

XX.

Weiteres über Synthesen und Secretion aus überlebenden Nieren.

Von Dr. Immanuel Munk,
Privatdocenten in Berlin.

In dem seit Abfassung meiner ersten Mittheilung zur Nierenphysiologie¹⁾ verflossenen Jahre habe ich in einigen eigenen Versuchen an überlebenden Nieren, zumeist aber bei solchen, die ich im Verein mit Herrn Professor Senator²⁾ und andererseits mit Herrn Th. Rosenheim ausgeführt habe und über welche demnächst ausführlich berichtet werden wird, eine Reihe von Erfahrungen gesammelt, welche der Hauptsache nach die von mir früher gewonnenen Ergebnisse bestätigen und stützen. Nur in Bezug auf einen Punkt erscheinen mir die früheren Versuche nicht beweiskräftig genug, und dieserhalb habe ich erneute Versuche anstellen zu sollen geglaubt.

Um zu zeigen, dass entgegen der Anschauung von Schmiedeberg und Bunge für die Ermöglichung der von ihnen entdeckten synthetischen Bildung von Hippursäure (aus Benzoesäure und Glycocoll) in der Niere die rothen Blutkörperchen keine Rolle 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, hatte ich Blut, mit $\frac{1}{3}$ —1 Volumen Wasser³⁾ lackfarben gemacht und mit benzoesaurem Natron sowie Glycocoll versetzt,

¹⁾ Dieses Archiv Bd. CVII. S. 221 ff.

²⁾ Ueber einen Theil dieser Versuche, die Verhältnisse der Harnsecretion bei (experimentell gesetzter) venöser Stauung anlangend, ist ein kurzer Bericht im Centralbl. f. d. med. Wiss. 1887. No. 2 gegeben worden.

³⁾ Das a. a. O. S. 352 citirte, aus mehreren solchen durchgeföhrten Versuchen herausgegriffene Beispiel enthält nicht den extremen Fall des Zusatzes des gleichen Volumen Wassers; eines solchen habe ich kurz in der vorläufigen Mittheilung (Centralbl. f. d. med. Wiss. 1886. S. 484) gedacht.

durch die Niere eines frisch getödteten Hundes geleitet und nach mehrstündiger Blutdurchleitung im Blut, Nierenparenchym und abgetropfter Harnflüssigkeit, welche vereinigt verarbeitet wurden, nicht unbeträchtliche Mengen, bis zu 107 mg reiner Hippursäure nachweisen können. Ich hatte damals, auf die geläufige Angabe, dass durch Wasserzusatz das Blut lackfarben wird, gestützt, nur einmal, nach Beendigung des Versuches, das mit 1 Vol. Wasser versetzte Blut mikroskopisch untersucht und darin intacte oder überhaupt noch erhaltene Blutkörperchen nur ganz vereinzelt finden können. Inzwischen aber darauf aufmerksam geworden, dass die Zerstörung der Blutkörperchen auf Wasserzusatz nicht immer so vollständig erfolgt, habe ich diese Frage näher verfolgt. Die nachfolgenden Versuche habe ich, Dank dem freundlichen Entgegenkommen des Herrn Prof. Zuntz, im thierphysiologischen Laboratorium der Landwirtschaftlichen Hochschule ausgeführt.

Versetzt man frisch defibriniertes Hundeblut mit dem gleichen Volumen Wasser, so wird zwar das Blut unter Dunkelfärbung entschieden lackfarben, allein bei der mikroskopischen Untersuchung finden sich, ausser Schatten ausgelaugter Blutkörperchen, immer eine nicht unbeträchtliche Zahl noch erhaltener, wenn auch durch die Wassereinwirkung veränderter Blutscheiben. Lässt man, um ähnliche Verhältnisse wie bei der Durchleitung durch die Niere herzustellen, solches Blut bei Körpertemperatur stehen und schüttelt es von Zeit zu Zeit durch, so findet man nachher immer weniger Blutkörperchen noch erhalten, allein eine gewisse Zahl, die im mikroskopischen Gesichtsfelde (bei circa 300 facher Vergrösserung) zwischen rund 10 und 20 schwanken mag, ist auch dann noch vorhanden. Nun stellen ja die unter diesen Umständen noch erhaltenen Blutkörperchen offenbar nur einen verschwindenden Bruchtheil der ursprünglich vorhandenen dar und können deshalb von keiner Bedeutung für das Versuchsergebniss sein. Da indess die Vermuthung aufkommen könnte, es möchten in diesem Falle die wenigen noch vorhandenen Blutkörperchen eben noch gerade ausgereicht haben, um die Synthese in den Nierenzellen zu ermöglichen, so hielt ich, so wenig stichhaltig auch ein solcher Einwand ist, es doch geboten, ergänzende Versuche mit Blut anzustellen, das frei von

rothen Blutscheiben ist. Indem ich den Wasserzusatz zum Blute steigerte und jedesmal sowohl unmittelbar als ein bis mehrere Stunden danach einen Blutstropfen mikroskopisch untersuchte, habe ich gefunden, dass nach Zusatz des doppelten Volumens Wasser höchstens noch ganz vereinzelte Blutscheiben übrig bleiben, deren Zahl beim Stehen weiterhin mehr und mehr abnimmt, und dass nach etwa 1 stündigem Stehen kaum noch ein Blutkörperchen zu erkennen ist. Bei Zusatz von $2\frac{1}{4}$ Volumen Wasser zum Blut lässt sich schon nach 10 Minuten kaum noch eine Blutscheibe nachweisen. Kowalewsky giebt zwar in einer jüngst erschienenen Mittheilung¹⁾ an, dass 1 Volumen defibrinirtes Hundebloß bei 18—22° C. im Mittel 1,3 Volumen (Minimum 1,1, Maximum 1,6 Volumen) Wasser braucht, um vollkommen lackfarben zu werden; ob dieser Autor jedesmal eine Blutprobe mikroskopisch untersucht hat, ist nicht recht ersichtlich. Ich kann nur aus eigener Erfahrung berichten, dass ich selbst bei Zusatz von 1,6 Volumen Wasser immer noch vereinzelte rothe Blutkörperchen mikroskopisch erkennen konnte. Um also in dieser Hinsicht ganz sicher zu gehen, habe ich in dem einen Versuch defibrinirtes, mit $2\frac{1}{4}$ Volumen Wasser versetztes Blut durchgeleitet, ein anderes Mal Blut, das mit 2 Volumen Wasser verdünnt über Nacht in der Kälte gestanden hatte. Im Uebrigen bin ich genau so wie früher verfahren. Die Durchleitung des lackfarbenen, absolut klaren Blutes²⁾ ging zuerst ziemlich schnell vor sich, nach kurzer Zeit (etwa 20 Minuten) viel langsamer als beim normalen Blut. Auch hier konnte durch Zusatz von $\frac{1}{2}$ g Harnstoff zum Gesamtblut die Durchströmung wieder für einige Zeit beschleunigt werden. Sehr bald versagte der gefässerweiternde, strombeschleunigende Einfluss seitens des Harnstoffs, konnte zwar durch erneuten Zusatz wiedererweckt werden, aber freilich nur ganz vorübergehend, und weiterhin erwies sich abermaliger Zusatz auf die Stromschnelle des Blutes fast einflusslos. Die Blutkörperchen des in der Niere restirenden Blutes wurden durch die zuerst durchgeflossenen Portionen lackfarbenen Blutes ausgespült und die damit beladenen

¹⁾ Ctrlbl. f. d. med. Wiss. 1887. S. 386.

²⁾ Auch nach 24 Stunden lässt solches Blut, wie auch Kowalewsky richtig angiebt, keine Spur eines Sedimentes fallen.

ersten 100 ccm Blut von der weiteren Durchströmung ausgeschlossen.

Hund von fast 30 kg. 800 ccm defibrinirtes Blut mit 1800 cem ($\frac{21}{4}$ Vol.) Wasser versetzt, dahn $\frac{1}{4}$ g Natr. benzoic. und $\frac{1}{2}$ g Glycocol, sowie etwa $\frac{1}{2}$ g Harnstoff hinzugegeben. Durchleitung beginnt 10 Uhr 20 Min. Druck 130 mm Hg. Innerhalb der ersten Viertelstunde fliesst das Blut im Strahl aus der Nierenvene; sehr bald verlangsamt sich die Strömung, so dass um 10 Uhr 45 Min. in 5 Minuten nur noch 110 ccm Blut die Niere durchsetzten, um 11 Uhr sogar nur 84 ccm. Nun $\frac{1}{2}$ g Harnstoff wieder zugesetzt; 11 Uhr 12 Min. Blutgeschwindigkeit 108 ccm. Um 12 Uhr flossen in 5 Minuten nur noch 56 ccm aus der Vene; 0,6 g Harnstoff zugesetzt; fast sofort stieg die Blutgeschwindigkeit auf 79 ccm, sank aber dann langsam ab, um 1 Uhr flossen in 5 Min. knapp 40 ccm Blut. Nunmehriger Zusatz von 0,1 g Coffein hob die Strömung nur ganz vorübergehend, deshalb kurz vor 2 Uhr der Versuch abgebrochen. Im Ganzen haben in $3\frac{1}{2}$ Stunden fast 4,8 Liter Blut die Nieren passirt. Aus dem Ureter tropften während der Versuchsdauer fast 16 ccm stark hämoglobinhaltiger Flüssigkeit.

Die Untersuchung des Blutes, des Nierenparenchyms und der Harnflüssigkeit auf Benzoësäure und Hippursäure, genau so wie früher (a. a. O. S. 352) ausgeführt, lieferte 78 mg reiner Hippursäure in derben Krystallnadeln. Schmelzpunkt zuerst, wahrscheinlich in Folge einer verunreinigenden Beimengung, zu niedrig, bei $176-177^{\circ}$ gefunden, stieg nach zweimaligem Umkry stallisiren aus wenig heissem Wasser bis auf 179° . Die Krystalle erwiesen sich als stickstoffhaltig, gaben beim trocknen Erhitzen Geruch nach Benzonitril und mit Salpetersäure die Lücke'sche Reaction.

Noch grösseres Interesse kommt dem anderen Versuche zu. Hier war die zur Durchleitung verwandte Niere Tags zuvor einem frisch getöteten Hunde von über 24 kg ausgeschnitten worden und hatte, laut Vorschrift von Schmiedeberg und Bunge, 24 Stunden bei 0° im Eisschrank gelegen. Ebenso war das, mit 2 Volumen Wasser verdünnte Blut aufbewahrt worden.

Nachdem das lackfarbene Blut mit 0,6 g Natr. benzoic. und 0,4 g Glycocol versetzt und auf circa 40° vorgewärmt war, wurde die Durchleitung durch die Niere, deren Arterie, Vene und Ureter schon tagszuvor mit Canülen armirt waren, begonnen. Die Durchströmung ging auch ohne wesentliche Schwierigkeiten, obwohl nicht so gut, als durch die frische Niere vor sich. Offenbar bedurfte es hier erst einiger Zeit, bis die in Folge der andauernd niedrigen Temperatur (im Eisschrank) verengten Nierengefässer sich auf den

Reiz des durchströmenden warmen Blutes erweiterten, wenigstens floss ungeachtet eines Druckes von 130 mm Hg das Blut anfangs nur tropfenweise aus der Vene, und erst nach Verlauf einiger Minuten wurde die Ausflussgeschwindigkeit grösser, zugleich war das aus der Vene Tropfen auf Tropfen bezw. im feinen Strahl (in 5 Min. 102 ccm) kommende Blut nicht mehr so tiefdunkel als zuvor und nur wenig dunkler als das eingeleitete arterielle. Schon nach kaum $\frac{1}{2}$ Stunde passirte immer weniger Blut die Nieren (in 5 Min. nur 47 ccm), indess konnte durch Zusatz von Harnstoff wieder die Passage erleichtert werden (in 5 Min. 78 ccm Blut), also reagirten die Gefässe der Niere auch noch nach 24 Stunden auf den Harnstofffrei. Sehr bald nahm die Ausflussgeschwindigkeit wieder ab, konnte aber auch diesmal durch erneuten Zusatz von Harnstoff wieder in die Höhe getrieben werden. $1\frac{3}{4}$ Stunden nach Beginn der Durchströmung war die Ausflussgeschwindigkeit wieder sehr gering (in 5 Min. 43 ccm Blut) und konnte nunmehr selbst durch Zusatz von Coffein nur wenig und nur für kurze Zeit beschleunigt werden, so dass nach 3 Stunden nur 7 ccm in der Minute und nach 4 Stunden knapp 6 ccm Blut die Niere passirten. Im Ganzen waren in 4 Stunden 3220 ccm Blut durch die Niere geströmt.

Die Untersuchung des Blutes, der Niere und der in den Ureter übergetretenen hämoglobinhaltigen Flüssigkeit (fast 11 ccm) ergab 37,2 mg Hippursäure: Schmelzpunkt um 179° , Stickstoffgehalt, Benzonitrilreaction. Der nach Ausführung dieser Reaktionen noch restirende Anteil der in beiden Versuchen gewonnenen Hippursäure im Gewicht von 92,4 mg wurde zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl verwandt; es wurden so 7,51 mg N gefunden, während die verwendete Menge theoretisch 7,23 mg N geben sollte. Nach alledem kann kein Zweifel darüber auftreten, dass die erhaltenen Krystalle Hippursäure sind.

Damit ist zur Ergänzung und Erweiterung meiner früheren Angaben und gegen jeden Einwand sicher dargethan, dass auch bei Durchleitung von rein lackfarbenem Blut, in dem das Mikroskop kaum noch vereinzelte rothe Blutscheiben nachzuweisen vermag, die Niere aus Benzoësäure und Glycocol synthetisch Hippursäure zu bilden vermag und dass zu dieser Synthese die Niere selbst noch 24 Stunden nach ihrer Entfernung aus dem Körper befähigt ist, wofern sie nur bei niederer Temperatur erhalten wird. Freilich ist der Umfang dieser Synthese um so geringer, je ungenügender die Speisung des Organs mit Blut wird d. h. je mehr Blutkörperchen aufgelöst und je langsamer das Blut die Nieren passirt, daher in der

nehmlichen Zeit bei Durchleitung von normalem Blut mit intakten rothen Blutkörperchen bis zu $\frac{1}{2}$ g Hippursäure erhalten worden sind, wie von Schmiedeberg und Bunge; bei Durchleitung von lackfarbenem Blut, in dem die grösste Menge der Blutscheiben zerstört war, nur 107 mg, wie in meinem früher mitgetheilten Versuche¹⁾), weiter bei ganz lackfarbenem Blut nur 78 mg und endlich bei ganz lackfarbenem Blut und 24 Stunden nach der Entfernung der Niere aus dem Körper nur noch 37 mg Hippursäure.

Der letztangeführte Versuch liefert noch nebenbei über eine andere Frage, nehmlich über das Zustandekommen der gefäßerweiternden Wirkung seitens des Harnstoffs und des Coffeins eine sichere Entscheidung. In meiner ersten Mittheilung hatte ich mich dahin geäussert, dass die vom blossen Auge wahrnehmbare Erweiterung der Nierengefässe wohl zum grössten Theil auf Erschlaffung der Ringmuskeln der Arterien (und Venen) in Folge der directen Einwirkung des an der Gefässwand vorbeistreichenden gelösten Harnstoffs beruht. Die andere Möglichkeit, dass die von manchen Autoren auf Grund physiologischer Erfahrungen postulirten, wenn auch bislang nicht mit Sicherheit in der Gefässwand selbst anatomisch nachgewiesenen Ganglien durch den Harnstoff in ihrer Erregbarkeit herabgesetzt werden, so dass in Folge davon die von jenen innervirten Gefässmuskeln erschlaffen, ist nunmehr auszuschliessen. Bekanntlich büssen Nerven und Ganglien, letztere fast momentan, nach Absperrung der Blutzufuhr ihre Erregbarkeit ein und sind dann auch durch erneute Blutzufuhr nicht mehr in den erregbaren Zustand zurückzuführen. Dagegen hält die Erregbarkeit der Muskeln unter geeigneten Bedingungen, unter denen niedere Temperatur und Verhütung des Wasserverlustes durch Verdunstung oben an stehen, länger an, am längsten die der glatten Muskelfasern. Sertoli konnte auch nach Entfernung aus dem Thierkörper den glatten M. retractor penis (Hund, Einhufer) noch 5—7 Tage lang auf Reizung zur Contraction bringen. Da im letzten Versuche der gefässerweiternde Einfluss des Harnstoffs und Coffeins sich noch prompt an der Niere geltend machte, die fast 24 Stunden lang

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 107, S. 353.

bei 0° gehalten war, so kann es sich zweifellos nur um eine directe Einwirkung des im Blut gelösten und an der Gefässwand vorbeistreichenden Harnstoffs und Coffeins auf die Gefässmuskeln selbst handeln.

Bezüglich der Vertheilung der stickstoffhaltigen, nicht durch Phosphorwolframsäure fällbaren Extractivstoffe (Harnstoff, Kreatin, Carbaminsäure) des Gesammtblutes war ich durch zwei darauf gerichtete Bestimmungen¹⁾ zu dem Resultat gelangt, dass dieselben sich auch in den Blutkörpern finden und zwar in etwa gleicher, eher noch in höherer Concentration als im Blutserum. In einem dritten inzwischen angestellten Versuch ergab normales (defibriniertes) Hundeblut, nach Ausfällen mit Phosphorwolframsäure, 0,0524 pCt. Extractiv-N, während das, aus gleichzeitig entzogenem Blute ausgeschiedene Serum 0,0538 pCt. N enthielt²⁾. Da nun nach den vorliegenden Untersuchungen Hundeblut rund aus 40 Th. Körperchen und 60 Th. Serum besteht, so würden, da 60 Th. Serum nach der oben angeführten Bestimmung ($\frac{6}{10} \times 0,0538 =$) 32,4 mg Extractivstickstoff einschliessen, auf die in 100 Th. Blut mit 52,4 mg Extractiv-N enthaltenen 40 Th. Körperchen $52,4 - 32,4 = 20$ mg Extractiv-N treffen, also auf die Blutkörperchen ein Gehalt von von 0,05 pCt. Extractiv-N kommen. Danach enthalten die Blutkörperchen fast genau so viel Extractiv-N als das Blutserum. Dieses Resultat, mit den beiden früheren gleichlautenden zusammengehalten, führt zu dem Schluss, dass die N-haltigen Extractivstoffe annähernd gleichmässig über Körperchen und Serum vertheilt sind, so dass das Serum an sich nur ebenso viel Extractiv-N enthält als das Gesammtblut. Ich glaube dieses Ergebniss, welches von der geläufigen Annahme abweicht, insfern man bisher meist angenommen hat, dass die leicht löslichen Extractivstoffe sich hauptsächlich im Plasma bzw. im Serum finden, hier eigens hervorheben zu sollen. Aehnlich, nur quantitativ abweichend, verhält es sich, wie Bestimmungen von

¹⁾ a. a. O. S. 311.

²⁾ 20 ccm Serum gaben, nach Ausfällen mit Phosphorwolframsäure, $\text{NH}_3 = 7,85 \text{ ccm } \frac{1}{10}$ Normalsäure (1 ccm Säure entsprach 13,71 mg N), dagegen 20 ccm Blut $\text{NH}_3 = 7,66 \text{ ccm } \frac{1}{10}$ Säure.

Bunge¹⁾) und mir²⁾ lehren, auch in Bezug auf die Vertheilung des Chlornatrium im Blut, nur dass das Serum davon sehr viel mehr enthält als die Blutkörperchen. Und nicht minder haben v. Brasol³⁾ sowie Klikowicz⁴⁾ gezeigt, dass Traubenzucker, Natriumsulfat, -phosphat und -chlorid, in die Blutbahn eingeführt, nicht im Blutplasma bezw. Serum verbleiben, sondern zu bald grösserem, bald kleinerem Anteile in die Blutkörperchen überreten; ja in zwei Versuchen hatten die Blutkörper sich so viel vom eingespritzten Salz angeeignet, dass ihr prozentischer Gehalt an Natriumsulfat grösser war, als der des Serums.

Im Anschluss an diesen Nachtrag zu meiner ersten Mittheilung möchte ich nicht verabsäumen, auf Einwände einzugehen, welche gelegentlich eines ausführlichen Referates über meine Arbeit⁵⁾ gegen meine Versuche erhoben worden sind, um so mehr, als mir dies die erwünschte Gelegenheit giebt, mich über Manches zu äussern, was ich in jenem Aufsatz nur kurz oder gar nicht berührt habe. Es heisst dort: „man könne versucht sein, alle Erscheinungen in den Versuchen durch Filtration zu erklären, liegen doch Beobachtungen (W. Schmidt, Runeberg) vor, denen zu Folge bei Filtration von salzhaltigen Albuminatlösungen salzreichere Filtrate erhalten werden.“ Allerdings hat W. Schmidt⁶⁾ bei Filtration von Gummi- und Kochsalzlösung bezw. Gummi- und Harnstofflösungen das Filtrat an Kochsalz bezw. Harnstoff reicher als die Mutterflüssigkeit gefunden, allein diese Unterschiede sind ihren absoluten Werthen nach so gering: für Kochsalz 0,02—0,07 pCt. und für Harnstoff 0,006—0,08 pCt., dass, zumal die Bestimmungsmethoden (Titriren mit Silberlösung nach Mohr bezw. mit Quecksilberlösung nach Liebig) nicht auf sehr grosse Genauigkeit Anspruch machen können, diese winzigen Differenzen nicht genügen, darauf Gesetze aufzubauen. Man kann daher nur Heidenhain⁷⁾ beipflichten,

¹⁾ Zeitschr. f. Biologie. XII. S. 205.

²⁾ Dieses Archiv Bd. 107. S. 309.

³⁾ Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1884. S. 211.

⁴⁾ Ebenda 1886. S. 535.

⁵⁾ Centralblatt f. klinische Med. 1887. No. 14. Referent: Fr. Röhmann.

⁶⁾ Annal. d. Physik. Bd. 104. S. 364 u. 389.

⁷⁾ Handbuch d. Physiol. (herausgeg. von L. Hermann). V. 1. Th. S. 342.

der über jene Versuchsergebnisse sich dahin äussert „es dürfte doch bedenklich sein, auf diese Brücke zu treten“. Allerdings hat Runeberg¹⁾ bei Filtration von salzhaltigen Eiweisslösungen den Salzgehalt des Filtrates manchmal bis um $\frac{1}{10}$ höher als den der ursprünglichen Flüssigkeit gefunden, allein weder war der Befund constant, noch ergiebt sich aus neueren Filtrationsversuchen von A. Loewy²⁾ in dieser Hinsicht etwas Gesetzmässiges; bald war der direct und mit allen Cautelen bestimmte Aschengehalt des Filtrates etwas grösser, als der der Mutterflüssigkeit (Blutserum), bald war er gleich; auch kamen Filtrate zur Beobachtung, deren Salzgehalt unter dem des Blutserums lag. Wenn nun in meinen Versuchen von der Niere Flüssigkeiten geliefert wurden, deren Gehalt an Harnstoff (richtiger: durch Phosphorwolframsäure nicht ausfällbarer Extractivstickstoff) ungeachtet einer sehr reichlichen Abscheidung (32—45 ccm in der Stunde) um 121—134 pCt. den des Blutes überstieg³⁾, und ferner Flüssigkeiten, deren Kochsalzgehalt, ungeachtet ausserordentlich reichlicher Abscheidung (46,5 ccm in der Stunde), um 80 pCt. den des Blutes überragte, so können solche Flüssigkeiten, selbst zugegeben, dass die Beobachtungen von Runeberg bezüglich der Zunahme des Salzgehaltes im Filtrat gegenüber der Mutterflüssigkeit um $\frac{1}{10}$ eine gesetzmässige Erscheinung bilden, unmöglich als Filtrate gedeutet werden.

Alle in meinen Versuchen geprüften Diuretica, die Digitalis ausgenommen, zeigten eine, häufig nur vorübergehende erweiternde Wirkung auf die Nierengefässer, in Folge deren die Blutströmung durch die Nieren beschleunigt wurde, eine Erscheinung, die, wie ich experimentell erwiesen habe, regelmässig eine vermehrte Abscheidung von Harnflüssigkeit zur Folge hat. Nur stand bei der Mehrzahl der diuretischen Stoffe die nur mässige Zunahme der Blutströmung in gar keinem Verhältniss zu der manchmal enormen Steigerung der Abscheidung von Nierenflüssigkeit, und schon dieses Missverhältniss wies darauf hin, dass die vermehrte Flüssigkeitsabscheidung nicht einzig und allein auf die nur mässige Steigerung der Blutgeschwindigkeit zu beziehen ist.

¹⁾ Deutsch. Arch. f. klin. Med. XXIII. S. 13.

²⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. IX. S. 537.

³⁾ Dieses Archiv Bd. 107. S. 312.

Indess habe ich noch weitere zwingende Beweise beizubringen mich bemüht, um so mehr, als ich selbst die Erfahrung gemacht habe, dass auch da, wo es sich um wirkliche Secretion handelt, keine einfache Proportionalität zwischen Blutgeschwindigkeit und Secretion besteht¹⁾, so wie auf Grund der durch weitere Erfahrungen belegten Thatsache, dass neben der Blutgeschwindigkeit noch die secernirende Fähigkeit, die Functionstüchtigkeit der Nierenepithelien selbst als mindestens ebenbürtiger, wenn nicht noch gar bedeutsamerer Factor für die Anregung und Unterhaltung der Secretion in Betracht kommt²⁾. Es beruht daher auf Verkennung oder ungenügender Würdigung der einschlägigen Verhältnisse, wenn gefordert wird „erst müsse festgestellt werden, in welchem Verhältniss sich Blutgeschwindigkeit und Secretion mit einander ändern, dann erst könne man sagen, ob eine Substanz ausser auf den Tonus der Gefässmuskeln auch noch direct auf die secernirenden Epithelien einwirkt“. Dieser Feststellung bedarf es durchaus nicht, wenn sich zeigen lässt, dass gewisse Substanzen, auch ohne die Blutgeschwindigkeit überhaupt oder höchstens nur ganz vorübergehend zu steigern, die Ausscheidung von Harnflüssigkeit um das Mehrfache in die Höhe treiben: Wenn bei unverändertem Blutdruck und nachweisbar gleicher Geschwindigkeit des Blutstromes die Flüssigkeitsabscheidung auf das Mehrfache gesteigert ist, so bleibt zweifellos keine andere Möglichkeit, als auf den letzten, für die Secretion in Betracht kommenden Factor zu recuriren, nehmlich die Drüsenzellen. Und dieser Schluss ist vollends noch zwingender, wenn sich nachweisen lässt, dass die vermehrte Flüssigkeitsabscheidung noch fortbesteht, selbst dann wenn die Blutgeschwindigkeit im Verlauf des Versuches unter die, vor der Zufuhr des betreffenden Stoffes beobachtete Grösse abgesunken ist. Nun konnte ich für das Kochsalz zeigen³⁾, dass in der ersten halben Stunde die Flüssigkeitsabscheidung 15 mal so gross wurde, während die Blutgeschwindigkeit bis auf $\frac{2}{3}$ der vorher beobachteten Grösse absank, und in der zweiten halben Stunde die Abscheidung noch 4 mal so gross

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 107. S. 319.

²⁾ Ebenda S. 320.

³⁾ a. a. O. S. 325 u. 327.

war, obwohl die Blutgeschwindigkeit bis auf $\frac{1}{5}$ der vor der Salz-zufuhr ermittelten Grösse heruntergegangen war und in einem anderen Versuch selbst zu einer Zeit, wo die Blutgeschwindigkeit nur noch kaum halb so gross war, als zuvor noch 7 mal so viel Harn abgeschieden wurde, als vorher. Ebenso sah ich beim Salpeter¹⁾ selbst zu einer Zeit, wo die anfängliche Beschleunigung der Blutströmung bereits wieder bis auf den vorher beobachteten Werth zurückgegangen war, den Harn doch noch 8 bis 12 mal so reichlich abgeschieden werden (vorher 1 Tropfen nach mehr als 2 Minuten, dann bei gleicher Blutgeschwindigkeit, wie vor der Salpeterzufuhr, 12 Harn tropfen in 2 Minuten). Da nun ausserdem mit der Ausscheidung des Wassers auch die Gesamtabgabe von festen Stoffen (Harnstoff, Kochsalz u. a.) auf das Mehrfache gesteigert war und in der Mehrzahl der Versuche sogar die festen Stoffe sich (prozentisch) reichlicher im Secret fanden, als sie im Blut enthalten waren, so bleibt, da Druck und Geschwindigkeit gleich geblieben bezw. geworden sind, nichts übrig, als für die vermehrte Abscheidung von Wasser und von festen Stoffen die secernirenden Nierenelemente selbst in Anspruch zu nehmen.

Wenn ich bei meinen Schlussfolgerungen ganz allgemein nur von den Nierenepithelien spreche „ohne zwischen dem Epithel der Glomeruli und dem der Harnkanälchen (Tubuli contorti) zu unterscheiden“, so hat das seinen guten Grund. Ich habe schon reichlich Thiermaterial, Zeit und Arbeit aufzuwenden gehabt, nur um über die bei der Secretion betheiligten hauptsächlichen Factoren und über die Wirkung der Diuretica experimentelle Erfahrungen zu sammeln, als dass ich schon an die Ausarbeitung des feineren Details, so zu sagen, hätte herangehen können. Hierher rechne ich neben vielem Anderem die Ermittelung, ob vom Epithel der Glomeruli oder von demjenigen der gewundenen Harnkanäle das Wasser bezw. die festen Stoffe ausgeschieden werden, sowie die Prüfung, ob die Diuretica vorwiegend die eine oder andere Gruppe von Epithelien oder beide zur gesteigerten Abscheidung des Wassers und der festen Stoffe anregen. Abgesehen davon, dass diese Frage allein schon eine

¹⁾ a. a. O. S. 329. — Uebrigens muss es S. 328, Zeile 12 heissen „Weil indess nach Grützner etc.“

sehr ausgedehnte Untersuchung erfordern würde, dürfte man nicht ganz ohne Bedenken an eine solche Untersuchung herangehen, ist doch die für die Lösung dieser Frage vorliegende ingeniose Versuchsmethode von Heidenhain (Injection von Indigcarmin mit nachfolgender mikroskopischer Feststellung der Orte in den Nieren, an denen der Indigcarmin zur Ausscheidung gelangt), so beweiskräftig sie auch mir selbst erscheint, doch nicht so allgemein als eindeutig anerkannt, dass es nicht wünschenswerth wäre, dieselbe noch durch eine andere Methode kontrolliren zu können. An einer solchen gebricht es aber zur Zeit noch.

Gegenüber einer weiteren Bemerkung in jenem Berichte, ich verwendete Blut, „welches Salze, Zucker und Harnstoff in Concentrationen enthalte, die im lebenden Blute nicht vorkommen und an sich bedenkliche Nebenwirkungen entfalten können“, möchte ich zunächst daran erinnern, dass ich bei meiner Untersuchung Werth darauf gelegt habe, ausser den normalen Verhältnissen auch pathologische zu berücksichtigen. Die Prüfung der diuretischen Wirkung des im Blut reichlich circulirenden Zuckers hat, abgesehen von ihrer theoretischen, auch noch die praktische Bedeutung, dass sie einen Ausblick eröffnet auf die nicht selten bei Diabetikern zu beobachtende directe Proportionalität zwischen der Harnmenge und der Grösse der Zuckerausscheidung¹⁾) und, da letztere in erster Reihe vom Zuckergehalt des Blutes abhängt, zwischen diesem und der Grösse der Harnsecretion. Nun ist der sich in der Norm zu 0,1 pCt. beziffernde Zuckergehalt des Blutes bei Diabetikern ausnahmslos erhöht, auf 0,25—0,5 pCt., ja sogar unter Umständen auf 0,8—0,9 pCt.²⁾. Der Harnstoff findet sich nach meinen Bestimmungen am Hundeblut³⁾), die durch v. Schröder⁴⁾ bestätigt worden sind, in der Norm bis zu 0,053 pCt. Wenn nun in vielen Versuchen eine Concentration des Harnstoffs bis zu 0,1 pCt., also fast dem

¹⁾ Leube, Deutsch. Arch. f. klin. Med. V. S. 376.

²⁾ Cantani (in Moleschott's Untersuchungen z. Naturlehre. XI. S. 443) fand 0,8 pCt., Hoppe-Seyler (Physiolog. Chemie S. 430) 0,9 pCt. Blutzucker bei einem Diabetiker.

³⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. XI. S. 41.

⁴⁾ Arch. f. exper. Pathol. XV. S. 364.

Doppelten der Norm in dem Durchleitungsblut zur Verwendung gelangt ist, so entspricht dies nur dem bei den meisten Experimenten üblichen Verfahren, den auf seine Wirkung zu prüfenden Eingriff stärker als in der Norm zu machen bzw. grössere Dosen des zu prüfenden Mittels einzuführen, um die sonst schwachen und zweifelhaften Wirkungen zu verstärken, gleichsam einen grösseren Ausschlag zu erhalten. Ist es nun allerdings bei Versuchen am sonst unversehrten Thierkörper möglich, dass der eingeführte und in grösseren Mengen mit dem Blut circulirende Stoff unter Umständen bedenkliche Nebenwirkungen z. B. auf das Centralnervensystem und von da aus indirect auf das zu prüfende Organ z. B. die Nieren übt, so ist eine solche Nebenwirkung bei Verwendung eines ausgeschnittenen, von allen Verbindungen mit dem Nervensystem abgelösten Organes vollständig ausgeschlossen. Zudem hat auch die Wirkung eines über die Norm erhöhten Harnstoffgehaltes im Blut auf die Harnabscheidung specielleres Interesse mit Rücksicht darauf, dass bei Nephritikern, wenn, wie nicht selten dem urämischen Anfall voraufgehend, die Harnstoffausfuhr bis auf einen geringen Werth, äussersten Falles bis auf 2,5 g pro Tag¹⁾ absinkt, sich nothwendiger Weise der normal gebildete und nur durch die alterirten Nieren in ungenügender Weise ausgeschiedene Harnstoff im Blute anhäufen und dann wohl bis zum Doppelten der Norm und darüber (hierüber liegen keine neueren, Vertrauen verdienenden Bestimmungen vor) ansteigen wird.

Der letzte Einwand endlich bezieht sich darauf, dass in meinen Versuchen die diuretischen Stoffe nicht nur die Wasserabscheidung, sondern auch den Gehalt an festen Bestandtheilen steigern; beim lebenden Thiere dagegen werden unter dem Einfluss z. B. von Salpeter grosse Mengen eines fast wasserhellen, also an festen Bestandtheilen procentisch armen Harns secernirt. Auch ich habe, zumal wenn sehr grosse Dosen Salpeter auf einmal eingeführt wurden, Fälle beobachtet, in denen der procentische Gehalt an festen Stoffen geringer als im Blut war. Allein einmal lehrte die quantitative Bestimmung, dass, obwohl der procentische Gehalt z. B. an Chlornatrium geringer war, doch auch in diesen Fällen die Gesammtausscheidung an festen

¹⁾ Fleischer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XXIX. S. 229.

Stoffen erheblich grösser war, als diejenige, welche innerhalb derselben Zeitdauer vor der Zufuhr der fraglichen Substanz beobachtet worden ist, andererseits habe ich solche Beobachtungen, als einer einfachen Deutung vorläufig noch unzugänglich, ebenso wie viele andere gelegentlich gemachte Einzelerfahrungen für mich behalten zu sollen geglaubt. Aber gerade in diesen Fällen hatte die durch das Diureticum gleichzeitig bewirkte Gefässerweiterung und damit gegebene Beschleunigung der Blutströmung durch die Niere auffallend lange angehalten, so dass der Einwands einer in Folge der anhaltend grösseren Blutgeschwindigkeit erfolgten reichlicheren Filtration um so weniger auszuschliessen war, als gerade dasjenige Beweismoment, welches gegen Filtration und für Secretion spricht: die erheblich höhere Concentration der Nierenflüssigkeit an den charakteristischen Stoffen gegenüber dem Blut bezw. Bluts serum, hier fehlte. Für solche Fälle bleibt nur die Annahme übrig, dass das Diureticum die secernirenden Elemente mehr zu gesteigerter Ausscheidung von Wasser als von festen Stoffen angeregt hat, oder dass Hand in Hand mit der Zunahme der Blutgeschwindigkeit eine reichlichere Filtration stattgefunden und (um die geringere Concentration des Harns zu erklären) zugleich die secernirenden Elemente durch die eingeführte Substanz einseitig zu gesteigerter Wasserabsonderung angespornt worden sind. Da ich über weiteres Material, um zwischen diesen beiden Deutungen entscheiden zu können, nicht verfügte, habe ich alle nicht genügend eindeutigen Erfahrungen vorläufig ausser Spiel gelassen. Dass im Gegensatz zu den Erfahrungen am lebenden Thiere die letztgenannten Fälle die selteneren waren, ist nicht verwunderlich, habe ich doch selbst nirgends verhehlt, dass die Bedingungen, unter denen man an der ausgeschnittenen und künstlich durchbluteten Niere experimentirt, nicht dieselben sind, wie am unversehrten Thiere. Ich sage selbst¹⁾: „Aus allem bisher Angeführten ergiebt 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 Bedin-

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 107. S. 320.

gungen, unter denen man experimentirt, noch zu ungenügend, einmal weil die künstliche Durchströmung nur eine mangelhafte Nachahmung der natürlichen Blutcirculation durch die Nieren ist, sodann weil dem Durchströmungsblut nicht, wie im lebenden Körper, dauernd neue Producte des Zerfalls (Harnstoff, Kreatinin, Kochsalz, schwefelsaures und phosphorsaures Alkali) zugeführt werden, welche als harnfähige Stoffe den Secretionsvorgang immer von Neuem anregen.“ Wenn ich, so wenig ich mir auch verhehlte, dass die Verhältnisse *in vivo* und am ausgeschnittenen Organ sich durchaus nicht decken, doch diesen Weg betreten habe, so geschah es in der Erwägung, dass in der gewählten Versuchsmethode jene Mängel zweifellos durch nicht zu unterschätzende Vortheile überwogen werden. Andererseits liefern die sonst bekannten und an den Nieren im lebenden Körper verwendbaren und bisher benutzten Versuchsmethoden weniger durchsichtige Ergebnisse und schliessen gewichtige Einwände ebenso wenig aus; gelegentlich einer anderen Mittheilung werde ich auf diesen Punkt noch zurückkommen müssen. An der ausgeschnittenen und von der Arterie aus künstlich durchbluteten Niere ist man frei von den mannichfachen, nur schwer oder kaum zu beherrschenden 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 Anteil der specifischen Nierenzellen an der Bildung und Zusammensetzung des Secretes andererseits ermitteln. Es gereicht mir zur Genugthuung, dass auch jene, an Einwänden reiche Besprechung meine Versuche als „interessant und wichtig“ anerkennt. Nicht minder gebe ich mich der Erwartung hin, dass auch die von Herrn Senator und mir, sowie von Herrn Rosenheim mit der nehmlichen Methode ausgeführten Versuche, die demnächst veröffentlicht werden, ebenfalls nicht unwesentliche Beiträge zur Lösung der gestellten Fragen liefern werden.