

Die Glomerulopunktionsmethode.

Beobachtungen über die Physiologie der glomerulären Capillaren; Volhards Lehre über die sog. glomeruläre Ischämie im Beginn von Nierenentzündungen; die verschiedenen Theorien für die Nierenleistung im Lichte von Beobachtungen über das Höchstmaß des Exsdatationsvermögens der Glomeruli.

Von

Gösta Ekehorn, Stockholm.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 13. Januar 1932.)

I. In den beiden vorausgegangenen Aufsätzen¹ habe ich einen Überblick über die früheren Ergebnisse der speziellen Nierenphysiologie gegeben und hervorgehoben, daß diese älteren Versuche allzu vieldeutig sind, um bestimmte Schlüsse in den grundlegenden Fragen der speziellen Nierenphysiologie zuzulassen. Um diese Fragen beantworten zu können, ist es notwendig, die verschiedenen Anteile der Harnbildung zu trennen und Natur und Umfang jedes Anteils für sich zu bestimmen. Keine von den früher betrachteten Arbeitsweisen gewährt eine vollausreichende, die meisten geben nicht einmal die geringste Sicherheit für eine Trennung der verschiedenen Teilvorgänge der Nierenfunktion voneinander, und sie gestatten daher auch keine Isolierung und keine Erforschung eines gewissen dieser Teilvorgänge.

II. Die Schaffung neuerer und besserer Arbeitsweisen war seit langem ein stark angestrebtes Ziel der Nierenphysiologie, und das Erscheinen der *Glomerulopunktionsmethode* vor nicht ganz 10 Jahren wurde daher mit den lebhaftesten Hoffnungen aufgenommen.

Es braucht nicht näher darauf hingewiesen zu werden, daß diese Methode — im Gegensatz zu allen früheren — Möglichkeiten bietet, unmittelbare Beobachtungen über die Leistungen von verschiedenen, gut voneinander getrennten Nierenteilen zu machen; man weiß, was man wirklich untersucht.

Die Methode gibt nicht nur die Möglichkeit, gewisse unbestreitbare Aufschlüsse über die Glomerulusflüssigkeit, sondern auch über die Funktionen der Kanälchen

¹ Virchows Arch. 283, 664 und 284, 26 (1932).

zu gewinnen. Wenn man z. B. findet, daß Zucker ein normaler Bestandteil der Glomerulusflüssigkeit ist, selbst wenn der sich schließlich ergebende Harn zuckerfrei ist, so ist es offenbar, daß die Kanälchen Zucker resorbiert haben.

Man muß leider zugeben, daß die Glomerulopunktionsmethode die ursprünglich auf sie gesetzten Hoffnungen gleichwohl nur in einem recht begrenzten Umfange erfüllt hat. Dies hängt mit dem Verhalten zusammen, daß Glomerulusflüssigkeit bei jedem geglückten Anstich nur in Mengen von einigen wenigen Milligramm erhalten werden kann, und diese Mengen sind so klein, daß man sie nur in wenigen Beziehungen einer zufriedenstellenden unmittelbaren chemischen Analyse zu unterwerfen vermag, und man konnte auf diese Weise nur einen verschwindend geringen Bruchteil der chemischen Angaben erhalten, die erforderlich wären, um z. B. zu entscheiden, ob die Glomerulusflüssigkeit ein Ultrafiltrat ist oder nicht.

Dagegen gab das Anstichverfahren eine sehr wertvolle Beleuchtung einer der wichtigsten Scheidelinien zwischen der Filtrations-Resorptionstheorie und allen übrigen Auffassungen über grundsätzliche Fragen der Harnbildung, nämlich bezüglich der Exsudatmengen, die die Glomeruli bilden dürften (siehe unten, Abschnitt VIII und folgende).

III. Ferner waren die Anstichsmethoden dadurch von größter Bedeutung, daß sie die *mikroskopische Untersuchung der lebenden, arbeitenden Niere* förderten, eine Untersuchung, die tatsächlich erst mit der Entwicklung der besagten Methode ernst begonnen wurde.

Es braucht nicht darauf hingewiesen zu werden, welche umfangreiche Arbeit in bezug auf die mikroskopischen Vorrichtungen und Beobachtungen, in bezug auf die Vervollkommenung der Beleuchtungstechnik usw. einer Methode vorausgegangen sein und zugrundeliegen muß, die selbst darin besteht, unter Überwindung des höchst beträchtlichen mechanischen Widerstandes des Gewebes und besonders der Glomeruluskapsel, eine Pipette in den mikroskopischen Kapselraum einzusetzen, ohne das 20–30 μ von der Kapsel entfernte Glomerulusknäuel zu beschädigen. Man muß jedes einzelne, dem Blutumlauf offenstehende Blutgefäß einschließlich der Capillaren sehen, und jedes einzelne durchrollende Blutkörperchen verfolgen können, und zwar nicht nur auf der Fläche des Operationsfeldes, sondern einige hundert μ in die Nierensubstanz hinab.

Diese sozusagen vorbereitende Durchforschung der arbeitenden Niere hat einige sehr beachtenswerte Ergebnisse zutage gefördert.

Praktisch genommen baut sich die ganze alte Nierenphysiologie auf die Annahme auf, daß alle Einheiten der Niere im gleichen Grade tätig wären; wie wechselnd der Grad der Arbeit auch bei verschiedenen Diuresen sein möge, man nahm doch an, daß in der Regel jeder Glomerulus und jedes Kanälchen ebenso viel oder ebenso wenig wie alle anderen arbeite. Diese Einheitlichkeit, meinte man, gelte auch z. B. für die verschiedenen Capillarschlingen, die den einzelnen Glomerulus aufbauen.

Diese Annahme wurde schon durch die ersten mikroskopischen Beobachtungen der lebenden Niere (bei Amphibien) umgestoßen. *Weit davon entfernt, daß alle Glomeruli einen gleich großen Anteil an der Gesamtverrichtung des glomerulären Systems hätten, fanden sich vielmehr höchstbedeutende Unterschiede zwischen ihnen.* Bei sehr schwacher Harnbildung sieht man nur wenige Glomeruli für den Kreislauf offen, alle anderen

sind vollständig blutleer und ihre Kapseln zusammengefallen; auch bei ziemlich kräftiger Harnflut sieht man, daß nicht mehr als 50—75% aller Glomeruli arbeiten; es sind recht kräftige Harne erforderlich, um die Mehrzahl zur Tätigkeit zu bringen.

Wie die Anzahl der tätigen Glomeruli, so schwankt im großen ganzen auch die Zahl der *tätigen Capillarschlingen* in den arbeitenden Knäueln. Bald strömt das Blut nur durch 1—2 Schlingen, bald durch mehrere, bald strömt es in ihnen ununterbrochen für Minuten und ganze Halbstunden, bald öffnet sich die Schlinge nur für einen Augenblick, so daß nur einige wenige Blutkörperchen durch sie hindurchschießen. Man findet gleichzeitig die verschiedensten Kreislaufverhältnisse nicht nur in weit voneinander entfernten, sondern auch in unmittelbar benachbarten Glomeruli, und dies gilt in nicht geringerem Grade von den einzelnen Capillarschlingen desselben Glomerulus.

Im großen und ganzen kann man sagen: Je lebhafter die Harnbildung vor sich geht, desto größer ist die Anzahl der tätigen Glomeruli und desto kleiner die Anzahl derselben, in welchen nur 1—2 Schlingen für den Blutumlauf offen sind.

Charakteristisch ist ferner, selbst bei der lebhaftesten Harnabsonderung, *der ständige Wechsel*: Vorher tätige Glomeruli werden allmählich oder plötzlich für den Kreislauf geschlossen, sie bleiben entweder nur durch Sekunden, oder aber für Minuten oder sogar Stunden untätig. Ebenso schließen sich die bis dahin offenen Capillaren des arbeitenden Glomerulus zeitweise oder für lange Zeit, und die Blutkörperchen eilen in anderen Richtungen und auf anderen sich schlängelnden Bahnen durch den Knäuel fort (Principles, S. 257—263).

IV. Der wichtigste Punkt in diesem Zusammenhange ist indes, daß *sichtlich niemals, nicht einmal bei der stärksten Harnflut, mehr als ein Bruchteil sämtlicher Capillaren des glomerularen Systems ausgenutzt wird*. Denn auch bei Diuresen, wo so gut wie alle sichtbaren Glomeruli arbeiten, wird *ausnahmslos* beschrieben, daß man die einzelnen, sie durchziehenden Blutkörperchen sehen kann, daß man ihre Bahnen verfolgen kann, und daß man zu beobachten vermag, wie sie rollen und sich in den Capillaren wenden, wie sie mitunter gegen deren Wände prallen, oder an einer leichten Verengerung oder Krümmung der Capillaren hängenbleiben, wie die Blutkörperchen hier für einige Augenblicke stocken, wie sie Wurstform annehmen, wenn sie an den engen Stellen vorbeigepreßt werden usw.

Hayman sowie White (Principles, S. 280—283; 705—707) maßen die Werte des Druckes in den Glomeruluscapillaren und die Werte des Blutdrucks in den Arteriolae afferentes, indem sie die Kapsel nach Verschluß des Kanälchens anstachen, dann eine geringe Flüssigkeitsmenge in die Kapsel einspritzten und hierdurch den Kapseldruck erhöhten, bis die Bewegung der Blutkörperchen durch die Glomeruluscapillaren stoßweise und mit dem Pulse gleichzeitig wurde, bzw. bis sie aufhörte. Diese Art der Messung des diastolischen und systolischen Blutdrucks

in den Arteriolen und Capillaren setzt natürlich voraus, daß die einzelnen Blutkörperchen und alle möglichen Einzelheiten in ihren Bewegungen durch das Knäuel sicher und scharf beobachtbar sind.

Diese vollständige Sichtbarkeit der Blutkörperchen besagt indes, daß nur wenige Schlingen des Glomerulus offen sind (Principles, S. 265 bis 266). Ich gebe hier eine schematische Zeichnung eines Knäuels mit 1, 2 oder 3 offenen Schlingen wieder; die Ausmaße der Schlingen sind im Verhältnis zu denjenigen des Knäuels richtig. Die Schlingen sind sehr gewunden und 2—3mal länger als der Durchmesser des Knäuels; infolgedessen ist das Bild des Knäuels auf unserer Netzhaut ein unentwirrbares Durcheinander von blutgefüllten Schlingen, selbst wenn nur einige von ihnen offen sind.

Wir brauchen nur weitere 2—3 Schlingen auf dem Bilde 3 einzufügen, und es wird nicht mehr möglich sein, die einzelnen Blutkörperchen und noch weniger die Einzelheiten ihrer Bewegungen durch das Knäuel zu sehen.



Abb. 1.

Ein Glomerulus (Principles, S. 264) besteht indes aus einer höchst bedeutenden, bei verschiedenen Tierarten etwas wechselnden Anzahl von miteinander nicht durch

Seitenzweige verbundenen Capillaren, die nahe dem Glomerulusstiel fast auf einmal aus dem Arteriolus afferens hervorgehen; ebenso vereinigen sie sich auf dem Rückwege hier zum Vas efferens. Nach *Vimtrup*s und *v. Moellendorff*s Untersuchungen besteht das Knäuel ausschließlich aus diesen frei in den Kapselraum hineindrängenden Schlingen, die alle mit einer wahrscheinlich sehr lückenhaften „visceralen“ Schicht von Kapseldeckzellen bedeckt sind; Bindegewebe kommt im (normalen) Glomerulus nicht vor (nur in unbedeutender Menge an seinem Stiel). Ungefähr die Hälfte vom Volumen des Knäuels besteht aus den Capillaren, der Rest aus spaltförmigen Fortsätzen des Kapselraumes zwischen den Schlingen.

Ist es nun unmöglich, einzelne Blutkörperchen oder Einzelheiten ihrer Bewegungen deutlich zu sehen, wenn nur 5—6 capillare Schlingen dem Kreislauf offenstehen, so ist dies natürlich noch unmöglicher, wenn die meisten oder alle Schlingen offen sind und Blut enthalten. Ein solcher Glomerulus sieht aus wie ein mikroskopischer roter Ball mit etwas unregelmäßiger Oberfläche; er ist vollständig undurchsichtig und man kann in ihm weder ein einziges Blutkörperchen noch eine einzige Capillare sehen.

Wir können überzeugt davon sein, daß die *Glomeruli* niemals spontan die Mehrzahl ihrer Capillaren öffnen, nicht einmal während der lebhaftesten Harnflut. Wenigstens 12 000 tätige Glomeruli wurden nach der niedrigsten Schätzung im Laufe der Anstichversuche an vielen hundert Fröschen beobachtet (Principles, S. 295—296). Käme es überhaupt, wenn auch noch so ausnahmsweise, vor, daß ein Knäuel sozusagen „freiwillig“ alle oder die Mehrzahl seiner Capillaren öffnet, so müßte man natürlich wenigstens ein einziges Mal Glomeruli von dem für den

Zustand typischen Aussehen bemerkt haben, d. h. Glomeruli, ähnlich kleinen roten, undurchsichtigen Bällen. Ich selbst habe dies nicht bei einem einzigen von den etwa 4000 von mir selbst untersuchten Glomeruli als einen spontanen Zustand gesehen, und er dürfte unter den *mindestens* 8000 von anderen beobachteten tätigen Glomeruli nicht häufiger bemerkt worden sein, sonst würden die betreffenden Verfasser sicherlich wenigstens ein einziges Mal erwähnt haben, daß diese Glomeruli so stark blutgefüllt waren, daß es unmöglich war, die Form der einzelnen Blutkörperchen, die Bahnen und Bewegungsgeschwindigkeit bei dem Durchlaufen durch das Knäuel bis in die kleinsten Einzelheiten zu erkennen und für capillare Druckmessungen usw. auszunützen.

Ein *spontanes* Öffnen aller Capillarschlingen eines Knäuels für das Blut ist also niemals beobachtet worden. Wohl habe ich alle Capillaren in ungefähr 1000 tätigen Glomeruli bei meinen Anstichversuchen offen gesehen, diese Erscheinung trat aber *niemals* von selbst ein, sondern *nur als Ergebnis einer reflektorischen Reaktion auf einen völlig unphysiologischen Reiz*: Blasen von warmer, getrockneter Luft über das Operationsfeld auf der freigelegten Nierenfläche (Principles, S. 266—271).

Die Luft wurde durch eine sehr feine Kanüle auf das Operationsfeld geblasen, um die Nierenfläche vor der Operation zu trocknen (Principle, S. 213—214), und mit dem Verschwinden des letzten mikroskopischen Restes freier Flüssigkeit von der Nierenoberfläche nehmen einer oder mehrere von den oberflächlichsten Glomeruli plötzlich das Aussehen undurchsichtiger roter Bälle an, in welchen man nicht ein einziges Blutkörperchen sich bewegen sehen oder eine andere solche Einzelheit beobachten konnte.

Der blutüberfüllte Glomerulus sieht vollkommen tot aus, und nur die prall gefüllte Kapsel und die ungeheuren Flüssigkeitsmengen, die man aus dem Kapselraume abzapfen kann, bürgen dafür, daß die Blutüberfüllung eine Zufluß- und nicht eine Stauungsblutüberfüllung ist.

Ein solcher blutüberfüllter Glomerulus ist als ein winzig kleiner, kräftig roter Punkt für das bloße Auge gut sichtbar, für das ein gewöhnlicher tätiger Glomerulus überhaupt nicht wahrnehmbar ist; jener muß natürlich wenigstens ungefähr einige hundert rote Blutkörperchen enthalten, um einen solchen Farbeindruck hervorrufen zu können; dieser enthält, wie sich im Mikroskop zeigt, im allgemeinen gleichzeitig 6—12, wohl niemals mehr als 20 rote Blutkörperchen, was bedeutet, daß *höchstens ein halbes Dutzend Capillaren im Knäuel offen sind*; in einer Capillare finden nämlich gleichzeitig 4—6 rote Blutkörperchen nebst dem dazwischenliegenden Plasma Platz, was in einem solchen Knäuel, wo nur eine Capillare offen steht, leicht zu sehen ist (Principles, S. 267).

IV. Schon 3—6 offene Capillaren und die diesen entsprechende Anzahl von etwa 12—20 Blutkörperchen, die gleichzeitig durch das Knäuel eilen, geben ein Bild der lebhaftesten glomerulären Blutumlaufs (Principles, S. 266); die Blutbahnen schlängeln sich im Wirrwarr umeinander, und überall in dem Knäuel sieht man Blutkörperchen in die verschiedensten Richtungen eilen; dieser Kreislaufsgrad ist der stärkste, der mit der Art und Weise vereinbar ist, in welcher selbst stark tätige Glomeruli *ausnahmslos* in früheren Anstichversuchen beschrieben wurden, Beschreibungen, deren sämtliche Einzelheiten ich bestätigen kann,

sofern die Glomeruli nicht der angegebenen, völlig unphysiologischen Maßnahme ausgesetzt wurden. Aus dem obigen dürfte hervorgehen, daß auch dieser scheinbar so lebhafte Blutumlauf nur ein Bruchteil des höchst möglichen ist, *daß nur eine geringe Zahl von den Capillaren des Knäuels wirklich dem Blute offen stehen, und daß unter physiologischen Verhältnissen niemals mehr als einige wenige offen sind.*

Die Ansicht, daß selbst bei der lebhaftesten Harnflut nur ein Bruchteil des gesamten glomerulären Capillarsystems tatsächlich ausgenutzt wird, wird noch ferner durch die verhältnismäßig gewaltigen Flüssigkeitsmengen bestätigt, die, wie gesagt, aus blutüberfüllten Glomeruli gesammelt werden können (Principles, S. 233, 245—257). Ein *höchst blutversorgter* Froschglomerulus kann Flüssigkeit in Mengen bilden, die 10—15mal größer sind als die Menge, die der einzelne menschliche Glomerulus *durchschnittlich* bilden würde, sogar unter der Voraussetzung, daß das totale Volumen glomerulären Exsudats wirklich 100—200mal größer ist als der endgültige (Blasen-)Harn, wie die Filtrations-Resorptionstheorie es behauptet.

Es wird also unter natürlichen Verhältnissen nur ein kleiner Teil jedes arbeitenden Glomerulus durchblutet; ruft man in einem Glomerulus durch unnatürliche Maßnahmen eine vollständige Durchblutung hervor, so steigt seine Exsudation in entsprechendem Grade und ihre gewaltige Menge zeigt ganz klar, daß nur ein Bruchteil der Glomeruli der Niere gleichzeitig aufs höchste ausgenutzt werden kann, *oder* daß nur ein geringer Teil jedes Glomerulus vollständig ausgenutzt werden kann, wenn alle Knäuel gleichzeitig tätig sind, und in beiden Fällen wird nur *ein Teil des ganzen glomerulären Apparates ausgenutzt.*

V. Alles in den Abschnitten III und IV Gesagte zeigt deutlich, daß der gesamte glomeruläre Apparat der Niere so reichlich bemessen ist, daß jeweils nur ein ziemlich geringer Teil von ihm voll arbeitet; der ganze Apparat kann nicht auf einmal vollständig ausgenutzt werden. Wir besitzen mit anderen Worten eine *höchst bedeutende Rücklage für die Arbeitsleistung*, die in dem Maße in Anspruch genommen werden kann, wie Teile des Glomerulussystems durch Krankheiten oder Altersveränderungen zerstört werden.

Dieses Verhalten löst das Rätsel der scheinbar ganz naturwidrigen Unstimmigkeit, die bei vielen Nierenkrankheiten zwischen dem Grade von pathologischer Zerstörung in der Niere einerseits und dem Grade der Leistungsstörung andererseits besteht.

Von den Kanälchen wissen wir ja, daß sie z. B. bei genuinen Nephrosen durch die schwersten morphologischen Veränderungen der Epithelien gekennzeichnet sind; aber diese anatomisch gewaltigen Veränderungen bringen gar keine oder nur eine höchst unbedeutende Verringerung der funktionellen Fähigkeit der Kanälchen mit sich, ein Gegensatz, auf den *Volhard* schon in der früheren Auflage seines großen Werkes aufmerksam gemacht hat (vgl. Principles, S. 301—302, 407—410).

Man kann sich unmöglich denken, daß morphologisch im höchsten Grade veränderte und vermutlich sehr geschädigte Zellen im selben Grade leistungsfähig sein sollten wie normalerweise, und es gibt keine andere Erklärung für die erwähnte Unstimmigkeit als anzunehmen, daß auch die Kanälchen nach einem ähnlich verschwenderischen Maßstabe bemessen sind wie die Glomeruli. Wir vermissen allerdings, hinsichtlich der Kanälchen, noch unmittelbare experimentelle Stützpunkte dafür, aber eine solche Annahme — schon an sich fast notwendig — wird in höchstem Grade dadurch wahrscheinlich, daß, wie wir direkt nachweisen können, das entsprechende tatsächlich von den Glomeruli gilt; Glomeruli und Kanälchen dürften wohl nach demselben Maßstab gebaut sein; sind die Glomeruli viele Male über den größten möglichen tatsächlichen Bedarf bemessen, so dürfte dasselbe bei den Kanälchen der Fall sein.

Auch bezüglich der Glomeruli liegt, besonders im 2. Stadium der Glomerulonephritis, ein solches Mißverhältnis zwischen anatomisch sowohl ausgebreiteten als auch ziemlich starken Veränderungen und einer normalen Nierenleistung vor. Dies ist näher auf den Seiten 297—307 (Principles) erörtert, und es ist überflüssig, an dieser Stelle nochmals auf das Gesagte einzugehen.

Ich möchte hier nur wiederholen, daß die betreffenden glomerulären Veränderungen, obzwar sie sicherlich viel weniger zerstörend und hervortretend sind als diejenigen, die man in späteren Stadien der Krankheit findet, doch schon im 2. Stadium von solcher Ausbreitung und Art sind, daß man eine hochgradige Herabsetzung der Arbeitsfähigkeit des glomerulären Systems erwarten würde. Gleichwohl ist die Leistung der Niere im 2. Stadium in bezug auf die Ausscheidung aller gewöhnlichen Harnbestandteile normal oder nahezu normal.

Die einzige Möglichkeit, diese scheinbar so grellen Gegensätze zu verstehen, liegt offenbar in dem, man fühlt sich fast versucht zu sagen, übertriebenen Maßstab, in dem die Glomeruli und Kanälchen bemessen zu sein scheinen.

Ist der Maßstab derartig, daß, wie es der Fall zu sein scheint, nur etwa $\frac{1}{10}$ des glomerulären Systems auf einmal ausgenutzt werden kann, so können offenbar $\frac{9}{10}$ des Systems zerstört werden, und das unveränderte Zehntel genügt gleichwohl für die Aufrechterhaltung einer normalen Arbeit. Hier und da finden sich im 2. Stadium der Nierenentzündung unveränderte Glomeruli, und auch in erkrankten Glomeruli ist eine Anzahl mehr oder weniger unversehrter Capillarschlingen erhalten. — Das entsprechende gilt bei der Nephrose von den Kanälchen und ihren Zellen.

Es wäre zweifellos von großem Wert, wenn wir mehr ins Einzelne gehende und genauere Vergleiche zwischen dem Grade und der Ausbreitung krankhafter Zerstörungen und Veränderungen einerseits und der Leistungsfähigkeit andererseits aufstellen könnten.

Hierfür sind natürlich zwei Dinge erforderlich. Vor allem müssen wir die Leistung der verschiedenen Teile der Niere nach Art und Grad zerlegen können. Solange wir nicht wissen, welche Art von Verrichtungen die verschiedenen Nierenteile haben, und in welchem Ausmaße im allgemeinen ausüben, kann die genannte Forderung nicht verwirklicht werden. Andererseits geht aus den Seiten 676—687 (Principles) hervor, daß *Rehbergs* Kreatininmethode und ähnliche Maßnahmen uns eine Möglichkeit geben, die Verrichtungen, die in den verschiedenen Teilen der Niere vor sich gehen, in vielen Einzelheiten sowohl unter normalen, als auch unter

krankhaften Verhältnissen untersuchen und messen zu können. Die Verwendbarkeit dieser Methoden hängt zunächst davon ab, ob wir in irgendeiner Weise die Richtigkeit der Arbeitshypothese beweisen können, von der ihre Konstruktion ausging, und auf die sie sich gründen, d. h. die Richtigkeit der Filtrations-Resorptionstheorie, was tatsächlich möglich ist, wie es aus späteren Aufsätzen in dieser Zeitschrift hervorgehen wird.

Es ist natürlich auch etwas anderes erforderlich, um einen solchen vorgeschlagenen Vergleich zwischen dem Leistungsvermögen und dem Grade und der Ausbreitung der pathologischen Veränderungen näher durchzuführen, nämlich daß die letzteren in „quantitativen Termen“, möchte ich es nennen, beschrieben werden. Es geht aus *Kroghs* Untersuchungen über die innere Atmung und über die Physiologie der Capillaren unzweideutig hervor, daß „quantitative Mikroanatomie“ ein ebenso wichtiges wie wenig beachtetes Gebiet ausmacht; in der Nierenpathologie waren zahlenmäßig verwendbare Beschreibungen bisher nicht zu finden, obgleich sie wenigstens bezüglich der Glomeruli ziemlich leicht durchführbar wären.

VI. Ich möchte in diesem Zusammenhang die Aufmerksamkeit auf *Volhards Lehre über die sog. initiale Ischämie der Glomeruli bei den Nierenentzündungen* lenken.

Dabei ist nicht so sehr von Bedeutung, daß bei nicht allzu kräftigen Diuresen eine wechselnde Anzahl von Glomeruli normalerweise nicht arbeitet. Weit wichtiger ist natürlich, daß man bisher bei keinem Glomerulus beobachten konnte, daß er unter natürlichen Verhältnissen mit mehr als einem Bruchteile seiner Schlingen arbeitet, daß die Capillarschlingen des ganzen glomerulären Systems zu einem größeren Teile geschlossen und blutleer bleiben, ob nun alle Glomeruli, ihre Mehrzahl oder nur ein kleinerer Teil von ihnen tätig sind.

Die „glomeruläre Ischämie“, von welcher *Volhard* spricht, bildet also keinen bei gewissen Nierenkrankheiten neuhinzugekommenen und der normalen Leistung der Niere fremden Umstand. Ein capillarer Tonus, so bedeutend, daß er im größeren Teile der Glomerulusschlingen zu Ischämie führt, kommt schon normalerweise in der Niere vor. Der einzige Unterschied zwischen dem pathologischen und dem normalen Zustande liegt darin, daß der Tonus der Capillaren, allgemein betrachtet, bei jenen etwas erhöht ist, so daß sich die Ischämie auf so gut wie alle glomerulären Capillarschlingen ausbreitet, während sie normal nur bei ihrer Mehrzahl vorgekommen war. Es besteht sozusagen nur eine gradmäßige Veränderung des Tonus, und diese Veränderung und ihr Ergebnis, der Verschluß einer erhöhten Anzahl von Schlingen, sind, verhältnismäßig betrachtet, von ganzmäßigem Grad. Wie stark die pathologische Verringerung der Anzahl der für den Blutumlauf offen stehenden Glomerulusschlingen absolut genommen, d. h. im Verhältnis zur Anzahl normalerweise offener Schlingen auch sein mag, im Verhältnis zur Gesamtzahl der Schlingen ist sie recht bescheiden: Normalerweise sind sicher 75 %, vielleicht 90 % aller glomerulären Capillarschlingen geschlossen, bei der pathologischen Ischämie nähert sich der geschlossene Anteil mehr oder weniger 100 %.

Gerade dieser Umstand ist es, der die Lehre *Volhards* von der glomerulären Ischämie bei Nierenentzündungen a priori so annehmbar macht; diese Ischämie ist eine Störung eines in die normale Tätigkeit der Niere kräftig eingreifenden Faktors, und diese Störung ist ferner nichts anderes als eine, verhältnismäßig betrachtet, ganz mäßige Erhöhung des Tonus der glomerulären Capillaren und des Ausmaßes, indem sie schon normalerweise dazu neigen, für den Blutumlauf geschlossen zu sein.

Dieses stärkt in hohem Grade die Grundlage der *Volhardschen* Lehre: Wir brauchen uns gar nicht mit der Frage zu beschäftigen, ob es wahrscheinlich ist oder nicht, daß gewisse krankhafte Zustände eine reflektorische Ausschaltung des größten Teiles des glomerulären Apparates bewirken können, da dies schon normalerweise vorkommt. Wir haben statt dessen nur zu entscheiden, ob eine Möglichkeit oder Wahrscheinlichkeit dafür besteht, daß diese Ausschaltung unter pathologischen Verhältnissen noch ausgesprochener wird als unter normalen.

Wir haben hierzu zuerst *den Reflexmechanismus zu betrachten, der den Tonus der Capillaren und den Grad ihrer Erweiterung regelt.*

Natürlich stehen die Nierengefäße unter dem Einflusse der allgemeinen vasomotorischen Zentren und Nerven des Organismus; die Nierengefäße sind gegen so vermittelte Antriebe sogar in sehr hohem Grade empfindlich, wie dies aus der fast unbegrenzten Menge von vasorenenalen Reflexen mit durch sie bedingter Polyurie, Oligurie oder Anurie hervorgeht, die durch Abkühlung der Haut, Nervosität, Schmerz, geschlechtliche Reize usw. ausgelöst werden (Principles, S. 373 und 413—414; vgl. *Cushny*, S. 8—15).

Außer diesem, durch die gewöhnlichen sympathischen und parasympathischen Gefäßzentren geregelten Mechanismus gibt es indes auch einen anderen, der ganz und gar in der Niere selbst lokalisiert ist. Von diesem wissen wir erstens, daß er vorhanden ist und daß seine Wirkung sehr kräftig sein kann; beides geht aus dem Verhalten hervor, daß in der aus dem Körper entfernten, überlebenden Niere eine langwierige, starke und ausgebreitete Gefäßverengung eintreten kann, so daß es unmöglich ist, einen Tropfen Blut durch ihre Gefäße zu pressen (Principles, S. 267—268). Dieser Gefäßkrampf mag lange oder nur eine kurze Weile bestanden haben, er kann durch geeignete Maßnahmen (a. a. O.) zum Verschwinden gebracht werden, so daß die herausgenommene Niere normale und überrnormale Blutmengen durchläßt (vgl. auch Principles, S. 596.) Die Tätigkeit dieses in der Niere selbst lokalisierten vasomotorischen Reflexmechanismus erstreckt sich also von einem bedeutenden Grade von Gefäßerweiterung bis zur vollständigsten -verengung.

Der periphere Reflexapparat kann also starke Gefäßreaktionen in der ganzen Niere hervorrufen, und es liegen Gründe für die Annahme vor, daß er andererseits streng örtliche Gefäßreaktionen zu erzeugen vermag; die bedeutenden Verschiedenheiten, die zwischen ganz benachbarten Glomeruli bestehen, und noch mehr

diejenigen, die zwischen verschiedenen Schlingen desselben Glomerulus bestehen, dürften tatsächlich gerade das Ergebnis der Tätigkeit dieses peripheren Mechanismus sein (Principles, S. 272—275). Das ganze grundlegende Verhalten, daß die Mehrzahl der Glomerulusschlingen immer dem Blutumlauf verschlossen ist, ist anscheinend gerade auf die Tätigkeit dieses peripheren Mechanismus zurückzuführen. Dasselbe dürfte von der übermäßigsten Gefäßerweiterung gelten, der vollständigen Durchblutung, die man als das Ergebnis eines völlig abweichenden Reizes, der gegen einen geringen Teil der freigelegten Nierenfläche gerichtet ist (Principles, S. 275), erhalten kann, und es ist schwer einzusehen, wie etwas anderes als dieser periphere Gefäßreflexmechanismus den ständig vorsichgehenden Wechsel zwischen tätigen und untätigen Glomeruli und die ständige Verschließung früher offener Schlingen (und umgekehrt) im einzelnen Glomerulus bewerkstelligen könnte.

Wir wissen nicht, ob dieser periphere Gefäßreflexmechanismus, von dessen Dasein man vor einigen Jahren kaum auch nur eine Ahnung hatte, nervöser Art ist oder nicht, d. h. ob periphere, intrarenale Nerven und Ganglien bei ihm tätig sind oder ob er z. B. aus einer Art neuromuskulärer oder muskulo-endothelialer Aufnahme- und Fortleitungsvorrichtung besteht. Wir wissen indes, daß er höchst verschiedenartige Reize empfangen und auf sie reagieren kann, z. B. Temperaturwechsel im Blute, und, was vor allem hervorzuheben ist, auch sehr kleine Veränderungen im Blute von vermutlich toxischer Natur (Principles, S. 267—268, Absatz b).

Es besteht also in der Niere nicht bloß ein einziger vasomotorischer Regelmechanismus, sondern es gibt deren zwei, den zentralen, verhältnismäßig gut bekannten, und den peripheren, nur in den oben angegebenen allgemeinen Beziehungen bekannten.

Wann sie zusammenwirken und wann sich die Tätigkeit des einen von der des anderen trennt, welcher von ihnen unter verschiedenen Verhältnissen die Einwirkung des anderen beherrscht, das sind einige von den äußerst verwickelten Fragen, die die Wissenschaft bis jetzt überhaupt nicht beantworten kann, unter anderem deshalb, weil sie noch nicht begonnen hat, sie zu erforschen. Was den *peripheren* Reflexapparat betrifft, so ist es besonders bemerkenswert, in welchem Grade er auf Grund sehr geringer, wahrscheinlich toxischer Veränderungen des der Niere zugeführten Blutes seine schon normalerweise so bedeutende Tätigkeit kräftiger zu gestalten vermag. Was wiederum die Nieren betrifft, die unter dem Einflusse *beider* Gefäßreflexapparate stehen, so ist Gefäßverengung bis zur Entstehung eines Glomerulusschadens (Eiweißharnen) und Harnlosigkeit ein so häufiger Reflex, der durch so viele Arten von Reizen entsteht, daß er sogar in physiologischen Nierenversuchen schwer ganz zu vermeiden ist. In dieser Schwierigkeit liegt z. B. die Erklärung dafür, daß es erst den verfeinerten Methoden der letzten Jahrzehnte gelungen ist, an der Niere im Versuch zu arbeiten, ohne eine mehr oder weniger beträchtliche Einschränkung der durchströmenden Blutmenge hervorzurufen (Principles, S. 594—597, vgl. S. 586, Abschnitt 2a).

Die glomeruläre Ischämie, die *Volhard* bei gewissen Nierenkrankheiten beschreibt, ist also keineswegs etwas Erstaunliches, eher ist es bemerkenswert, daß man sie nicht bei *allen* beobachten kann; bei Nephrosen scheint

aber nicht eine Spur von ihr zu finden zu sein. Andererseits gibt es Verschiedenheiten zwischen diesen krankhaften Zuständen, die genügen, um den in Rede stehenden Unterschied zu begründen.

VII. Es ist offenbar, daß die Umstände, die im obigen angeführt wurden, keinen Beweis für die Richtigkeit der Lehre *Volhards* über die glomeruläre Ischämie bei Nierenentzündungen bilden.

Diese Lehre läßt sich erst dann beweisen und vollständig klarstellen, wenn wir eine sichere und ins Einzelne gehende Kenntnis über die Verrichtungen erhalten haben, die von den verschiedenen Teilen der Niere, den Gefäßen, Glomeruli und Kanälchen, ausgeübt werden, und zu einer solchen Kenntnis ist es ein großer Schritt, so lange wir, wie jetzt, nur die einfachsten und grundlegendsten Grundsätze der Harnbildung haben feststellen können.

Der Beweiswert der oben angeführten Gesichtspunkte und Beobachtungen erstreckt sich offenbar nicht weiter, als daß sie die *Volhard*-sche Lehre in ein günstiges Licht stellen, indem sie zeigen, wie natürlich, ja fast wie selbstverständlich es ist, daß Gefäßreflexe in allerhöchstem Grade in die pathologische Leistung der Niere eingreifen und zu ihr beitragen können — sie haben ja auch unter normalen Verhältnissen eine kaum zu überschätzende Bedeutung. — Und ebenso natürlich, nahezu selbstverständlich ist, daß diese Reflexe sich unter pathologischen Verhältnissen in dem Grade und in solcher Art und Weise verändern können, wie es *Volhard* beschreibt. A priori kann keine Wahrscheinlichkeit größer sein als die, in der die *Volhardsche* Ischämielehre im Lichte der heutigen speziellen Nierenphysiologie dasteht.

Diese Lehre *Volhards* ist so wichtig, daß ich nicht zögere, sie als den größten und verdienstvollsten bisher vorgebrachten Gedanken in der ganzen Nephrologie zu bezeichnen, und jeder Beitrag zu seiner Beleuchtung hat deshalb seinen Wert. Die Bedeutung dieser Lehre liegt vielleicht noch mehr in der Zukunft als in der Gegenwart, und ihre vielversprechende Entwicklungsfähigkeit ist ihr größtes Verdienst.

Ist es wahr, daß die bei akuten Nierenentzündungen vorkommende ausgebreitete und starke glomeruläre Ischämie, wie *Volhard* glaubt, ein Hauptgrund der akuten Niereninsuffizienzen und, wenn die Ischämie allzu lange besteht, eine Ursache für spätere Sklerosierungen der Glomeruli und hieraus sich ergebende, hauptsächlich auf anatomischen Zerstörungen beruhende chronische Insuffizienz ist — ja, dann eröffnen sich der Heilkunst glänzende Fernsichten.

Eine reflektorische Erscheinung, wie diese Ischämie, kann man vielleicht einmal beherrschen lernen — die Folgen einer unerbittlich fortschreitenden anatomischen Zerstörung lassen sich nicht beseitigen. Können wir, nicht von heute auf morgen, aber etwa in einem Jahrhundert wirklich lernen, in die vasomotorischen Reflexe der Niere regelnd und ändernd einzugreifen, dann haben wir vielleicht Waffen

in unserer Hand, um die Ischämie der akuten Nephritis zu beheben, die akute Harnvergiftung zu heilen und der chronischen Nierenschwäche vorzubeugen.

In der näheren Erforschung dieser Fragen haben ferner sowohl die Pathologie als auch die Physiologie sehr große Zukunftsaufgaben, Aufgaben, die an anziehenden Fragen ebenso reich sind wie vielleicht an praktischer Bedeutung.

VIII. Das Verhalten, daß nur ein kleinerer Teil des glomerulären Apparates der Niere auf einmal arbeiten kann, ist natürlich an und für sich kein Beweisgrund zugunsten einer der beiden sich bekämpfenden Theorien über die Grundlagen der Nierenleistung; ein sezernierender glomerulärer Apparat kann ebenso gut wie ein filtrierender auf das reichlichste, und weit über den jeweiligen Bedarf hinausgehend, bemessen sein.

Dagegen wirkt *der Umstand, daß die Glomeruli, und besonders die blutüberfüllten Glomeruli, so große Flüssigkeitsmengen bilden können*, ein scharfes Licht auf die grundsätzlichen Fragen der speziellen Nierenphysiologie.

Bei Beurteilung der Flüssigkeitsmengen, die durch Anstechung einem Glomerulus entnommen werden können, müssen wir bedenken, daß die Stichmethode uns bisher nicht erlaubte und wahrscheinlich niemals erlauben wird, den *normalen und durchschnittlichen Ausschwitzungsgrad* des Glomerulus *unmittelbar* festzustellen.

Um eine auch nur annähernd richtige Auffassung vom *durchschnittlichen Exsudationsgrade* erhalten zu können, ist es nämlich mit Rücksicht auf die ständigen glomerulo-capillaren Blutumlaufsschwankungen notwendig zu entscheiden, wie viele Schlingen im angestochenen Glomerulus dem Blutstrom offenstanden. Auf die Abb. 3 (S. 366) hinweisend, müssen wir hervorheben, daß es natürlich leicht ist zu sagen, ob die Mehrzahl oder nur ein kleiner Teil der Schlingen offen war; dagegen ist es schwer oder unmöglich, die Anzahl der offenen Schlingen genau anzugeben. Aus der Abb. 3 geht hervor, daß es schon schwer sein kann zu entscheiden, ob 2 oder 3 Schlingen offen sind, und noch schwerer wird es natürlich, wenn man versuchen soll, zwischen 4, 5 und 6 zu unterscheiden, und diese Schwierigkeit wird in hohem Grade durch den ständigen Wechsel zwischen offenen und geschlossenen Glomerulusschlingen erhöht.

Außerdem kommen auch andere technische Schwierigkeiten hinzu. Klemmt man das zum betreffenden Glomerulus gehörige Kanälchen *nicht* zu, so wird die in der Punktionspipette gesammelte Menge von Glomerulusflüssigkeit kleiner als die gebildete; klemmt man dagegen das Kanälchen zusammen, so steigt der Druck in der Kapsel und die Flüssigkeitsbildung nimmt ab.

Hierzu kommt, daß man unmöglich sehen kann, ob man bei dem Anstechen wirklich freie und unbehinderte Wegsamkeit zwischen dem Kapselraum und der Pipette zustandegebracht hat; man muß mit recht kleinen Vergrößerungen arbeiten, um nicht den Überblick über das Operationsfeld im Mikroskop zu verlieren, und bei diesen Vergrößerungen ist die periphere Kapselmembran selbst nicht genau wahrnehmbar (Principles, S. 242–245). Man sieht den Kapselraum, und man merkt aus zahlreichen Umständen (Principles, S. 215–218) *wenn* die Kapsel wirklich durchbohrt wird, aber auf den *Grad* der Durchbohrung kann man nur aus der Geschwindigkeit schließen, mit welcher die Pipette sich mit Glomerulusflüssigkeit füllt (Principles, S. 219–221). Vollständig freier Durchgang zwischen

Kapselraum und Pipette kann man sicher sein, nur wenn man die Kapsel so weit aufschneidet, daß Glomerulusflüssigkeit an der Seite der Anstichpipette aussickert (Principles, S. 240); dieses weite Öffnen der Kapsel senkt ja aber den intrakapsularen Druck nahezu auf den atmosphärischen Druck und kann also den Grad der Ausschwitzung erhöhen.

Außer dem, was wir schon in diesem und im vorigen Aufsätze¹ anführten, hat Poulson² kürzlich lehrreiche Beobachtungen darüber vorgelegt, wie bedeutend die Größe des Kapseldruckes den Grad der glomerulären Filtration beeinflussen muß, falls die Glomeruli überhaupt filtrieren.

Es ist unsicher, inwieweit diejenigen von diesen Fehlerquellen, die sich auf den Kapseldruck beziehen, den Grad einer glomerulären *Sekretion* beeinflussen würden, denn eine solche sollte nach den herrschenden Auffassungen ganz oder zum großen Teile von dem Verhältnis der verschiedenen Druckwerte zueinander unabhängig sein. Wir können indes zeigen (siehe einen folgenden Aufsatz), daß Glomeruli tatsächlich *filtrieren*; dann sind diese Druckmomente von großer Bedeutung für den Grad der Ausschwitzung. In beiden Fällen ist es natürlich von großer Bedeutung, genau festzustellen, ein wie großer Teil des angestochenen Glomerulus tatsächlich arbeitet. Dieses läßt sich, wie gesagt, nur annähernd bestimmen, und die Einwirkung der Druckgrößen ist bei Filtration so groß und so hochgradig gleitend, daß es gänzlich ausgeschlossen ist, durch Anstechen eines gewöhnlichen Glomerulus die Flüssigkeitsmenge messen zu können, die er unter normalen Verhältnissen bildet.

IX. Ich mußte deshalb einen ganz anderen Weg einschlagen, nämlich versuchen, einen Wert für die höchste Flüssigkeitsbildung des einzelnen Glomerulus festzustellen.

Die höchste Leistungsfähigkeit, die ich zu bestimmen versuchte, ist keineswegs das *physiologisch mögliche* Höchstmaß, sondern das, was man vielmehr das *anatomisch Mögliche* nennen könnte.

Alle Schwierigkeiten, die es unmöglich machen, durch Anstichversuche die *durchschnittliche Leistungsfähigkeit* der Glomeruli zu bestimmen, stellen sich nämlich auch dem Versuch in den Weg, in ähnlicher Weise das *physiologisch mögliche Höchstmaß* zu bestimmen, d. h. das Höchstmaß von Flüssigkeitsbildung und Durchblutung, die unter allerdings außergewöhnlichen, aber noch natürlichen Verhältnissen in einem nennenswerten Anteil der Glomeruli der Niere vorkommen können.

Klemmt man die Kanälchen nicht zu, so rinnt ein Teil des Filtrates nicht in die Punktionspipette, klemmt man sie zu, so kann sich der Kapseldruck und der Filtrationsgrad ändern. Schneidet man nicht ein reichlich großes Loch in die Kapsel, so hat man keine Gewähr dafür, daß mehr als ein Bruchteil von der Mündung der Anstichpipette mit dem Kapselraume in Verbindung steht, macht man dagegen ein Einstichloch, das für die Herstellung einer freien Verbindung zwischen dem Kapselraum und der Pipette genügend groß ist, dann sickert im allgemeinen Glomerulusflüssigkeit aus, der Kapseldruck sinkt, und der Filtrationsgrad kann beeinträchtigt werden.

Ich habe daher alle Hoffnung aufgegeben, durch Anstichversuche den physiologischen Durchschnitt oder das physiologische Höchstmaß der Leistung beurteilen zu können.

Das *anatomisch mögliche Höchstmaß*, das im folgenden besprochen wird, bezieht sich also nicht geradezu auf die Glomerulusleistung unter annähernd physiologischen Verhältnissen, sondern bezeichnet

¹ Virchows Arch. 284, 43—48 (1932).

² Poulson: Arch. f. exper. Path. 162, 86—123 (1931).

den höchsten Grad von Durchblutung des einzelnen Knäuels und den höchsten Grad der Flüssigkeitsbildung, die im Knäuel möglich ist; der anatomische Bau des Knäuels, seine Größe, die Anzahl seiner Capillaren, der Bau, die Durchlässigkeit seiner Membranen usw. erlauben keinen lebhafteren Blutumlauf oder größere Flüssigkeitsbildung. Weder handelt es sich hier um den Exsudationsgrad bei innerhalb physiologischer Grenzen wechselndem Kapseldruck, sondern um den Grad der Ausschwitzung, die zustande kommt, wenn die Kapsel in offene Verbindung mit der Atmosphäre gebracht wird, wobei der Kapseldruck dem atmosphärischen Druck gleich oder nur eine Spur höher ist als dieser. Daß dieses anatomisch begrenzte Leistungshöchstmaß des einzelnen Glomerulus beträchtlich höher sein wird als das oben definierte physiologische Höchstmaß, ist klar; und noch größer ist der Unterschied gegen den durchschnittlichen Exsudations- und Durchblutungsgrad.

Es ist natürlich unmöglich, aus diesem anatomischen Leistungshöchstmaß das physiologisch mögliche Höchstmaß oder den durchschnittlichen Grad der Leistung des einzelnen Glomerulus *unmittelbar* zu berechnen. Die Feststellung dieses anatomischen Höchstmaßes ist jedoch von äußerst großer Bedeutung für die Beleuchtung einiger der wichtigsten Fragen der speziellen Nierenphysiologie. Wie wir in folgenden Aufsätzen sehen werden, so wird die ganze alte Streitfrage Filtration-Resorption oder selektive Sekretion durch die Lösung folgender zwei Fragen entschieden: Ist das Glomerulusexsudat ein Ultrafiltrat des Plasmas oder nicht, und wie groß ist die Menge, in der es durchschnittlich gebildet wird.

Das anatomisch mögliche Höchstmaß der Leistung muß natürlich viel größer sein als der physiologische Durchschnitt, andererseits müssen diese beiden Funktionsgrade in einem vernünftigen Verhältnis zueinander stehen.

Wenn man findet, daß der bis zum Höchstpunkt seiner Fähigkeit arbeitende Froschglomerulus im Durchschnitt 1 mg Exsudat in der Minute bildet, so ist dies ein sehr starker Grund zugunsten von einem der Hauptsätze der Filtrations-Resorptionstheorie und ein vernichtendes Beweismittel gegen die Absonderungstheorie. Nach jener Theorie würde nämlich die durchschnittliche Flüssigkeit per Minute etwa 0,1 mg per aktiven Glomerulus betragen, nach dieser Theorie nur $\frac{1}{1500}$ mg oder noch weniger (beides beim Menschen).

In den 1440 Minuten der 24 Stunden des Tages bilden die beiden menschlichen Nieren ungefähr 1500 ccm Harn; sie enthalten zusammen etwa 2 Millionen Glomeruli, von welchen bei gewöhnlicher Harnflut etwa 75% gleichzeitig tätig sind (Principles, S. 261 und 293).

Nach der Absonderungstheorie würden nun die 1,5 Millionen tätigen Glomeruli zusammen nicht mehr als höchstens 1 ccm glomeruläres Exsudat auf die Minute bilden, denn nach dieser Theorie würden die Glomeruli gerade diejenige Menge ausscheiden, die im Harn enthalten ist, und vielleicht würden sie noch weniger ausscheiden (siehe unten).

Die Filtrations-Resorptionstheorie verlangt dagegen (Principles, S. 297—298), daß in den menschlichen Nieren jede Minute 110—200 ccm, durchschnittlich

ungefähr 150 ccm Exsudat gebildet werden, was für jeden tätigen Glomerulus 0,07—0,13 auf die Minute, oder in runder Zahl, 0,1 mg ausmachen würde. Nimmt man niedrigere durchschnittliche Werte als diese für die glomeruläre Exsudation an, so reichen die Filtration und Resorption nicht dazu aus, allein die Bildung des Harns zu ermöglichen.

Erwähnenswert ist, daß der oben angegebene Wert von 1 mg per Minute ein etwas zu geringer Ausdruck für die Höchstleistung eines Froschglomerulus ist. Die Durchschnittszahl, die sich bei allen meinen Versuchen, dieses Höchstmaß zu bestimmen, ergab, beträgt 0,9 mg per Minute; dabei ist aber die Glomerulusflüssigkeit nicht mitgerechnet, die fast immer neben der Punktionspipette aus dem Kapselraum aussickert, oder die durch Harnkanälchen hinunterfließt (Principles, S. 246—247). Nicht nur aus diesen Gründen, sondern auch durch unmittelbare Beobachtungen können wir unsere Ansicht stützen, daß erst bei einer Ausschwitzung von ungefähr 1,5 mg auf die Minute die ganze anatomisch mögliche Leistung eines einzigen Froschglomerulus erreicht ist; ich beziehe mich hier auf einen Fall, der als Unikum zu bezeichnen ist; ein sonst vollständig normaler Glomerulus von gewöhnlicher Größe ragte frei aus der ventralen Fläche der Niere hervor, in dem das periphere Blatt seiner Kapsel fehlte; es war hier kein dazugehöriges Kanälchen zu sehen (Principles, S. 252—257 und 284.) Ich sehe indes davon ab, die angegebene Durchschnittszahl 0,9 mg zu erhöhen. Ich unterlasse dies, weil ich unsere Vergleiche zwischen der Sekretions- und Resorptionstheorie nicht für jene ungünstiger gestalten möchte, indem ich die anatomisch mögliche Höchstleistung auf mehr als 1 mg in der Minute ansetze.

Offenbar ist es nicht nur unmöglich, es ist von vornherein widersinnig, für die einzelnen Glomeruli der menschlichen Niere eine durchschnittliche Leistung anzunehmen, die nur $\frac{1}{1500}$ der beim Frosch höchst möglichen beträgt. Wir brauchen hier nicht viel Worte darüber zu verlieren, um die Unwahrscheinlichkeit einer solchen Annahme zu zeigen; welche Organe sind nach einem so phantastisch überreichlichen Maß gebaut, daß die anatomisch mögliche Leistung *wenigstens* 1500mal größer ist als die gewöhnliche und durchschnittliche?

Man achte auf das Wort *wenigstens*; daß sich so viel wie $\frac{1}{1500}$ mg in der Minute in einem menschlichen Glomerulus bilden sollen, gründet sich nämlich auf die recht seltenen Formulierungen der Absonderungstheorie, die annehmen, daß nur die Glomeruli den Kubikzentimeter Wasser ausscheiden, der beim Menschen durchschnittlich in der Minute ausgeschieden wird. Tragen die Kanälchen, wie von den Absonderungstheoretikern allgemein angenommen wird, zur Ausscheidung dieser Wassermenge bei, so entfällt durchschnittlich auf jeden tätigen menschlichen Glomerulus weniger als $\frac{1}{1500}$ mg per Minute. Ferner haben wir diesen angenommenen Durchschnitt von $\frac{1}{1500}$ mg per *menschlichen* Glomerulus mit einer Höchstleistungsfähigkeit von 1 mg beim *Frosch* verglichen; dieser Wert ist, wie wir bereits sagten, schon für den Frosch etwas zu niedrig und dürfte als Ausdruck der Höchstleistung des menschlichen oder Säugetierglomerulus erst recht zu niedrig sein.

Es ist allerdings richtig, daß die Leistungsfähigkeit der Glomeruli von Säugetieren und *Rana esculenta* im großen ganzen ziemlich gleich sein dürfte (Principles, S. 285—296), denn Umstände, die bei der einen Art dazu neigen, die Fähigkeit der Glomeruli gegenüber der bei einer anderen Tierart zu steigern, werden von anderen Umständen aufgewogen, die dazu neigen, die Leistungsfähigkeit bei der einen Art stärker einzuschränken als bei der anderen. Obgleich also, soweit wir beurteilen können, keine unmittelbaren Gründe dafür vorliegen, daß die Glomeruli des Säugetieres und des Frosches verschiedene Höchstleistungsfähigkeit haben sollten, so

kann andererseits ein gewisser Unterschied nicht ausgeschlossen werden; besteht diesbezüglich ein Unterschied, so sind es sicher die Glomeruli der Säugetiere, mit ihren zahlreicheren Capillarschlingen und ihrem höheren Blutdruck, die die größere Höchstausscheidungsmöglichkeit besitzen.

Man sollte eigentlich die durchschnittliche und die höchste Glomerulusleistung bei derselben Art vergleichen; dies ist aber nicht durchführbar, weil die Glomeruli der Säugetiere nicht oberflächlich genug liegen, um anstichfähig zu sein, und beim Frosch läßt sich die durchschnittliche Harnbildung nicht sicher berechnen, da zu wenige, zu wechselnde und zu unsichere Angaben über seine Glomerulusanzahl vorliegen, und da die Harnmengen, die der Frosch entleert, außerdem äußerst stark schwanken und von dem Feuchtigkeitsgrad der Umwelt abhängen.

Wir werden uns nicht weiter bei einer Anschauung aufhalten, die besagt, daß jeder Glomerulus eines Säugetieres und besonders eines Menschen eine durchschnittliche Exsudatmenge bilden würde, die allerhöchstens $\frac{1}{1500}$ von dem beträgt, was ein Glomerulus von *Rana esculenta* anatomisch maximal zu leisten vermag. Der groteske Eindruck dieses Mißverhältnisses wird noch weiter verstärkt, wenn wir bedenken, wie oft als Beweis für die Absonderungstheorie angeführt worden ist, daß nach ihr eine außerordentlich wirksame und allseitige Ausnutzung der verschiedenen Teile der Niere vorliege, eine Begründung, deren sachlichen Inhalt wir in einem früheren Aufsätze beleuchtet haben.

Meine Beobachtungen über die Höchstleistung der Glomeruli lassen sich also unmöglich mit der Absonderungstheorie vereinbaren, die verlangt, daß die verschiedenen Teile der Niere absondern, daß keine Aufsaugung vorkommt, daß die von den Glomeruli ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge also die Menge des endgültigen Harns nicht übersteigt.

Gewisse Verfasser, z. B. *Starling* und *Verney*, nahmen einen vermittelnden Standpunkt zwischen der Absonderungstheorie und Filtrations-Resorptionstheorie ein. Nach diesen Anschauungen würden die Glomeruli filtrieren, ihr Filtrat aber nur in Mengen bilden, die ebenso groß oder unbedeutend größer wären wie diejenigen des endgültigen Blasenharns (Principles, S. 619—621). Die Filtratmenge die sich nach diesen Theorien bilden sollte, „würde *allerhöchstens* das 20fache der Harnmenge betragen, im allgemeinen rechnet man mit dem 1—3fachen Harnvolumen. D. h., beim Menschen würden nach diesen Theorien im ganzen 1,5 bis 5 bis 30 Liter glomeruläres Filtrat in 24 Stunden gebildet werden, und die durchschnittliche Exsudation des einzelnen Glomerulus würde also $\frac{1}{1500} - \frac{1}{500} - \frac{1}{75}$ mg in der Minute betragen.

Von diesen angenommenen Werten gilt dasselbe, was wir im obigen bezüglich der in der reinen Absonderungstheorie enthaltenen Werte der Durchschnittsleistung im Verhältnis zur höchstmöglichen hervorgehoben haben, nämlich daß der Unterschied zwischen dem Durchschnitt und dem Höchstmaß viel zu groß ist, als daß der angenommene Durchschnitt richtig sein könnte. Der Unterschied ist tatsächlich noch größer als durch die Verhältnisse $\frac{1}{1500} - \frac{1}{75}$ angegeben wird (vgl. das auf S. 377, untere Hälfte, Gesagte).

X. Wir wollen nun überlegen, ob die gefundene Höchstausscheidung mit der Annahme der reinen Filtrations-Resorptionstheorie übereinstimmt, daß die durchschnittliche Leistung des einzelnen tätigen Glomerulus beim Menschen etwa 0,1 mg in der Minute beträgt.

Die Untersuchungen, aus welchen dieser durchschnittliche Wert hervorging (Principles, S. 297, 298, 487—488, 678—680) ruhen allerdings auf einer nur angenommenen Grundlage, nämlich auf der Annahme, daß die reine Filtrations-Resorptionstheorie richtig wäre; sie können also nicht als *Beweis* für die Richtigkeit dieser Theorie oder eines ihrer Bestandteile herangezogen werden. Die betreffenden Untersuchungen sind aber in diesem Zusammenhange doch von bedeutendem Werte, weil sie zeigen, welcher Grad von Exsudation in den Glomeruli vorliegen *muß*, damit man die Harnbildung ausschließlich aus Filtration in den Glomeruli und Aufsaugung in den Kanälchen herleiten könnte.

Wir können nur finden, daß zwischen dem durchschnittlichen Werte der Glomerulusausscheidung einerseits, wie er sein muß, wenn die Filtrations-Resorptionstheorie richtig ist, und dem Wert der größten, anatomisch möglichen Ausscheidung andererseits der vollständigste Zusammenhang herrscht.

Die beiden Werte verhalten sich wie 1 : 10 (oder wie 1 : 15, wenn wir bedenken, daß in der Regel nicht die *ganze* Höchstausscheidungsmenge gesammelt und gemessen wurde, S. 377). Dieses Verhältnis ist natürlich und wahrscheinlich.

Erstens befindet sich in den lebenden Organismen wohl kein Organ und kein mikroskopischer Organteil, dessen *durchschnittliche* Funktion nicht von der höchst möglichen übertroffen wird, aber — und das ist ebenso wichtig — der genannte Unterschied bewegt sich in annehmbaren Grenzen. Daß die Höchstleistung 5—10—20mal, mitunter vielleicht 30mal so groß ist wie die durchschnittliche, dafür gibt jedes Organ und jeder Organteil, der bisher gehörig untersucht werden konnte, zahlreiche Beispiele. *Zweitens*: schon bei durchschnittlicher Arbeit eines Organes kommen bei seinen verschiedenen Teilen bedeutende Abweichungen vom mittleren Wert ihrer Leistung vor. Einige von diesen Teilen arbeiten lebhafter, andere in geringerem Grade, als es durch den durchschnittlichen Wert ihrer Leistung angegeben ist, d. h. durch die Größe des Quotienten: Funktion des ganzen Organes geteilt durch die Anzahl der arbeitenden Organteile. Dieses Verhalten tritt besonders klar in der Niere hervor (Principles, S. 294, Abs. d. und e), wo man ständig beobachten kann, daß gewöhnlich arbeitende Glomeruli ständig mit einer allerdings immer niedrigen, aber doch höchst verschiedenen Anzahl von offenen Schlingen arbeiten. Wenn die geringste Ähnlichkeit zwischen dem Blutumlauf der Glomeruli bei Fröschen und dem bei Säugetieren, und der geringste Zusammenhang zwischen ihrem Kreislauf und dem Grade ihrer Leistung besteht, so ist die Größe ihrer durchschnittlichen Ausscheidung beim Menschen (0,1 mg auf den tätigen Glomerulus und Minute) nur als ein ideeller Wert aufzufassen, von welchem, auch bei gewöhnlicher Arbeit, ständig bedeutende Abweichungen nach oben und unten vorkommen.

Drittens, müssen die Anatomie der Glomeruli und ihre höchste Leistungsfähigkeit sozusagen so reichlich bemessen sein, daß sie nicht nur

für die oben angedeutete, schon unter gewöhnlichen Verhältnissen vorkommende, nicht unbedeutende Überschreitung des durchschnittlichen glomerulären Leistungsgrades Platz lassen; sie müssen auch für die lebhaftere durchschnittliche Leistung und die stärker von dieser abweichenden Schwankungen ausreichen, die vorkommen dürften, wenn die Niere im ganzen stärker arbeitet als unter gewöhnlichen Verhältnissen.

Endlich muß der Unterschied zwischen der gewöhnlichen, durchschnittlichen Leistung des einzelnen Glomerulus und seiner Höchstleistung ein Ausdruck für das Verhalten sein, daß es wohl — außer als seltenste Ausnahme — nicht vorkommen dürfte, daß mehr als einige wenige (höchstens 5—6) Capillarschlingen eines Knäuels von selbst dem Blutumlauf offenstehen.

Wir haben schon betont, wie vollständig verschieden das Aussehen des nur in diesem physiologischen Grade durchbluteten und des vollständig durchbluteten Glomerulus ist, und daß vollständigere Durchblutung niemals oder jedenfalls nicht in einem von vielen tausend Glomeruli von selbst vorkommt.

Wie haben früher in diesem Aufsätze betont, daß der (gesamte) glomeruläre Apparat sichtlich nach einem Maßstab bemessen ist, der um ein nicht unbedeutendes Mehrfaches das übertrifft, was auf einmal von der Niere ausgenutzt werden kann; der größere Teil der glomerulären Schlingen bildet sozusagen eine Rücklage, die an der Front nicht erforderlich ist und hier keinen Platz hat, um in Tätigkeit zu treten, solange die Einheiten der Front leistungstauglich sind. Wir haben gesehen, daß sich nur durch das Vorhandensein dieses sehr großen Ersatzes erklären läßt, daß die Leistung der Niere und also auch der Glomeruli trotz der bedeutenden Ausbreitung von derartigen krankhaften Veränderungen, daß sie den gesamten Leistungsgrad des glomerulären Systems höchst bedeutend einschränken müssen, normal bleiben kann; die ganze Leistungsfähigkeit des einzelnen Glomerulus muß ganz einfach viel größer sein als die, die ausgenutzt wird, und deshalb kann jene bedeutend eingeschränkt werden, ohne daß diese unter ihr gewöhnliches Maß sinkt.

Daß die Höchstleistungsfähigkeit des einzelnen Glomerulus bedeutend größer sein muß als seine durchschnittliche, ist ohne weiteres klar. Dies ist tatsächlich so naturnotwendig, daß wir sagen müssen (Principles, S. 312—313), daß die Filtrations-Resorptionstheorie vollkommen unmöglich würde, ja, nicht einen Augenblick aufrecht erhalten bleiben könnte, wenn nicht die höchste Exudationsfähigkeit der Glomeruli viele Male größer wäre als ihre durchschnittliche, und dies, obgleich diese nach der genannten Theorie nicht weniger beträgt als 0,1 mg für Minute und Glomerulus.

XI. Ich habe oben (S. 377) hervorgehoben, daß die Glomeruli bei *Rana esculenta* und beim Menschen bezüglich ihrer Blutumlaufsfähigkeit usw. nicht allzu sehr voneinander verschieden sind.

Es verdient deshalb bedeutende Beachtung, daß wir *die Höchstausscheidung eines Glomerulus bei Rana esculenta beträchtlich größer finden als die durchschnittliche Exsudation, die sich für den einzelnen menschlichen Glomerulus auf Grund der Filtrations-Resorptionstheorie berechnen läßt.*

Der Unterschied zwischen den beiden Ausschwitzungsgraden ist einerseits groß genug, um sämtlichen, in Abs. X angeführten Umständen zu entsprechen, die zur Entstehung des an sich axiomatischen Verhaltens beitragen, daß eine Höchstleistung viele Male größer ist als die durchschnittliche. Andererseits ist der besagte Unterschied bei der Filtrations-Resorptionstheorie nicht ungereimt.

Weit davon entfernt, groteske Verhältnisse anzunehmen, wie es bei der Absonderungstheorie und bei Starlings Annahme der Fall war, ist der Unterschied bei der Filtrations-Resorptionstheorie so mäßig, daß wir uns fragen müssen, warum er nicht etwas größer ausgefallen ist.

Es wäre nämlich keineswegs gänzlich undenkbar, daß die Höchstleistung nicht das 10—15fache, sondern das 20—25fache der durchschnittlichen betrüge. Es soll nicht bestritten werden, daß der Unterschied vielleicht etwas größer würde als 10—15, wenn wir imstande wären, die beiden Funktionszustände bei Glomeruli derselben Tierart miteinander zu vergleichen (vgl. S. 378).

Andererseits liegt keine Notwendigkeit vor, daß die Höchstleistung mehr als das 10—15fache der durchschnittlichen betragen sollte. Dieser Unterschied ist, wie ich eben sagte, vollständig hinreichend und wir dürfen nicht glauben, daß der Glomerulusfunktionsgrad auf ein allzu großes Vielfaches des durchschnittlichen erhöht werden kann, selbst wenn dieser Glomerulus unter noch so außergewöhnlichen Verhältnissen arbeitet.

Seine Exsudation kann nämlich nur auf *zweierlei Art* erhöht werden: Dadurch, daß verhältnismäßig mehr Flüssigkeit von jeder Volumeneinheit zugeführten Blutes abgesondert wird, und dadurch, daß dem Knäuel mehr Blut zugeführt wird. Die Exsudation kann wirkungsvoller sein und sie kann aus einer größeren Stoffmenge vor sich gehen.

Wenn 1 mg Flüssigkeit für die Minute aus einem Knäuel ausgeschwitzt wird, so müssen dem Knäuel in derselben Zeit *wenigstens* 2 mg Blut zugeführt worden sein, da außer den Blutkörperchen natürlich auch eine gewisse Menge Plasma in den Capillaren zurückbleibt. Keine Exsudation kann offenbar mehr als 50% des Blutes zur Ausscheidung bringen; oder nicht einmal so viel. Andererseits läßt sich auf Grund hämodynamischer Überlegungen sagen, daß ein Glomerulusknäuel unmöglich mehr als 6 mg Blut in der Minute empfangen kann (Principles, S. 285).

Wenn ein Knäuel 6 mg Blut auf die Minute empfängt, so müssen sich seine Capillaren ungefähr 110mal in der Sekunde entleeren und füllen (Principles, S. 285); sie müssen dies ungefähr 35mal machen, wenn das Knäuel nur mit 2 mg Blut versorgt wird. Da die Capillaren sich in einem gewöhnlich arbeitenden Glomerulus nur 2—3mal in der Sekunde füllen und entleeren, wie man es durch die Bewegungen der Blutkörperchen sieht, so folgt daraus, daß das Blut in den angestochenen,

höchst-blutüberfüllten Glomeruli der Einwirkung der Ausschwitzungsvorgänge nur durch $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{50}$ der gewöhnlichen Zeit ausgesetzt war. Dieser Umstand ist es, der, wie ich in meinen Principles (S. 608—610) hervorhebe, bei meinen Versuchen, die Höchstausschwitzung blutüberfüllter Glomeruli zu bestimmen, eine vielleicht vollständige Aufhebung oder mindestens äußerst erheblichen Ausgleich der Wirkung jener Faktoren zustandebringt, die an und für sich dazu neigten, die Wirksamkeit der Ausschwitzung zu erhöhen.

Zu den a. a. O. erörterten, an und für sich die Wirksamkeit der Exsudation erhöhenden Umständen mag vielleicht hinzukommen, daß der Grad von Hydrämie vielleicht etwas größer war, als es sich aus meinen annähernden Bestimmungen (S. 297) ergab.

Die Wirksamkeit der Exsudation, d. h. die Exsudatmenge, die sich aus der *Volumeinheit* des Blutes bildet, dürfte also in unversehrten, gewöhnlichen Glomeruli mit einigen wenigen offenen Schlingen ungefähr ebenso groß sein wie in höchst-blutüberfüllten Glomeruli mit geöffneten Kapseln (Principles, S. 610).

Wenn die Exsudation in diesen also, absolut genommen, etwa 10 bis 15mal größer befunden wird, als sie durchschnittlich für jene berechnet werden kann, so beruht dies kaum darauf, daß das glomeruläre Blut in verschiedenen Grade ausgenutzt, sondern hauptsächlich darauf, daß es in verschiedener Menge zugeführt wird. Dieser gegenseitige Teilausgleich der Faktoren, die die Größe der Exsudation beeinflussen, wenn ein Glomerulus unter äußerst günstige Funktionsbedingungen gestellt wird, bringt es natürlich mit sich, daß der Unterschied zwischen der durchschnittlichen und der Höchstleistung nicht allzu groß werden kann; es besteht kein Grund, warum der Unterschied größer sein müßte, als ich ihn gefunden habe.

XII. Zum Schluß sei es mir gestattet, auf die Umstände hinzuweisen, die es uns vollständig sicher erlauben auszuschließen, daß die aufgesammelten großen Mengen von Glomerulusflüssigkeit etwas anderes waren als glomeruläres Exsudat, d. h. auszuschließen, daß sie mit Flüssigkeiten an der Oberfläche der Niere, mit Blut oder Plasma, mit aus Harnleiter oder Harnkanälchen stammendem Harn (Principles, S. 233—241) vermischt und dadurch vermehrt worden waren. Auf den angeführten Seiten sind ferner auch die vielen Gründe genannt, aus welchen Beimengung von Lymphe oder Gewebssaft aus dem Innern der Niere sicher ausgeschlossen werden kann. Was die Art und Weise betrifft, in welcher die Volumina der aufgesammelten Mengen von Glomerulusflüssigkeit bestimmt wurden, wie sie aufbewahrt wurden und wie erforderliche Untersuchungen über das Fehlen von Blut und Eiweiß ausgeführt wurden, siehe S. 225—232.

Zusammenfassung.

Die Glomeruluspunktionsmethode und die genauere mikroskopische Durchforschung der arbeitenden Niere haben gelehrt, daß nur ein Teil des glomerulären Systems auf einmal tätig sein kann. Ein sehr bedeutender Teil der glomerulären Capillaren ist mit anderen Worten „stumm“, selbst während des lebhaftesten physiologischen Harnstroms.

Dieser stumme Anteil bildet eine bedeutende anatomische Rücklage, deren Dasein eine Beibehaltung normaler Nierenleistung selbst dann ermöglicht, wenn in der Niere pathologische Umbildungen und Zerstörungsvorgänge einen nicht geringen Grad von Ausbreitung und Stärke erreicht haben.

Das Verhältnis zwischen den stummen und tätigen Teilen des glomerulären Systems der Niere wird durch zwei vasomotorische Reflexsysteme geregelt, von welchen das eine ganz in der Niere selbst lokalisiert ist und nur teilweise von den allgemeinen vasomotorischen Zentren und Nerven des Körpers beeinflußt wird. Das erste Vasoreflexsystem übt schon normalerweise eine sehr bedeutende Tätigkeit aus und kann unter ungewöhnlichen Verhältnissen noch stärker reagieren.

Volhards Lehre von der glomerulären Ischämie bei akuten Nephritiden und ihren mittelbaren und unmittelbaren Folgen wird in ein sehr günstiges Licht gestellt, wenn die oben berührten vasomotorischen Verhältnisse gebührend beachtet werden.

Nur die Filtrations-Resorptionstheorie, welche eine Bildung gewaltiger Exsudatmengen in den Glomeruli fordert, steht im Einklang mit den großen Mengen von Glomerulusflüssigkeit, die durch Punktion aus blutüberfüllten Glomeruli gesammelt werden können. Diese Übereinstimmung ist vollständig, wogegen zwischen der beobachteten Höchstleistung und dem angenommenen Exsudationsvermögen der Glomeruli, wie dieses nach anderen Theorien über die Nierenfunktion aufgefaßt wird, außerordentliche, geradezu groteske Mißverhältnisse bestehen.

Schrifttum.

Ekehorn: On the Principles of Renal Function. Acta med. scand. (Stockh.) Supplement **36** (1931). — *Volhard*: Hämatogene Nierenkrankheiten. *Mohr und Staehelins* Handbuch 1931.
