XXII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.

Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Niere.

Von

Dr. Hermann Friedrich Grünwald.

Wenn bei einem Tiere, dessen Harn chloridfrei ist, bei intaktem Glomerulusapparat durch anatomische oder funktionelle (physiologische oder pharmakologische) Ausschaltung des Nierenepithels die Ausscheidung eines chloridreichen Harnes erzielt werden kann, so spricht dies wohl mit großer Wahrscheinlichkeit dafür, daß der Glomerulus der Ausscheidungsort der Chloride ist und in den Tubulis eine Rückresorption der letzteren stattfindet. — Die anatomische Ausschaltung des Nierenmarkes wurde zuerst von Ribbert (1) geübt, der bei Kaninchen das Nierenmark exstirpierte; hierbei erhielt er einen sehr diluierten Harn, dessen Menge auch stark vermehrt war.

Diese Versuche wurden dann in etwas veränderter Form von Boyd (2) wiederholt: dieser Autor fand, daß bei möglichst vollkommener Exstirpation des Nierenmarkes Nekrosen und Infarkte in der Nierenrinde auftraten; bei unvollständiger Entfernung der Markpyramide trat keine Diluierung des Harnes ein.

In nicht publizierten Versuchen, über die H. Meyer (3) kurz berichtet hat, hat Hausmann ebenfalls die Ribbertschen Versuche wieder aufgenommen. Er ging von der Annahme aus, daß bei den Tieren Boyds, die mit Kohl gefüttert waren, schon vor der Operation reichlicher diluierter Harn ausgeschieden wurde, weshalb eine deutliche Wirkung der Operation von vorneherein nicht zu erwarten war.

Hausmann verfuhr derart, daß er vorher die rechte Niere entfernte, dann an der linken Niere das Mark exstirpierte.

Die mit Hafer gefütterten Tiere, die vor der Markexstirpation sehr spärlichen hochgestellten Harn hatten, schieden nach der Operation reichlich stark diluierten Harn aus, dessen Chloridgehalt aber bedeutend vermehrt war.

Aus Hausmanns mir freundlichst zur Verfügung gestellten Versuchsprotokollen entnehme ich folgende Beispiele: Vor der Operation Harn von 1050 spez. Gew. mit 0,43 Proz. NaCl; nach der Operation 1008 spez. Gew. mit 0,8 Proz. NaCl, Vor der Oper. 1035 spez. Gew. mit 0,05 Proz. NaCl, nach derselben 1008 spez. Gew. mit 0,75 Proz. NaCl.

Diese bedeutende Zunahme der Kochsalzkonzentration des Harnes spricht wohl sehr zugunsten der Rückresorptionslehre. Immerhin lassen Chloridarmut bei Beginn, Chloridreichtum im weiteren Verlaufe des Versuches nur Konzentrationsänderungen, also quantitative Unterschiede erkennen, die ja, wie die Diurese-Literatur genügend lehrt, sehr verschieden gedeutet werden können.

Nur der qualitative Unterschied — zuerst absolutes Fehlen, dann reichlicher Gehalt von Chlorid — kann Beweiskraft beanspruchen.

Daher erschien es mir für Versuche, die den eingangs erwähnten Fragen näher treten sollen, eine unerläßliche Vorbedingung zu sein, daß die Versuchstiere zunächst chloridfreien Harn ausschieden.

Die von mir benutzten Versuchstiere waren immer Kaninchen; bei diesen chloridfreien Harn zu erzielen ist meines Wissens bisher noch nicht gelungen. — Pototzky (4) und Ruschhaupt (5), die am chloridarmen Tiere experimentierten, verwendeten die Methode von Schenk (6), Fütterung der Kaninchen mit Sago und Aqua destillata. Da die niedrigste Zahl, die Pototzky erhielt, 0,05 Proz. NaCl betrug und dieser Autor betont, daß die Fütterung nicht über 10 Tage ausgedehnt werden konnte, weil dann die Ausnutzung der Nahrung unvollkommen wurde, und sich unverdaute Sagokörner im Kote vorfanden, mußte eine andere Fütterungsart versucht werden.

Das Futter, das meine Tiere erhielten, bestand in Maiskörnern, die einige Tage hindurch in destilliertem Wasser gelegen und darin leicht gequollen waren. Doch bekamen die Tiere kein destilliertes Wasser zu trinken, sondern dieses wurde durch Aqua calcis ersetzt. Auf diese Weise wurden Durchfälle, die nach Trinken von destilliertem Wasser vorkommen, vermieden; auch wenn im Verlaufe der Versuche den Tieren Diuretika gegeben wurden, traten bei fortgesetzter Darreichung von Aqua calcis (in der Regel 60—70 ccm täglich) nur äußerst selten Durchfälle auf. Auch wurde dadurch die Kalkverarmung der Tiere verhindert, auf die sonst vielleicht manche Erscheinung hätte zurückgeführt werden können. — Die Wahl von Maiskörnern als Futter war durch ihren äußerst niedrigen Chloridgehalt bestimmt, der durch den mehrtägigen Aufenthalt in destilliertem Wasser noch verringert wurde.

Diese Nahrung wurde von den Kaninchen immer gerne genommen und durch viele Wochen anstandslos vertragen.

Nach acht bis zehn Tagen war in der Regel der Harn schon sehr an Chloriden verarmt, nur in Ausnahmefällen — bei anfangs sehr chlorreichen Tieren, — dauerte es bis zur Erreichung dieses Zieles einige Tage länger. In vielen Fällen war der Chloridgehalt des Harnes am Ende dieser Vorversuchsperiode so gering, daß nur mehr quantitativ nicht bestimmbare Spuren nachweisbar waren; mitunter konnte durch diese Diät allein völlige Chloridfreiheit des Harnes erzielt werden (vgl. die Protokolle).

Der Gedanke lag nahe, überall dort, wo auf diese Weise nur Chloridarmut, nicht Chloridfreiheit des Harnes erreicht werden konnte, die Austreibung der im Körper noch vorhandenen Chloridvorräte durch Diuretika zu versuchen.

Versuch 1. Kaninchen 1. 2100 g.

29. 10. Exstirpation der rechten Niere.

30. 10. bis 4. 11. Mais, mit Aqu. dest. aufgeweicht.

Datum.	Harnmenge cem	NaCl im cem	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung: Nach dem Abpressen:
5. 11.	16	1,6 mg	0,0256	
6. 11.	20	0,8 mg	0,016	
7. 11.	10	1,0 mg	0,010	
8. 11. 4 ^h n. m.	10	1,0 mg	0,010	12 ^h Mittag 1 cem 10% Na ₂ SO ₄ intravenös
9. 11.—11. 11.	110	neg.	neg.	5 cem 10% Na ₂ SO ₄ (0,5 g) intra- venös
12. 11.	21	Spuren	—	5 cem
13. 11.	10	Spuren	—	
16. 11.	Exitus durch Trauma (Schlundsondenverletzung).			

Zunächst wurde Natriumsulfat intravenös in Anwendung gebracht, u. z. sowohl in hypertonischer (vgl. Versuch I, II, III) als auch in isotonischer Lösung (Versuch IX, X, XI). Die erzielte Diurese war meist nicht bedeutend, eine nennenswerte Kochsalzausschwemmung dabei nicht zu erreichen.

Ganz anders verhielten sich die Tiere dem Diuretin gegenüber: Nach 1 g Diuretin (in etwa 15 cem Wasser gelöst, mit der Schlundsonde verabreicht) trat ausnahmslos starke Diurese mit sehr bedeutender Kochsalzausschwemmung auf. In seltenen Fällen war auch noch am Tage nach der Diuretingabe der Harn kochsalzreicher als früher; in der Regel aber war sein Chloridgehalt an dem der ersten Diuretingabe folgenden Tage sehr gering. Nach zwei, spätestens drei Diuretingaben, auf die unmittelbar immer eine starke

Kochsalzausscheidung folgte, war ausnahmslos am diuretin-freien Tag der Harn völlig chloridfrei.

Versuch 2. Kaninchen 3. 3200 g.

29. 10. Exstirpation der rechten Niere.

30. 10. bis 4. 11. Mais, in Aqu. destill. aufgeweicht.

Datum.	Harnmenge cem	NaCl im cem	NaCl-Gesamt- menge in g	Anmerkung
5. 11.	36	1,4 mg	0,050	
6. 11.	40	0,8 mg	0,032	
7. 11.	30	0,2 mg	0,006	1 cem 10 % Na_2SO_4 intravenös
8. 11.	25	Spuren	—	5 cem (0,5 g)
9. 11.	70	Spuren	—	
10. 11.	40	Spuren	—	
11. 11.	30	Spuren	—	5 cem (0,5 g) subkutan
12. 11.	40	0,2 mg	0,008	
13. 11.	35	Spuren	—	
16. 11.	Nach dem Abpressen			0,5 g Diuretin

Nachmittags Lähmungserscheinungen, Zittern. Nachts Exitus. Obdukt.: Großer käsiger Eiterkern an Stelle der exstirp. Niere. Sonstige Organe intakt.

Wurde nun bei diesen Tieren die Behandlung mit Diuretin fortgesetzt, so konnte immer noch mehr Chlorid ausgetrieben werden; Diuretin war also imstande, die völlig chloridfreien Harn liefernde Niere unter allen Umständen zu zwingen, kochsalzreichen Harn auszuschcheiden.

Versuch 3. Kaninchen 2. 3100 g.

29. 10. Exstirpation der rechten Niere.

30. 10. bis 4. 11. Mais, in Aqu. dest. aufgeweicht.

Datum.	Harnmenge cem	NaCl im cem	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
5. 11.	27	1,6 mg	0,043	
6. 11.	35	0,8 mg	0,028	50 cem Aqu. dest.
7. 11.	48	0,3 mg	0,014	1 cem Na_2SO_4 (10 %) intravenös
8. 11.	10	Spuren	—	5 cem " " " (0,5 g)
9. 11.	50	Spuren	—	
10. 11.	35	Spuren	—	
11. 11.	30	Spuren	—	5 cem " " " (0,5 g)
12. 11.	50	Spuren	—	
13. 11.	30	Spuren	—	
16. 11.	Nach dem Abpressen			0,5 g Diuretin (Schlundsonde)
17. 11.	25	3,7	0,095	
18. 11.	45	1,0	0,045	1 g Diuretin
19. 11.	75	2,6	0,195	1 g Diuretin
20. 11.	Exitus in der Nacht			

Diese Tatsache, auf deren Bedeutung für die Physiologie der Niere und für die Wirkungsweise des Diuretins später eingegangen werden soll, regte die Frage an, wie lange und bis zu welchem Grade dem Organismus auf diese Weise Kochsalz entzogen werden kann.

Versuch 5. Kaninchen 5. 2550 g.

25. 11. Exstirpation der rechten Niere.

26. 11 bis 1. 12. Mais in Aqu. destill. aufgeweicht und 75 ccm
Aqu. calcis pro die.

Datum.	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
2. 12.	24	0,3 mg	0,007	1 g Diuretin
3. 12.	160	2,5 mg	0,4	
4. 12.	80	0,9 mg	0,072	1 g Diuretin
5. 12.	125	1,8 mg	0,225	
6. 12.	35	Spuren	—	1 g Diuretin
7. 12.	56	1,5 mg	0,084	
8. 12.	30	negativ	—	
9. 12.	15	negativ	—	1 g Diuretin
10. 12.	40	3,2 mg	0,128	
11. 12.	21	2,3 mg	0,048	1 g Diuretin

Exitus in der Nacht.

Versuch 6. Kaninchen 6. 2700 g.

25. 11. Exstirpation der rechten Niere.

26. 11. bis 1. 12. Mais in Aqu. dest. und Aqu. calc. 75 ccm pro die.

Datum.	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
2. 12.	7	0,9 mg	0,006	1 g Diuretin
3. 12.	120	1,8 mg	0,216	
4. 12.	40	Spuren	—	1 g Diuretin
5. 12.	120	2,3 mg	0,276	
6. 12.	40	Spuren	—	1 g Diuretin
7. 12.	68	2,2 mg	0,15	
8. 12.	37	Spuren	—	
9. 12.	27	negativ	—	1 g Diuretin
10. 12.	50	2,6 mg	0,13	
11. 12.	19	Spuren	—	1 g Diuretin
12. 12.	36	Exitus in der Nacht		

Versuch 7. Kaninchen 7. 3150 g.

25. 12. Exstirpation der rechten Niere.

26. 11. bis 1. 12. Maisnahrung etc. und Aqu. calc.

Datum.	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
2. 12.	3,5	chlorfrei	—	1 g Diuretin
3. 12.	90	1,8 mg	0,162	
4. 13.	80	1,0 mg	0,08	1 g Diuretin
5. 12.	80	2,5 mg	0,2	
6. 12.	35	0,3 mg	0,01	1 g Diuretin
7. 12.	105	2,0 mg	0,21	
8. 12.	55	Spuren	—	
9. 12.	30	chlorfrei	—	1 g Diuretin

Exitus in der folgenden Nacht.

Nach vier- bis fünfmaliger Diuretingabe traten nämlich bei diesen kochsalzarmen Tieren eigentümliche Erscheinungen auf, über die in Kürze schon an anderer Stelle (7) berichtet wurde: Die Tiere waren sehr hinfällig, es stellte sich dann Zittern ein, weiterhin Parese der hinteren Extremitäten, die in kurzer Zeit in Lähmung überging; die Lähmung schritt nach vorne vor, und die Tiere gingen nun in wenigen Stunden zugrunde.

Dieses typische Verhalten gab nun den Anlaß zu parallelen Chloridbestimmungen im Blute.

Zunächst wurde einer Anzahl von Kaninchen, die in keiner Weise vorbehandelt waren, Blut entnommen und darin Chloridbestimmungen vorgenommen (Versuch VIII). Die erhaltenen Zahlen sind etwas kleiner als die von Abderhalden (8).

Versuch 8.

Chlorbestimmungen im Kaninchenblut.

1.	0,32 Proz.	} Doppelbestimmungen bei 7 verschiedenen Tieren.
2.	0,32 "	
3.	0,33 "	
4.	0,40 "	
5.	0,32 "	
6.	0,40 "	
7.	0,40 "	

0,35 Proz. bis 0,36 Proz. Chlorid als NaCl ber. im Durchschnitt.

Versuch 9. Kaninchen 8. 1950 g.

26. 1. 08 bis 3. 2. Maisnahrung und Aqu. calcis.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
4. 2.	15	Spuren	—	40 ccm 3% Na ₂ SO ₄ Lösung intravenös.
5. 2.	21	Spuren	—	
6. 2.	14	Spuren	—	Harn geleeartig. 100 ccm Aqu. calcis.
7. 2.	—	—	—	200 ccm Aqu. calc.
8. 2.	25	Spuren	—	250 ccm Aqu. calc.
9. 2.	25	Spuren	—	
10. 2.	20	Spuren	—	
11. 2.	20	chlorfrei	—	
12. 2.	27	Spuren	—	1 g Diuretin
13. 2.	105	3,6 mg	0,378	100 ccm Aqu. calc.
14. 2.	50	0,8 mg	0,04	1 g Diuretin
15. 2.	65	2,3 mg	0,15	
16. 2.	—	—	—	
17. 2.	19	0,3 mg	0,0057	Blutanalyse: 0,33 % NaCl.
18. 2.	20	neg.	—	1 g Diuretin
19. 2.	Exitus in d. Nacht. In der Blase chlorhaltiger Harn. Obduktion: nihil.			Blutanalyse: 0,19 % NaCl.

Dann wurde bei chlorarmen Tieren das Blut untersucht. Sowohl in der Periode des chloridfreien Harns als auch unter der Diuretinbehandlung war, so lange die oben geschilderten Erscheinungen nicht auftraten, der Chloridgehalt des Blutes gar nicht oder nur wenig geringer als beim normalen Tier. Sobald aber — wenige Stunden nach der vierten oder fünften Diuretindosis — das beschriebene Zustandsbild einsetzte, war im Blute eine bedeutende Verminderung des Chloridgehaltes — in einem Falle (Versuch XI) bis auf 0,117 Proz., in einem anderen (Versuch XIII) bis auf 0,13 NaCl — nachweisbar.

Versuch 10. Kaninchen 9. 2050 g.

26. 1. bis 3. 2. Maisnahrung.

Datum	Harnmenge cem	NaCl im cem	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
4. 2.	17	chlorfrei	—	40 cem 3% Na ₂ SO ₄ intravenös
5. 2.	21	Spuren	—	
6. 2.	—	—	—	100 cem Aqu. calc.
7. 2.	—	—	—	250 cem Aqu. calc.
8. 2.	50	Spuren	—	250 cem Aqu. calc.
9. 2.	45	Spuren	—	
11. 2.	23	0,4 mg	0,009	
12. 2.	14	Spuren	—	1 g Diuretin
13. 2.	75	2,1 mg	0,157	
14. 2.	35	Spuren	—	1 g Diuretin
15. 2.	65	0,9 mg	0,058	
16. 2.	8	Spuren	—	
17. 2.	15	negativ	—	Durchfälle: 1,5 g Tannigen
18. 2.	30	0,2 mg	0,006	Blutanalyse: 0,30 % NaCl.
Andauernd Durchfälle; Nach 5 Std.				1 g Diuretin
Exitus. Obduktion: nihil.				Blutanalyse: 0,26 % NaCl.

Versuch 20. Kaninchen 19. 1850 g.

16. 6. bis 23. 6. Mais und Aqu. calcis. Dieselbe Diät während des Versuches.

Datum	Harnmenge cem	NaCl im cem	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
23. 6.	30	0,5 mg	0,015	
24. 6.	15	Spuren	—	1 g Diuretin
25. 6.	170	3,8 mg	0,646	
26. 6.	10	chlorfrei	—	1 g Diuretin
27. 6.	180	2,8 mg	0,504	
28. 6.	35	chlorfrei	—	
29. 6.	30	chlorfrei	—	
30. 6.	30	chlorfrei	—	1 g Diuretin
1. 7.	Typischer Tod. Obduktion: nihil.			Im Blut 0,20 % NaCl.

Versuch 11. Kaninchen 10. 2100 g.

26. 1. bis 3. 2. Maisnahrung.

Datum	Harnmenge cem	NaCl im cem	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
4. 2.	9	Spuren	—	40 cem 3 % Na ₂ SO ₅ -Lösung in- travenös
5. 2.	23	Spuren	—	
6. 2.	—	—	—	100 cem Aqu. calc.
7. 2.	Harn geleeartig	—	—	250 cem Aqu. calc.
8. 2.	—	—	—	250 cem Aqu. calc.
9. 2.	70	Spuren	—	
10. 2.	60	Spuren	—	50 cem Aqu. calc.
11. 2.	50	Spuren	—	
12. 2.	24	chlorfrei	—	1 g Diuretin
13. 2.	100	7,1 mg	0,71	
14. 2.	80	4,0 mg	0,32	1 g Diuretin
Exitus in der folgenden Nacht. Aus Herz u. Vena cava Blut entnommen.				Blutanalyse: 0,117 % NaCl.

Versuch 13. Kaninchen 12. 1780 g.

26. 2. bis 3. 3. Maisnahrung.

Vom 3. 3. an Mais und täglich 800 cem Aqu. calc.

Datum	Harnmenge cem	NaCl im cem	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
4. 3.	25	0,9 mg	0,022	
5. 3.	18	1,4 mg	0,025	1 g Coffeinmetoxylverbindung
6. 3.	40	1,7 mg	0,068	Blutanalyse: 0,34 % 1 g Diu- retin
7. 3.	110	3,4 mg	0,374	
8. 3.	40	Spuren	—	
9. 3.	30	Spuren	—	1 g Diuretin
10. 3.	90	3,0 mg	0,270	
11. 3.	30	Spuren	—	1 g Diuretin
12. 3.	75	1,4 mg	0,105	
13. 3.	40	chlorfrei	—	1 g Diuretin
14. 3.	80	0,6 mg	0,048	Blutanalyse: 0,20 %
15. 3.	40	Spuren	—	
16. 3.	30	chlorfrei	—	1 g Diuretin
17. 3.	In der Nacht Exitus. Organe intakt.			
	In der Blase:			
	37	2 mg	0,074	Blutanalyse: 0,13 % NaCl.

Versuche, in diesem Endstadium die Tiere mit Kochsalzinfusionen zu retten, waren erfolglos.

Bevor nun versucht wurde, die Tiere durch frühzeitige Kochsalzgaben zu retten, mußte vorerst die Frage entschieden werden, ob nicht vielleicht die Verarmung an einem anderen Elemente die Ursache der Erscheinungen war.

Versuch 16. Kaninchen 15. 3200 g.

7. 5. bis 13. 5. Mais und Kalkwasser; ebenso während des Versuches.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
14. 5.	30	1,3 mg	0,039	1 g Diuretin
15. 5.	75	0,1 mg	0,007	
16. 5.	35	0,2 mg	0,007	Blutanalyse 0,46%
17. 5.	40	chlorfrei	—	
18. 5.	40	chlorfrei	—	1 g Diuretin
19. 5.	85	3,6 mg	0,306	
20. 5.	90	chlorfrei	—	1 g Diuretin
21. 5.	220	2,7 mg	0,594	
22. 5.	40	chlorfrei	—	Blutanalyse 0,20 %. 1 g Diuretin
23. 5.	220	2,1 mg	0,462	
24. 5.	40	chlorfrei	—	
25. 5.	25	chlorfrei	—	12 ^h 1 g Diuretin

Gegen 6^h Zittern u. Hinfälligkeit etc.;
spastisch, Lähmung des Hintertieres etc.

6^h 30 20 ccm 5% NaCl-Lösung intraperitoneal. Um 9^{1/2}^h abends sehr hinfällig, liegt auf der Seite. In der Nacht Exitus; Obduktion: völlig normaler Organbefund, in der Blase stark chlorhaltiger leichter, klarer Harn. **Im Blut 0,34 % NaCl.**

Versuch 17. Kaninchen 16. 1750 g.

7. 5. bis 13. 5. Mais u. Aqu. calcis; dasselbe auch während der ganzen Dauer des Versuches.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
14. 5.	26	0,2 mg	0,007	1 g Diuretin
15. 5.	70	4,7 mg	0,329	
16. 5.	18	Spuren	—	Blutanalyse 0,30 %
17. 5.	30	chlorfrei	—	
18. 5.	25	chlorfrei	—	1 g Diuretin
19. 5.	90	5,6 mg	0,504	
20. 5.	30	chlorfrei	—	1 g Diuretin
21. 5.	80	2,2 mg	0,176	(keine Doppelbestimmung)
22. 5.	30	chlorfrei	—	Blutanalyse 0,20 %. 1 g Diuretin
23. 5.	170	1,9 mg	0,323	
24. 5.	30	Spuren	—	
25. 5.	30	Spuren	—	1 g Diuretin (12 ^h mittags)
25. 5. 7 ^h abd.	110	2,0 mg	0,220	

Das Tier ist 7^h abends noch frisch; es erhält subkutan 40 ccm 5% NaCl-Lösung (= 2 g) und ist 9^{1/2}^h abends noch munter. In der Nacht Exitus. Obduktion: nihil.
Im Blut 0,32 % NaCl.

Von den hier in Betracht kommenden Metallen wurde Calcium in Form des Kalkwassers in reichlicher Menge zugeführt, ebenso enthielt die Nahrung Kalium und Natrium in genügender Menge. Es blieb demnach nur Magnesium übrig; deshalb wurde (Versuch XIX)

einem chlorarmen Kaninchen gleichzeitig mit dem Diuretin immer 0,5 g Magnesiumsulfat mit der Schlundsonde eingeführt. Das Tier starb genau unter den gleichen Erscheinungen wie die anderen.

Versuch 18. Kaninchen 17. 1750 g.

7. 5. bis 13. 5. Mais und täglich 75 cem Aqu. calc.

Dieselbe Diät während der ganzen Versuchsdauer.

Datum	Harnmenge cem	NaCl im cem	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
14. 5.	26	1,2 mg	0,031	1 g Diuretin
15. 5.	100	6,2 mg	0,620	Blutanalyse 0,31 % NaCl
16. 5.	14	Spuren	—	
17. 5.	20	chlorfrei	—	1 g Diuretin
18. 5.	15	chlorfrei	—	
19. 5.	85	4,9 mg	0,416	1 g Diuretin
20. 5.	55	chlorfrei	—	
21. 5.	40	2,0 mg	0,080	Im Harn Saccharum pos.
22. 5.	30	Spuren	—	Blutanalyse 0,26 % NaCl 12 ^h 1 g Diuretin

22. 5. nachmittags 4^h ist das Tier sehr matt, sehr dyspnoisch und hat starke Durchfälle; zeitweise Zittern, Andeutung von Streckkrämpfen. Um 5^h erhält es mittelst Schlundsonde 25 cem Aqu. calcis, worauf die Durchfälle sistieren. Sonstiger Zustand unverändert. 5½^h liegt das Tier auf der Seite; es bekommt subkutan 1 g NaCl in 5 % Lösung. Bald darauf richtet es sich auf, ist sichtlich frischer und lebhafter. Dies dauert etwa eine Stunde an. Um 6½^h wird es wieder hinfalliger, um 7^h erhält es neuerdings 1 g NaCl subkutan. Keine deutliche Wirkung mehr. Um 8^h Exitus. Obduktion: nihil.

Versuch 19. Kaninchen 18. 1750 g.

1. 6. bis 9. 6. Mais u. Aqu. calcis. Dieselbe Diät während d. Versuches.

Datum	Harnmenge cem	NaCl im cem	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
10. 6.	30	2,0 mg	0,060	1 g Diuretin + 0,5 g MgSO ₄
11. 6.	150	6,6 mg	0,990	15. 6. 1 g Diuretin + 0,5 g MgSO ₄
12.—15. 6.	125	chlorfrei	—	
16. 6.	160	4,5 mg	0,720	1 g Diuretin + 0,5 g MgSO ₄
17. 6.	40	0,7 mg	0,028	
18. 6.	85	2,5 mg	0,212	1 g Diuretin + 0,5 g MgSO ₄
19. 6.	35	Spuren	—	
20. 6.	50	1,8 mg	0,090	1 g Diuretin + 0,5 g MgSO ₄
21. 6.	60	1,5 mg	0,090	
22. 6.	55	1,5 mg	0,082	
23. 6.	Exitus (10 ^h vm.) unter den typischen Erscheinungen			

Wurde dagegen Tieren, die im Beginne des Versuches chlorarm und ganz wie die anderen gefüttert waren, mit dem Diuretin gleichzeitig immer Kochsalz verabreicht, so blieben die Tiere völlig gesund. Auch nach zwölf Gaben (Versuch XXIII) waren die Tiere ganz normal; damit war einerseits die Unschädlichkeit des Diuretins erwiesen, da ja auch ausgeschlossen werden mußte, daß jene Erscheinung

etwa durch das Diuretin bewirkt sein konnte; andererseits war aber auch der Beweis erbracht, daß tatsächlich die Chlorentziehung die Tiere getötet hatte.

Versuch 21. Kaninchen 20. 1600 g.

30. 5. bis 9. 6. Mais u. Aqu. calcis. Während d. Versuches gleiche Diät.

Datum	Harnmenge cem	NaCl im cem	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
10. 6.	20	2,0 mg	0 040	1 g Diuretin + 1 g NaCl
11. 6.	90	9,5 mg	0,855	
12.—15. 6.	50	Spuren	—	15. 6. 1 g Diuretin + 1 g NaCl
16. 6.	130	8,5 mg	1,105	
17. 6.	25	Spuren	—	1 g Diuretin + 1 g NaCl
18. 6.	70	6,3 mg	0,441	
19. 6.	8	chlorfrei	—	do.
20. 6.	120	7,8 mg	0,936	
21. 6.	20	0,3 mg	0,006	
22. 6.	20	0,3 mg	0,006	do.
23. 6.	90	9,4 mg	0,846	
24. 6.	15	Spuren	—	do.
25. 6.	70	9,5 mg	0,665	
26. 6.	10	chlorfrei	—	do.
27. 6.	120	9,3 mg	1,116	
28.—30. 6.	50	chlorfrei	—	30. 6. 1 g Diuretin + 1 g NaCl
1. 7.	160	8,0 mg	1,280	1 g NaCl
2. 7.	20	1,0 mg	0,02	1 g Diuretin + 1 g NaCl
3. 7.	100	14,3 mg	1,430	
4. 7.	20	Spuren	—	do.
5. 7.	120	10,5 mg	1,26	
6. 7.	20	Spuren	—	do.
7. 7.	110	8,4 mg	0,924	
8. 7.	15	Spuren	—	
9. 7.	15	Spuren	—	do.
10. 7.	Exitus		—	

Obdukt.: Haemorrhagien i. d. Blase. Sonst. Organe intakt. Nieren: histologisch norm. Bef.

Versuch 22. Kaninchen 21. 1900 g.

15. 7. bis 23. 7. Maisnahrung und Aqu. calcis. Während des Versuches die gleiche Diät.

Datum	Harnmenge cem	NaCl im cem	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
23. 7.	?	Spuren	—	1 g Diuretin + 1 g NaCl
24. 7.	80	11,4 mg	0,912	
25. 7.	18	Spuren	—	do.
26. 7.	80	11,8 mg	0,944	
27. 7.	20	Spuren	—	do.
28. 7.	120	9,7 mg	1,164	
29. 7.	30	Spuren	—	1 g Diuretin + 1,2 g NaCl
30. 7.	40	18,0 mg	0,720	
31. 7.	15	2,5 mg	0,038	1 g Diuretin + 1 g NaCl
1. 8.	75	8,8 mg	0,660	Es besteht Durchfall, der auf 20 Tropf. Tinet. opii völlig sistiert
2.—3. 8.	35	Spuren	—	1 g Diuretin + 1 g NaCl
4. 8.	60	11,0 mg	0,660	
5. 8.	Bei dem Tier ist ein Prolapsus vesicae aufgetreten, der sich nicht reponieren läßt. Deshalb wird das Tier, obwohl es völlig munter u. frisch ist, getötet.			

Versuch 23. Kaninchen 22. 2200 g.
15. 7. bis 23. 7. Maisnahrung u. Aqu. calcis. Während des Versuches
gleiche Diät.

Datum	Harnmenge ccm	NaCl im ccm	Gesamt-NaCl- Menge in g	Anmerkung
23. 7.	?	chloridfrei	—	1 g Diuretin + 1 g NaCl
24. 7.	110	10,3 mg	1,133	
25. 7.	25	0,2 mg	0,005	1 g Diuretin + 1,5 g NaCl
26. 7.	80	14,4 mg	1,152	
27. 7.	20	Spuren	—	1 g Diuretin + 1 g NaCl
28. 7.	100	7,7 mg	0,770	
29. 7.	15	chloridfrei	—	1 g Diuretin + 1,2 g NaCl
30. 7.	75	11,6 mg	0,870	
31. 7.	20	2,7 mg	0,054	1 g Diuretin + 1 g NaCl
1. 8.	75	10,5 mg	0,788	
2.—3. 8.	40	Spuren	—	3. 8. 1 g Diuretin + 1 g NaCl
4. 8.	80	10,0 mg	0,8	
5. 8.	17	Spuren	—	1 g Diuretin + 1 g NaCl
6. 8.	70	8,4 mg	0,588	
7. 8.	10	Spuren	—	do.
8. 8.	40	17,5 mg	0,7	
9. 8.	20	Spuren	—	
10. 8.	20	Spuren	—	do.
11. 8.	80	11,2 mg	0,896	
12. 8.	15	chloridfrei	—	1 g Diuretin + 1,5 g NaCl
13. 8.	70	13,3 mg	0,931	
14. 8.	12	Spuren	—	1 g Diuretin + 1 g NaCl
15. 8.	130	10,6 mg	1,380	
16. 8.	30	Spuren	—	
17. 8.	20	Spuren	—	1 g Diuretin + 1,5 g NaCl
18. 7.	135	10,5 mg	1,417	

Das Kaninchen ist vollkommen frisch, der Versuch wird abgebrochen, das Tier in den Stall gebracht und auf Grünfutter gesetzt.

Der Mechanismus dieser Chlorentziehung konnte nun zweifacher Art sein: entweder primäre Wirkung auf die Gewebe oder auf die Niere.

Eine primäre Wirkung auf die Gewebe, — etwa in der Art, daß Diuretin den Geweben primär Kochsalz entzieht — konnte durch folgenden Versuch ausgeschlossen werden: Einem chlorarmen Kaninchen (Versuch XV) wurden beide Nieren exstirpiert; nach 24 Stunden wurde dem Tiere Blut entnommen und darin die Chloride bestimmt. Jetzt erhielt das Tier 1 g Diuretin mit der Schlundsonde. War das Diuretin imstande, den Geweben Chlor zu entziehen, so mußte das Blut jetzt chlorreicher werden; das nach 6 Stunden entnommene Blut zeigte dagegen eine der zunehmenden Hydraemie entsprechende Verminderung seines Chloridgehaltes.

Versuch 15. Kaninchen 14. 1750 g.
30. 4. bis 5. 5. Mais und Aqua calcis.
5. 5. 22 ccm Harn, 0,3 mg NaCl im ccm, GesamtNaCl 0,007 g.

6. 5. Beiderseitige Nierenexstirpation in Äthernarkose (12 Uhr mittags).
7. 5. 12 Uhr Blut aus der Jugularis: 0,43 Proz. NaCl. Hierauf 1 g Diuretin per os.
6 Uhr Exitus; Blut durch Durchschneiden des Halses gewonnen: 0,34 Proz. NaCl (17,84 Proz. Trockengehalt).

Die Chlorentziehung durch Diuretin ist demnach eine primäre Nierenwirkung. Den Mechanismus muß man sich so vorstellen, daß das Blut, das sein Chlor an den Harn abgibt, sich immer wieder aus den Geweben regeneriert; sind aber die Vorräte erschöpft, dann gibt das Blut auch sein Chlor ab, sein prozentischer Chlorgehalt, der früher sich möglichst auf der Höhe gehalten hat, sinkt nun rapid bis zu einem Minimum, das mit dem Leben nicht mehr vereinbar ist.

Dieser Vorgang scheint mir sehr gegen die früher vielfach und jetzt noch von manchen Autoren, z. B. Sollman (9) angenommene „feste“ Bindung des Chlors im Blute zu sprechen.

Welcher Art ist nun diese primäre Nierenwirkung?

Liegt der Angriffspunkt der Coffein- und Theobrominpräparate im Gefäßapparate der Niere (Loewi (10), Starling (11)) oder im Kanälchenepithel? Bekanntlich nehmen seit Schröder (12), der die Coffeinwirkung als „Reizung der Nierenepithelien“ deutet, viele Autoren an, daß eine spezifische Wirkung des Mittels auf die Nierenepithelzelle stattfindet, die entweder als Lähmung der Rückresorption (v. Sobieranski (13)), als „Reizung der Kanälchenzellen zu stärkerer Sekretion“ (Weber (14)), als Verlust des Regulationsvermögens (Pototzky (15)), oder allgemeiner ausgedrückt als Wirkung auf „das Epithel“ (Schwarz (16)), auf den „zelligen Apparat“ (Galeotti (17)), den „absondernden Apparat der Niere“ (Gottlieb und Magnus (18)) bezeichnet wird.

Um diese Frage zu entscheiden, schien es am vorteilhaftesten, die Kanälchenzellen auszuschalten und dann die Diuretinwirkung zu prüfen.

Die ursprünglich bestandene Absicht, an den chlорidfreien Harn ausscheidenden Tieren die Ribbertsche Operation auszuführen, die nach den oben angeführten Versuchen Hausmanns aussichtsvoll schien, wurde aufgegeben; einerseits um dem Einwande zu entgehen, der gegen die Ribbertsche Operation erhoben wurde, daß ein derart schwerer und grob anatomischer Eingriff wohl auch die Rinde schädigen müßte; andererseits aber, weil in jedem Falle bei Markexstirpation noch ein beträchtlicher Teil der Kanälchenepithelien — soweit nämlich diese der Rindenzone angehören — erhalten bleibt.

Daher wurde von der operativen Ausschaltung der Kanälchen-epithelien abgesehen und die Ausschaltung durch Gifte versucht. — Bekanntlich besitzen wir in den Metallsalzen, insbesondere den Quecksilber- und Chromverbindungen Mittel, die die Epithelzellen der Niere schwer schädigen, während der Glomerulusapparat mehr oder minder intakt bleibt. Auch von Ruschhaupt (19), von Galeotti (17), sowie von Hellin und Spiro (20) wurde diese Methodik bei Diureseversuchen verwendet.

Versuch 28. Kaninchen 2300 g.

7. 1.—18. 1. Maisnahrung und Aqua calcis.
18. 1. Erhält 1 g Diuretin.
16. 1. Im Harn sehr reichlich Chlorid.
20. 1. Harn enthält geringe Mengen Chlor.
21. 1. Erhält 1 g Diuretin.
22. 1. Harn enthält sehr reichlich Chlorid.
23. 1. Erhält 1 g Diuretin.
24. 1. Sehr reichlich Chlorid.
25. 1. Harn chloridfrei; das Tier erhält subkutan 10 ccm einer 2‰ Lösung von Quecksilbersulfat, das mit Hilfe von etwas Formamid gelöst und mit Wasser verdünnt wurde.
26. 1. Sehr spärlicher Harn, der Chlorid in Spuren enthält; das Tier wird getötet, die Nieren zur histologischen Untersuchung verwendet.

Histologischer Befund: In den Glomerulis zeigen die Zellkerne zum Teil keine deutliche Chromatinstruktur mehr, sie erscheinen vielmehr gleichmäßig dunkelblau gefärbt; stellenweise lassen sich die einzelnen Zellelemente als solche nicht differenzieren, indem die Zellgrenzen an diesen Stellen sich nicht mehr erkennen lassen. Im ganzen ist aber der Glomerulusapparat nur wenig verändert, insbesondere fehlen jede Erscheinungen einer Exsudation oder Proliferation.

Am stärksten lädiert sind die Schaltstücke (Tubuli contorti) erster Ordnung. Hier sind die Kerne überhaupt kaum sichtbar oder erscheinen nur als schattenhafte bläulich gefärbte Gebilde gerade noch erkennbar. Der zellige Belag erscheint in den meisten Fällen zu einer gleichmäßig rot gefärbten, teilweise eine krümmelige Struktur aufweisenden Masse zusammengebacken. Ab und zu sieht man einzelne Epithelien sich aus dem Verbands loslösen und abstoßen.

Die Tubuli contorti zweiter Ordnung, die Henleschen Schleifen sowie die Tubuli recti zeigen analoge Veränderungen, doch geringeren Grades.

In den verschiedenen Abschnitten des Kanälchensystems, nicht aber in den Glomerulis, finden sich reichlich Kalkkonkremente.

Versuch 29. Kaninchen 2300 g.

7. 1.—18. 1. Maisnahrung und Aqua calcis.
18. 1. Erhält 1 g Diuretin.
19. 1. Kochsalz im Harn in großen Mengen.

20. 1. Im Harn geringe Chloridmengen.
21. 1. Erhält 1 g Diuretin.
22. 1. Sehr chloridreicher Harn.
23. 1. Erhält 1 g Diuretin.
24. 1. Sehr chloridreicher Harn.
25. 1. Harn chloridfrei; das Tier erhält subkutan 10 ccm der 2‰ Quecksilbersalzlösung.
26. 1. Harnmenge 25 ccm, enthält sehr reichlich Albumen, Chlorid in Spuren.
27. 1. Harnmenge 65 ccm, enthält reichlich Albumen, Chlorid in Spuren; das Tier erhält 1 g Diuretin.
28. 1. Harnmenge 110 ccm, mit 5,3 mg Chlornatrium im ccm, Gesamtmenge 0,583 g Kochsalz.

Das Tier wird getötet, die Nieren in Müllersche Lösung eingelegt.

Histologischer Befund: Niere in toto hyperämisch; Glomeruli hyperämisch, in dem einen oder anderen eine kleine Hämorrhagie, sonst normal.

Degeneration der Tubuli contorti, der Henleschen Schleifen und der Tubuli recti; ähnlich wie im früheren Falle, doch etwas geringeren Grades; am stärksten sind hier die aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleifen ergriffen, deren Lumen zum Teil von fein granulierten, roten homogenen Massen erfüllt ist.

Es wurden demnach (Versuch XXVIII und XXIX) Tiere, die kochsalzfreien Harn ausschieden, mit Quecksilber vergiftet. Der Harn blieb kochsalzfrei oder enthielt nur ganz geringe Spuren Chlornatrium. Wurde jetzt Diuretin gegeben, so trat in der gewohnten Weise Diurese mit starker Chloridausschwemmung auf. Durch die Quecksilbernephritis hatte demnach der chloridliefende Teil der Niere nicht gelitten.

Es läßt sich natürlich nicht mit Sicherheit entscheiden, ob die anatomisch so schwer geschädigten Nierenepithelien nicht doch ihre Funktion bewahrt haben, wie ja auch die Leberzellen z. B. bei Phosphorvergiftung oder akuter gelber Leberatrophie noch immer, wenn auch in viel geringerem Maße als normal, imstande sind, Harnstoff zu produzieren.

Man könnte demnach sagen, daß trotz der anatomischen Läsion der Kanälchenepithelien diese imstande waren, ohne Diuretin das Chlor zurückzuhalten resp. zurückzuresorbieren und auf Diuretin wie normale Zellen zu reagieren. Jedenfalls scheint die Eindickungsfähigkeit erhalten zu sein, da sonst die Quecksilbervergiftung allein einen diluierten Harn erzeugen mußte, was nicht der Fall ist. Immerhin erscheint es natürlicher, eine der anatomischen Läsion parallel gehende funktionelle Schädigung der Epithelien anzunehmen und dann berechtigten diese Versuchsergebnisse zu folgenden Schlüssen:

Kommt es normal zu einer Rückresorption des Kochsalzes, so müßte die Zerstörung dieses Resorptionsapparates beim früher kochsalzfreien Harn ausscheidenden Tier eine Kochsalzausscheidung zur Folge haben; dies ist nun nicht oder nur in sehr geringem Grade der Fall. Andererseits müßte für den überhaupt nicht wahrscheinlichen Fall, daß Kochsalz von den Epithelien sezerniert und diese Sekretion durch Diuretin gesteigert wird, bei Zerstörung dieses Sekretionsapparates das Diuretin nicht mehr imstande sein, Chlorid auszutreiben. Da diese Fähigkeit aber vollkommen erhalten bleibt, so folgt daraus, daß mit großer Wahrscheinlichkeit der Ort der normalen Kochsalzausscheidung und demnach auch der Hauptangriffspunkt der Coffeinpräparate nicht im Epithel, sondern im Glomerulusapparat der Niere zu suchen ist.

Wenn diese Vermutung richtig ist, so müssen alle Mittel, die überhaupt gefäßerweiternd wirken, beim kochsalzarmen, chloridfreien Harn produzierenden Tier eine Kochsalzausscheidung bewirken. Es wurden also im akuten Diureseversuch am kochsalzarmen Tier Natriumsulfat, Harnstoff und Saccharoselösung intravenös in Anwendung gebracht¹⁾.

Alle diese Mittel wirkten kochsalztreibend.

Versuch 30. Kaninchen 2600 g.

29. 1.—8. 2. 09. Maisnahrung und Aqua calcis.

8. 2. Im Harn Spuren von Chlor; 1 g Diuretin per os.

9. 2. Harnmenge 100 cem mit 8 mg NaCl im cem. Gesamtmenge:
0,8 g Kochsalz.

10. 2. Harnmenge 40 cem chloridfrei.

11. 2. Diureseversuch.

Das Tier wird aufgebunden, Venenkanüle, Blasenkanüle. Operation beendet 11 Uhr 30 Min.

11 Uhr 40 Min. 0,1 mg Strophantin.

bis 11 " 47 " keine Diurese; 5 cem 15 proz. Saccharose.

49 " 5 " 15 " "

55 " 5 " 15 " "

58 " Harn chloridreich.

bis 12 Uhr 08 Min. 2,2 cem Harn mit 3,3 mg NaCl.

20 " 0,5 g Urethan intravenös; 1,5 cem Harn in 10 Min.

23 " 5 cem 15 proz. Saccharose.

bis 33 " 2,6 cem Harn mit 2 mg NaCl.

38 " 2 cem 10 proz. Diuretin intravenös.

1) Nierentkapselung und Nierennervendurchtrennung, die ebenfalls gefäßerweiternd wirken, gaben, da bei wiederholten Versuchen an kochsalzarmen Tieren keine nennenswerte Diurese erzielt werden konnte, keine Resultate.

bis 12 Uhr 48	„	4,6 ccm Harn mit 13 mg NaCl.
„ 58	„	2,5 „ „ „ 5 „ „
„ 1 Uhr 11	„	1,6 „ „ „ 3 „ „
„ 21	„	5 ccm 10 proz. Natriumsulfatlösung intravenös. 2,9 ccm Harn mit 2 mg NaCl.
„ 31	„	5 ccm 10 proz. Natriumsulfatlösung intravenös. 6 ccm Harn mit 15 mg NaCl.
Tier getötet.		

Versuch 31. Kaninchen 2400 g.

29. 1.—8. 2. Maisnahrung und Aqua calcis.

8. 2. Im Harn Spuren von Chlor; 1 g Diuretin per os.

9. 2. Harnmenge 70 ccm mit 6,9 mg NaCl im ccm; Gesamtmenge 0,483 g Kochsalz.

10. 2. Harnmenge 35 ccm mit 0,7 mg NaCl im ccm; Gesamtmenge 0,0245 g Kochsalz.

11. 2. Harnmenge 25 ccm, chloridfrei.

12. 2. Diureseversuch.

Das Tier wird aufgebunden. Venen- und Blasenkanüle. Operation beendet 11 Uhr 20 Min.

11 Uhr 27 Min.	0,5 g Urethan intravenös.	
35	„ 5 ccm 10 proz. Natriumsulfatlös. intrav.	} keine nennensw. Diurese.
45	„ 5 „ 10 „ „ „	
55	„ 5 „ 10 „ „ „	
bis 12 Uhr 05	Harnmenge 2,5 ccm, chloridreich. 5 ccm 10 proz. Na ₂ SO ₄ -Lösung.	
„ 15	5 ccm Harn mit 18 mg Kochsalz.	
„ 25	3 ccm „ „ 9 „ „ 5 ccm 15 proz. Harnstofflösung intravenös.	
„ 37	2,3 ccm Harn mit 5 mg NaCl. 5 ccm 15 proz. Harnstofflösung intravenös.	
„ 37	2,5 ccm Harn mit 5 mg NaCl.	
Das Tier wird getötet.		

Die quantitativ stärkere, dem Harnstoff und der Saccharose überlegene, dem Diuretin nahe kommende Wirkung des Natriumsulfats läßt vermuten, daß bei diesen letztgenannten Mitteln außer der wohl sicher bewiesenen Gefäßerweiterung noch ein anderer Faktor mitspielt, der vermutlich doch in einer direkten Wirkung auf das Epithel der Kanälchen besteht.

Nach den hier mitgeteilten Versuchen läßt sich dies wohl nicht mit Sicherheit entscheiden, doch sprechen die weiter unten noch folgenden Versuche dafür, daß dies wenigstens für das Diuretin zuzutreffen scheint.

Der scheinbare Widerspruch, der in der geringen Wirksamkeit des Natriumsulfats im chronischen Versuch gegenüber dem akuten

liegt, läßt sich vielleicht mit dem raschen Abklingen der Glaubersalzdurese und der daher in der Tagesmenge geringen Chloridausfuhr erklären; auch der Umstand, daß die Tiere im akuten Versuch urethanisiert waren, ist vielleicht von einiger Bedeutung. — Eine Beobachtung bleibe hier nicht unerwähnt, die bei allen akuten Diureseversuchen gemacht wurde: die chlorarmen Tiere zeigten immer sehr starke reflektorische Übererregbarkeit. Beklopfen des Tisches oder Streichen über das Fell erzeugte Streckkrämpfe, die fast das Bild der Strychninvergiftung darboten. Die Diurese war meist sehr schwer in Gang zu bringen, was wohl für einen starken Kontraktionszustand der Nierengefäße spricht.

Im Zusammenhalt mit den oben beschriebenen Erscheinungen bei länger dauernder Kochsalzaustreibung dürfte dieser eigentümliche Zustand der reflektorischen Übererregbarkeit das erste Stadium der Chlorentziehungsvergiftung — Achlorämie oder Oligochlorämie, wie man sie nennen könnte — darbieten.

Hier möchte ich noch eine Versuchsreihe mitteilen, die zwar zu sicheren Schlüssen nicht berechtigt, immerhin aber den bedeutenden Unterschied in der Funktion von Nierenrinde und Nierenmark festlegt.

Vor kurzem hat Hirokawa (21) gezeigt, daß der osmotische Druck in der Nierenrinde annähernd konstant ist; das Nierenmark hingegen besitzt sehr wechselnden osmotischen Druck, der mitunter das siebenfache des Druckes in der Rinde erreicht, unter dem Einfluß von Diuretika aber sehr bedeutend sinkt und fast dem Drucke in der Nierenrinde gleich kommt. Diese Versuche möchte Hirokawa am ehesten im Sinne der Rückresorptionstheorie deuten, für die sie sich in der Tat sehr gut verwerten lassen.

Ich habe nun in einer größeren Anzahl von Fällen Chloridbestimmungen in Kaninchennieren ausgeführt u. z. getrennt in Nierenrinde und Nierenmark. Die Tiere wurden durch Verbluten getötet; dort, wo die Nieren nicht hinreichend blutleer erschienen, wurden sie durch eine in die Nierenarterie eingebundene Kanüle mit Luft ausgeblasen. Dann wurde möglichst quantitativ Nierenmark und Nierenrinde von einander getrennt, die Rinden beider Nieren vereinigt gewogen und im Trockenkasten getrocknet, neuerlich gewogen, in kochendem Wasser, dem zur Eiweißfällung etwas Essigsäure zugesetzt war, mehrmals extrahiert, der wässrige Extrakt filtriert, mit Salpetersäure versetzt und nach Volhard titriert, wobei Lösungen, die auf 0,1 mg genau gestellt waren, zur Verwendung gelangten. Um bei den oft sehr geringen Mengen Chlorid einen gut abfiltrierbaren Niederschlag von Chlorsilber zu erhalten, wurde eine genau ge-

gemessene Menge Kochsalzlösung zugesetzt, die beim Zurücktittieren mit Rhodan in Abzug gebracht wurde. Auf diese Weise gelang es stets völlig klare Filtrate und damit eine scharfe Endreaktion zu erzielen.

Von einer Veraschung und Bestimmung des Chlorids in der Asche konnte abgesehen werden, weil Vorversuche ergeben hatten, daß bei Veraschung und Extraktion in kochendem Wasser genau die gleichen Werte erhalten wurden. — Die Nierenrinden beider Nieren wurden in genau der gleichen Weise zusammen verarbeitet.

Versuch 24.

Chloridbestimmungen in normalen Kaninchennieren.

	Nierenrinde (% NaCl)	Nierenmark (% NaCl)	Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu Nierenmark
1.	0,20	0,56	1 : 2,8
2.	0,23	0,59	1 : 2,56
3.	0,20	0,60	1 : 3
4.	0,29	0,80	1 : 2,76
5.	0,28	0,64	1 : 2,28

Tabelle zu Versuch 24.

Chloridbestimmungen in normalen Kaninchennieren.

A. Nierenrinde

	Gewicht in g	Trocken- substanz in g	Trocken- substanz %	NaCl-Gehalt % d. feuchten Substanz	NaCl-Gehalt % d. Trocken- substanz
1.	8,79	—	—	0,20	—
2.	9,0082	2,1462	23,82	0,23	0,99
3.	12,5726	3,0314	24,11	0,20	0,83
4.	9,23	2,3110	25,03	0,29	1,15
5.	11,224	2,882	26,80	0,28	1,10

B. Nierenmark

1.	2,5644	—	—	0,56	—
2.	2,4100	0,5534	22,98	0,59	2,6
3.	3,3700	0,6230	18,49	0,60	3,21
4.	3,0500	0,7278	23,86	0,80	3,35
5.	3,9375	0,7685	19,70	0,64	3,28

C. Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu dem des Nierenmarks

	a) Feuchte Substanz	b) Trockensubstanz
1.	1 : 2,8	—
2.	1 : 2,56	1 : 2,62
3.	1 : 3	1 : 3,87
4.	1 : 2,76	1 : 3
5.	1 : 2,28	1 : 3

Die zuerst ausgeführten Versuche an normalen Kaninchen ergaben (Versuch XXIV) einen sehr konstanten Chloridgehalt der Nierenrinde, der nur in geringen Grenzen schwankte. Der Chloridgehalt des Nierenmarkes war immer wesentlich höher, im Durchschnitt $2\frac{1}{2}$ bis 3 mal so groß als der der Nierenrinde.

Bei Tieren, die einen chloridfreien Harn ausschieden, war (Versuch XXV) der Chloridgehalt der Nierenrinde gegenüber der Norm unverändert (einzige Ausnahme Tier II); dagegen war der Chloridgehalt des Nierenmarkes im Vergleich zur Norm stark gesunken, das Verhältnis des Chloridgehaltes von Rinde und Mark schwankt hier zwischen $1:1\frac{1}{2}$ bis $1:2$.

Versuch 25.

Chloridbestimmung in den Nieren chlorarmer Kaninchen.

	Nierenrinde (‰ NaCl)	Nierenmark (‰ NaCl)	Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu Nierenmark
1.	0,22	0,41	1 : 2
2.	0,16	0,26	1 : 1,62
3.	0,28	0,43	1 : 1,53
4.	0,27	0,51	1 : 1,9

(Nach der 1. Diuretindosis getötet.)

Tabelle zu Versuch 25.

Chloridbestimmung in den Nieren chlorarmer Kaninchen.

A. Nierenrinde

	Gewicht in g	Trocken- substanz in g	Trocken- substanz ‰	NaCl-Gehalt ‰ d. feuchten Substanz	NaCl-Gehalt ‰ d. Trocken- substanz
1.	8,1040	—	—	0,22	—
2.	8,1220	1,9390	23,87	0,16	0,65
3.	12,4880	2,2090	17,6	0,28	1,58
4.	9,60	2,1550	22,45	0,27	1,26

B. Nierenmark

1.	2,5254	—	—	0,41	—
2.	3,0024	0,5900	19,65	0,26	1,18
3.	3,929	0,6300	16,15	0,43	2,73
4.	3,203	0,681	21,26	0,51	2,39

C. Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu dem des Nierenmarks

	a) Feuchte Substanz	b) Trockensubstanz
1.	1 : 2	—
2.	1 : 1,62	1 : 1,81
3.	1 : 1,53	1 : 1,72
4.	1 : 1,9	1 : 1,92

Auf der Höhe der Diuretinwirkung beim chlorarmen Tier (Versuch XXVI) stieg dieses Verhältnis wieder auf $1:2\frac{1}{2}$. Endlich wurde bei einem Tier, das chloridfreien Harn ausschied, die eine Niere exstirpiert, dann ein (akuter) Diureseversuch mit Diuretin gemacht und auf der Höhe der Diurese die zweite Niere exstirpiert. Beide Nieren wurden sorgfältig ausgeblasen und dann getrennt untersucht (Versuch XXVII). In der zuerst exstirpierten Niere betrug das Verhältnis $1:1\frac{1}{2}$, in der Diuretinniere $1:2$. Auffallend ist in diesem Versuche, daß die Zunahme des Wassergehaltes in der Nierenrinde (um $2,7\%$) die des Wassergehaltes des Markes (um $1,26\%$) um mehr als das doppelte übersteigt.

Versuch 26.

Chloridbestimmung in Kaninchennieren auf der Höhe der Diuretinwirkung.

Nierenrinde (% NaCl)	Nierenmark (% NaCl)	Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu Nierenmark
0,26	0,64	1 : 2,46

Versuch 27.

Chlorarm gefüttertes Tier mit chlorfreiem Harn.

Chloridbestimmung in der Niere auf der Höhe der Diuretindiurese im akuten Versuch.

a) Linke Niere (chlorfreier Harn)

Nierenrinde (% NaCl)	Nierenmark (% NaCl)	Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu Nierenmark
0,26	0,38	1 : 1,46

b) Rechte Niere (Höhe der Diurese)

0,17	0,33	1 : 2
------	------	-------

Tabelle zu Versuch 26.

Chloridbestimmung in Kaninchennieren auf der Höhe der Diuretinwirkung beim chlorarmen Tier.

A. Nierenrinde

Gewicht in g	Trocken- gehalt in g	Trocken- substanz %	NaCl-Gehalt % der feuchten Substanz	NaCl-Gehalt % der Trocken- substanz
11,4320	2,4750	21,66	0,26	1,2

B. Nierenmark

2,7660	0,4830	17,46	0,64	3,66
--------	--------	-------	------	------

C. Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu dem des Nierenmarks

a) Feuchte Substanz	b) Trockensubstanz
1 : 2,46	1 : 3,05

Tabelle zu Versuch 27.

Chlorarm gefüttertes Tier mit chlorfreiem Harn.
Chloridbestimmung in der Niere auf der Höhe der Diuretindiurese
im akuten Versuch.

A. Linke Niere (chlorfreier Harn)

a) Nierenrinde

Gewicht in g	Trocken- substanz in g	Trocken- substanz %	NaCl-Gehalt % der feuchten Substanz	NaCl-Gehalt % der Trocken- substanz
4,3180	1,0390	24,04	0,26	1,06

b) Nierenmark

1,4950	0,2680	18,6	0,38	2,13
--------	--------	------	------	------

B. Rechte Niere (Höhe der Diurese)

a) Nierenrinde

5,1380	1,0960	21,33	0,17	0,82
--------	--------	-------	------	------

b) Nierenmark

1,3090	0,2270	17,34	0,32	1,9
--------	--------	-------	------	-----

C. Verhältnis des Chloridgehaltes von Nierenrinde zu dem des Nierenmarks

	a) Feuchte Substanz	b) Trockensubstanz
1. linke Niere	1 : 1,46	1 : 2
2. rechte Niere	1 : 2	1 : 2,32

Die Gleichheit des Chloridgehaltes der Nierenrinde chlorreicher und chlorarmer Tiere spricht wohl dafür, daß auch bei chlorarmen Tieren im Glomerulus Chlorid abgeschieden und dann im Mark zurückresorbiert wird; in diesem Sinne läßt sich auch die bei diesen Tieren auftretende Abnahme des Chloridgehaltes im Nierenmark erklären; der unter der Diuretinwirkung auftretende Anstieg zu normaler Höhe spricht dann für Lähmung der Rückresorption, in der die zweite Komponente der Diuretinwirkung zu suchen wäre.

Durch diese Komponente würde sich die Diuretindiurese von den Salzdiuresen unterscheiden, ihre lange Dauer und die besonders im chronischen Versuche alle anderen Diuresen übertreffende Wirkung auf die Kochsalzausscheidung erklären.

Die Ergebnisse der hier mitgeteilten Versuche können in folgenden Sätzen zusammengefaßt werden:

1. Bei chlorarm gefütterten Kaninchen kann man durch fortgesetzte Diuretindarreichung immer wieder Kochsalzausscheidung erzwingen.

2. Wird diese Behandlung genügend lange fortgesetzt, so tritt ein Vergiftungsbild in Erscheinung, das in seinen ersten Stadien durch reflektorische Übererregbarkeit charakterisiert ist, später unter fortschreitender Lähmung zum Tode führt.

3. Durch Kochsalzgaben läßt sich das Auftreten dieser Vergiftungserscheinungen hintanhaltend, während dies durch andere Mittel nicht gelingt.

4. Salzdiurese, z. B. Natriumsulfat bringt keine starke Kochsalzausschwemmung hervor.

5. Die kochsalztreibende Wirkung des Diuretins ist eine primäre Nierenwirkung.

6. Auch bei Schädigung des Nierenepithels durch große Quecksilbergaben bleibt diese Wirkungsweise des Diuretins erhalten.

7. Der Hauptangriffspunkt des Diuretins ist der Glomerulusapparat.

8. Im akuten Diureseversuch wirken beim kochsalzarmen Tier alle nierengefäßerweiternden Mittel kochsalztreibend.

9. Die besonders intensive und andauernde Wirkung des Diuretins läßt auch einen Angriffspunkt am Epithel vermuten, der wahrscheinlich in einer Lähmung der Rückresorption beruht.

10. Die Ausscheidungsstelle des Kochsalzes ist der Glomerulus; der prozentuelle Kochsalzgehalt der Nierenrinde ist nur sehr geringen Schwankungen unterworfen, während der des Nierenmarkes eine je nach dem Kochsalzreichtum des Tieres schwankende Größe darstellt.

Literaturverzeichnis.

1. Ribbert, Virchows Archiv 93, 1883.
2. Boyd, Journal of physiology 28, 1902.
3. H. Meyer, Sitzungsberichte d. Ges. z. Beförderung d. ges. Naturw. zu Marburg, Juli 1902.
4. Pototzki, Pflügers Archiv Bd. 91, 1903.
5. Ruschhaupt, ebenda S. 619.
6. Schenk, Maly's Jahrb. Bd. 2, 1872.
7. Grünwald, Centralbl. f. Physiolog. 1908.
8. Abderhalden, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 23 (1897) und Bd. 25 (1898).

9. Sollman, American Journ. of. physiol. IX, Aug. 1903.
 10. Loewi, Dieses Arch. Bd. 53, 1905.
 11. Starling, Journ. of. physiol. XXIV, 1899.
 12. v. Schröder, Dieses Arch., Bd. 22, 1887 und Bd. 24, 1888.
 13. v. Sobieranski, Dieses Arch., Bd. 35, 1895.
 14. Weber, ebenda, Bd. 54, 1906.
 15. Pototzki, l. c.
 16. Schwarz, Dieses Arch., Bd. 43, 1899.
 17. Galeotti, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1902.
 18. Gottlieb und Magnus, Dieses Arch., Bd. 45, 1901.
 19. Ruschhaupt, Pflügers Arch., Bd. 91, 1903, S. 595.
 20. Hellin und Spiro, Dieses Arch., Bd. 38, 1896.
 21. Hirokawa, Hofmeisters Beiträge XI, Bd. 1908.
-