

Einige allgemeine Bemerkungen zu den verschiedenen Auffassungen über die Grundzüge der Nierenfunktion.

Von
Gösta Ekehorn.

(Eingegangen am 13. Mai 1932.)

I. Wir haben in den früheren Aufsätzen die wichtigsten von den bisher gewonnenen Ergebnissen der speziellen Nierenphysiologie betrachtet, und zwar besonders diejenigen Beobachtungen, von welchen man glaubte, daß sie beleuchten, ob die Niere ein sezernierender oder ein filtrativ-resorptiver Exkretionsmechanismus ist.

Unsere kritische Prüfung dieser Beobachtungen¹ sowie der Zuverlässigkeit und Verwendbarkeit der bei ihrer Gewinnung angewendeten Verfahren führte zu dem Ergebnis, daß die meisten von diesen außerordentlich unzuverlässig sind und daß es unmöglich ist, aus den mit ihrer Hilfe gemachten, äußerst vieldeutigen und meistens außerdem höchst unsicheren Beobachtungen Gründe für oder gegen verschiedene Auffassungen der Grundlagen der Nierenleistung herzuleiten. Wenn z. B. *Volhard* entschieden bestreitet, daß es in der ganzen älteren speziellen Nierenliteratur einen einzigen sicheren Beweis für die Filtrations-Resorptionstheorie gibt, so schließe ich mich, obgleich oft aus wesentlich anderen kritischen Gründen, vorbehaltlos dieser Meinung an.

Untersucht man indes die allgemeinen Ursachen für die Unzuverlässigkeit dieser älteren Methoden und Beobachtungen, so finde ich, dies im Gegensatz zu *Volhard*, daß sie keineswegs nur bei demjenigen Teil des älteren Schrifttums in Betracht kommen, der die Filtrations-Resorptionstheorie zu beweisen sucht. Ich finde im Gegenteil, daß die genannten allgemeinen Mängel in noch höherem Grade der Beweisführung anhaften, die das ältere Schrifttum zugunsten renaler Sekretion aufbaute.

Wir brauchten deshalb nicht *eine* kritische Betrachtungsweise gegen die Beweisführung für die Sekretion, *eine andere* gegen die entgegengesetzte anzuwenden, nein, bei Anlegung *desselben* kritischen Maßstabes finden wir beide gänzlich trügerisch, denn beide sind auf Methoden und Gedankengänge aufgebaut, die *gerade deshalb keinen bestimmten Ausschlag*

¹ Virchows Arch. 233, 664—693; 234, 26—48.

in die eine Richtung geben können, weil sie keinen solchen Ausschlag in die andere Richtung zu geben vermöchten. Mit diesem älteren Verfahren muß endgültig gebrochen werden, wenn es uns überhaupt gelingen soll, die Grundlagen der Harnbildung zu erforschen. Wir wollen daher dazu übergehen, die Entwicklung der neuen Gedankengänge zu betrachten, auf die sich die neuzeitliche, spezielle Nierenphysiologie aufbaut und die früher in dieser Zeitschrift¹ näher besprochen wurden.

II. Die neuzeitliche spezielle Nierenphysiologie beginnt mit *Cushny*; allerdings ist es ihm nicht gelungen, einen einzigen Bestandteil seiner Filtrations-Resorptionstheorie zu beweisen (Principles, S. XV), aber seine hypothetische Formulierung flößte der Theorie sozusagen neues Leben ein, und sie war so einfach und so klar, daß sie trotz offener Mängel gleichwohl gewisse endgültige Anhaltspunkte für die weitere Forschung gab. Man begann zu erfassen, was man eigentlich zeigen sollte, um das Vorliegen von Sekretion oder Filtration-Resorption zu beweisen.

Starling und *Verney* haben, teilweise selbständig, teilweise im Anschluß an *Cushny*, weiter klargelegt, was gezeigt werden muß. Sie haben gezeigt, daß die Einrichtungen der Kanälchen und Glomeruli so eng zusammenhängen, daß unsere Auffassung über Grad und Art der Leistung des einen dieser beiden Nierenbestandteile unauflöslich mit unserer Auffassung über Art und Grad der Funktion des anderen verbunden ist. Dieser enge Zusammenhang ist auch für die Unmöglichkeit verantwortlich, etwas nur annähernd Bestimmtes über Art und Grad der Leistung irgendeines der Nierenteile auszusagen, falls unsere Methoden uns nicht erlauben, diesen Teil sicher und vollständig von den anderen Nierenteilen zu sondern, um damit seine Verrichtung aus dem außerordentlich verwickelten Zusammenhang mit der Wirkung der anderen Nierenbestandteile zu lösen: Man muß einen Forschungsgegenstand immer erst abgrenzen, ehe man ihn untersuchen kann.

Nun ist es nicht einmal in Tieren mit reno-portalem Kreislauf möglich, die Glomerulusverrichtungen einigermaßen vollständig und sicher aus der Niere auszuschalten (und noch weniger können wir dies bei anderen Tieren tun) um nachher die *Kanälchen* zu untersuchen. Solange die Glomerulusverrichtungen uns an Art und Grad noch unbekannt waren, blieben wir daher außerstande, die Wirkung der Kanälchen abzugrenzen, und könnten sie nicht erforschen.

Deshalb müssen wir mit den *Glomeruli* beginnen, deren Wirkung wir, dank eines günstigen Zufalles, in vielen Hinsichten von der übrigen Nierenwirkung abgrenzen können; können wir bezüglich der abgrenzbaren Glomerulusleistung erst eine sichere Auffassung begründen, dann folgt auch das Verständnis der Grundlagen der Kanälchentätigkeit;

¹ Virchows Arch. 284, 363—383; 285, 443—465; 285, 605—624.

dank des engen Zusammenhanges zwischen den Wirkungen der verschiedenen Nierenteile bleibt die Wirkung des einen Teiles eine unmittelbare Folge unserer Auffassung der Wirkung des anderen Teiles.

Wir haben schon früher darauf hingewiesen, daß die *Starling*-schen Arbeiten unbestreitbar die schon an und für sich axiomatische Tatsache zeigen, daß sich Art und Grad der Kanälchentätigkeit erst dann bestimmen läßt, wenn wir schon Art und Grad der glomerulären Exsudation haben kennen gelernt. Diese Erkenntnis ist die Grundlage für die Methodik der modernen Nierenphysiologie, und wie selbstverständlich dieser Ausgangspunkt, kenntnistheoretisch betrachtet, auch ist, ihn zu gewinnen war doch außerordentlich schwierig und erst nach langer Arbeit möglich; deshalb bedeutet *Starlings* und *Verneys* Betonung dieses Punktes eine außerordentlich bemerkenswerte wissenschaftliche Leistung; das Geistvolle ist im Grunde immer einfach.

Sich auf den genannten Grundsatz einstellend, *hat die neuzeitliche Nierenphysiologie in erster Linie die Zusammensetzung der Glomerulusflüssigkeit und dann die Mengen, in welchen sie gebildet wird, zu bestimmen versucht.*

Bezüglich ihrer *Zusammensetzung* hat man zuerst untersucht, ob der einfachst denkbare Fall zutrifft, d. h. ob die Glomerulusflüssigkeit nur von Eiweiß befreites, sonst unverändertes Plasma ist. Dabei läßt sich bestimmt nachweisen, daß sie ein Ultrafiltrat vom Plasma ist, d. h., daß die Zusammensetzung der Glomerulusflüssigkeit derart ist, daß sie sich in energetischem Gleichgewicht mit dem Plasma befindet. Die zweite Frage, ob ein solches Gleichgewicht auch eine mit der des Plasmas gleiche prozentuelle Konzentration aller Bestandteile der Glomerulusflüssigkeit bedingt, oder ob bezüglich gewisser Stoffe kleinere prozentuelle Verschiedenheiten für das Zustandekommen des energetischen Gleichgewichtes erforderlich sind, diese Frage wird mit großer Bestimmtheit zugunsten der ersten Möglichkeit beantwortet.

Aus dem sicher festgestellten Charakter der Glomerulusflüssigkeit als eines Ultrafiltrates vom Plasma, geht ohne weiteres als eine unumgängliche Folge hervor, daß *die Kanälchen aufsaugende Aufgaben* haben, wenigstens für eine große Zahl von Harn- und diffusiblen Plasmabestandteilen, ein Schluß, der bezüglich einiger Bestandteile unmittelbar und unbestreitbar durch Glomerulo-Anstichversuche an der Froschniere bestätigt wurde.

Die Frage, ob die Kanälchen in höheren Nieren neben den Aufsaugungs- auch Absonderungsleistungen für im Plasma vorgebildete Bestandteile des Harns ausüben, diese Frage wird durch das im vorigen Aufsatz bezüglich *der Mengen*, in welchen sich das Glomerulusfiltrat bildet, Gesagte verneinend und in bestimmter Form beantwortet. Diese Mengen sind nämlich so bedeutend, daß — Kreatinin und vielleicht Sulfate ausgenommen — alle Stoffe in einem mehr oder weniger beträchtlichem

Überschuß über das, was im endgültigen Harn enthalten ist, von den Glomeruli ausgeschieden werden; nur bezüglich des Kreatinins (und möglicherweise der Sulfate) scheint die glomeruläre Ausscheidung der endgültigen Gesamtausscheidung gleich zu sein; d. h. in normalen Nieren saugen die Kanälchen weder Kreatinin (Sulfate) auf, noch sondern sie sie ab; alle übrigen Stoffe unterliegen einer mehr oder weniger bedeutenden Aufsaugung in den Kanälchen.

Diese Anschauung bedeutet offenbar, daß die Kanälchen nicht nur höchst beträchtliche Mengen von Wasser und für den Körper nützliche Stoffe ins Blut zurückaufsaugen würden, sondern auch, daß von den Abfallsprodukten mehr oder weniger ins Blut zurückgehen würde, nachdem sie vorher in den Glomeruli von diesem getrennt worden waren, eine Ansicht, die vielen in hohem Grade widerstreben dürfte.

Dabei haben wir uns indes unter anderem an zwei Umstände zu erinnern. In erster Linie können wir das Widerstrebende dieses Verhaltens keineswegs dadurch vermindern, daß wir annehmen, mehr oder weniger von den Abfallsprodukten würde in den Kanälchen abgesondert werden, eine Annahme, die im bisherigen Schrifttum keine haltbare Stütze findet und in Wirklichkeit als eine ständig übersehene, aber gleichwohl unvermeidliche Folge einer *noch weitergehenden* Aufsaugung der Abfallsprodukte bedeuten würde, als es die reine Filtrations-Resorptionstheorie voraussetzt (Principles, S. 580).

Ferner müssen wir uns daran erinnern, daß nach dieser Theorie verhältnismäßig weitaus weniger von Schlacken aufgesaugt wird als von nützlichen Stoffen (vgl. Chlor- und Harnstoff, Tabelle 9 und 10, Kolonnen „E₁₁ %“ und „E_{C1} %“, Principles, S. 686 und 687), und es ist tatsächlich sehr möglich, daß die Abfallsprodukte, wie *Rehberg* hervorhebt, überhaupt nicht aktiv von den Kanälchenzellen aufgesaugt werden (Principles, S. 580), sondern, daß sie nur passiv mit den aktiv aufgesaugten nützlichen Salzen und dem Wasser mitgerissen werden, daß also die Kanälchenzellen nicht instande sind, mehr oder weniger unbedeutende Mengen von Abfallsprodukten daran zu hindern, mitzugehen und die reichliche Menge der von den Kanälchen aufgesaugten nützlichen Flüssigkeit zu verunreinigen; je mehr sie von dieser aufsaugen, desto höher wird ja die Konzentration der Abfallsprodukte im zurückbleibenden Inhalt der Kanälchenlichtungen, und um so größer wird die osmotische Kraft, mit der diese Produkte Wasser anziehen, um so schwerer wird es, sie vom Resorbat zu scheiden. Dies ist eine Ansicht, für die es sehr beachtenswerte Belege gibt, besonders in den Untersuchungen von *Rehberg* und *Mayrs* über Fälle von klinischer Hypo- und Isosthenurie.

III. Wir haben also allen Grund, *die Filtrations-Resorptionstheorie* nicht mehr als eine abenteuerliche Annahme zu betrachten, sondern als *eine in ihren Hauptzügen gänzlich bewiesene Anschauung*.

Es kann indes nicht genügend hervorgehoben werden, daß *die Filtrations-Resorptionstheorie in ihrer gegenwärtigen Form keine fertige und vollständige Erklärung für die Arbeitsweise der Niere ist*.

Sie ist, wie wir in unserem einleitenden Aufsätze¹ betonten, nur der erste bescheidene Schritt zu einer solchen Erklärung, und sie legt nur die einfachsten Grundzüge der Nierenleistung klar. Trotz all ihrer Unvoll-

¹ Virchows Arch. 283, 434—447.

ständigkeiten ist sie jedoch schon in ihrer gegenwärtigen Form von hervorragender Bedeutung als eine Grundlage für die Nierenforschung, die dieser bisher vollständig gefehlt hat. Man kann nichts aufbauen, wenn keine Grundlage vorhanden ist, und wir haben im einleitenden und folgenden Aufsätze darauf hingewiesen, daß nicht nur allgemeinere Fragen, sondern auch so gut wie alle einzelnen Einzelfragen der Nierenleistung für ihre Behandlung und Lösung unumgänglich fordern, daß uns die Hauptzüge der Arbeitsweise der Niere sicher bekannt sind.

Die bloße Tatsache, daß die Niere den Harn ausschließlich durch Filtration-Resorption bildet, ist indes offenbar nicht imstande, die Eigenschaften irgendeines Harns im Einzelfalle zu erklären, oder eine einzige Harnflutform vollständig klarzulegen. Diese Bildungsweise des Harns bedeutet offenbar, daß die Menge und Zusammensetzung des Harns sowohl im allgemeinen als auch bei jedem einzelnen Falle von Harnbildung durch folgende 4 Hauptumstände bestimmt wird:

- Zusammensetzung des Glomerulusfiltrates,
- Menge des Glomerulusfiltrates,
- Zusammensetzung des Kanälchenresorbates,
- Menge des Kanälchenresorbates.

Wir wissen ferner, daß sich die Volumina des Filtrates und Resorbates im allgemeinen zueinander und zum Volumen des endgültigen Harns verhalten wie 100—150 : 99—149 : 1.

Aus diesen Verhältnissen folgt ohne weiteres, daß *selbst sehr kleine Verschiebungen in der Menge oder Zusammensetzung des Filtrates oder Resorbates zu höchst bedeutenden Veränderungen in den Eigenschaften des Harns führen können.*

Sind diese Volumenverhältnisse in einem Falle von Harnbildung 150 : 149 : 1 und würden alle übrigen Faktoren unverändert bleiben, und würde das *Volumen des Filtrates* sich um $\frac{2}{3}\%$, d. h. von 150—151 Volumen erhöhen, so würde die Wassermenge im Harn und die Mengen einiger seiner Salze verdoppelt werden. Dasselbe würde der Fall sein, wenn das *Volumen des Resorbates* in dem obengenannten Verhältnis von einem Volumen von 149 auf eines von 148 herabgesetzt würde, natürlich unter der Voraussetzung, daß alle anderen Umstände beständig blieben. Es ergibt sich von selbst, daß ähnliche, gewaltige Veränderungen im Charakter des endgültigen Harns auch aus Veränderungen *der Zusammensetzung des Filtrates und Resorbates* herrühren können, die verhältnismäßig ebenso unbedeutend sind wie ihre oben als Beispiel gegebenen Volumschwankungen. Die obigen Beispiele sind natürlich höchst unphysiologisch, indem sie sich auf die Annahme gründen, daß nur einer von den 4 Hauptfaktoren wechseln würde. Sie beleuchten indes, wenn gleich in übertriebener Weise, daß sehr kleine Verschiebungen der Hauptumstände zu gewaltigen Veränderungen in bezug auf die Menge und Zusammensetzung des endgültigen Harns führen können.

Aus dem Gesagten geht vor allem hervor, daß *die filtrativ-resorptive Arbeitsweise der Niere in der reichlichsten Weise die Aufrechterhaltung der wichtigsten normalen Eigenschaft des Harns gewährleistet: seine Veränderlichkeit.* Wir sehen ferner, daß *selbst die gewaltigsten Veränderungen*

in der Menge und Zusammensetzung des endgültigen Harns durch verhältnismäßig betrachtet — d. h. im Verhältnis zu dem durchschnittlichen Ausmaß, in dem die Teilprozesse ausgeübt werden — *sehr kleine Änderungen in den Teilvorgängen der Harnbildung verursacht werden können.*

Dies ist ein sehr wichtiger und für die Filtrations-Resorptionstheorie sehr günstiger Unterschied von der Absonderungstheorie. Wir können z. B. finden, daß die tägliche NaCl-Ausscheidung des Blasenharns zwischen Spuren an einem Tage und 10 g an einem anderen Tage und vielleicht 20 g an einem dritten Tage wechselt. Würde nun das Kochsalz von der Niere sezerniert werden, so würde dies natürlich bedeuten, daß der Sekretionsapparat in bezug auf Kochsalz mit einer Stärke arbeitet, die am ersten Tage mit etwa 0—10, am zweiten mit 100 und am dritten Tage mit 200 Einheiten bezeichnet werden kann, und diese ungeheuren relativen Unterschiede im Arbeitstakt des Kochsalz-Sekretionsapparates stehen offenbar im schreiendsten Mißverhältnis zu dem Faktor, der letzten Endes die Größe der NaCl-Ausscheidung bestimmt, nämlich dem NaCl-Gehalt des Plasmas und seinen Schwankungen. Weit davon entfernt, daß sie sich wie 0—10 : 100 : 200 verhalten würden, verhält sich der Kochsalz-(Cl-)Gehalt im Plasma an den verschiedenen Tagen eher wie 0,365% : 0,370% : 0,375%, d. h., der Chlorgehalt schwankt nur in einem eben nachweisbaren Grade, 0,01% oder noch weniger.

Ein anderes Beispiel: Wenn die Wasserausscheidung im Verlaufe von 2 Stunden zwischen 0,7 und 17,6 cem pro Minute schwankt, so würde die Wasserabsonderung nach der Absonderungstheorie das eine Mal 25mal so groß sein wie das andere Mal. Nach der Filtrations-Resorptionstheorie würde die Filtration nur zwischen 139 und 132 cem pro Minute wechseln, wobei 138 bzw. 114 cem pro Minute rückresorbiert werden würden (Tabelle 10, Principles S. 687). Die letzteren Variationen sind mäßig und ihr Umfang bleibt immer ein sehr kleiner Bruchteil von den filtrierten bzw. von den aufgesaugten Mengen; dagegen sind die ersteren (1 : 25) im Vergleich zu dem, praktisch genommen, während des Versuches konstanten Wassergehalt des Plasmas unglaublich. Ein Studium dieser und früherer Tabellen a. a. O. (sowie anderer Tabellen *Rehbergs* in den a. a. O. angeführten Arbeiten) zeigt, wie wenig die Teilvorgänge nach der Filtrations-Resorptionstheorie schwanken, wie zweckentsprechend diese kleinen Schwankungen für die Berichtigung der kaum wahrnehmbaren Abweichungen des Plasmas vom Normalen in bezug auf den Gehalt an verschiedenen Stoffen sind, und welch bedeutende Wirkung die unbedeutenden Verschiebungen dieser Teilvorgänge auf die Menge und Zusammensetzung des endgültigen Harns haben.

Weitere Beispiele für dasselbe Verhalten lassen sich aus einer äußerst gewissenhaften Arbeit von *Pristley* anführen, in welcher der Gehalt des Blutes an Wasser und Kochsalz während einer Anzahl verschiedener Harnfluten sehr genau bestimmt wurde.

Bei der gewaltigen Wasserharnflut, die auf das plötzliche Trinken von 2 l Wasser folgt, verschob sich der Gesamtwassergehalt des Blutes nur von 77,4% \pm 0,006 auf 77,93% \pm 0,038.

Wenn der Chlorgehalt des Harns von 1,34% auf 0,08%, und die absolute Chlorausscheidung von 1,18 g pro Stunde auf 0,09 g fällt, sank in einem Versuche der Gesamchlorgehalt des Blutes von 0,49% nur auf 0,47%, und wenn der Chlorgehalt im Harn an einem anderen Tage bei derselben Versuchsperson ebenso stark fällt, so ist der Chlorgehalt im Blute dabei beständig („just above 0,48% at noon, just below 0,48% at 5 p. m.“, s. *Pristleys* Abb. 2).

Dieser Unterschied zwischen den beiden Theorien ist meines Wissens noch nicht besprochen worden; er scheint mir äußerst bedeutungsvoll zu sein.

Die Filtrations-Resorptionstheorie gestattet also die Herleitung von gewaltigen Veränderungen in bezug auf Menge und Zusammensetzung des Harns aus sehr kleinen relativen Verschiebungen in den Teilvorgängen der Harnbildung, die Absonderungstheorie fordert in den letzteren relative Verschiebungen, die ebenso schroff und grob sind wie die Schwankungen im endgültigen Harn; jene Theorie gestattet also eine gleichmäßigere, gleichförmigere Arbeitsweise bei den verschiedenen harnbildenden Vorgängen in der Niere; diese setzt die allerschroffsten Veränderungen voraus. Nur die erstgenannte Arbeitsweise steht im Verhältnis zu dem äußersten leitenden Faktor der Harnbildung, nämlich der nur in kaum wahrnehmbarem Grad wechselnden Zusammensetzung des Plasmas. Man kann sich keine plumpere Herleitung der Verschiedenheit des Harns aus der beinahe vollkommenen Beständigkeit des Plasmas denken als die Anschauung, daß kaum wahrnehmbare Abweichungen von dieser Konstanz solche plötzlichen, durchgreifenden Veränderungen in Teilvorgängen der Harnbildung hervorrufen sollten, daß ihr Grad in einem Zeitpunkt viele Dutzend Male größer wäre als kurz vorher; man kann sich diesbezüglich keine elegantere Herleitung denken, als die der Filtrations-Resorptionstheorie.

Die höchst beträchtliche Schwierigkeit, die darin besteht, sich die gewaltigen Gradschwankungen bei den Teilverrichtungen einer absondernden Niere durch die äußerst kleinen Änderungen der Plasmazusammensetzung verursacht vorzustellen, wäre nicht einmal zu umgehen, wenn die Wirkung der Niere durch eine Verbindung zwischen dem Begriff Schwellenwert und einer Art von renalem „Alles oder gar nichts“ Gesetz geregelt würde; wenn man sich, mit anderen Worten, denken könnte, daß eine sekretorische Teilleistung (z. B. die Ausscheidung von Chlor oder Wasser) mit einer höchsten Stärke ausgelöst würde, sobald der Schwellenwert im Plasma überschritten wird und mit Höchstmaß andauert, bis der Schwellenwert wieder normal wäre.

Eine einigermaßen ähnliche Vergesellschaftung wurde in einem anderen Zusammenhange wirklich vorgebracht¹; aber diese Annahme ist offenbar, was den hier erörterten Umstand betrifft, wertlos. Einerseits deckt die Annahme nicht die Ausscheidung der Nichtschwellenstoffe, eine Exkretion, die trotz des nur in ziemlich engen Grenzen wechselnden Gehaltes des Plasmas an diesen Stoffen gleichwohl fast gleich große und schroffe Schwankungen zeigen kann wie die der Schwellenstoffe; andererseits trifft die fragliche Annahme auch, was die Schwellenstoffe anbelangt, keineswegs zu. Wir finden nämlich leicht, daß die Exkretion eines Schwellenstoffes unter gewissen Umständen fortdauern kann, trotzdem seine Plasmakonzentration unter den Schwellenwert sinkt; die Ausscheidung eines Schwellenstoffes kann ziemlich unabhängig von der Schwelle sein, wenn z. B. das Plasma einen ganz anderen Schwellen- oder Nichtschwellenstoff im Übermaß enthält, und dieser in übernormaler Menge im Harn ausgeschieden wird. Dies geschieht, trotzdem der andere Stoff, wenn er in normalen Mengen ausgeschieden wird, die Ausscheidung des ersten Stoffes gar nicht beeinflußt (Principles, S. 491—492, c und d; S. 548—549). Andererseits bekommt diese zeitweilige Aufhebung der Bedeutung der Schwelle ihre ungezwungene Erklärung durch die Filtrations-Resorptionstheorie, wie es l. c. hervorgehoben wird. Die Sekretionstheorie erlaubt

¹ Pütter: Vgl. Volhard S. 41.

weder in dieser Beziehung noch in anderen eine zufriedenstellende Behandlung des Schwellenproblems (Principles, S. 491—496), und es ist gar nicht erforderlich, daß wir besonders extreme Verhältnisse in Betracht ziehen (Principles, l. c.), um dies darzulegen. Es geht schon recht gut aus *Priestleys* eben berührten Chlorkurven hervor, die ein gewaltiges Abnehmen der absoluten und relativen Chlorausscheidung zeigen, trotzdem der Chlorgehalt des Blutes das eine Mal beständig ist, und ein anderes Mal in zwar geringem, aber doch deutlich nachweisbarem Grade fällt; die Schwankungen der Chlorausscheidung stehen weder in Verhältnis zu den absoluten Schwankungen des Chlorgehaltes im Blute noch zu dessen relativen im Verhältnis zu einem gewissen Schwellenwert, z. B. 0,48%.

IV. Wenn also ganz unbedeutende Verschiebungen in den auf S. 413 erwähnten 4 Hauptfaktoren der Filtrations-Resorptionstheorie die gewaltigsten Wirkungen in bezug auf die Menge und Zusammensetzung des Harns verursachen können, so ist es offenbar, daß wir die Eigenschaften eines gewissen Harns nicht lediglich aus dem Verhalten herleiten können, daß die Glomeruli große Flüssigkeitsmengen filtrieren, und die Kanälchen den Überschuß aufsaugen.

Wir müssen offenbar für jeden besonderen Harn die Mengen des Filtrates und Resorbates und deren Gehalt an verschiedenen Stoffen genau kennen, wir müssen wissen, in welchem Maße bei der Bildung verschiedener Harns Unterschiede hierin bestehen und welcher Art diese sind. *Wir müssen*, wie ich in meinen Principles (S. 702) sage, *sehr umfangreiche und zahlreiche Reihen von vollständig neuen Ansätzen haben*, da wir sonst nicht imstande sind, die Bildung eines gewissen Harns nach der Filtrations-Resorptionstheorie im einzelnen zu erklären. *Wir brauchen dies um so mehr*, als jeder von den erwähnten 4 Hauptfaktoren *wechselnd und von sehr verwickelter Natur ist*, und jeder von ihnen seinerseits aus zahlreichen und verwickelten Teilvorgängen besteht *und vielerlei Beeinflussungen unterliegt*.

Wir müssen also wissen, *wann und in welchem Maße die Mengen und Zusammensetzungen des Filtrates und Resorbates wechseln, weshalb sie wechseln, und welche Umstände diese Änderungen näher beeinflussen*.

Nur einer von den 4 Hauptfaktoren ist gegenwärtig einigermaßen bekannt, nämlich *die Zusammensetzung des Glomerulusfiltrates und ihre Veränderungen*, beides ist durch die Konzentrationen der diffusiblen Stoffe im Plasma unter verschiedenen Verhältnissen zu ermitteln.

Dagegen ist das genaue Ausmaß, in welchem *die Filtratmenge* bei verschiedenen Harnfluten wechselt, uns im großen ganzen noch unbekannt; wir können sie allerdings in jedem einzelnen Falle von Harnbildung mittels *Rehbergs* Kreatininverfahren berechnen (Principles, S. 676—687); dies Verfahren ist aber so neu, daß es bisher erst in einigen wenigen Fällen angewendet werden konnte. Was die *Ursachen* der Schwankungen des Filtratvolumens betrifft, so ist allerdings eine überaus große Anzahl von Faktoren bekannt, die jeder für sich wohl eine steigernde oder vermindemde Einwirkung auf die Filtratmenge haben (Principles, S. 499

bis 501); solcher Faktoren gibt es indes so viele, und sie sind so verwickelt, so wechselnd, sowie bezüglich ihrer Wirkung so ineinander verflochten, daß niemand sagen kann, was die genaue Wirkung ihrer Gesamteinwirkung auf die Filtratmenge wird, oder in welchem von all diesen Faktoren die Ursache für eine Erhöhung oder Verminderung der Filtratmenge im besonderen Falle zu suchen ist.

Was wiederum die beiden letzten Hauptfaktoren bei der Filtration-Resorption betrifft, nämlich *die Menge und Zusammensetzung der komplexen Flüssigkeit, die von den Kanälchen aufgesaugt wird*, so hat die Filtrations-Resorptionstheorie, wenigstens seit *Cushnys* Zeit, als eine von ihren Hauptsätzen die Behauptung betrachtet, daß *die Menge* des Resorbates wechsele. Was *seine Zusammensetzung* betrifft, so nahm *Cushny* allerdings an, daß sie unveränderlich sei; diese vollständig unbegründete und an und für sich wenig wahrscheinliche Annahme läßt sich indes nicht mehr aufrechterhalten, besonders in Anbetracht gewisser später gewonnener Erfahrungen über die Einwirkung gewisser Hormone auf die Harnbildung (Principles, S. 667—672, 698—700); auch die Ergebnisse der Methode *Rehbergs*, die es gestattet, die Zusammensetzung des Resorbates in jedem einzelnen Falle von Harnbildung im einzelnen zu bestimmen, deuten entschieden in dieselbe Richtung. Leider konnte sein Verfahren bisher auch in dieser Beziehung für eine Zergliederung der Menge und Zusammensetzung des Resorbates erst bei verhältnismäßig wenigen Fällen angewendet werden, viel zu wenigen, um durch sie einen Überblick über die hier vorkommenden Schwankungen erhalten zu können. Ferner ist noch nichts von Bedeutung darüber bekannt, *welche Faktoren die Menge* des Resorbates regeln, und *von den Faktoren*, die die *Zusammensetzung* regeln, kennen wir nur die Wirkung des Pituitrins einigermaßen, sowie äußerst unvollständig die Einwirkung gewisser Ionen im Plasma, besonders Ca^{++} und K^+ (Principles, S. 671); wir haben außerdem Grund, wenigstens zu vermuten, daß diese Zusammensetzung des Resorbates außer durch das Pituitrin auch von anderen Hormonen beeinflusst werden kann (Principles, S. 670). Nach *Rehbergs* Untersuchungen scheint es auch, als ob die Konzentration einer Schwellensubstanz im Resorbat um so niedriger wäre, je mehr seine Plasmakonzentration über der Schwelle liegt, und umgekehrt, ein Verhalten, das zweifellos als sehr zweckentsprechend für die Aufrechterhaltung einer konstanten Plasmakonzentration der Schwellenstoffe bezeichnet werden muß (Principles, S. 700).

V. Wenn alle im obigen angedeuteten Fragen gehörig klargelegt sein werden, dann, und erst dann werden wir imstande sein, die Bildung des Harns und alle in bezug auf seine Menge und Zusammensetzung vorkommenden Schwankungen im Einzelne zu erklären. Es scheint mir, als ob diese Fragen hinreichend zahlreich, schwer und beachtenswert wären, um die Aufmerksamkeit der Nierenphysiologen auf sich zu lenken.

Aus meinen Principles (S. 675—694) geht hervor, daß die Filtrations-Resorptionstheorie und die auf sie gegründeten Methoden bestimmte Möglichkeiten für die Behandlung und Lösung dieser so verwickelten Fragen bieten dürften; die besonders von *Rehberg*, *Poulsso*n und ihren Mitarbeitern ausgeführten Arbeiten verdienen diesbezüglich die allergrößte Beachtung.

Man vergleiche diesbezüglich die Sekretions- mit der Filtrations-Resorptionstheorie! Diese konnte seit ihrer Wiedergeburt durch *Cushny* als Ausdruck für das Prinzip der Tätigkeit der Niere in all ihren Hauptzügen bestätigt werden; jene, die vorher 50 Jahre lang fast uneingeschränkt herrschte, hat man trotz stärkster Arbeit weder im allgemeinen, noch bezüglich irgend ihrer Bestandteile bestätigen können; ihre Vertreter versuchen jetzt ebenso wie vor 50 Jahren, irgendein Beweismittel zu finden, das endlich zeigen soll, Sekretion komme überhaupt irgendwo in der Niere vor. Die Filtrations-Resorptionstheorie bietet, gerade weil sie bestätigt werden konnte, entschieden die Möglichkeit zur Lösung zahlreicher und höchst feiner Einzelfragen bezüglich der Nierenleistung; die Absonderungstheorie bietet, aus gerade entgegengesetzten Gründen, keine solche Grundlage, obgleich sie wenigstens ebensoviele, ebenso verwickelte und noch mehr unerforschte Einzelheiten enthält (Principles, S. 491—496). *Die eine Theorie ist bestätigt und eine Grundlage für ein weiteres Eindringen in die Nierenleistung, die andere Theorie ist keines von beiden.*

Wir haben also allen Grund, eine Annahme fallen zu lassen, die sich so unfruchtbar erwiesen hat wie die Sekretionstheorie.

VI. *Dieser Übergang von der Sekretions- zur Filtrations-Resorptionstheorie dürfte leichter werden, wenn man sich, abgesehen vom oben Angeführten, folgender Punkte erinnert.*

Der oft gehörte Einwand, die Filtrations-Resorptionstheorie zwingt die Niere, mit unvernünftig *großen Flüssigkeitsmengen* zu arbeiten, und sei daher weniger wahrscheinlich als die Sekretionstheorie, habe nur geschichtliche Bedeutung und gründet sich auf die Unfähigkeit älterer Zeiten, auf die Nierenfunktion eine mengenmäßige Betrachtungsweise anzuwenden. Tatsächlich ist z. B. die Blutzufuhr, die für die Nieren-Sekretion erforderlich wäre, keineswegs geringer, als es für die Filtration-Resorption notwendig ist; die Blutmenge, die die Niere wirklich empfängt, ist jedenfalls vollständig ausreichend für Filtration-Resorption, kann aber für Sekretion nur zögernd als genügend betrachtet werden (Principles, S. 586—598).

Die Filtrations-Resorptionstheorie schließt *lebende Zell*tätigkeit in der Niere nicht aus und versucht keineswegs, die Harnbildung auf mechanische Weise zu erklären. In unserem zweiten Aufsatz haben wir schon hervorgehoben, daß jene Theorie ein genau gleichgroßes Ausmaß lebendiger Tätigkeit, dieselbe Energiezufuhr und denselben Sauerstoffverbrauch

voraussetzt wie die letztere Theorie. Dagegen unterscheiden sich die beiden Theorien in bezug auf die *Richtung* und *Art* der lebendigen Arbeit in der Niere (Sekretion bzw. Resorption), und auch bezüglich der *Lokalisation* der vitalen Tätigkeit. Die Filtrations-Resorptionstheorie verlegt diese ganze Tätigkeit in die protoplasmareichen Zellen der Kanälchen; die zahlreichen, im allgemeinen älteren Formulierungen der Sekretionstheorie, welche die Filtration in den Glomeruli bestreiten, verlegen dagegen eine vitale Tätigkeit von höchst bedeutender Stärke auch in die fast protoplasmareichen Zellen der Glomeruli, die ja keine meßbare Ausdehnung in der dritten Dimension des Raumes haben, sondern sich der Grenze mathematischer Flächen nähern. Dies ist für alle, die in Übereinstimmung mit einer allgemeinen biologischen Erfahrung gewohnt sind, Protoplasma und Lebenstätigkeit als unzertrennbare Voraussetzungen für einander zu betrachten, eine abenteuerliche Annahme.

Es kommt allerdings auch häufig vor, daß man die Sekretionstheorie so faßt, daß glomeruläre Filtration nicht bestritten wird. Indem man glomeruläre Filtration zugibt, stellen solche Fassungen die vitale Tätigkeit der Nierenkanälchen als eine Zusammensetzung von Resorption und Sekretion dar. Dadurch wird offenbar alle Lebenstätigkeit in protoplasmareiche Zellen verlegt, weshalb der oben angeführte Einwand gegen ältere Fassungen der Sekretionstheorie hier keine Gültigkeit hat. Aber auch dann bleibt, wie wir sahen, der grundlegende Einwand bestehen, daß die Exsudation der Glomeruli, wie man tatsächlich und in vielerlei Weise zeigen kann, so groß ist, daß Kanälchenabsonderung, selbst im bescheidensten Grade, vollständig ausgeschlossen ist. Abgesehen hiervon läßt sich eine weitere lange Reihe von Einwänden anführen (Principles, S. 630—636), die viel zu zahlreich sind, um sie hier aufzuzählen, und die darauf hinausgehen, daß sogar diese vorsichtigen Fassungen der Absonderungstheorie in mancherlei Beziehungen (und in fast gleich hohem Grade wie die Ansicht von einer Sekretionstätigkeit der Glomeruli) mit Bau und Anordnung der verschiedenen Nierenteile unvereinbar sind.

Es gibt nämlich nichts, was unberechtigter sein kann als die alte Ansicht, daß der *Bau der Niere* sie zu absondernder Tätigkeit vorausbestimme, eine Ansicht, die aus Zeiten stammt, da die wichtigsten Eigenheiten der Morphologie der Glomeruli unbekannt waren, da die Anordnung der Nierenblutgefäße in wesentlichen Teilen falsch aufgefaßt wurde (Arteriolae rectae!), da man sich nur an die in vielen Fällen vorhandene große morphologische Ähnlichkeit der Kanälchenzellen mit absondernden Zellen (z. B. in Speicheldrüsen) hielt, aber ihre wohl ebenso große Ähnlichkeit mit protoplasmareichen Aufsaugungszellen (z. B. in der Darmschleimhaut) völlig übersah. Außerdem übersieht diese Ansicht ein morphologisches Verhalten, das ebenso sehr eine Begünstigung der Kanälchenaufsaugung wie ein Hindernis für ausreichende Absonderung

sein dürfte, nämlich das Verhalten, daß die Kanälchenzellen nicht einmal eine unmittelbare Berührungsfläche mit dem Blute haben, während sie eine solche — die übrigens durch wimpernartige Bildungen noch ungeheuer vergrößert ist — gegen den Harn im Lumen der Kanälchen besitzen. Daß die Niere durch ihren Bau besonders für absondernde Tätigkeit geeignet wäre, ist also eine sehr veraltete Ansicht, die in hohem Grade das Gepräge ihrer Zeit trägt — einer Zeit, die, noch in Unkenntnis der Mehrzahl der jetzt bekannten Angaben, nicht imstande war, auf Nierenfragen eine mengenmäßige Betrachtungsweise anzuwenden.

Schließlich will ich nicht unterlassen, Herrn Dr. med. *Rudolf Popper* in Stockholm meine große Dankbarkeit für seine Übersetzung dieses Aufsatzes und der vorausgegangenen in die deutsche Sprache auszusprechen.

Anhang.

Es sei hier auf zwei Arbeiten¹ hingewiesen, die während des Niederschreibens der vorigen Aufsätze erschienen sind und deshalb nicht an gehöriger Stelle früher berücksichtigt werden konnten. Die Verfasser wollen die Richtigkeit der filtrativ-resorptiven Auffassung der Nierentätigkeit prüfen und betreten dabei einen früher wenig versuchten Weg, indem sie einen Vergleich zwischen den Konzentrationen verschiedener Stoffe im Schlag- und Blutader-Nierenblut anstellen. Es ist ein sehr großer Verdienst der Verfasser, diese Methode zu einem in vielen, wenn noch nicht in allen Hinsichten hohen Grad von Genauigkeit gebracht zu haben. Diese Arbeiten sind in dem Maße von schärfster Selbstkritik und einsichtsvollster Fassung der zu untersuchenden Fragen durchdrungen, daß man mit wirklichem Bedauern die Hinfälligkeit einiger der vorgelegten Schlußfolgerungen bemerken muß.

Der den Versuchen zugrunde liegende Gedankengang ist der folgende: Die glomeruläre Filtratmenge kann offenbar nicht wohl mehr als 20—30% der den Glomeruli zugeführten Blutmenge betragen und da die Filtrat- und Plasmakonzentrationen jedes filtrablen Stoffes gleich sind, so können nicht mehr als 20—30% von der den Glomeruli zugeführten Menge eines beliebigen solchen Stoffes durch Glomerulusfiltration vom Blute abgeschieden werden. Das nach der Filtration übrig gebliebene glomeruläre Blut wird später in den peritubulären Capillaren durch Rückresorption des allermeisten des filtrierten Wassers annähernd auf sein ursprüngliches Volumen zurückgebracht, und daher würde die Konzentration des betreffenden filtrablen Stoffes im Nieren-Venenblute, seine arterielle Konzentration gleich 100 gesetzt, um genau so viele Prozent kleiner sein als die arterielle, wie das Glomerulusfiltrat Prozent von der die Niere durchlaufenden Blutmenge beträgt (ist das Volumen des Filtrates z. B. 20% dieser Blutmenge, so würden die venösen und arteriellen Konzentrationen eines Stoffes sich wie 80:100 verhalten); dies jedoch nur in dem Falle, daß der filtrable Stoff nicht selbst teilweise von den Kanälchen in das Blut zurückresorbiert wird; wird dagegen mehr oder weniger von einem durch Glomeruli abfiltrierten Stoffe dem Blute von den Kanälchen zurückgegeben,

¹ *Sheehan*: The deposition of dyes in the mammalian kidney. *J. Physiol.* **72**, 201 bis 246 (1931).

Dunn, Kay and Sheehan: Elimination of urea by the mammalian kidney. *J. Physiol.* **73**, 371—380 (1931).

dann sinkt natürlich seine venöse Konzentration um eine kleinere Zahl als die der Ausgiebigkeit der Filtration entsprechenden Prozentzahl.

Ist die Filtrations-Resorptionstheorie richtig, so könnten also die Konzentrationen der harnfähigen Stoffe im Nieren-Venenblute nicht weniger als 70—80% ihrer arteriellen Konzentrationen betragen; der Unterschied zwischen Schlag- und Blutader-Blutkonzentration kann also 20—30% der ersteren nicht übertreffen; in dem Maße als ein Stoff von den Kanälchen zurückresorbiert wird, muß dieser Unterschied 20—30% unterschreiten. Diesen Unterschied wollen wir den Ausschwemmungsgrad¹ („Extraction Rate“) benennen.

* * *

Bezüglich *biologischer* Harnbestandteile verdient dann die bemerkenswerte Tatsache hervorgehoben zu werden, daß der Ausschwemmungsgrad in keinem Falle höher als 20—30% befunden wurde²: d. h. es besteht hier nichts, was gegen die Filtrations-Resorptionstheorie streitet. Im allgemeinen ist der Ausschwemmungsgrad sogar viel niedriger als 20—30%. Diese Zahlen beziehen sich nämlich auf Harnsäure bei Vögeln und auf Zucker in phlorhidzinvergifteten Hunden, Stoffe, von welchen der eine wohl kaum und der andere sicher nicht Kanälchenaufsaugung anheimfielen³; oder diese Zahlen beziehen sich auf zwei Bestimmungen des Harnstoffgehaltes des Blutes der Nierenschlag- und Nierenblutader, Bestimmungen, die als Ausnahmen in einer ziemlich großen Reihe daherstehen (Principles, S. 593), eine Serie wo der Ausschwemmungsgrad des Harnstoffes sonst immer weniger als 10% betrug; wenn diese von *Addis* und *Shevky* ausgeführte Untersuchung von *Sheehan* und Mitarbeitern überprüft wurden, so fanden sie immer einen Ausschwemmungsgrad des Harnstoffes von 6—13%⁴.

Diese Ergebnisse bezüglich biologischer Harnbestandteile stimmen also mit der Filtrations-Resorptionstheorie sehr schön überein: Denn nach ihr dürften etwa 20—30% von den filtrablen Bestandteilen des Blutes durch Glomeruli abfiltriert werden; filtrierte Stoffe, die nicht rückresorbiert werden, haben deshalb einen Ausschwemmungsgrad von etwa 20—30%, während er kleiner ausfällt für Stoffe, die teilweise zurückresorbiert werden (gemäß der Theorie wird z. B. Harnstoff teilweise zurückresorbiert; in einigen untersuchten Fällen sollten somit nach *Rehberg* 15—60% der filtrierten Harnstoffmenge aufgesaugt werden [Principles, S. 686]). Diese Befunde bilden andererseits keinen Beweis für die Richtigkeit der Filtrations-Resorptionstheorie. Daß der Ausschwemmungsgrad nicht mehr als 20—30% betragen kann und für gewöhnlich noch niedriger ausfällt, ist nämlich auch mit der Absonderungstheorie gut vereinbar; ja, es ist tatsächlich vollständig ausgeschlossen, daß Nierenabsonderung mehr als einen ziemlich kleinen Bruchteil irgendeines Stoffes aus dem die Niere durchlaufenden Blute entfernen könnte (Principles, S. 589—592).

¹ Der Einfachheit halber haben wir bei der Berechnung dieser Zahlen das Verhältnis nicht berücksichtigt, harnfähige Stoffe können vorwiegend oder ausschließlich in dem Plasma vorhanden sein; das Abfiltrieren eines 20—30% der Blutmenge betragenden Filtratvolumens würde offenbar etwa 40—60% eines nur in dem Plasma vorhandenen Stoffes glomerulär entfernen, und falls er keiner späteren Resorption in den Kanälche unterliegen, so würde sein Ausschwemmungsgrad 40 bis 60% betragen; er würde 20—30% betragen, falls von einem Stoffe die Hälfte seiner abfiltrierten Menge von den Kanälchen zurückresorbiert wurde und falls er nur im Plasma vorhanden war usw. Um die Filtrations-Resorptionstheorie nicht zu begünstigen, wollen wir aber im folgenden nicht mit der Möglichkeit dieser höheren Ausschwemmungsgrade rechnen.

² J. of Physiol. 72, 204.

³ Vgl. Virchows Arch. 285, 623.

⁴ J. of Physiol. 73, 376.

Die Verfasser betonen auch mit allem Recht, daß „the figures obtained do not indicate with certainty the mechanism“ der Ausscheidung in der Niere ¹.

* * *

Ist also nichts Besonderes gegen die soeben angeführten Untersuchungen einzuwenden, so ist bezüglich der folgenden desto größerer Vorbehalt angebracht. Bei dem Versuch, den Ausschwemmungsgrad einer Reihe von Anilinfarben festzustellen, erhielt Dr. *Sheehan* nämlich Zahlen von 50 bis beinahe 100%. Es soll daher notwendig sein, spezifische Absonderung anzunehmen, *entweder* so, daß die Farben ausschließlich sezerniert würden, *oder* so, daß ihre Ausscheidung sowohl durch Glomerulifiltration als durch Kanälchenabsonderung bewerkstelligt würde. Diesem Schluß entgegen läßt sich bemerken, daß der gefundene Ausschwemmungsgrad zwar, falls er richtig ist, unmöglich auf glomerulärer Filtration beruhen konnte, daß es aber ebenso unmöglich ist, ihn durch Absonderung zu erklären (vgl. das oben Gesagte, daß Sekretion in keiner Weise in stande ist, mehr als einen Bruchteil irgendeines Stoffes aus dem Blute zu entfernen). Die einzige Erklärung zum Ausfälle dieser Versuche, den Farbenschwemmungsgrad festzustellen, bleibt daher diejenige, daß die erhaltenen Zahlen nicht richtig sind. Man findet auch schon beim Durchlesen der Arbeit, daß der Verfasser das Mißgeschick hatte, fast jede denkbare Vorsichtsmaßregel zu treffen, mit Ausnahme der allerwichtigsten; er hat nicht darüber nachgedacht, ob nicht Farbe dem die Niere durchströmenden Blute aus anderen Gründen als der Harnbildung entnommen werden könne. Wieviel Farbe wurde dazu verwendet, das Nierengewebe zu färben?

Während das Nierengewebe während der ganzen Lebenszeit des Versuchstieres mit allen biologischen Harn- und Plasmabestandteilen in Berührung war und daher vor dem Versuche alle etwaigen Neigungen zu Adsorption und dergleichen wirklichen konnte, *so trat es mit Anilinfarben erst unter dem Versuche in Berührung*; jede Neigung zur Gewebsadsorption der Farben muß nach dem Beginn des Versuches zufriedengestellt werden. Es besteht nun aber seitens der Anilinfarben ein starkes Bestreben, sich an allerlei Flächen und Gewebsteilen färbend auszufällen. Dies Bestreben der Farben tritt in der Niere besonders deutlich hervor; dieses mit zwei aufeinander folgenden Capillarsystemen versorgte und von etwa 10% der im Körper strömenden Blutmenge durchspülte Organ färbt sich bei Farbdurchströmung ganz besonders gut, und diese Färbung hat nichts mit der Harnausscheidung der Farbe zu tun: Während diese schon innerhalb einer Stunde ihren Höhepunkt erreicht (zuweilen schon nach einigen Minuten), nimmt die Färbung allmählich zu, solange nur eine Spur von Farbe noch im Blute bleibt, und erst nach 12—24 Stunden erreicht die Farbenmenge im Nierengewebe den Höhepunkt (*Aschoff*); diese Farbenniederschläge sind für gewöhnlich noch lange Zeit nach dem Aufhören aller nachweisbaren Farbenscheidung mit dem Harn im Gewebe nachweisbar, ja, beträchtliche Färbung der Nieren ist nicht nur nach Stunden, sondern nach Tagen, Wochen, zuweilen nach Monaten sichtbar (*Suzuki*); beim Durchströmen der ausgeschnittenen und sicher toten Niere erhält man hier genau dasselbe histologische Bild, und dieselben Farbenniederschläge im Gewebe wie nach Einspritzung derselben Farbenlösung in das Blut eines lebendigen Tieres ².

Eine gewisse Menge Farbe wird natürlich beim Zustandebringen dieser Färbung des Nierengewebes verwendet; diese Farbe wird dem durchströmenden Blute entnommen und kann natürlich unter Umständen Versuche, den harnmäßigen Ausschwemmungsgrad der Farbe zu bestimmen, ganz verrücken.

Dies wird besonders der Fall sein, wenn der Farbengehalt des durchströmenden Blutes niedrig ist, oder wenn der „Ausschwemmungsgrad“ bestimmt wird, ehe das

¹ J. of Physiol. 73, 380.

² *Jacoby* u. *Sobieranski*: Arch. f. exper. Path. 29, 25.

Nierengewebe sich mit Farbe gesättigt hat. Diese beiden Umstände vereinen sich in besonderem Grade in *Sheehans* Arbeit. Der Farbengehalt des Blutes übertraf in *Sheehans* Versuchen nie 100 : 1 000 000, er betrug oft nur die Hälfte dieser Konzentration. Nach den Angaben *Sheehans* läßt sich die der Niere per Minute zugeführte Farbenmenge auf $\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ mg Anilinfarbe berechnen; da alle Proben binnen 30—100 Sek. nach dem Anfang der (einige Sekunden dauernden) Einspritzung der Farbe in das Blut dem Tier entnommen wurden, so betrug die auf das Nierengewebe verteilte absolute Farbenmenge niemals mehr als 4 mg und zuweilen weniger als $\frac{1}{2}$ mg. Diese winzige Farbenmenge tritt aber mit färbbaren Flächen in Berührung, deren Ausdehnung einen oder mehrere Zehner von Quadratdezimetern beträgt (die gesamte Innenfläche der Knäuelwandungen kann beim Kaninchen nicht auf weniger als 3 qdm geschätzt werden; die Innenfläche der peritubulären Capillaren dürfte nicht kleiner sein; hierzu kommen wahrscheinlich die äußeren Flächen der Capillarwandungen, Flächen der Zellen des Nierengewebes, Flächen von intracellulären Körnchen usw.).

Der zweite Umstand, der, wie schon gesagt wurde, den „Ausschwemmungsgrad“ verrücken muß, ist offenbar, daß sämtliche zu untersuchenden Proben sofort nach der Einspritzung der Farbe dem Tier entnommen wurden (vgl. oben); das Nierengewebe kann sich binnen 30—100 Sek. nach dem Anfang der Einspritzung unmöglich mit Farbe gesättigt haben, es ist während dieser Zeit „am farbebeherrigsten“. Es ist daher zu erwarten, daß soeben während dieser Zeit verhältnismäßig das schnellste Auswandern von Farbe aus dem Blute stattfindet, um die überaus großen, farbenleeren Adsorptionsflächen des Nierengewebes zu färben. Die nicht harmmäßige Ausschwemmung dürfte somit gerade während dieser Zeit am stärksten sein; erst in dem Maße, als sie später abnimmt, dürfte das Verschwinden der Farbe aus dem Blute sich den harmmäßigen Ausschwemmungsgrad nähern. Ist diese meine Behauptung richtig, so sollte also die vollständige (die harmmäßige und die auf Färbung des Gewebes beruhende) Ausschwemmung im Laufe der Zeit bedeutend an Größe abnehmen, und daß dies wirklich zutrifft geht aus einem *Versuche Starlings unzweideutig hervor*¹. Indem er den Farbengehalt des arteriellen und venösen Nierenblutes bestimmte, fand er nämlich einen anfänglichen Ausschwemmungsgrad von 49%. Nach 20 Min. war er aber auf 20% vermindert (der Versuch wurde so ausgeführt, daß Phenolrot zu dem das Herz-Lungen-Nierepräparat durchströmenden Blute gesetzt wurde). Der Ausschwemmungsgrad sank somit von einem Wert, der sich vielleicht nicht mit der reinen Filtrations-Resorptionstheorie vereinen läßt, bis zu einer Größe die zwanglos mit dieser Theorie stimmt. Es ist beklagenswert, daß *Sheehan* die Bedeutung des *Starlings*chen Versuches ganz übersieht und ihn nur in kürzester Weise und ohne weitere Besprechung anführt; dies ist um so mehr zu bedauern, da sich schon unter *Sheehans eigenen Beobachtungen* Belege für die Auffassung finden lassen, daß der ganze Ausschwemmungsgrad unmittelbar nach der Einspritzung der Farbe viel höher als der harmmäßige ist, um sich diesen später zu nähern. Obgleich *Sheehan* alle zu analysierenden Proben binnen 30—100 Sek. dem Tier entnahm, d. h. obgleich sämtliche seine Bestimmungen fast unmittelbar nach der Einspritzung der Farbe gemacht wurden, so besteht doch in dieser Hinsicht ein gewisser Unterschied zwischen seinen verschiedenen Versuchen: die Proben wurden mehr oder weniger unmittelbar dem Tier entnommen. Dieser zeitliche Unterschied ist offenbar äußerst gering (nur einige Sekunden) und man kann daher keine größere Senkung des Ausschwemmungsgrades erwarten; es ist daher doppelt bemerkenswert daß „a small but definite difference“ sich finden läßt, ein Unterschied, der durchschnittlich sogar 10% beträgt. Auch hier ist es sehr zu bedauern, daß *Sheehan* die hier angedeutete Fehlerquelle gar nicht berücksichtigt, dies um so mehr, da er vorübergehend doch bemerkt,

¹ Proc. roy. Soc. Lond. Ser. B, 97, Tabelle, S. 347.

daß die Erklärung dieses kleinen aber deutlichen Unterschiedes wahrscheinlich diejenige ist, „that the extraction ratio falls off as the kidneys become more loaded with dye“.

* * *

Aus dem Obigen geht also hervor, daß der Ausschwemmungsgrad biologischer Harnbestandteile nimmer größer ist als daß er sich mit der Filtrations-Resorptionstheorie zwanglos vereinen läßt; der von Sheehan erhobene Ausschwemmungsgrad für Anilinfarben ist andererseits viel höher und er beträgt durchschnittlich etwa das 10fache derjenigen des Harnstoffes. Daß dieser Ausschwemmungsgrad der Farben sicherlich nicht als ihr harnmäßiger betrachtet werden kann, ist offenbar, schon weil er mit der Absonderungstheorie ebenso sehr wie mit der Filtrations-Resorptionstheorie in Widerspruch steht; nur ein Übersehen der auf den Seiten 589 bis 592 (Principles) angeführten wichtigen Umstände erlaubt es, diesen hohen Farbenschwemmungsgrad mit irgendeiner Theorie von Harnabsonderung zu vereinen; ihn als ein Beweis für solche Sekretion auszulegen, wie es Sheehan tut, wäre daher ganz unmöglich auch in dem Falle, daß es nicht so leicht wäre aufzuzeigen, daß der gefundene hohe Ausschwemmungsgrad der Farben nicht ihr harnmäßiger, sondern die Summe dieser und einer ganz anderen Art von Farbenverlust des Blutes ist.

Auch wenn man von all den angeführten technischen Einwänden wegsieht, so kann man dennoch Sheehans Meinung, seine Farbenversuche deuteten auf Nierensekretion hin, nicht annehmen, und dies aus folgenden Gründen. Der außerordentliche Unterschied zwischen den Ausschwemmungsgraden biologischer Stoffe einerseits und denjenigen der Anilinfarben andererseits, müsse, falls er wirklich bestände, mit Notwendigkeit dahin ausgelegt werden, es bestehen in den Nieren besondere Anordnungen für die Ausscheidung von Anilinfarben: Wenn der Ausscheidungsapparat für biologische Harnbestandteile, er möge nun filtrativ-resorptiver oder sekretorischer Natur sein, nimmer mehr als 20—30% und für gewöhnlich nur 10% oder weniger von diesen Stoffen ausscheiden kann, dann ist es vollständig ausgeschlossen, daß derselbe Apparat von Anilinstoffen 50—100% der zugeführten Menge ausscheiden kann. Schon das Vorhandensein eines besonderen Ausscheidungsapparates für Anilinfarben ist aber vollständig unmöglich, denn niemals während der ganzen Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiernieren traten sie mit Anilinfarben in Berührung, während eines Zeitraumes von vielen Millionen Jahren wurden sie nimmer vor die Aufgabe gestellt, diese Erzeugnisse der heutigen Industrie auszuschcheiden; das Vorhandensein und die Entwicklung einer Verrichtung bzw. des die Leistung ausübenden Apparates, ohne daß sie jemals tätig wären, ist aber eine biologische Unmöglichkeit; es gibt in der ganzen Biologie kein Beispiel, daß Leistungen und morphologische Apparate sich ausbilden könnten ohne jemals wirksam zu sein. Noch weniger können wir uns denken, daß ein solcher besonderer Ausscheidungsapparat für Anilinfarben so außerordentlich wirkungsvoll sein könnte: Keine Wirbeltierniere trat ja mit Anilinfarben in Berührung, falls nicht in einigen wenigen künstlichen Versuchen der letzten 50 Jahre; mit der Ausscheidung biologischer Harnbestandteile, wie Harnstoff und Harnsäure, haben sich aber die Nieren der Rückgrattiere wenigstens seit der Jurazeit beschäftigt und geübt. Wie könnte die Kanincheniere dann imstande sein, 50—100% von zugeführter Farbe in den Harn auszuschcheiden, wenn sie nur 6—13% des Harnstoffes aus dem Blute wegnehmen kann?

Es ist dies ein Gesichtspunkt, der von ganz allgemeiner Bedeutung für die Verwertung aller solcher Farbenversuche ist, die darauf hinausgehen, eine ganz besondere Ausscheidungsfähigkeit der Nieren für Anilinfarben aufzuweisen; es ist tatsächlich sehr gewöhnlich, daß die Färbung des Nierengewebes den Untersuchern grobe Tücken spielt, von welchen eine der verhängnisvollsten auf den Seiten 661—666 (Principles) besprochen wird. Die dort angeführten Einwände gegen Farbenscheidungs-

versuche verschiedener Art sind besonders wichtig und brauchen hier nicht noch einmal angeführt zu werden. Weitere Auskunft über die renale Farbenscheidung ist auf den Seiten 510—516, sowie in den dort angeführten Arbeiten, unter welchen die Versuche und umfassenden Schrifttumüberblicke von *Cushny*, *Moellendorff* und *Suzuky* besonders hervorzuheben sind ¹.

Wenn also manche der von *Sheehan* und Mitarbeitern erhobenen Schlüsse nicht annehmbar sind, so können die Verfasser sich dennoch einen großen Verdienst zugute rechnen, nämlich eine in manchen Hinsichten sehr bemerkenswerte Verbesserung der Methode, vergleichende Bestimmungen zwischen arteriellem und venösem Nierenblute auszuführen. Es ist nicht zu verneinen, daß wertvolle Aufschlüsse bezüglich der Ausscheidung *biologischer* Harn- und Plasmabestandteile mittels dieses Verfahrens gewonnen werden können. Ich habe (*Principles*, S. 550) meine Verwunderung ausgedrückt, daß es früher nicht mehr als in ziemlich vereinzelt Fällen verwendet wurde; „*judiciously applied, this method may indeed lead to rather definite information in certain questions of tubular resorption*“. Es dürfte am zweckmäßigsten sein, solche Untersuchungen an dem Herz-Lungen-Nierenpräparate auszuführen, besonders wenn man das Präparat noch mit *Rebergs* Kreatininmethode vereint (*Principles*, S. 693).

Schrifttum.

Ekehorn: On the Principles of Renal Function. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 36 (1931). A review of the last decades of renal physiology. Acta med. scand. (Stockh.) 75 (1931). — Die bisherige und die künftige Bedeutung der speziellen Nierenphysiologie. Virchows Arch. 283, 434—447. — Übersicht des Schrifttums über die spezielle Nierenphysiologie. I. u. II. Virchows Arch. 283, 664—693; 284, 26—48. — Die Glomerulopunktionsmethode. Beobachtungen über die Physiologie der glomerulären Capillaren; *Volhards* Lehre über die sog. glomeruläre Ischämie im Beginn von Nierentzündungen; die verschiedenen Theorien für die Nierenleistung im Lichte von Beobachtungen über das Höchstmaß des Exsudationsvermögens der Glomeruli. Virchows Arch. 284, 362—383. — Die Natur des glomerulären Exsudationsprozesses: Sekretion oder Ultrafiltration; nebst einigen Bemerkungen über direkte chemische Untersuchung mikroskopischer Proben. Virchows Arch. 285, 443—465. — Haben die Tubuli der Nieren sezernierende oder resorbierende Funktionen? Virchows Arch. 285, 605—624. — *Volhard*: Die doppel-seitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. *Mohr u. Staehelins* Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6. 1931. — Nähere Schrifttumangaben siehe „*Principles*“ und *Volhard*.

¹ Vgl. auch Virchows Arch. 284, 27—32.