wurden gezählt in der Minute

11 Uhr 52 Min. 98 Bluttröpfen, 26 Harntropfen

12 - 4 - 86 - 21 -

16 - 67 - 15 -

Bis 12 Uhr 17 Min., also in  $\frac{1}{2}$  Stunde fielen 28 ccm eines leicht roth tingirten Harns, mithin ist die Secretionsgeschwindigkeit 15mal so gross geworden, während die Blutgeschwindigkeit erheblich, bis auf  $\frac{2}{3}$  der vorher beobachteten Grösse absank.

Noch schärfer markirt sich die Unabhängigkeit der Harnabscheidung von der Blutgeschwindigkeit in der zweiten halben Stunde der Kochsalzzufuhr:

12 Uhr 26 Min. 53 Bluttröpfen, 8 Harntropfen

35 - 40 - 5 -

47 - 32 - 4 -

Im Ganzen in  $\frac{1}{2}$  Stunde 7,2 ccm eines stärker blutigen Harns gewonnen, also Secretionsgeschwindigkeit 4mal so gross, obwohl die Blutgeschwindigkeit bis auf  $\frac{1}{3}$  der vor der NaCl-Zufuhr beobachteten Grösse abgesunken ist. Der NaCl-Gehalt der vereinigten beiden halbstündigen Secrete ergab sich zu 2,61 pCt., war also noch fast um  $\frac{1}{3}$  höher als der des Blutes, ungeachtet der so überaus reichlichen Secretion auch noch um  $\frac{1}{10}$  höher als der des Blutserums, dessen Gehalt auf ( $\frac{2}{3} \times 2,18 =$ ) 2,491 pCt. zu veranschlagen ist, wofern man annimmt, dass die Blutkörper sich von dem reichlichen NaCl des Serums nichts angeeignet haben, eine Annahme, die durchaus unwahrscheinlich ist und der sogar directe Erfahrungen entgegenstehen (S. 313).

Versuch VIII. (in seinem ersten Theil schon S. 307) angeführt. Hund von 10 kg, Blut mit gleichen Theilen fast 1procentiger NaCl-Lösung, circa 1 g Harnstoff und etwas  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  versetzt, Durchströmungsdruck 130 bis 140 mm Hg. Anfangs fallen 196—180, in der zweiten halben Stunde nur 158—145 Bluttröpfen aus der Vene in der Minute. An Harntropfen werden

zuerst 4, später 3 in der Minute gezählt. Innerhalb 1 Stunde 11,1 ccm eines gelblichen, wenig eiweisshaltigen Secretes, das 1,18 pCt. NaCl enthält, also um die Hälfte reicher ist an NaCl als Blut (nur 0,784 pCt.). 11 Uhr 15 Min. werden zum Blut 50 ccm concentrirte NaCl-Lösung unter starkem Umschütteln hinzugefügt.

11 Uhr	17 Min.	140	Blutropfen,	24	Harntropfen
	22 -	188	-	<b>107</b>	-
	35 -	116	-	68	-
	50 -	94	-	31	-
12 Uhr	5 -	68	-	21	-
	14 -	61	-	20	-

In 1 Stunde wurden 96 ccm eines bluthaltigen, alkalischen Secrets gewonnen, also Secretionsgeschwindigkeit  $8\frac{1}{2}$  mal so gross als zuvor, dagegen fällt die Blutgeschwindigkeit nach ganz vorübergehendem Anstieg<sup>1)</sup> allmählich auf  $\frac{2}{3}$  der vor der NaCl-Zufuhr beobachteten Grösse. Nach der NaCl-Beigabe enthielt das Blut 1,96 pCt. NaCl und 0,146 pCt.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , das Secret 2,44 pCt. NaCl und 0,193 pCt.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , somit ist ungeachtet des schon so hohen NaCl-Gehaltes im Blute und der ausserordentlich reichlichen Secretion noch fast  $\frac{1}{4}$  mehr NaCl und fast  $\frac{1}{3}$  mehr  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  im Harn als im Blut. Der NaCl-Gehalt des blutkörperfreien Theils vom Blut ist auf höchstens 2,24 pCt., der  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Gehalt auf 0,183 pCt. zu veranschlagen, und wofür ein Theil der reichlichen Salze des Serums in die Blutkörper übertrat, wofür directe Erfahrungen sprechen (S. 313, 315), dementsprechend niedriger.

Beide Versuche lehren also, dass durch Erhöhung des NaCl-Gehaltes vom Durchströmungsblut auf 1,96 bis 2,18 pCt. die Harnmenge innerhalb der nächsten Stunde um das  $8\frac{1}{2}$ —15fache ansteigt, ohne dass die Schnelligkeit der Blutströmung durch die Niere überhaupt oder nur höchst vorübergehend zunimmt, im Gegentheil sehr bald noch unter den Anfangswerth stark absinkt (bis auf  $\frac{1}{3}$  bez.  $\frac{2}{3}$ ).

Ungeachtet der enormen Harnmenge, die sich in Vers. VIII auf der Höhe der Diurese auf 107 Tropfen in der Minute und auf 96 ccm pro Stunde belief, handelt es sich um ächte Secretion, da auch in dem so reichlich gelieferten Harn sich von den charakteristischen Stoffen ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) immer noch mehr fand als im Serum (blutkörperfreien Theil) des durchgeleiteten Blutes, obwohl des letzteren

<sup>1)</sup> Ch. Roy (a. a. O.) hat mittelst seines Onkographen auf Injection von NaCl-Lösung in das Blut unmittelbare Ausdehnung der Nierengefässe constatirt. Leider findet sich keine Angabe über die Zeitdauer, während deren diese Erweiterung anhält,

Kochsalzgehalt 2 pCt. und darüber betrug. Es ergibt sich daraus der einzig mögliche eindeutige Schluss, dass die Nierenepithelien unter dem Einfluss des Kochsalz zu einer erstaunlichen Secretion sowohl des Wassers als der festen Stoffe angespornt werden.

Die diuretische Wirkung des Kochsalz ist übrigens schon evident, wenn im Blute sich etwa doppelt so viel Kochsalz findet, als in der Norm, wie folgender Versuch zeigt:

Versuch XXXI. Hund von 16 kg. 800 ccm Blut mit 600 ccm  $\frac{2}{3}$ procentiger NaCl-Lösung und circa 2 g Zucker versetzt. Die Blutgeschwindigkeit beträgt zuerst 176 Tropfen und fällt dann innerhalb 1 Stunde nur bis auf 157 Tropfen. Zuerst fällt ein Harntropfen nach 22, dann nach 30—39 Secunden; in 1 Stunde 6,1 ccm Secret. Nun wurden zum Blut 30 ccm concentrirte NaCl-Lösung hinzugefügt, so dass das Blut jetzt 1,366 pCt. NaCl enthält. Sofort nimmt die Geschwindigkeit des Blutes und der Harnabscheidung zu.

12 Uhr 35 Min.	216	Blut	tropfen,	5	Harntropfen
40 -	195	-	-	7	-
45 -	—	-	-	9	-
50 -	176	-	-	15	-
1 Uhr —	—	-	-	12	-
10 -	167	-	-	8	-
20 -	162	-	-	7	-

Im Ganzen in der Stunde 22,3 ccm eines röthlichen Secretes mit 1,738 pCt. (Zunahme gegenüber dem Blut um fast 28 pCt., gegenüber dem Serum des durchgeleiteten Blutes, dessen NaCl-Gehalt auf 1,593 pCt. zu veranschlagen ist, um 11 pCt.)

Auch hier bei einem NaCl-Gehalt des Blutes von nur 1,37 pCt. nimmt die Blutgeschwindigkeit innerhalb 5 Min. um mehr als  $\frac{1}{3}$  zu, aber nur für ganz kurze Zeit; schon nach fernerem 5 Min. beginnt das Absinken, das sich langsam vollzieht, sodass nach abermals 40 Min. fast der Anfangswerth (vor der NaCl-Zufuhr) erreicht wird. Die Harnabscheidung dagegen ist schon nach 10 Min. 4mal so gross und nach abermals 10 Min. bereits 7mal so gross als zuvor, um von da ab langsam abzunehmen. Allein zu einer Zeit, wo die Blutgeschwindigkeit sich bereits wieder der Norm nähert, ist die Harnsecretion noch 3mal so gross als zuvor. Insgesamt ist in 1 Stunde bei NaCl-Zufuhr  $3\frac{1}{2}$ mal so viel Harn abgeschieden worden als vorher. Auch trifft die Steigerung nicht nur das Wasser, sondern auch die festen

Stoffe des Harns, von denen sich NaCl noch um über  $\frac{1}{4}$  reichlicher im Secret findet als im Blut und um  $\frac{1}{3}$  reichlicher als im Blutserum. Erwägt man, dass die Zunahme der Blutströmung nur  $\frac{1}{3}$  ihrer vorherigen Grösse beträgt und weiterhin langsam bis zur Norm absinkt, so kann die Steigerung der Secretion um das  $2\frac{1}{2}$ fache ebenfalls zum überwiegend grössten Theile nur auf die directe Reizung der Nierenzellen zu verstärkter Thätigkeit bezogen werden.

c) Salpeter.

Nach Grützner<sup>1)</sup> wirkt der Salpeter wahrscheinlich lähmend auf die vasomotorischen Nerven der Niere und bewirkt auf diesem Wege gesteigerte Harnsecretion. Weil indess bei mittlerem Blutdruck und Injection von Salpeter in die Venen die Harnmenge grösser wird, als bei hohem Blutdruck und gleichzeitiger Durchreissung der Nierennerven, ferner nach Heidenhain<sup>2)</sup> eine Zunahme der Harnmenge ohne Blutdrucksteigerung eintritt, wenn zugleich mit Salpeter Chloral injicirt wird, so muss daneben noch eine specifische Einwirkung des Salpeters auf die Nierenzellen selbst angenommen werden. Wie Heidenhain vermuthungsweise ausgesprochen hat, möchte die durch Salpeter und andere harnfähige Substanzen angeregte Wasserabsonderung durch die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen erfolgen. Alle bisherigen Untersucher haben nur die durch Salpeter gesteigerte Wasserabsonderung und ihr Zustandekommen zu deuten gesucht, und sind dabei zu den obigen Wahrscheinlichkeitsschlüssen gelangt. Ob aber unter dem Einfluss des Salpeters neben dem Wasser auch die festen Harnbestandtheile in vermehrter Menge zur Ausscheidung kommen, darüber ist bislang nichts festgestellt. Roy hat mittelst seines Onkographen nach Injection von Salpeterlösung eine unmittelbare Erweiterung der Nierengefässe beobachtet; über die zeitliche Dauer dieser Erweiterung macht er leider keine Angabe. Die eben angeführten, hier noch bestehenden Lücken scheinen durch nachfolgende Versuche ausgefüllt zu werden.

<sup>1)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol. XI. S. 370.

<sup>2)</sup> a. a. O. S. 339 ff.

Versuch XXI. Hund von fast 10 kg. 500 ccm Blut mit 500 ccm  $\frac{1}{2}$ procentiger NaCl-Lösung und 3 Tropfen Sodalösung versetzt. Druck 120 mm Hg. Die Anfangsgeschwindigkeit des Blutes von 116 Tropfen sank in den drei nächstfolgenden Viertelstunden auf 92—84—82 (S. 320), während 1 Tropfen Harn zuerst nach 33, dann nach 58 Secunden, weiter nach 2 Minuten und endlich erst nach  $2\frac{1}{2}$  Minuten abfiel. In 1 Stunde, ungeachtet der relativ nicht unbedeutenden Blutgeschwindigkeit, nur 3 ccm Flüssigkeit abgeschieden. 10 Uhr 54 Min. werden dem Blute 4 g Natr. nitr. in 20 ccm  $\frac{1}{2}$ procentiger NaCl-Lösung hinzugefügt.

10 Uhr 57 Min. 128 Blutropfen in d. Min., 1 Harntropfen nach 49 Sec.

11	-	5	-	101	-	-	-	-	41	-
		9	-	92	-	-	-	-	20	-
		16	-	85	-	-	-	-	11	-
		25	-	76	-	-	-	-	9	-
		30	-	80	-	-	-	-	9	-
		45	-	76	-	-	-	-	10	-

In 1 Stunde 19,2 ccm eines gelbröthlichen Secretes mit 0,81 pCt. NaCl, während das Blut 0,64 pCt. NaCl enthält, also Zunahme von NaCl im Secret gegenüber dem Blute um mehr als  $\frac{1}{4}$  und gegenüber dem Blutserum, in dem sich das Kochsalz um  $\frac{1}{4}$  stärker concentrirt, zu 0,731 pCt. findet, um  $\frac{1}{5}$ . Harnmenge mehr denn 6mal so gross als zuvor.

Versuch VII. Hund von 13 kg. 600 ccm Blut mit 400 ccm 0,5procentiger NaCl-Lösung und circa  $\frac{1}{2}$  g Harnstoff versetzt. Blutgeschwindigkeit zuerst 71 Tropfen, sinkt innerhalb  $\frac{3}{4}$  Stunden bis auf 60 Tropfen. In  $\frac{3}{4}$  Stunden nur knapp 3 ccm Secret. Nun werden dem Blut 8 g Kal. nitr. zugefügt. Schon 3 Minuten danach steigt die Blutgeschwindigkeit auf 148 Tropfen an, in der Minute fallen zuerst 5, dann 6, nach 8 Minuten bereits 7 Tropfen ab. Das ausfliessende Blut ist hellroth, nur wenig dunkler als das in die Nieren eingeleitete. Allmählich sinkt die Blutgeschwindigkeit auf 124—111—103—92 Tropfen, und beträgt nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden nur noch 89, während ungeachtet der rapide sinkenden Blutgeschwindigkeit auch noch jetzt 6 Harntropfen in der Minute gezählt werden. Im Ganzen wurden in  $1\frac{1}{2}$  Stunden 38 ccm eines leicht röthlichen Secretes gewonnen, also pro Stunde 25,3 ccm Harn mit 0,775 pCt. NaCl, während das Blut nur 0,537 pCt. NaCl enthielt (Zunahme fast um die Hälfte und gegenüber dem Blutserum, das um 18,2 pCt. reicher an NaCl ist, als das Gesamtblut, um  $\frac{3}{10}$ ). Zunahme der Secretionsgrösse um das  $6\frac{1}{2}$ fache. Als dann wiederum 8 g Kal. nitr. zum Blut zugesetzt wurden, nahm die Blutgeschwindigkeit kaum zu, die gelieferte Harnmenge nur wenig, bis auf 7 Tropfen in der Minute, und hielt sich auf dieser Höhe fast 1 Stunde lang, nur dass das Secret eine stärker blutige Färbung annahm. Die in 1 Stunde erhaltene Harnmenge betrug 26 ccm mit 0,612 pCt. NaCl (Zunahme gegen das Blut um  $\frac{1}{4}$ ).

Der Natron- und Kalisalpeter schliessen sich dem Kochsalz an, nur dass ihr Einfluss auf die Diurese ein geringerer ist. Wird der

Gehalt des Blutes an Salpeter auf 0,4—0,5 pCt. gebracht, so wird die Harnabscheidung alsbald kräftig gesteigert, bis auf das 6—6½fache, ohne dass die Blutgeschwindigkeit in der Niere mehr als vorübergehend oder höchstens für die Dauer von etwa 15 Min. zunimmt, während selbst zur Zeit, wo die Blutgeschwindigkeit zu ihrer ursprünglichen Grösse zurückgekehrt ist, die Beschleunigung der Harnabscheidung anhält und sogar noch einen Zuwachs erfährt gegenüber der bei gesteigerter Blutgeschwindigkeit beobachteten Grösse.

Bei grösseren Mengen von Salpeter im Blute,  $\frac{3}{4}$  pCt. und darüber, steigt die Blutgeschwindigkeit, allerdings auch nur höchstens für 15 Min., auf das Doppelte an, sinkt im Laufe einer Stunde allmählich herab, während die Secretionsbeschleunigung stetig ansteigt, auch noch zur Zeit, wo die Blutgeschwindigkeit abnimmt, und fast noch auf ihrer Höhe unverändert verharret, wenn die Blutströmung bereits wieder so langsam erfolgt, als vor dem Salpeterzusatz. Die Zunahme der Harnmenge ist bei mittleren Dosen Salpeter nicht grösser als bei kleineren und beträgt das 6½fache. Noch grössere Gaben heben weder die Circulation noch die Harnabscheidung in höherem Grade als mittlere Dosen, dagegen tritt nunmehr reichlicher Blutfarbstoff in den Harn über. Auch hier handelt es sich nicht nur um eine Steigerung des Harnwasserstroms, sondern vielmehr um eine Zunahme auch der ausgeschiedenen festen Stoffe des Harns, z. B. des Kochsalz, das ungeachtet der so beträchtlich gesteigerten Harnmenge sich doch noch um  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ mal reichlicher im Secrete findet, als es im Blute enthalten ist. Danach muss man auf eine directe Beeinflussung der secernirenden Thätigkeit der Nierenzellen durch den Salpeter schliessen.

#### d) Coffein.

Während noch vor einem Jahre H. Schulz in seiner ausführlichen Darstellung der Wirkung des Coffeins<sup>1)</sup> den Einfluss des Coffeins auf die Harnausscheidung in 2 Zeilen erledigt: „auf die Secretion des Harns übt das Coffein, was die Quantität anlangt, eine vermehrende Thätigkeit aus“, haben sich seitdem von klinischer Seite (Riegel, Seifert u. A.) die Empfehlungen des

<sup>1)</sup> Eulenburg's Realencyklopädie. 2. Aufl. Wien 1885. III. S. 358,



Coffeins als kräftiges und prompt wirkendes Diureticum gemehrt. Die gesteigerte Harnabsonderung ist indess bislang nur als Folge der verstärkten Herzthätigkeit und der consecutiven Zunahme des Blutdrucks gedeutet worden. Nun ist aber letzteres Moment allein nach den oben (S. 317) angeführten Erfahrungen von keinem nachhaltigen Einfluss auf die Diurese. Es stand daher zu erwarten, dass in dieser Hinsicht Versuche an der ausgeschnittenen Niere den gewünschten Aufschluss geben möchten.

Versuch XI (in seinem ersten Theil bereits S. 319 erwähnt). Hund von 21 kg. Blut mit gleichem Volum 1,2procentiger NaCl-Lösung und etwas Harn versetzt. In der Minute fallen zuerst 202—197, später nur 172—156 Blut-tropfen ab; 1 Liter Blut passirt die Nieren in 53 Minuten. In den ersten 30 Minuten fiel 1 Harntropfen im Mittel nach je 22 Secunden, in der folgenden halben Stunde erst nach 40 Secunden. In der Stunde 9,64 g Secret mit 1,168 pCt. NaCl. 12 Uhr 12 Min. wird dem Blute 0,25 g Coffein in 10 ccm 1,2procentiger NaCl-Lösung hinzugefügt. Es werden nun gezählt in der Minute

12 Uhr 14 Min.		204	Blut-tropfen,	13	Harntropfen
	21	-	—	-	16
	25	-	—	-	15
	30	-	232	-	14
	40	-	228	-	14
	50	-	—	-	<b>30</b>
	58	-	220	-	24
1 Uhr	5	-	224	-	24
	16	-	198	-	14
	26	-	193	-	13

Bis 1 Uhr 27 Min., also in  $1\frac{1}{4}$  Stunden haben insgesamt circa 1790 ccm Blut die Nieren passirt und sind 69 ccm eines leicht röthlichen Secretes erhalten, somit in der Stunde 55,2 ccm; also Zunahme der Harnmenge fast auf das 6fache, der Blutgeschwindigkeit im Mittel nur um  $\frac{1}{3}$ . Das Secret enthält 1,14 pCt. NaCl und 0,027 pCt.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , das Blut nur 0,96 pCt. NaCl und 0,019 pCt.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , also dessen Serum 1,09 pCt. NaCl und 0,0238 pCt.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , somit befinden sich selbst in dem so reichlich gelieferten Secrete diese Salze noch in höherer Concentration als im Blutserum.

Das Coffein unterscheidet sich von den bisher genannten Stoffen, insbesondere vom Salpeter, dadurch, dass es bei einer annähernd gleichen diuretischen Wirkung, die eine 6mal so starke Harnabscheidung zur Folge hat, die Blutgeschwindigkeit, auch wenn dieselbe schon an sich gross ist, noch steigert und zwar um die Hälfte; dieses Maximum wird etwa nach 15 Min. erreicht und erhält sich ca. 40 Min. lang, um dann abzusinken,

Es wird also die Blutgeschwindigkeit durch das Coffein unzweifelhaft und für längere Zeit gesteigert, aber diese Steigerung um  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  des vorherigen Werthes steht in gar keinem Verhältniss zu der Zunahme der Secretmenge auf das 6fache. Auch das Coffein bewirkt nicht nur eine Vermehrung der Ausscheidung des Harnwassers, sondern auch der charakteristischen festen Stoffe des Harns, des NaCl und  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . Danach ist nicht zu bezweifeln, dass auch das Coffein, neben der Erweiterung der Nierengefässe und der mässigen Beschleunigung der Blutströmung, hauptsächlich die secernirenden Nierenepithelien selbst zu stärkerer Thätigkeit reizt.

Ich habe über den Coffeinversuch und über die wesentlichen Ergebnisse der übrigen Versuche an den Nieren bereits in gedrängter Form zu berichten mich veranlasst gesehen<sup>1)</sup>, weil eine, kurz zuvor erschienene vorläufige Mittheilung von W. von Schröder<sup>2)</sup> „den unerwartet grossen Einfluss des Coffeins auf die Nierensecretion“ hervorhebt „der mit grosser Wahrscheinlichkeit auf eine directe Reizung der secernirenden Elemente der Niere“ zu beziehen ist“. Dass das Coffein die Geschwindigkeit der Blutströmung durch die Nieren steigert, wird durch meinen Versuch an der ausgeschnittenen Niere erwiesen; allerdings steht die nur mässige Zunahme der Blutgeschwindigkeit in der Niere durch das Coffein in gar keinem Verhältniss zu dem Ansteigen der Secretmenge auf das 6fache. Auch Langgaard<sup>3)</sup> hat gefunden, dass die diuretische Wirkung des Coffeins „ziemlich unabhängig von dem Blutdruck“ ist, ohne indess das bedeutungsvollere Moment einer etwa dadurch bewirkten Aenderung der Schnelligkeit der Blutströmung in der Niere auch nur zu discutiren, geschweige denn experimentell zu prüfen. Zudem geht sowohl aus den Versuchen von Schröder wie von Langgaard nur hervor, dass das Coffein die Harnmenge ausserordentlich in die Höhe treiben kann, nicht aber ob bei der vermehrten Diurese nur der Harnwasserstrom gesteigert ist oder auch die anderen wesentlichen Harnbestandtheile, ob es sich also nur um eine Hydrurie, oder eine gesteigerte Secretion der wesentlichen

<sup>1)</sup> Centralbl. f. d. med. Wiss. 1886. No. 27.

<sup>2)</sup> Ebenda No. 26.

<sup>3)</sup> Ebenda No. 29.

Harnbestandtheile handelt<sup>1)</sup>. In dieser Hinsicht ergeben meine Versuche, dass ausser dem Wasser auch die festen Harnbestandtheile ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) in vermehrter Menge ausgeschieden werden, so dass ungeachtet der reichlichen Diurese auch die festen Harnbestandtheile sich noch in grösserer Concentration im Harn finden als im durchgeleiteten Blut bzw. Blutserum.

Es ist endlich noch zu erwähnen, dass die diuretische Wirkung noch grösser ausfällt, wenn man statt des einfachen Coffeins das Infus von gerösteten Kaffeebohnen wählt. Nach J. König sind ca. 0,25 g Coffein in 15 g gerösteten Kaffeebohnen enthalten. Infundirt man 15 g fein gemahlene Kaffeebohnen mit 75 ccm 1 pCt.  $\text{NaCl}$ -Lösung und fügt dies Infus dem durch die Niere durchgeleiteten Blute bei, so sieht man eine ähnliche Steigerung der Blutgeschwindigkeit, dagegen wird noch mehr Harn secernirt als bei der nemlichen Gabe von Coffein, so im Vers. XXVII. vorher 6,2 ccm Harn, nachher 47,5 ccm eines durch den Kaffee-farbstoff gelbbraun tingirten Secretes mit 0,951 pCt.  $\text{NaCl}$ , während im durchgeleiteten Blut nur 0,692 pCt.  $\text{NaCl}$  sich fand. Nun enthält das Infus ausser dem Coffein noch das Coffeol, ferner die beim Rösten der Bohnen gebildeten Zersetzungsproducte der Kohlehydrate und die anorganischen, in Wasser löslichen Salze, vorherrschend phosphorsaures Kali. Es ist leicht verständlich, dass diese neben dem Coffein im Infus vorhandenen organischen und anorganischen Stoffe ihrerseits einen gelinden Secretionsreiz abgeben, der die durch das Coffein bewirkte Steigerung der Harnmenge noch grösser werden lässt, so dass dieselbe dann das  $7\frac{1}{2}$ fache der vorherigen Secretionsgrösse beträgt.

#### e) Zucker.

Ueber die diuretische Wirkung des im Blute reichlich circulirenden<sup>2)</sup> (und dann zum Theil durch den Harn zur Aus-

<sup>1)</sup> Während der Drucklegung ist v. Schröder's ausführliche Mittheilung erschienen (Arch. f. exper. Pathol. XXI. S. 55); darin findet sich allerdings der Nachweis, dass ausser dem Wasser auch die Abscheidung der festen Stoffe und speciell der stickstoffhaltigen durch das Coffein gesteigert wird.

<sup>2)</sup> Hoppe-Seyler (Physiol. Chem. S. 430) fand bei einem Diabetiker einen Zuckergehalt von 0,9 pCt., Cantani (Moleschott's Unters. XI. S. 443) von 0,8 pCt. im Blute.

scheidung gelangenden) Zuckers liegen eine Reihe von Erfahrungen vor, die Harnausscheidung beim Diabetes mellitus anlangend. Nach den Beobachtungen von Leube<sup>1)</sup> läuft, unter sonst gleichen Umständen, die Harnmenge mit der Grösse der Zuckerauscheidung parallel, derart, dass man bei demselben Kranken aus der Grösse der ausgeschiedenen Harnmenge ungefähr die absolute Grösse der Zuckerausfuhr erschliessen kann. Wenn durch Einfuhr stärke- oder zuckerreicher Nahrung die Zuckerauscheidung ansteigt, so nimmt gleichzeitig die Harnmenge zu<sup>2)</sup>.

Ueber die diuretische Wirkung des mit dem Blute der Niere zugeleiteten Traubenzuckers giebt folgender Versuch Aufschluss.

Versuch XIV. Hund von 8 kg. 400 ccm Blut mit 500 ccm 1procentiger NaCl-Lösung und 10 ccm (alkalisirten und filtrirten) Harn versetzt. Durchströmungsdruck constant 100—110 mm Hg. Zuerst fiel ein Harntropfen nach 35—39 Secunden, 35 Minuten später erst nach je 103—120 Secunden, die Harnabscheidung nahm also zuletzt bis auf  $\frac{1}{2}$  ab, während die Blutgeschwindigkeit nur von 68 auf 55 Tropfen in der Minute absank. In der Stunde 5,3 ccm schwach alkalischen und wenig eiweisshaltigen Secretes. Als dann dem Blut so viel Traubenzucker zugesetzt wurde, dass es davon 0,4 pCt. enthielt, stieg die Harnabscheidung nur wenig an; nach 5 Minuten fiel ein Harntropfen in 68 Secunden, nach 12 Minuten schon in 45 Secunden, sank aber bereits nach 20 Minuten wieder ab: 1 Tropfen in 94 Secunden. In  $\frac{1}{2}$  Stunde im Ganzen 2,8 ccm Harn, also nur ziemlich ebenso viel als zuvor. Die Blutgeschwindigkeit stieg vorübergehend auf 63 Tropfen an und war nach 30 Minuten bereits wieder auf 56 Tropfen. Als dann 11 Uhr 30 Min. durch abermaligen Zusatz von Traubenzucker der Gehalt des Blutes an letzterem auf 0,8 pCt. erhoben wurde, gestaltete sich der Vorgang, wie folgt:

11 Uhr 33 Min.	1 Harntropfen nach 19 Sec.,	78 Blutropfen in der Min.
45 -	- - - 23 -	70 - - - -
50 -	- - - 26 -	66 - - - -
12 Uhr 4 -	- - - 12 -	73 - - - -
11 -	- - - 18 -	66 - - - -
20 -	- - - 17—18 Sec. <sup>3)</sup> ,	65 - - - -
30 -	Abermals Zucker zugesetzt; Zuckergehalt des Blutes 1,2 pCt.	
32 -	1 Harntropfen nach 16 Sec.,	78 Blutropfen in der Min.
36 -	- - - 15—16 Sec.,	72 - - - -
45 -	- - - 23 Sec.,	65 - - - -
1 Uhr —	- - - 37 - <sup>4)</sup>	63 - - - -

<sup>1)</sup> Deutsch. Arch. f. klin. Med. V. S. 376.

<sup>2)</sup> Külz, Beiträge z. Pathol. u. Ther. des Diabetes mellitus. 1875. Bd. 2.

<sup>3)</sup> Secret neutral.

<sup>4)</sup> Secret ganz schwach sauer.

In  $1\frac{1}{2}$  Stunden 37,2 ccm eines neutralen Secretes, pro Stunde 24,8 ccm, also fast 5 mal so viel als ohne Zucker. Da das beim Durchleiten von Blut mit 0,8 pCt. Zuckergehalt erhaltene Secret leider mit dem beim Blut mit 1,2 pCt. Zucker gewonnenen vermischt war, wurde von der Bestimmung des Zuckergehaltes im Harn Abstand genommen. Dass indess auch der Zuckergehalt des Secretes grösser ist, als der des Blutes, geht schon aus oben angeführten (S. 316) Versuchen hervor und wird noch durch andere, weiterhin zu beschreibende (S. 336) Versuche bestätigt. Der NaCl-Gehalt der vereinigten Secrete betrug 0,95 pCt., der des Blutes 0,756 pCt., der des Blutserums ist um  $\frac{1}{3}$  höher, also auf 0,85 pCt. zu veranschlagen, sodass die Zunahme des NaCl im Secret gegenüber dem Blutserum noch fast  $\frac{1}{3}$  beträgt.

Demnach wirkt der Zucker erst diuretisch, wenn er zu mehr als  $\frac{1}{2}$  pCt. im Blute enthalten ist. Blut mit 0,4 pCt. Zucker lässt weder die Harnmenge noch die Blutgeschwindigkeit ansteigen. Bei einem Zuckergehalt im Blute von 0,8 pCt. nimmt fast unmittelbar die Harnabscheidung rapide zu und beträgt nach  $\frac{1}{2}$  Stunde fast das 8fache der ursprünglichen Grösse, während die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes durch die Nieren nur um höchstens  $\frac{1}{3}$  zunimmt. Sinkt dann weiterhin die Geschwindigkeit der Harnabscheidung und der Blutströmung langsam, aber stetig ab, so vermag abermalige Steigerung des Zuckergehaltes im Blute die Stromschnelle des letzteren nur vorübergehend, für kaum 15 Min. wieder zur früheren Höhe zu erheben, während dadurch der stetigen Abnahme der Harnmenge, ebenfalls nur für ganz kurze Zeit Einhalt geschieht. Insgesamt beträgt die Steigerung der Harnabscheidung unter dem Einfluss des Zuckers im Blute fast das 5fache. Auch hier steht die so beträchtliche Zunahme der Harnwasserausscheidung, mit der eine vermehrte Absonderung der festen Stoffe, z. B. des Kochsalzes Hand in Hand geht, in gar keinem Verhältniss zu der nur mässigen und nicht lange Zeit anhaltenden Steigerung der Blutgeschwindigkeit, und muss daher zum grössten Theil auf eine directe Reizung der secernirenden Epithelien durch den Zuckergehalt des Blutes bezogen werden. Beginnt diese durch den Zucker im Blute angespornte Harnabscheidung nachzulassen, so lässt sie sich durch eine Steigerung des Zuckergehaltes im Blute nicht wieder anfachen.

In denjenigen Fällen, in denen darauf geachtet wurde, zeigte sich bei Durchströmung der Nieren mit zuckerhaltigem Blute

ein Unterschied in Bezug auf die Reaction des abgeschiedenen Harns gegen empfindliches Lakmuspapier. Während sonst das Secret stärker oder schwächer alkalisch und nur ausnahmsweise neutral reagirt, gab das Secret bei zuckerhaltigem Blute eine ganz schwach alkalische oder deutlich neutrale Reaction, bei dem eben angeführten Versuch der zuletzt abgeschiedene Harn eine fast (schwach) saure Reaction. Es steht dies im Einklang mit den Beobachtungen von Gaglio<sup>1)</sup>, der bei künstlicher Durchleitung von Blut durch die Nieren Milchsäure gebildet werden sah. Um wie viel mehr muss dies der Fall sein, wenn eine Substanz, die durch fermentative Spaltung so leicht Milchsäure liefert, wie der Traubenzucker, mit dem Blute durch die Nieren geleitet wird. Weitere, hierauf speciell zu richtende Untersuchungen dürften in dieser Hinsicht Entscheidung bringen.

f) Combination von Salzen und Zucker in kleinen Mengen, von denen jede an sich die Harnabsonderung nicht antreibt, wirkt diuretisch.

Das Kochsalz steigert die Diurese erst, wenn es zu mindestens 1,3 pCt. im Blut enthalten ist (S. 327), der Traubenzucker erst bei einem Gehalt im Blute von über 0,5 pCt. (S. 334). Auch vom schwefelsauren (und phosphorsauren) Natron bedarf es grösserer Gaben, soll die Harnabscheidung reichlicher werden, so wurde in Vers. XVII (S. 316) bei einem Gehalt des Blutes (an  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  von 0,18 pCt. und) an  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  von 0,35 pCt. im Mittel pro Stunde 23,6 ccm Secret erhalten, eine Menge, die schon als gegen die Norm erheblich gesteigert anzusehen ist.

Versuch XV. 500 ccm Blut eines Hundes von fast 21 kg mit 500 ccm  $\frac{1}{4}$ procentiger NaCl-Lösung und fast  $\frac{3}{4}$  g Harnstoff versetzt. Zuerst fielen 117 Blutropfen in der Minute, weiterhin 92—80—65 Tropfen, letzteres 52 Minuten nach Beginn der Durchleitung. In 1 Stunde passirten nur 290 ccm Blut die Nieren. An Harn fielen zuerst 2 Tropfen in der Minute, in der zweiten halben Stunde 3 Tropfen in 2 Minuten und zuletzt nur 1 Tropfen in der Minute; innerhalb der ganzen Stunde 7,9 ccm alkalischen Secretes. 11 Uhr 15 Min. wird dem Blute noch Kochsalz, schwefelsaures und phosphorsaures Natron, sowie Traubenzucker zugesetzt, sodass das Blut, der Analyse zufolge, 1,02 pCt. NaCl, 0,137 pCt.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0,1024 pCt.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und 0,287 pCt. Zucker enthielt; das Blutserum konnte höchstens 1,167 pCt. NaCl, 0,157 pCt.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0,117 pCt.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 0,328 pCt. Zucker führen.

<sup>1)</sup> Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1886. S. 406.

Es ist indess schon oben (S. 311, 313, 315) bemerkt worden, dass, wie aus verschiedenen Beobachtungen hervorgeht, auch die Blutkörper sich einen Theil vom zugesetzten Zucker,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  aneignen; dem entsprechend muss natürlich der Ueberschuss vom Gehalt des Blutserums an diesen Stoffen über den des Gesamtblutes kleiner werden. Nach Obigem genügt kein einziger dieser Zusätze zur Erzeugung einer gesteigerten Diurese. Es wurden nun in der Minute gezählt:

11 Uhr 20 Min.	176	Blutropfen,	6	Harnropfen,
40 -	152	-	10	-
50 -	149	-	11	-
12 Uhr 8 -	151	-	14	-
30 -	118	-	12	-
45 -	77	-	10	-
1 Uhr — -	69	-	9	-
15 -	73	-	10	-
20 -	61	-	7	-

Während dieser zwei Stunden flossen aus der Vene 1035 ccm Blut, somit war die mittlere Blutgeschwindigkeit um  $\frac{4}{5}$  grösser als vorher. In 2 Stunden 71 ccm eines blutig gefärbten, alkalischen Secretes, pro Stunde 35,5 ccm, also  $4\frac{1}{2}$  mal mehr als zuvor.

Das Secret enthielt: 1,21 pCt.  $\text{NaCl}$ , 0,382 pCt. Zucker, 0,212 pCt.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0,173 pCt.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , war also in Hinsicht aller dieser Bestandtheile concentrirter als das Blutserum, selbst unter der kaum denkbaren Annahme, dass in die Blutkörper von den zugesetzten Stoffen nichts übertreten ist.

Unter der combinirten Einwirkung kleiner, an sich zur Hervorrufung einer Diurese nicht genügender Gaben von Stoffen, wie  $\text{NaCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Zucker steigt die Blutgeschwindigkeit sofort auf das  $2\frac{1}{2}$ fache an, um innerhalb 2 Stunden langsam und stetig wieder bis zu ihrem Anfangswerth vor der Beimischung jener Substanzen abzusinken. Dagegen nimmt die Harnabscheidung schnell zu und erreicht nach  $\frac{1}{2}$  Stunde den Höhepunkt, von dem sie langsam heruntergeht, indess steht diese Abnahme der Harnmenge in keinem Verhältniss zur Verlangsamung der Blutströmung. Da endlich die Blutgeschwindigkeit im Mittel der ganzen Beobachtungszeit nur um  $\frac{4}{5}$  grösser war als zuvor, während die Steigerung der Harnabscheidung sich auf das  $4\frac{1}{2}$ fache beläuft, so kann die vermehrte Diurese, bei der auch alle im Blute circulirenden festen Stoffe in grösserer Menge ausgeschieden wurden, nur zum Theil auf die Beschleunigung der Blutströmung bezogen werden, zum grösseren Theil ist die Ursache auch hier in der

directen Reizung der secernirenden Nierenelemente unter dem Einfluss der obengenannten Stoffe zu suchen.

g) Glycerin.

Innerlich eingenommenes Glycerin vermehrt, wie dies bekannt ist und durch sorgfältige Stoffwechselversuche <sup>1)</sup> bewiesen wird, die Harnmenge und zwar um so reichlicher, je grösser die eingeführte Gabe ist.

Der Einfluss des mit Glycerin versetzten, durch die Niere geleiteten Blutes auf die Harnabscheidung und die Blutgeschwindigkeit erhellt aus folgendem Versuche.

Versuch XIII (in seinem ersten Theil schon S. 319 angeführt). Hund von 12,3 kg. 600 ccm Blut mit 1,2 pCt. NaCl-Lösung zu gleichen Theilen, dazu 10 ccm Harn. Anfangs betrug die Blutgeschwindigkeit 134 Tropfen und sank langsam und stetig bis auf 74 Tropfen in der Minute; die Secretionsgeschwindigkeit war Anfangs 7 Tropfen und zuletzt nur 2 Tropfen. Während 1 Stunde passirten 430 ccm Blut die Nieren und wurden fast 15 ccm Harn abgeschieden. 11 Uhr 25 Min. werden dem Blut hinzugefügt: 100 ccm Blut, 90 ccm 1,2 pCt. NaCl-Lösung und 10 ccm Glycerin, sodass das Gesamtblut circa 0,8 pCt. Glycerin enthält. Es wurden nun in der Minute gezählt:

11 Uhr 30 Min.	176	Blut	tropfen,	4	Harntropfen,
	38	-	107	-	5
	43	-	88	-	5
	51	-	83	-	5
12 Uhr	1	-	86	-	6
	5	-	84	-	5

Innerhalb 40 Minuten sind 12 ccm eines röthlichen Secretes abgeschieden und haben 387 ccm Blut die Nieren passirt. Also Harnmenge pro Stunde 18 ccm, durchgeströmte Blutmenge 575 ccm. Das durchgeleitete Blut enthält 1,01 pCt., das Serum (der blutkörperfreie Antheil) desselben 1,15 pCt. NaCl, der Harn 1,31 pCt. NaCl, demnach Zunahme um fast  $\frac{1}{4}$ . 12 Uhr 10 Min. werden dem Blut abermals 9 ccm Glycerin hinzugefügt; Blut enthält nun ca. 1,5 pCt. Glycerin. Danach zählte ich in der Minute:

12 Uhr 13 Min.	118	Blut	tropfen,	6	Harntropfen,
	18	-	124	-	9
	25	-	113	-	12
	38	-	111	-	11

In  $\frac{1}{2}$  Stunde 34,5 ccm eines stärker roth gefärbten, alkalischen Secretes, während 340 ccm Blut die Nieren durchsetzt haben. Also per Stunde Harn-

<sup>1)</sup> I. Munk, dieses Archiv Bd. 76. S. 119. Bd. 80. S. 39. — L. Lewin, Zeitschr. f. Biologie. XV. S. 243. — Tschirwinsky, ebenda S. 252.



menge 69 ccm, Blutströmungsgeschwindigkeit 680 ccm. Das Secret enthält 1,26 pCt. NaCl, das Blutserum 1,15 pCt., also Zunahme im Secret um  $\frac{1}{15}$ .

Bei einem Gehalte des Blutes von 0,8 pCt. Glycerin steigt die vorher so gesunkene Blutgeschwindigkeit fast unmittelbar auf das  $2\frac{1}{2}$ fache an, um sehr bald wieder herunterzugehen und sich dem niedrigen Werthe, den sie vor dem Glycerinzusatz gezeigt, mehr und mehr zu nähern, während die Harnabscheidung sofort stärker wird, um  $\frac{3}{5}$ , und sich dauernd auf dieser Höhe erhält. Wird dann der Gehalt des Blutes an Glycerin auf ca.  $1\frac{1}{2}$  pCt. gebracht, so steigt die Harnabscheidung sehr bald rapide an, bis auf das  $4\frac{1}{2}$ fache des vor dem Glycerinzusatz beobachteten Werthes, während die Blutgeschwindigkeit im Mittel nur  $\frac{1}{2}$ mal grösser wird als zuvor; die vermehrte Diurese besteht noch fast unverändert zu der Zeit, wo die Blutströmung bereits wieder beträchtlich langsamer geworden ist. In grösserer Dose beschleunigt somit das Glycerin die Blutströmung nur mässig, dagegen die Harnabscheidung so ausserordentlich stark, dass die Zunahme der letzteren nur zum kleinsten Theil auf die schnellere Blutströmung durch die Nieren, zum bei weitem grössten Theil auf Reizung der Nierenzellen selbst bezogen werden muss. Auch hier besteht neben vermehrter Abscheidung von Wasser auch solche der festen Stoffe, unter denen sich das Kochsalz um  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{4}$  reichlicher im Secret findet als im Blutserum.

#### h) Pilocarpin.

Das Pilocarpin regt, wie bekannt, die Schweiss- und Speichelsecretion mächtig an. Ueber den Einfluss dieses Alkaloids auf die Harnabscheidung liegen keine exacten Beobachtungen vor. Schmiedeberg<sup>1)</sup> äussert sich darüber: „obgleich über das Verhalten der Harnsecretion keine ausreichenden Thatfachen vorliegen, so darf doch mit genügender Sicherheit behauptet werden, dass sie durch das Pilocarpin direct nicht beeinflusst wird“.

Versuch XXX. Hund von 19 kg. Blut mit  $\frac{1}{2}$  Vol.  $\frac{3}{4}$ procentiger NaCl-Lösung versetzt. Die Durchströmung geht, obwohl der Druck von 100 allmählich bis auf 140 mm Hg gesteigert wird, nur sehr langsam von Statten, das aus der Vene ausfliessende Blut, 55—48 Tropfen in der Minute, ist schwarzroth. Die Harnabscheidung erfolgt äusserst langsam, etwa nur alle

<sup>1)</sup> Grundriss der Arzneimittellehre. Leipzig 1883. S. 66.

5 Minuten 1 Tropfen; innerhalb 1 Stunde 1,3 ccm eines gelblichen Secretes. 10 Uhr 18 Min. 0,05 g Pilocarp. mur. dem Blute zugesetzt. Es werden nun gezählt in der Minute:

11 Uhr 25 Min.	96	Blutropfen <sup>1)</sup> ,	fast 1	Harntropfen
30 -	123	-		
35 -	176	-	<sup>2)</sup> ,	$1\frac{1}{3}$ - <sup>3)</sup>
45 -	148	-	2	-
55 -	183	-	$2\frac{1}{2}$	-
12 Uhr 5 -			3	-
10 -	156	-		
20 -	132	-	2	-

Im Ganzen innerhalb 1 Stunde 8,2 ccm Secret mit 0,892 pCt. NaCl, während das Blut nur 0,66 pCt., dessen Serum 0,798 pCt. NaCl enthält, also Zunahme der Secretmenge gegen vorher auf das 6fache, des NaCl darin gegen das Blutserum um fast  $\frac{1}{3}$ . Die Blutströmung hat sich auf das  $2\frac{1}{2}$ - bis 3fache beschleunigt.

Unter dem Einfluss von Pilocarpin wird die Blutströmung, zumal wenn sie an sich sehr langsam erfolgte, viel schneller, als durch eines der bisher besprochenen Diuretica, zugleich hält diese Wirkung, mit grösseren oder geringeren Schwankungen, längere Zeit an. Doch ist die Zunahme der Harnmenge bis auf das 6fache zu gross, als dass sie einzig und allein auf die vermehrte Blutgeschwindigkeit zu beziehen wäre. Vielmehr verdankt ein Theil der gesteigerten Harnabscheidung, die ausser dem Wasser auch noch die festen Bestandtheile (NaCl) trifft, seinen Ursprung der directen Reizung der Nierenzellen durch das ihnen mit dem Blute zugeführte Pilocarpin, wie dies für die Speichel- und Schweissdrüsenzellen mit vollster Bestimmtheit erwiesen ist.

#### i) Chinin.

Ueber den Einfluss des Chinins auf die Harnsecretion liegen bereits Beobachtungen vor. Kerner<sup>4)</sup> fand bei einer grossen Tagesgabe von Chinin eine Vermehrung der Harnmenge um 15 pCt., Prior<sup>5)</sup> um 11 pCt.; die vermehrte Diurese besteht noch 1—3 Tage nach dem Aussetzen des Chinins. Prior glaubt

<sup>1)</sup> Venenblut weniger dunkel.

<sup>2)</sup> Venenblut viel heller roth, fast arteriell.

<sup>3)</sup> d. h. in 3 Minuten 4 Tropfen.

<sup>4)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol. III. S. 109.

<sup>5)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol. XXXIV. S. 237.

die Zunahme der Harnabscheidung auf eine directe Reizung der Nieren durch das Chinin zurückführen zu müssen. Andererseits hat A. Hoffmann<sup>1)</sup> gefunden, dass beim Durchleiten von Blut, das zu 0,05—0,1 pCt. Chinin enthält, durch die Nieren die Fähigkeit derselben zur Hippursäuresynthese (aus Benzoesäure und Glycocoll) fast vollständig erlischt, und schliesst daraus, dass Chinin das Nierengewebe (soll wohl heissen: die Nierenzellen) vergiftet. Meine Versuche zeigen, dass die Fähigkeit der Nieren, Secret zu liefern, durch Zusatz von Chin. sulf. zu 0,04 pCt. zum Blut nicht nur nicht vernichtet, sondern vielmehr gesteigert wird.

Versuch XXVII. Hund von ca. 24 kg. 800 ccm Blut mit 400 ccm 1procentiger NaCl-Lösung und 1,5 g Harnstoff versetzt. In der Minute:

10 Uhr 50 Min.	139	Blutropfen,	5½	Harntropfen
11 - 5 -			4	-
11 - 118 -			3	-
26 - 103 -			4	-

In  $\frac{3}{4}$  Stunde 14 ccm eines nur wenig eiweisshaltigen Secretes, also pro Stunde 18,7 ccm Harn. Secret enthält 1,02 pCt. NaCl, Blut 0,76 pCt., also Blutserum 0,919 pCt. NaCl, somit Zunahme im Secret gegen das Blutserum um fast  $\frac{1}{8}$ .

11 Uhr 31 Min.	0,3 g	Chin. sulf. hinzugesetzt.
40 - 73		Blutropfen, 3 Harntropfen
58 - 79		4½ -

In  $\frac{1}{2}$  Stunde nur 7,1 ccm leicht röthlichen Secretes.

12 Uhr 3 Min.	Zusatz von 0,2 g	Chin. sulf.
7 - 116		Blutropfen, 7½ Harntropfen
15 - 135		8 -
22 -		12 -
32 - 138		11 -

In  $\frac{1}{2}$  Stunde 21 ccm eines stärker rothgefärbten Harns mit 1,03 pCt. NaCl (Zunahme gegen das Blutserum um  $\frac{1}{8}$ ). Secretionsgeschwindigkeit  $2\frac{3}{4}$ mal so gross als zuvor.

12 Uhr 45 Min.	121	Blutropfen,	8	Harntropfen
1 - — - 92			7	-

In dieser halben Stunde 15,5 ccm Secret mit 1,01 pCt. NaCl. Secretionsgeschwindigkeit  $1\frac{1}{4}$ mal so gross als zuvor. Insgesamt wurden nach 0,5 g Chinin in 1 Stunde 36,5 ccm Secret, also fast doppelt so viel als ohne Chinin, erhalten.

In der Dosis von 0,025 pCt. im Blute durch die Nieren strömend, ist Chinin durchaus unwirksam, es vermag nicht einmal der allmählich und stetig sinkenden Geschwindigkeit der

<sup>1)</sup> Arch. f. d. exper. Path. VII. S. 243.

Blutströmung und der Harnabscheidung, wie solche regelmässig eintritt, wenn die Wirkung harnfähiger Stoffe (Harnstoff) wegen zu geringer Menge derselben nachlässt, Einhalt zu gebieten, vielmehr sinken beide weiter ab, gleichwie zuvor. Dagegen beschleunigt schon ein Gehalt an Chinin von 0,04 pCt. die Blutströmung bis auf das  $1\frac{3}{4}$ fache und die Secretionsgrösse bis auf das  $2\frac{1}{3}$ fache. Weiterhin sinkt die Blutgeschwindigkeit wieder ab, sodass sie schliesslich nur wenig grösser ist, als vor dem Chininzusatz, während die Harnabscheidung sich zwar auch verlangsamt, aber in viel geringerem Maasse als die Blutgeschwindigkeit. Es beschleunigt also das Chinin sowohl die Circulation als die Harnabscheidung, aber erstere in viel höherem Grade als letztere<sup>1)</sup>, so dass, zumal auch die festen Harnbestandtheile (NaCl) reichlicher abgeschieden wurden, eine Reizung der Nierenzellen angenommen werden muss.

Der vorstehende Versuch lehrt ferner, im Gegensatz zu denen von A. Hoffmann, die bemerkenswerthe Thatsache, dass Chinin zu 0,04 pCt. im Blute die Secretionsfähigkeit der Nieren anregt, während es schon zu 0,05—0,1 pCt. die synthetische Fähigkeit der Niere ertödtet. Die Reizwirkung auf die Nierenzellen geht also gar bald in eine Lähmung über, sobald die Chinindose nur ein wenig erhöht wird.

k) Digitalis.

Die diuretische Wirkung der Digitalis kommt nach der bisherigen Lehre, vornehmlich nach den Untersuchungen von L. Traube dadurch zu Stande, dass durch die wirksamen Bestandtheile der Pflanze das Herz, unter Abnahme seiner Frequenz, zu energischerer Contraction, zu kräftigerer Arbeitsleistung angeregt, in Folge wovon das Aortensystem stärker gefüllt und der Blutdruck erhöht wird. Nun wissen wir aber aus den scharfsinnigen Deductionen von Heidenhain sowie aus den obigen Erfahrungen (S. 317), dass es nicht sowohl der Druck als die Geschwindigkeit des Blutes in den Nieren ist, welche, wie die Eingangs discutirten

<sup>1)</sup> Infolge nicht genauer Durchsicht der Chininversuche habe ich in der vorläufigen Mittheilung angegeben, dass Chinin „die Nierensecretion auf das Doppelte ohne wesentliche Aenderung der Circulation“ anregt, eine Angabe, die nach Vorstehendem zu corrigiren ist in „bei nur mässiger Beschleunigung der Blutgeschwindigkeit“.

Beobachtungen lehren, nächst der Anwesenheit harnfähiger Substanzen im Blute die Grösse der Wasserabscheidung in den Nieren bestimmt. Indem nun die Digitalis den Umfang der Herzcontractionen, also die systolische Entleerung (und indirect damit die diastolische Füllung) des Herzens vergrössert, steigt der Druck im Aortensystem und sinkt der Druck im Venensystem, und damit muss auch die Blutströmung schneller werden; die Steigerung der Blutgeschwindigkeit in der Niere hat vermehrte Harnabsonderung zur Folge. Beeinflusste in der That die Digitalis einzig und allein das Herz und secundär dadurch den Blutdruck bezw. die Blutgeschwindigkeit und die Harnabscheidung, so musste an der ausgeschnittenen Niere die verstärkte Diurese ausbleiben. Anderenfalls war daneben noch eine Einwirkung auf die Gefässe bezw. die secernirenden Elemente der Niere selbst zu supponiren.

Versuch XII. Hund von  $8\frac{3}{4}$  kg. Blut mit gleichen Theilen 1,5procentiger NaCl-Lösung und 10 ccm Harn versetzt (Blut enthält 1,01 pCt., Blutserum 1,157 pCt. NaCl). Zuerst 116, dann 85 Blutropfen, in der nächsten halben Stunde 54—49 Blutropfen in der Minute. Anfangs fiel ein Harn tropfen nach je 20 Secunden, später nur nach 30—40 Secunden. Innerhalb 1 Stunde 9,5 ccm leicht gelblichen Secretes mit 1,289 pCt. NaCl (Zunahme gegenüber dem Blutserum um mehr als  $\frac{1}{2}$ ). 11 Uhr 13 Min. werden zum Blute 50 ccm Infus von 1,5 g fol. Digit. hinzugefügt.

11 Uhr 20 Min. 52 Blutropfen, 1 Harntropfen nach 70 Sec.

32	-	49	-	-	-	86	-
40	-	48	-	-	-	24	-
50	-	—	-	-	-	25	-

12 Uhr — - 54 - - - 17 -

8	-	—	-	-	-	26	-
15	-	45	-	-	-	23	-
25	-	43	-	-	-	21	-

In  $1\frac{1}{2}$  Stunden 11,5 ccm eines röthlichen Secretes mit 1,17 pCt. NaCl. Blut enthält 0,96, Blutserum 1,09 pCt. NaCl (Zunahme im Secret um  $\frac{1}{2}$ ). Secretionsgrösse pro Stunde 9,2 ccm, also unverändert. 12 Uhr 30 Min. werden dem Blute abermals 50 ccm Infus von 1,5 g fol. Digit. zugesetzt. NaCl-Gehalt des Blutes = 0,93 pCt., des Blutserums = 1,045 pCt.

12 Uhr 38 Min. 43 Blutropfen, 1 Harntropfen nach 27 Sec.

50	-	44	-	-	-	17	-
----	---	----	---	---	---	----	---

1 Uhr — - — - - 16 -

10	-	34	-	-	-	23	-
20	-	—	-	-	-	22	-
30	-	29	-	-	-	29	-

In der Stunde 10,5 ccm blutigen Secretes mit 1,14 pCt. NaCl (Zunahme um  $\frac{1}{17}$ ). Harnmenge um  $\frac{1}{17}$  höher. Da indess durch den Zusatz von 100 ccm des Digitalisinfuses das Blut um 100 ccm reicher an Wasser geworden ist und diese 100 ccm für 800 ccm Blutkochsalzlösung eine Zunahme des Wassergehaltes um 4 pCt. bedeuten, so dürfte wohl die geringfügige Vermehrung der Harnmenge auf dieses Moment der Zunahme des Wassergehaltes vom Blute und nicht auf die Digitalis geschoben werden müssen.

• In einem anderen Versuch, wo die Harnsecretion von vorn herein sehr darniederlag, so dass, bei einer Blutgeschwindigkeit von 109—88 Tropfen in der Minute, knapp 3 ccm Secret pro Stunde erhalten wurden, nahm zwar auf Zusatz von 50 ccm Infus. fol. Digit. (e 1,0) die Blutgeschwindigkeit auf 120 Tropfen zu, dagegen die Harnabscheidung nur minimal, so dass in der Stunde eben 4 ccm Secret abfielen.

Die Versuche lehren, dass die Digitalis weder in mittleren noch in grossen Dosen die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes oder die Harnabscheidung der ausgeschnittenen Nieren merklich antreibt und daher die diuretische Wirkung nur in ihrem Einfluss auf das Herz, auf den allgemeinen Blutdruck und die Strömungsgeschwindigkeit im Aortensystem und damit auch in der Nierenarterie zu suchen ist, nicht aber in einer directen Reizung der Nierenepithelien selbst zu stärkerer Secretion. Nach der Digitaliszufuhr sinkt die Schnelligkeit der Blutströmung, zuweilen nach schnell vorübergehendem wenig erheblichen Anstieg ganz langsam und allmählich, wie dies jedesmal bei längerer Dauer des Versuches der Fall ist, wenn nicht eine harnfähige Substanz oder ein die Nierengefässe erweiternder und die Nierenepithelien direct reizender Stoff eingebracht wird.

#### 1) Morphin.

Ueber die Beeinflussung der Nierenthätigkeit durch das Morphin ist nichts Sicheres bekannt. Nur so viel steht fest, dass durch grosse Gaben die Gefässe erweitert und die Herzhätigkeit beeinträchtigt wird, und dass beide Momente zum Sinken des Druckes im Aortensystem beitragen.

Ich verfüge nun über mehrere Versuche bezüglich des Einflusses des Morphins auf die ausgeschnittene Niere, welche deshalb einer Besprechung werth erscheinen, weil bei den einen das Blut mit Morphin beladen wurde, als die Secretion nur spärlich war, und bei den anderen, als durch zuvor eingeführte kleine Mengen von Salpeter die Harnabscheidung ziemlich reichlich erfolgte.

Versuch XXI (in seinem ersten Theil schon beim Salpeter [S. 329] angeführt). Auf Zusatz von 4 g Salpeter zu 1000 ccm Blut +  $\frac{3}{4}$  pCt. NaCl-Lösung stieg die Blutgeschwindigkeit (vorher 82 Tropfen) auf 128 Tropfen und sank dann schnell ab, so dass sie bereits nach  $\frac{1}{2}$  Stunde wieder nur 76 Tropfen betrug. Die Harnabscheidung stieg alsbald langsam, aber stetig an und erreichte nach  $\frac{1}{2}$  Stunde, als die Blutgeschwindigkeit bereits wieder so gering war als vorher ohne den Salpeter, ihren Höhepunkt (1 Harn tropfen nach 9 Secunden), auf dem sie sich ziemlich noch  $\frac{1}{2}$  Stunde behauptete. Innerhalb 1 Stunde 19,2 ccm Secret mit 0,81 pCt. NaCl (Blut 0,64 pCt., Blutserum 0,731 pCt. NaCl). 12 Uhr 20 Min. wird dem Blute 0,2 g Morph. mur., in 6 ccm Wasser gelöst, zugesetzt, so dass das Morphinum etwa zu 0,025 pCt. im Blute vorhanden war. Es wurden nun gezählt:

12 Uhr 25 Min. 57 Blut tropfen, 1 Harn tropfen nach 18 Sec.

35 - 56 - - - 35 -

45 - 54 - - - 44 -

55 - 52 - - - 47 -

1 Uhr 5 - 50 - - - 53 -

15 - 49 - - - 55 -

Innerhalb 1 Stunde 9,4 ccm Harn mit 0,79 pCt. NaCl (Zunahme des NaCl im Secret gegenüber dem Blutserum um  $\frac{1}{12}$ ). Während vorher innerhalb 1 Stunde 0,142 g NaCl zur Ausfuhr gelangten, wurden bei Morphin in der nehmlichen Zeit nur 0,074 g, also etwa nur die Hälfte, ausgeschieden.

Dass nicht etwa die Niere schon an sich d. h. durch die Dauer des Versuches in ihrer Functionsfähigkeit beeinträchtigt worden ist, sondern nur infolge des Morphins, geht daraus hervor, dass nunmehriger Zusatz von nur 3 g Salpeter die Blutgeschwindigkeit auf 63 — 65 Tropfen und die Harnabscheidung auf 4 —  $4\frac{1}{2}$  Tropfen in der Minute steigerte. Innerhalb  $\frac{1}{2}$  Stunde 8 ccm Harn mit 0,786 pCt. NaCl, also kaum weniger als beim Morphin in der doppelten Zeit und nur etwas weniger als nach dem ersten Salpeterzusatz, obwohl doch inzwischen 2 Stunden verflossen sind.

Versuch XIX. Hund von 11,5 kg. Blut mit gleichem Volumen  $\frac{2}{3}$ procentiger NaCl-Lösung und circa 1 g Harnstoff versetzt.

12 Uhr 10 Min. 159 Blut tropfen, 1 Harn tropfen nach 49 Sec.

20 - 102 - - - 72 -

35 - 89 - - - 101 -

47 - 87 - - - 99 -

1 Uhr — - 66 - - - 107 -

5 - 0,25 g Morph. mur. hinzugefügt (Gehalt 0,03 pCt.)

15 - 55 Blut tropfen, 1 Harn tropfen nach 124 Sec.

25 - 52 - - - 122 -

35 - 50 - - - 164 -

50 - 44 - - - 181 -

2 Uhr — - 41 - - - 193

Beide Versuche lehren, dass unter dem Einfluss grosser Morphinumgaben die Harnabscheidung auf etwa die Hälfte ihrer Grösse und die Schnelligkeit der Blutströmung auf etwa  $\frac{2}{3}$  heruntergeht. Dass diese Minderausscheidung an Wasser und Kochsalz durch den Harn zumeist die Folge einer Beeinträchtigung der secernirenden Epithelien ist, erhellt aus der Beobachtung, dass auch in diesem Stadium Zufuhr eines diuretischen Stoffes, selbst in relativ kleiner Gabe, die Abscheidung sowohl des Wassers als des Kochsalzes auf das Doppelte in die Höhe treibt, während die Geschwindigkeit der Blutströmung im Mittel nur um  $\frac{1}{4}$  ansteigt.

Bei kleineren Gaben, wenn das Morphinum sich zu 0,01 bis 0,015 pCt. im Blute befindet, ist weder auf die Harnabscheidung noch auf die Blutströmung ein merklicher Einfluss wahrzunehmen. Durch Dosen also, welche die Erregbarkeit des Centralnervensystems sichtlich herabsetzen, wird die Harnabscheidung nicht wahrnehmbar alterirt.

#### m) Atropin.

Atropin unterdrückt die Secretion der Speichel- und Schweissdrüsen, ja sogar die durch Muscarin oder Pilocarpin hervorgerufenen Hypersecretion der genannten Drüsen. Ferner bringt noch Heidenhain selbst bei Reizung der Chorda tympani Injection von Atropin die Speichelabsonderung der Submaxillaris zum Stillstand, obwohl die Drüsengefässe dabei nach wie vor erweitert sind. „Es bleiben also die vasodilatatorischen Fasern durch das Gift unbeeinflusst, ebenso die Absonderungsfasern des Sympathicus, indem Reizung des letzteren die dem Sympathicus eigenthümliche Absonderung hervorruft. Es können also nicht die secernirenden Zellen es sein, welche vom Atropin ausser Function gesetzt werden, denn der Sympathicus bleibt ja wirksam<sup>1)</sup>.“

Beschickt man das die Nieren durchströmende Blut mit so viel Atropin. sulf., dass dessen Concentration etwa 0,002 bis 0,003 pCt. beträgt, so sieht man weder die Geschwindigkeit der Blutströmung noch der Harnabscheidung wesentlich geringer werden; auch die Ausfuhr der festen Stoffe z. B. des Kochsalz zeigt

<sup>1)</sup> Heidenhain, a. a. O. S. 84.



keine merkliche Abnahme gegenüber dem gleichen Zeitraume vor dem Zusatz von Atropin. In einem Versuche, in dem 80 bis 76 Blutropfen in der Minute abfielen und pro Stunde 19,2 ccm Harn abgeschieden wurden <sup>1)</sup>, nahm auf Zusatz von 0,03 g Atrop. sulf. zu 1000 ccm Blut + NaCl-Lösung die Schnelligkeit der Blutströmung nur auf 68—66 Tropfen ab. Die Harnmenge betrug in der Stunde fast 18 ccm, die absolute Ausscheidung von NaCl durch den Harn 0,149 g, vorher 0,156 g, so dass also weder die Secretion des Wassers noch der festen Stoffe durch das Gift sichtlich beeinflusst worden ist.

#### n) Strychnin.

Injection von Strychnin in das Blut hat nach Sigmund Mayer vermöge Reizung des vasomotorischen Centrums in der Med. oblong. weit verbreitete Verengerung der mittleren und kleineren Arterien und damit Ansteigen des Blutdrucks zur Folge. Dem entsprechend muss, da auch die Nierengefäße stark verengt und somit die Schnelligkeit der Blutströmung in der Niere ausserordentlich herabgesetzt ist, die Harnsecretion minimal werden bzw. stocken. Würde das Strychnin allein auf das bzw. die vasomotorischen Centren des Marks wirken, so müsste die Verengerung der Nierengefäße einer Erweiterung und damit bei dem hohen Aortendruck einer Beschleunigung Platz machen, sobald die Nierennerven durchtrennt sind. Allein, wie Grützner <sup>2)</sup> gefunden hat, stockt auch nach Durchreissung der Nierennerven die Harnabscheidung, und daraus hat Grützner mit Recht erschlossen, dass das Strychnin die Nierengefäße unmittelbar d. h. ohne Beihülfe der Centren verengern müsse. Hierüber, sowie über eine etwaige Einwirkung auf die Nierenzellen selbst dürfte von Versuchen an der ausgeschnittenen und mit strychninhaltigem Blute durchströmten Niere directer Aufschluss zu erwarten sei.

Versuch XXVI. Hund von 22 kg. 800 ccm Blut mit 530 ccm 1procentiger NaCl-Lösung versetzt (NaCl-Gehalt des Blutes = 0,736 pCt., des Blutserums = 0,87 pCt.) Da die Harnabscheidung nicht recht in Gang kommen will, werden circa 2 g Salpeter dem Blute zugesetzt. Blutgeschwindigkeit anfangs 107 Tropfen, fällt allmählich innerhalb  $\frac{3}{4}$  Stunden bis auf 79 Tropfen

<sup>1)</sup> infolge Zusatzes von 4 g Salpeter.

<sup>2)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol. IX, S. 381,

in der Minute. 1 Harntropfen fällt zuerst nach je 28, dann nach 13 – 14, zuletzt nach 33 Sekunden ab. In 1 Stunde im Ganzen 9,7 ccm Secret mit 0,95 pCt. NaCl (Zunahme gegen das Blutserum um fast  $\frac{1}{10}$ ). 12 Uhr 22 Min. 0,05 g Strychn. nitr. dem Blute beigemischt. Die Blutgeschwindigkeit sinkt auf 56, später auf 47 Tropfen ab; 1 Harntropfen im Mittel nach 39 Sekunden. 12 Uhr 52 Min. abermals 0,05 g Strychn. nitr. zugesetzt.

1 Uhr — Min. 51 Blutropfen,

20	-	52	-	1 Harntropfen nach 32 Sec.
35	-	49	-	- 43 -
50	-	47	-	- 51 -

In  $1\frac{1}{2}$  Stunden 10,46 ccm, also pro Stunde fast 7 ccm Harn mit 0,98 pCt. NaCl (Zunahme gegenüber dem NaCl des Blutserums um fast  $\frac{1}{4}$ ). Insgesamt hat die Harnmenge und die NaCl-Ausscheidung um etwa 28 pCt. gegen vorher abgenommen.

Es erhellt aus diesem Versuche ebenso wie aus einem in Bezug auf das Resultat völlig analogen zweiten Experiment, dass auch an der ausgeschnittenen Niere, die dem Einflusse des Centralnervensystems entzogen ist, das strychninhaltige Blut direct die Nierengefäße zur Verengerung bringt und damit die Geschwindigkeit der Blutströmung durch die Nieren herabsetzt. Die Blutgeschwindigkeit, die kurz vor der Strychninzufuhr 79 Tropfen in der Minute betragen hatte, sank unter dem Einfluss des Strychnins sofort auf 56 Tropfen, also auf  $\frac{2}{3}$  herab; zugleich wurde das aus der Nierenvene ausfließende Blut sichtlich dunkler zum Zeichen der verlangsamten Blutströmung und der dadurch bedingten Mehrabgabe von Sauerstoff an das Nierengewebe. Hand in Hand mit der Verlangsamung der Nierencirculation geht eine Verringerung der Harnmenge, welche, da sie nur 28 pCt., also noch nicht so viel beträgt, als die Abnahme der Blutgeschwindigkeit, unbedenklich sich auf letztere zurückführen lässt. Strychnin bewirkt also eine mässige Verengerung der Nierengefäße und damit eine Verlangsamung des Blutstroms und secundär der Harnabscheidung. Für eine directe Einwirkung des Strychnins auf die secernirenden Epithelien liefern die Versuche keinen Anhalt.

Aus unseren Beobachtungen lässt sich zur Theorie der Wirkung der diuretischen Substanzen Folgendes ableiten: Von allen untersuchten, die Harnabscheidung antreibenden Mitteln hat eine rein centrale Wirkung auf das Nervensystem und

von da auf Herz, Druck und Geschwindigkeit des Blutes nur die Digitalis; bei diesem Stoff lässt sich weder ein deutlicher localer Einfluss auf die Gefässe noch auf die secernirenden Epithelzellen der ausgeschnittenen und künstlich durchbluteten Niere erkennen. Alle übrigen geprüften Diuretica üben eine periphere Wirkung auf die Nieren, und zwar sowohl auf die Nierengefässe, dieselben erweiternd und dadurch den Nierenblutstrom beschleunigend, als insbesondere auf die secernirenden Nierenelemente selbst und haben eine vermehrte Abscheidung von Wasser und von festen Stoffen durch den Harn zur Folge; nur die Grösse der durch sie hervorgerufenen Diurese ebenso wie die Intensität der Einwirkung auf die Nierengefässe einerseits und die secretorischen Nierenzellen andererseits variirt bei den verschiedenen Substanzen, ohne dass der Grad und die Dauer der Gefässerweiterung in der Niere der Anspornung der Secretionszellen parallel liefe. Die stärkste Diurese erzeugt das Kochsalz bei einer Concentration von ca. 2 pCt. im Blute; hier steigt die Harnmenge auf das  $8\frac{1}{2}$  bis 15fache an, ohne dass die Blutströmung in der Niere mehr als vorübergehend ansteigt, vielmehr sehr bald sogar noch weit unter den Anfangswerth vor der NaCl-Zufuhr absinkt. Salpeter und Coffein treiben die Diurese auf das 6fache an, während die Geschwindigkeit der Blutströmung nur vorübergehend bzw. für die Dauer um  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  zunimmt. Aehnlich verhält es sich mit dem Zucker bei einer Concentration von  $\frac{3}{4}$  pCt. und mit dem Glycerin bei 1—1,5 pCt. im Blute: Ansteigen der Harnmenge auf das 5— $4\frac{1}{2}$ fache und der Blutgeschwindigkeit im Mittel um  $\frac{1}{4}$  bzw.  $\frac{1}{2}$  des Anfangswerthes. Harnstoff treibt schon zu  $\frac{1}{6}$  pCt. im Blute die Diurese auf das 4fache, die Blutgeschwindigkeit auf das Doppelte an, Pilocarpin erstere auf das 6fache, letztere auf das  $2\frac{1}{2}$ —3fache. Alle diese Stoffe wirken bald stärker, bald schwächer auf die Nierengefässe, dieselben erweiternd und den Nierenblutstrom beschleunigend, allein die letztere Wirkung steht, vom Kochsalz bis zum Pilocarpin absteigend, in einem mehr oder weniger grossen Missverhältniss zu der dadurch bewirkten ausserordentlichen Steigerung der Harnmenge, so dass man für letztere bald zum grössten bald nur zum grösseren Theile eine directe Anspornung der secernirenden Nierenzellen zu verstärkter

Thätigkeit in Anspruch nehmen muss. Nicht mit so absoluter Sicherheit ist das durch Chinin (0,04 pCt.) hervorgerufene Ansteigen der Harnmenge als directe Wirkung auf die secretorischen Nierenelemente zu deuten, weil die Harnmenge nur auf über das Doppelte, die Blutgeschwindigkeit auf etwa das  $1\frac{1}{2}$ — $1\frac{3}{4}$ fache zunimmt; doch spricht die Mehrausscheidung auch der festen Stoffe im Harn ausser dem Wasser für eine directe Anspornung der secretorischen Nierenzellen.

Morphin (zu 0,025 pCt.) setzt die Harnabscheidung auf die Hälfte, die Blutgeschwindigkeit auf  $\frac{2}{3}$  herab; auch hier ist eine Beeinträchtigung der secretorischen Fähigkeit der Nieren anzunehmen, weil die Harnmenge stärker abnimmt als die Geschwindigkeit der Blutströmung, sodann weil auch die Ausscheidung der festen Stoffe herabgesetzt ist. Endlich geht in Folge von Strychnin (0,04 pCt.) die Harnmenge um mehr als  $\frac{1}{4}$ , die Blutgeschwindigkeit um  $\frac{1}{3}$  herunter, also erstere noch in höherem Grade als letztere, so dass man die durch locale Gefässverengung in der Niere erzeugte Verlangsamung der Blutcirculation einzig und allein als Ursache der verminderten Diurese anzusprechen hat.

### 3. Ueber die Bedingungen für die synthetischen Prozesse in den Nieren.

Die fundamentalen Versuche von Schmiedeberg und Bunge<sup>1)</sup> haben in den Nieren die alleinige Bildungsstätte der Hippursäure (aus Benzoesäure und Glycocoll) beim Fleischfresser dargethan. Bei der Bildung der Hippursäure spielen nach diesen Autoren die rothen Blutkörperchen eine wesentliche Rolle: denn Blutserum, mit Benzoesäure und Glycocoll versetzt, lieferte gar keine Hippursäure oder eine nur geringe Menge; dasselbe war beim Durchleiten von 2 pCt. NaCl-Lösung der Fall. Ebenso wenig findet Hippursäurebildung statt, wenn kohlenoxydhaltiges Blut durch die Nieren geleitet wird, wie Schmiedeberg's Schüler, A. Hoffmann<sup>2)</sup> ermittelt hat. Dabei werden die Nierenzellen durch kohlenoxydhaltiges Blut nicht ertötet; nach 2ständiger Durchleitung des letzteren wurde

<sup>1)</sup> Arch. f. exper. Pathol. VI. S. 233.

<sup>2)</sup> Ebenda. VII. S. 233.

auf Zufuhr sauerstoff- und blutkörperchenhaltigen Blutes die Hippursäurebildung wieder erweckt. Dass es sich hierbei um einen vitalen Vorgang handelt, bei dem die Nierenzellen unzweifelhaft activ betheiligt sind, dafür sprach die Erfahrung, dass auch bei Verwendung von frischem Blut die Hippursäurebildung nicht mehr statthat, wenn die ausgeschnittenen Nieren zu lange oder nicht bei kühler Temperatur gelegen haben, und minimal wird, wenn das Protoplasma der Nierenzellen durch Zusatz von (0,05—0,1 pCt.) Chinin zum Durchströmungsblut ertödtet wird. Kochs<sup>1)</sup> hat die Versuche von Schmiedeberg und Bunge im Wesentlichen bestätigt und noch durch den Nachweis erweitert, dass diese synthetische Fähigkeit, nur in geringerem Umfange, auch noch der gröblich zerkleinerten Niere innewohnt, wenn sie bei Körpertemperatur mit benzoessäure- und glycoollhaltigem Blut an der Luft digerirt wird. Indessen können weder die Versuche von Schmiedeberg und Bunge noch von Hoffmann bezüglich der Rolle der rothen Blutkörperchen für das Zustandekommen des synthetischen Prozesses beweisen, was diese Autoren daraus erschliessen. Ist die Hippursäurebildung „ein vitaler Vorgang des Nierengewebes“ (soll wohl heissen: der Nierenepithelien), so kann sie selbstverständlich nur stattfinden unter den für jede Zellthätigkeit erforderlichen Bedingungen, und unter diesen steht die Sauerstoffzufuhr zu den Geweben obenan, ohne welche die Zellen ersticken und ihre Functionsfähigkeit einbüssen. Wird daher den Nierenzellen der Sauerstoff vorenthalten, dadurch dass man ihnen Blutserum oder Kochsalzlösung oder Kohlenoxydblut zuleitet, so stockt die Hippursäurebildung mangels des für die Zellthätigkeit unerlässlichen Sauerstoffs. Es ist also, streng genommen, aus diesen Versuchen nur die Unentbehrlichkeit des Sauerstoffs für das Zustandekommen der Synthese zu folgern, nicht aber, dass die Blutkörperchen als solche, d. h. im intacten Zustande bei dem Prozesse „eine wesentliche Rolle spielen“.

Die Berechtigung dieser Auffassung liess sich experimentell prüfen. Es müsste die Hippursäurebildung auch weiter vor sich gehen, wenn die Nieren nur Sauerstoff ohne rothe Blut-

<sup>1)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol. XX. S. 64.

körperchen, also z. B. lackfarbenes Blut zugeführt wird. Einen solchen Beweis hat schon Hoffmann angestrebt, allein eine Durchleitung von lackfarbenem Blut war ihm nicht geglückt (S. 300).

Meine Versuche geben über diese Frage befriedigenden Aufschluss.

Versuch XXVII. Hund von 24 kg. 1200 ccm Blut werden mit 400 ccm Wasser und reichlich 1 g Harnstoff versetzt und durch Flanell colirt. Druck zuerst 100, später 120—130 mm Hg. In 40 Minuten passiren 640 ccm die Nieren. Nunmehr dem Blut 1 g Natr. benzoic. und 0,6 g Glycocoll hinzugegeben und  $3\frac{1}{2}$  Stunden lang die Durchströmung fortgesetzt. Die Durchleitung wurde immer langsamer und schwieriger, sodass in der ganzen Zeit nur 2670 ccm Blut die Nieren durchsetzten. Aus dem Ureter tropften während  $3\frac{1}{2}$  Stunden (von den ersten 50 Minuten der Durchströmung mit einfach verdünntem Blute ohne die Hippursäurecomponenten abgesehen) nur knapp 17 ccm ab.

Zur Untersuchung des Blutes, des Nierenparenchyms und des Nierensecretes auf Benzoessäure und Hippursäure wurde, im Anschluss an Schmiedeberg und Bunge, nach der bei Salkowski<sup>1)</sup> für den Nachweis kleiner Mengen von Hippursäure im Harn angegebenen Methode im Wesentlichen verfahren. Unmittelbar nach dem Abbrechen des Versuches wird die gesammte Blutmenge, ca. 1500 ccm, nebst dem Harn in siedendes Wasser, dem etwas Essigsäure und ca. 60 g Natriumsulfat zugesetzt ist, eingebracht und aufgekocht, bis neben dem braunen Gerinnsel sich eine klare gelbliche Flüssigkeit zeigte. Die abfiltrirten Coagula werden mit Wasser ausgewaschen, ausgepresst und das klare Filtrat nebst den Waschwässern, unter Zusatz von Natriumcarbonat bis zur schwach alkalischen Reaction, eingedampft. Ebenso wurde das Wasserextract der gut zerhackten Niere enteilsst und das Filtrat zu dem des Blutes und Harns hinzugegeben. Der Trockenrückstand der eingedampften schwach alkalischen Flüssigkeiten wurde mit 95procentigem Alkohol aufgenommen, aus dem alkoholischen Extract der Alkohol verjagt, der Rückstand angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt, dem  $\frac{1}{10}$  Vol. Alkohol beigegeben war, die Alkoholätherlösung eingengt und eingedampft, mit Kalkmilch versetzt, zur Entfernung des gelösten Kalks Kohlensäure durchgeleitet, aufgekocht und filtrirt, Filtrat mit Salzsäure angesäuert und mit Essigäther extrahirt, die Aetherlösung mit Wasser gewaschen, abgossen, der Aether verjagt und der krystallinische Rückstand mit Benzol extrahirt<sup>2)</sup>. Die Benzollösung giebt beim Verdunsten schöne perlmutterglänzende Krystallblättchen von Benzoessäure, im Ganzen 0,341 g. Das bei der Benzol extraction ungelöst Zurückgebliebene wird mit wenig Wasser aufgenommen, auf-

<sup>1)</sup> Salkowski und Leube, Die Lehre vom Harn. Berlin 1882. S. 134.

<sup>2)</sup> Benzol löst Benzoessäure, nicht aber Hippursäure.

gekocht und siedend heiss filtrirt. Das Filtrat gab beim Erkalten nadel-förmige, noch gelblich gefärbte Krystalle. Aus heissem Wasser, unter Zusatz von etwas Thierkohle umkrystallisirt, resultirten fast farblose derbe Nadeln, im Ganzen 0,107 g. Dieselben zeigten den Schmelzpunkt von 180 bis 182° C., erwiesen sich als stickstoffhaltig und gaben beim trocknen Erhitzen den Geruch nach Benzonnitril, sodass an ihrer Identität mit Hippursäure nicht zu zweifeln war.

Beim Durchleiten von lackfarbenem, mit Benzoessäure und Glycocoll versetztem Blut durch die überlebende Niere sind somit noch 107 mg reiner Hippursäure gebildet worden. Unsere Vermuthung, dass für die Ermöglichung der synthetischen Bildung von Hippursäure aus Benzoessäure und Glycocoll in der Niere es nur der Sauerstoffzufuhr bedarf und dass die rothen Blutkörperchen keine wesentliche Rolle dabei spielen, nur dass sie als Sauerstoffträger dienen, eine Function, in der sie durch gelöstes Oxyhämoglobin, also auch durch lackfarbenes Blut wirksam vertreten und ersetzt werden können, hat sich demnach bestätigt. Ob der Umfang dieser Synthese, wie es den Anschein hat, beim lackfarbenen Blut ein geringerer ist, als beim normalen Blut mit intacten rothen Blutkörperchen, in welchem letzterem Falle Schmiedeberg und Bunge beim Zusatz der gleichen Menge Benzoessäure und Glycocoll zum Blute bis zu 0,5 g Hippursäure erhalten haben, lässt sich mit Bestimmtheit nicht sagen, aber mit Wahrscheinlichkeit vermuthen. In den Versuchen jener Autoren passirte das normale Blut mit viel grösserer Schnelligkeit die Nieren, zu 2—5 Litern in der Stunde, während vom lackfarbenen Blut in der Stunde nur etwa 800 ccm die Nieren durchsetzten. Es ist mithin nur natürlich, dass entsprechend dem weniger häufigen Contact zwischen dem Blut und den Nierenepithelien auch die Hippursäurebildung in geringerem Umfange erfolgt, als wenn, wie in den Versuchen jener Autoren, dieselbe Blutmenge bis zu 12mal die Nieren passirte.

Ueber die Bildungsstätte der Phenolschwefelsäure im Thierkörper hatten die Versuche von Baumann und Christiani<sup>1)</sup> ein klares Resultat nicht ergeben. Wurde nach Unterbindung der Ureteren Phenol eingeführt, so fand sich zwar in den Nieren

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. II. S. 350.

eine Anhäufung der Aetherschwefelsäure, seltsamer Weise aber nicht im Blute. Andererseits enthielt auch nach Unterbindung der Nierengefäße bei Phenolvergiftung das Blut ganz geringe Mengen Phenolschwefelsäure (0,003—0,006 pCt.), zum Zeichen, dass ausser in den Nieren auch noch in anderen Organen die Synthese zu Stande kommt. Seltsamer Weise aber ergab ein Durchströmungsversuch mit phenolhaltigem Blute, an der Kalbsniere angestellt, sogar ein negatives Resultat: eine Bildung von Phenolschwefelsäure war nicht zu constatiren. Weiter hat Kochs<sup>1)</sup> gezeigt, dass gröblich zerkleinerte Nieren Bauchspeicheldrüsen und zuweilen Lebern bei Digestion mit Phenol- und Natriumsulfat-haltigem Blute an der Luft geringe Mengen von Phenolschwefelsäure bilden können.

Ich habe nun Versuche mit Durchleitung von lackfarbenem Blut, das kleine Mengen von Phenol und schwefelsaurem Natron enthielt, durch die Nieren ausgeführt und bin dabei ebenso wie in einem mit Blut, dessen Blutkörperchen intact waren, angestellten Versuche zu einem positiven Resultate gelangt.

Versuch XXXII. Hund von fast 20 kg. 1000 ccm Blut mit 400 ccm Wasser versetzt, das 1 g Phenol und 1 g Natriumsulfat gelöst enthält. Da die Durchströmung die erste Stunde hindurch sehr langsam von Statten geht, obwohl die Blutmischung zweimal colirt war, werden 30 ccm concentrirte Kochsalzlösung (enthaltend ca. 9,5 g Kochsalz) hinzugefügt; sofort wird die Blutgeschwindigkeit schneller (192—200 Tropfen fallen in der Minute aus der Vene ab). Innerhalb  $4\frac{1}{2}$  Stunden<sup>2)</sup> durchsetzten 3930 ccm Blut die Nieren und tropften 32 ccm blutiges Secret aus dem Ureter ab.

Blut, Nieren und Harn werden nach dem Verfahren von Baumann verarbeitet.

Blut und Harn, sowie die gut zerkleinerte Niere werden einzeln mit dem 4fachen Volumen kalten Alkohols versetzt, gut durchgeschüttelt, nach 24 Stunden abfiltrirt und mit Alkohol nachgewaschen. Die alkoholischen Filtrate werden nach vorsichtigem Alkalisiren eingedampft, die schwarzen Trockenrückstände mit wenig heissem Wasser aufgenommen, mit Chlorbarium und concentrirter Ammoniumcarbonatlösung bis zur Ausscheidung grober Flocken aufgekocht. Das Filtrat von seifenähnlicher Consistenz geht, obschon kochend filtrirt wird, doch ausserordentlich langsam und trüb durch das Filter<sup>3)</sup>. Die

<sup>1)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol. XX. S. 64.

<sup>2)</sup> In der vorläufigen Mittheilung (Ctrbl. f. d. med. Wiss. 1886. No. 27) ist infolge eines Druckfehlers nur „ $1\frac{1}{2}$  Stunden“ angegeben.

<sup>3)</sup> Alle lecithinhaltigen Flüssigkeiten haben ein seifenartig trübes Aussehen und filtriren schlecht und trüb.



trübe Flüssigkeit wird daher noch einmal in die Schale zurückgebracht und unter Zusatz von Chlorzinklösung aufgekocht: der hierbei entstehende Niederschlag von Zinkoxydhydrat bez. Zinkcarbonat reisst, wie ich beobachtet habe, die seifigen Trübungen mit zu Boden, sodass die Flüssigkeit nunmehr klar und leicht filtrirt. Alsdann wird das klare alkalische Filtrat auf circa 200 ccm aufgefüllt und zur Entfernung des freien Phenols, direct über freiem Feuer destillirt, solange als das Destillat, angesäuert, noch auf Zusatz von Bromwasser bez. Millon's Reagens Phenolgehalt anzeigt. Das angesäuerte Destillat enthielt beim Blut und Harn nur Spuren, bei den Nieren kaum noch Phenol; offenbar hatte sich der grösste Theil des freien Phenols schon beim Abdampfen und Aufkochen verflüchtigt. Da beim Destilliren die Flüssigkeiten sich etwas getrübt haben, werden sie noch einmal filtrirt, die klaren Filtrate mit  $\frac{1}{10}$  Vol. Salzsäure versetzt und abermals destillirt. Dabei muss etwa vorhandene Phenolschwefelsäure gespalten werden und das Phenol in's Destillat übergehen. Das saure Destillat, mit Bromwasser vorsichtig versetzt, giebt Tribromphenol, während die Flüssigkeit im Destillirkolben schwefelsauren Baryt ausscheidet. Das Tribromphenol wird abfiltrirt, über Schwefelsäure getrocknet und gewogen; der schwefelsaure Baryt aus dem Kolben abfiltrirt, mit siedendem Wasser, dann mit Alkohol und Aether ausgewaschen, im Platintiegel verascht und gewogen. Es wurde so erhalten:

aus Blut + Harn	0,037 g Tribromphenol	=	0,0105 g Phenol
- Niere	0,009 -	-	= 0,0025 -

An gepaarter Schwefelsäure fand sich

im Blut + Harn	0,0645 g BaSO <sub>4</sub>	=	0,023 SO <sub>3</sub>
in der Niere	0,0105 -	-	= 0,0035 -

Bei  $4\frac{1}{2}$ stündiger Durchleitung von lackfarbenem Blut, das mit Phenol und Natriumsulfat versetzt war, durch die überlebende Hundeniere wurde eine nicht unbeträchtliche Menge von Phenolschwefelsäure gebildet, entsprechend 13 mg Phenol und 26,5 mg Schwefelsäure. In einem anderen Versuche, bei dem in 4 Stunden nur 2750 ccm Blut die Nieren durchsetzten und wo nur das Blut untersucht wurde, erhielt ich 4 mg Phenol, die sich im Blut in Form von Phenolschwefelsäure befunden haben mussten. Also auch für den synthetischen Prozess der Aetherschwefelsäurebildung aus Phenol und Natriumsulfat, der allerdings nur in geringem Umfange in den Nieren vor sich geht, wirken die Blutkörperchen nur als Sauerstoffträger und können daher in dieser Function durch gelöstes Oxyhämoglobin vertreten werden.

Ich habe bereits weitere Fragen in Angriff genommen, die ich an der überlebenden Niere ihrer Lösung entgegenzuführen hoffe.