

# Die Bedeutung der Untersuchungen über die renalen Ausschwemmungsgrade der Farbstoffe.

Von  
**G. Ekehorn**, Stockholm (Schweden).

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 9. Mai 1935.)

Als ich im Jahre 1932 einen zusammenfassenden Überblick der Nierenphysiologie in Virchows Archiv veröffentlichte, konnte ich es nicht unterlassen, in meinem siebenten Aufsatz (Bd. 286, S. 420) davor zu warnen, Konzentrationsunterschiede zwischen dem Blute der Nierenarterie und dem der Nierenvene ohne weiteres und unter allen Umständen auf die Nierenwirksamkeit zurückzuführen.

Der Anlaß zu meinen Bemerkungen darüber fand sich in einigen soeben erschienenen Arbeiten von *Sheehan*. Aus diesen Arbeiten ergab sich nämlich, daß während der ersten zwei oder drei Halbminuten nach der Einspritzung eines Anilinfarbstoffes in die Blutbahn viel mehr Farbe aus dem die Niere durchströmenden Blute beseitigt war, als glomerulär filtriert werden konnte. Mehr Flüssigkeit als etwa die Hälfte des Plasmas oder ungefähr der vierte Teil des durchströmenden Blutes kann offenbar nicht in den Glomeruli filtriert werden, und das Höchstmaß der glomerulofiltrativen Entfernung eines im Blute gelösten Stoffes kann daher nicht 25—50% seiner Menge im Nierenschlagaderblute überschreiten: etwa 25%, falls der Stoff annähernd gleichmäßig auf Plasma und Blutkörperchen verteilt war, etwa 50%, wenn er hauptsächlich nur im Plasma gelöst war.

Vergleichende Bestimmungen von *Sheehan* und anderen am Venen- und Schlagaderblute der Nieren zeigten nun unzweideutig, daß der Gehalt des Blutes an Harnstoff, Harnsäure und Zucker (letzteres bei Tieren, die mit Phloridzin vorbehandelt worden waren) bei der Passage durch die Niere nicht über die soeben angegebenen Grenzen vermindert wird; im Gegenteil, die Verminderung („clearance“) erreicht nur selten eine Größe von 25—30%, d. h. der Gehalt des renalen Venenblutes beträgt im allgemeinen weit mehr als 70—75% der Konzentration desselben Stoffes im Schlagaderblute. Dies läßt sich ja zwanglos mit den Vorstellungen der modernen Filtrations-Resorptions-Theorie über die Nieren-tätigkeit vereinen.

*Anmerkung der Schriftleitung.* Obwohl keine Polemiken im allgemeinen vom Druck ausgeschlossen werden, glaubte ich Herrn *Ekehorn* in Anbetracht des Angriffes durch Dr. *Sheehan* [Virchows Arch. 290 (1933)] Gelegenheit geben zu müssen, sein Sachverständnis und seine Meinungen zu verteidigen, schließe aber mit diesem Aufsatz die Aussprache, bis neue Befunde über die umstrittene Frage vorliegen.

*Rössle.*

Ähnliche Versuche mit Anilinfarben ergaben aber eine Verminderung des Farbstoffgehaltes des durchströmenden Blutes, die angeblich viel zu groß war, um nur auf glomerulärer Filtration beruhen zu können; diese Verminderung, „the renal clearance“, überschritt fast immer 50%, erreichte oft 70% und bezüglich gewisser Farben sogar 100%. Bei der Beurteilung dieser Versuche muß man aber folgendes bedenken:

A. Die überaus groben Unterschiede bezüglich der Proportionen, in denen einerseits eine Reihe biologischer Harn- und Blutbestandteile und anderseits Anilinfarben aus dem Nierenblute verschwinden, machen es von vornherein schwierig, die sehr hochgradige Verminderung des Farbstoffgehaltes als eine Folge renaler Arbeit zu betrachten. Wir hätten sonst entweder anzunehmen, daß in den Nieren besondere und um ein Mehrfaches leistungsfähigere Anordnungen beständen, um das Blut von Anilinfarben zu reinigen, oder daß ein und derselbe Mechanismus das Blut von Anilin- und von gewissen biologischen Stoffen reinige, daß er aber in bezug auf die ersten ungleich kräftiger arbeite. Beide Annahmen sind gleich unglaublich, besonders weil die Nieren der Säugetiere und ihrer Vorfahren wenigstens seit der Jurazeit sich nicht prinzipiell verändert zu haben scheinen und während dieses ungeheuren Zeitraumes allem Anschein nach die Funktion der Ausscheidung von Stoffen wie Harnstoff usw. ausgeübt und vervollkommen haben. Mit Anilinfarben traten sie aber entwicklungsgeschichtlich die ganze Zeit nicht einmal in die flüchtigste Berührung. Diese Produkte der heutigen Industrie spritzte man nur einigen Tausenden Tieren ein, die nachher in der Regel getötet wurden.

B. Meine Meinung, daß die in Sheehans Versuchen so ausgiebige und zuweilen sogar vollständige Beseitigung der Farbstoffe aus dem Nierenblute nichts mit der Arbeitsweise der Niere zu tun hätte, konnte sich übrigens durch den Hinweis auf eine Reihe von Umständen stützen, die alle insofern zusammengehörten, als Sheehan übersehen zu haben scheint, zu berücksichtigen, ob nicht eine gewisse Menge Farbstoff infolge von Diffusion in das Nierengewebe aus dem Blute verschwand.

Dieser Fehlerquelle muß Rechnung getragen werden, besonders weil schon in der sicher toten Niere Farbe aus einer Durchströmungsflüssigkeit beseitigt wird, indem sie, das Gewebe färbend, sich hier in nicht unbeträchtlicher Menge einlager, was in diesem Falle ja offenbar gar nichts mit Nierenarbeit zu tun hat. Eine Außerachtlassung dieser Fehlerquelle wird bei der Deutung der Versuchsergebnisse natürlich um so verhängnisvoller, wenn erstens die absoluten und relativen Mengen des die Niere durchlaufenden Farbstoffes gering sind, und in Sheehans Versuchen wurde der Niere insgesamt nur  $\frac{1}{2}$ —4 mg Farbstoff angeboten; der Gehalt des durchströmenden Blutes an Farbstoff betrug niemals mehr als 100: 1000000 und oft nur die Hälfte dieser äußerst geringen Konzentration. Bei diesen Zahlenverhältnissen verlieren offenbar alle vergleichenden Bestimmungen des Farbengehaltes im Nierenarterien- und -venenblute beinahe allen Wert, wenn man nicht auch die winzigsten Farbstoffmengen berücksichtigt, die in das Nierengewebe diffundieren. Zweitens läßt sich sagen, daß solches auf einfacher Diffusion beruhendes Verschwinden der Farbstoffe aus dem Nierenblute besonders dann am ausgiebigsten sein muß, wenn das Nierengewebe am farbenhungrigsten ist, d. h. unmittelbar nach der Injektion des Farbstoffes in das Blut. Nun hatte Sheehan alle zu untersuchenden Blutproben binnen 30—100 Sek. nach dem Anfang der (einige Sekunden dauernden) Einspritzung dem Tier entnommen. Gerade während dieser Zeit wird das Blut das erste-mal nach der Farbeneinspritzung durch die verschiedenen Capillaren des Körpers getrieben. In den Geweben fand sich aber vor der Einspritzung gar keine Farbe. Das Konzentrationsgefälle zwischen Blut und Gewebe ist also anfänglich am höchsten; deshalb ist zu erwarten, daß die Abgabe von Farbstoff anfangs am stärksten sein wird.

C. In dem Maße, in dem Farbstoff sich im Gewebe saft verteilt und sich auf adsorbierende Flächen der Gewebsstrukturen niederschlägt oder sich mehr diffus in ihrer Substanz anhäuft, d. h. in dem Maße, in dem sich das anfänglich verhältnismäßig große Konzentrationsgefühl zwischen Blut und Gewebe vermindert, muß diese „vitalfärrende“ Auswanderung der Farbstoffe abnehmen. Ich habe deshalb nachdrücklich den Ausfall eines Versuches von *Starling* betont, wo die Ausschwemmung einer Anilinfarbe aus dem Nierenblute zwar anfänglich 49% betrug (d. h. der Farbengehalt war im Nierenvenenblute nur 51% von demjenigen des Schlagaderblutes) — was sich vielleicht nicht gut mit einer ausschließlich glomerulär-filtrativen Entfernung vereinen läßt —, wo aber die Ausschwemmung nach 20 Min. auf 20% vermindert war, was sehr wohl mit einer solchen Entfernungsart des Farbstoffes übereinstimmt. Noch mehr, ein schnelles Abfallen des Ausschwemmungsgrades war sogar aus den eigenen Versuchen *Sheehans* ersichtlich, der es selbst im Text mit den Worten streift, daß „the extraction ratio falls off as the kidneys become more loaded with dye“. Da alle seine Blutproben binnen 30—100 Sek. nach dem Anfang der Farbeneinspritzung dem Tier entnommen waren — d. h. da der zeitliche Unterschied zwischen den beinahe unmittelbar und den etwas später entnommenen Blutproben doch nur Sekunden oder höchstens halbe Minuten betrug — kann man in seinen Versuchen offenbar keinen größeren Abfall der hohen anfänglichen Ausschwemmung erwarten. Daher bleibt es doppelt bemerkenswert, daß der Abfall ganz „definite“ war, und daß er sogar durchschnittlich 10% betrug, d. h. der Ausschwemmungsgrad wurde z. B. von den anfänglichen 80% auf 70% vermindert.

Ich habe meine früheren Bemerkungen hier ziemlich ausführlich wieder angeführt, weil vor einiger Zeit<sup>1</sup> eine in sehr entscheidendem Ton gehaltene Entgegnung *Sheehans* auf meine Ausführungen erschien, und weil der springende Punkt meiner Bemerkungen aus seiner Wiedergabe nicht klar hervorgeht. *Sheehan* bringt seine Meinungen mit einer sehr starken persönlichen Überzeugung vor, und seine Darstellung wird zuweilen vielleicht etwas zu lebhaft, um sich nicht von den zu besprechenden Punkten ein wenig zu entfernen.

So habe ich z. B.<sup>2</sup> gesagt, „es sei vollständig ausgeschlossen, daß Nierenabsonderung mehr als einen ziemlich kleinen Bruchteil irgendeines Stoffes aus dem Nierenblute entfernen könnte“, und ich stützte diese Meinung mit einem Hinweis auf die Seiten 589—592 meines früheren Buches (*Principles of Renal Function*), wo die Sache näher besprochen wird. Hiergegen sagt *Sheehan*<sup>3</sup>: „es ist interessant zu sehen, aus welchen Gründen diese positive Feststellung gemacht worden ist“, und verwendet dann eine ganze Seite dazu, meine Gründe als „nach jeder Lesart fraglos reine Spekulationen“ abzuweisen; es wird sogar gesagt, daß ich im Interesse „eigener vorgefaßter“ Meinungen „augenscheinliche experimentelle Erfahrung ablehne“, um „nichtsdestoweniger auf Schlüssen zu bestehen“, die „nur auf rein theoretischen Gründen“ basieren und mit der besagten Erfahrung „in direktem Widerspruch“ stehen. Es wird weiter gesagt (S. 546), daß er (*Ekehorn*) „unter all diesem Theoretisieren es vollkommen

<sup>1</sup> *Sheehan*: Virchows Arch. 290, 540—550. — <sup>2</sup> *Ekehorn*, G.: Virchows Arch. 286, 421. — <sup>3</sup> *Sheehan*: Virchows Arch. 290, 545.

unterläßt, ermittelte und beschriebene Tatsachen zu erwähnen“, ich habe mich einer „*Ignoratio elenchi*“ schuldig gemacht usw. Ausreichende Berücksichtigung des Nierenschrifttums und genaueres Lesen des zitierten Abschnittes meines Buches hätten doch offenbaren können, daß einer der begabtesten von allen heutigen Nierenforschern sich auch dieser „*Spekulation*“ schuldig gemacht hat, nämlich *Rehberg*, wie es aus S. 592 der „*Principles*“ hervorgeht. Ich habe diese „*Spekulationen*“ *Rehbergs* unter Heranziehung einiger wohlbekannten mikroskopischen sowie experimentell festgestellten Tatsachen nur ein wenig weiter ausgearbeitet. Warum beschränkt sich *Sheehan* übrigens darauf, nur die S. 589—592 der *Principles* anzuführen, wenn man doch die S. 592 nicht aufschlagen kann, ohne dabei auch die S. 593 zu sehen, wo eine Tabelle augenfällig die Einförmigkeit des Druckes unterbricht und weitere Versuche besprochen werden, aus denen allen hervorgeht, daß die Nieren dem Nierenblut nur einige Prozente des angebotenen Harnstoffes entnehmen.

Wenn auch in meinen kurzen Bemerkungen in Virchows Archiv nicht ausdrücklich von *Harnstoff* die Rede war, finden sich also an den dort angeführten Stellen der „*Principles*“ doch gar zu viele experimentelle Belege, als daß jene Bemerkungen nur „reine Spekulationen“ wären; der experimentelle Befund, daß sogar von einem so wichtigen Harnbestandteil wie der Harnstoff nur ein kleiner Teil aus dem Nierenblute weggeschafft wird, wurde doch auch von *Sheehan* selbst bestätigt: durchschnittlich verschwinden nur 6—13% der angebotenen Harnstoffmenge<sup>1</sup>; auch seine später erschienene Arbeit<sup>2</sup> stützt in jeder Weise die Auffassung, daß durch die Aktivität der Nieren nur ein ähnlicher Bruchteil des Harnstoffes dem Nierenblute entzogen wird (vgl. unten S. 271).

An der zitierten Stelle der „*Principles*“ wurde auch das *Kreatinin* erwähnt, und zwar weil es ein so vorzügliches Beispiel für die Meinung ist, daß die Aktivität der Nieren nur einen Bruchteil der angebotenen Stoffe aus dem Nierenblute entfernen kann. Man muß sich nämlich erinnern, daß Kreatinin unter allen harnfähigen Stoffen derjenige ist, der beim Übergang vom Blut in den Harn die größte Konzentrationssteigerung erfährt. Nur in sehr dünnen und reichlichen Harnen wird der prozentuelle Kreatiningehalt geringer als das 50fache des Kreatiningehaltes des Blutes; im gewöhnlichen Harn beträgt der erstere in der Regel das 100—150fache des letzteren, und im spärlichen, dicken Harn übersteigt er oft beträchtlich das 200fache und kann sich sogar dem 400fachen nähern. Es ist nun allerdings wahr, daß ich es in den *Principles* unterließ, „einige ermittelte Tatsachen“ zu besprechen, denn sogar bei einem Buche von 700 Seiten muß im Interesse der Kürze vieles ausgeschlossen werden, und außerdem wurden doch die „*Principles*“ schon Ende des Jahres 1930, also ohne Rücksicht auf die heutigen Streitfragen fertiggestellt. Jedenfalls finden sich aber in den *Principles* alle

<sup>1</sup> *Sheehan*: *J. of Physiol.* **73**, 380. — <sup>2</sup> *Sheehan*: *J. of Physiol.* **79**, 359.

zu den folgenden Berechnungen nötigen Angaben; ich werde meine frühere Unterlassung jetzt gutmachen; dabei wird es sich herausstellen, ob es wirklich berechtigt ist zu behaupten, ich habe experimentelle Tatsachen im Interesse eigener, vorgefaßter Meinungen verschwiegen.

Nebenbei sei jedoch bemerkt, daß kurz vor *Sheehans* polemischer Schrift eine Arbeit erschien, in der der Ausschwemmungsgrad des Kreatinins mittels *Sheehans* Methode direkt bestimmt wurde; es ergab sich unzweideutig, daß nicht mehr als 20—30% des im Nierenblute angebotenen Kreatinins durch die Tätigkeit der Nieren aus diesem Blute entfernt wurden. Von dieser Arbeit<sup>1</sup> wird später die Rede sein; ihre Verfasser waren *W. W. Kay* und *H. L. Sheehan*, sie dürfte *Sheehan* vielleicht nicht vollständig unbekannt sein.

Kehren wir zu der Berechnung, die wir anstellen wollen, und zu den Angaben in den Principles zurück!

Man muß natürlich erst die Konzentration des Kreatinins in Blut und Harn sowie die Harnmenge kennen, welche Angaben wir der Tabelle 9 (S. 684, Principles) entnehmen. Diese Tabelle bezieht sich auf zwei Diureseversuche, die *Rehberg* bei einem gesunden Menschen anstellte; das eine Mal wurde ein sehr dünner und reichlicher, das andere Mal ein sehr spärlicher und dicker Harn geliefert; beim erstenen Diureseversuch wurden alle Bestimmungen 9mal, beim letzteren 6mal ausgeführt.

Leider wurde bei diesen Versuchen *Rehbergs* — deren Ziel es ja nicht war, den Ausschwemmungsgrad des Kreatinins zu ermitteln — die Größe der gleichzeitigen Blutzufuhr nicht bestimmt. Füllen wir aber diesen Mangel durch die Annahme aus, die Blutzufuhr zu den beiden Nieren hätte 550 ccm/Min. betragen. Dies ist, besonders bei arbeitenden Nieren, eine sehr geringe Zufuhr; sie entspricht nämlich einer 24stündigen Zufuhr von nur 800 Litern, was ja beim Menschen die geringste mögliche Tagesmenge ist (Principles, S. 594—598). 550 ccm per Minute entspricht weniger als der Hälfte der normalen Minuten-Blutmenge, die in arbeitenden Nieren etwa 2 g per Gramm Nierensubstanz beträgt (für gewöhnlich noch etwas mehr, etwa 2,3 g Blut). Eine Minuten-Blutmenge von 3 g per Gramm Nierengewicht ist jedenfalls nur ein Bruchteil der höchstmöglichen: Kleinere Nierenteile, z. B. vereinzelte Knäuel, sind imstande, das 10fache ihrer normalen Blutzufuhr zu bewältigen (Principles, S. 285, 293), und daß die ganze Niere vom dreifachen der normalen Blutmenge durchströmt werden kann, ist aus Versuchen von *Starling* und anderen offenbar, wo es gar nicht selten war, daß arbeitende Nieren 5 bis über 6 ccm Blut per Minute und Gramm Nierensubstanz erhielten (Principles, S. 596).

Die nachstehende Tabelle gründet sich also auf die Angaben von *Rehberg* (vgl. S. 684, Principles) sowie auf die Annahme einer Blutzufuhr von 550 ccm per Minute zu den Nieren. Da diese Blutmenge zweifelsohne beträchtlich kleiner ist als die wirkliche, so folgt daraus, daß den Nieren tatsächlich mehr Kreatinin zugeführt wurde als unten in Kolonne VII angegeben wird, und daß die *Kreatinin-ausschwemmung aus dem Nierenblute tatsächlich verhältnismäßig noch geringer war als die in der Kolonne IX der nachstehenden Tabelle angeführten Zahlen*.

*Der Ausschwemmungsgrad des Kreatinins* (Kolonne IX), d. h. das Verhältnis zwischen den entsprechenden Zahlen in den Kolonnen VI und VII, *hält sich also vollständig und mit einem vollständig genügenden Marginal innerhalb der Grenzen, die eine ausschließlich glomerulo-filtrative*

<sup>1</sup> *Kay, W. W. u. H. L. Sheehan: J. of Physiol. 79, 359—415.*

*Entfernung des Kreatinins aus dem Nierenblute nicht überschreiten kann, und keinesfalls wird mehr als etwa der vierte Teil des den Nieren angebotenen Kreatinins aus dem Nierenblute weggeschafft.*

Be-stim-mung	Zeit	Kreatinin mg/100 ccm		Harn-men-ge per Min.	Kreatinin mg/Min.		Konzen-trations-index des Krea-tinins <sup>1</sup>	Aus-schwe-mmungsgrad des Kreatinins in %
		Harn	Plasma		Harn	Blut		
1	Nicht angegeben	515	7,75	2,03	10,45	42,62	66,5	24
2		582	7,10	1,54	8,96	39,05	82	23
3		861	6,70	1,11	9,56	36,85	129	26
4		426	6,30	1,74	7,41	34,65	67,6	21
5		97	5,50	6,75	6,55	30,25	17,6	22
6		40	4,85	15,22	6,09	26,68	8,25	23
7		35	4,60	19,25	6,74	25,30	7,6	27
8		68	4,35	7,16	4,87	23,92	15,6	21
9		177	3,90	1,26	2,23	21,45	45,3	10
1	11,07—11,54	1258	8,65	0,67	8,43	47,58	145	18
2	11,54—12,50	1261	7,70	0,70	8,83	42,35	164	21
3	12,50— 1,57	1111	6,20	0,78	8,67	34,10	179	21
4	1,57— 2,49	1223	5,20	0,54	6,60	28,60	236	23
5	2,49— 3,36	1096	4,50	0,51	5,59	24,75	244	23
6	3,36— 4,26	1129	3,85	0,44	4,97	21,18	293	23
I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX

Wenn wir uns erinnern, daß die 24stündige Harnmenge beim Menschen für gewöhnlich etwa 1,5 Liter und sogar bei Wasserharnruhr wohl kaum mehr als höchstens 15—20 Liter ausmacht und daher nur ein verschwindend kleiner Teil der wenigstens 800 Liter betragenden renalen Blutmenge ist, so dürfte es nicht ungereimt sein zu sagen, daß die Nieren nur einen Bruchteil davon wegschaffen, was ihnen im durchströmenden Blute von allerlei Stoffen angeboten wird. Weit davon entfernt, auf Unterrichtung der Berücksichtigung und „Erwähnung ermittelter Tatsachen“ begründet und „nach jeder Lesart eine reine Spekulation“ zu sein, gilt diese Meinung tatsächlich und ohne jeden Zweifel sogar in bezug auf Stoffe wie Wasser, Harnstoff und Kreatinin.

Wie gesagt, so ist die Niere bezüglich keines harmfähigen Stoffes so leistungsfähig wie bei der Entfernung des Kreatinins, dessen Konzentrationsindex von keinem anderen Stoff übertroffen wird. Betrachten wir anderseits die absolute Ausscheidung, so entfernen die Nieren keine Stoffe in größeren Mengen aus dem Blute als Wasser und, unter den festen Stoffen, Harnstoff, von welch letzterem bei gewöhnlicher Nahrung beim Manne etwa 30 g täglich mit dem Harn ausgeschieden werden

<sup>1</sup> Der Konzentrationsindex ist das Verhältnis

Konzentration des Kreatinins im Harn

————— Konzentration des Kreatinins im Plasma

(etwas weniger beim Weib), eine Menge, die bei gesunden Nieren und künstlich vermehrtem Harnstoffgehalt des Blutes wenigstens verdoppelt werden kann.

Es dürfte überflüssig sein, vollständig auf die Gründe einzugehen, womit *Sheehan* in seiner polemischen Schrift sowie in seinen übrigen Arbeiten seine Meinung zu stützen und zu verteidigen sucht, daß der angeblich so außerordentlich hohe Ausschwemmungsgrad der Anilinfarbstoffe ein wirklicher Ausdruck renaler Tätigkeit sei, dessen Studium nach den von *Sheehan* angegebenen Richtlinien für das Verständnis der Harnbildungsvorgänge ganz besonders aufschlußgebend wäre.

Hiermit darf aber keineswegs verstanden werden, daß die hier zu übergehenden Befunde und Gründe *Sheehans* unanfechtbar sind. Im Gegenteil, bis in die kleinsten Einzelheiten lassen sich über diese Gründe und Befunde Bemerkungen anstellen, welche die von *Sheehan* vorgelegten Deutungen und Meinungen ebenso sehr beeinträchtigen als die oben angeführten Punkte seiner Ansicht widersprechen, wonach es vollständig ausgeschlossen sei, daß nur ein Bruchteil des mit dem Blute angebotenen Kreatinins oder Harnstoffes in den Nieren ausgeschwemmt würde. Diese meine Aussage bezieht sich nicht nur auf einige, sondern auf sämtliche der von *Sheehan* zur Stütze seiner Meinungen vorgelegten Gründe, Befunde und Untersuchungen. Einige der *Virchowschen* Schriftleitung mitgeteilten besonderen Umstände haben mich nämlich dazu veranlaßt, seine Schriften sehr gründlich durchzulesen, zu begründen und miteinander zu vergleichen. So viel ich finden kann, gibt es in seinen Schriften keine Einzelheit, die sich nicht mit der Meinung vereinen läßt, der angeblich so hohe Ausschwemmungsgrad der Anilinfarbstoffe beruhe auf dem Mitspielen der einleitungsweise angedeuteten methodischen Fehlerquelle; zahlreiche, von *Sheehan* nicht berücksichtigte Einzelheiten seiner Befunde scheinen mir sogar andere Deutungen bestimmt auszuschließen; nicht selten kann man aus *Sheehans* eigenen Tabellen und Zahlenangaben die Bedeutung dieser Fehlerquelle für den Ausfall seiner Versuchsergebnisse sogar quantitativ feststellen, und dies trifft ganz besonders auf die beide Farbstoffe zu, die *Sheehan* am vollständigsten untersuchte und deren „Ausschwemmungsgrad“ am allerhöchsten war. Alles dies auseinanderzusetzen, würde aber viel Platz beanspruchen und würde sehr wenig positiv Wertvolles ergeben; wenn ich hier auf vollständige Kritik verzichte, so geschieht dies nur deshalb, weil ich der Meinung der Schriftleitung gern beistimme, polemische Streitigkeiten sollten auf ein Minimum beschränkt werden.

Dagegen könnte es vielleicht von größerem Interesse sein, den diffusionsmäßigen Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe an Hand einiger Versuche *Sheehans* etwas näher zu betrachten. Diffusionsmäßiger Stoffaustausch ist nämlich nicht nur ein Vorgang, dessen Vorkommen

und Umfang in solchen Versuchen sehr genau berücksichtigt werden muß, wo man Auskunft über die Wirksamkeit eines Organes sucht, indem man nach einer Einspritzung eines Stoffes in die Blutbahn seine Konzentration in dem arteriellen und venösen Organblute bestimmt; diffusionsmäßiger Stoffaustausch hat auch eine sehr große physiologische Bedeutung für die verschiedensten, in dem Körper und seinen Organen stattfindenden Stoffwechselprozesse.

Daß der diffusionsmäßige Stoffaustausch sehr rege ist, dürfte wohl heute als eine der einfachsten Erkenntnisse der biologischen Propädeutik gelten können; ja, sein Regesein wird sogar als eine so selbstverständliche und wenig untersuchungsbedürftige Sache betrachtet, daß eine gewisse Schwierigkeit wirklich vorliegt, ohne Rückgreifen auf von der allgemeinen Physiologie etwas entfernte Spezialuntersuchungen über den Umfang solchen Stoffaustausches quantitative Angaben zu finden.

Untersuchungen wie *Sheehans* könnten sehr wohl dazu dienen, diesen kleinen Übelstand zu beseitigen. Obgleich er selbst an der Frage vorübergeht, so beleuchtet nicht desto weniger eine seiner Arbeiten<sup>1</sup> in schlagender Weise, wie rege dieser diffusionsmäßige Stoffaustausch doch ist, und welch ein großer Teil einer eingespritzten Stoffmenge während der ersten Minuten nach der Einspritzung in die Gewebe diffundiert.

Aus der Tabelle 11 (S. 377 der genannten Arbeit) sehen wir nämlich, daß nur ein sehr kleiner Bruchteil einer eingespritzten Harnstoffmenge in dem Blute bleibt. 19 der 25 Kaninchen der Tabelle 11 erhielten eine intravenöse Einspritzung von 0,95—4,0 g Harnstoff pro Kilogramm Körpergewicht; an zweien dieser Tiere wurde der Harnstoffgehalt des arteriellen Blutes 3 Min. und an zwei anderen Tieren 8 Min. nach der Einspritzung bestimmt. Er betrug bei jenen 2 Tieren 205 und 206 mg-%, bei diesen 154,9 und 166,2 mg-%. Bei den übrigen Tieren der Tabelle wurde der Blutharnstoff erst später nach der Einspritzung bestimmt; diese Tiere wollen wir beiseite lassen, da sie sich nicht zur Beleuchtung der Diffusion unmittelbar nach der Einspritzung eignen.

Die Blutkonzentrationen des Harnstoffs bei den 4 genannten Tieren, die alle 1 g Harnstoff pro Kilogramm Körpergewicht erhielten, zeigen aber sehr deutlich, daß schon in den ersten Minuten nach der Einspritzung etwa  $\frac{9}{10}$  des eingespritzten Harnstoffs aus dem Blute entweicht.

Eine Einspritzung von 1 g Harnstoff pro Kilogramm Körpergewicht würde nämlich bei einem Menschen eine Einspritzung von etwa 70 g Harnstoff bedeuten. Der Reststickstoffgehalt des menschlichen Blutes ist etwa 25—45 mg-%, sein Harnstoffgehalt etwa 15—25 mg-%<sup>2</sup>. Insgesamt findet sich also 0,75—1,25 g Harnstoff in dem Blut eines Mannes vor, dies falls man die totale Blutmenge gleich 5 Liter setzt, was den

<sup>1</sup> *Sheehan*: J. of Physiol. **79**, 359—415 (1933). — <sup>2</sup> Vgl. *Hammarsten*: Lehrbuch der phys. Chemie, S. 266. 1926.

Durchschnitt nicht unwesentlich übertreffen dürfte. Spritzt man nun 70 g *Harnstoff* (nicht 70 g einer Harnstofflösung) in das Blut ein, so würde also sein Harnstoffgehalt auf das 60—100fache des Normalwertes ansteigen, falls keine Diffusion aus dem Blut in die Gewebe vorkäme. Unter derselben Voraussetzung müßte der Harnstoffgehalt noch weiter als auf das 60—100fache ansteigen, wenn 70 g Harnstoff einer 70 kg schweren Person eingespritzt werden, deren Blutmenge geringer als 5 Liter ist.

Beim Kaninchen ist der Harnstoffgehalt des Blutes 16—48 mg-%, bei 26 untersuchten Tieren ist er durchschnittlich 29 mg-% (*Sheehan*)<sup>1</sup>. Spritzt man aber den Tieren 1 g Harnstoff per Kilogramm Körpergewicht ein, so steigt wie wir sehen der Harnstoffgehalt ihres Blutes nicht auf 60—100mal 29 mg-%, sondern beträgt 3 und 8 Min. nach der Einspritzung nur 205, 206, 155 und 166 mg per 100 ccm, d. h. nur das 5—7fache des Normalwertes; von dem eingespritzten Harnstoffe wandern also schon während der ersten Minuten  $\frac{9}{10}$  oder noch etwas mehr aus dem Blute aus.

Dieser gewaltige Harnstoffschwund läßt sich natürlich nicht auf etwaige renale Ausscheidung zurückführen, etwas, was die folgende Überlegung noch weiter unterstreicht. Die gesamte Blutmenge des Körpers braucht annähernd 1 Min. zu einem vollständigen Umlaufe. Wie wir auf S. 266—268 auseinander setzen werden, kann aber nicht mehr als etwa 2,5% der gesamten Menge eines in dem Blut enthaltenen harnfähigen Stoffes während einer Umlaufperiode des Totalblutes in den Nierenknäueln aus dem Blute entweichen; würde all der glomerulär ausgeschiedene Harnstoff in den Harn übergehen, so würden also nach 3 und nach 8 Min. etwa 7,5 bzw. 20% des im Blute vorhandenen Total-Harnstoffes in den Harn übergehen können. Tatsächlich geht aber weit weniger Harnstoff in den Harn über, denn bei gewöhnlichem Harnstoffgehalte des Blutes wird nach *Rehberg*<sup>2</sup> etwa die Hälfte des glomerulär ausgeschiedenen Harnstoffes in den Nierenkanälchen ins Blut zurückresorbiert. Bei hohem Harnstoffgehalte des Harns — und nach Einspritzung von 1 g Harnstoff pro Kilogramm Körpergewicht ist dieser natürlich ein außerordentlich hoher — geht in der Regel von dem glomerulär ausgeschiedenen Harnstoffe noch etwas mehr als unter gewöhnlichen Verhältnissen durch die Kanälchenwandungen in das Blut zurück<sup>3</sup>. Unter Berücksichtigung dieser tubulären Rückdiffusion von einem beträchtlichen Anteil des glomerulär ausgeschiedenen Harnstoffes müssen wir also schließen, daß von der gesamten in dem Blute enthaltenen Harnstoffmenge nach 3 bzw. nach 8 Min. höchstens nur etwa 4% bzw. etwa 10% und wahrscheinlich noch etwas weniger mit dem Harn ausgeschieden werden könnten. Die Nierenwirkung kann also unmöglich dafür verantwortlich sein, daß schon während dieser kurzen Zeit etwa  $\frac{9}{10}$  der eingespritzten gewaltigen Harnstoffmengen aus dem Blute verschwinden.

Es ist bemerkenswert, wie gut die obigen Berechnungen mit denjenigen übereinstimmen, die man in ganz anderer Weise an Hand einiger Kurven *Sheehans* anstellen kann, die ich auf S. 269 hier wiedergebe.

Wir sehen nämlich an der Harnstoffkurve, wie der in den Nieren stattfindende Harnstoffschwund aus dem Nierenblute während der ersten Minute nach der Einspritzung höchstens etwa 40% und wenigstens ebensooft nur 20—30% der in dem Arterienblute enthaltenen Harnstoffmenge beträgt. Durchschnittlich entweichen

<sup>1</sup> *Sheehan*: J. of Physiol. **73**, 376. — <sup>2</sup> *Rehberg*: Biol. J. **20**, 461 (1926). —

<sup>3</sup> *Rehberg*, vgl. auch *Poulsson*: Z. exper. Med. **71**, besonders S. 600—608 (1930).

während der ersten Minute etwa 32% der in die Nieren eintretenden Harnstoffmenge aus dem durch die Nieren gehenden Blute. Obgleich die Nieren zu den am allerausgiebigsten durchbluteten Organen gehören, so läuft in einer Minute doch nicht all das Blut des Körpers hindurch, sondern nur etwa  $\frac{1}{10}$ , und nur etwa 3,2—4% der ganzen Blut-Harnstoffmenge kann also in der ersten Minute nach der Einspritzung aus dem Blute in den Nieren entweichen. Während je der zweiten und dritten Minute, wo die Harnstoffausschwemmung in den Nieren gemäß der Kurve durchschnittlich etwa 3,6% der in die Nieren tretenden Harnstoffmenge beträgt, können offenbar nur etwa 0,36% des Harnstoffes des Gesamtblutes das Blut in den Nieren verlassen; d. h. während der drei ersten Minuten nach der Einspritzung von 1 g Harnstoff pro Kilogramm Körpergewicht können insgesamt nur 4—5% dieser in das Blut eingespritzten Harnstoffmenge in den Nieren aus dem Blut entweichen; dieser Schluß hängt nicht von der Frage ab, ob eine Kurve wie auf S. 269 ein zutreffender Ausdruck wirklicher Nierentätigkeit ist, oder ob sie einen Harnstoffschwund aus dem Nierenblute angibt, der die Summe einer unspezifischen Harnstoffdiffusion in das Nierengewebe hinein und einer wirklichen, im Dienste der Harnbildung stehenden renalen Harnstoff-Elimination ist. Jedenfalls können im den Nieren in 3 Min. nicht mehr als 4—5% des Gesamtharnstoffes des Blutes aus diesem verschwinden. Fragt man sich, warum gerade während dieser Zeit etwa 90% des in das Blut eingespritzten Harnstoffes aus ihm verschwanden, so läßt sich die Antwort nicht umgehen, daß  $90 - 5 = 85\%$  des Harnstoffes aus Ursachen dem Blute entwichen, die mit der Nierenwirkung nichts zu tun hatten.

Ebenso während der 3.—8. Min.; jetzt wird nämlich aus bald zu besprechenden Gründen das renale Venenblut *reicher* an Harnstoff als das Blut der Nierenarterie, d. h. die Harnstoffausschwemmung aus dem Nierenblute wird negativ und kann also keineswegs als eine Erklärung des Schwundes von dem allermeisten des eingespritzten Harnstoffes herangezogen werden.

Kurz gesagt, eine plötzliche Veränderung der Konzentration eines im Blute enthaltenen Stoffes, wie z. B. nach einer Einspritzung, stört die Verteilungsbeziehungen, die bezüglich dieses Stoffes zwischen dem Blut und den Geweben früher bestanden; diese Beziehungen geraten in Schwanken, und ehe diese Schwankungen sich wieder ausgeglichen haben, lassen sich keinerlei Schlüsse über spezifische Wirkungen eines Organes auf Untersuchungen des in das Organ tretenden und des aus ihm gehenden Blutes gründen. Man könnte ebensogut versuchen, die Konzentration eines Stoffes in einer Lösung in der Weise zu bestimmen, daß man unmittelbar nach dem Hineinführen des Stoffes eine Probe aus der Lösung entnimmt und ohne Rücksicht darauf untersucht, ob der Stoff sich gleichmäßig in dem Lösungsmittel verteilt hat oder nicht.

Ähnliche Berechnungen wie bezüglich des Harnstoffes lassen sich auch an Hand von *Sheehans* Kurven und Angaben über das Kreatinin anstellen; sie belegen dieselben Schlüsse über die Bedeutung der Diffusion zwischen Blut und Geweben. Es scheint deshalb überflüssig, diese Berechnungen hier näher auszuführen.

An Hand der besagten beiden Kurven *Sheehans* läßt sich der diffusionsmäßige Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben auch ziemlich weit in Einzelheiten verfolgen. Ehe wir hierauf eingehen, sei aber das folgende hervorgehoben.

Bestimmt man unmittelbar nach der Einspritzung eines Stoffes seinen Gehalt im Blute des zuführenden und des ausführenden Blutgefäßes eines Organes, so findet man zwar eine starke Ausschwemmung des Stoffes aus dem Blute ins Gewebe, aber diese Ausschwemmung ist natürlich nicht ein Ausdruck einer etwaigen spezifischen Wirkung des Organs, sondern beruht zum größten Teil auf einem diffusionsmäßigen Ausgleich zwischen Blut einerseits und Lymphe bzw. Gewebesaft in all den interzellulären Spalträumen andererseits; einige Stoffe sind vielleicht sogar imstande, in das Innere von Zellen und Gewebestrukturen weiter vorzudringen, während andere, wie Farbstoffe, eine zwar etwas wechselnde, aber im allgemeinen große Neigung haben, sich an und in den eigentlichen Gewebestrukturen auszufällen, Vorgänge, die den Gehalt des Gewebesaftes an dem injizierten Stoff vermindern und deshalb weitere Diffusion aus dem Blut in den Saft begünstigen.

Die Diffusionsabstände zwischen Capillarenlichtungen und umgebendem Gewebe sind aber in aktiven Organen sehr kurz; daraus folgt, daß die Diffusion sehr schnell vor sich geht, d. h. schon nach wenigen Passagen des ganzen Blutes durch die Capillaren — nach 3—5 Min. — dürfte das Gleichgewicht zwischen dem Blut und den Geweben des Körpers vollständig oder beinahe vollständig erreicht sein.

Der Gehalt des Blutes an dem eingespritzten Stoff erfährt aber eine weitere Senkung nach beendigter Diffusion des Stoffes in die Gewebe. An einigen Stellen des Körpers wird der Stoff vielleicht zersetzt, an anderen wird er ausgeschieden; das kürzlich erreichte Gleichgewicht wird gestört, und der in die Gewebe diffundierte Stoff beginnt in das Blut zurückzukehren.

Die Diffusion in die Gewebe hinein war ein rasch vor sich gehender, bald beendigter Vorgang, war die Folge einer plötzlichen Veränderung des Gehaltes irgendeines Stoffes im Blute, oder die Folge einer Einspritzung eines im Blute sonst nicht vorhandenen Stoffes. Die Rückdiffusion in das Blut von den Geweben aus erfolgt viel langsamer und dürfte öfter erst nach Stunden vollständig beendet sein. Der dieser Rückdiffusion zugrunde liegende spätere Schwund des Stoffes aus dem Blute ist nämlich ein langsamer Vorgang; er mag nun auf allmählicher Zerstörung des Stoffes oder auf Ausscheidung beruhen.

Durch die Nieren passiert somit bei jedem Umlauf des Gesamtblutes etwa sein zehnter Teil durch die Glomeruli (vgl. Principles S. 594—598, 599—600); von diesem zehnten Teil werden etwa 25% in den Knäueln wegfiltriert; d. h. bei jeder vollständigen Umlaufsperiode des Blutes werden etwa 2,5% seiner Gesamtmenge zu Glomerulusflüssigkeit. Es kann daher nicht mehr als etwa 2,5% der ganzen im Blute vorhandenen Menge eines Stoffes während jeder Umlaufsperiode in den Harn übergehen, dies, falls der Stoff gleichmäßig auf Plasma und Blutkörperchen verteilt ist; kommt er überwiegend oder ausschließlich im Plasma vor, so kann diese Zahl bis etwa 5% betragen (vgl. oben S. 256). Die allermeisten Stoffe erscheinen aber nicht in den Mengen, wie sie glomerulär filtriert werden, im Harn, sondern in geringeren; nur Kreatinin und vielleicht einige Sulfate kehren nicht bei der

Tubularresorption teilweise zum Blute zurück; vom Zucker wird für gewöhnlich die ganze glomerulär ausgeschiedene Menge rückresorbiert; von Wasser entziehen sich nur einige Promille, von Kochsalz höchstens nur einige Prozente der glomerulär filtrierten Mengen der Rückresorption usw. (vgl. Principles S. 684—687, Tabelle 9 und 10; S. 519, 577—578 und anderen Stellen). Dies bewirkt natürlich eine mehr oder weniger bedeutende Verminderung der beiden Eliminationswerte von 2,5—5%. Die durch Übergang in den Harn bewirkte Senkung des Blutgehaltes vollzieht sich somit für alle Stoffe langsam, für die meisten Stoffe sogar sehr langsam; daher wird auch die Rückdiffusion von solchen Stoffen aus den Geweben ein langsamer Vorgang. Während des allergrößten Teiles dieser stundenlang dauernden Rückdiffusion dürften diese Mengen sogar so klein sein, daß es schwierig oder unmöglich sein dürfte, sie an gleichzeitig entnommenen Proben von Venen- und Schlagaderblut sicher nachzuweisen; eine Veränderung von weniger als 1—2% der Konzentration eines Stoffes fällt ja fast immer innerhalb der Fehlergrenzen quantitativer Methoden. Nur während der ersten Zeit dieses Zurückdiffundierens, während der ersten 5—30 Min., wenn die in den Geweben deponierte Stoffmenge noch verhältnismäßig groß ist, dürfte die Rückdiffusion deutlich die Konzentration des Stoffes in den Venen beeinflussen. Die Richtigkeit dieser Vermutung geht aus den folgenden Abbildungen hervor, wo die Rückdiffusion in den ersten 5—30 Min. nach der Einspritzung den Ausschwemmungskurven augenfällig ihr Gepräge gibt.

Falls man bald nach Einspritzung eines Stoffes seine Konzentration in dem einen gewissen Organ zufließenden und abfließenden Blut bestimmt, so sind also zwei Umstände zu berücksichtigen, wenn man die Aktivität des Organs gegenüber dem Stoffe feststellen will.

In den ersten 1—3 Min. stößt man auf die heftige Diffusion des Stoffes in die Gewebe des Organs, und der erhobene Ausschwemmungsgrad übertrifft daher bedeutend denjenigen, der einer etwaigen spezifischen Organwirkung entspricht. In der darauffolgenden Periode von etwa 5—30 Min. läuft man die entgegengesetzte Gefahr, nämlich, daß die Ausschwemmung kleiner erscheint, als der Organwirksamkeit entspricht.

Der Unterschied zwischen dem erhobenen totalen Ausschwemmungsgrade und dem durch Organwirksamkeit verursachten wird im letzten Falle, absolut genommen, zwar nicht so groß wie im ersten Falle, aber der Unterschied kann doch ausreichen, um die totale Ausschwemmung negativ zu machen, d. h., das Venenblut aus dem Organ enthält mehr von dem Stoff als das eintretende Schlagaderblut. Es ist einleuchtend, daß dies sogar in der Niere vorkommen kann, deren spezifische Wirkung es doch ist, eine allmählich nicht unbeträchtliche Menge von allerlei Stoffen dem ihr angebotenen Blute zu entnehmen, und hier kann dies sogar beim Harnstoff eintreffen, der von allen festen Stoffen in der reichsten absoluten Menge in den Harn übergeht (vgl. S. 261).

Zwar wird der Harnstoff in den Knäueln nicht schlechter aus dem Blute wegfiltriert als z. B. Kreatinin (bis etwa 25% der mit dem Blute angeborenen Menge), aber im Gegensatz zum Kreatinin wird ein Teil des wegfiltrierten Harnstoffes dem Blute von den Kanälchen wieder zurückgegeben. Obgleich der Harnstoff im Vergleich mit den meisten Harnbestandteilen nur verhältnismäßig schlecht rückresorbiert wird — es ist noch eine offene Frage, ob er überhaupt aktiv von den Kanälchenzellen resorbiert wird, oder ob er nur von der aktiv resorbierten Salzlösung mitgeschleppt wird —, so kann sein rückresorbiertes Teil nach Rehberg

doch zuweilen 60% der filtrierten Harnstoffmenge betragen, und jener beträgt im allgemeinen mehr als 40% der filtrierten Menge (vgl. Principles S. 686). Seine harnmäßige Ausschwemmung (der Unterschied zwischen der glomerulären Filtration und der tubulären Resorption) wird daher viel geringer als etwa 25%; sie dürfte daher unter gewöhnlichen Verhältnissen, wenn nicht z. B. frühere Einspritzungen eine unphysiologische Diffusion in und aus dem Blute veranlassen, nur etwa 8—16% der mit dem Nierenblute angebotenen Mengen betragen, eine Berechnung, die durch Sheehans eigene Untersuchung über Harnstoffausschwemmung bei normalem Harnstoffgehalte des Blutes schlagend bestätigt wird<sup>1</sup> (Ausschwemmung 6—13% nach Sheehan). Deshalb reicht nach einer Einspritzung die sekundäre Rückdiffusion ins Blut aus den Geweben beim Harnstoff aus, um unter gewissen Versuchsbedingungen seine Ausschwemmungskurve deutlich negativ zu gestalten, so daß das Nierenvenenblut deutlich mehr Harnstoff enthält als das Schlagaderblut (vgl. unten). Beim Kreatinin, dessen harnmäßige Ausscheidung wegen fehlender tubulärer Rückresorption bedeutend effektiver ist, genügt diese Rückkehr aus dem Nierengewebe zwar nicht, um die Ausschwemmung negativ zu machen, aber sie bewirkt doch eine augenfällige Verminderung der Ausschwemmung in den 5—30 Min. nach der Einspritzung einer reichlichen Kreatiningabe.

Ich entnehme Sheehans Arbeit<sup>2</sup> die folgenden zwei Kurven, welche das Verhältnis zwischen der Höhe des Ausschwemmungsgrades und der Zeit nach einer Einspritzung von Harnstoff oder Kreatinin darstellen.

Diese Kurven bedürfen nach dem schon Gesagten keiner eingehenden Besprechung. Folgende Punkte sollen aber hervorgehoben werden.

1. Unmittelbar nach der Einspritzung ist der Ausschwemmungsgrad am allerhöchsten, was ja der Fall sein muß, falls neben der harnmäßigen auch diffusionsmäßige Ausschwemmung vorkommt. Von Kreatinin und Harnstoff verschwinden hierbei insgesamt allerdings nicht mehr als höchstens etwa 40% aus dem Nierenblut; daß bei den früher besprochenen Versuchen über die Ausschwemmung von Farbstoffen diese 50—100% betrug, ist sehr natürlich in Anbetracht der Neigung dieser Stoffe, sich an färbbaren Gewebsstrukturen abzulagern, was ja die Diffusion aus dem Blute, wie oben gesagt wurde, sehr begünstigt.

2. Die anfänglich stark erhöhte Ausschwemmung geht auf den Kurven sehr schnell zurück, wie wir es oben als ein Kennzeichen der diffusionsmäßigen Ausschwemmung betonten; schon nach 3—5 Min. ist sie wieder von normalem Umfang, aber sie bleibt nicht bei dieser Senkung, sondern fällt später noch weiter, ganz wie wir es früher erwähnten. Auch werden unsere Aussagen darüber bestätigt, daß diese in rückläufiger Diffusion begründete Erscheinung weit länger als die Diffusion in der Richtung aus dem Blute andauert; sie ist nicht wie die anfängliche Ausschwemmungserhöhung nach 3—5 Min. beendet, sondern läßt sich bis zur 30.—40. Min. noch nachweisen und geht allmählich in eine mehr normale Ausschwemmung über.

3. Von einigen kleineren, bald zu besprechenden Unterschieden abgesehen, sind die beiden Ausschwemmungskurven identisch, was nicht

<sup>1</sup> Sheehan: J. of Physiol. 73, 380. — <sup>2</sup> Sheehan: J. of Physiol. 79, S. 381, Abb. 3 und S. 385, Abb. 5.

mit der Annahme übereinstimmt, daß der Ausschwemmung von Kreatinin und Harnstoff nur spezifische Nierentätigkeit zugrunde liege.

4. Der eine dieser beiden Unterschiede zwischen den beiden Kurven ist der, daß die Harnstoffkurve der Nulllinie näher liegt als die Kreatininkurve. Demzufolge sinkt jene während der zweiten Periode der Aus-

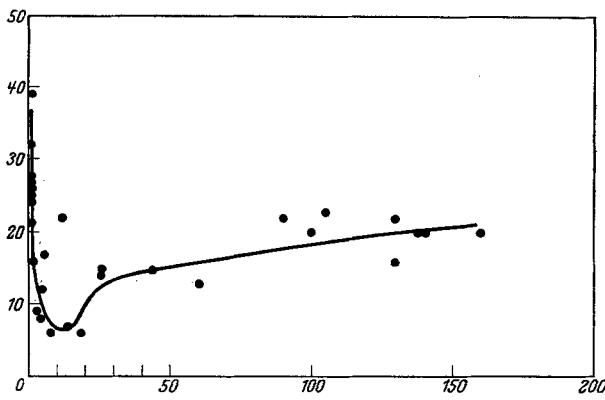


Abb. 1.

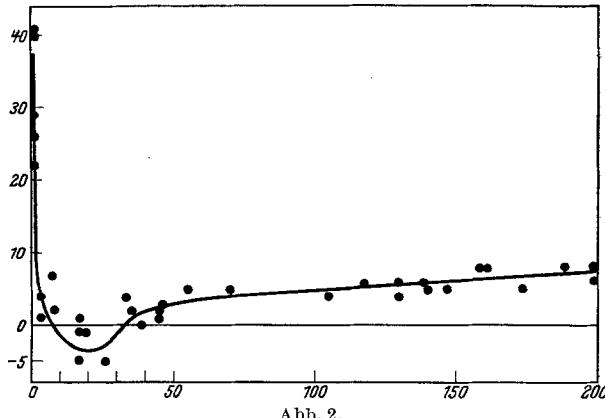


Abb. 2.

Abb. 1 und 2. Die „renalen“ Ausschwemmungsgrade des Kreatinins (die obere Kurve) und des Harnstoffes (die untere Kurve) verhältnismäßig zu der nach der Einspritzung verflossenen Zeit. Abscissa: Zeit in Minuten; Ordinata: renaler Ausschwemmungsgrad in Prozent.

schwemmung auch unter die Nulllinie. Beides findet in dem oben Gesagten seine natürliche Erklärung. Der andere Unterschied besteht darin, daß die höher liegende Kreatininkurve etwa nach der 30. Min. etwas steiler als die Harnstoffkurve ansteigt. Da dieser Unterschied zwischen den beiden Kurven kein besonders hervortretender ist, soll seine Erklärung hier übergangen werden. Sie ist eine sehr einfache, läßt sich mit manchen experimentellen Ergebnissen aus dem Nierenschrifttum belegen, setzt

aber die Besprechung mehrerer in diesem Aufsatz nicht früher berührter Umstände voraus.

5. Ohne auf die Richtigkeit von *Sheehans* Erklärung dieses zweiten Unterschiedes hier eingehen zu wollen, so kann ich doch nicht umhin zu betonen, daß er auf S. 381/82 und 387<sup>1</sup> in folgender Weise das Ansteigen der beiden Kurven nach der 30. Min. erklärt: Der Wirkungsgrad der Niere in bezug auf Harnstoff und Kreatinin ist um so höher, je niedriger der Gehalt dieser Stoffe im Blute ist. „The inverse relationship between the efficiency of the kidney and the height of the blood urea is a similar phenomenon to the observed in the case of creatinine“ (*Sheehan*, S. 387). *Sheehan* verwendet dann diesen Satz, um die augenfällige Senkung der beiden Kurven während der 3.—30. Min. zu erklären: Falls die Entfernung dieser Stoffe aus dem Nierenblute *nach* der 30. Min. mit der allmählichen Abnahme ihrer Blutkonzentration zunimmt, so beruhe die besagte Senkung des Entfernungsgrades während der 3.—30. Min. offenbar darauf, daß ihre Blutkonzentration während dieser, der Einspritzung zeitlich mehr benachbarten Periode höher als während der späteren Periode ist.

Diese Betrachtungsweise würde aber, falls sie richtig wäre und falls alle Stoffausschwemmung aus dem Nierenblute wirkliche Nierenleistungen wäre, einschließen, daß der Grad der Entfernung dieser Stoffe aus dem Nierenblute in der Periode *vor* der 3. Min. am allerniedrigsten sein sollte. Unmittelbar nach der Einspritzung gewaltiger Mengen dieser Stoffe ist natürlich ihr Gehalt im Blute am allerhöchsten; weit davon entfernt, hier nach *Sheehans* Regel am allerniedrigsten zu sein, zeigen die Kurven, daß der Ausschwemmungsgrad vor der 3. Min. desto höher ist, je früher man ihn nach der Einspritzung bestimmt.

Die beiden Meinungen dagegen, daß diffusionsmäßiger Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe vorkommt, und daß er nach der Einspritzung eines Stoffes in das Blut in so hohem Grade vorkommt, daß die Konzentration dieses Stoffes im Blute dadurch wesentlich beeinflußt wird, diese Meinungen können wir aber nicht nur mit einem Hinweis auf allgemein bekannte Tatsachen stützen, sondern wir können sie mit *Sheehans* eigenen Befunden belegen; hier ist es von besonderem Interesse, daß wir diesen diffusionsmäßigen Austausch nicht nur in Geweben im allgemeinen, sondern sehr deutlich auch in dem Nierengewebe zeigen können, so deutlich, daß wir hier seine verschiedenen Phasen ziemlich weit in feine Einzelheiten verfolgen können.

Es ist offenbar, daß man keine Schlüsse über die spezifische Nierenwirkung bezüglich der Entfernung von eingespritzten Stoffen auf Bestimmungen bauen kann, wo der Gehalt des Arterien- und Venen-Nierenblutes an dem Stoff an solchen Proben festgestellt wurde, die dem Tier

---

<sup>1</sup> *Sheehan*: J. of Physiol. 79.

während der ersten Zeit nach der Einspritzung entnommen wurden. In den ersten Minuten geben die Bestimmungen sehr viel höhere Werte als es der Nierenwirkung entspricht, etwa im Verlaufe der folgenden  $\frac{1}{2}$  Stunde werden die Werte deutlich niedriger.

*Sheehan*<sup>1</sup> ist mit wenigen Ausnahmen auch gar nicht dazu geneigt, in dieser späten Arbeit Schlüsse über die Nierenwirkung auf Proben zu gründen, die nicht erst später, gewöhnlich erst nach der 50. Min., dem Tier entnommen wurden.

Diese Zurückhaltung bezüglich der spezifischen Nierausschwemmung von Harnstoff und Kreatinin scheint mir sehr am Platze; daß sie hier beobachtet wird, macht es aber desto unverständlicher, weshalb man bei Ausschwemmungsbestimmungen eingespritzter Farbstoffe den Tieren die Proben gerade während der ersten 3 Halbminuten nach der Einspritzung entnehmen sollte, wofür er auf S. 547<sup>2</sup> sehr entschieden eintritt.

Aus Journal of Physiology Bd. 79 soll endlich hinsichtlich des oben auf S. 259 Gesagten besonders hervorgehoben werden, daß der Ausschwemmungsgrad von Harnstoff und Kreatinin niemals mehr als einen Teil der den Nieren mit dem Blute angebotenen Mengen betrug. Nur bei solchen Versuchen, wo die Ausschwemmung während der 1. Min. nach der Einspritzung bestimmt wurde, erreichte sie 39% (Kreatinin) oder 41% (Harnstoff) (*Sheehan*, S. 369 und 375; „long sample experiments“). Sonst betrug die Ausschwemmung am Harnstoff nur einige wenige Prozente (S. 377, 385, 387, 389). Nach der 1. Min. scheint der Ausschwemmungsgrad von Kreatinin niemals 23% zu übersteigen (S. 371, 381, 389), dies, falls wir ihn in Prozenten der ganzen mit dem Nierenblute angebotenen Kreatininmenge berechnen; nimmt man mit *Sheehan* an, was nicht unwahrscheinlich ist, daß nur das im Plasma vorhandene Kreatinin, nicht dasjenige der Blutkörperchen, als unmittelbare Quelle des Harnkreatinins anzusehen ist, und drückt man die Ausschwemmung in Prozenten des Plasmakreatinins aus, so bekommt man zwar höhere Zahlen für die Kreatininausschwemmung (*Sheehan*, S. 392, 414). Diese neuen Zahlen überschreiten aber keineswegs die Grenzen einer rein glomerulo-filtrativen Ausscheidung (vgl. oben S. 256), die 50% einer im Plasma vorhandenen Stoffmenge betragen kann. Unsere dort ausgesprochene Meinung, daß nur etwa 25% des Kreatinins des *Vollblutes* harnmäßig entfernt wird, wird durch diese Zahlen nicht ins Wanken gebracht (vgl. Tabelle S. 261): 25% des Kreatinins des *Vollblutes* ist eben etwa 50% des Plasmakreatinins.

Die bekannte Tatsache, daß von in das Blut gespritzten Stoffen ein sehr beträchtlicher Anteil sehr schnell aus dem Blute in die Gewebe diffundiert, kann man also sehr deutlich aus *Sheehans* eigenen Arbeiten

<sup>1</sup> *Sheehan*: J. of Physiol. 79. — <sup>2</sup> *Sheehan*: Virchows Arch. 290.

belegen. Es dürfte überflüssig sein, hier besonders auseinanderzusetzen, daß so was nicht nur nach Einspritzungen, d. h. nach plötzlichen Abänderungen der Blutzusammensetzung vorkommt, sondern daß es auch bei dem mehr allmählichen, physiologischen Einwandern von Stoffen in das Blut große Bedeutung hat. Trinkt man Wasser oder eine Salzlösung, so läßt sich bekanntlich sehr wohl nachweisen, daß die in das Blut dringenden Stoffe hier nicht verbleiben, bis daß sie von der Niere ausgeschieden oder von dem Körper verbraucht werden. Sie verteilen sich sehr schnell in den Gewebeaft der Körperorgane, um von hier aus wieder in das Blut in dem Maße zurückzuwandern, als sie ausgeschieden oder in gewissen Organen umgesetzt und verbraucht werden. Dieser schnelle und ausgiebige Ausgleich zwischen dem Blut und den Geweben ist auch die Ursache der Tatsache, daß sogar nach maximalem Wasserrinken oder Salzessen die Veränderungen der Blutzusammensetzung so geringfügig bleiben, daß man sie nur mit großer Schwierigkeit feststellen kann. Arbeiten von *Priestley* sowie von *Govaerts* und *Cambier* beleuchten dies in schlagender Weise.

Ich kann nicht einsehen, warum man von diesen wichtigen und allgemein bekannten Diffusionserscheinungen ohne weiteres absehen sollte, sobald von Farbstoffversuchen die Rede ist, und ganz besonders kann ich dies nicht einsehen, weil bei der Winzigkeit der von *Sheehan* eingespritzten Farbstoffmengen und bei der kurzen Zeit zwischen der Einspritzung und der Probenentnahme, die besagten Diffusionserscheinungen es äußerst schwierig machen dürften, aus vergleichenden Bestimmungen der Farbstoffkonzentrationen des renalen Arterien- und Venenblutes irgendwelche Auskunft über die Arbeit der Nieren zu gewinnen.

Wie schon gesagt wurde, soll hier nicht auf die zahlreichen Punkte näher eingegangen werden, wo *Sheehans* Befunde und Auseinandersetzungen in den verschiedensten Hinsichten zu schwerwiegenden Einwendungen herausfordern, sei es nun bei seinen eigentlichen Farbstoff-Ausschwemmungsversuchen, oder handelt es sich um seine Auszüge aus dem Nierenschrifttum oder um seine Untersuchungen über die renale Histologie der Farbstoffe usw.

Um darzulegen, daß meine obige allgemein ablehnende Aussprache nicht vollständig in der Luft hängt, seien hier nur zwei von allen diesen Punkten etwas näher berührt.

Auf S. 546 seiner polemischen Schrift bezieht sich somit *Sheehan* in sehr bestimmter Weise auf *seine histologischen Untersuchungen*; es sind dies zwei Aufsätze<sup>1</sup>. Schlägt man diese Stellen nach, so liest man bezüglich des Farbstoffes Nr. 90 ganz am Anfang des Kapitels "The distribution of no 90 in the kidney"<sup>2</sup> folgendes: „Histologische Unter-

<sup>1</sup> *Sheehan*: J. of Physiol. **72** (1931); J. of Path. **35** (1932). — <sup>2</sup> J. of Path. **35**. Von dem Verfasser dieses Aufsatzes wörtlich aus dem Englischen übersetzt.

suchung ist zwecklos“ (Sic.). „Die Verteilung des Farbstoffes in den verschiedenen Nierenteilen läßt sich in einem Längsschnitt der Niere mit dem bloßen Auge am besten beobachten“ (Sic.). Besonders auffällig ist dabei, daß dies von einem der zwei Farbstoffe gesagt wird, die unmittelbar nach der Einspritzung zu etwa 100% aus dem Nierenblute verschwinden sollen<sup>1</sup>, und bezüglich welcher die angenommene spezielle aktive Aufnahmefähigkeit der Zellen des Kanälchenepithels doch wohl am allerausgesprochendsten sein dürfte. D. h., hier fand sich wahrscheinlich nicht einmal in den Tubuluszellen so viel Farbstoff, daß eine histologische Feststellung desselben möglich war („der Farbstoff ist zu schwach um in unfixierten Gewebestückchen mikroskopisch exakt lokalisiert werden zu können, besonders da er nicht in granulärer Form in den Zellen erscheint“), sonst hätten wir es sicherlich in diesem 4 Seiten langen Kapitel zu hören bekommen. Noch mehr: Die Versuche einer histologischen Untersuchung, die offenbar doch gemacht wurden, gaben keine Bilder, die *Sheehans* Meinung stützten; im Gegenteil, „Fixierung der Gewebestücke mit den Farbstoff ausfällenden Flüssigkeiten erzeugten all die Kunstprodukte, die man mit anderen Farbstoffen erhält, und die *Aschoff* und andere in der Weise deuteten, daß die Farbstoffe aus dem Knäuelfiltrate von dem Kanälchenepithel aufgesaugt werden sollten“.

Dies gehört zu den auffallendsten Sachen, die ich jemals gelesen habe. *Aschoff* ist doch einer der bekanntesten Pathologen und Mikroskopiker der Gegenwart und daß er mikroskopische Artefakte nicht erkennt, wird wohl nicht so leicht jemand glauben. Das Verhalten der Farbstoffe ist gar nicht der einzige Grund in seiner Besprechung der Lehre von der tubulären Funktion. Zwar sind einige klassische Schriften über Farbstoffe aus seinem Laboratorium erschienen, aber er behauptet doch nur, die mikroskopischen Farbstoffbilder passen viel besser zu der Annahme einer tubulären Resorption als zu derjenigen einer tubulären Sekretion. Seine Ansichten über die tubuläre Funktion gründen sich auf eine Fülle weiterer Tatsachen, und ohne auf die Frage einzugehen, ob ich allen seinen Ansichten vollständig beistimme, auf mangelnder Erkenntnis mikroskopischer Artefakte habe ich keine der *Aschoffschen* Meinungen begründet gefunden.

Es ist immer empfehlenswert kritisch zu sein und daß man bei der Deutung histologischer Nierenbilder mit der Möglichkeit von Artefakten rechnen muß, habe ich<sup>2</sup> nachdrücklich betont. Es scheint mir aber ein wenig übereilt, ohne eingehende Motivierung Bilder schlechthin als Artefakte zu erklären, weil sie denjenigen ähneln, die *Aschoff* nach eingehendem Studium und unter strengster Kritik in einer Weise deutet, die mit *Sheehans* Theorie nicht übereinstimmt. Es scheint mir unbegreiflich, wie man 4 Seiten über die Verteilung eines Farbstoffes in der Niere

<sup>1</sup> Vgl. J. of Physiol. **72**, 228, 240. — <sup>2</sup> Virchows Arch. **284**, 35 und in den Principles S. 517—518.

schreiben kann, nachdem man aus solchen Gründen darauf verzichtet hat, die Verteilung dieses, in der Arbeit *Sheehans* hauptsächlich verwendeten Farbstoffs mikroskopisch zu untersuchen.

Es hat mich eigentlich berührt zu finden, daß die Untersuchung der histologischen Verteilung der weiteren Farbstoffe, die in der anderen der beiden Arbeiten *Sheehans* besprochen sind<sup>1</sup>, von der obigen nicht sehr abweicht. Eine Vervollständigung des von ihm veröffentlichten Materials ist hier unbedingt erforderlich, denn auch im Journal of Physiology Bd. 72 ist das Kapitel "Site of deposition of dyes" (S. 240—241) wenig überzeugend.

Hier wird es nämlich zuerst angegeben, daß viele versuchte Präpariermethoden ganz ungeeignet waren, und als Beispiel ihrer Unzweckmäßigkeit werden die oben besprochenen „Artefakte“ angeführt, die sich beim Arbeiten mit Farbstoff Nr. 90 einstellten; die Nieren wurden deshalb „in unfixierten Gefrierschnitten untersucht“. Hier drängt sich unmittelbar die Frage auf: Bestand ein so auffälliger Unterschied zwischen den mittels der Gefriermethode erhaltenen Bildern und den nach den übrigen Präpariermethoden erhaltenen, welche Stütze kann man für eine Meinung aus Befunden herleiten, die von der Verwendung einer von mehreren Präpariermethoden abhängen und hier zwar in eine Richtung zu deuten scheinen, Befunden, die aber mit all den anderen Methoden anders ausfallen und eher für eine entgegengesetzte Deutung sprechen.

Hier muß man doch die Forderung stellen, daß man mit der Gefriermethode wenigstens sehr gute mikroskopische Bilder hätte erhalten sollen. Dies war jedoch nicht der Fall. Unter den versuchten Farbstoffen war nur „Safranin genug stark färbend, um in dünnen Schnitten deutlich hervorzutreten“ (S. 241). Bezüglich der anderen Farben war „das Bild unbefriedigend in dünnen Schnitten, die Färbung war schwach wegen der Geringfügigkeit der verwendeten Farbstoffmengen“; aber „in dicken Schnitten konnte der Farbstoff diffus in den Kanälchen gesehen werden“. In dicken Schnitten dürfte es aber sehr schwierig sein, sicher zu sehen, ob der spärliche Farbstoff sich im Lumen oder in den Zellen der Kanälchen befindet; feinere Details konnte man noch weniger sehen; sogar bei Safranin, einem der beiden Farbstoffe, die am vollständigsten aus dem Nierenblute ausgeschwemmt werden sollen, werden keine solche Einzelheiten angegeben (ob z. B. der Farbstoff sich in dem den Kanälchen zugewendeten Teil der Zellen oder in dem den Blutcapillaren zugewendeten befand; ja, es wird nicht einmal gesagt, ob das Safranin im Lumen der Kanälchen oder in deren Wandzellen lag!). Das Kapitel über die renale Farbstoffverteilung beschreibt im übrigen nur das makroskopische Aussehen der Nieren, und vom Safranin wird nur gesagt, daß gewisse Kanälchen damit gefärbt erscheinen, andere nicht. Dies wird ganz richtig auf

---

<sup>1</sup> Sheehan: J. of Physiol. 72.

*Haymans* und *Starrs* Befund der abwechselnden Öffnung der Knäuel für den Blutstrom zurückgeführt; ein Hinweis auf die noch ausführlicheren Besprechungen in den Principles, wo dasselbe Verhalten bei der Betrachtung einer großen Zahl nierenfunktioneller Fragen ein übers andere Mal behandelt wird, wäre aber wohl auch am Platze gewesen. Um etwas darüber zu erfahren, ob *Sheehans* Safranin sich in den Zellen oder im Lumen der Kanälchen befand, muß man zu seiner polemischen Schrift greifen, wo ohne jegliche Einschränkung<sup>1</sup> von den untersuchten Farbstoffen<sup>2</sup> gesagt wird, sie befänden sich diffus im Cytoplasma der Kanälchenzellen.

Es scheint mir, als ob *Sheehan* bei der Deutung seiner mikroskopischen Befunde etwas zu rasch vorgehen würde. Daß er sich dabei gänzlich ungenügender Kriterien bedient, geht außer aus dem oben Angeführten auch aus manchen weiteren, hier zu übergehenden Umständen hervor.

Falls *Sheehans* ausdrückliche Angaben mit der wirklichen Behandlung des Materials übereinstimmen, so können sie folgendermaßen zusammengefaßt werden:

a) Über die Verteilung desjenigen Farbstoffes, der sich in der Niere am allerauffallendsten verhält, wurde — von einigen präliminären und in nicht gewünschter Weise ausgefallenen Versuchen abgesehen — überhaupt keine mikroskopische Untersuchung angestellt. Trotzdem ist der Verteilung dieses Farbstoffes im Nierengewebe ein Kapitel von 4 Seiten gewidmet, und das Schicksal dieses Farbstoffes liegt *Sheehans* ganzer Nephritisarbeit zugrunde<sup>1</sup>.

b) Bezuglich der übrigen<sup>2</sup> besprochenen Farbstoffe sind zwar histologische Untersuchungen gemacht worden, die aber nach einer gewissen Methode ausgeführt wurden, während die abweichenden Bilder, die sich bei präliminären Arbeiten mit anderen Präpariermethoden ergaben, als „*Aschoffsche Artefakte*“ betrachtet und deshalb nicht weiter berücksichtigt wurden.

c) Auch mit der bevorzugten Methode waren die mikroskopischen Bilder — eine einzige Färbung, diejenige mit Safranin ausgenommen — „unbefriedigend“, falls nicht dicke Schnitte verwendet wurden. Bei der Beschreibung dieser Bilder finden sich keine Angaben, ob die diffuse „Färbung“ der Kanälchen von gefärbtem Kanälchenharn oder von Farbstoff herrührt, der in die Wandzellen aufgenommen war; nicht einmal bei dem so gut sichtbaren Safranin findet sich diese elementare Frage beantwortet. Jedenfalls vermißt man alle Detailangaben, wo sich etwaiger Farbstoff innerhalb der Zellen befand.

Zurück zu *Sheehans* eigentlichen Ausschwemmungsversuchen: Wir wollen hier einen Punkt hervorheben, der für die Frage von Bedeutung

---

<sup>1</sup> *Sheehan*: J. of Path. 35. — <sup>2</sup> J. of Physiol. 72.

ist, ob es vollständig berechtigt ist, das Verschwinden eines Farbstoffes aus dem Nierenblute als Ausdruck renaler Arbeit zu betrachten.

Es ist offenbar, daß, falls diese Meinung richtig wäre, dieser Farbstoffschwund aus dem Nierenblute und das mit ihm verbundene Eindringen des Farbstoffes in das Nierengewebe besonders dann die Nierentätigkeit beeinflussen müßte, wenn der Schwund des Farbstoffes aus dem Nierenblute und sein Eindringen in das Nierengewebe am ausgesprochensten sind. Tatsächlich verhält es sich aber umgekehrt; denn gerade in bezug auf Farbstoffe, die unmittelbar nach der Einspritzung am aller-vollständigsten aus dem Nierenblute verschwinden, läßt es sich nachweisen, daß diese „Aufnahme“ in das Nierengewebe nicht das geringste mit der Farbstoffausscheidung der Niere zu tun hat.

Das Verschwinden der Farbstoffe aus dem Nierenblute dürfte meiner Meinung nach auf zwei Ursachen beruhen: auf glomerulo-filtrativer Entfernung, die nicht mehr als 25—50% der angebotenen Menge umfassen kann<sup>1</sup>, und auf Diffusion von Farbstoff in das Nierengewebe, wenn dieses farbstoffarm ist und eben mit farbstoffhaltigem Blut in Berührung tritt. Bei 3 der 5 von *Sheehan* untersuchten Farbstoffe verschwindet in den ersten Sekunden nach der Einspritzung 50—75% der den Nieren angebotenen Farbstoffmenge aus dem Nierenblute<sup>2</sup>. Nur bei zwei Stoffen (Safranin und Farbstoff Nr. 90) erreicht die Summe der glomerulär-filtrativen und der diffusionsmäßigen Entfernung 95—100%.

Ohne auf das histologische Verhalten dieser beiden Stoffe weiter einzugehen, wollen wir hier uns nur an die Angaben halten, die sich in *Sheehans* Arbeiten bezüglich der Ausscheidung des Farbstoffes Nr. 90 vorfinden, des Stoffes, dem fast seine ganze lange Arbeit über experimentelle Nephritis gewidmet wurde, und aus dessen Schicksal er seine Meinungen besonders herleitet. Aus den Seiten 618—621 dieser Arbeit<sup>3</sup> entnehme ich das Folgende:

Wenn Kaninchen von 2 kg Körpergewicht eine Menge von 10 mg des Farbstoffes Nr. 90 eingespritzt werden, so verschwindet er sehr schnell (innerhalb einiger Minuten) vollständig aus dem Blute, oder seine Menge wird zu nicht nachweisbaren Spuren (< 0,1 mg in 100 ccm) reduziert. Dabei wird der Farbstoff von den Geweben aufgenommen, und der durchschnittliche Anteil der Nieren davon war bei den untersuchten 12 Tieren 1,45 mg (extreme Werte 0,78 und 1,82 mg).

Die erste Frage ist: Deutet diese Aufnahme auf irgendeine besondere Aktivität der Nierenzellen zur Aufsaugung des Farbstoffes aus dem Blute? Die Richtigkeit einer solchen Annahme wird schon deshalb sehr fraglich, weil das Nierengewebe sich gerade mit diesem Farbstoff zu schwach anfärbte, als daß dessen Lokalisation im Gewebe sich histologisch bestimmen ließe (vgl. oben S. 272). Ferner: 1,5 mg in den Nieren

<sup>1</sup> Vgl. oben S. 256. — <sup>2</sup> *Sheehan*: J. of Physiol. 72, 228, 240. — <sup>3</sup> J. of Path. 35.

sind 15% der eingespritzten und sodann beinahe vollständig von den Geweben des gesamten Körpers aufgenommenen Farbstoffmenge. Die in den Nieren vorhandene Menge ist zwar bedeutend größer als es dem Verhältnis zwischen ihrem Gewicht und demjenigen des ganzen Körpers entsprechen würde; hier ist aber dem Umstände Rechnung zu tragen, daß die Nieren verhältnismäßig viel mehr Blut als der übrige Körper empfangen.

Die Nieren gehören im Wettstreit mit dem Herzen zu den am meisten durchbluteten Organen; der Querschnitt der beiden Nierenarterien ist  $\frac{1}{10}$  des Aortenbogens, durch sie strömt viel mehr Blut als z. B. die Leber durch die Arteria hepatica und mit dem etwas langsamem Strom der Pfortader empfängt, jene ein verhältnismäßig enges Gefäß, diese ungefähr von der Weite einer der beiden Nierenvenen; die Nieren werden tatsächlich von etwa dem zehnten Teil der strömenden Blutmenge durchströmt (Principles S. 594—598). Schon aus diesem Grunde sollten wir erwarten, daß sie 10% von allem in die Gewebe aufgesaugten Farbstoffe aufzunehmen würde, solange die Farbstoffmenge klein ist; erst bei weit größeren Mengen dürfte mit beginnender Sättigung der färbbaren Gewebsstrukturen die Kleinheit der Nieren eine Senkung unter 10% bewirken. Man hat aber Anlaß, die oben berechnete Aufnahmefähigkeit von etwa 10% beträchtlich zu erhöhen, denn das Nierenblut passiert in seiner Gesamtheit (keine Arteriolae rectae! Principles S. 598—600) zwei aufeinanderfolgende Capillarsysteme, von welchen das eine (das peritubulare) ungewöhnlich lange Capillaren hat — die Kanälchen sind doch schon beim Kaninchen 2—3 cm lang<sup>1</sup> —, während das andere Filtration und Diffusion in einer sonst im Körper nicht erreichten Weise begünstigt. Bei der Elimination sehr kleiner Stoffmengen wäre es also gar nicht ungereimt, die rein physikalische (passive) Aufnahmefähigkeit des Nierengewebes sogar auf 20—30% derjenigen des ganzen Körpers zu schätzen. Eine Aufnahme von nur 15% deutet keineswegs auf irgendein spezifisches Aufsaugungsvermögen des Nierengewebes.

*Die zweite Frage* lautet: Steht diese angenommene spezifische Aufnahmefähigkeit des Nierengewebes im Dienste einer gleichzeitigen oder nachherigen Ausscheidung des Farbstoffes Nr. 90? Daß man diese Frage entschieden verneinend zu beantworten hat, ist doch sehr natürlich, denn wir fanden ja schon, daß die angenommene Fähigkeit gar nicht existiert; aber selbst wenn wir annehmen wollten, daß sich eine solche Fähigkeit in den Nieren vorfinden würde, müßten wir die Frage doch ebenso verneinend beantworten.

1,5 mg Farbstoff wurde von dem Gewebe der beiden Nieren aufgenommen, und in den ersten 2 Stunden blieb diese Menge hier konstant (vgl. Tabelle S. 619<sup>2</sup>). In diesen 2 Stunden schieden die Nieren aber

<sup>1</sup> *Cushny*: Secretion of urine. 2. Aufl., S. 6, 1926. — <sup>2</sup> J. of Path. 35.

höchstens 0,1 mg vom Farbstoff ab, und nach 24 Stunden hatten sie nur 0,66 mg ausgeschieden, den 15. Teil bzw. die Hälfte der ursprünglich in das Nierengewebe aufgenommenen Farbstoffmenge<sup>1</sup>.

Sollen wir dann wirklich mit *Sheehan* glauben,

a) daß trotz allen oben angeführten, mit seiner Meinung unvereinbaren Gründen, die früher besprochen worden sind, die Kanälchenzellen doch die Fähigkeit hätten, Farbstoffe aktiv aus dem Blut aufzusaugen, um sie in ihrem Innern zwecks einer folgenden Ausscheidung aufzulagern,

b) daß diese Ansammlungs- und Auflagerungsfähigkeit bestände, trotzdem es in sehr vielen Untersuchungen sicher nachgewiesen ist, daß biologische Harn- und Blutstoffe nicht im Nierenparenchym abgelagert oder angesammelt werden (*Eingehende Schrifttumbesprechung, Principles S. 525—529 sowie S. 661—666*).

c) daß diese Fähigkeit so weit entwickelt wäre, daß die Kanälchenzellen von winzigen Farbstoffmengen alles oder doch das meiste aus dem Nierenblute aktiv entfernen, trotzdem gewöhnliche Harn- und Blutstoffe bei weitem nicht in diesem Grade entfernt werden,

d) daß diese erstaunlich wohl entwickelte Ansammlungs- und Aufsaugungsfähigkeit der Nieren im Dienste einer so außerordentlich schwachen und langsam wirkenden Ausscheidung stände, daß von dem innerhalb einiger Minuten angesammelten Farbstoff in 2 Stunden nur der 15. Teil, in 24 Stunden nur die Hälfte ausgeschieden wurde!

Ja, tatsächlich würde noch weniger von dem in den Nierenzellen angesammelten Farbstoff seinen Weg in den Harn finden, denn die 8,5 mg, die sich anderswo im Körper befinden, dürften doch wohl ebensoviel oder mehr als die 1,5 mg der Nieren zu dem Farbstoff im Harn beitragen.

*Wie muß man die Ausscheidung des Farbstoffes Nr. 90 nun verstehen?* Dieser Farbstoff ist ein ziemlich starkes Protoplasmagift; eine Gabe von 24 mg per Kilogramm Körperlänge bewirkt histologisch und funktionell nachweisbare Nierenschädigung, 31 mg oder mehr führen immer den Tod des Tieres herbei<sup>2</sup>; dieser Stoff dürfte sich somit ganz besonders ausgiebig und schnell an Bestandteile verschiedener Zellen verankern können. Deshalb wandert er nach Einspritzung von 10 mg so schnell aus dem Blute heraus, daß er nach einigen Minuten, d. h. nach der ersten vollendeten Capillarpassage des Blutes hier nicht mehr nachweisbar ist, d. h., seine Konzentration erreicht nicht 0,1 mg in 100 ccm. Ein Farbstoffgehalt des Blutes von < 0,1 mg in 100 ccm ist natürlich gar nicht als Quelle des in den Harn übergehenden Farbstoffes auszuschließen, er ist im Gegenteil als eine Möglichkeit zu beachten, und dies besonders weil nach den Angaben *Sheehans*<sup>3</sup> sogar ein Farbstoffgehalt des Blutes von 0,01 mg in 100 ccm (den 10. Teil des eben nachweisbaren) genügen würde, den Nieren in 24 Stunden 5 mg des Farbstoffes zuzuführen, was natürlich

<sup>1</sup> J. of Path. 35, 618—619. — <sup>2</sup> Sheehan: J. of Path. 35, 591, 605. —

<sup>3</sup> Sheehan: J. of Path. 35, 620.

für eine Ausscheidung von 0,66 mg vollkommen ausreicht und sogar die dazu notwenige Zufuhr bedeutend überschreitet. In dem Maße als der Gehalt des Blutes an Farbstoff sich wegen Ausscheidung durch die Nieren usw. noch weiter senkt, geht in den Geweben deponierter Farbstoff ins Blut zurück, um das gestörte Verteilungsgleichgewicht des Farbstoffes zwischen Blut und Geweben wieder herzustellen. All dies ist eine Möglichkeit, die natürlich und einfach erscheint, und die nichts Ungereimtes enthält wie die Anschauung, auf welche sich die obigen Punkte a—d beziehen.

Noch wahrscheinlicher wird sie, wenn man bedenkt, wie eigentümlich die Ausscheidungskurve des Farbstoffes Nr. 90 in manchen weiteren, hier zu übergehenden Hinsichten doch ist, und wenn man bedenkt, daß gewisse Befunde Sheehans deutlich darzulegen scheinen, daß der im Nierengewebe angesammelte Anteil des Farbstoffes als Quelle des in den Harn erscheinenden Farbstoffes vollständig oder fast vollständig auszuschließen ist, d. h. dieser Farbstoffanteil ist kein Gegenstand der spezifischen Nierenarbeit, die aber darin besteht, Stoffe in den Harn zu überführen.

Wenn von 10 mg eingespritzten Farbstoffes in 24 Stunden nur 0,66 mg ausgeschieden werden, so dürfte nämlich der Schluß nicht unberechtigt sein, daß er im Körper größtenteils allmählich zerstört wird; daß er daher aus den Organen allmählich verschwindet, ist nichts Auffallendes. Aus der Tabelle (Sheehan S. 619) ergibt sich aber, daß er eben dort, d. h. in der Niere, am langsamsten verschwindet, wo er außer infolge dieser allmählichen Zerstörung auch infolge des Überganges aus den lokalen Ansammlungen in den Harn vermindert werden sollte.

Die beiden Nieren der 12 Tiere, die 11—120 Min. nach der Farbstoff-Einspritzung untersucht wurden, enthielten durchschnittlich 1,45 mg und höchstens 1,82 mg Farbstoff; während dieser 2 Stunden konnte keine Abnahme der extrahierbaren Farbstoffmenge nachgewiesen werden, denn die beiden Nieren der 4 unter diesen 12 Tieren, die erst nach 60 oder 120 Min. untersucht wurden, enthielten ebensoviel oder sogar etwas mehr Farbstoff (1,68, 1,48, 1,50, 1,72 mg) als die Nieren der früher untersuchten 8 Tiere (vgl. Tabelle 7<sup>1</sup>).

Erst bei den 8 weiteren Tieren, die nach 3 $\frac{1}{2}$ , 3 $\frac{3}{4}$ , 4, 6 oder (4 Tieren) 8 Stunden nach der Farbstoff-Einspritzung untersucht wurden, war eine Abnahme der aus den Nieren extrahierbaren Farbstoffmenge nachzuweisen (vgl. die zitierte Tabelle) und 0,72 bzw. 0,64, 0,92, 0,90, 0,88, 0,33, 0,25 und 0,40 mg ließen sich aus ihren Nieren extrahieren. Bei vier weiteren Tieren, deren Nieren nach 20—25 Stunden untersucht wurden, fand sich noch 0,20, 0,18, 0,11 und 0,18 mg Farbstoff in den Nieren vor. Man vergleiche diese Zahlen mit denjenigen, die sich auf die Leber beziehen (Sheehan S. 619). 1 $\frac{1}{2}$  Min. nach der Einspritzung in das Blut extrahierte man aus der Leber 1,6 mg Farbstoff, nach 30 Min. 1,2 mg, nach 1 Stunde 0,7 mg und nach 2 Stunden 0,3 mg.

<sup>1</sup> Sheehan: J. of Path. 35, 619.

Nach 2 Stunden ist somit der Farbstoffgehalt der Leber auf  $\frac{1}{5}$  des anfänglichen gesunken, in der Niere ist er nach 2 Stunden unverändert, und erst in der 8.—20. Stunde sinkt er auf  $\frac{1}{5}$  des ursprünglichen.

Also nur etwa 6,6% der eingespritzten 10 mg des Farbstoffes Nr. 90 gelangen überhaupt zu nachweisbarer Ausscheidung mit dem Harn<sup>1</sup>; *Sheehan* gibt an, daß „die Farbstoffausscheidung in der Regel nach ungefähr 24 Stunden aufhört, wenn . . . durchschnittlich 0,66 mg Farbstoff in dem Tagesharn vorhanden sind“. Die übrigen 93,4% des eingespritzten Farbstoffes werden also im Körper zerstört.

Die initiale Aufnahme in dem Nierengewebe von etwa 15% der eingespritzten Farbstoffmenge kann also aus drei Gründen sehr wenig mit der Aufgabe der Niere zu tun haben, nämlich:

Erstens weil eine Farbstoffmenge, die nur 6,6% der eingespritzten und also nur etwa der Hälfte der anfänglich in den Nieren deponierten Farbstoffmenge entspricht, überhaupt zu nachweisbarer Ausscheidung mit dem Harn gelangt.

Zweitens weil ein weit geringerer Anteil als die Hälfte des in den Nieren deponierten Farbstoffes in den Harn übergeht; die außerhalb der Nieren deponierten 85% des Farbstoffes müssen doch auch zu der Ausscheidung der in dem Harn erscheinenden 6,6% beitragen; man kann nicht einmal die Möglichkeit ausschließen, daß all der Farbstoff des Harnes anderen Quellen als den Nierendepots entstammt, und dies ganz besonders, weil nach *Sheehans* eigenen Worten schon bei einem Farbstoffgehalt des Blutes, der nur  $\frac{1}{10}$  einer eben nachweisbarer Spur beträgt, der im Blute vorhandene Farbstoff doch mehr als ausreichen würde, um die Ausscheidung der 0,66 mg des Farbstoffes zu unterhalten.

Drittens zeigt sich, daß der geweblich deponierte Farbstoff weit langsamer aus den Nieren als aus sämtlichen anderen untersuchten Organen verschwindet; es ist dann natürlich sehr schwierig, die nierengewebliche Deposition des Farbstoffes in Zusammenhang mit der speziellen Nierenfunktion zu stellen, die doch immer diejenige ist, fremde oder überschüssige Stoffe aus dem Körper zu entfernen.

Dagegen ist der langsame Schwund des Farbstoffes aus dem Nierengewebe wohl mit der Auffassung vereinbar, seine initiale Ansammlung hätte nichts mit der spezifischen Nierenwirkung zu tun. Wie wir auf S. 266 betonten und auf S. 269 an der Hand einiger Kurven zeigten, ist die Rückkehr in das Blut von in unspezifischer Weise in den Geweben diffundierten Stoffmengen immer ein weit langsamere Vorgang als die Deposition. Es ist auch verständlich, daß jener Vorgang in den Nieren verhältnismäßig mehr Zeit als in anderen Organen beanspruchen muß, weil der Farbstoff Nr. 90 ein starkes Protoplasmagift ist, weil er sich

<sup>1</sup> Vgl. J. of Path. 35, 619.

deshalb an das Protoplasma innig bindet und weil aus oben auf S. 277 angegebenen Gründen das Nierengewebe im Verhältnis zu seinem Gewicht beträchtlich mehr Farbstoff als andere Körpergewebe in unspezifischer Weise aufnehmen muß.

Die Persistenz der Ansammlung des Farbstoffes Nr. 90 im renalen Gewebe stimmt dagegen vollständig mit der schon seit langem wohlbekannten Tatsache überein, daß Farbeniederschläge in der Niere für Stunden, Tage, Wochen, ja Monate nach dem Abklingen jeglicher Farbenausscheidung bestehen bleiben können. Einige grundlegende Arbeiten der *Aschoffschen Schule*, z. B. *Suzuki*<sup>1</sup> oder *Mitamura*<sup>2</sup> sollten in dieser Frage konsultiert werden. „Jede granuläre Ausscheidung kann ohne weiteres abgelehnt werden, denn die histologischen Befunde sprechen in jeder Hinsicht dagegen. Menge und Konzentration des Carmins im Harne stehen in keiner merkbaren Beziehung zur Stärke der Vitalgranula, die dagegen dann voll entwickelt sein können, wenn die Carminausscheidung abgeklungen ist, wie bereits *Suzuki* betonte“ (*Mitamura*).

Es ist auch nicht möglich, diese Meinungen der *Aschoffschen Schule* mit unbelegten Aussagen über Kunstprodukte abzulehnen, denn diesen histologischen Ergebnissen stellen sich die Angaben eines Schrifttums zur Seite, das viel zu umfangreich ist, als daß wir hier die Forscher nennen können, welche mittels in-vivo-Versuchen der verschiedensten Art das renale Schicksal von allerlei Farbstoffen studierten; eingehende Überblicke dieses sehr umfangreichen Schrifttums sind außer von mir auch von *Cushny* und von *v. Möllendorf* veröffentlicht worden; weitere und sehr umfassende Literaturüberblicke findet man auch z. B. bei *Keller*<sup>3</sup>; die vielen eigenen Versuche von *Keller* und seinen Schülern sind in mehreren Hinsichten besonders bedeutungsvoll. Arbeiten von *Bieter* und *Hirschfelder*<sup>4</sup> sowie einige Versuche von *Richards*<sup>5</sup> werden zwar in den genannten Literaturübersichten vermißt, sollten aber nicht übergangen werden.

Die außerordentliche Dürftigkeit von *Sheehans* Berücksichtigung dieser Literatur ist sehr zu bedauern; die allermeisten der Arbeiten, die die von ihm behandelten Fragen beleuchten, erwähnt er gar nicht. Da in *Sheehans* Arbeit das Neue sich mehr auf seiner Arbeitsmethode als auf Meinungen bezieht, und da gerade diese Meinungen in der betreffenden Literatur seit Jahrzehnten von allen möglichen Gesichtspunkten aus behandelt wurden, so ist es natürlich nicht ohne Interesse, daß man in

<sup>1</sup> *Suzuki*: Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena: Gustav Fischer 1912. —

<sup>2</sup> *Mitamura*: Pflügers Arch. **204** (1924). — <sup>3</sup> *Keller*: Die Elektrizität in der Zelle. Mährisch-Ostrau: Julius Kittl 1932. — Der elektrische Faktor der Nierenarbeit. Mährisch-Ostrau: Julius Kittl 1933. — <sup>4</sup> *Bieter u. Hirschfelder*: Amer. J. Physiol. **68**; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **23**. — <sup>5</sup> *Richards*: Proc. roy. Soc. Lond. B **102**.

diesem Schrifttum für Meinungen wie *Sheehans* nur leicht zu widerlegende Gründe, aber für die entgegengesetzten Meinungen sehr viele und schwerwiegende Gründe finden kann.

Zum Schluß sei noch eine Frage berührt, zu welcher *Sheehan* wiederholt und in dem Ausmaße in seiner polemischen Schrift zurückkehrt, daß ihr allergrößter Teil dieser Frage gewidmet wurde. Gerade in dieser Frage habe ich nach seiner Meinung mich der allerschwersten Mißverständnisse schuldig gemacht, indem ich *Sheehans* „Ausdruck ‚Ausschwemmungsgrad‘ zu dem Begriff ‚harnmäßigem Ausschwemmungsgrad‘ erweitere, ohne zu erklären, daß ich eine neue und verschiedene Auffassung gebe, die nie in *Sheehans* Absicht lag“ usw. Ich soll mit anderen Worten *Sheehans* Versuchen und Meinungen eine unbefugte und willkürliche Deutung beigelegt haben, und von diesem falschen Ausgangspunkte aus soll ich sie beurteilt haben.

*Sheehan* verwendet mehrere Seiten darauf, um die beiden Fassungen des Ausschwemmungsgrades zu definieren und verknüpft hiermit „eine recht elementare Beschreibung einiger Möglichkeiten der Nierentätigkeit, um Mißverständnisse in der Terminologie zu vermeiden“. Gemäß dieser Beschreibung solle ein von der Niere behandelter Stoff auf zwei Wegen in die Kanälchenzellen gelangen können; erstens könnte er glomerulär filtriert werden und dann von der Kanälchenlichtung aus in die Zellen eindringen, oder er könnte anderseits von den Zellen direkt aus dem Blute aufgenommen werden. In beiden Fällen könnte der in den Zellen aufgenommene Stoff „wieder sofort oder nach Minuten, Stunden, Tagen oder Monaten“ a) in den Blutstrom zurückkehren, b) in die Harnflüssigkeit sezerniert werden; er könnte auch in den Zellen dauernd oder vorübergehend gespeichert oder nach mehr oder weniger langer Zeit umgewandelt werden. Außer diesen 12 verschiedenen renalen Behandlungsweisen sollte man noch mehrere Möglichkeiten für den Fall zu unterscheiden haben, daß der betreffende Stoff von dem interstitiellen Nierengewebe aufgenommen würde.

Diese zum Teil selbstverständlichen, zum Teil völlig hypothetischen theoretischen Möglichkeiten hinsichtlich von Stoffansammlungen in dem Nierengewebe werden augenscheinlich aus zwei Gründen vorgelegt.

Erstens will *Sheehan* hervorheben, daß die von ihm gefundenen „Ausschwemmungsgrade“ verschiedener Stoffe nicht notwendigerweise ein Maßstab ihrer Ausscheidung sei<sup>1</sup> und hieraus sollte sich, zweitens das fehlerhafte meiner Fragestellung ergeben: Inwieweit sind seine „Ausschwemmungsgrade“ harnmäßig, d. h. inwieweit beziehen sie sich auf die Ausscheidung der Stoffe mit dem Harne, und inwieweit auf mit der Harnbildung nicht zusammengehörende Umstände.

<sup>1</sup> *Sheehan*: Virchows Arch. 290, 544.

Die Ansammlungen verschiedener Stoffe im Nierengewebe, die *Sheehan* mit seiner Ausschwemmungsmethode studieren wollte, betrachtet er als Ausdrücke spezieller, aktiver Fähigkeiten der Niere, Stoffe in ihrem Gewebe aufzuspeichern. Diesen Fähigkeiten käme eine selbständige Bedeutung zu, ob nun die Ansammlungen mit gleichzeitiger oder mit späterer Ausscheidung dieser Stoffe einhergehen oder nicht. Sowohl aus seiner polemischen Schrift als aus seinen anderen Schriften geht aus manchen Stellen hervor, daß *Sheehans* Gedankengang derjenige ist: will man die Nierenarbeit verstehen, so muß man erst wissen, wie die Niere Stoffe aus dem Blute entfernt; wie sie diese Stoffe in den Harn überliefert, ist ein anderes und späteres Problem. Hier stellen sich aber zwei Fragen unmittelbar ein.

*Die erste Frage* ist diese: Besteht wirklich eine solche spezifische, mit der Ausscheidung des Harnes nicht notwendigerweise zusammenfallende Aufnahmefähigkeit des Nierenparenchyms, inwieweit läßt sie sich aus Vergleichen zwischen den arteriellen und venösen Konzentrationen verschiedener Bestandteile des Nierenblutes bestimmen, falls man bestehende unspezifische Anlässe zu Veränderungen dieser Konzentrationen nicht berücksichtigt? Stört nicht unberücksichtigter diffusionsmäßiger Stoffaustausch zwischen Blut und Nierengewebe solche Bestimmungen ebenso sehr als er Bestimmungen mittels derselben Methode über die harnmäßige Ausscheidung der Stoffe stört?

*Zweitens* fragt es sich: Ist es wirklich, wie *Sheehan* in seiner polemischen Schrift in bestimmtester und zuweilen passionierter Form das eine übers andere Mal behauptet, so verfehlt, die renalen Vorgänge im Lichte der gleichzeitig stattfindenden Harnbildung zu betrachten? Was man auch über die Ergebnisse und Methoden der Nierenphysiologie sagen mag — und ich glaube, hier nicht besonders unkritisch zu sein, der ich wie so manche andere Forscher alle die Gründe nichtig fand, die angeblich die sog. Sekretionstheorie stützen sollten, und der ich auch mit den Befunden zugunsten der sog. Filtrations-Resorptionstheorie so streng umging, daß ich in der gesamten hergebrachten Motivierung dieser Theorie nichts Sichereres oder vollständig Beweisendes finden konnte und eine ganz neue Motivierung unbedingt notwendig fand — was man auch über die bisherige Nierenphysiologie sagen mag, ich bin zu der Behauptung nicht bereit, daß ihr Bestreben unrichtig oder auch nur unzweckmäßig wäre, alle ihre Befunde, Gedankengänge und Methoden gerade auf die Harnbildung zurückzuführen, sie als richtig oder zuverlässig nur dann gutzuheißen, wenn sie nach möglichst eingehender und allseitiger Überprüfung mit der Ausscheidung der Harnbestandteile und mit deren Schwankungen übereinstimmend erscheinen. Noch weniger kann ich glauben, es wäre ein grober Fehler, Ergebnisse wie *Sheehans* von diesem allgemeinen Ausgangspunkt aller nierenphysiologischer Forschung zu betrachten, dies um so weniger, da seine Ergebnisse mit einer

unberücksichtigten methodischen Fehlerquelle eng zusammengehören, und da die Nierenphysiologie doch schon vor Jahrzehnten mit dem Problem fertig war, ob angebliche Ansammlung von harnfähigen Stoffen in dem Nierengewebe etwas mit der Aufgabe der Nieren zu tun hätte, fremde oder überschüssige Stoffe aus dem Körper zu entfernen.

In seiner polemischen Schrift bestreitet *Sheehan* entschieden und ausführlich, etwaige Absichten gehabt zu haben, etwas über die eigentliche Ausscheidung der untersuchten Stoffe festzustellen; er geht sogar so weit in dieser seiner Behauptung, daß er auf S. 544 versichert, daß „eine Untersuchung, die“ (mittels seiner Methode) „dies Ziel verfolgte, wertlos sein würde“; er wollte nur die spezifische Aufnahmefähigkeit des Nierengewebes in bezug auf diese Stoffe studieren. Die angeblichen spezifischen Ansammlungen von Stoffen in den Tubuluszellen könnten möglicherweise mit einer nachherigen Sekretion der Stoffe einhergehen, möglicherweise tun sie es nicht; „diese beiden Phasen, direkte Absorption aus dem Blut mit nachfolgender Sekretion ins Tubuluslumen“ müssen „klar unterschieden . . . werden. Das Vorhandensein der einen Phase beweist nicht das Eintreten der anderen“ usw. (S. 541).

Die Behauptung *Sheehans*, es wäre ein grober Fehler, seine Bestimmungen von Ausschwemmungsgraden im Lichte der harnmäßigen Ausscheidung und der sich hierauf beziehenden Elimination der betreffenden Stoffe aus dem Blute zu betrachten, hat mich ebensosehr überrascht wie seine lebhaft vorgetragene Ansicht, er habe mit seinen Bestimmungen zu Fragen über die Ausscheidung dieser Stoffe nicht Stellung nehmen wollen.

In den beiden Arbeiten *Sheehans*, die meine Bemerkungen<sup>1</sup> veranlaßten, wird vielmehr jede Gelegenheit benutzt, um die gefundenen Ausschwemmungsgrade mit Fragen über die Ausscheidung in Zusammenhang zu stellen. Die eine Arbeit<sup>2</sup> wird somit mit Betrachtungen abgeschlossen, inwieweit die erhobenen Ausschwemmungsgrade „sicheren Aufschluß über den Mechanismus geben können, der die Harnstoffausscheidung verrichtet“ (l. c. S. 379/80), und falls *Sheehans* Befunde ihn auch nicht veranlassen, bezüglich des Harnstoffes bestimmte Stellung in der Frage über renale Sekretion oder renale Filtration-Resorption zu nehmen, so sucht man vergebens die Ursache dazu in irgendwelcher Anmerkung darüber, daß Ausschwemmungsgrade nicht mit Ausscheidungsfragen zusammengestellt werden dürften; im Gegenteil, er gibt als diese Ursache ausdrücklich an, daß der Ausschwemmungsgrad des Harnstoffes (6—13 %) einerseits ungezwungen mit der „*Cushnyschen Hypothese*“ über die Harnausscheidung vereinbar ist, daß aber „anderseits . . . der gefundene Ausschwemmungsgrad ebenso gut in Übereinstimmung mit einer sekretorischen . . . Theorie gedeutet werden

<sup>1</sup> Virchows Arch. 286. — <sup>2</sup> J. of Physiol. 73.

könnte“; die spätere Aussage wird mit einem Hinweis auf die früher veröffentlichten Farbstoff-Ausschwemmungs-Versuche gestützt, wo „ein Mechanismus“ beschrieben wurde, den „man nicht ohne weiteres als bedeutungslos für die Harnstoffausscheidung (von mir kursiv) annehmen kann“.

Die Farbstoffarbeit<sup>1</sup> wird sogar mit den Worten eingeleitet: „Der Mechanismus der Ausscheidung (excretion) des Harns ist noch fraglich, da weder Filtration (!) noch Sekretion endgültig in der Niere festgestellt worden sind. Will man auf dieses Problem eingehen (in a consideration of the problem), so ist es zweckmäßig, von *Cushnys* neuer Theorie auszugehen, da diese bestimmt genug formuliert wurde, um einen bestimmten Ausgangspunkt abgeben zu können“ (l. c. S. 201). Dann folgen gewisse Auseinandersetzungen darüber, wie man die Richtigkeit der *Cushnyschen* Lehre überprüfen könnte, besonders wie man sie hinsichtlich des Umstandes überprüfen sollte, daß sie „tubuläre Sekretion ablehnt und *ausgeschiedene Stoffe* (von mir kursiv) nur über die glomeruläre Filtration ihren Weg in das Lumen oder in die Wandzellen der Kanälchen finden läßt“. Überprüft man aber an der Hand gewisser Versuchsergebnisse das Zutreffen oder Nichtzutreffen der *Cushnyschen* Lehre und gibt man eine solche Überprüfung sogar als Ziel seiner eigenen Arbeit an, dann stellt man eben seine eigenen Versuche in einen sehr innigen Zusammenhang mit allerlei Fragen über die Ausscheidung verschiedener Stoffe mit dem Harne. Die *Cushnysche* Lehre handelt nämlich durchaus von der *Ausscheidung* des Harns und seiner Bestandteile, und sie umfaßt keine Frage, die nicht innig hiermit zusammenhängt. Weit davon entfernt, von Fragen über renale Ausscheidung Abstand zu nehmen, so kehrt *Sheehan* auf den folgenden Seiten dieser Arbeit auch so oft dazu zurück, daß es mir unmöglich ist, alle die Stellen anzugeben, wo er seine hohen Ausschwemmungsgrade der Farbstoffe mit der *Cushnyschen* Lehre und mit ihren wirklichen und vermuteten Folgerungen und Bedingungen kontrastiert, oder wo er gegensätzlich bespricht, wie viel besser seine Befunde mit einer anderen Anschauung über die Harnausscheidung, der *Heidenhainschen*, sich nach seiner Meinung vereinbaren lassen. Am Ende der betreffenden Arbeit hat *Sheehan* sogar ein dreiseitiges Kapitel mit der Überschrift „Significance of the renal extraction ratios“, wo die Bedeutung der farbstofflichen Ausschwemmungsgrade in zusammenfassender und eingehender Weise gerade von dem Gesichtspunkte aus besprochen wird, inwieweit diese mit der einen oder anderen der beiden Anschauungen über die Harnausscheidung übereinstimmen.

Es ist mir unbegreiflich, wie *Sheehan* in seiner polemischen Schrift behaupten kann, ich habe mich grober Fehler und der allerschwersten Mißverständnisse schuldig gemacht, in dem ich, angeblich im Gegensatz

---

<sup>1</sup> J. of Physiol. 72.

zu ihm, seine Befunde über renale Ausschwemmungsgrade mit Fragen über harnmäßige Ausscheidung und über harnmäßige Elimination der untersuchten Stoffe aus dem Blute zusammenstelle. Dies wird mir noch unbegreiflicher, weil kürzlich eine bisher nicht besprochene Arbeit *Sheehans* erschien, wo er wiederum den renalen Ausschwemmungsgrad eines Farbstoffes mit der Frage über seine Ausscheidung sowie mit der größeren Frage zusammenstellt, inwieweit die *Cushnysche* oder die *Heidenhainsche* Ausscheidungslehre die richtige ist.

Die betreffende Arbeit<sup>1</sup> schließt nämlich mit einem Kapitel ab, wo der Ausschwemmungsgrad des Phenolrots von dem Gesichtspunkte aus betrachtet wird, inwieweit er mit der einen oder anderen Ausscheidungslehre vereinbar ist. Zuerst sagt *Sheehan* (s. S. 455), daß der erhobene Ausschwemmungsgrad des Phenolrots,  $40 \pm 10\%$ , keineswegs zu hoch ist, um nicht mit der *Cushnyschen* Lehre vereinbar sein. Wie wir einleitungsweise betonten, so fällt tatsächlich ein Ausschwemmungsgrad von 50% noch innerhalb der bei dieser Lehre möglichen harnmäßigen Stoffausschwemmung aus dem Blute, dies, falls der betreffende Stoff nur in dem Plasma des Blutes vorkommt, was nach *Sheehan* mit Phenolrot der Fall sein soll. Anderseits bespricht er auch die seiner Meinung nach mögliche Weise, in welcher seine Befunde sich mit einer „sekretorischen“ Auffassung der Harnausscheidung vereinbaren lassen, und ohne aus seinen Befunden über das Phenolrot eine direkte Stütze für renale Sekretion herleiten zu wollen, so kann er doch in diesem Zusammenhang nicht umhin, einen „äußerst schwerwiegenden Einwand gegen die Möglichkeit einer Filtration des Phenolrots“ hervorzugeben, die in indirekter Weise also für seine renale Sekretion sprechen sollte.

Dieser Einwand gründet sich auf *Marshalls* Befund, daß von zu Hundebut gesetztem Phenolrot nur 25% durch eine Kollodiummembran dialysierbar sind, und nur 5% von zu Kaninchenblute gesetztem Phenolrot. Falls die Permeabilität der glomerulären Filtermembran dieselbe als diejenige einer Kollodiummembran wäre, so würde dieser Befund natürlich gewisse, aber auch in diesem Fall keineswegs unüberwindliche Schwierigkeiten für die Möglichkeit einer filtrativen Entfernung von so viel als  $40 \pm 10\%$  des in dem arteriellen Nierenblut vorhandenen Phenolrots setzen.

Die renale Bedeutung des *Marshallschen* Arguments hängt mit anderen Worten sehr viel u.a. davon ab, ob die Annahme einer etwa gleichgradigen Permeabilität in Kollodium- und Glomerulusmembranen berechtigt ist oder nicht.

Diese für *Marshalls* Argument geradezu grundlegende Frage behandelt *Sheehan* auf drei Zeilen, nachdem er vorher mehr als eine halbe Seite dem Überrest des Argumentes gewidmet hat. Er sagt nämlich (S. 457): „*De Haan* (1922), *Khanolkar* (1922), und *Ekehorn* (1931) nehmen nebst anderen Forschern zwar die Möglichkeit

---

<sup>1</sup> *Sheehan*: J. of Physiol. 82, 438—457 (1934).

einer glomerulären Filtration von verschiedenen Kolloiden an, aber *Cushny* (1926) deutet dies als eine Folge toxischer Beschädigung". Es wäre gut, wenn *Sheehan* die Fragen über die glomeruläre Permeabilität etwas näher berücksichtigt hätte; ziemlich viel ist hierüber geschrieben worden, das bei *Cushny* keine nähere Berücksichtigung oder Erwähnung fand. So habe unter anderen ich an den Hand eigener Versuche und unter Heranziehung von sehr vielen amerikanischen, deutschen, englischen und skandinavischen Arbeiten die glomerulären Permeabilitätsverhältnisse eingehend geschildert (Principles, S. 350—446, 462—472). Es ergab sich, daß die Knäuelmembran, solange sie unbeschädigt bleibt, die normalen Plasma-proteine zwar retiniert, daß aber ihre Permeabilität dabei immerhin eine so hohe ist, daß sie eben retiniert; schon sehr geringfügige Beschädigungen verändern die Membran derart, daß die Plasma-Albumine (Molekulargewicht nach *Krogh* etwa 60000) durch die Membran zu gehen beginnen; bei stärkeren Beschädigungen läßt die Membran in ausgiebiger Weise die Plasma-Albumine durch. Mit zunehmender Stärke der Beschädigung beginnt auch ein steigender Teil der Plasmaglobuline, deren Molekulargewicht nach *Krogh* 130000 übertrifft, durch die Membran zu gehen. Ja, die vollständig intakte Knäuelmembran ist nicht einmal für die normalen Plasma-Albumine ganz undurchgängig, die nach *Mörner* in äußerst geringfügigen Spuren sich mittels spezieller Methoden in allen normalen Harnen nachweisen lassen.

Eiweißarten mit geringerem Molekulargewicht als Sero-Albumin werden von den Knäuelmembranen nur unvollständig retiniert. Hämoglobin [Molekulargewicht 14000 Hund bis 16700 Mensch] passiert somit sehr leicht, falls es außerhalb der Blutkörperchen in dem Plasma vorkommt. Schon nach intravenöser Injektion von Hämoglobinlösungen oder von ausgelaugtem Blut, wenn also keine besondere Beschädigung der Knäuelmembranen vorliegt, diffundiert das Hämoglobin in beträchtlichen Mengen durch die Membranen, was unter anderen *Ribbert*, sowie (in *Heidenhains Laboratorium*) *Adami*, in vollständig überzeugender Weise zeigen konnten. Sind die Membranen beschädigt, diffundiert das Hämoglobin noch leichter; so leicht, daß die Membranen nunmehr kaum als relative Diffusionshindernisse des Hämoglobins gelten können.

Von anderen plasmafremden Eiweißarten lassen die Knäuelmembranen auch in das Blut gebrachtes Eier-Eiweiß durch, dessen krystallisierende Halbfaktion das für eine Eiweißart ziemlich bescheidene Molekulargewicht von nur 34000 hat (*Sörensen*).

Die normale Knäuelmembran ist also praktisch genommen undurchlässig für Sero-Albumin und andere normale Eiweiß-Bestandteile des Plasmas, läßt aber schon in ihrem normalen Zustand beträchtliche Anteile von abnormerweise in dem Plasma vorhandenem Eiweiß von geringerem Molekulargewicht durch. Unter solchen Umständen fragt man sich, ob die Knäuelmembran auch nur ein relatives Hindernis für die Filtration von Phenolrot ( $C_6H_4 \cdot SO_2 \cdot OC \cdot (C_6H_4OH)_2$ ; Molekulargewicht 354,2) sein kann, und es erscheint äußerst gewagt, von Befunden über die Diffusibilität dieses Stoffes durch eine Kollodium-Membran ausgehend, Vermutungen über seine Permeation durch die Knäuelmembran vorzubringen; durch unbeschädigte Kollodium-Membranen kann doch kein Hämoglobin hindurchgehen; nur verhältnismäßig so außerordentlich kleinmolekulare Stoffe wie gewöhnliche Salze, Harnstoff, Zucker usw. können dies. Schon Phenolrot mit seinen nicht besonders großen und ziemlich einfach aufgebauten Molekülen passiert nur mit Schwierigkeit und nur teilweise durch eine Kollodium-Membran.

Da *Sheehan* auf S. 549 seiner polemischen Schrift eine Tabelle vorlegt, wo der sog. renale Ausschwemmungsgrad des Phenolrots, seine Ausscheidung mit dem Harn und seine Ansammlung in der Niere

miteinander verglichen werden, und da er aus dieser Tabelle nicht gutzuheißen Schlüsse zieht, so wäre es verlockend, an der Hand seiner Spezialuntersuchung über die „Elimination des Phenolrots“ zahlreiche Punkte näher zu betrachten. Da diese Spezialuntersuchung seiner früheren Polemik nicht unterliegt, soll aber hierauf nicht weiter eingegangen werden.

Kurz gesagt, sowohl in seiner polemischen Schrift als in seinen früheren und späteren Arbeiten verbindet *Sheehan* seine Bestimmungen der renalen Ausschwemmungsgrade mit allgemeinen, sowohl als mit speziellen Fragen über die Ausscheidung des Harnes und seiner Bestandteile, und deshalb kann ich nicht einsehen, warum er seinen Lesern untersagen will, das-selbe zu tun, und kann besonders seine Versicherungen nicht verstehen, Fragen über renale Ausscheidung und „harnmäßiges Schicksal“ verschiedener Stoffe nicht angegriffen oder anzugreifen beabsichtigt zu haben.

Hier nicht alles gutzuheißen, ist nicht immer mit „ignoratio elenchi“ gleichbedeutend und gründet sich nicht immer auf „logischen Irrtümern“, auf „nach jeder Lesart fraglos reinen Spekulationen“, auf „vollkommener Unterlassung, beschriebene und ermittelte Tatsachen zu erwähnen“ oder auf Mißverständnissen und Willkürlichkeiten gröbsten Schlages.

Diese und andere persönliche Zumutungen haben mich nicht wenig überrascht, besonders in Anbetracht der Umstände, daß der mir früher unbekannte Dr. *Sheehan* mich ursprünglich mit Briefen aufsuchte, seine Meinungen mir ausführlich darin entwickelte, sich meine Auffassung über seine Arbeiten ausdrücklich erbat, und sie, ohne etwaige Einwendungen mir mitzuteilen, ein halbes Jahr bei sich hatte, ehe ich sie unter Beibehaltung einer, wie ich glaube, freundlichen und sehr höflichen Form endlich veröffentlichte. Ich beklage, daß ich jetzt, nachdem ich Veranlassung hatte, mich eingehend mit *Sheehans* Arbeiten zu beschäftigen, sie in gewissen Hinsichten etwas anders als in dem Jahre 1932 beurteilen muß, als ich nur zwei seiner Arbeiten in etwas flüchtiger Weise durchgelesen hatte.

Es gibt, wie wir schon auf S. 262 sagten, eine sehr große Zahl von hier zu übergehenden Punkten in *Sheehans* Arbeiten, die aus sowohl formellen als sachgemäßen Gründen Entgegnungen geradezu herausfordern, und ich habe mich nur immer mehr von der Berechtigung meiner früheren Bemerkungen<sup>1</sup> überzeugt. Da diese Bemerkungen unter vielen möglichen Punkten nur die eine Frage berührten, ob nicht diffusionsmäßiger Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben *Sheehans* Ausschwemmungsbestimmungen der Farbstoffe habe beeinflussen können, und da sie in streng sachgemäßer und sehr höflicher Form vorgelegt wurden, so hat seine sehr ungewöhnliche Schreibweise mich so unangenehm berührt, daß ich mich jetzt nach jahrelangem Zögern veranlaßt

---

<sup>1</sup> Ekehorn: Virchows Arch. 286.

sah, zum ersten und hoffentlich auch zum letztenmal meines Lebens in eine Polemik einzutreten.

### Zusammenfassung.

Der diffusionsmäßige Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe ist der wichtigste der Fehlerquellen, die man in solchen Versuchen zu berücksichtigen hat, wo vergleichende Bestimmungen an dem Arterien- und Venenblut nach Einspritzung eines Stoffes in das Blut ausgeführt werden sollen. Diese Fehlerquelle ist so wichtig und ihr Übersehen so verhängnisvoll für die Richtigkeit der in solchen Versuchen begründeten Schlüsse über spezifische Organwirkungen, daß ihre Bedeutung nicht übertrieben werden kann. Werden aber diese sowie einige andere weniger verhängnisvolle Fehlerquellen genau berücksichtigt, so dürfte die betreffende Untersuchungsmethode über gewisse Fragen der Harnbildung interessante Aufschlüsse geben können. Ich kann *Sheehans* wohl in übereilter Stimmung ausgesprochene Aussage nicht gutheißen, seine Methode wäre für Fragen über die Harnausscheidung wertlos; ich verbleibe diesbezüglich bei der Meinung, die ich schon vor der Erscheinung *Sheehans* Arbeiten aussprach (Principles 1931, S. 550) und mit welcher ich meine früheren Bemerkungen in Virchows Archiv abschloß: „Judiciously applied, this method may indeed lead to rather definite information in certain questions of tubular resorption“; gewisse Filtrationsfragen lassen sich auch mit dieser Methode angreifen; welche Spezialfragen es sind, wollen wir hier aber nicht berühren.

---

### Schrifttum.

*Ekehorn*: Princ. of renal Function, Acta med. scand. (Stockh.) **36**, 1—707 (1931). — *Virchows Arch.* **286**, 409—425 (1932). — *Sheehan*: J. of Path. **35**, 589—624 (1932). — J. of Physiol. **72**, 201—246 (1931). — *Virchows Arch.* **290**, 540—550 (1933). — *Sheehan, Dunn and Kay*: J. of Physiol. **73**, 371—381 (1931). — *Sheehan and Kay*: J. of Physiol. **79**, 359—415 (1933). — *Sheehan and Southworth*: J. of Physiol. **82**, 438—458 (1934).

---