

Haben die Tubuli der Nieren sezernierende oder resorbierende Funktionen?

Von
G. Ekehorn.

(Eingegangen am 2. April 1932.)

I. Wir haben in einem früheren Aufsatze gesehen¹, daß die von den Glomeruli ausgeschiedene Flüssigkeit ein Ultrafiltrat aus dem Plasma ist. Wir haben auch gesehen², daß dieses Ultrafiltrat in Mengen gebildet wird, die ein bedeutendes Vielfaches vom Volumen des fertigen Harns sind. Diese zwei Umstände sind zusammen der Schlüssel zu den Fragen: Sondern die Kanälchen ab oder saugen sie auf und in welchem Ausmaße üben sie, durchschnittlich betrachtet, die eine oder die andere Funktion aus?

Ebenso wie die Frage über die Art der Glomerulusausscheidung, wie wir in den vorigen Aufsätzen sahen, allen bisher versuchten Untersuchungsmethoden trotzte, außer, meiner Ansicht nach, dem sog. Eiweißbeweis, hat das ältere Schrifttum auch nichts enthalten, was wichtigere Schlüsse bezüglich der angegebenen Fragen über die Verrichtungen der Kanälchen erlaubte. Ja, abgesehen von den Beobachtungen, die zeigen, daß Zucker, Chlor und Wasser in den Kanälchen der Froschniere aufgesaugt werden müssen, enthält dieses ganze Schrifttum nichts, was irgendwelche sichere Schlüsse darüber erlaubt, wie die Kanälchen sich gegenüber anderen Harnbestandteilen als den wenigen soeben erwähnten verhalten (Principles, S. 519—524, 550—553, Virchows Arch. 283, 664 und 284, 26). Sie enthält nicht einmal etwas, was bestimmt aussagt, daß die Tubuli Chlor, Zucker und Wasser in glomerulären Nieren resorbieren, außer in denen der Amphibien. Es ist ja durchaus nicht gegeben, daß die Kanälchen sich in meta- und mesonephrischen Nieren gleichartig verhalten, obwohl beide glomeruläre Nieren sind und einander in vielen anderen morphologischen Beziehungen ähneln (Principles, S. 347). Schließlich ist im ganzen älteren Schrifttum nichts über den Grad erwähnt, in dem die Kanälchen ihre Leistungen ausüben, was übrigens ganz natürlich ist, da nicht einmal deren Art bestimmt werden konnte.

II. Die beiden einleitungsweise erwähnten Umstände ergeben offenbar sehr wichtige und allgemeine Schlüsse über die Funktionen der Kanälchen; die Bedeutung dieser beiden Umstände beschränkt sich keineswegs nur auf die Klarlegung der Art und des Umfanges der Glomerulusfunktion.

¹ Ekehorn, G.: Virchows Arch. 285, 443.

² Ekehorn, G.: Virchows Arch. 284, 363.

Der Beweis dafür, daß die Glomeruli ultrafiltrieren, ist nämlich schon an und für sich auch ein Beweis dafür, daß die Kanälchen vielerlei Stoffe aufsaugen, und daß diese Stoffe von ihnen sowohl in der meso- als auch in der metanephrischen Niere resorbiert werden müssen, da der Eiweißbeweis in bezug auf die glomeruläre Ultrafiltration für beide Arten von Nieren gilt (Principles, S. 347). Wenn die Glomerulusflüssigkeit dem Plasma in bezug auf alle ultrafiltrablen Plasmabestandteile (energetisch) äquimolekular ist, ist es nämlich klar, daß die Kanälchen mehr oder weniger von allen den Stoffen aufgesaugt haben müssen, die im Harn in einer geringeren Konzentration enthalten sind als im Plasma. Fehlt ein solcher Plasmabestandteil im Blasenharn vollständig, so haben die Kanälchen ihn mengenmäßig aus dem Glomerulusfiltrat aufgenommen. Hiermit haben wir tatsächlich mehr oder weniger ausgiebige Kanälchenaufsaugung einer Menge von Stoffen nachgewiesen, denn es gibt viele ultrafiltrable Plasmabestandteile, die entweder — wie Zucker — in normalem Harn so gut wie vollständig fehlen oder — wie Chlor — oft in geringerer Konzentration als im Plasma oder sogar — z. B. nach einigen Tagen Kochsalzkarenz — nur spurenweise im Harn vorkommen können. Es geht also schon aus dem Eiweißbeweis allein hervor, daß die Kanälchen eine große Zahl von Stoffen mehr oder weniger regelmäßig resorbieren können.

Dagegen ist es notwendig, zu berücksichtigen, wie sich die Menge, in der das glomeruläre Exsudat gebildet wird, zur Menge des endgültigen Harns verhält, um herausfinden zu können, ob die Kanälchen auch etwas von denjenigen Stoffen aufsaugen, deren Konzentration im Harn regelmäßig oder vorübergehend größer ist als die im Plasma. Um dies entscheiden zu können, müssen wir offenbar die absolute Menge, in der die in Rede stehenden Stoffe in den Glomeruli ausgeschieden werden, mit ihrer absoluten Menge im fertigen Blasenharn vergleichen können.

Nehmen wir an, daß das Volumen des Glomerulusfiltrates dem des endgültigen Blasenharns gleich ist, bzw. nehmen wir ferner an, daß es 20- und daß es 100—200mal größer ist (Principles, S. 631).

Es ist offenbar, daß in jenem Falle, wenn das Volumen des glomerulären Filtrats dem Volumen des fertigen Harns gleich ist, jeder Stoff, dessen Konzentration im Harn größer ist als die im Plasma, zum Teil von den Kanälchen abgesondert worden ist; jeder Stoff, dessen Harnkonzentration kleiner ist als seine plasmatische, muß zu irgendeinem Teile von den Kanälchen aufgesaugt worden sein; die Mengen, die resorbiert oder sezerniert wurden, sind offenbar bezüglich aller Stoffe gleich dem Unterschied zwischen der absoluten Menge, die im fertigen Harn vorhanden ist, und derjenigen, die sich in einem gleich großen Volumen Plasma (oder glomerulären Filtrat) vorfindet.

Ist das Volumen des Glomerulusfiltrates dagegen 20mal größer als das des fertigen Harns, dann haben die Kanälchen mehr oder weniger von allen ultrafiltrablen Plasmabestandteilen aufgesaugt, deren Harnkonzentration geringer ist als das 20fache ihrer plasmatischen. Von den Stoffen, deren Harnkonzentration genau 20mal größer ist als ihre plasmatische, haben die Kanälchen weder etwas resorbiert noch sezerniert, denn von diesen Stoffen war im glomerulären Ultrafiltrat offenbar

genau so viel enthalten als im fertigen Harn zu finden ist. Die Stoffe, deren Harnkonzentration größer ist als das 20fache ihrer plasmatischen, sind offenbar teilweise von den Tubuli sezerniert worden.

Ist schließlich das Volumen des Glomerulusfiltrates das 100fache des endgültigen Blasenharns, so wird die Grenze zwischen den von den Kanälchen abgesonderten und aufgesaugten Stoffen von denjenigen gebildet, deren Harnkonzentration das 100fache ihrer plasmatischen Konzentration ist usw. (vgl. *Principles*, S. 577 bis 582, S. 631).

Aus diesen Beispielen geht hervor, welche entscheidende Bedeutung dem Umfange der glomerulären Filtration für die Entscheidung der Frage zukommt, in welchem Grade die Kanälchen ultrafiltrable Bestandteile des Harns und Plasmas resorbieren oder sezernieren.

III. Nun hat der Begründer der modernen Filtrations-Resorptions-theorie, *Cushny*, angenommen, daß das Volumen des Filtrates etwa 100- oder 200mal so groß sei wie das des endgültigen Harns. Eine physiologische Stütze für diese Annahme brachte er nicht vor, sondern er wurde dazu lediglich durch die Notwendigkeit veranlaßt, eine solche Lebhaftigkeit der glomerulären Filtration anzunehmen, daß darauf eine Theorie aufgebaut werden konnte, welche die Bildung des Harns durch Filtration und Aufsaugung unter Ausschluß jeder Absonderung von plasmavorgebildeten Harnbestandteilen durch die Kanälchen erklärt (*Principles*, *Introduction*, S. XVI).

Sollte es sich andererseits wirklich zeigen, daß das Volumen des glomerulären Filtrats 100—200mal größer ist als das des endgültigen Blasenharns, so ergibt sich offenbar nach dem oben Gesagten, daß die Kanälchen sowohl gegen Wasser sowie gegen alle ultrafiltrablen Bestandteile von Harn und Plasma, deren Konzentrationsindices kleiner sind als 100 bis 200, d. h. deren Harnkonzentration kleiner ist als das 100—200fache der plasmatischen, nur resorptive Funktionen haben. Dies bedeutet schon an und für sich, daß die Tubuli kaum andere als resorptive Funktionen haben würden; denn höhere Konzentrationsindices als 100—200 kommen nur bei einigen wenigen Stoffen im Harn vor und sogar bei diesen nur ausnahmsweise.

Kreatinin ist der Stoff, den die Niere am stärksten konzentrieren zu können scheint; nach starker Kreatinineinführung wurden tatsächlich in oligurischen, hochkonzentrierten Harnen Kreatininindices von ungefähr 400 beobachtet (*Gremels* und *Poulsson*); im allgemeinen liegt sein Index jedoch, auch nach Ingestion, bedeutend niedriger (*Principles*, S. 682—684).

Wird nun in denjenigen Fällen, in welchen der Konzentrationsindex des Kreatinins z. B. mehr als 200 beträgt, ein Teil davon von den Kanälchen abgesondert? (In einem Falle, wo der Konzentrationsindex des Kreatinins 400 beträgt, würde offenbar die Hälfte vom Kreatinin des Blasenharns sezerniert worden sein, wenn das Volumen des Glomerulusfiltrats das 200fache desjenigen des Blasenharns ausmacht.) Wir können indes auch in solchen extremen Fällen ausschließen, daß auch nur ein Teil des Kreatinins von den Tubuli sezerniert wird, wenn wir zeigen können, daß das Volumen des Glomerulusfiltrates im allgemeinen das 100- bis 200fache des Blasenharns beträgt; denn ist dies das durchschnittliche gegenseitige

Verhältnis ihrer Volumina, so muß unter extremen Verhältnissen eine bedeutend größere Proportion zustande kommen können; es gibt keinen durchschnittlichen Wert, der unter extremen Verhältnissen nicht bedeutend gesteigert werden kann.

Ist es wahr, daß das Volumen des Filtrates im allgemeinen 100- bis 200mal größer ist als das des Blasenharns, dann ist auch jegliche tubuläre Sekretion von plasmapräformierten Harnbestandteilen ausgeschlossen, selbst wenn wir in seltenen Fällen Kreatinin im Harn 400mal so konzentriert finden als im Plasma. *Bei dieser Größe der glomerulären ultrafiltrativen Ausscheidung ist für eine weitere Ausscheidung durch die Kanälchen kein Platz übrig; hier ist nur Aufsaugung in den Kanälchen möglich* (Principles, S. 578—582). Wir werden später zu dieser Frage zurückkehren (Abs. VIII); inzwischen wollen wir einige Punkte betrachten, welche für die soeben angedeutete Beweisführung von Bedeutung sind.

IV. Es ist nämlich zu beachten, daß die obige Argumentation zugunsten der resorptiven Natur der Kanälchenwirkung nicht unbedingt für solche Harnbestandteile gilt, die nicht plasmapräformiert sind, sondern in der Niere gebildet werden, und daß sie auch nicht für agglomeruläre Nieren gilt, wenigstens nicht allgemein.

Bezüglich der ersten Frage, d. h. was die wenigen Stoffe im Harn betrifft, die in der Niere synthetisch gebildet werden, so ist es ja möglich, daß sie von den Zellen, in welchen sie gebildet worden waren, unmittelbar in den Harn ausgeschieden werden. Die protoplasmareichen Kanälchenzellen, in welchen ein höchst beträchtlicher Teil der für die Harnbildung erforderlichen Nierenzellarbeit stattfindet — nach der Filtrations-Resorptionstheroie sogar die ganze —, bilden natürlich beträchtliche Mengen von Schlacken, die herausgeschafft werden müssen.

Ungeachtet des Fehlens unmittelbarer Beweise dafür, daß diese Heraus- schaffung in Form von direkter Ausstoßung von Schlacken in die Lichtung der Kanälchen geschieht (Sekretion), so haben wir andererseits keine positiven Gründe für die Bestreitung dieser Möglichkeit, wenigstens nicht betreffs des NH_3 des Harns. Dagegen ist es zweifelhafter, ob tubuläre Sekretion von Hippursäure für wahrscheinlich zu halten ist (Principles, S. 583—585). — Wir müssen uns indes streng davor hüten, Schlüsse über das Schicksal der im *Plasma vorgebildeten* Harnbestandteile in der Niere auf das Verhalten aufzubauen, daß in der Niere *synthetisierte* Harnbestandteile vielleicht direkt von den Tubuluszellen ausgeschieden werden; die Gründe hierfür gehen mit vollständiger Evidenz aus den soeben angeführten Seiten in den Principles hervor.

V. Was wiederum die *Funktion der Tubuli in agglomerulären Nieren bei niedrigeren Tieren* betrifft, so ist es ja klar, daß solche Tubuli nicht den Harn durch Resorption aus einem in reichlichster Menge gebildeten glomerulären Filtrate herausarbeiten können, da es keine Glomeruli gibt, die eine solche Flüssigkeit liefern können. Ein nicht unbeträchtlicher Teil der Untersuchungen über etwaige tubuläre Sekretion in agglomerulären Nieren ist allerdings wenig überzeugend, weil man vergessen hat, die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß die Nephrostomen die fehlenden Glomeruli als Flüssigkeitsquellen für die Kanälchen ersetzen können. Es gibt aber andere Arbeiten, welche tubuläre Sekretion in gewissen agglomerulären Nieren wirklich sehr wahrscheinlich machen. Ich will

hier nur betonen, was auf den S. 542—543 der Principles näher auseinander gesetzt ist, nämlich, daß aus der *Tubulusfunktion in agglomerulären Nieren nicht etwa Schlüsse auf ihr Verhalten in glomerulären Nieren gezogen werden dürfen*. Meine diesbezügliche Ansicht darüber erhält auch eine bemerkenswerte Stütze durch die Verfasser, die den bisher wichtigsten Beitrag auf dem Gebiete der vergleichenden physiologisch-anatomischen Nierenforschung geliefert haben, nämlich *Marshall junior* und seine Mitarbeiter. In meinen Principles (l. c.) hatte ich es für überflüssig gehalten, die Meinung dieser Verfasser anzuführen, weil mir meine Ansicht ohnehin genügend begründet erschien.

Ich will nicht versuchen, dieses Versäumnis hier durch ein näheres Eingehen auf die *Marshallischen* Arbeiten gutzumachen, obwohl diese in seltenem Grade reich sind an Ideen, die vom entwicklungsgeschichtlichen Standpunkte hohe Beachtung bieten.

Obgleich ich mir in bezug auf zahlreiche Einzelheiten und verschiedene Hauptpunkte der *Marshallischen* Arbeiten mancherlei Einwände vorbehalten muß, kann ich andererseits nicht unterlassen zu betonen, daß diese Verfasser die Funktionen in glomerulären Nieren einerseits und in agglomerulären und oligoglomerulären Nieren andererseits einander keineswegs gleichstellen. Die genannten Verfasser betonen vielmehr, ebenso wie ich es in den Principles getan habe, daß in den verschiedenen Arten von Nieren mehr oder weniger weitgehende Unterschiede zwischen den Kanälchenleistungen bestehen müssen, Unterschiede, die durch den verschiedenen Entwicklungsgrad der Glomeruli bedingt sind, und die, wie man annimmt, mit den sehr verschiedenen Anforderungen zusammenhängen, die das allgemeine Entwicklungs niveau des Organismus und die Umwelt an die Nieren der agglomerulären oder oligoglomerulären Tiere einerseits und Nieren der glomerulären Tiere andererseits stellen.

sekretorische Harnbildung wird von *Marshall* allerdings aus guten Gründen als Regel in der *agglomerulären Niere* angenommen und diese sowohl wie auch ihre Funktion werden ferner sozusagen als der renale Urtypus betrachtet, der vorzugsweise bei den Avertebraten und Protovertebraten vertreten ist; ebenso gibt er an, daß die Vorniere der Wirbeltiere von agglomerulärem oder oligoglomerulärem Typus ist; die funktionierende (meso- oder metanephrische) Niere der Wirbeltiere ist jedoch immer ausgesprochen glomerulär, mit Ausnahme der Niere gewisser mariner Knochenfische, die niemals weiter kommt als bis zum agglomerulären oder oligoglomerulären Stadium, oder sekundär zu diesem rückgebildet wird.

Was nun die Leistung der Kanälchen in den höheren Nieren betrifft, so wird kein Beweis zugunsten ihrer sekretorischen Natur auf den Umstand aufgebaut, daß die Tubuli in primitiven Nieren sezernieren würden. Im Gegenteil, nach dem Studium aller der verschiedenen renalen Entwicklungsstadien münden die *Marshallischen* Arbeiten in den Schluß aus, daß die Funktion der Kanälchen um so weniger absondernd, um so mehr aufsaugend wird, je mehr das entwicklungsgeschichtlich jüngere glomeruläre System hervortritt, bis ihre Sekretion nur als „a relic of a primitive process“ weiterbesteht, indem sie nur die Ausscheidung vereinzelter Stoffe betrifft und sogar diese nur teilweise ausscheidet; möglicherweise dürften die Kanälchen vollständig aufhören, plasmapräformierte Harnbestandteile abzusondern.

Dieser Gedankengang *Marshall's* ist zweifellos hochinteressant, besonders weil er dem in der Entwicklungsgeschichte grundlegenden Begriff „Funktionswechsel“ eine große Bedeutung einräumt und ihn mit der Anpassung an verschiedene Umweltformen usw. in engen Zusammenhang bringt. Es ist hier nicht meine Aufgabe,

die Stichhaltigkeit des Gedankenganges näher zu untersuchen; es finden sich zweifellos Lücken in der Beweisführung und besonders die von *Marshall* angeführten Beispiele für sekretorische Tubulusfunktion (als ein atavistischer Überrest) in gut glomerulierten Nieren einiger höheren Tieren scheinen mir äußerst zweifelhaft zu sein, da die Untersuchungen, welchen diese Beispiele entnommen sind, gerade mit den Methoden ausgeführt wurden, deren äußerste Unzuverlässigkeit für die Erforschung der tubulären Funktion wir früher sowohl in den *Principles* als auch in früheren Aufsätzen in dieser Zeitschrift beleuchtet haben.

Andererseits ist es von sehr großer Bedeutung, daß der Forscher, der sich mehr als irgendein anderer mit primitiven und soweit wir beurteilen können, sezernierenden Nieren beschäftigte — einer von den wenigen, welchen es gelang, etwas mehr aus der Hypothese von der renalen Sekretion zu machen als eine bloße Vereinigung der Filtrations-Resorptionstheorie —, daß gerade dieser Forscher die Frage, ob die Tubuli in gut glomerulierten Nieren sezernieren oder resorbieren, ganz und gar vom Standpunkte betrachtet, wie funktionskräftig das Glomerulussystem ist, wie große Volumina von Filtrat es bildet. Hier von hängt es ganz und gar ab, ob und in welchem Ausmaße die Kanälchen der höheren Nieren absondern oder aufsaugen¹. "In conclusion, it may be remarked that the relative amounts of substances eliminated by the glomerulus and tubule will depend on the glomerular development of the animal ... It is clear that where a large amount of fluid is eliminated (through filtration) by the glomerulus, the secretory function of the tubule will be minimal, but where small amounts are eliminated in the case of poor glomerular development, secretion by the tubule will be maximum ... Just how much secretion by the tubule will take place in a kidney, would appear, then, to depend on the amount of filtrate elaborated by the glomeruli and hence on glomerular development and activity".

Zu entscheiden, wieviel Filtrat die Glomeruli bilden, das ist gerade das, was ich früher in diesem Aufsatz als die entscheidende Methode zur Ermittlung der Kanälchenleistung in gut glomerulierten Nieren charakterisiert habe. Daß diese Charakteristik nicht übertrieben ist, kann kaum besser als aus dem Verhalten hervorgehen, daß die entscheidende Bedeutung derselben Methode von den *Marshall*schen Arbeiten betont wird, den bedeutendsten Arbeiten der *einzigsten* Untersuchungsart, der es endlich gelang, irgendwo im Tiersystem, nämlich in den Kanälchen der glomeruluslosen Niere, renale Sekretion nachzuweisen.

VI. Historisch betrachtet sind es vor allem die früheren Versuche mit dem Herz-Lungen-Nierenpräparat, die die Aufmerksamkeit darauf gerichtet haben, daß es unbedingt notwendig ist zu entscheiden, wieviel von den verschiedenen Stoffen in den Glomeruli ausgeschieden wird, bevor man sich überhaupt darüber aussprechen kann, ob der endgültige (*Blasen*-)Harn mehr oder weniger von ihnen enthält, als in den Glomeruli ausgeschieden wurde, d. h. ob die Kanälchen einem oder einige von den im Harn enthaltenen Stoffen absondern oder aufsaugen.

Wir haben in früheren Aufsätzen² wie auch in Kapitel 58—61 der *Principles* diese früheren Versuche näher betrachtet und betont, daß das Herz-Lungen-Nierenpräparat, obgleich in vielen Beziehungen von epochemachender Bedeutung, an und für sich keineswegs, wie man zuerst glaubte, irgendeinen Aufschluß über die Mengen zu geben vermag, in welchen die Glomerulusflüssigkeit normalerweise gebildet wird (*Principles*, S. 648); darum besitzt auch keines von den Beweisen, die auf Grund dieser früheren Versuche dafür angeführt wurden, daß die Tubuli der Säugetier-niere teilweise eine absondernde Funktion hätten, irgendwelche Beweiskraft. Sind diese berühmten Versuche also als Beweise für renale Sekretion vollständig verfehlt, so gehören sie gleichwohl zu dem wichtigsten, das überhaupt in der speziellen

¹ Biol. Bull. 59, 151, Okt. 1930.

² Ekehorn, G.: Virchows Arch. 284, 43—48.

Nierenphysiologie gemacht wurde; der ihnen zugrundeliegende *Gedankengang* ist genial und axiomatisch klar. Man schaffe ein sicheres Mittel zur Bestimmung der Menge und Zusammensetzung der Glomerulusflüssigkeit, vergleiche die glomeruläre Ausscheidung mit derjenigen der ganzen Niere, d. h. mit dem Blasenharn, und man wird mit unbedingter Sicherheit weit mehr wissen, ob die Kanälchen im allgemeinen sezernieren oder resorbieren, man wird nämlich wissen, wie sie sich dabei gegenüber jedem einzelnen Stoff verhalten, der dem Blut bei der Harnbildung endgültig oder nur zeitweise entzogen wird, man wird Mengenangaben über jede Einzelheit der filtrativen, resorptiven oder sekretorischen Vorgänge erhalten, die an der Harnbildung beteiligt sind, man wird schließlich die Einwirkung zahlreicher Faktoren nicht nur auf die Niere als Ganzes, sondern auch auf die verschiedenen konstituierenden Teilvorgänge der Harnbildung ermitteln können. Dieser Gedankengang ist so einfach und so geistreich, daß man ihn nur vorzulegen und seinen Inhalt etwas zu demonstrieren brauchte, damit er, trotz seiner amfänglich vollständig verfehlten experimentellen Ausführung mit einem Schlag den Kernpunkt der speziellen Nierenphysiologie bildete.

VII. Wir müssen, wie gesagt, die Zusammensetzung und Menge der Glomerulusflüssigkeit kennen, um die Funktionen der Kanälchen erforschen zu können.

Die Zusammensetzung der Glomerulusflüssigkeit zu ermitteln und festzustellen, wie sie von Fall zu Fall und unter verschiedenen Verhältnissen wechselt, bereitet nunmehr bezüglich der Stoffe, deren Plasmakonzentration wir bestimmen können, keine Schwierigkeit mehr. *Die beiden Flüssigkeiten sind nämlich in bezug auf die ultrafiltrablen Stoffe äquimolekular*; das folgt aus dem Eiweißbeweis für die glomeruläre Ultrafiltration.

Der Eiweißbeweis gibt indes an und für sich keinen Aufschluß darüber, ob diese Äquimolekularität völlig gleiche prozentuelle Konzentrationen in den beiden Flüssigkeiten bedingt. Der Eiweißbeweis zeigt, daß die Glomerulusflüssigkeit ein Ultrafiltrat aus dem Plasma ist, d. h., daß die diffusiblen Stoffe sich in solchen Konzentrationen vorfinden, daß energetisches Gleichgewicht zwischen den beiden Flüssigkeiten herrscht. Sowohl bei Filtration als auch bei Ultrafiltration gilt die allgemeine Regel, daß sich Filtrat und Filtrans in solchem Gleichgewicht befinden sollen. In dem speziellen Fall, daß sämtliche gelösten Bestandteile des Filtrans die Filtermembran durchlaufen können, also bei Filtration im gewöhnlichen Sinne, bedingt diese allgemeine Regel, daß sämtliche prozentuelle Konzentrationen in der einen Flüssigkeit entsprechenden Konzentrationen in der anderen Flüssigkeit gleich werden. Bei Ultrafiltration, d. h. wenn die Filtermembran nicht für alle gelösten Bestandteile des Filtrans durchgängig ist, kann dieselbe allgemeine Regel bedeuten, daß die prozentuellen Konzentrationen gewisser Radikale in Filtrans und Filtrat etwas verschieden werden. Die osmotischen Verhältnisse hängen ja eng mit elektrolytischen Dissoziationserscheinungen zusammen, und falls der nichtfiltrable Stoff elektrolytisch dissoziert ist, wie es bei der Mehrzahl der Plasma-proteine zutrifft, so können die filterbaren Ionen (z. B. Na^+ und Cl^-) in etwas verschiedenen Konzentrationen im Filtrat disponiert werden müssen, um die elektrolytischen Ladungen der nicht filterbaren Radikale, die im Filtrans zurückbleiben, sozusagen ins Gleichgewicht zu halten (s. S. 455 der Principles, *Donnans Äquilibrium*). Wenn also aus diesen, sowie aus einigen anderen theoretischen Gründen eine Möglichkeit besteht, daß das Glomerulusfiltrat nicht denjenigen des Plasmas ganz gleiche Konzentrationen von filtrablen Stoffen enthält, so widerstreitet dies nicht dem allgemeinen Grundsatz der Filtration, sondern ist nur eine

unmittelbare Folgerung von deren allgemeiner Regel, nach welcher Filtrat und Filtrans sich in einem energetischen Gleichgewicht miteinander befinden sollen (Principles, S. 458); die besagte Möglichkeit ist nur ein besonderer Fall der allgemeinen Regel, und die Gleichheit zwischen den prozentuellen Konzentrationen in Filtrat und Filtrans bei gewöhnlicher Filtration ist ein anderer Sonderfall dieser allgemeinen Regel.

Der Begriff (energetische) Äquimolekularität schließt bei Ultrafiltration also gewisse, allerdings sehr unbedeutende Unterschiede zwischen Plasma- und Glomerulusflüssigkeit in bezug auf die prozentuellen Konzentrationen der diffusablen Stoffe nicht aus, und obgleich diese Unterschiede nur Manifestationen des Verhaltens sind, daß Filtrat und Filtrans sich in energetischem Gleichgewicht befinden, so müssen wir natürlich untersuchen, ob diese eventuellen Unterschiede so bedeutend sind, daß sie uns hindern, den Gehalt des Plasmas an diffusiblen Stoffen als ein Maß ihrer Konzentration in der Glomerulusflüssigkeit zu betrachten.

Dabei ist *zuerst* eine Reihe von Umständen zu betonen, die wir schon in unserem vorhergehenden Aufsatze berührt haben (285, 463), nämlich, daß diese theoretisch möglichen Unterschiede zwischen gewissen von den prozentuellen Konzentrationen des Glomerulusfiltrats und Plasmas überhaupt nicht einzutreten *brauchen*, und zwar, weil Ultrafiltrationsvorgänge aus dem Blute genügend differenziert sind, um nicht nur Faktoren zu enthalten, die fähig sind, *Donnans* Gleichgewichte und ähnliche Erscheinungen hervorzurufen, sondern auch zahlreiche andere Umstände, die sehr gut die Wirkung der ersten aufheben können (Principles, Kap. 44, Abschnitt 2 und 5, S. 455 f.).

Wir müssen uns *fernern* daran erinnern, daß solche, durch den Ultrafiltrationsvorgang bedingte eventuelle Verschiedenheiten kaum von nachweisbarer Größe sein werden, wenn sie sozusagen unter die Mehrzahl der diffusiblen Radikale verstreut würden; diese Verschiedenheiten würden nur in dem wenig wahrscheinlichen Falle von sicher nachweisbarer Größe werden, daß die ihnen zugrundeliegenden Faktoren nur die Konzentrationen von wenigen Ionen, beispielsweise Na^+ und Cl^- , beeinflussen würden. *Donnans* Gleichgewichte würden sich also nur nachweisen lassen, wenn sie darin zum Ausdruck kämen, daß in der Glomerulusflüssigkeit der Chlorgehalt etwas höher (und der Natriumgehalt etwas niedriger) wäre als im Plasma; werden dagegen die Ladungen der zurückgehaltenen Plasmaproteine durch verschiedene Proportionen zwischen *allen* positiven und negativen Ionen in der Glomerulusflüssigkeit ins Gleichgewicht gebracht, so wird der auf jedes einzelne Ion entfallende Anteil zu klein, als daß ein Unterschied gegenüber der Plasmakonzentration des Ions nachweisbar sein würde (Principles, S. 456).

Wir haben *schließlich* die bemerkenswerte Tatsache zu beachten, daß man nach Cyanideinwirkung auf das Herz-Lungen-Nierenpräparat, wonach reichliche Mengen nichtveränderter Glomerulusflüssigkeit erhalten werden, in dieser Konzentrationen findet, die prozentual mit dem Gehalt des Plasmas an all den untersuchten diffusiblen Stoffen gleich sind; wir haben schon in unserem vorigen Aufsatze (285, 463—465) betont, welchen Wert für die Beleuchtung des in Rede stehenden, in der energetischen Biologie sehr bedeutungsvollen Problems das Herz-Lungen-Nierenpräparat hat (nachdem wir nunmehr wissen, daß auch nicht durch Cyanid beeinflußte, normale Glomeruli ultrafiltrieren). Indem ich übersah, was das Herz-Lungen-Nierenpräparat dabei bezeugt, betonte ich in meinen Principles wohl etwas zu stark die theoretische Möglichkeit gewisser unbedeutender Unterschiede zwischen den prozentuellen Konzentrationen im Plasma und in der

Glomerulusflüssigkeit (z. B. im Abschnitt 4b, S. 681, wo Rehbergs Kreatininmethode erörtert wird).

Nach dem Obigen können wir das glomeruläre Ultrafiltrat tatsächlich als nicht nur energetisch äquimolekular mit dem Plasma betrachten, sondern auch annehmen, daß es seine Bestandteile genau in den Konzentrationen des Plasmas enthält, d. h. die theoretisch möglichen, übrigens sehr unbedeutenden Unterschiede zwischen den Begriffen energetischer und prozentueller Äquimolekularität brauchen bei der Ultrafiltration der Glomeruli nicht in Betracht gezogen zu werden.

Es ist hier nicht der Platz, um die Ursache zu erörtern, warum Donnans Gleichgewichte usw. bei der glomerulären Ultrafiltration nicht nachweisbar zum Ausdruck kommen; gewisse von den hier vielleicht einwirkenden Einflüssen wurden oben angedeutet; ein anderer liegt vielleicht in dem Umstande, daß diese Ultrafiltration unter Druck stattfindet; die Möglichkeit, daß hydrodynamischer Druck diesbezüglich von Bedeutung sein könnte, wurde mir zuerst von einem englischen Biologen nahegelegt und sie kann kaum ohne weiteres abgewiesen werden, besonders nicht in Anbetracht des mächtigen Einflusses, den, wie sich gezeigt hat, äußerer Druck auf mancherlei rein chemische Vorgänge ausübt, was von Bosch und Bergius, Chemikern, die im Jahre 1931 den Nobelpreis erhielten, bis zu vollständiger Klarheit aufgezeigt wurde.

VIII. Bezuglich des zweiten der beiden Faktoren, deren Feststellung für das Erforschen der Tubulusfunktion notwendig ist, d. h. bezüglich der Menge, in der sich das glomeruläre Ultrafiltrat bildet, gibt es mancherlei wichtige Gründe, die zeigen, daß sie wirklich so groß ist, wie von der Filtrations-Resorptionstheorie vorausgesetzt wird.

Art und Umfang der Wirkung der Kanälchen bei der Ausscheidung eines beliebigen Stoffes geht aus folgender Formel hervor, die ein einfacher mathematischer Ausdruck für die in Absatz II und III besprochenen Verhältnisse ist:

$$q = u \cdot c_u - x \cdot u \cdot c_p,$$

wobei c_u und c_p die Harn- und Plasmakonzentration der betreffenden Substanz bedeuten (ihre Konzentration im Glomerulusfiltrat ist nach dem Obigen gleich ihrer Plasmakonzentration c_p); x ist das Verhältnis zwischen den Volumina des Glomerulusfiltrats und des Harns, u das Volumen des Harns und q die Menge der betreffenden Substanz, die die Tubuli sezernieren oder resorbieren. Ist das rechte Glied der Gleichung positiv, so sezernieren die Tubuli die Menge $q = u \cdot c_u - x \cdot u \cdot c_p$; ist es negativ, so entnehmen sie dem Glomerulusfiltrat die Menge q , da der Terminus $u \cdot c_u$ die absolute Menge der Substanz im Blasenharn ist, der Terminus $x \cdot u \cdot c_p$ die absolute Menge im Glomerulusfiltrat.

Die Größe des Faktors x bestimmt also, ob die Kanälchen absondern oder aufsaugen, welche Stoffe und wieviel von ihnen sie sezernieren oder resorbieren. q wird 0, d. h. die Kanälchen saugen weder etwas auf, noch sondern sie etwas von einem Stoff ab, dessen Konzentrationen im Harn und im Plasma sich so zueinander verhalten, daß $\frac{c_u}{c_p} = x$ ist;

ist $\frac{c_u}{c_p} > x$, so wird q positiv, d. h. von dem in Rede stehenden Stoff wird die Menge $u \cdot c_u - x \cdot u \cdot c_p$ sezerniert und ist $\frac{c_u}{c_p} < x$, so wird q negativ, und die Menge $u \cdot c_u - x \cdot u \cdot c_p$ wird von den Tubuli resorbiert. $\frac{c_u}{c_p}$ aber ist das, was wir Konzentrationsindex der Substanz, C , nennen.

Aus dem Obigen ergibt sich also, daß die Kanälchen mehr oder weniger von allen Stoffen aufsaugen, deren $C < x$ ist, daß sie solche Stoffe, deren $C = x$ ist, weder resorbieren noch sezernieren, und daß nur von denjenigen Stoffen etwas abgesondert werden kann, deren $C > x$ ist.

Können wir in irgendeinem Fall von Harnbildung also zeigen, daß $x \geq C_{\max}$ ist, dann hätten wir auch gezeigt, daß die Kanälchen ausschließlich resorptive Funktionen bei der Bildung dieses Harnes ausgeübt haben; C_{\max} ist der Konzentrationsindex für die Substanz, die im Vergleich zu ihrer Konzentration im Plasma die größte Konzentration im untersuchten Harn hat. Diese Substanz ist das Kreatinin, dessen Konzentrationsindex mitunter 400 betragen kann, und im allgemeinen zwischen 50—200 liegt; selbst wenn sein Index (in sehr verdünntem Harn) mehr oder weniger unter 50 sinkt, so bleibt er doch größer als der Index irgendeiner anderen Substanz im selben Harn.

Um zu beweisen, daß nur resorptive Tubulusfunktionen vorkommen, hat man also festzustellen, daß $x \geq C_{\text{Kreatinin}}$ ist, d. h., zu zeigen, daß das Volumen des Glomerulusfiltrates wenigstens so viele Male größer ist als das des endgültigen Harns, wie die Konzentration des Kreatinins im Harn größer ist als die im Plasma. D. h. wir haben nachzuweisen, daß das Volumen des Glomerulusfiltrates im allgemeinen 50—200mal so groß ist wie das des endgültigen Harns.

Daß dieses Volumenverhältnis dann mitunter auf 400 steigen muß und mitunter auf ungefähr 10 sinken kann, besagt nicht, daß das Volumen des Filtrates in jenem Falle 40mal größer ist als in diesem; es bedeutet, daß das Volumen des Filtrats 400mal größer ist als das sehr geringe Volumen des gleichzeitig gebildeten, ungeheuer konzentrierten Harns in jenem Falle, und daß es 10mal größer ist als das Volumen des sehr reichlichen und verdünnten Harns in diesem Falle. Das Volumen des Filtrates, das als das Produkt des Harnvolumens und des Konzentrationsindexes des Kreatinins berechnet wurde, bewegt sich in den gesunden menschlichen Nieren fast immer zwischen den Grenzen von 100—150 ccm per Minute, ob nun der Harn reichlich und arm an Salz oder spärlich und konzentriert ist (s. Tabelle 9, Principles, S. 684).

Jede Theorie, die mit tubulärer Sekretion rechnet, kommt offenbar zur unumgänglichen Folgerung, daß das Volumen der Glomerulusflüssigkeit viel geringer sein muß als nach der reinen Filtrations-Resorptionstheorie. Haben die Kanälchen ausschließlich sekretorische Funktionen, so darf das Volumen der Glomerulusflüssigkeit nach dem Obigen nicht reichlicher sein als das des Harns. Selbst wenn die Absonderung der Kanälchen sich nur auf die konzentriertesten Stoffe des Harns beschränken sollte, und selbst wenn diese nur teilweise durch tubuläre Sekretion

ausgeschieden werden sollten, so muß das Volumen der Glomerulusflüssigkeit dabei doch viel kleiner sein als nach der Filtrations-Resorptionstheorie; dieses Volumen könnte durchschnittlich nur das 20fache von dem des endgültigen Harns betragen, selbst wenn keine anderen Stoffe abgesondert würden als diejenigen, die im Harn 20mal konzentrierter sind als im Plasma, und selbst wenn von diesen Stoffen nur die Menge $u \cdot c_u = 20 \cdot u \cdot c_p$ sezerniert worden wäre (vgl. oben und Absatz II).

Ist es mit anderen Worten richtig, daß die Kanälchen keine plasma-präformierten Harnbestandteile sezernieren, so muß die Glomerulusflüssigkeit in gewaltigen Mengen ausgeschieden werden, Mengen, die durchschnittlich ein 100—200faches des Volumens des resultierenden Harns betragen; sezernieren die Tubuli dagegen teilweise und resorbieren teilweise, so müssen die Mengen der gebildeten Glomerulusflüssigkeit ein viel kleineres Multiplum der Blasenharnmenge betragen, selbst wenn die Sekretion der Tubuli wenig umfangreich ist. Kommt nur Sekretion in den Tubuli vor, so ist die Menge der Glomerulusflüssigkeit nicht größer als die des Harns; diese Eventualität brauchen wir aber nicht in Betracht zu ziehen, denn, daß bedeutende resorpitive Funktionen in den Tubuli lokalisiert sind, geht ohne weiteres aus dem Beweis hervor, daß die Glomeruli ultrafiltrieren (s. Abschnitt II).

IX. Wir haben in einem früheren Aufsatz¹ schon einen Umstand angeführt, der sich nur mit der Auffassung der Filtrations-Resorptions-theorie über die in den Glomeruli gebildeten Filtratmengen vereinbaren läßt. Die durchschnittliche Exsudation per Minute und Glomerulus läßt sich für die Säugetiere und besonders für den Menschen berechnen und beim Frosch können wir direkt messen, welche Menge von Glomerulusflüssigkeit sich tatsächlich bildet, wenn die Glomeruli so stark ausgenutzt werden, wie es bei ihrem anatomischen Bau möglich ist.

Wir finden nun beim Frosch eine Höchstexsudation per Glomerulus und Minute, die 10—15mal größer ist als die durchschnittliche Exsudation, die wir für den Menschen berechnen können, wenn dessen Glomeruli wirklich so viel Filtrat bilden, wie es die reine Filtrations-Resorptionstheorie verlangt.

Diese beobachtete Höchstexsudation beim Frosch ist ferner einige 1000mal größer als die durchschnittliche Exsudation per menschlichen Glomerulus und Minute, die der Annahme entspricht, daß die Kanälchen nur absondern, und sie ist ein 100faches derjenigen, die einer Kanälchen-absonderung entspricht, die nur die Harnbestandteile berühren würde, deren Konzentrationsindex 20 übersteigen kann und darauf beschränkt ist, auch diese Stoffe nur dann zu sezernieren, wenn ihre Indices 20 übersteigen und in dem Maße, als sie 20 übersteigen.

Wir haben in unserem früheren Aufsatz schon die Schlüsse erörtert, die aus dem oben angeführten gezogen werden müssen. Daß die Höchst-

¹ Ekehorn, G.: Virchows Arch. 284, 374—383.

leistung das 10—15fache der durchschnittlichen Funktion sein würde, ist natürlich und leicht verständlich, es ist mit Rücksicht auf mehrere der im angeführten Aufsatz besprochenen Umstände und Beobachtungen sogar notwendig; wir haben die zahlreichsten Beispiele in bezug auf fast alle möglichen Organe des Körpers, daß das Verhältnis zwischen den Höchst- und den durchschnittlichen Funktionsgraden ungefähr die Größe von (5—)10—15(—25) : 1 hat.

Eine Höchstleistung dagegen, die 100 oder 1000mal größer als die durchschnittliche Funktion wäre, würde nicht nur jeglicher biologischen Erfahrung widerstreben, sondern ist unmöglich und grotesk.

X. Weitere und sehr schwerwiegende Gründe zugunsten der Anschauung, daß die glomeruläre Filtratmenge wirklich der von der Filtrations-Resorptionstheorie geforderten Größe erreicht, sind in einer Berücksichtigung der Ausdehnung der glomerulären Filterfläche enthalten. Aus Rehbergs detaillierten Untersuchungen (Principles, S. 297 und 684—687) geht hervor, daß in den Nieren des Menschen 100—150 ccm Glomerulusfiltrat per Minute gebildet würden, wenn die Filtrations-Resorptions-theorie richtig ist; nur mehr ausnahmsweise würde die Filtration außerhalb des Rahmens dieser Werte fallen. Nun beträgt die Gesamt-exsudationsfläche in den menschlichen Glomeruli 15 000 qcm (Principles, S. 293, 621, Vimtrup). Diese Berechnung Vimtrups gründet sich darauf, daß die beiden menschlichen Nieren 2 Mill. Glomeruli enthielten; nach neueren Untersuchungen mit weiter verfeinerten Methoden würde die Anzahl durchschnittlich 2,2 Mill. bei Frauen und 2,5 Mill. bei Männern betragen (Moberg), weshalb auch die oben angeführte Schätzung der gesamten Glomerulusfläche wahrscheinlich etwas zu niedrig ist.

Es ist also klar, daß aus den menschlichen Glomeruli durchschnittlich höchstens $60—100 \mu^3$ Filtrat per Minute und μ^2 Filterfläche ausgeschieden würden, unter der Voraussetzung, daß die ganze Filterfläche gleichförmig tätig ist. Die Höhe dieser Flüssigkeitsschicht auf dieser Fläche würde also um $60—100 \mu$ per Minute oder um 1 mm per 10—16 Min. wachsen.

Der Grad der Exsudation, den die Filtrations-Resorptionstheorie in den Glomeruli fordert, erweist sich also tatsächlich als eine sehr mäßige Leistung, wenn man die ungeheuer große Fläche der Glomeruli berücksichtigt. Solange man sich den Glomerulus als ein in einem einheitlichen Endothelsack eingeschlossenes Capillarknäuel vorstellte, konnte der besagte Exsudationsgrad wohl als unwahrscheinlich hoch eingeschätzt erscheinen, denn die Fläche eines solchen Sackes ist unverhältnismäßig kleiner und es käme eine unverhältnismäßig größere Proportion der exsudierten Filtratmenge auf jede Flächeneinheit, als es der Fall ist, nachdem wir, vor allem durch die ausgezeichneten Arbeiten von Vimtrup und von v. Moellendorff erfahren haben, daß die freie Fläche des Glomerulusknäuels gegen den Kapselraum zu praktisch genommen ebenso

groß ist wie die innere zum Blut hin gewendete Fläche aller Capillaren des Knäuels. Die Capillaren hängen frei in den Kapselraum wie die Dünndarmschlingen in die Bauchhöhle und ebenso wie diese rundum vom Bauchfell bekleidet sind, so werden jene praktisch genommen in ihrem ganzen Umfange von dem dünnen (und übrigens lückenhaften) Kapselendothel bedeckt (vgl. Principles, S. 264).

Wir wollen nun auf entsprechende Weise die Exsudationsgeschwindigkeit an der Glomerulusmembran unter der Annahme berechnen, *erstens* daß die Kanälchen nur sezernieren (wobei das Volumen der Glomerulusflüssigkeit natürlich nicht größer sein kann als dasjenige des Harns), und *zweitens* für den Fall, daß die Sekretionstätigkeit der Tubuli eine so mäßige ist, daß das Volumen der Glomerulusflüssigkeit doch das 20fache des endgültigen Harns betragen kann (vgl. oben, S. 606 und 615). Wir rechnen dabei (beim Menschen) mit einer durchschnittlichen Bildung von 1,5 l fertigen Harns per 24 Stunden. In jenem Falle würden aus jedem μ^2 der glomerulären Exsudationsfläche nur $0,7 \mu^3$ Flüssigkeit gebildet werden, die Höhe der Flüssigkeitsschicht würde um $0,7 \mu$ per Minute wachsen und es würden 24 Stunden vergehen müssen, bevor sie 1 mm hoch ist! Im letzteren Falle wären die entsprechenden Ziffern: $14 \mu^3$ Flüssigkeit per μ^2 Fläche und Minute und ein Höhenwachstum von 14μ per Minute und über eine Stunde würde vergehen, bevor die Flüssigkeitsschicht 1 mm hoch wird.

Ich habe nun beinahe 1000 Messungen bezüglich der Geschwindigkeit ausgeführt, mit welcher der Gewebeaft auf der freien, bauchfellbekleideten Fläche der Froschniere hervordringt; und die Exsudationsgeschwindigkeit ist hier derart, daß die Höhe der Flüssigkeitsschicht um durchschnittlich 10μ per Minute wächst (Principles, S. 621). Es gibt natürlich viele Variationen von dieser Durchschnittszahl, oftmals habe ich die freie Flüssigkeitsschicht um $20-30 \mu$ per Minute höher werden sehen, niemals aber betrug die Ansammlung in die Höhe, selbst wenn die Oberfläche unmittelbar vor der Messung vollständig trocken war, weniger als 5μ per Minute.

Es ist natürlich ausgeschlossen, die Exsudationsgeschwindigkeit in den Glomeruli des Menschen könne derjenigen bei der bauchfellbekleideten Fläche der Froschniere gleich sein, resp. nur $1/14$ davon betragen; dieser Fläche fehlen alle besonderen morphologischen Eigenschaften für lebhafte Flüssigkeitsbildung, die Glomeruli dagegen haben zahlreiche derartige Eigenschaften, unter welchen außer der ungeheuren Größe der Exsudationsfläche besonders die außerordentliche Dünne der erwähnten Filtermembranen (weniger als 1μ , Principles, S. 623) und die Schmalheit der Arterioli efferentes im Verhältnis zu den zuführenden zu erwähnen sind, und ihre Exsudation muß etwa das 10fache der anderen sein.

Der aufmerksame Leser bemerkt hier zweifellos, daß die oben angegebenen verschiedenen Exsudationsgeschwindigkeiten bei der Glome-

ulusmembran alle unter der Voraussetzung berechnet wurden, daß die Filtration auf der Gesamtfläche der Glomeruli gleichzeitig vor sich ginge. Wir haben indes in einem früheren Aufsatz¹ nachdrücklich betont, daß dies nicht der Fall ist; aus mancherlei dort angeführten Gründen scheint es, als ob eher nur etwa $1/10$ des glomerulären Systems auf einmal tätig wäre; ziehen wir dies in Betracht, so würde die glomeruläre Exsudationsgeschwindigkeit per μ^2 der arbeitenden Fläche bedeutend größer werden als die oben angegebenen Zahlen. Nennenswert größer als das 10fache können sie andererseits kaum werden, da dann durchschnittlich weniger als $1/10$ des ganzen glomerulären Apparates ausgenutzt werden würde, was unwahrscheinlich ist.

Die glomeruläre Exsudationsgeschwindigkeit per Minute und μ^2 funktionierende Fläche würde sodann 600 — $1000 \mu^3$ (nach der reinen Filtrations-Resorptionstheorie), bzw. 140 und $7 \mu^3$ nach den beiden anderen Annahmen betragen.

Berichtigten wir indes unsere Berechnungen der glomerulären Exsudationsgeschwindigkeit auf diese Weise im Hinblick darauf, daß nicht alle glomerulären Capillarschlingen gleichzeitig dem Blutumlauf offenstehen, dann müssen wir auch eine entsprechende Berichtigung für das Vergleichsobjekt, die Nierenfläche des Frosches, vornehmen; bei meinen Messungen der Exsudation der letzteren stand allerdings eine etwas größere Anzahl oberflächlicher Capillaren offen als normalerweise, aber davon bis zum Kreislauf in allen überflächlichen Capillaren des Operationsfeldes ist ein gewaltiger Schritt (Principles, S. 624—628). Es sind also nicht die verschiedenen, soeben angeführten gesteigerten Exsudationswerte in den Glomeruli mit einer nur $10 \mu^3$ per Minute und μ^2 betragenden Exsudation von der Nierenoberfläche zu vergleichen, sondern diese Werte mit einer viele Male größeren Zahl. Das Ergebnis dieses neuen Vergleiches ist dasselbe wie früher. Nur die Filtrations-Resorptionstheorie bedingt eine glomeruläre Exsudationsgeschwindigkeit, die genügend größer ist als die an der freien Fläche der Froschniere vorkommende, und alle Theorien, die besagen, daß die Glomeruli weniger Flüssigkeit ausscheiden, sind damit völlig gegenstandslos. Kann irgend etwas hier auf Erden als gegeben angenommen werden, so ist es das Verhalten, daß ein Glomerulus der Menschenniere aus seiner Oberfläche relativ außerordentlich viel mehr Flüssigkeit ausscheiden wird, wie irgendeine andere Organfläche, z. B. die Bauchfellfläche der Froschniere.

Es ist ferner klar, daß meine Messungen der Exsudationsgeschwindigkeit an der letzteren Fläche keineswegs übertriebene Werte gegeben haben. Dies geht nicht nur aus der Häufigkeit hervor, mit der in individuellen Fällen eine bedeutend stärkere Ansammlungshöhe der Flüssigkeitsschicht beobachtet wurde als 10μ per Minute, sondern auch aus der

¹ Ekehorn, G.: Virchows Arch. 284, 365—370.

besprochenen Tatsache, daß an den untersuchten Nierenflächen keineswegs in einer Höchstanzahl von Capillaren Blutumlauf vor sich ging (Principles, S. 625). Schließlich ist eine solche Exsudationsgeschwindigkeit auch an und für sich sehr mäßig, was jedem klar sein dürfte, der Gelegenheit hatte, die Geschwindigkeit zu beobachten, mit der cutane Ödeme bei ausgesprochener Urticaria auftreten können, die Geschwindigkeit, mit der Blasen in der Haut entstehen, oder mit der in der Haut befindliche Einstichquaddeln aufgesaugt werden können. Dabei kann keine Rede davon sein, daß 100 Min. für die Entstehung oder Aufsaugung einer 1 mm hohen Flüssigkeitsschicht erforderlich wären. Vgl. auch den Grad der Flüssigkeitsbildung, die in jedem beliebigen Zeitpunkt in einer nassenden Wunde beobachtet werden kann, auch wenn keine Reizung und keine stärkere Hyperämie vorliegt.

XI. Um die sehr großen Filtratmengen beurteilen zu können, die in den Glomeruli gebildet werden, haben wir auch folgendes zu beachten, was in meinen Principles, S. 594—619, näher erörtert ist.

Bilden sich in den beiden menschlichen Nieren durchschnittlich 100 bis 150 ccm Glomerulusfiltrat per Minute, so muß, wie gesagt, jede Kanälchen-Absonderung ausgeschlossen sein, denn die Glomeruli liefern dann so viel Flüssigkeit und eine so große, den Inhalt des fertigen Blasenharns soweit überschissende absolute Menge aller ultrafiltrablen Plasmabestandteile an die Kanälchen, daß deren einzige Aufgabe darin besteht, den Überschuß zurück zu resorbieren (Principles, S. 297, 578—581, 684—687). *Nun empfangen die menschlichen Nieren mindestens 800 l Blut per 24 Stunden und die ausführenden Glomerulusarterien sind bedeutend enger als die zuführenden; es ist deshalb unmöglich, daß dem im Laufe von 24 Stunden durchlaufenden Blut durch die Glomeruli eine geringere Flüssigkeitsmenge entzogen wird, als 150—250 l, d. h. 100 bis 150 ccm per Minute.*

Was nun zunächst die 24stündige Blutzufuhr betrifft, so sind 800 l die *niedrigste durchschnittliche Ziffer*, die man hier möglicherweise annehmen kann, ob sich nun die Berechnung auf die Weite der Nierenarterien im Verhältnis zur Weite des Aortabogens und zum Minutenvolumen des Herzens gründet, oder auf eine Multiplikation des Querschnittsbezirks der Nierenarterien mit der linearen Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in ihnen, oder ob sie sich auf die direkt gemessenen Blutmenge gründet, die, wie in physiologischen Versuchen gefunden wurde, die Säugetierniere durchläuft. Tatsächlich empfängt die Säugetierniere *durchschnittlich* per Minute etwas mehr Blut als das Doppelte ihres eigenen Gewichtes (Principles, S. 594—598). Diese ganze Blutmenge läuft ferner durch die Glomeruli, da Arteriolae rectae verae in den Nieren bei Säugetieren wie bei Amphibien fehlen oder nur als äußerst seltene anatomische Kuriositäten ohne physiologische Bedeutung vorkommen,

was aus den sämtlichen modernen Untersuchungen über die Gefäß-anatomie der Nieren zweifellos hervorgeht (Principles, S. 598—601).

Wenn nun eine arterielle Gefäßbahn während ihres Verlaufes plötzlich merklich enger wird, so gibt es aus der ganzen Anatomie kein Beispiel dafür, daß dies geschieht, ohne daß Seitenzweige von ihr abgegangen wären, die mehr oder weniger vom Flüssigkeitsstrom aus ihr ableiten; sinkt der Durchmesser der Hauptbahn von 25 auf 20 Einheiten, so bedeutet dies, daß $\frac{225}{625}$ des Blutes, das den weiten Teil der Arterie durchläuft, durch die Seitenzweige strömt und daß nur $\frac{400}{625}$ durch den distal vom Ursprung der Zweige verengten Stamm läuft.

Weshalb sollten Glomeruli, bei welchen sowohl eine bedeutende Verengung der Blutbahn als auch eine bedeutende Seitenabzweigung (der Tubuluskanal) unmittelbar proximal von der Verengung zu zeigen ist, eine Ausnahme von der oben angedeuteten, in allen anderen Fällen geltenden Regel machen? Weshalb sollten diese anatomischen Charakter-eigenschaften nicht bewirken, daß ein beträchtlicher Teil der 800 l durchströmenden Blutes in Form von Glomerulusfiltrat seitlich abweicht?

Um bezüglich der Glomeruli eine solche Ausnahme von allgemeinen und selbstverständlichen hämo- und hydrodynamischen Gesetzen machen zu können, wären natürlich zahlreiche und starke Beweise und unmittelbare Beobachtungen darüber erforderlich, daß die von der Filtrations-theorie verlangten 150—250 l Flüssigkeit nicht seitlich beim Durchlaufen durch die Glomeruli von den 800 l Blut abweichen.

Es stellt nun die Sekretionstheorie in ein eigenständliches Licht, daß nur einzelne von ihren Verteidigern bedachten, daß jegliche Absonderung in den Kanälchen eine im entsprechenden Grade verminderte glomeruläre Exsudation zur Folge hat, und daß keiner von ihnen einen Gedanken darauf verwendet hat, ob es den Glomeruli überhaupt möglich ist, weniger Flüssigkeit zu bilden, als es die Filtrations-Resorptionstheorie verlangt.

An sich bemerkenswert, werden diese Unterlassungen es noch mehr, wenn wir uns daran erinnern, daß die ausführenden Gefäße nicht nur um so viel enger sind als die zuführenden, wie es der Abweichung von 20—30% der Flüssigkeitsmenge von 800 l durchströmenden Blutes entsprechen würde, wenn das Querschnittsareal der efferenten Arteriolen 70—80% des Areals der afferenten betragen würde; nein, die ausführenden Arteriolen sind so viel enger als die zuführenden, daß das Querschnittsareal der ersteren nur 11—25% von dem der letzteren beträgt; die efferenten Gefäße sind scheinbar nur imstande, 11—25% des den Knäueln zugeführten Blutes fortzuleiten und wenn wir berücksichtigen, daß sie capillare Gefäße im Sinne Poiseuilles sind (Principles, S. 613 und 615), so würden sie scheinbar nur imstande sein, 6—18% der von den afferenten Arteriolen gelieferten Blutes aus den Knäueln fortzuleiten.

Es bedarf also keines Beweises dafür, daß die Glomeruli so viel Flüssigkeit vom Blute abfiltrieren, daß deren Volumen 20—30% des (wenigstens 800 l betragenden) Blutes beträgt. Nicht, daß wenigstens 150—250 l Filtrat per 24 Stunden in den Nieren des Menschen gebildet werden, braucht bewiesen zu werden. Die Querschnittsbezirke der glomerulären Arteriolen scheinen ja eher anzudeuten, daß so viel Flüssigkeit abfiltriert wird, daß ihre Menge 75—94% des wenigstens 800 l betragenden glomerulären Blutes entsprechen würde! Es besteht wirklich überhaupt keine Möglichkeit dafür, daß weniger Filtrat als 150—250 l (per 24 Stunden und beim Menschen) gebildet werden kann, und dies ganz unabhängig von dem, was wir in vorigen Abschnitten an Beobachtungen über die Höchstfiltration im Froschglomerulus und an Berechnungen über die Filtrationsgeschwindigkeit per Oberflächeneinheit der Filterfläche usw. angeführt haben.

Was die Verfechter der Filtrations-Resorptionstheorie anbelangt, so liegt ihre Aufgabe offenbar nicht so sehr darin, die schon an und für sich sehr schwerwiegenden Gründe dafür, daß etwa 20—30% des Blutes so abfiltriert würden, zu entwickeln, als vielmehr, zu beweisen, daß nicht noch viel mehr Filtrat gebildet wird, und zu erklären, warum.

Wir werden gleich zum Beweis kommen, daß nicht mehr Filtrat gebildet wird, als es die Filtrations-Resorptionstheorie fordert (Abschnitt XII). Dagegen läßt sich gegenwärtig vom hämodynamischen Standpunkt nicht bestimmt erklären, wie es kommt, daß nicht mehr Filtrat gebildet wird, als es 20—30% der Blutzufuhr in die Nieren und Glomeruli entspricht. D. h., wir können nicht sicher verstehen, wie die ausführenden Arteriolen die nach der Filtration übriggebliebenen 70—80% des Blutes fortleiten können, wenn ihr Querschnitt nur der Fortleitung von 11 bis 25% oder richtiger gesagt 6—18% des durch die zuführenden Arteriolen zugeführten Blutes entspricht. Die auf S. 615—616 der Principles angeführten Gesichtspunkte können diesen Widerspruch vielleicht lösen, sie haben aber offenbar bis auf weiteres nur einen hypothetischen Wert.

XII. In Arbeiten von grundlegender Bedeutung für alle künftige Nierenforschung haben *Rehberg* u. a. nachgewiesen, daß die Größe der absoluten Kreatininausscheidung vom Konzentrationsgrade des Harns unabhängig ist (Principles, S. 677, *Poulsson*, S. 87—88). D. h., wie viel oder wie wenig von anderen Soliden und Wasser die Kanälchen auch aus dem reichlichen Glomerulusfiltrat aufsaugen, die absolute Kreatininmenge, die in den Blasenharn übergeht, bleibt doch bei sonst gleichartigen Versuchsbedingungen immer dieselbe. Dies könnte unmöglich der Fall sein, wenn das Kreatinin zu der zusammengesetzten Flüssigkeit, dem Überschuß an anderen Soliden und Wasser gehören würde, der von den Kanälchen dem ursprünglichen Glomerulusfiltrat entnommen wird. Das in Rede stehende Verhalten ist ferner ein Beweis

dafür, daß die Kanälchen kein Kreatinin absondern; denn wenn sie das Kreatinin ganz oder teilweise ausscheiden würden, so könnte diese Ausscheidung kaum vollständig unabhängig davon sein, wie sie auf die Glomerulusflüssigkeit sonst einwirken, eine Einwirkung, die außerordentlich wechselt, je nachdem, ob sehr große Mengen stark verdünnten oder kleine Mengen stark konzentrierten Harns die Niere verlassen. Diese Argumentation *Rehbergs* wird dadurch noch weiter gestützt, daß bei allen übrigen Harnsalzen — gewisse Sulfate vielleicht ausgenommen — die Größe ihrer absoluten Ausscheidung mehr oder weniger vom Konzentrationsgrade des Harns, vom Umfang, in welchem die Kanälchen die ursprüngliche Glomerulusflüssigkeit geändert haben, beeinflußt wird.

Wenn wir also daraus schließen müssen, daß Kreatinin von den Kanälchen weder aufgesaugt noch abgesondert wird, so besitzen wir offenbar in diesem Verhalten ein leicht durchführbares Verfahren zur Berechnung des Volumens der glomerulären Flüssigkeit, nicht nur im allgemeinen, sondern auch in klinischen und experimentellen Einzelfällen, sowie unter den allerverschiedensten Harnflutten. Wir haben schon früher die Gründe erörtert, warum diese Flüssigkeit ein Ultrafiltrat ist, und weshalb sie dem eiweißfreien Plasma sogar prozentuell äquimolekular ist. Das Volumen, v , der Glomerulusflüssigkeit beträgt also (da das glomerulär ausgeschiedene Kreatinin der in dem resultierenden Blasenharn enthaltenen Kreatininmenge gleich ist) $v = u \frac{c_u}{c_p}$, wobei u das Volumen des Harns und c_p und c_u die Konzentrationen des Kreatinins im Harn und Plasma sind.

Da wir also das Volumen des Filtrates berechnen können, und da wir alle Konzentrationen seiner Bestandteile über das Plasma zu bestimmen vermögen, können wir berechnen, wieviel von jedem Stoff in den Glomeruli ausgeschieden wird.

Wenn wir diese Werte mit dem vergleichen, was im fertigen Harn enthalten ist, so könnten wir finden, wie viel die Kanälchen aufgesaugt haben, nicht nur ganz im allgemeinen, sondern bezüglich jedes einzelnen, im Harn oder der Glomerulusflüssigkeit enthaltenen Stoffes und wir können dies in jedem Einzelfalle und unter den verschiedensten Bedingungen berechnen (Principles, S. 676—687).

Ich will hier nicht näher auf diese geistreiche Kreatininmethode *Rehbergs*, eine der allervornehmlichsten Errungenschaften, die je in der speziellen Nierenphysiologie gemacht wurden, eingehen; wer sich hierfür interessiert, sei auf *Rehbergs* eigene Arbeiten und auf die Principles verwiesen.

Ich möchte nur auf die starke Stütze aufmerksam machen, die *Rehbergs* Auffassung durch *Poulssons* spätere, mit derselben Methode allein oder in Kombination mit dem Herz-Lungen-Nierenpräparat ausgeführte Arbeiten erhielt, und zwar ganz besonders durch die dabei

gemachten Beobachtungen über die Ausscheidung des Zuckers durch vollständig phloridzinierte Nieren des Hundes.

Daß Zucker normalerweise von den Kanälchen vollständig aufgesaugt wird, wissen wir einerseits von den Glomerulo-Anstichversuchen beim Frosch, und es geht andererseits aus der Tatsache hervor, daß normaler (Blasen-) Harn zuckerfrei, die Glomerulusflüssigkeit aber ein Ultrafiltrat ist. Könnte nun diese Zuckeraufsaugung durch die Kanälchen vollständig aufgehoben werden, so würde der Zucker genau so viele Male konzentriert werden wie das Kreatinin, das ja schon normalerweise nicht aufgesaugt wird. Man findet tatsächlich, daß die vollständig phloridzinierten Nieren sich so verhalten, daß das Verhältnis zwischen der Zuckerkonzentration im Harn und der im Plasma genau dasselbe wird wie das Verhältnis zwischen den Kreatinkonzentrationen im selben Harn und denen im selben Plasma.

Zusammenfassung.

Es gibt also zahlreiche sehr starke Gründe für die Behauptung, daß die Tubuli in gut glomerulierten Nieren keine plasmapräformierten Harnbestandteile sezernieren. Sie resorbieren vielmehr eine zusammen gesetzte Flüssigkeit, nämlich den Überschuß von Wasser und allerlei Stoffen, die das in reichlicher Menge gebildete Glomerulusfiltrat enthält. Nur Kreatinin und vielleicht Sulfate sind nicht in diesem Resorbat enthalten, sonst kommen in diesem nicht nur alle plasmapräformierten Harnbestandteile vor, sondern auch alle diffusiblen Stoffe des Plasmas, die nicht in dem fertigen (Blasen-) Harn enthalten sind.

Der Gehalt des Resorbats an diesen verschiedenen Stoffen läßt sich nach *Rehbergs* Kreatininmethode berechnen; siehe diesbezüglich außer den eigenen Arbeiten *Rehbergs* auch *Principles*, S. 676—687.

Diese tubuläre Aufsaugung ist ein vitaler Vorgang, der wenigstens in gewissen wichtigen Beziehungen durch den Gehalt des Plasmas an verschiedenen Hormonen, Ionen und wahrscheinlich auch durch seinen Gehalt an verschiedenen ausscheidbaren Stoffen geregelt wird (*Principles*, S. 667—672, 688—693, 698—700).

Die Menge und Zusammensetzung des Resorbats ist wechselnd und diese Schwankungen sind von sehr großer Bedeutung für die Eigenschaften des endgültigen Harns (*Principles*, l. c. u. S. 499—502).

Ich will hier nicht weiter auf die Kanälchenleistungen eingehen, bezüglich welcher das meiste noch untersuchungsbedürftig ist, ich beschränke mich vielmehr auf die obigen Ausführungen betreffs der für die Nierenphysiologie grundlegenden Frage, ob die Kanälchen aufsaugen oder absondern.

Schrifttum.

Ekehorn: On the Principles of Renal Function. *Acta med. scand. (Stockh.)* **1931**, Suppl. 36. — *Volhard*: Die hämatogenen Nierenkrankheiten. *Mohr u. Staehelin's Handbuch der inneren Medizin*, 1931.

Außer den in den Schrifttumsverzeichnissen der obigen zwei Arbeiten aufgenommenen Schriften sind in diesem Aufsatz auch folgende Schriften besonders berücksichtigt:

Bieter: Secretion Pressure of agglomerular kidney. *Amer. J. Physiol.* **97**, 66 (1931). — *Grafflin*: Structure of renal tubule of the toadfish. *Bull. Hopkins Hosp.* **48**, 269 (1931). — Diuresis in marine teleosts. *Amer. J. Physiol.* **97**, 602 (1931). — *Marshall, Jr.*: Comparison of the function of the glomerular and agglomerular kidney. *Amer. J. Physiol.* **94**, 1 (1931). — Agglomerular kidney of the toadfish. *Bull. Hopkins Hosp.* **45**, 95 (1929). — *Marshall and Grafflin*: Structure and function of the kidney of *Lophius piscatorius*. *Bull. Hopkins Hosp.* **43**, 205 (1928). — *Marshall and Smith*: The glomerular development of the vertebrate kidney in relation to habitat. *Biol. Bull.* **59**, 135 (1930). — *Moberg*: Anzahl und Größe der Glomeruli renales beim Menschen. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **18**, 271 (1929). — *Poulson u. Gremels*: Zur Physiologie der isolierten Niere. *Arch. f. exper. Path.* **162**, 86 (1931).

Bemerkung. Der obige Abschnitt X berichtigt die Auseinandersetzungen des Kapitels 56 (Principles), wo, einem Rechenfehler zufolge, die glomeruläre Exsudationsgeschwindigkeit zu gering angegeben wurde.
