

(Aus dem Institut für Pathologie der Universität in Manchester [England].)

## Die Bedeutung der Untersuchungen über die renalen Ausschwemmungsgrade.

Von

H. L. Sheehan.

(Eingegangen am 30. Mai 1933.)

Kürzlich erschien in diesem Archiv ein Aufsatz von *Ekehorn*, mit einem längeren Anhang, in welchem der Verfasser meine Arbeit über die Aufnahme von Farbstoffen in der Niere von Säugetieren (*Sheehan*, 1931) kritisch bespricht. Diese Besprechung ist so voll von Mißverständnissen, daß sie nur dazu dienen kann, Verwirrung in einem sonst durchaus klaren Forschungsabschnitt über die Nierentätigkeit anzurichten, und daher ist eine Zurechtstellung erforderlich.

Um Mißverständnisse in der Terminologie<sup>1</sup> zu vermeiden, halte ich es für notwendig, eine recht elementare Beschreibung einiger Möglichkeiten der Nierentätigkeit vorauszuschicken. Ein Stoff, der durch die Nierenkapillaren in den Blutstrom gelangt, kann denselben unverändert passieren und in dem Venenblut der Niere wieder erscheinen. Er kann aber auch in der Niere verschiedenartige Behandlung erfahren. 1. Er kann in den Glomeruli *filtriert* werden und dann in das Lumen der Tubuli gelangen. Von hier kann er weiter unverändert (außer der Konzentration) in den Harnleiter kommen und im Harn ausgeschieden oder von den längs dem Tubulus liegenden Zellen *rückresorbiert* werden. Der so von den Zellen aufgenommene Stoff kann a) wieder fast sofort oder nach einigen Minuten, Stunden, Tagen oder Monaten in den Blutstrom *zurückkehren*; b) er kann von den Zellen wieder in die Tubuli *sezerniert* werden, entweder sofort oder nach einiger Zeit; c) er kann in den Zellen entweder zeitweilig oder dauernd *gespeichert* werden, entweder diffus oder in Körnchen; seine Konzentration in den Zellen kann eine höhere oder niedrigere sein als diejenige im Tubulusurin oder im Blut; d) der Stoff kann *umgewandelt* werden: entweder wird er in den Zellen zerstört oder zu neuen Verbindungen aufgebaut. 2. Der Stoff kann durch die Glomeruluscapillaren in die intertubulären Capillaren eindringen und hier *direkt* von den Tubuluszellen *absorbiert* werden. Wenn der Stoff in diesen Zellen sich befindet, dann kann der unter a, b, c, d geschilderte

<sup>1</sup> Es ist nochmals zu betonen, daß die im folgenden gebrauchten Ausdrücke wie *rückresorbieren*, *sezernieren*, *direkt absorbieren*, *zurückkehren* nur die Richtung des Ortswechsels der Stoffe veranschaulichen sollen.

Vorgang stattfinden. Der Stoff kann sekundär ins Blut *zurückkehren*, er kann in die Tubuli *sezerniert*, er kann *gespeichert* werden oder er kann eine *Umwandlung* erfahren. Jeder dieser Vorgänge kann unmittelbar oder nach einiger Zeit eintreten. 3. Schließlich kann der Stoff vom interstitiellen Gewebe, d. h. nicht vom Parenchym aufgenommen werden. In diesem Fall kann er gespeichert oder zerlegt werden oder auch ins Blut oder ins Parenchym gelangen, um dort behandelt zu werden. 4. Der Teil, der in den Tubuli ist und in die Harnleiter kommt, wird *ausgeschieden*; er kann in die Tubuli entweder durch Filtration oder Sekretion gelangt sein. Theoretisch können einige von diesen Vorgängen auf die vitale Tätigkeit der Nieren, andere auf physikalische Kräfte zurückgeführt werden. Dies braucht hier nicht weiter erklärt zu werden.

Gewöhnlich werden in der theoretischen Terminologie der Nierenfunktion die Worte „Filtration“ und „Sekretion“ in einem etwas weiteren Sinne angewandt. Die *Cushnysche Filtrationstheorie* nimmt eine Filtration ein, einige von den filtrierten Stoffen werden ausgeschieden, andere (einschließlich Wasser) werden von den Tubuluszellen rückresorbiert und kehren dann ins Blut zurück. *Cushny* meint, daß eine direkte Absorption von Stoffen aus dem Blut in die Tubuluszellen nicht vorkommt. Die *Heidenhainsche Sekretionstheorie* verneint zwar nicht die Filtration überhaupt, behauptet aber, daß viele Stoffe direkt aus dem Blut von den Tubuluszellen absorbiert werden und dann aus den Tubuluszellen in das Lumen der Tubuli sezerniert werden. Es gibt viele Modifikationen dieser Theorien, es besteht aber immer die Frage: Übertragen die Tubuluszellen Stoffe a) aus dem Tubuluslumen in das Capillarblut oder b) aus dem Capillarblut in das Tubuluslumen? Jede dieser beiden Tubulusfunktionen schließt zwei Phasen ein: a) Rückresorption aus dem Tubuluslumen mit nachfolgender Zurückkehr ins Blut; b) direkte Absorption aus dem Blut mit nachfolgender Sekretion ins Tubuluslumen. Es ist äußerst wichtig, diese beiden Phasen nicht zu verwechseln, z. B. es muß klar unterschieden werden zwischen direkter Absorption und Sekretion. Das Vorhandensein der einen Phase beweist nicht das Eintreten der anderen, z. B. die Rückresorption eines Stoffes kann von Sekretion oder Speicherung gefolgt sein statt einer Zurückkehr ins Blut. Nichtsdestoweniger ist es von entscheidender Bedeutung, den Nachweis zu liefern, daß *eine* von diesen Phasen eintreten kann.

#### Die theoretische Grundlage der Untersuchungen über die renalen Ausschwemmungsgrade.

Durch Vergleich der Mengen eines Stoffes im Blut der Nierenarterie und der Nierenvene ist es möglich, festzustellen, wie viel von diesem Stoff aus dem Blut während des Durchlaufens durch die Niere verschwindet. Die tatsächlich aus dem Blut durch die Niere entnommene

Menge kann als die anfänglich entnommene Menge minus die durch die Nieren an das Blut zurückgegebene Menge angesehen werden. Die anfängliche Entnahme aus dem Blut kann durch Filtration in die Glomeruli, direkte Absorption in die Tubuluszellen, oder Absorption durch das interstitielle Gewebe geschehen. Die Zurückgabe an das Blut kann entweder stattfinden von dem Stoff in den Tubuluszellen, der vorher direkt absorbiert oder rückresorbiert worden ist, oder von dem Stoff in dem interstitiellen Gewebe. Es ist klar, daß die gemessene Menge die Menge ist, die durch die kombinierte Wirkung der verschiedenen Prozesse gebildet wird. Die genaue Feststellung der bei jedem einzelnen Prozeß sich ergebenden Menge kann nur in zwei besonderen Fällen durchgeführt werden: a) wenn das Blut der Nierenarterie nichts von dem Stoff enthält, dann kann auch keine Entnahme des Stoffes aus dem Blut durch die Niere stattgefunden haben; b) wenn das Blut der Nierenvene nichts von dem Stoff enthält, dann kann kein Wiedereintritt des Stoffes aus der Niere ins Blut erfolgt sein. Aber in diesem zweiten Fall, wenn eine vollständige Entfernung des Stoffes aus dem die Niere durchströmenden Blut durch die Niere erfolgt, entsteht eine weitere Erwägung. Die Entnahme kann nur geschehen durch Glomerulusfiltration, durch direkte Absorption in die Tubuluszellen oder durch Absorption vom Bindegewebe aus. Die vollständige Entfernung eines Stoffes allein durch die Glomerulusfiltration ist nicht gut denkbar, da hierbei eine Filtration der *gesamten* Flüssigkeit aus dem Plasma stattfinden müßte und die corpusculären Elemente bei ihrem Austritt aus den Glomeruli durch die efferenten Arteriolen keine Flüssigkeit zu ihrer Beförderung haben würden. Somit ist zur vollständigen Entfernung eines Stoffes, abgesehen von dem Anteil der Filtration, entweder eine direkte Absorption von den Tubuluszellen oder vom interstitiellen Gewebe aus erforderlich.

Ein Vergleich des Nierenarterienblutes und des Nierenvenenblutes kann keine Auskunft darüber geben, welcher von diesen beiden zuletzt genannten Prozessen stattfindet. Dieses Problem läßt sich nur lösen, wenn die verwendeten Stoffe histologisch nachweisbar sind, d. h. bei Verwendung von Farbstoffen. Die histologische Untersuchung muß sorgfältig unter Vermeidung von Artefakten vorgenommen werden: unmittelbare Herstellung von Gefrierschnitten des unfixierten Gewebes ist die einzige Untersuchungsmethode, die befriedigende Resultate liefert. Wenn bei dieser Untersuchung im interstitiellen Gewebe kein Farbstoff gefunden wird, aber deutlich im Cytoplasma der Tubuli zu sehen ist, dann kann man annehmen, daß keine wesentliche Absorption durch das interstitielle Gewebe stattgefunden hat. Wenn der Stoff aus dem Blutstrom durch die Niere vollständig entfernt und in dem interstitiellen Nierengewebe nicht aufzufinden ist, kann man per exclusionem annehmen, daß eine direkte Absorption des Stoffes von dem Tubulusepithel aus stattgefunden hat. Daraus folgt nicht, daß die *ganze* Substanz in den

Nieren oder im Tubulusepithel durch direkte Absorption aus dem Blutstrom entnommen ist, aber es folgt daraus, daß ein Teil derselben auf diesem Wege aus dem Blute austritt. Wie groß die Menge ist, läßt sich ohne Kenntnis des Maximumbetrages der Filtration, die in den Nieren stattfindet, nicht bestimmen.

Aus diesen Erwägungen wurde eine Reihe von Versuchen mit gewissen Farbstoffen gemacht, um festzustellen, ein wie großer Teil des im Nierenblut strömenden Farbstoffes von den Nieren aufgenommen würde: dieser Teil wurde als renaler Ausschwemmungsgrad bezeichnet (renal extraction ratio). Der mathematische Ausdruck für dieses Verhältnis ist:

$$100 \times \frac{\text{von der Niere aus dem Blut entnommener Farbstoff}}{\text{mit arteriellem Blut in die Niere gelangter Farbstoff}}$$

Um eine Auskunft darüber zu erhalten, ob eine direkte Absorption stattfindet, bedarf es eines Ausschwemmungsgrades von 100%. Vorhergehende Untersuchungen hatten gezeigt, daß in der Tat sehr hohe Ziffern vorkommen. Die Untersuchungen hatten daher den Zweck, herauszufinden, welches der höchste Ausschwemmungsgrad ist, der je erreicht wird. Die Untersuchung wurde ungefähr 1 Min. nach der intravenösen Einspritzung des Farbstoffes ausgeführt; die Befunde geben also nur ein Bild davon, was innerhalb dieser Zeit geschieht. Es erwies sich, daß *zwei Farbstoffe* (N 90 und Safranin) oft einen Ausschwemmungsgrad von 95—100% hatten (praktisch kann dies als eine vollständige Ausschwemmung angesehen werden). *Histologisch konnten diese beiden Farbstoffe im Epithel der Harnkanälchen, nicht aber im interstitiellen Gewebe nachgewiesen werden*. Hieraus wurde der Schluß gezogen, daß die Zellen der gewundenen Harnkanälchen die Farbstoffe direkt aus dem Blute in die intertubulären Capillaren absorbieren. Dieser Befund steht in direktem Widerspruch zu der Behauptung *Cushnys*, daß „kein Grund vorliege, anzunehmen, daß der in den Zellen aufgenommene Farbstoff direkt aus dem im Blut und in der Lymphe enthaltenen stamme“ („The Secretion of the urine, S. 81, 1926).

Diese Versuche wurden in der Schrift veröffentlicht (*Sheehan, 1931*), die den Anlaß zu den kritischen Bemerkungen *Ekehorns* gab.

Es ist hier nicht notwendig, Einzelheiten über den Mechanismus der direkten Absorption des Farbstoffes durch die Zellen aus dem Blut anzuführen. Die Absorption scheint ein vitaler Vorgang zu sein. Sie geht bei Kaninchen mit einer tubulären Nephritis, die durch Einspritzung von oxalsauren Salzen 24 Stunden vor dem Versuch erzeugt wurde, auf  $\frac{1}{10}$  der Norm zurück (*Sheehan, 1932*).

#### Erörterung der kritischen Bemerkungen Ekehorns über den renalen Ausschwemmungsgrad.

Es muß hier betont werden, daß der renale Ausschwemmungsgrad eines Stoffes nur ein Maß für den Nettobetrag des Stoffes ist und sein

kann, der aus dem Blut beim Passieren der Niere unter den beim Experiment bestehenden Bedingungen entnommen wird. Wir haben keine Kenntnis davon, wieviel von diesem Betrag sofort ausgeschieden wird, wieviel später, wieviel ins Blut zurückkehrt, wieviel gespeichert oder wieviel in der Niere zerstört wird. Ich habe sorgfältig vermieden, irgendwie anzudeuten, daß der Ausschwemmungsgrad der Niere für die in den Versuchen angewandten Farbstoffe ein Maßstab für die Größe ihrer Ausscheidung sei. Nichtsdestoweniger erweitert *Ekehorn* den Ausdruck „Ausschwemmungsgrad“ zu „harnmäßige Ausschwemmungsgrad“, ohne zu erklären, daß er eine neue und von der ersten verschiedene Auffassung gibt, die nie in meiner Absicht lag, und weiter führt er aus, daß, wenn nicht der ganze von der Niere aufgenommene Farbstoff ausgeschieden wird, dieser Umstand „die Versuche, den harnmäßigen Ausschwemmungsgrad des Farbstoffes zu bestimmen, ganz verrücken“ würde. Ich stimme *Ekehorns* Ansicht zu, daß eine Untersuchung, die dieses Ziel verfolgte, wertlos sein würde; es muß aber darauf hingewiesen werden, daß die in Frage kommende Untersuchung den speziellen Zweck verfolgte, den „*renalen Ausschwemmungsgrad*“ zu messen, *nicht aber*, den „harnmäßigen Ausschwemmungsgrad“ *Ekehorns* festzustellen. *Ekehorns* Beweisführung ist nur ein Beispiel des als *ignoratio elenchi* bekannten logischen Irrtums. Er vervollständigt den Irrtum später, wenn er auf sein Argument gegen seinen eigenen „harnmäßigen Ausschwemmungsgrad“ hinweist, und unter Weglassung des Eigenschaftsworts sagt, daß dies „den Ausschwemmungsgrad verrücken muß“.

Die Auffassung „harnmäßiger Ausschwemmungsgrad“ ist von entschiedenem theoretischem Interesse. Es ist vermutlich das Verhältnis der „Plasmaklärung“, gemessen am Harn, in bezug auf den gesamten Blutumlauf in der Niere während einer ziemlich langen Periode. Um dies nach Einspritzung eines Stoffes zu untersuchen, muß man während dieser ganzen Periode den Ausschwemmungsgrad in der Niere und die Ausscheidung des Stoffes im Harn prüfen in Beziehung zu dem Blutkreislauf in der Niere und der Menge des Stoffes in der Niere. Alle diese Faktoren ändern sich im Laufe der nächsten auf die Einspritzung folgenden Stunden. Wie *Ekehorn* sagt, dürfte das Herz-Lungen-Nierenpräparat die zweckmäßigste Untersuchungsmethode sein. Bei dem normalen Tier kann der „harnmäßige Ausschwemmungsgrad“ nur in dem Fall geschätzt werden, wenn es sich um eine biologische Substanz handelt, deren Spiegel im Blut nicht künstlich verändert worden ist; wenn der Stoff in der Niere nicht wesentlich umgewandelt wird, muß der „harnmäßige Ausschwemmungsgrad“ zuletzt dem Ausschwemmungsgrad in der Niere entsprechen, denn sonst würde eine dauernde Anhäufung des Stoffes in der Niere stattfinden. Dies kann durch Messung der durchschnittlichen Zirkulationsgröße der Niere und des durchschnittlichen

Ausschwemmungsgrades in der Niere erforscht werden; hieraus kann die durchschnittliche Menge des Stoffes, die durch die Niere dem Blut in einer Stunde entnommen wird, gefunden werden; diese dürfte ebenso groß sein wie die im Laufe 1 Stunde im Harn ausgeschiedene Menge.

Es muß bemerkt werden, daß auch für die normalen Bestandteile des Urins und des Plasmas der Ausschwemmungsgrad in der Niere keine unveränderliche Größe ist. So kann man z. B. bei entsprechender Versuchsanordnung finden, daß die Nieren fast die Hälfte des Harnstoffs aus dem Blutplasma, das sie passiert, aufnehmen. Bei anderen Versuchen kann man sehen, daß die Nieren mehr Harnstoff an das Blutplasma wieder abgeben, als sie daraus entnommen haben, so daß das Venenblut der Nieren einen höheren Prozentgehalt an Harnstoff hat als das Arterienblut. Dies zeigt durchaus nicht die normale Tätigkeit der Niere an; es zeigt nur die Fähigkeiten der Nieren. Ob die Nieren normalerweise alle ihre Fähigkeiten ausnutzen und ob diese Fähigkeiten bei der Harnbildung oder bei den allgemeinen Gewebsfunktionen ausgenutzt werden, das sind Fragen, die durch das bloße Studium des Ausschwemmungsgrades der Niere nicht entschieden werden und nicht entschieden werden können.

Kehren wir zu dem zu erörternden Artikel zurück. *Ekehorn* beginnt seine Kritik meiner Versuche mit einer annähernd richtigen Erklärung der zugrunde liegenden Prinzipien der Arbeit, mit Ausnahme der Bemerkung „die glomeruläre Filtratmenge kann offenbar nicht wohl mehr als 20 bis 30% der den Glomeruli zugeführten Blutmengen betragen“. Diese Zahlen sind nur ein Ausdruck der persönlichen Ansicht *Ekehorns*. Sie erscheinen verstandesgemäß als die Grenzzahlen und können richtig sein, aber der Beweis, daß das Tubulusepithel gewisse Farbstoffe durch direkte Absorption aus dem Blut aufnehmen kann, beruht nur auf der Voraussetzung, daß das filtrierte Volumen nicht 100% des die Glomeruli durchströmenden Plasmas betragen kann.

*Ekehorn* bemerkt dann weiter: „Es ist tatsächlich vollständig ausgeschlossen, daß Nierenabsonderung mehr als einen ziemlich kleinen Bruchteil irgendeines Stoffes aus dem die Niere durchlaufenden Blut entfernen könnte (Principles, S. 589—592)“. Es ist interessant zu sehen, aus welchen Gründen diese positive Feststellung gemacht worden ist. Das Argument in seinem Buch, auf welches er sich bezieht, ist *gegen die direkte Absorption* (nicht gegen die *Sekretion*) gerichtet und kann folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Wenn Kreatinin „sezerniert“ wird, so können die kreatininsezernierenden Zellen unmöglich überall längs den Harnkanälchen liegen, noch können sie sehr zahlreich sein. Man kann annehmen, daß eine Tubuluszelle unter 100 Kreatinin ausscheidet. Jede sezernierende Zelle hat eine Basis von nur 10—20  $\mu$ . Das Auffangen eines jeden einzelnen Kreatininmoleküls muß in der Tat eine schwere Aufgabe für die

sezernierenden Tubuluszellen sein, wenn man überlegt, wie selten die Moleküle vorkommen, und daß das die Kreatininmoleküle enthaltende Blut nur  $\frac{1}{50}$ — $\frac{1}{25}$  Sek. mit jeder Zelle in Kontakt ist. Es ist nicht bekannt, daß irgendwelche hoch entwickelten Vorrichtungen zum Auffangen von Kreatininmolekülen an der Capillaroberfläche der Tubuluszellen vorhanden seien. Aus diesem Grunde hält er es für unmöglich, „überhaupt in Betracht zu ziehen, daß die Niere Kreatinin oder irgend eine andere Substanz quantitativ aus dem Plasma entfernen könnte“.

Seine Schlüsse sind (in jeder Lesart) fraglos reine Spekulationen. Nichtsdestoweniger besteht er auf seinen Schlüssen, auch wenn er sieht, daß die augenscheinliche experimentelle Erfahrung in bezug auf gewisse Farbstoffe mit seiner Verallgemeinerung über das Verhalten der Niere gegenüber einigen Stoffen in direktem Widerspruch steht, und behauptet daher: „die einzige Erklärung zum Ausfalle dieser Versuche, den Farbenausschwemmungsgrad festzustellen, bleibt daher diejenige, daß die erhaltenen Zahlen nicht richtig sind.“ Das ist nur eine auf rein theoretischen Gründen beruhende Ablehnung von experimentellen Befunden, welche mit seiner eigenen vorgefaßten Theorie nicht übereinstimmen.

Um zu erklären, wie der experimentell gefundene Ausschwemmungsgrad für gewisse Farbstoffe relativ so hoch sein konnte, geht er jetzt entgegengesetzte Wege als in seinen Spekulationen über Kreatinin. Anstatt das Absorptionsvermögen der Niere zu verkleinern, übertreibt er es jetzt; anstatt die Zellen bei der Besprechung der Größe jeder einzelnen derselben klein erscheinen zu lassen, läßt er sie groß erscheinen, indem er sie zusammenaddiert. Er sagt über das Verhalten der Niere gegenüber den Farbstoffen in den besprochenen Versuchen: „Die winzige Farbenmenge tritt aber mit färbbaren Flächen in Berührung, deren Ausdehnung einen oder mehrere Zehner von Quadratdezimeter beträgt (die gesamte Innenfläche der Knäuelwandungen kann beim Kaninchen nicht auf weniger als drei Quadratdezimeter 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.).“ Es muß bemerkt werden, daß unter all diesem Theoretisieren über die absorbierenden Flächen er es vollkommen unterläßt (mit Ausnahme eines „usw.“), die ermittelten und beschriebenen *Tatsachen* zu erwähnen, nämlich die Beobachtung, daß die bei den Untersuchungen verwendeten Farbstoffe *ins Cytoplasma* der Zellen gewisser gewundener Harnkanälchen einige Sekunden nach der Injektion aufgenommen wurden und daß die Farbstoffe ganz diffus in diesen Zellen erscheinen. Dies ist sicher der Ort der Absorption des größten Teils der Farbstoffe und nicht die vielen anderen Stellen, die *Ekehorn* annimmt. Nur einer der versuchten Farbstoffe (Proflavin) wurde in geringen Mengen von den Gefäßendothelien

in erkennbarer Weise absorbiert. Dieser Farbstoff weist zufällig einen relativ niedrigen Ausschwemmungsgrad in der Niere auf. Die beiden Farbstoffe, die vollständig aus dem Blut entfernt werden, müssen sicher durch die Wände der intertubularen Capillaren gehen und von den Tubuluszellen absorbiert werden; dieser Umstand darf nicht als ein Hinweis darauf gedeutet werden, daß diese Capillarwände eine färbbare Innen- und Außenfläche haben.

*Ekehorn* kritisiert es als eine „gar nicht berücksichtigte Fehlerquelle“, daß der renale Ausschwemmungsgrad wahrscheinlich während der ersten Minute am höchsten ist. Demgegenüber muß erklärt werden, daß im Gegenteil dies einer der Hauptgründe war, weshalb die Versuche wohlerwogen in die erste Minute vorgelegt wurden, wenn die Zellen am farbenhungrigsten sind. Wie früher erwähnt wurde, war der Zweck der Untersuchungen, herauszufinden, ob einige Stoffe direkt von der Niere absorbiert werden. Ein Ausschwemmungsgrad von 100% ist der einzige Befund, der die direkte Absorption schlagend beweist. Demgemäß sollten die Versuche ausdrücklich dazu dienen, „den maximalen Prozentsatz der Aufnahme eines ausscheidbaren Stoffes aus dem Blute in die Niere festzustellen“. (Ausscheidbare Stoffe wurden deswegen gewählt, weil wir dachten, daß vielleicht weitere Arbeit in dieser Richtung ein Licht auf das weitere Schicksal eines Stoffes werfen könnte, der direkt von den Tubuluszellen absorbiert wird; wenn der Stoff dauernd in Form von Körnchen abgelagert und nie in den Harn ausgeschieden wird, dann kann die Sache nicht weiter mit Erfolg verfolgt werden.) Deshalb wurden die Versuche auf eine Minute nach der Einspritzung des Farbstoffs beschränkt, weil wir dachten, daß der Ausschwemmungsgrad vermutlich um diese Zeit am höchsten sein würde, d. h. solange die Niere wenig Farbstoff im Vergleich zu der im Blut vorhandenen Menge enthielt. Es ist durchaus möglich, daß einige Minuten später, wenn die Niere mit Farbstoff beladen ist, der Ausschwemmungsgrad geringer wird, und dann kann es geschehen, daß eine direkte Absorption des Farbstoffes in der Niere um diese Zeit nicht mehr nachweisbar wird. Aber *Ekehorn* befindet sich offenbar in einem Irrtum, wenn er glaubt, daß hier eine Fehlerquelle in dem Nachweis der direkten Farbstoffabsorption durch die Niere aus dem Blut während der ersten Minute nach der Einspritzung vorliege.

Ein letzter Punkt ist in diesem Kapitel noch zu berücksichtigen. Die hier besprochenen Untersuchungen zeigen nur, daß in der normalen Säugetierniere die Tubuluszellen Farbstoff aus dem Blut während der ersten Minute nach der Einspritzung absorbieren können. *Ekehorn* bespricht in seinen „Principles“ (S. 662) die Arbeiten von *Marshall* und *Vickers* (1923) sowie von *Starling* und *Verney* (1926) über die Aufnahme von Phenolrot in der Hundenniere, wobei der Blutdruck so herabgesetzt war, daß eine Filtration in den Glomeruli praktisch ausgeschlossen

werden konnte. Er sagt: „Es muß somit als feststehend angenommen werden, daß die Tubuluszellen Farbstoff sowohl aus dem Blut, als aus dem in den Harnkanälchen enthaltenen Harn aufnehmen können“<sup>1</sup>. Diese Behauptung ist schwer in Einklang zu bringen mit den Einwendungen, die er jetzt gegen die Annahme macht, daß beim normalen Kaninchen die Tubuluszellen Farbstoff aus dem Blut aufnehmen können; die Farbstoffe, aus deren Verwendung diese Schlüsse gezogen wurden, haben einen renalen Ausschwemmungsgrad von 95—100%, während der des Phenolrots selten mehr als 70% beträgt. Hierzu ist zu ergänzen, daß direkte Absorption von Farbstoffen oder anderen Substanzen aus dem Blut in vielen Organen stattfindet, ihr Vorkommen in der Niere ist deshalb nicht als etwas Überraschendes anzusehen.

#### **Die Bedeutung der Aufnahme von Farbstoffen in den Nieren.**

Die Frage, warum Stoffe aus dem Blut in die Niere aufgenommen werden, ist selbstverständlich von großer Bedeutung: geschieht es zwecks Ausscheidung, Speicherung oder Zerstörung? Diese Frage muß von der Frage getrennt werden: wie werden die Stoffe aufgenommen? In dem Aufsatz, den *Ekehorn* kritisiert, war es klar ausgesprochen, daß „die Mitteilung die Frage behandelt, wie Farbstoffe von der Niere aufgenommen werden; das weitere Schicksal solcher Farbstoffe in bezug auf die Ausscheidung im Harn soll in einer anderen Mitteilung behandelt werden“. Der Aufsatz war betitelt: „Die Aufnahme von Farbstoffen in der Säugetierniere“ (nicht „die Ausscheidung“) und eine Besprechung aller möglichen weiteren Schicksale der von der Niere aufgenommenen Farbstoffe war deswegen vorsätzlich in dieser Mitteilung vermieden worden. Diese Begrenzung des Ziels der Mitteilung darf nicht als ein Zeichen der Unkenntnis der elementaren und allgemein bekannten Sachen, die nicht Zweck der Arbeit waren, ausgelegt werden. Nichtdestoweniger behauptet *Ekehorn* irrtümlich in nicht zu rechtfertigender Weise: „Der Verfasser hatte das Mißgeschick, 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 könnte.“ *Ekehorn* gibt keine Erklärung dafür ab, wie und weshalb er zu dieser überraschenden Behauptung kommt.

*Ekehorn* geht dann weiter zur Erörterung der Frage des weiteren Schicksals der Anilinfarbstoffe in der Niere über. Er führt ganz richtig aus, daß die Farbstoffe Fremdkörper für die Niere sind, aber er gibt eine zusammenfassende Schilderung des Schicksals aller Anilinfarbstoffe, die man ebensowenig gelten lassen kann, wie eine zusammenfassende Schilderung des Schicksals aller biologischen Substanzen in der Niere. Er erörtert das, was über Carmin und ähnliche Farbstoffe bekannt ist, um es

<sup>1</sup> cf. auch *Ekehorn*: Virchows Arch. 284, 31.

offenbar auf alle Farbstoffe auszudehnen. Er erklärt, daß Farbstoffe ziemlich rasch in den Harn ausgeschieden werden, indem das Maximum im Zeitraum von wenigen Minuten bis zu 1 Stunde nach der Einspritzung erreicht werde; er behauptet aber, daß kein Zusammenhang zwischen dieser Ausscheidung und der Anhäufung von Farbstoffen in der Niere bestehe, die ihrerseits das Maximum in 12—24 Stunden erreicht und noch lange Zeit fortdauere, nachdem die Ausscheidung aufgehört habe. Diese wohl bekannten Tatsachen in bezug auf gewisse wenige Farbstoffe dürfen aber nicht ohne weiteres für alle anderen geltend gemacht werden. So wurde z. B. bei den in Rede stehenden Untersuchungen unter anderen Farbstoffen Phenolrot benutzt. Während der ersten Minute nach der Einspritzung wurde am Kaninchen der renale Ausschwemmungsgrad und die Menge des von beiden Nieren aufgenommenen Stoffes gemessen.

*Bernheim* (1926) und *Olivet* und *Prufer* (1929) untersuchten, in welcher Menge das eingespritzte Phenolrot bei Hunden die Nieren verläßt und *Marshall* (1931) bestimmte bei Hunden den renalen Ausschwemmungsgrad des Farbstoffs von einer  $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$  Stunde nach der Einspritzung. Diese Untersuchungen wiesen natürlich im einzelnen manche Unterschiede auf, aber die

Ergebnisse können in der folgenden Tabelle zusammengefaßt werden.

Die absolute Bedeutung der in den Nieren gefundenen Mengen ist selbstverständlich zweifelhaft, da wir keine exakte

Meßmethode besitzen, um

festzustellen, wieviel im Lumen der Harnkanälchen und wieviel im Tubulusepithel enthalten ist. Die renalen Ausschwemmungsgrade zwischen 1 und 30 Min. sind also unbekannt. Die einzige von *Starling* und *Verney* an der durchströmten Niere ausgeführte Untersuchung bedarf der Bestätigung durch eine Untersuchung am intakten Tier, um in diesem Zusammenhang von Wert zu sein. Nichtsdestoweniger ist es klar, daß die Verallgemeinerung *Ekehorns* in bezug auf die Anilinfarben keineswegs auf Phenolrot anwendbar ist.

Das Verhältnis der Aufnahme von Nr. 90 in der Niere zu seiner Ausscheidung im Harn ist ebenfalls ganz verschieden von dem, das *Ekehorn* bei den Anilinfarbstoffen beschrieben hat. Praktisch scheint der ganze von der Niere aufgenommene Farbstoff innerhalb 1 Min. nach der intravenösen Injektion aufgenommen zu werden; dies ist, wie oben erwähnt, in großem Maße durch die direkte Absorption aus dem Blutstrom bedingt. Das weitere Schicksal dieses Farbstoffes in den Tubuluszellen ist nicht absolut sicher, aber der wahrscheinliche Verlauf

Zeit nach der Injektion in Min.	Prozentbetrag der eingespritzten Menge von Phenolrot		Renaler Ausschwem- mungsgrad in %
	in den Nieren	im Harn	
1	7—13	0	75—33
5	6—11	6—7	
15	5—8	16—20	
30	6—9	40—46	
60	2—3	36—50	66—34

ist der, daß bei nicht toxischen Dosen ungefähr die Hälfte des von der Niere aufgenommenen Farbstoffes allmählich im Harn im Laufe der nächsten 24 Stunden sezerniert wird und die andere Hälfte entweder zerstört oder sekundär in den Blutstrom innerhalb derselben Zeit zurückkehrt (*Sheehan* 1932). Die Schicksale der anderen bei den Untersuchungen benutzten Farbstoffe sind bis jetzt noch nicht genau genug studiert worden, aber es ist ganz klar, daß solche Studien individuell geschehen müssen; aus der Erforschung des Schicksals *eines* Farbstoffes können keine Schlüsse in bezug auf das Schicksal eines anderen gezogen werden.

Wird ein Farbstoff mehrere Stunden nach der Einspritzung in Körnchen gespeichert, so bedeutet das natürlich keine Ausscheidung. Dieser Umstand zeigt nur, daß die Zelle den Farbstoff aus dem Blut oder dem in den Harnkanälchen enthaltenen Urin aufgenommen hat und daß er in der gegebenen Zeit eher gespeichert wird als ins Blut zurückkehrt oder ins Tubuluslumen sezerniert wird. Es besteht eine gewisse Berechtigung, diesen Vorgang als „Vitalfärbung“ zu bezeichnen. Die Speicherung dauert oft lange fort noch nach der Ausscheidung des Farbstoffs und mag eine Funktion der Zellen als Gewebszellen und nicht als Nierenzellen sein. Dieser Vorgang muß von der raschen Absorption des Farbstoffes durch die Tubuluszellen unmittelbar nach der Einspritzung scharf unterschieden werden, der gewöhnlich zu einer diffusen Färbung der ganzen Zelle führt (s. a. *Edwards* und *Marshall*, 1924). Eine ähnliche rasche Absorption durch die Tubuluszellen geschieht vermutlich in bezug auf biologische Stoffe, wie Harnstoff und Kreatinin, wenn sie ins Blut eingespritzt werden, aber die Bezeichnung Färbung kann natürlich in diesem Falle nicht angewandt werden. Bei den oben geschilderten Versuchen mit Phenolrot und Nr. 90 verschwindet der Farbstoff aus den Nieren, während die Ausscheidung im Harn fortschreitet. Es ist noch nicht festgestellt, ob der Schwund des Farbstoffs auf die Ausscheidung zurückzuführen ist, d. h. ob der Farbstoff im Harn mit dem Farbstoff, der in den Tubuluszellen war, identisch ist. Aber es ist klar, daß die anfänglich sehr rasche Absorption dieser beiden Stoffe und ihr darauf folgender Schwund aus den Tubuluszellen ein ganz anderer Vorgang ist als die allmähliche Ablagerung der Körnchen und Speicherung der Carminfarbstoffe, die *Ekehorn* anführt. Die Auffassung beider Vorgänge in dem Sinne, als wären sie ein und dasselbe, kann nur zu Verwirrung führen.

#### Schrifttum.

- Bernheim*: Z. klin. Med. **104**, 240 (1926). — *Edwards* and *Marshall*: Amer. J. Physiol. **70**, 489 (1924). — *Ekehorn*: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl., **36** (1931); Virchows Arch. **286**, 420 (1932). — *Marshall*: Amer. J. Physiol. **99**, 77 (1931). — *Sheehan*: J. of Physiol. **72**, 201 (1931); J. of Path. **35**, 589 (1932).