III.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Die Ursache der Bromretention.

Ein Vergleich der Brom- und Chlorauscheidung durch die Nieren.

Von

Privatdozent Dr. med. **Ernst Frey,**

Assistent am Institut.

Im Gegensatz zu anderen körperfremden Stoffen ist die Ausscheidung des Broms durch die Niere eine sehr langsame und unvollkommene, und bei dauernder Bromzufuhr findet eine Anhäufung des Broms im Körper statt. Eine solche Retention eines körperfremden Stoffes ist zwar so selten nicht; was aber unser Interesse bei dem Brom verweilen lässt, ist der Umstand, dass das Bromion das Chlorion aus dem Körper zu verdrängen vermag, also sich an Stelle eines normalen Körperbestandtheiles setzt. Und während wir bei Substanzen, deren Ausscheidung sich über lange Zeit nach der einmaligen Gabe hinzieht, ein theilweises Festlegen in den Körpergeweben oder Aehnliches constatiren, bleibt das Bromnatrium im Blute frei gelöst.

Es musste nun von Interesse sein, die Ursache für die Retention von Brom festzustellen, d. h. zu untersuchen, warum das im Blute frei gelöste Brom nicht durch die Niere eliminirt wird.

I. Einleitung.

Dass die Ausscheidung von innerlich oder subcutan zugeführten Bromsalzen eine langsame ist, wissen wir aus den Arbeiten von Nencki und Schoumow-Simanowsky¹⁾ und Laudenheimer²⁾. Sie constatirten, dass bei fortgesetzter Brommedication zunächst die Ausscheidung hinter der Aufnahme zurückbleibt und erst nach vielen Tagen die Grösse der Elimination die der täglichen Aufnahme erreicht. Gleichzeitig findet eine Anhäufung von Bromsalzen im Blut statt und zwar auf Kosten des Kochsalzes. Letzteres wird also durch das Bromnatrium verdrängt, substituiert. Bönniger³⁾ hat dann durch Versuche an Hunden erwiesen,

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 34. S. 313.

2) Laudenheimer, Neurol. Centralbl. 1897. No. 12.

3) Bönniger, Die Substitution des Chlors durch Brom im thierischen Körper. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 4. S. 414. 1907.

dass bei dauernder Bromzufuhr das Brom das Chlor in der Weise ersetzt, dass die Gesamtconcentration des Blutes nicht zunimmt. Denn es scheint, „dass es in erster Linie Aufgabe des Chlornatriums ist, den Körperflüssigkeiten den der Säugethierzelle adäquaten Concentrationsgrad zu geben“. v. Wyss¹⁾, der sich in eingehender Weise mit der Bromwirkung befasst hat, hat auch die Ursache der Bromretention in den Kreis seiner Betrachtungen gezogen und die Möglichkeit des Festlegens von Brom in den Geweben ausgeschlossen, wie auch frühere Autoren²⁾ schon zeigten. Wenn auch ein Bromkreislauf in der Weise existirt, dass Bromwasserstoffsäure an Stelle von Salzsäure im Magen zur Ausscheidung kommt, wie v. Wyss³⁾ auch nach subcutaner Injection nachwies, und dann wieder zur Resorption gelangt, so kann für die Retention von Bromsalzen dies nur eine untergeordnete Rolle spielen. v. Wyss³⁾ constatirte ferner, dass die Summe der Halogene⁴⁾ nur sehr wenig oder gar nicht zunimmt, dass das Brom sich an Stelle des Chlors setzt (Fessel, Bönninger). Dabei bleibt der Gefrierpunkt des Blutes normal (Bönninger, v. Wyss). Mit Recht führt v. Wyss daher die Bromretention auf die Thätigkeit der Niere zurück, sie stelle ein indifferentes Filter für Brom dar, seine Ausscheidung gehe proportional der Bromconcentration im Blute vor sich und daher finde man im Harn die absoluten Brommengen schwankend und zwar mit der Harnmenge, während der Bromgehalt des Harnes — wie seine Versuche lehren — annähernd constant bleibt, ist einmal bei fortdauernder Bromzufuhr Gleichheit der Aufnahme und Ausscheidung eingetreten.

Es erschien nun bei der Umstrittenheit der Frage, ob überhaupt eine Filtration in der Niere stattfindet, wünschenswerth, den Mechanismus der Bromausscheidung systematisch zu studiren und mit der Kochsalzausscheidung zu vergleichen. Dabei wurde auch auf die Anwendbarkeit der beiden Theorien der Nierenthätigkeit, der Filtrations-Rückresorptionstheorie und der Secretionstheorie geachtet. Wenn sich auch alle beobachteten Thatsachen der Filtrationstheorie fügen, so muss betont werden, dass die sich ergebende Ursache der Bromretention unabhängig von beiden Theorien besteht, da sie auf einer Beziehung zur Kochsalzausscheidung beruht.

II. Plan der Arbeit.

Ehe an die Untersuchungen über die Ausscheidungsgrösse des Broms bei normaler Harnmenge und bei den verschiedenen Arten der Diurese herangegangen werden konnte, war es nötig, einige Vorfragen zu er-

1) v. Wyss, Ueber das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und thierischen Organismus. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 55. S. 263. 1906. — II. Mitth. Ebenda. Bd. 59. S. 186. 1908.

2) Fell, Diss. Würzburg 1899. — Fessel, Münch. med. Wochenschr. 1899. No. 39. — Büchner, Diss. Würzburg 1898.

3) v. Wyss, II. Mitth. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 59. S. 186. 1908.

4) Es ist nicht angängig, die Summe der Procente Chlor und Procente Brom als Halogenprocente zu notiren, sondern man muss dabei auf die molekularen Verhältnisse zurückgreifen.

ledigen; und zwar prüfte ich zunächst die diuretische Wirkung der intravenösen NaBr-Injection. Es konnte ja schon bis zu einem gewissen Grade eine Retention von Brom zu Stande kommen, wenn im Gegensatz zu Kochsalz und anderen Salzen die Niere auf Zufuhr von NaBr nicht mit gesteigerter Harnabsonderung oder doch weniger stark reagierte. Sodann legte die vorzügliche Resorption von Bromlösungen im Hundedarm (s. u.) den Gedanken nahe, dass — vielleicht im Sinne einer besonders guten Rückresorption — eine besonders leichte Diffusibilität des Bromions bei diesen Verhältnissen in Frage käme. Ich prüfte daher die Resorption von NaBr-Lösungen an einer wenig specialisirten Membran, dem Peritoneum, und verglich sie mit der Aufnahme von Kochsalz unter den gleichen Bedingungen.

Bei den eigentlichen Versuchen über die Bromausscheidung durch die Nieren wurde in allen Versuchen wegen der Substitution des Chlors durch das Brom gleichzeitig die Kochsalzausscheidung verfolgt. Unbedingt nothwendig war ferner auch eine Analyse der Stammflüssigkeit des Harnes, also des Blutserums, um über die Concentration der beiden Stoffe im Blut orientirt zu sein. Da die Ausscheidung des Kochsalzes von dem Bestand des Körpers an Kochsalz abhängig ist, mussten diese Versuche am salzreichen und salzarmen Thier nebeneinander angestellt werden. Ich habe dabei sowohl den Salzreichthum als die Salzarmuth des Thieres nicht in extremer Art herbeigeführt, sondern es genügte für den Zweck dieser Untersuchungen als salzreich ein Thier zu bezeichnen, dessen Harn mehr NaCl enthielt als sein Blut, und als salzarmes ein solches, dessen Harn kochsalzärmer war als sein Blut. Um die Bedingungen der Resorption auszuschliessen, habe ich das NaBr immer intravenös gegeben. Dabei findet kurz nach der Injection eine Verschiebung des Salzgehaltes des Blutes und der Gewebe statt (und zwar ein Verschwinden des Chlors aus dem Blut), welche im Vorversuch ermittelt wurde.

Die eigentlichen Versuche der Bromausscheidung sind nun in systematischer Art so angestellt worden, dass ich stets in zwei Parallelversuchen am salzreichen und salzarmen Thier die Brom- und Chlorausscheidung gleichzeitig studirte und am Schluss des Versuches die Thiere verblutete, um die Concentration der beiden Halogene im Blutserum zu ermitteln. Auf diese Weise wurde die Ausscheidung der beiden Stoffe bei normaler Harnmenge, bei der Diurese durch intravenöse Zufuhr von Coffein, von NaNO_3 , von Zucker, von Glaubersalz, durch subcutane Injection von Phlorhizin und innerliche Wassergaben untersucht. Um auf eine eventuelle Filtration Rückschlüsse ziehen zu können, habe ich die Thiere auf der Höhe der Diurese verblutet, da auf dem Gipfel einer „Salzdiurese“, wie ich¹⁾ früher zeigte, nach dem Verhalten der physikalischen Grössen bei der Harnabsonderung eine reine Filtration anzunehmen ist. Bei geringen „Glomerulusdiuresen“, wo der Gefrierpunkt

1) Frey, Der Mechanismus der Salz- und Wasserdurese. Pflüger's Archiv. Bd. 112. S. 71. 1906. — Was giebt bei gleichzeitiger Salz- und Wasserzufuhr den Reiz zur Diurese ab? Ebenda. Bd. 120. S. 93. 1907.

des Harnes noch nicht gleich dem des Blutes geworden ist, sondern sich ihm mit steigender Diurese nur nähert, verlangte diese Anschauung ein Blutähnlicherwerden des Harnes. Dies gilt gleichermaassen für die Salzdiurese wie für die Coffeindiurese¹⁾. Die vorliegende Arbeit stellt also in dieser Hinsicht eine Erweiterung der damaligen physikalischen Befunde dar, indem sie auf chemischem Wege diese Verhältnisse — das Blutähnlicherwerden des Harnes mit zunehmender „Salzdiurese“ bis zur reinen Filtration — verfolgt. Die von der Theorie geforderten Beziehungen wurden in allen Fällen gefunden.

Erwähnt muss noch werden, dass im Sinne einer objectiven Wiedergabe diese systematischen, d. h. nach einem vorher festgelegten Plane ausgeführten Versuche ohne Auswahl sämmtlich zur Veröffentlichung gelangen. Einmal war ich gezwungen, als nach innerlicher Darreichung von Wasser bei einem salzreichen Thier keine Diurese einsetzte, diesen Versuch zu wiederholen; sonst ist kein Versuch durch einen zweiten ersetzt worden. — Wenn ich nun einerseits durch schematisches Festhalten an der Versuchsanordnung möglichst objective Zahlenwerthe zu gewinnen bestrebt war, glaubte ich auf der anderen Seite bei der Auslegung der Ergebnisse meine subjective Anschauung geben zu dürfen. Dabei wurde die Ursache der Bromretention und der Verdrängung des Chlors durch das Brom in einer Beziehung dieser beiden Stoffe zur Niere gefunden, welche unabhängig von jeder Theorie der Harnabsonderung besteht.

Endlich sei hier noch die Bemerkung gestattet, dass sich nur am Thier solche Ausscheidungsverhältnisse bei verschiedenen Arten der Diurese studiren lassen, weil am Menschen z. B. eine Salzdiurese auch nur durch intravenöse Zufuhr einer Salzlösung sich erzeugen liesse, da nach innerer Aufnahme concentrirte Lösungen abführend wirken. Giebt man aber ganz verdünnte Lösungen ein, so resultirt eine Wasserdiurese. Ebenso lässt sich ein deutlicher Ausschlag durch innere Coffein- oder Diuretin-gaben nicht erzielen, weil bei gleichzeitiger Wasserenthaltung an Gesunden kaum eine Diurese eintritt, bei gleichzeitiger Wassergabe aber — etwa durch Trinken von viel Thee — eine Wasserdiurese zu Stande kommt, die durch das Diuretin nur sehr wenig beeinflusst wird.

III. Versuchsanordnung.

Als Versuchsthiere dienten Kaninchen, welche durch intravenöse Urethangaben narkotisirt waren. Es wurde zur Harngewinnung eine Blasencanüle angelegt, der Harn lief in einen kleinen Messcylinder. Die rechte Carotis wurde zur Blutdruckmessung verwandt, in die linke Vena jugularis wurden die Injectionen vorgenommen²⁾. Vorher hatten die Thiere eine concentrirte NaBr-Lösung in die Ohrvene erhalten und zwar ent-

1) Kochsalzausscheidung und Gefässerweiterung: Löwi, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 53. S. 15. — Physikalische Grössen: Frey, Mechanismus der Coffeindiurese. Pflüger's Archiv. Bd. 115. S. 175. 1906.

2) Blutdruckmessung mit meinem Manometer. Pflüger's Archiv. Bd. 112. S. 98. Bd. 115. S. 194. — Einlauf mit der Anordnung. Ebenda. Bd. 120. S. 96. — Gefrierpunktsbestimmung mit dem Apparat. Ebenda. Bd. 112. S. 83.

weder direct vor der Operation mit dem Urethan gleichzeitig oder am Tage vorher. Die Harnmenge wurde alle 5 Minuten zugleich mit dem Blutdruck abgelesen. Wenn der untergestellte Messcylinder von 10 ccm voll war, wurde diese Portion zur Bestimmung des Gefrierpunktes und zur späteren Analyse beiseite gestellt, und das Sammeln des Harnes begann von Neuem. Zum Schluss wurden die Thiere aus der Carotis verblutet und zwar unmittelbar nach der letzten Ablesung. Das Blut wurde der spontanen Gerinnung überlassen und das sich abscheidende Serum zur Analyse verwendet. Wenn es irgend ging, wurde nur die erste Portion des Verblutungsblutes benützt, um Aenderungen der Zusammensetzung des Serums während der Verblutung zu entgehen. Es wurden immer 5 ccm zur Brombestimmung und 5 ccm zur Silbertitration verwandt. Wenn irgend möglich, wurden Doppelanalysen ausgeführt. Die Summen der Halogene wurden nach Eindampfen, Veraschen und Schmelzen mit Salpeter durch Fällen der salpetersauren Lösung mit überschüssigem Silbernitrat und Zurücktitriren mit Rhodanamon in Gegenwart von Eisenammonalaun bestimmt. Das Brom wurde gleichfalls nach Eindampfen, Veraschen und Schmelzen mit Salpeter in der Lösung dieser Schmelze bestimmt; und zwar wurde sie in kleinen Portionen Wasser gelöst, auf 40 ccm gebracht. Dann wurde nach Berglund durch Zusatz von 20 ccm 10proc. Kaliumpyrosulfates (dessen fünfter Theil mit Soda neutralisirt war) und Kaliumpermanganat das Brom in Freiheit gesetzt und mit einem Luftstrom durch drei Flaschen mit 10-, 5- und 2proc. Jodkalilösung 3 Stunden lang gesaugt, welche das Brom absorbirten und das Jod frei machten. Letzteres wurde durch Titration mit $\frac{n}{10}$ Natriumthiosulfatlösung in Gegenwart von Stärkekleister bestimmt. Dann wurde das gefundene Brom seinem Moleculargewicht entsprechend von der Summe der Halogene abgezogen und der Rest der Halogene als Chlor in Rechnung gestellt. Zahlreiche Controlanalysen ergaben die Brauchbarkeit dieser Bestimmung von Chlor und Brom nebeneinander. Alles Uebrige ist aus den Protokollen zu ersähen.

IV. Die diuretische Wirkung der NaBr-Lösung.

Allgemein wird eine diuretische Wirkung der NaBr-Lösung angenommen, über ihre Intensität gehen aber die Ansichten auseinander. Während Münzer¹⁾ davon spricht, dass Chlorid am stärksten diuretisch wirkt — die Salze wurden alle in 3proc. Lösung gegeben —, schreibt Haacke und Spiro²⁾ dem NaBr ein abweichendes Verhalten in der diuretischen Wirkung anderen Salzen gegenüber zu. Wenn Natriumbromid schwächer harntreibend wirken würde als Kochsalz, so könnte darauf z. Th. eine geringere Ausscheidung zurückzuführen sein, freilich nur zum Theil; denn es könnte natürlich auch ohne jede diuretische Wirkung Bromid prompt eliminirt werden. Aber es wäre ein Unterschied in der diuretischen Wirkung dieser beiden Halogene insofern für die Frage der

1) Münzer, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 41. S. 74. 1898.

2) Haacke und Spiro, Hofmeister's Beiträge. Bd. II. S. 150. 1902.

Verdrängung des Chlors durch das Brom wichtig, als schon in dieser Richtung die Niere verschieden auf beide Stoffe reagieren würde.

a) Isotonische Lösungen.

Bei der verschiedenen schnellen Beibringung der isotonischen Lösungen ist ein Vergleich der diuretischen Wirkung der beiden Halogene erschwert. Wir sehen im ersten Versuch die Kochsalzlösung eine starke Harnflut veranlassen.

Versuch 1.

Kaninchen, weibl., 1650 g. 2 g Urethan intravenös. Blasenkanüle. Harnmenge einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	H a r n		B e m e r k u n g e n
	ccm	Δ	
99	—	—	
97	0,2		
98	0,35		
98	0,4		
96	0,35	} — 2,41°	
98	0,3		
96	0,4		
94	0,3		
91	0,35		
91	1,9	} — 1,13°	
89	5,0		
96	8,85	— 0,77°	} Einlauf von 320 ccm 1,0 proc. NaCl (Δ = — 0,60°) in die Vena jugularis.
95	11,15	— 0,69°	
98	14,05	— 0,65°	
			Verblutet. Serum: Δ = — 0,595°.

Versuch 2.

Kaninchen, männl., 1400 g. Während der Operation Aether. Blasenkanüle. Harnmenge einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	H a r n		B e m e r k u n g e n
	ccm	Δ	
95	—	—	
92	0,15		
91	0,1		
97	0,15	} — 1,14°(?)	
98	0,05		
93	0,15		
86	0,6	} — 0,95°	
87	1,1		
88	1,65	— 0,83°	} Einlauf von 245 ccm 1,6 proc. NaBr (Δ = — 0,56°) in die Vena jugularis. (Vaguspulse).
88	1,3	— 0,77°	
0	—	—	
			Lungenödem. †.

Der Einlauf einer 1,6proc. NaBr-Lösung dagegen hat nur eine geringe Zunahme der Harnmenge zur Folge. Allerdings war die Concentration etwas hypotonisch und solche Lösungen wirken im Allgemeinen schwächer (oder gar nicht) diuretisch, wie ich früher zeigen konnte. Ausserdem starb das Thier plötzlich an Lungenödem, so dass der Versuch für den Vergleich der diuretischen Wirkung der Salze eigentlich ausscheidet.

Im Sinne einer objectiven Wiedergabe der thatsächlichen Befunde habe ich aber geglaubt, ihn nicht auslassen zu dürfen.

In den folgenden Versuchen sind beide Male dieselben Mengen von Salz eingeflossen und zwar im ersten Versuch lief die NaCl-Lösung doppelt so schnell ein als im zweiten die NaBr-Lösung. In Folge dessen sehen wir auch die Harnmenge zuerst doppelt so gross werden, als im letzten Versuch, man könnte also die diuretische Wirkung beider Salze annähernd gleich setzen, wenn es erlaubt ist, in dieser Weise auf die diuretische Wirkung zu schliessen. Auf die Analysen des Harnes und Blutes ist dabei nicht allzuviel Werth zu legen, da sich die Verhältnisse zu complicirt gestalten, wenn wir die Halogenconcentration durch Einlauf von NaBr oder NaCl permanent ändern. Wir werden später sehen, dass sich dabei die Blutzusammensetzung nicht nur im Sinne einer Anreicherung durch den Einlauf ändert, sondern dass gleichzeitig ein Verschwinden von Halogen aus dem Blute stattfindet, so dass wir über die Zusammensetzung des Serums bei diesen Versuchen in keiner Weise orientirt sind.

Versuch 3.

Kaninchen, männl., 1750 g. 18 Stunden vorher 30 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene, 2 g Urethan intravenös. Blasenkanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten. In den 18 Std. 150 ccm Harn; $\Delta = -1,27^\circ$; NaBr = 0,3502 pCt; NaCl = 0,6607 pCt.

Blutdruck mm Hg	H a r n		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
92	—	—					
96	0,1						
102	0,05						
104	0,05						
103	0,05						
103	0,05						
100	7,1	$-0,73^\circ$	0,1545	0,0109	0,7509	0,0533	465 ccm 1 proc. NaCl ($\Delta = -0,60^\circ$) in die V. jugul. Verblutet.
		$-0,64^\circ$	0,1133		0,6744		
104	14,0	$-0,625^\circ$	0,1339	0,0173	0,6629	0,0936	

Serum I: $\Delta = -0,61^\circ$. NaBr = 0,1339 pCt. NaCl = 0,6629 pCt.

Serum II: $\Delta = -0,61^\circ$. BaBr = 0,1236 pCt. NaCl = 0,6486 pCt.

Versuch 4.

Kaninchen, männl., 1400 g. 2 g Urethan intravenös. Blasenkanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	H a r n		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
110	—	—					
108	0,15						
106	0,1	$-1,32^\circ$					
95	0,2				1,45	0,0068	
98	1,45						
92	5,0	$-0,76^\circ$	0,8034	0,0401	0,5651	0,0282	470 ccm 1,7 proc. NaBr ($\Delta = -0,60^\circ$) in die Vena jugularis. Verblutet.
90	2,6	$-0,77^\circ$	1,0918	0,0283	0,4624	0,0120	
84	5,65	$-0,71^\circ$	1,1948	0,0675	0,2848	0,0160	
84	6,75	$-0,66^\circ$	1,0918	0,0736	0,3243	0,0218	

Serum: $\Delta = -0,61^\circ$. NaBr = 0,9270 pCt. NaCl = 0,1201 pCt.

b) Concentrirte Lösungen.

Im ersten Versuch bemerkt man nach der Injection einer 9proc. NaBr-Lösung nur eine geringe Diurese.

Versuch 5.

Kaninchen, weibl., 1700 g. 3 g Urethan intravenös. Blasenkanüle. Harnmenge einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	H a r n		Bemerkungen
	ccm	Δ	
84	—	—	10 ccm 9proc. NaBr ($\Delta = -3,37^\circ$) in die Vena jugularis; $2\frac{1}{2}$ Minute.
77	0,1	—	
78	0,1	—	
84	0,7	} $-2,12^\circ$	
84	0,8		
86	0,4		
88	0,2		
86	0,15		

Wenn aber auch die Harnvermehrung absolut gering ist, so nimmt doch die Harnmenge auf das 8fache zu.

Versuch 6.

Kaninchen, männl., 1800 g. 2 g Urethan intravenös. Blasenkanüle. Harnmenge einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten. (Blasenharn $\Delta = -2,16^\circ$.)

Blutdruck mm Hg	H a r n		B e m e r k u n g e n
	ccm	Δ	
108	--	—	10 ccm 9proc. BrNa ($\Delta = -3,37^\circ$) in die Vena jugularis ($2\frac{1}{2}$ Minute).
106	0,35	} $-1,33^\circ$	
106	0,2		
106	0,15		
106	0,2		
104	0,5		
105	0,5	} $-0,83^\circ$	
102	0,7		
102	0,7		
102	0,95	} $-0,79^\circ$	
102	0,65		
102	4,9	$-0,70^\circ$	
96	3,9	$-0,69^\circ$	
95	1,5	$-0,79^\circ$	
87	1,2	$-0,80^\circ$	
90	4,7	$-0,76^\circ$	
83	3,1	$-0,77^\circ$	
80	0,5	—	Aus der Carotis verblutet.

Blutserum: $\Delta = -0,64^\circ$.

In diesem Versuch versuchte ich hintereinander an demselben Thier die diuretische Wirkung von NaBr und NaCl festzustellen und zu vergleichen. Die Diurese nach der ersten Injection, der Bromid injection, ist etwas grösser, als die nach der Chloridgabe, wohl deswegen, weil die erste Lösung etwas mehr Salz (der Gefrierpunktserniedrigung entsprechend) enthielt als die zweite. Und auf die Menge des injicirten Salzes kommt es an, nicht auf die Verwässerung des Blutes durch die Wasseranziehung

der concentrirten Lösung, wie Magnus¹⁾ beim Vergleich der diuretischen Wirkung von Glaubersalzlösung und Kochsalzlösung feststellte und ich²⁾ später beim Studium der Diurese nach verschiedenen concentrirten Einläufen fand. Ein Mangel an verfügbarem Wasser dagegen kann nach meinen früheren Erfahrungen die zweite Diurese in obigem Versuch im Verhältniss zur ersten nicht herabgedrückt haben, sondern bei einer derartigen Versuchsanordnung ist noch am ehesten ein Vergleich in quantitativer Hinsicht möglich.

Ein erheblicher Unterschied in der diuretischen Wirkung des Bromnatriums und Chlornatriums kann jedenfalls nicht bestehen.

V. Die Diffusibilität von NaBr- und NaCl-Lösungen.

Bei der Beurtheilung der Concentration eines Stoffes im Harn ist die Kenntniss seiner Diffusibilität von Bedeutung, da wir wissen, dass bei Anwesenheit schwer diffusibler Körper wie Glaubersalz oder Zucker im Harn der Kochsalzgehalt des Harnes sehr gering ist (Lit. s. u.). Vom Standpunkt der Filtrations-Rückresorptionstheorie aus kann man sich das Verhalten so erklären, dass bei der allmählichen Eindickung des Glomerulusfiltrates beim Fließen durch die Harncanälchen, bei der Concentrationsarbeit der Niere, zunächst die leicht diffundirenden Stoffe dem Konzentrationsgefälle nachgeben und wieder zurück ins Blut wandern, während die schwer resorbirbaren Körper wie Glaubersalz und Zucker eine Anreicherung im Tubulus contortus erfahren. Auf diese Weise findet eine Verdrängung von Kochsalz aus dem Harn hinaus durch Zucker und Glaubersalz statt. Gleichgültig aber, wie diese Verdrängung zu Stande kommt, Thatsache ist, dass der Kochsalzgehalt des Harnes geringer ist, wenn ein schwer resorbirbarer Stoff darin enthalten ist, als ohne einen solchen. Es war daher von Wichtigkeit, festzustellen, ob bei der Verdrängung von Chlor durch Brom aus dem Blute, die zu einem Chlorverlust des Organismus führt, etwa ähnliche Verhältnisse in Frage kommen, und zwar hier in der Weise, dass Brom leichter diffusibel wäre als Chlor und auf diese Weise das Chlorid die Rolle des Zuckers in obigen Versuchen spiele, während das aus dem Harn ins Blut zurückgedrängte Bromid dem Kochsalz der erwähnten Versuche entspräche. Solche bessere Resorption des Bromions als des Chlorions zu vermuthen, lag um so näher, als Bolgar³⁾, welcher auf Veranlassung von Kionka die Resorption des Bromids mit der des Chlorids im Hundedarm verglich, eine bessere Resorption von Brom fand. In den 4 Versuchen nach gleichzeitiger Einführung von äquivalenten Mengen NaBr und NaCl in isotonischer Lösung, also nach Einführung einer Lösung von 0,45 pCt. NaCl und 0,8 pCt. NaBr, welche bei — 0,55 bis 0,56° gefror, wurde in der oberen und unteren Darmschlinge resorbirt:

1) Magnus, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 44. S. 396. 1900.

2) Frey, Pflüger's Archiv. Bd. 120. S. 93. 1907.

3) Bolgar, Die Geschwindigkeit der Bromresorption im Darm. Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie. Bd. 20. p. 75. 1910.

Versuch	Resorbirt in pCt.	
	Br	Cl
I. oben	63	16
unten	92	73
II. oben	64	18
unten	81	60
III. oben	66	45
unten	81	68
IV. oben	94	54
unten	93	69

Man sieht also erstens, dass die unteren Schlingen die Salzlösung¹⁾ besser resorbiren, als die oberen, im Gegensatz zu Zuckerlösungen, welche, wie bekannt, oben besser zur Aufnahme kommen²⁾ — und dass zweitens das Bromnatrium schneller verschwindet als Kochsalz. Nun ist aber die Durchgängigkeit der einen thierischen Membran nicht ohne Weiteres mit der einer anderen gleichzustellen, sodann kommen gerade bei dem Darm und den Membranen der Niere specifische Resorptionerscheinungen in Betracht, die einen Vergleich nicht zulassen. Auf der anderen Seite verhalten sich die Salze, „weil sie wohl am wenigsten in das Getriebe des Zelllebens hineingezogen werden“ (Höber, Physikal. Chemie, I. Aufl., S. 190), am ehesten gleichartig verschiedenen Membranen gegenüber. Aber will man — ganz allgemein — die Diffusibilität an lebenden thierischen Membranen feststellen, so wird man gut thun, zum Studium wenig differenzirte Membranen zu verwenden und die dort gefundenen Thatsachen mit denen an specialisirten Membranen zu vergleichen, wie dies Cohnheim³⁾ gethan hat. Ein zweiter Punkt verdient noch Berücksichtigung: Wenn im Darm aus einer Lösung, welche äquivalente Mengen Brom und Chlor enthält, das Bromid besser aufgenommen wird als das Kochsalz, so kann dies daran liegen — und liegt vermuthlich daran —, dass Kochsalz im Blut schon in beträchtlicher Concentration vorhanden ist und zwar in höherer als im Darm, dass also das Concentrationsgefälle nach dem Darm zu gerichtet ist, während das Bromid ins Blut hinein diffundiren muss, weil letzteres kein Brom enthält. Dies zwingt uns aber, wollen wir die Diffusionsbedingungen der beiden Salze vergleichen, dazu, die Wanderungsbedingungen gleich zu gestalten, und da wir das Blut nicht kochsalzfrei machen können, gleichzeitig für die Anwesenheit

1) Siehe auch Omi, Resorptionsversuche an Hunden mit Dünndarmfisteln. Pflüger's Archiv. Bd. 126. 1908. — Vermuthlich hängt dies mit der Kochsalzsecretion des Dünndarms zusammen, die oben grösser ist als unten (Frey, Die Kochsalzausscheidung im Dünndarm. Pflüger's Archiv. Bd. 123. S. 515. 1908).

2) Röhmann, Ueber Secretion und Resorption im Dünndarm. Pflüger's Archiv. Bd. 41. S. 411. 1887. — Nagano, Zur Kenntniss der Resorption einfacher, im Besonderen stereoisomerer Zucker im Dünndarm. Ebenda. Bd. 90. S. 389. 1902. — Röhmann und Nagano, Ueber die Resorption und fermentative Spaltung der Disaccharide im Dünndarm des ausgewachsenen Hundes. Ebenda. Bd. 95. S. 533. 1903. — Frey, Ueber Dünndarmresorption. Biochem. Zeitschr. Bd. 19. S. 509. 1909.

3) Cohnheim, Ueber die Resorption im Dünndarm und der Bauchhöhle. Habilitationsschrift. Heidelberg 1898.

von Bromid im Blute zu sorgen. Dies ist gerade bei diesem Stoff möglich, wir können eine immerhin beträchtliche Concentration von NaBr im Blute herstellen. Die ideale Versuchsanordnung wäre demnach die, dass man durch Injection einer Bromnatriumlösung ins Blut daselbst die Concentration von Brom- und Chlorionen gleich machte und dann in das Peritoneum eine Lösung einführt, die ebenfalls gleich viel Brom- und Chlornatrium enthielte. Eine solche Lösung würde auch unter diesen Bedingungen zur Aufnahme kommen, da wir wissen, dass eine isotonische Kochsalzlösung, wenn auch langsam, vom Peritoneum resorbirt wird. Es müssten denn also Unterschiede in der Resorptionsgrösse der Ausdruck der verschiedenen Diffusibilität der beiden Halogene sein.

Ich habe nun in den folgenden Versuchen zwar keine Gleichheit der Procente von NaBr und NaCl im Blute erreichen können, in den ersten zwei Versuchen war mehr Br als Cl, im letzten dagegen mehr Cl als Br im Blute vorhanden, als ich am Schlusse des Versuches das Blutserum untersuchte. Aber aus dem Vergleich der Resorptionsgrösse lässt sich doch ein Schluss ziehen.

Versuch 7.

Kaninchen, 1600 g. 2 g Urethan. 40 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene. Resorption im Peritoneum. Dauer 1 Stunde. Am Schluss verblutet.

	Flüssigkeit		Na Br		Na Cl		Resorbirt in pCt.	
	ccm	J	pCt.	g	pCt.	g	NaBr	NaCl
Eingeführt. .	50	— 0,55°	0,5500	0,2750	0,5500	0,2750	—	—
Erhalten . .	30	— 0,71°	0,7004	0,2101	0,4825	0,1447	—	—
Serum . . .	—	— 0,73°	0,5665	—	0,3795	—	—	—
Resorbirt . .	20	—	—	0,0649	—	0,1303	23	47

Versuch 8.

Kaninchen, 1700 g. 2 g Urethan. 40 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene. Resorption im Peritoneum. Dauer 1 Stunde. Am Schluss verblutet.

Eingeführt. .	50	— 0,54°	0,5500	0,2750	0,5500	0,2750	—	—
Erhalten . .	35	— 0,72°	0,7622	0,2667	0,4486	0,1570	—	—
Serum . . .	—	— 0,74°	0,6180	—	0,3203	—	—	—
Resorbirt . .	15	—	—	0,0083	—	0,1180	3	42

Versuch 9.

Kaninchen, männl., 1500 g. 1,4 g Urethan und 25 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene. Resorption im Peritoneum. Dauer 1 Stunde. Am Schluss verblutet.

Eingeführt. .	50	— 0,58°	0,6798	0,3399	0,5749	0,2874	—	—
Erhalten . .	40	— 0,67°	0,4944	0,1977	0,5396	0,2158	—	—
Serum . . .	—	—	0,3296	—	0,4329	—	—	—
Resorbirt . .	10	— 0,67°	—	0,1422	—	0,0716	41	24

Im ersten Versuch wurde eine beträchtliche Menge der Flüssigkeit von der Bauchhöhle resorbirt, von gelöstem Stoff mehr Chlor als Brom, vermuthlich, weil Brom in gleicher Concentration im Blute vorhanden

war, wie in der eingeführten Lösung, während Chlor dem Konzentrationsgefälle entsprechend ins Blut übertreten musste. — Im zweiten Versuch war die Concentration des NaBr im Blute höher als im Peritoneum, das Gefälle war also in die Bauchhöhle hinein gerichtet; hier ist so gut wie nichts von Brom resorbirt worden. Grosse Mengen von Kochsalz sind dagegen aus der concentrirten Lösung in das kochsalzärmere Blut übertreten. — Anders im letzten Versuch: Hier enthielt das Serum an beiden Halogenen weniger als die eingeführte Lösung und so wurden beide Stoffe reichlich resorbirt. Der Unterschied der Concentration war für Brom grösser als für Chlor und entsprechend diesem grösseren Konzentrationsgefälle haben auch grössere Mengen von Brom die Peritonealfüssigkeit verlassen.

Es folgen also die Resorptionerscheinungen im Peritoneum nach Einbringen von Lösungen, welche gleich viel Br und Cl enthalten, den Diffusionsgesetzen hinsichtlich der Grösse der Aufnahme und ein Unterschied in der Diffusionsgeschwindigkeit zwischen Bromid und Chlorid hat sich nicht ergeben.

VI. Die Brom- und Chloreconcentration im Blutserum nach intravenösen NaBr-Injectionen.

Es ist bekannt, dass die Hauptmenge des injicirten oder aufgenommenen NaBr im Blute sich vorfindet, und es ist daher bei der langsamen Ausscheidung des Bromides durch die Nieren zu erwarten, dass die Concentration des NaBr längere Zeit im Blute annähernd constant bleibt. Wenigstens für die Dauer eines Diureseversuches, wie sie hier in Betracht kommen, kann man im Allgemeinen die Concentration des Blutserums an Cl und Br als constant annehmen, wenn einige Zeit nach der intravenösen NaBr-Injection verflossen ist. Kurz nach der intravenösen Injection von concentrirten Lösungen aber muss insofern eine Verschiebung der Blutbestandtheile eintreten, als das Blut, wie bekannt, (sozusagen) dahin strebt, in erster Linie [Bönniger¹⁾] seinen osmotischen Druck constant zu halten, der durch die concentrirte Lösung plötzlich erhöht wurde, dann aber auch die Einzelconcentration der gelösten Stoffe auf ein constantes Niveau — eben das normale — zu bringen. Durch die Injection einer concentrirten 9proc. NaBr-Lösung ($\Delta = -3,37^\circ$), die ausschliesslich verwendet wurde, wird ein Einstrom von Wasser aus den Geweben ins Blut hinein herbeigeführt, eventuell auch ein Hinausdrängen von festem Stoff aus dem Blutserum, von festem Stoff, der in den Zellen zur Aufnahme gelangen kann. Dass solche Depots für Wasser und Salz vorhanden sind, hat neuerdings Magnus²⁾ nachgewiesen.

Eine solche Veränderung des Blutserums findet naturgemäss am stärksten kurz nach der Injection statt, während nach Ablauf einer Nacht ein Ausgleich geschaffen ist, der nur noch durch die Nierenthätigkeit eine allmähliche Aenderung erfährt. Im Allgemeinen geht, wie bekannt,

1) Bönniger, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 4. S. 414. 1907.

2) Wahlgren, Ueber die Bedeutung der Gewebe als Chlordepots. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 61. S. 97. 1909.

ein solcher Ausgleich sehr schnell von Statten, auch bei groben Eingriffen ist in kurzer Zeit wieder ein annähernder Normalzustand geschaffen. Da ich aber die Hälfte der Versuche 10—15 Minuten nach der NaBr-Injection begann, eine Zeit, welche zum Aufbinden des Thieres, zum Anlegen der Blasencanüle und der Armirung der Carotis und Vena jugularis mit Canülen erforderlich war, so war in diesen Versuchen mit einer Aenderung der Concentration an Br und Cl im Serum noch zu rechnen. Und wir müssen natürlich bei allen Versuchen, welche sich mit dem Mechanismus der Ausscheidung beschäftigen, über die Concentration der Stoffe im Blutserum orientirt sein, wollen wir z. B. Schlüsse auf eine eventuelle Filtration ziehen. Wenn ich also in allen Versuchen die Zusammensetzung des Blutserums an Halogenen zum Schluss bestimmte, so können wir zwar dem letzten unmittelbar vor der Blutentnahme erhaltenen Harn diese Werthe als Blutwerthe gegenüberstellen, nicht aber den Zahlen von Br und Cl, die vielleicht vor 1 Stunde genommen wurden. Da es nun nicht angängig war, in jedem Versuch durch eine Blutentnahme vor dem Versuch eine Br- und Cl-Bestimmung zu ermöglichen, weil die Diurese durch diesen Blutverlust zu stark leidet, war ich gezwungen, in speciellen Versuchen die Aenderung der Halogenconcentrationen zu ermitteln. Alle Versuche erst längere Zeit nach der intravenösen Bromidgabe anzustellen, war nicht angängig, wollte man nicht auf den Vortheil verzichten, durch einfache Injection von NaBr-Lösung ein „salzreiches“ Thier zu bekommen. Von einem Salzreichthum oder Halogenreichthum dieser Thiere schlechtweg zu sprechen, d. h. diesen Begriff auch auf das Chlornatrium auszudehnen, ist gerechtfertigt, da die Thiere unter solchen Verhältnissen im Harn einen höheren Kochsalzgehalt aufweisen, als in ihrem Blutserum. Als salzarme Thiere dienten auf der anderen Seite Thiere, welche längere Zeit nach der NaBr-Injection zum Versuch kamen und währenddessen als Nahrung Runkeln bekommen hatten. Dadurch hatte ihr Harn einen geringeren Gehalt an Kochsalz als ihr Blutserum; also hielt die Niere im Vergleich zum Wasser das Kochsalz zurück. Trotzdem war natürlich ihr Harn in der Gesammtheit der gelösten Stoffe concentrirter als ihr Blut, enthielt also andere Salze als Kochsalz — nämlich die anorganischen Abbauproducte — und die speciellen organischen Schlacken des Stoffwechsels in reichem Maasse.

Wenn wir bei der nachgewiesenen Substitution des Chlors durch das Brom im Blute wissen, dass längere Zeit nach einer intravenösen NaBr-Injection das Blut normalen Halogengehalt aufweisen wird und dass nur an Stelle des Chlornatriums z. Th. das Bromnatrium getreten ist, so werden wir zunächst nach der Injection einen normalen NaCl-Gehalt von 0,6 pCt. erwarten und ausserdem einen bestimmten NaBr-Gehalt, entsprechend der injicirten Dosis. Zwischen diesen beiden Zeitpunkten wird es nun vorkommen, dass der Halogengehalt im Ganzen etwas vermehrt ist und dass sich NaCl und NaBr beide zu einem bestimmten Theile im Blute vorfinden. Wir wissen aber nicht, in welchem Verhältniss beide Stoffe zu einander im Blute vorhanden sind, und wir wissen nicht, ob diese beiden Stoffe in gleichem Verhältniss aus dem Blute herauswandern. Wenn wir also ebensoviel NaBr ins Blut bringen, wie das-

selbe Kochsalz enthält, so ist zuerst gleich viel von beiden Stoffen im Blut. Wird nun das Plus an Halogenen in der Weise in die Gewebe wandern, dass 50 pCt. Cl und 50 pCt. Br austritt, damit wieder der normale Halogengehalt hergestellt wird¹⁾? Da das Brom zum grossen Theil frei gelöst im Blute bleibt, wenn man es dauernd dem Körper zuführt, so kann man vermuthen, dass das Chlor in grösserem Ausmaass das Blut verlässt, als das Brom. Dies ist in der That der Fall. Da wir uns mit der Ausscheidungsgrösse der beiden Halogene befassen wollen, so ist es von Bedeutung, zu wissen, ob etwa ihr gegenseitiges Verhältniss sich im Blute verschiebt. Eine solche Verschiebung werden wir gleich kennen lernen. Zuerst ist reichlich Chlor im Blute, dann wandert mehr Chlor als Brom in die Gewebe und so kann es vorkommen, dass zuerst das Blutserum mehr Chlor enthält als Brom, später können sich die Verhältnisse umkehren.

Versuch 10.

Kaninchen, männl., 2200 g. 3 g Urethan und 50 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene. Nach 10 Minuten verblutet. Serum: $\Delta = -0,76^0$; NaBr = 0,5768 pCt.; NaCl = 0,4333 pCt.

Man sieht aus diesem Versuch, dass kurz nach der Injection die Summe beider Halogene grösser ist, als dem normalen Kochsalzgehalt entspricht. Ebenso weist die Gesammtconcentration, am Gefrierpunkt gemessen, einen höheren Werth auf. Aber es hat doch schon innerhalb der 10 Minuten, welche nach der NaBr-Gabe verflossen sind, ein recht erfolgreiches Ausgleichbestreben eingesetzt.

Versuch 11 s. nebenstehend.

Auch dieser Versuch zeigt, dass schon 15 Minuten nach der Injection der NaBr-Lösung ein theilweiser Ausgleich stattgefunden hat, das Blutserum gefriert nur etwas tiefer als in der Norm, der Kochsalzgehalt ist gegen die normalen 0,6 pCt. gesunken und der NaBr-Gehalt des Serums hat sich auf ein Niveau eingestellt, welches sich nach einer Stunde nicht geändert hat. Dagegen hat nach einer Stunde der Kochsalzgehalt weiter abgenommen. Betrachtet man den Gehalt an Halogenen im Harn, so sieht man, dass der recht spärliche Harn mehr NaCl als NaBr enthält. (Denn — wie später begründet werden wird — erst am Ende des Versuches sind beide Halogenwerthe, in Procenten ausgedrückt, annähernd gleich.) Wichtig für die Beurtheilung der späteren Versuchsergebnisse ist aber, dass Anfangs, d. h. kurz nach der Injection der NaBr-Lösung, der Kochsalzgehalt im Blutserum höher ist, als der Gehalt an Natriumbromid, dass aber später sich die Verhältnisse umkehren! Am Schlusse des Versuches ist annähernd gleich viel Kochsalz wie Bromnatrium im Blutserum vorhanden, sogar etwas mehr Bromnatrium. Wir werden diesen Verhältnissen später noch öfters begegnen.

1) In die Blutkörperchen tritt Brom in gleicher Weise wie Chlor ein, was Bönninger (Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 7. S. 556. 1909) neuerdings constatirte.

Versuch 11.

Kaninchen, männl., 2600 g. 3 g Urethan und 50 ccm 9proc. NaBr-Lösung intravenös. Für einen Augenblick etwas Nackensteifigkeit. Blasen-canüle. Rechte Carotis mit Canüle. Ablesungen alle 5 Minuten. Erste Ablesung (zweite Zeile) 15 Minuten nach der intravenösen Injection.

Blutdruck mm Hg	H a r n		H a r n		S e r u m			Bemerkungen
	ccm	Δ	NaBr pCt.	NaCl pCt.	Δ	NaBr pCt.	NaCl pCt.	
110	—	—			— 0,73°	0,4120	0,5062	Entnahme von 25 ccm Blut.
114	0,5							
—	0,35							
116	0,2							
120	0,2							
geronnen	0,05							
	0,1							
	0,1							
	0,1							
	0,0							
	0,2							Verblutet. Serum: Port. I. " " II.
	0,25							
	0,25							
	0,25							
	0,4							
	0,45							
					— 0,70°	0,4120	0,4064	
						0,4120	0,4064	

Es findet also kurz nach der Bromnatriuminjection eine Abnahme von Chlorid im Blutserum statt. (Diese hier nach intravenösen Gaben von NaBr beobachtete Verdrängung des Chlors aus dem Blute hat mit der sogen. Substitution des Cl durch das Br insofern nichts zu thun, als letztere auch nach längerer Zufuhr kleiner Bromgaben innerlich auftritt und demgemäss von der langsamen Ausscheidung durch die Niere abhängt.)

VII. Die Brom- und Chlorausscheidung durch die Niere in ihrer Beziehung zur Concentration des Blutserums an diesen Stoffen.

a) Bei normaler Harnmenge.

In einem Vorversuche habe ich an einem mit Runkeln gefütterten Thier die Ausscheidung des NaBr und NaCl nach einer einmaligen Gabe von NaBr verfolgt. Man sieht daraus die bekannte sehr langsame Ausscheidung des Broms. Gleich nach der Injection geht auch die Chlorausscheidung in die Höhe. Und zwar hat nicht nur die absolute Kochsalzausscheidung zugenommen, sondern auch die procentuale auf mehr als das Doppelte. Es handelt sich also um „Ausschwemmung“ durch die Salzdiurese.

Versuch 12.

Kaninchen, 1600 g. Runkeln. Am Beginn des dritten Tages 40 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene.

Tag	Stunden	H a r n			Na Cl			Na Br		
		ccm pro Tag	Δ in Grad	ccm pro Std.	pCt.	g pro Tag	g pro Std.	pCt.	g pro Tag	g pro Std.
I.	—	273	— 0,80	11,375	0,31	0,8463	0,0852	—	—	—
II.	—	305	— 0,91	12,703	0,35	1,0675	0,0444	—	—	—
III.	6	[85]	— 0,94	14,166	0,7296	—	0,1033	0,7416	—	0,1050
	18	[220]	— 0,96	12,222	0,4354	—	0,0532	0,3605	—	0,0440
	—	305	—	—	—	1,5779	—	—	1,4230	—
IV.	—	232	—	9,666	0,2380	0,5521	0,0200	0,1442	0,3345	0,0139
V.	—	365	— 0,75	15,208	0,1997	0,3289	0,0303	0,1030	0,3759	0,0156
VI.	—	230	— 0,81	9,208	0,1830	0,4209	0,0168	0,0824	0,1895	0,0075
VII.	—	182	— 1,05	7,583	0,1930	0,3512	0,0158	0,0824	0,1499	0,0062
VIII. }	—	204	— 1,01	8,350	0,2046	0,4173	0,0170	0,0618	0,1260	0,0051
IX. }	—	180	— 0,80	7,5	0,1962	0,3531	0,0147	0,0412	0,0746	0,0030
X.	—	110	— 0,94	4,583	0,3359	0,3694	0,0153	0,0515	0,0566	0,0094
XI.	—									

Daraus geht hervor, dass eine Bromgabe zu einer Chlorauscheidung führt, der Harn des Thieres, welcher vorher die Hälfte Kochsalz enthielt als das normale Blutserum des Thieres, weist kurz nach der Injection (6 Stunden) mehr NaCl auf als das Serum eines normalen Thieres. Die dabei auftretende Diurese ist, nach dem 6-Stundenwerth gemessen, recht gering und macht sich am andern Tage durch eine Verminderung der Harnmenge geltend. Es ist daher nothwendig, bei Diureseversuchen in kurzen Abständen die Ausscheidungsverhältnisse zu studiren, die Diurese wäre natürlich viel grösser gewesen, wenn beispielsweise $\frac{1}{2}$ stündlich oder in 5 Minuten-Perioden nach der NaBr-Injection die Messungen ausgeführt wären, was ja in einem solchen Versuch nicht geht und auch nicht nothwendig ist; denn er wurde zu dem Zweck angestellt, festzustellen, wielange der Salzreichtum bei Runkelkost nach einer NaBr-Injection anhält (was in technischer Hinsicht für die folgenden Versuche von Wichtigkeit war). Aber es scheint, wie auch noch Veröffentlichungen der letzten Zeit lehren, nothwendig, immer wieder darauf hinzuweisen, dass Tageswerthe bei Diureseversuchen kein richtiges Bild der wahren Verhältnisse liefern und dass wir nur nach Beobachtungen in kurzen Intervallen ein Urtheil über den Mechanismus der Nierenthätigkeit fällen können, was freilich mit erheblicher Mühe verknüpft ist.

Es führt also — und das ist das Wesentliche, was dieser orientirende Versuch lehrt — eine NaBr-Gabe zu einer vermehrten Kochsalzausscheidung, macht aus einem salzarmen Thier, was mehr Wasser mit dem Harn entlässt als Kochsalz — seinem Blutserum gegenüber — ein kochsalzreiches Thier, das mit dem Lösungsmittel spart und einen höheren Kochsalzgehalt im Harn aufweist, als seiner Bluteconcentration entspricht.

Schon am zweiten Tage aber nach der Bromnatriumgabe hat die Runkelkost wieder dazu geführt, dass das Kaninchen salzarm geworden ist, die Summe der Halogene im Harn ist unter den (vermuthlich) normalen Halogenehalt des Blutserums gesunken. Wir können also, wollen wir kochsalzarme Thiere zum Versuch haben, die Bromausscheidung kochsalzarmer Thiere schon am nächsten Tage nach der NaBr-Gabe studiren.

Ich gehe nun zu den eigentlichen Versuchen der Brom- und Chlor-ausscheidung über.

Salzreiches Thier. Normale Harnmenge.

Versuch 13.

Kaninchen, 1600g. 3g Urethan und 40 cem 9proc. NaBr in die Ohrvene. Blasen-canüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	H a r n		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	cem	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
100	—	—					
106	0,15						
102	0,1						
106	0,25						
106	0,1						
110	0,15						
108	0,1						
114	0,15						
101	0,2						
112	0,2						
118	0,15						
110	0,2	— 1,69°	0,6386	0,001468	0,7976	0,001834	
112	0,35						
114	0,25						
108	0,2						
106	0,15						
105	0,25						
114	0,25						
113	0,5						
108	0,3						
106	0,4						
108	0,4						
112	0,4						
110	0,4						
108	0,4						
109	0,4						
110	0,4						
104	0,45	— 1,49°	0,4532	0,001948	0,5827	0,002505	
102	0,35						
100	0,4						
100	0,4						
100	0,5						
100	0,55						
100	0,5						Verblutet.

Serum: $\Delta = -0,73^\circ$; NaBr = 0,3914 pCt.; NaCl = 0,3981 pCt.

Hier ist am Schluss des Versuchs im Blutserum Gleichheit der Procente Bromnatrium und Chlornatrium eingetreten. Da der Versuch kurz nach der Injection von Bromnatrium angestellt wurde, so können wir nach dem vorhergehenden Versuch annehmen, dass auch hier während der Beobachtung der Diurese noch etwas mehr Chlornatrium im Blute war als am Schlusse der Diurese. Dann wäre also auch das gegenseitige Verhältniss der beiden Halogene im Harn ganz conform dem gegenseitigen Verhältniss im Blute. Beide Stoffe sind im Harn in höherer Concentration als im Blute, aber ihr gegenseitiges Verhältniss entspricht

dem im Blute. Wir werden sehen, dass diese Auslegung richtig ist, dass sich dieser Befund in allen Versuchen wiederfindet.

Salzarmes Thier. Normale Harnmenge.

Versuch 14.

Kaninchen, weibl., 2200 g. 18 Stunden vorher 50 ccm 9proc. NaBr in die Ohrvene. Als Futter Runkeln. 2 g Urethan intravenös. Blasenkanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten. Blasenharn: $\Delta = -0,75^\circ$; NaBr = 0,1339 pCt.; NaCl = 0,2039 pCt.

Blutdruck mm Hg	H a r n		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
132	—	—					
133	0,05						
133	0,1						
130	0,15						
130	0,25						
134	0,3						
136	0,45						
140	0,35	— 1,10°	0,1442	0,000576	0,2180	0,000872	
136	0,35						
114	0,5						
122	0,5						
120	0,65						
123	0,75						
118	0,75						
125	0,75						
120	1,0						
119	0,75	— 1,10°	0,1442	0,001320	0,1582	0,001449	
123	1,25						
110	0,75						
115	1,0						
119	0,85						
113	1,1						
110	0,8	— 1,16°	0,1030	0,000960	0,1814	0,001692	
108	1,05						
106	1,0						
105	0,8						
104	1,15						
111	0,85						
110	0,8	— 1,20°	0,0927	0,000945	0,1373	0,001400	
108	1,1						
106	1,0						Verblutet.

Serum: $\Delta = 0,68^\circ$; NaBr = 0,2369 pCt.; NaCl = 0,3055 pCt.

Hier ist während des ganzen Versuchs weniger Brom im Harn als im Blut, dessen Concentration wir für die Dauer des Versuchs als constant ansehen können, wie oben auseinandergesetzt wurde. Es handelt sich also gewissermassen um ein bromidarmes Thier, das mit dem Harn weniger Br ausscheidet, als der Wassermenge nach der Blutzusammensetzung entsprechen würde, es spart also mit NaBr geradeso wie ein kochsalzarmes Thier mit NaCl spart. Und um ein solches handelt es sich auch hier, denn das Thier spart auch an Chlorid. Die 5 Analysen des Br- und Cl-Gehaltes des Harnes weisen das gleiche Verhalten auf wie die Analysen des Blutserums: die Prozente Chlornatrium sind etwas

höher als die Prozente Bromnatrium im Harn und im Blutserum. Es scheint also — wenn diese Befunde sich im folgenden bestätigen — das Chlor und Brom sowohl in derselben Weise ausgeschieden zu werden wie auch quantitativ in gleicher Grösse, und zwar — in ihrem gegenseitigen Verhältniss — dem Gehalt im Blutserum entsprechend. Nach der Filtrationstheorie würde man sagen, beide Halogene werden filtrirt und dann in demselben Ausmaass zurückresorbirt.

b) Bei der Coffeindiurese.

Wollen wir genaueren Aufschluss darüber erhalten, auf welche Weise Stoffe durch die Niere ausgeschieden werden, so müssen wir ihre Ausscheidung bei den verschiedenen Diuresen vergleichen. Man muss nun, wie ich¹⁾ früher zeigte, zwei Formen der Diurese unterscheiden, eine Glomerulusdiurese, die auf vermehrter Abscheidung im Glomerulus beruht und zwar durch Gefässerweiterung, und einer Diurese von Seiten der Tubuli, welche auf eine Abscheidung von Wasser daselbst zurückzuführen ist. Durch Erweiterung der Glomerulusgefässe findet eine vermehrte Abscheidung einer Flüssigkeit statt, welche dem Blutserum sehr ähnlich zusammengesetzt ist, ein Filtrat des Blutserums ist; dadurch wird der Harn blutähnlicher. Dabei wird — betrachtet man die Gesamtconcentration — der Harn weniger concentrirt, als er vorher in der Norm war, aber diese Verdünnung geht nur bis zu einer gewissen Grenze, der Concentration des Blutserums. Bei der Wasserdüurese dagegen wird der Harn — durch Hinzufügen von Wasser in den Tubulis zum Glomerulusfiltrat — verdünnter und gleichzeitig vermehrt. Aber die Verdünnung des Harnes geht weit unter die Concentration des Blutes berab. Und die Verdünnung des Harnes ist hierbei die Ursache der Harnvermehrung, während bei der Glomerulusdiurese die Verdünnung quantitativ viel geringer ist; die Zunahme der Harnmenge ist nicht bedingt durch die Verdünnung, sondern durch vermehrtes Absondern des Glomerulus. In welcher Weise man die Menge des Glomerulusfiltrates, des „provisorischen Harnes“ berechnen kann, habe ich früher gezeigt.

Wenn man nun nicht nur die Gesamtconcentration des Harnes mit der des Blutes vergleichen, sondern auch in chemischer Beziehung das Blutähnlicherwerden des Harnes mit steigender Glomerulusdiurese darthun will, so ergeben sich für diese Anschauung noch andere Forderungen, die erfüllt sein müssen, wenn die Filtrations-Rückresorptionstheorie zu Recht besteht. Es muss nämlich das Blutähnlicherwerden sich in verschiedener Richtung äussern, wenn man ein salzreiches Thier mit einem salzarmen vergleicht. Die Harnen beider Thiere sind bei normaler Harnmenge concentrirter und werden während der Glomerulusdiurese verdünnter bis zur Blutconcentration. Dabei muss der Harn des salzreichen Thieres, der einen höheren Procentsatz an Kochsalz aufweist als das Blutserum desselben, mit steigender Diurese seinen Kochsalzgehalt vermindern. Die Kochsalzprocente im Harn des salzarmen Thieres aber

1) Frey, Der Mechanismus der Salz- und Wasserdüurese. Pflüger's Archiv. Bd. 112. S. 71. 1906.

müssen während der Diurese steigen. Dann wird in beiden Fällen der Harn blutähnlicher, wie es die Theorie von der Glomerulusdiurese fordert. Auf der Höhe der Diurese muss dann beim kochsalzreichen und kochsalzarmen Thier gleich viel NaCl im Harn sich vorfinden als im Blutserum. Um diese Dinge zu erweisen, habe ich die Thiere auf der Höhe der Diurese verblutet und so in diesem Augenblick die Concentration des Blutserums an Br und Cl ermittelt. Auf diese Weise wurde die Frage nach dem Blutähnlicherwerden des Harnes mit steigender Diurese für jede Art der Diurese (Coffein-, Natriumnitrat-, Zucker-, Glaubersalz-Diurese) am salzreichen und salzarmen Thier geprüft. Dabei ist zu bemerken, dass die Gipfel der Glomerulusdiurese, wo ein reines Blutfiltrat (nach dem Δ beurtheilt) zur Absonderung kommt, bei den Coffeindiuresen nicht erreicht wird und nur bei den extremen Salzdiuresen beobachtet wird, wie ich dies früher bei Feststellung der Gefrierpunkte des Harnes schon beschrieben habe. Die Salzdiurese sowohl wie die Coffeindiurese verlaufen beide nach dem Typus der „Salzdiurese“, sind also Glomerulusdiuresen.

Betrachtet man nicht den Gehalt des Harns an festen Stoffen, welcher also mit steigender „Salzdiurese“ sich dem Gehalt der Stoffe im Blutserum nähern soll, sondern die absoluten Mengen Salz in einer gewissen Zeit (in meinen Versuchen 5 Minuten), so nimmt die absolute Salzmenge im Harn wegen der Zunahme des Harnes selbst zu, und zwar wird beim salzreichen Thier die absolute Menge Salz während der Glomerulusdiurese grösser — bei sinkendem Procentgehalt, beim salzarmen Thier nimmt die absolute Menge zu — und gleichzeitig auch der Procentgehalt. Wir werden sehen, dass diese Forderungen der Filtrationstheorie in allen Versuchen erfüllt sind.

Betrachten wir zunächst die Coffeindiurese, welche bekanntlich mit Gefässerweiterung der Niere einhergeht [Löwi¹⁾ und Schlayer²⁾] und auch nach dem Verhalten der Harnconcentration als Glomerulusdiurese anzusehen ist [Frey³⁾]. Dass bei der Coffeindiurese die absolute Menge Kochsalz vermehrt ist, hat schon Löwi gezeigt. Neuerdings ist dann von Grünwald⁴⁾ gefunden worden, dass auch beim kochsalzarmen Thier, dessen Harn chloridfrei ist, Diuretin wieder Kochsalz in den Harn zu treiben vermag.

Salzreiches Thier. Coffeindiurese.

Versuch 15.

Kaninchen, männl., 1550 g. 30 ccm 9proc. NaBr in die Ohrvene; 2,66 g Urethan intravenös. Blasencanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

-
- 1) Löwi, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 53. S. 15. 1905.
 - 2) Schlayer, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 90 u. 91. 1907.
 - 3) Frey, Pflüger's Archiv. Bd. 115. S. 175. 1906.
 - 4) Grünwald, Beiträge zur Psychologie und Pharmacologie der Niere. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 60. S. 360. 1909.

Blutdruck mm Hg	H a r n		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
96	—	—					
96	0,45	}	— 1,36°	0,4326	0,0018	0,5744	0,0024
94	0,15						
92	0,2						
92	0,2						
92	0,2						
94	0,25						
92	0,3						
91	0,4						
91	0,4						
90	0,6						
85	0,7						
86	0,8						
85	0,85						
81	1,05						
82	0,7	}	— 1,09°	0,3399	0,0025	0,5268	0,0039
80	0,75						
82	0,55						
80	0,9						
84	0,65						
84	0,65						
82	1,05	— 0,86°	0,2884	}	0,4760	}	5 ccm 5 proc. Coff. natr. salicyl. in die V. jug. Blutdruck sinkt bis 60.
90	5,75	— 0,81°	0,309		0,0093		
74	2,6				0,4644		Verblutet.

Serum: $\Delta = 0,67^\circ$; NaBr = 0,2884 pCt.; NaCl = 0,3763 pCt.

Die am Schluss ermittelten Werthe der beiden Halogene im Blutserum zeigen, dass mehr Chlorid darin enthalten ist als Bromid. Dasselbe Verhalten weist auch der Harn während des ganzen Versuches auf: stets ist er reicher an Kochsalz als an Bromnatrium. Das anfängliche Sinken des Kochsalzgehaltes im Blutserum nach der Bromnatrium-Injection hat sich anscheinend nicht geltend gemacht, wohl weil die Gabe von NaBr nicht sehr gross war und der Ausgleich daher schneller eintrat. Anfangs ist im Harn mehr Bromid als im Blute, und es ist auch der Kochsalzgehalt des Harnes höher als der des Blutes. Während der Coffeindiurese sinkt der Br- und Cl-Gehalt im Harn und zwar beim Br bis auf den des Blutserums, beim Chlor nicht ganz so weit. Es ist also der Harn in Bezug auf seinen Gehalt an Br und Cl während der Coffeindiurese blutähnlicher geworden. Ausserdem ist das gegenseitige Verhältniss von Br zu Cl im Harn und im Blutserum gleich, immer ist etwas mehr Cl als Br im Harn, geradeso wie auch im Blut mehr Cl als Br zu finden ist. Es verläuft also dem Sinne nach die Br-Ausscheidung wie die Chlorausscheidung, nimmt der eine Stoff ab, so thut es auch der andere, und ausserdem findet das gegenseitige Verhältniss beider Halogene im Harn sein Ebenbild in dem gegenseitigen Verhältniss im Blutserum.

Salzarmes Thier. Coffeindiurese.

Versuch 16.

Kaninchen, weiblich, 1900 g schwer. 18 Stunden vorher 50 ccm 9procentiges NaBr intravenös. Als Futter Runkeln. 2 g Urethan intravenös. Blasencanüle.

Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	H a r n		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
106	—	—					
110	0,0						
108	0,1						
111	0,0						
110	0,05						
110	0,05						
111	0,0						
112	0,05						
116	0,15						
120	0,1						
120	0,1						
124	0,15	— 1,30°	0,1236	0,0003	0,2097	0,0005	
126	0,15						
128	0,05						
128	0,35						Harn wird heller.
128	0,55						
126	0,8						
126	0,4						
126	0,4						
126	1,05						
124	0,7						
120	0,8						
120	0,85						
122	1,25						
122	0,75	— 1,21°	0,0927	0,0008	0,1672	0,0015	
124	1,25						
124	0,75						
122	0,65						
120	0,75						
122	1,25						
122	1,25						
124	1,15	— 1,18°	0,0824	0,0008	0,1531	0,0015	
120	0,55						
122	1,05						
124	0,95						10 ccm 5 proc. Coff. natr. salicyl. in die V. jug. (3 Minut.) Blutdruck sinkt bis 56.
90	0,75	— 0,97°	0,1339	(0,0014)	0,2538	(0,0026)	
92	1,35						
104	6,9	— 0,78°	0,1442	(0,0099)	0,3078	(0,0212)	Verblutet.

Serum: Δ = —0,65°; NaBr = 0,1854 pCt.; NaCl = 0,3544 pCt.

Bei diesem Thier ist der Gehalt an Halogenen im Harn geringer als im Blutserum und zwar sowohl an Bromid wie an Chlorid. Wir können also — betrachten wir diese beiden Versuche und die beiden ersten Normalversuche — von salzreichem und salzarmem Thier nicht nur mit Rücksicht auf das Kochsalz sprechen, sondern diesen Begriff gleichzeitig auf das NaBr ausdehnen. Während der Coffeindiurese sahen wir den geringen Salzgehalt des Harnes ansteigen, sich der Concentration des Blutes nähern. Hier beim salzarmen Thier geht also der Salzgehalt während der Diurese in die Höhe — beim salzreichen Thier sank er —, aber beide Male wurde der Harn während der Coffeindiurese blutähn-

licher. Dass der Harn auf dem Gipfel der Coffeindiurese nicht den gleichen Gehalt an beiden Stoffen wie das Blut aufwies, liegt daran, dass die Diurese nicht gross genug war; auch nach dem Gefrierpunkt beurtheilt ist der Harn noch nicht ein Filtrat des Blutserums, ist also noch nicht gleich concentrirt wie das Blut, sondern dem letzteren nur während der Diurese näher gekommen.

Die absoluten Mengen BrNa und NaCl haben dabei während der Diurese zugenommen, während es nur Spuren in der Norm waren, die in 5 Minuten zur Ausscheidung gelangten. Und gleichzeitig mit der Zunahme der absoluten Zahlen sind auch die Procentgehalte in die Höhe gegangen, wie es die Theorie verlangte. Ausserdem sahen wir wieder nicht nur die Elimination beider Halogene parallel verlaufen, sondern auch ihr gegenseitiges Verhältniss im Blutserum spiegelt sich in den 5 Harnportionen wieder.

Bei der Coffeindiurese wird also der Harn blutähnlicher, und zwar hinsichtlich der Gesamtconcentration (Δ) und hinsichtlich des Gehaltes an Br und Cl; dabei nimmt der halogenreiche Harn des salzreichen Thieres an Halogenen ab, der halogenarme Harn des salzarmen Thieres an Br und Cl zu. Die absoluten Mengen der ausgeschiedenen Halogene werden beide Male grösser trotz verschiedenen Verhaltens der Procentgehalte. Dabei ist das gegenseitige Verhältniss von Br und Cl im Harn stets das gleiche wie im Blutserum.

c) Bei der Salzdiurese.

Da die Coffeindiurese nach dem Typus der Salzdiurese verläuft, so müssen wir bei der Salzdiurese die gleichen Verhältnisse wiederfinden wie bei der Coffeindiurese. Nur lässt sich eine Salzdiurese leicht auf die Höhe treiben, dass ein reines Blutfiltrat zur Abscheidung gelangt, während bei der Coffeindiurese nur von einer Annäherung gesprochen werden kann. Dies wäre also — wenn man eine Filtration erweisen will — ein Vortheil der Salzdiurese gegenüber der Coffeindiurese. Auf der anderen Seite kommt als erschwerend für die Beurtheilung bei diesen Diuresen in Betracht, dass nach der Injection von Salzlösungen — ob concentrirt oder isotonisch — immer eine Verdünnung des Blutes eintritt, eine Verdünnung nicht hinsichtlich der Gesamtconcentration, wohl aber mit Rücksicht auf die Blutkörperchenzahl, den Eiweissgehalt und natürlich auch der Halogene, wenn man nicht gerade Br oder Cl dem Einlauf zusetzte. Da also Kochsalz für den Einlauf bei Verfolgung des Kochsalzgehaltes des Harnes nicht geeignet erschien, wählte ich NaNO_3 . Wir müssen demnach den Halogengehalt des Blutserums vor dem Einlauf höher ansetzen als am Schlusse des Versuches, wo er im Blutserum bestimmt wurde.

Salzreiches Thier. NaNO_3 -Diurese.

Versuch 17.

Kaninchen, männl., 3200 g. 4,5g Urethan u. 60ccm 9proc. NaBr ($\Delta = -3,37^\circ$) intravenös. Blasencanüle. Harnmenge einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten. g NaBr und NaCl in 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	H a r n		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
101	—	—					
101	3,65						
100	1,95	— 1,13°	0,6386	0,0144	1,03704	0,0235	
100	1,5						
100	2,0						
100	1,95	— 1,12°	0,5562	0,0110	1,0036	0,0180	
100	1,95						
100	1,5						
98	2,3	— 1,08°	0,5768	0,0119	0,8723	0,0181	
96	1,8						
90	2,15						
100	12,85	— 0,73°	0,3708	0,0476	0,4795	0,0616	} 485 ccm 1,42 proc. NaNO ₃ (Δ = — 0,63°) in die V. jugularis. Verblutet.
106	18,9	— 0,68°	0,2575	0,0486	0,3338	0,0630	
110	24,1	— 0,67°	0,2266	0,0546	0,2518	0,0606	

Serum: Δ = — 0,67°; NaBr = 0,2266 pCt.; NaCl = 0,2215 pCt.

Die Halogenbestimmung im Blutserum am Schlusse ergab gleiche Procentzahlen für NaBr und NaCl. Hier im salzreichen Thier, d. h. kurz nach der anfänglichen NaBr-Injection in die Vene, kommen wieder die oben beschriebenen Veränderungen des Blutserums, d. h. die Abnahme des Chlors in Frage. Da wir nach den vorhergehenden Versuchen schon wissen, dass das gegenseitige Verhältnis von Cl und Br im Harn demjenigen im Blute gleicht, so können wir hier aus dem Verhalten des Harnes schliessen, dass diese Chlorabnahme im Blute sich während des Versuches bemerkbar gemacht hat; denn anfangs war mehr NaCl als NaBr im Harn, später gleichviel; letzteres Verhalten entsprach dem des Blutes, wie es am Schluss des Versuches bestimmt wurde. Wir begegnen also hier den schon früher beschriebenen Beobachtungen wieder. Ausserdem sehen wir, dass der Halogenegehalt durch den Einlauf gegen die Norm sich vermindert hat, aber bei der Verdünnung des Blutes durch die eingelaufene Flüssigkeit müssen natürlich beide Halogene in gleicher Weise abnehmen. Wie bei der Coffeindiurese wird auch hier bei der Salzdiurese beim salzreichen Thier der Procentgehalt an BrNa und ClNa während der Diurese geringer, während die absoluten Mengen ansteigen. Auf der Höhe der Diurese ist die Harnconcentration bis zu der des Blutes gesunken, es wird also zu dieser Zeit ein reines Blutfiltrat abgeschieden, wenn wir nach dem Gefrierpunkt urtheilen: gleichzeitig ist auch in chemischem Sinne der Harn ein Blutfiltrat, der Bromgehalt des Harnes ist gleich dem des Blutes, der Chlorgehalt des Harnes ist gleich dem des Blutes.

Salzarmes Thier. NaNO₃-Diurese.

Versuch 18.

Kaninchen, weibl., 1600 g. 24 Stunden vorher 40 ccm 9proc. NaBr-Lösung intravenös. Als Futter Runkeln. 3 g Urethan intravenös. Blasencanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	H a r n		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
88	—	—					
89	0,45						
90	0,45						
92	0,3						
93	0,35						
94	0,4						
98	0,25						
99	0,35						
100	0,5	— 1,27°	0,1030	0,0004	0,1415	0,0005	
100	0,3						
102	0,3						
103	0,5						
102	0,5						
102	0,4						
102	0,5						
101	2,35	— 0,70°	0,1133	0,0043	0,2354	0,0090	
100	5,35						
100	6,35	— 0,66°	0,1030	0,0065	0,2213	0,0140	
102	4,7	— 0,67°	0,0927	0,0041	0,2071	0,0092	370 ccm 1,42 proc. NaNO ₃ (Δ = — 0,63°) in die V. jugularis.
102	4,25						
100	7,3	— 0,65°	0,0824	0,0060	0,2129	0,0155	
101	13,35	— 0,64°	0,0927	0,0123	0,1473	0,0196	
110	14,85	— 0,64°	0,0824	0,0123	0,1331	0,0197	Verblutet.

Serum: Δ = — 0,64°; NaBr = 0,0824 pCt.; NaCl = 0,1331 pCt.

Auch in diesem Versuch sehen wir am Schlusse den Halogengehalt des Blutserums gegen die Norm — einer 0,6proz. NaCl-Lösung entsprechend — durch den Einlauf vermindert. Das gegenseitige Verhältniss von Chlor zu Brom im Harn gleicht während der 7 Analysen dem gegenseitigen Verhältniss im Blutserum, dessen Verschiebungen durch die vorherige Bromnatriumgabe vor 24 Stunden schon längst ausgeglichen sind. Am Anfang der Diurese sahen wir die Verhältnisse ganz so verlaufen, wie es dem früheren Coffeinversuch am salzarmen Thier entsprach: die Concentration der Halogene steigt in dem halogenarmen Harn mit der Diurese an, ebenso die absoluten Mengen. Der Harn wird blutähnlicher, die Concentration des Harnes an Halogenen nähert sich dem normalen Halogengehalt im Blute. Später aber sinkt die Concentration im Harn wieder, trotzdem die Diurese weiter ansteigt und auch ein weiteres Steigen des Halogengehaltes erwarten lässt bis zu dem Halogengehalt im Blute. Letzterer aber ist inzwischen gesunken, weil der Einlauf das Blut verwässerte, und so tritt nun während des weiteren Einlaufes das Blutähnlicherwerden des Harnes als Sinken des Halogengehaltes des Harnes zu Tage. Dass dem so ist, lehrt die Br- und Cl-Bestimmung im Blute. Dabei zeigt sich die Summe des molekularen Gehaltes an BrNa und ClNa gegen den normalen Halogengehalt erniedrigt. Gleichzeitig ist aber auch der Harn so zusammengesetzt wie das Blutserum, wenigstens hinsichtlich seiner Gesamtconcentration (Δ) und hinsichtlich des Br- und Cl-Gehaltes. Der Harn ist also auf der Höhe der Salzdiurese auch hier wieder ein reines Blutfiltrat. Der Harn, der sich bei der Salzdiurese in seiner Zusammensetzung immer mehr dem Blutserum nähert, muss also mit steigender Diurese zunächst nach dem normalen Halogengehalt

hinstreben, später aber nach der inzwischen durch die Blutverdünnung gesunkenen Halogenconcentration des Blutserums. Auf diese Weise wird das Steigen und spätere Sinken der Curve der Harnsalze verständlich. Dass bei einer starken Salzdiurese der Harn die Aenderungen der Blutconcentration passiv mitmacht, habe ich¹⁾ früher zeigen können.

Die Salzdiurese verläuft also hinsichtlich der Br- und Cl-Ausscheidung wie die Coffeindiurese, auch hier wird mit zunehmender Diurese der Harn blutähnlicher; beim salzreichen Thier nimmt die Halogenconcentration ab, beim salzarmen Thier zu; beide Male werden die absoluten Mengen Salz grösser. Das gegenseitige Verhältniss von Br zu Cl im Harn entspricht ihrer gegenseitigen Concentration im Blute. Auf der Höhe der Salzdiurese ist der Harn ein reines Blutfiltrat, wenigstens soweit seine Gesamttconcentration, sein Br- und sein Cl-Gehalt in Frage kommt. Dass die anderen frei im Serum gelösten Stoffe sich ebenso verhalten, ist ein Analogieschluss, der wohl kaum zu kühn erscheinen dürfte.

d) bei der Zuckerdiurese.

Die Zuckerdiurese verläuft ganz wie die Salzdiurese, auch sie ist bedingt durch eine vermehrte Filtration im Glomerulus. Eine Besonderheit aber weist sie in Bezug auf die Halogenausscheidung auf, weshalb sie hier unser Interesse verdient.

Salzreiches Thier. Zuckerdiurese.

Versuch 19.

Kaninchen, weibl., 1400 g. 30 ccm 9proc. NaBr-Lösung und 2 g Urethan intravenös. Blasenkanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten. (Harn während der weiteren Operation $\Delta = -1,44^{\circ}$.)

Blutdruck mm Hg	H a r n		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
102	—	—					
100	0,45						
98	0,3						
102	0,15						
100	0,15						
100	0,3						
96	0,25						
90	0,25	— 1,73°	0,6076	0,0023	0,6554	0,0025	
98	0,45						
100	0,55						
87	0,5						
100	0,6						
98	0,65						
104	0,45						
104	3,85 ¹⁾	— 0,98°	0,309	0,0118	0,3248	0,0125	Einlauf v. 250 ccm 6proc. Traubenzucker ($\Delta = -0,65^{\circ}$) in die V. jug.
98	11,9	— 0,72°	0,1648	0,0196	0,2264	0,0269	
91	11,5	— 0,69°	0,1133	0,0130	0,1656	0,0190	
84	14,65	— 0,68°	0,1030	0,0150	0,1016	0,0148	

1) Zur Bestimmung des Δ und zur Analyse der Procente NaBr und NaCl wurden die drei ersten ccm vom Harn der folgenden 5 Minuten zu den vorhandenen 7,7 ccm dazugegeben, so dass 10 ccm zur Verfügung standen.

Verblutet.

Serum: $\Delta = -0,68^{\circ}$.

NaBr = 0,2060 pCt.

NaCl = 0,1633 pCt.

1) Frey, Was giebt bei gleichzeitiger Salz- und Wasserzufuhr den Reiz zur Diurese ab? Pflüger's Archiv. Bd. 120. S. 113. 1907.

Am Schluss des Versuches finden wir im Blutserum weniger Procente NaCl als NaBr; in der letzten Portion Harn sind die Procentzahlen für Bromnatrium und Kochsalz einander gleich. Die früheren Harnanalysen dieses Versuches ergaben sogar einen höheren Chloridgehalt als Bromidgehalt. Das hängt hier wieder beim salzreichen Thier kurz nach der Injection der concentrirten NaBr-Lösung mit dem oben constatirten Sinken des NaCl im Blute zusammen. Möglich ist hier beim Einlauf von Traubenzuckerlösung auch noch eine Verdrängung der Halogene und insbesondere des Kochsalzes aus dem Blute in die Gewebe hinein durch den Zucker selbst.¹⁾ Etwa in dem Sinne, dass bei Anwesenheit des schwer diffusiblen Zuckers Wasser aus dem Blute mit leicht diffusiblen Salzen in die Gewebe übertritt. Dieses Wegwandern würde dann das NaCl stärker betreffen als das NaBr, da wir ja wissen, dass Bromnatrium sich nicht an die Gewebe festlegt, während Kochsalz in einzelnen Organen (Haut) deponirt werden kann [Magnus²⁾]. Die Blutkörperchen allerdings nehmen gleichviel Br als Cl auf, wie Bönniger³⁾ kürzlich gezeigt hat. Ob andere Gewebe sich anders verhalten und das Chlorid bevorzugen, ist bisher nicht erwiesen und soll also hier nur als möglich hingestellt werden. Die oben erwiesene Abnahme des Kochsalzes bald nach der intravenösen NaBr-Gabe spricht dafür. Wenn der Einlauf von Zuckerlösung dieses Abwandern begünstigt, wie ich hier als Vermuthung aussprach, so würde nur quantitativ die Chlorabnahme stärker ausfallen als sie sonst ist; aber etwas Neues wäre hierbei nicht aufgetreten. Zur Erklärung genügt das schon oft beobachtete Hinauswandern des Chlors durch die BrNa-Injection. Die Frage nach der Verdrängung der Halogene durch Traubenzucker wird uns noch später beschäftigen und wir werden sehen, dass die Niere nicht auslesend einen der beiden Stoffe Br oder Cl bevorzugt, sich also so verhält wie die bisher allein untersuchten Blutkörperchen (Bönniger).

Auch im Uebrigen entsprechen die Beobachtungen dieses Versuches den früheren Feststellungen: während der Zuckerdiurese sinkt der Halogengehalt im Harn des salzreichen Thieres, das mehr Br und Cl mit dem Harn — im Verhältniss zum Wasser — entlässt, als der Blutconcentration entspricht. Aber das Absinken der Halogene macht nicht auf dem Niveau der Halogenconcentration des Blutserums halt wie bei der NaNO₃-Diurese, sondern es findet weiter eine geringe Verminderung der Halogene unter dem Gehalt im Blutserum statt. Nach den bisherigen Befunden war dies nicht zu erwarten, es ist also etwas für einen Stoff wie Traubenzucker Charakteristisches, dass bei einer Diurese, wo wir ein Blutfiltrat erwarten würden, etwas weniger Halogene im Harn erscheinen, als im Blut vorhanden sind. Wir können dies auf eine Verdrängung der Halogene oder allgemeiner gesprochen auf eine Verdrängung der

1) Die Chlornatriumabnahme im Blut nach Glaubersalzinfusionen fand Hamburger (Zeitschr. f. Biologie. Bd. 27. S. 259) und Magnus (Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 44. S. 417. 1900).

2) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 61. S. 97. 1909.

3) Bönniger, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. Bd. 7. S. 556. 1909.

leicht diffusiblen Stoffe durch einen schwerer diffusiblen Körper, wie es der Zucker ist, zurückführen. Die Berechtigung dieser Anschauung wird der folgende Abschnitt darthun. Bei der Eindickungsarbeit der Niere werden am leichtesten diejenigen Stoffe gemäss des Konzentrationsgefälles aus dem provisorischen Harn, der in den Harnkanälchen allmählich concentrirter wird, wieder ins Blut übertreten, welche leicht diffusibel sind; und dies sind die Halogene. Die Anwesenheit eines schwer diffusiblen Körpers, wie des Traubenzuckers, wird diesen Process der Rückwanderung begünstigen, da er den osmotischen Druck im (schon etwas concentrirten) Harn in die Höhe treibt, aber selbst zur Rückwanderung wenig befähigt ist. Interessant ist vielleicht, dass dieses Zurückdrängen des Kochsalzes (und auch des NaBr) ins Blut hinein selbst bei einem salzreichen Thier stattfindet, wo die Rückresorption (wenn man sie nach dem provisorischen Harn berechnet) geringer ist (aber doch vorhanden ist!) als beim salzarmen. Für die Frage der Bromretention, der Substitution des Cl durch das Br im Blute, ist nun wichtig festzustellen, dass beide Halogene in gleicher Weise von diesem Zurückdrängen ins Blut hinein aus dem provisorischen Harn betroffen werden, dass also auch in dieser Hinsicht die Niere einen Unterschied zwischen Cl und Br nicht macht.

Salzarmes Thier. Zuckerdiurese.

Versuch 20 s. nebenstehend.

Auch hier tritt ein Abfall der Halogene durch die Blutverdünnung während des Einlaufes der Zuckerlösung auf, sodass trotz Zunahme der Diurese die Procentgehalte an Halogenen sinken. Ausserdem findet die Wiederaufnahme der Halogene beim salzarmen Thier besonders gut statt, sodass auf der Höhe der Diurese die Halogene etwas unter das Niveau im Serum sinken. Trotzdem haben die absoluten Mengen Br und Cl im Harn während der Diurese eine Zunahme erfahren. Das gegenseitige Verhältniss von Br und Cl im Harn entspricht wieder ganz dem im Blutserum, was natürlich hier wieder — nach so langer Zeit nach der BrNa-Gabe — durchweg an allen Zahlen zu constatiren ist. Immer ist etwas mehr Cl als Brom zu finden, im Harn sowohl wie im Blutserum.

e) Bei der Glaubersalzdurese.

Wenn dieses Zurückdrängen der Halogene aus dem Harn ins Blut hinein, das das Bild der reinen Salzdiurese, wie es uns die NaNO_3 -Diurese darbot, secundär zu trüben im Stande ist, wirklich auf der schwereren Diffusibilität des Traubenzuckers beruht, so muss nicht nur während der Zuckerdiurese, sondern immer dann, wenn Zucker im Harn auftritt, die Halogenverarmung desselben zu constatiren sein¹⁾. Zweitens muss, wenn die schwerere Diffusibilität, wie hier angenommen wird, die Ursache des Zurückdrängens ist, dieses auch bei Anwesenheit eines anderen schwer diffusiblen Stoffes auftreten, etwa des Glaubersalzes. Dies ist nun in der That der Fall.

Tritt nach Phlorhizingaben Zucker im Harn auf, so bleibt nach

1) Letzterer Gedankengang führte Biberfeld zur Untersuchung der Chlorauscheidung nach Suprarenin (s. u.).

Versuch 20.

Kaninchen, weibl., 1800 g. Vor 18 Stunden 50 ccm 9proc. NaBr intravenös; 3 g Urethan intravenös. Blasencanüle. Harnmenge und g NaCl und NaBr einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	H a r n		NaBr		NaCl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
114	—	—					
114	0,05	— 0,95°	0,2194	0,0004	0,39231	0,0008	
118	0,1						
120	0,15						
118	0,15						
118	0,15						
117	0,35						
114	0,2						
118	0,2						
118	0,3						
116	0,1						
113	0,15						
111	0,15						
109	0,4						
106	0,2						
106	0,15						
108	0,15						
108	0,2	— 0,69°	0,0927	0,0019	0,1473	0,0030	465 ccm 6 proc. Trauben- zucker ($\Delta = -0,63^\circ$) in die Vena jugularis.
108	0,3						
108	0,25						
108	0,25						
108	0,25						
108	0,2						
108	0,25						
108	0,15						
108	0,25						
78	1,4						
60	2,1						
71	2,65						
68	3,9						
54	3,25						
48	2,6						

Serum: $\Delta = -0,65^\circ$; NaBr = 0,1030 pCt.; NaCl = 0,1116 pCt.

Löwi¹⁾, der zuerst die NaCl-Ausscheidung nach Phlorhizingaben studierte, die absolute Menge NaCl gleich der Norm, es fehlte also die bei anderen Diuresen (z. B. Coffein) durch diesen Autor constatirte Cl-Vermehrung im Harn während der Harnflut. Nach Biberfeld²⁾ findet sogar ein starkes Absinken des NaCl-Gehaltes des Harnes nach Phlorhizingaben statt. Das gleiche Verhalten hat derselbe Autor³⁾ für die Adrenalin-diurese constatirt, die wohl durch den vermehrten Zuckergehalt des Blutes bedingt wird, also eigentlich eine Zuckerdiurese ist. Nach Phlorhizingaben habe ich dieses Verhalten der Halogene, wie gleich gezeigt werden wird, bestätigen können. Es nehmen also — dies ist das Gemeinsame bei diesen Diuresen — die Halogene bei Anwesenheit von

1) Löwi, Pflüger's Archiv. Bd. 50. S. 398.

2) Biberfeld, Pflüger's Archiv. Bd. 112. S. 326.

3) Biberfeld, Beiträge zur Lehre von der Diurese XIII. Ueber die Wirkung des Suprarenins auf die Harnsecretion. Pflüger's Archiv. Bd. 119. S. 341. 1907.

Zucker im Harn ab, gleichgültig, auf welche Weise das Auftreten von Zucker im Harn herbeigeführt wird.¹⁾

Dass auch bei Anwesenheit eines anderen schwer diffundirenden Körpers wie des Glaubersalzes im Harn eine solche Chloridverarmung des Harnes auftritt, hat Magnus²⁾ gezeigt: er sah bei der Glaubersalzdurese in einem gewissen Stadium den Harn sogar chloridfrei werden. Eine Beobachtung ähnlicher Art machte Grünwald³⁾, der beim Kochsalzhungernden Thier, dessen Harn keine Chloride mehr enthielt, durch Coffeingaben eine weitere Verarmung des Thieres an Kochsalz herbeiführen konnte, nicht aber durch Glaubersalz, trotzdem beide Stoffe im akuten Versuch wieder Kochsalz in den Harn treiben. Denn beide Substanzen rufen eine Glomerulusdiurese hervor, nur führt Glaubersalz zu vermehrter Aufnahme von Kochsalz in den Harnkanälchen, schwächt also selbst das Hinaustreiben von Kochsalz aus dem Kochsalzhungernden Organismus ab.⁴⁾

Ich habe die Br- und Cl-Ausscheidung bei der Glaubersalzdurese noch einmal untersucht, erstens um ein umfassendes Bild der Cl-Ausscheidung zu geben, sodann auch, um festzustellen, ob unter solchen (etwas complicirter liegenden) Verhältnissen etwa ein Unterschied zwischen der Cl- und Br-Ausscheidung besteht, ein Unterschied, den wir bisher vermissten.

Salzreiches Thier. Glaubersalzdurese.

Versuch 21.

Kaninchen, männl., 1550 g. 2 g Urethan intravenös und 35 ccm 9proc. NaBr-Lösung intravenös. Blasenkanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	H a r n		Na Br		Na Cl		Bemerkungen						
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g							
142	—	—											
142	2,65	—1,21°	0,7519	0,013910	0,7936	0,014681							
138	1,75												
138	1,15												
132	1,55												
135	1,2	—1,60°	0,9991	0,008422	0,8140	0,006862							
130	0,95												
128	0,75												
130	0,8												
126	0,7												
130	0,45												
128	0,35	—0,83°	0,3811	0,033346	0,3241	0,028258	200 ccm 4,2 proc. Na ₂ SO ₄ ($\Delta = 0,61^{\circ}$) in d. Vena jugularis. Verblutet.						
125	8,75												
120	25,75												
		—0,69°	0,3296	0,084872	0,1436	0,036976							
		—0,68°	0,3296		0,1436								
Serum: $\Delta = -0,685^{\circ}$; NaBr = 0,4017 pCt.; NaCl = 0,1728 pCt.													

Serum: $\Delta = -0,685^\circ$; NaBr = 0,4017 pCt.; NaCl = 0,1728 pCt.

1) Auf die Bedeutung dieser Thatsache für die Pathologie des Diabetes sei an dieser Stelle nur hingewiesen; auch dort kann der Zuckergehalt des Harnes zu einer Chlorrentention Veranlassung geben.

2) Magnus, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 44. 1900.

3) Grünwald, Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Niere. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 60. S. 360. 1909.

4) Daher ist die Kochsalzverarmung des Harnes am stärksten bei der Phlorhizinwirkung, weil die Glomerulusdiurese dabei fehlt (gewissermassen = Zuckerdiurese ohne Gefässerweiterung im Glomerulus).

In Uebereinstimmung mit den Versuchen von Magnus sieht man hier am salzreichen Thier die Concentration beider Halogene während der Glaubersalzdiurese sinken, und zwar sinken sie beide unter die Concentration im Blutserum. Dabei verhält sich Cl und Br ganz gleich d. h. wie sie im Blutserum enthalten sind, so treten sie auch in den Harn über, wenigstens soweit die letzten Zahlen in Betracht kommen. Bei der ersten Zahl überwiegt das Cl über das Br im Harn, während schon die zweite Normalzahl für Br grösser ist als für Cl. Dies hängt wieder mit der allmählichen Verdrängung des Cl kurz nach der BrNa-Injection aus dem Blute zusammen. Zum Schluss des Versuches enthält das Blutserum mehr NaBr als NaCl, und demgemäss ist auch in den letzten 4 Werthen Br reichlicher im Harn vertreten als Cl; und zwar überwiegt immer mehr das Br im Harn über das Cl, ganz der Concentration im Blute entsprechend, die sich allmählich für Chlor vermindert, von dem normalen Werth von 0,6 pCt. bis auf den am Schluss analysirten von 0,17 pCt.

Salzreiches Thier. Glaubersalzdiurese.

Versuch 22.

Kaninchen, weibl., 1800 g. 18 Stunden vorher 40 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene. 2 g Urethan intravenös. Blasenkanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	H a r n		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
108	—	—					
110	0,25						
110	0,25						
110	0,25						
110	0,15						
112	0,25						
108	0,15						
110	0,25						
110	0,2						
108	0,15						
108	0,25	—1,84°	0,5356	0,001285	0,9154	0,002196	
108	0,2						
108	0,25						
104	0,3						
102	0,25						
102	0,25						
101	0,25						
100	0,25						
100	0,3						
98	0,35						
100	0,25						
92	5,0	—0,88°	0,1442	0,007210	0,2779	0,013895	185 ccm 4,2 proc. Na ₂ SO ₄ (Δ = —0,61°) in d. V. jugularis. Verblutet.
100	13,0	—0,61°	0,1030	0,013390	0,1714	0,022282	
100	31,85	—0,61°	0,1339	0,042647	0,2039	0,064942	

Serum: Δ = —0,61°; NaBr = 0,1957 pCt.; NaCl = 0,2489 pCt.

In diesem Versuch haben wir trotz gleicher Versuchsanordnung wie früher ein salzarmes Thier nicht vor uns. Bei den anderen Versuchen

hat die reichliche Aufnahme eines salzarmen Futters (Runkeln) von Seiten des durstigen Thieres eine Halogenverarmung des Organismus insoweit herbeigeführt, dass die Thiere mit ihren Halogenen sparten (sie in reichem Ausmass zurückresorbirten) und den Harn salzärmer entliessen, als ihr Blutserum war. Hier war anfangs — in der Norm — der Harn an Halogenen noch concentrirter als das Serum des Thieres. Aber wir können in einem solchen Versuch nach längerer Zeit nach der anfänglichen NaBr-Gabe auch einmal am salzreichen Thier sehen, dass — ohne Rücksicht auf die Chlorverarmung des Blutes nehmen zu müssen, die längst eingetreten und für die Dauer des Versuches constant ist — der Gehalt an Br und Cl im Harn ganz dasselbe Verhältniss aufweist wie das Blutserum. Sonst bringt der Versuch nur eine Bestätigung der früher erhobenen Befunde: ein Zurückdrängen der Halogene aus dem Harn, wie wir es bei der Zuckerdiurese und bei der ersten Glaubersalzdurese constatirten.

Wir sehen also in den Glaubersalzduresen, dass auch hier eine Verminderung der Halogene im Harn auftritt wie bei der Zuckerdiurese, eine Verminderung unter den Gehalt im Blute im Gegensatz zu den Salzdiuresen mit NaNO_3 . Ein Unterschied in dem Verhalten des Br zum Cl hat sich dabei wiederum nicht gezeigt: ihre gegenseitige Concentration im Harn entspricht der im Blutserum.

f) Unter der Phlorhizinwirkung.

Am deutlichsten müsste die Verarmung des Harnes an Halogenen durch den daselbst anwesenden Zucker hervortreten, wenn man durch einen Stoff Zucker in den Harn treiben könnte, ohne durch Erhöhung des Blutzuckers eine Erweiterung der Glomerulusgefässe, also eine Vergrösserung der Quelle der Halogene, zu veranlassen. Ein solcher Stoff ist das Phlorhizin.

Wir ändern durch eine Phlorhizingabe nur den Chemismus der Nierenzelle (sie sondert den normalen, sich wieder ergänzenden Blutzucker ab¹⁾), nicht aber die Harnabsonderung in der Weise, dass der Mechanismus der Eindickung und Verdünnung des Harnes ein anderer wird. Manchmal sehen wir daher eine Zunahme der Harnmenge ausbleiben. In den meisten Fällen tritt aber gleichzeitig mit dem Zucker im Harn auch eine Diurese ein. Dabei ist das Zustandekommen der Harnvermehrung ein verschiedenes, wie ich²⁾ früher gezeigt habe. Meist sind es Diuresen, welche nach dem Typus der Wasserdiurese verlaufen, d. h. ohne Vermehrung des provisorischen Harnes, also ohne Gefässerweiterung daselbst. Sie müssen also auf einer Behinderung der Rückresorption in den Harnkanälchen oder sogar auf einer Wasserabsonderung daselbst beruhen. [Man kann sich dies etwa so vorstellen, dass durch den Zucker in der Epithelzelle der osmotische Druck dieser Zelle so

1) Erlandsen, Experimentelle Untersuchungen über den Phlorhizindiabetes I. Biochem. Zeitschr. 23. Bd. S. 329. 1910.

2) Frey, Der Mechanismus der Phlorhizindiurese. Pflüger's Archiv. Bd. 115. S. 204. 1906.

anwachse, wie es sonst nur der Fall bei concentrirtem Urin ist, wo die Widerstände gegen das Zurückpressen von Wasser besonders grosse sind.¹⁾] Manchmal kommt auch eine Gefässerweiterung als Ursache der Diurese mit in Frage. Aber sie tritt keineswegs regelmässig auf. Daraus schloss ich, dass die Gefässerweiterung mit gesteigerter Filtration nur secundärer Natur sei, bedingt durch bessere Durchblutung des Organes, welches intensiver in chemischer Beziehung arbeitet. Der „Typus“ der Phlorhizindiurese scheint überhaupt nach Art der Wasserdurese zu verlaufen, in behinderter Rückresorption zu bestehen, ohne dass mehr Filtrat vom Glomerulus geliefert wird. So sah auch Schlayer²⁾ in seinen schönen Versuchen über die Gefässwirkung der Diuretica, bei der Phlorhizindiurese die Gefässe der Niere sich nicht erweitern, im Gegensatz zur „Salzdurese“, bei der die Gefässe sich stark ausdehnen. Während es mir bei meinen damaligen Versuchen darauf ankam, die physikalischen Grössen festzustellen, so das Verhalten des Ureterendruckes zum osmotischen Drucke des Harnes, gilt diese Untersuchung der Ausscheidung von Cl und Br. Dass das Kochsalz während der Phlorhizindiurese nicht zunimmt oder sogar abnimmt, haben die oben erwähnten Autoren bereits festgestellt. Ist nun vielleicht hierbei ein Unterschied zwischen Cl und Br vorhanden?

Salzreiches Thier. Phlorhizindiurese.

Versuch 23 s. umstehend.

Bei diesem Thier ist trotz Runkelkost eine Salzarmuth in den 24 Stunden nach der NaBr-Injection nicht eingetreten. Auf diese Weise haben wir ein salzreiches Thier vor uns, bei welchem die zum Schluss ermittelten Werthe von Br und Cl im Blut für die ganze Dauer des Versuches Geltung haben. Wir sehen in der Norm, d. h. bei der ersten Bestimmung im Harn, ungefähr die doppelte Menge Cl als Br im Harn auftreten, wenn wir die Procentzahlen betrachten. Nach der Phlorhizingabe ändert sich das Verhältniss nicht: auch während der einsetzenden Diurese — die Diurese verläuft nicht so schnell wie diejenige nach intravenöser Salzinjection — entleert die Niere doppelt so viel Cl als Br. Und auch im Blutserum ist doppelt so viel Cl als Br zu finden. Also eliminirt die Niere NaBr und NaCl in gleicher Weise (oder filtrirt es gleichmässig und resorbirt es in gleichem Ausmaasse zurück). Die Concentration an beiden Halogenen hat abgenommen und zwar bis auf die Hälfte der Concentration im Blutserum. Es haben also hier die Halogene am salzreichen Thier während der Diurese abgenommen, gerade so wie bei der Salzdurese, aber der Halogengehalt des Harnes sinkt weit unter die Concentration desselben im Blut. Dies ist beim salzreichen Thier bei Salzduresen nicht der Fall, so lange der Harn noch eine höhere Gesamtconcentration (Δ) aufweist als das Blut; und auch

1) Frey, Der Mechanismus der Salz- und Wasserdurese. Pflüger's Archiv. Bd. 112. S. 71. 1906. III.

2) Schlayer und Hedinger, Experimentelle Studien über toxische Nephritis. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 90. 1907.

Versuch 23.

Kaninchen, männl., 1700 g. 24 Stunden vorher 40 cem 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene. Als Futter Runkeln. 2 g Urethan intravenös. Blasencanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blutdruck mm Hg	H a r n		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	cem	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
108	—	—					
112	0,35						
110	0,4						
106	0,25						
108	0,2						
105	0,25						
110	0,3						
110	0,25						
112	0,1						
110	0,2						
114	0,1	—1,89°	0,6386	0,001724	1,0569	0,002853	
110	0,15						
105	0,15						
112	0,2						
102	0,2						
104	0,2						
102	0,45						
102	0,55						
104	0,45						
102	0,4						1,0 Phlorhizin in 12 cem 1 proc. Na ₂ CO ₃ subcut.
102	1,4						
92	1,1						
80	0,8	—1,16°	0,2266	0,002266	0,4510	0,004510	
102	0,85						
100	0,85						
100	0,85						
100	0,75						
104	0,9						
104	1,0	—1,14°	0,1030	0,000957	0,2013	0,001872	
104	0,9						
105	1,15						
104	0,9						
100	1,0						Verblutet.

Serum: $\Delta = -0,53^\circ$; NaBr = 0,2060 pCt.; NaCl = 0,4426 pCt.

in diesem letzten Stadium sind die Halogene erst bis auf das Niveau des Blutserums gesunken, wenn kein schwer resorbirbarer Körper im Harn ist. Also hat hier bei der Phlorhizindiurese der Zucker die Halogene aus dem Harn verdrängt und zwar in sehr starker Weise: beim salzreichen Thier und concentrirten Harn sinken sie unter die Blutconcentration.

Salzarmes Thier. Phlorhizindiurese.

Versuch 24.

Kaninchen, weibl., 2208 g. 16 Stunden vorher 50 cem 9proc. NaBr in die Ohrvene. Als Futter Runkeln. Während der Operation Aethernarkose. Blasencanüle. Harnmenge und g NaBr und NaCl einer Niere in 5 Minuten. Ablesungen alle 5 Minuten. Blasenarn: $\Delta = -0,69^\circ$; NaBr = 0,1751 pCt.; NaCl = 0,1266 pCt.

Blutdruck mm Hg	H a r n		Na Br		Na Cl		Bemerkungen
	ccm	Δ	pCt.	g	pCt.	g	
124	—	—					0,5 g Phlorhizin in 10 ccm 1 proc. Na ₂ CO ₃ subcutan.
132	0,25	— 1,35°	0,1751	0,0011	0,1807	0,0012	
128	0,45						
130	0,55						
128	0,8						
131	0,8						
130	0,8						
126	0,9						
130	0,8	— 1,30°	0,1442	0,0014	0,0584	0,0006	
130	1,1						
128	1,15						
126	1,05						
120	1,05						
124	0,85						
124	1,4						
120	0,8	— 1,26°	0,0412	0,0004	0,0366	0,0003	
120	1,2						
124	0,85						
118	0,15						
119	1,1						
119	1,3						
120	1,05						
120	1,05	— 1,24°	0,0113	0,0001	0,0160	0,0001	
116	0,5						
116	2,25						
111	1,1						
111	1,0						
110	1,3						
81	0,5						
90	0,95	— 1,14°	0,1133	0,0014	0,1157	0,0014	
97	1,85						
100	1,7						
106	1,5						
106	1,3						
104	1,2						
104	1,1						
		— 1,12°	0,0927	0,0011	0,1074	0,0013	Verblutet.

Serum: $\Delta = -0,64^\circ$; NaBr = 0,2884 pCt.; NaCl = 0,2964 pCt.

Bei diesem Thier ist 16 Stunden nach der NaBr-Gabe eine Salzarmuth eingetreten. Wieder sehen wir während der Phlorhizindiurese die Halogene im Harn abnehmen, im Gegensatz zu der Salzdiurese, wo die Salz- (NaNO₃) oder Coffeininjection mehr Kochsalz in den Harn treibt. Trotzdem war es auch hier wieder zu einer geringen Gefässerweiterung gekommen, wobei dann mehr Halogene vom Glomerulus geliefert werden. Aber im Gegensatz dazu sehen wir im definitiven Harn die Halogene stark abnehmen. Wieder hat der Zucker die Halogene aus dem Harn verdrängt und zwar hier am salzarmen Thier in sehr grossem Umfange. Merkwürdigerweise führt die zweite Injection, die diesmal in die Vene gegeben wurde, die Halogene fast auf die Procentzahlen der Norm zurück, während die absoluten so gross werden wie vor den Phlorhizingaben; dies hängt vielleicht mit der unvermeidlichen Beigabe von Soda zusammen, die hier intravenös gegeben im Sinne eines Salzes — also halogenvermehrend bei halogenarmem Thier — wirkt. Vorher waren auch die absoluten Halogenwerthe sehr stark gesunken. Dabei war

während des ganzen Versuches der Procentgehalt an NaCl gleich dem an NaBr im Harn wie auch im Blutserum. Wenigstens sind von 8 Bestimmungen 7 für Cl und Br gleich. Also auch hier hatte der Zucker in ganz gleicher Weise Brom und Chlor aus dem Harn verdrängt.

g) Bei der Wasserdiurese.

Die Wasserdiurese beruht auf einem anderen Mechanismus als die Salzdiurese.¹⁾ Während die Salz- und Coffeindiurese durch vermehrte Glomerulusfiltration, also durch Zunahme des provisorischen Harnes zu Stande kommt, wird die Wasserdiurese durch eine Abscheidung in den Harnkanälchen herbeigeführt. Durch diese Verdünnung sinkt die Concentration des Harnes weit unter die des Blutes; hier ist die Verdünnung des Harnes die Ursache der Harnvermehrung: das Blutfiltrat, welches für gewöhnlich eingedickt wird, wird hier bei gleicher Grösse wie vorher verdünnt. Bei der Salzdiurese trat auch eine Verdünnung des Harnes gegenüber der Norm auf, aber sie war nicht bedeutend und erst auf der Höhe sehr grosser Salzdiuresen war die Concentration des Harnes bis auf die des Blutserums gesunken. Dies wurde davon hergeleitet, dass viel mehr Blutfiltrat vom erweiterten Glomerulus herabliess und des schnelleren Fliessens wegen weniger Wasser zurückresorbiert wurde. Dabei wurde die Zusammensetzung des Blutfiltrates weniger geändert als vor der Diurese, der Harn wurde blutähnlicher, bis auf dem Gipfel der Salzdiurese der definitive Harn seine Zusammensetzung vom Glomerulus an bewahrt hatte, ein reines Blutfiltrat darstellte. Die Halogenconcentration näherte sich dabei der Concentration der Halogene im Blute, beim salzreichen Thier von oben her, beim salzarmen von unten her. Hier bei der Wasserdiurese müssen die Procentzahlen der Halogene sinken und zwar beim salzarmen Thier so gut wie beim salzreichen. Denn wenn der Harn einen Gefrierpunkt von $-0,2^{\circ}$ bis $-0,1^{\circ}$, wie beobachtet worden ist, aufweist, so können nur geringe Mengen gelösten Stoffes überhaupt vorhanden sein. Dass das Kochsalz selbst am salzarmen Thier abnimmt, wenn eine Wasserdiurese eintritt, hat schon Ruschhaupt²⁾ gezeigt.

Ich habe in den folgenden Versuchen die Ausscheidung von Bromid und Chlorid bei der Wasserdiurese wieder am salzreichen und salzarmen Thier nebeneinander untersucht. Beim salzreichen Thier sind dabei sehr grosse Wassergaben erforderlich, da die vorhandenen Salzmengen verhindern, dass es zu einem Ueberfluss an Wasser kommt. So habe ich bei einem Thier, welches 1000 g wog und 30 ccm 9 proz. NaBr-Lösung in die Vene erhalten hatte, nach $\frac{1}{2}$ Stunde durch eine Wassergabe von 100 ccm in den Magen keine Diurese erzwingen können. Die Harnmenge nahm stark ab, die anfängliche Salzdiurese liess nach. Es hatte also die Wassereingiessung nicht genügt, um einen Wasserüberschuss zu

1) Frey, Der Mechanismus der Salz- und Wasserdiurese. Pflüger's Archiv. Bd. 112. S. 71. 1906.

2) Ruschhaupt, Weiteres über die Kochsalzausscheidung beim kochsalzarmen Thiere. Pflüger's Archiv. Bd. 91. S. 568. 1902.

erzielen. Doch kann ich einen zweiten Versuch am salzreichen Thier geben, bei welchem eine Wasserdiurese eintrat. Es war 20 Stunden nach der NaBr-Injection in die Vene trotz Runkelkost eine Salzarmuth noch nicht eingetreten; freilich ist der Salzreichtum des Thieres am Beginn des eigentlichen Versuches (Harnportion No. IV) nicht gross, immerhin muss man bei einem Gehalt von 0,39 pCt. NaBr neben 0,56 pCt. NaCl im Harn auf einen Salzüberschuss des Thieres schliessen.

Salzreiches Thier. Wasserdiurese.

Versuch 25.

Kaninchen, männl., 2000 g. Nahrung: Runkeln. Am Abend des ersten Tages 50 ccm 9proc. NaBr-Lösung in die Ohrvene, also zwischen Harnportion I und II. Am frühen Nachmittag des folgenden Tages zwischen IV und V 135 ccm warmes Leitungswasser mit der Sonde in den Magen.

Portion	In Stunden	H a r n			Na Br		Na Cl		Bemerkungen
		ccm	ccm pro Std.	Δ	pCt.	$\frac{g}{\text{pro Std.}}$	pCt.	$\frac{g}{\text{pro Std.}}$	
I.	8	32	10,25	— 0,86°	—	—	0,3000	0,0307	Nachmittags. NaBr.
II.	13	152	11,69	— 1,16°	0,5974	0,0698	0,8407	0,0982	Nachts.
III.	2	37	18,50	— 1,14°	0,3296	0,0609	0,5127	0,0948	Vormittags.
IV.	5	41	8,20	— 1,10°	0,3914	0,0320	0,5677	0,0465	über Mittag. Wasser.
V.	1	28	28	— 0,53°	0,1854	0,0519	0,2547	0,0713	} 3 Stunden. Verblutet.
VI.	1 $\frac{1}{4}$	57	45,60	— 0,45°	0,1442	0,0657	0,1682	0,0766	
VII.	$\frac{3}{4}$	38	50,66	— 0,21°	0,0721	0,0365	0,0791	0,0400	

Serum: Δ = — 0,54°; NaBr = 0,2781 pCt.; NaCl = 0,3222 pCt.

Auf eine Narkose wurde bei Anstellung dieser Versuche mit Wassereingiessung verzichtet, weil die Narkose hindernd auf das Zustandekommen der Wasserdiurese wirkt, wie ich¹⁾ früher gezeigt habe. Daher sammelte ich den Harn im Käfig und war auf die spontane Harnentleerung angewiesen. (Dabei sind die Ablesungen der Harnmenge in zeitlicher Hinsicht nicht ganz genau, da man nicht weiss, ob die Thiere ihre Blase quantitativ entleeren.) Man sieht in diesem Versuch zunächst das Abklingen der Salzdiurese, welche die Injection von concentrirter NaBr-Lösung am vorher kochsalzarmen Thier hervorgerufen hatte; freilich nicht in so schöner Weise wie in den Versuchen mit 5 Minuten-Ablesungen. Die Normalzahlen des eigentlichen Versuches sind die der Rubrik IV kurz vor der Wassereingiessung. Durch die Wasserdiurese wird eine Verdünnung des Harnes herbeigeführt, und zwar sinken die Halogene nicht nur bis zu ihrer Concentration im Blutserum, sondern weit unter den Gehalt im Blute. Gleichzeitig sinkt die Gefrierpunkts-erniedrigung unter die des Blutes; der Gefrierpunkt steigt von — 1,10° auf — 0,21° an. Das gegenseitige Verhältniss von Br zu Cl im Harn blieb während des ganzen Versuches gleich und entsprach dem gegenseitigen Gehalt im Blutserum. Dass sich hier die anfängliche Verschiebung

1) Frey, Die Hinderung der Wasserdiurese durch die Narkose. Pflüger's Archiv. Bd. 120. S. 66. 1907.

im Blute, das Verschwinden von Cl aus demselben, kurz nach der NaBr-Injection nicht bemerkbar machte, liegt daran, dass in den grossen Harnmengen, die über Nacht geliefert wurden, die kurze anfängliche Aenderung an Halogenen nicht zum Ausdruck kam.

Salzarmes Thier. Wasserdiuresc.

Versuch 26.

Kaninchen, weibl., 1450 g. Nahrung: Runkeln; erhält Abends 25 com 9 proc. NaBr-Lösung. Von da ab Harn im Käfig aufgefangen.

Portion	In	H a r n			Na Br		Na Cl		Bemerkungen
		ccm	ccm pro Std.	Δ	pCt.	g pro Std.	pCt.	g pro Std.	
I.	16 St.	250	15,62	— 0,83°	0,206	0,032177	0,4227	0,066025	über Nacht. 125 H ₂ O in den Magen.
II.	1 "	25	25,0	— 0,84°	0,1030	0,025756	0,1814	0,045350	
III.	1 1/4 "	23	18,4	— 0,55°	0,1030	0,018952	0,1415	0,026036	
IV.	55 M.	20	21,81	— 0,36°	0,0824	0,017971	0,1331	0,029029	Verblutet.
V.	20 "	22	66,0	— 0,30°	0,0927	0,061182	0,1273	0,084018	
VI.	30 "	37	74,0	— 0,31°	0,0824	0,060976	0,1331	0,098494	

Serum: Δ = — 0,57°; NaBr = 0,206 pCt.; NaCl = 0,4027 pCt.

Im Gegensatz zur „Salzdiuresc“ sehen wir beim kochsalzarmen (Rubrik II) Thier den Gehalt des Harnes an Halogenen, welcher vor der Wassereingiessung schon unter dem des Blutes lag, noch weiter sinken, es wird also bei der Wasserdiuresc der Harn nicht blutähnlicher, sondern entfernt sich beim salzarmen Thier noch weiter von der Concentration des Blutserums. Dabei war wieder, wie in allen früheren Versuchen, das gegenseitige Verhältniss von Br zu Cl im Harne dem im Blutserum gleich.

Anhang, den Mechanismus der Kochsalzausscheidung betreffend.

Berechnet man nach der Grösse des provisorischen Harnes und der Kochsalzconcentration des Serums die mit dem provisorischen Harn gelieferten Kochsalzmengen, also die Mengen Kochsalz, die vom Glomerulus herabfliessen, so ist dieser Werth in allen Versuchen am salzarmen wie am salzreichen Thier grösser als die Kochsalzmengen im definitiven Harn, d. h. es hat immer eine Rückresorption stattgefunden. Mit anderen Worten, das Kochsalz ist lediglich durch den Glomerulus ausgeschieden (filtrirt) worden. Das gleiche gilt für NaBr. (Nicht so das Jod. Führt man analoge Bestimmungen für Jod aus, so ergibt sich, dass bei weitem mehr Jod im Harn erscheint, als einem [eingedickten] Blutfiltrat entsprechen würde. Jod wird also wohl nicht nur oder überhaupt nicht im Glomerulus ausgeschieden, sondern in den Harnkanälchen, so wie man es für die specifischen Haarbestandtheile annimmt und wie es für Farbstoffe bekanntlich nachgewiesen ist. [Vorläufige Mittheilung.]

VIII. Die Ursache der Bromretention.

Fragen wir uns nun nach dem Studium der Brom- und Chlorauscheidung durch die Niere, welche Ursache die Bromretention hat und

wieso es allmählich bei dauernden NaBr-Gaben zu einer Verdrängung des Cl durch das Br kommen muss, so müssen wir zunächst feststellen, dass die Niere das BrNa nicht als körperfremden Stoff nach einmaliger Gabe schnell zu eliminieren bestrebt ist, sondern dass es, wie alle Versuche übereinstimmend ergaben, in gleicher Weise wie das Cl ausgeschieden wird. Man könnte nun daran denken, dass etwa auch für NaBr eine Concentrationsschwelle vorhanden sei wie für ClNa, dessen 0,6 pCt. im Blute durch die Niere constant erhalten werden, eine Concentrationsschwelle auch einmal für einen körperfremden Stoff, und dass darauf die ja einzig bestehende Eigenschaft des Broms beruhe, sich so lange im Blute zu halten. Aber aus den Versuchen von v. Wyss¹⁾ geht hervor, dass die Bromausscheidung auf einem gewissen Niveau stehen bleibt, wenn man dauernd für die gleiche Zufuhr von Bromsalzen sorgt. Steigert man aber die tägliche Bromzufuhr, so steigt auch die NaBr-Ausscheidung im Harne, bis ein neues constantes Niveau erreicht ist, das jetzt der gesteigerten täglichen Zufuhr von Br entspricht. Oder aber die Niere könnte nicht im Stande sein, mehr als eine bestimmte Menge Br in einer gegebenen Zeit auszuschcheiden. Doch hat sich eine solche obere Grenze für die Br-Ausscheidung nicht gezeigt.

Das Auffälligste, was sich aus meinen Versuchen ergibt, ist wohl der Umstand, dass das NaBr nicht nur gleichsinnig mit dem Kochsalz bei allen Arten der Diurese ausgeschieden wird, dass die Bromausscheidung nicht nur zunimmt, wenn die Cl-Ausscheidung in die Höhe geht, und umgekehrt, sondern dass auch quantitativ das Ausmaass der beiden Halogene gegeneinander in jedem Versuch das gleiche blieb. Dass also unter all den wechselnden Bedingungen, unter welchen wir die Absonderung von Cl und Br verfolgt haben, stets trotz Abnahme oder Zunahme doch das gleiche Verhältniss von Br zu Cl in jedem einzelnen Versuch im Harn gewahrt wurde. Und noch mehr, das gegenseitige Verhältniss im Harn entsprach dem im Blutserum. Der BrNa-Gehalt im Blute war also für die Niere in ganz gleicher Weise für die Grösse der Br-Ausscheidung maassgebend wie der NaCl-Gehalt für die Cl-Ausscheidung. Es besteht also in der Reaction der Niere auf den ClNa-Gehalt und BrNa-Gehalt des Blutserums kein Unterschied; sie kann — sozusagen — NaBr von NaCl nicht unterscheiden, sie eliminirt die beiden Halogene unterschiedslos in demselben Verhältniss, wie sie das Blutserum enthält. Und dieses Unvermögen, Br von Cl zu unterscheiden, ist die Ursache der Verdrängung des Kochsalzes durch das NaBr im Blutserum, ist die Ursache der Substitution des Chlors durch das Br im Blute bei längerer Darreichung.

Giebt man einem Thiere Bromnatrium, so wird der Halogengehalt, der für gewöhnlich 100 pCt. des normalen Halogengehalts beträgt, erhöht, sagen wir auf 110 pCt. Die Niere sucht nun den normalen Gehalt von 100 pCt. wieder herzustellen und entlässt von der Summe der Halogene 10 pCt., damit wieder 100 pCt. des normalen Halogengehalts im Blute vorhanden sind. Da sie aber keinen Unterschied zwischen Br und Cl

1) von Wyss, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 55. S. 263. 1906.

macht, sondern, wie wir sehen, diese Stoffe nach ihrem gegenseitigen Verhältniss im Blutserum ausscheidet, so wird in den 10 pCt. eliminirter Halogene 1 Theil Brom und 9 Theile Chlor entfallen. Und so enthält jetzt das Blutserum wieder 100 pCt. des normalen Halogengehalts; dieses besteht aber nicht mehr aus Cl allein, sondern aus 9 Theilen Brom und 91 Theilen Cl. Wenn nun dauernd Br als Medicament zugeführt wird, so muss allmählich das Brom das Chlor bis zu einem gewissen Theile ersetzen, es muss zu einer theilweisen Substitution des Chlors durch das Brom kommen.

Von diesem Gesichtspunkte erklärt sich auch die bekannte Thatsache, dass Bromzufuhr zu einer vermehrten Chloridausscheidung führt. Wir sahen ja oben, dass eine einmalige Bromnatriuminjection aus einem kochsalzarmen Thier, das weniger Kochsalz im Harn hatte, als der Blutconcentration entsprach, das also das Kochsalz dem Wasser gegenüber zurückhielt, ein salzreiches Thier machte, das nun Kochsalz mit dem Harn entliess, als habe es durch die Bromnatriumgabe einen Ueberschuss an Kochsalz erhalten.

Es erklärt sich aber auch der Befund Fessel's¹⁾, dass Kochsalzzufuhr die Bromelimination beschleunigt. Immer wird von der Niere nur die Summe der Halogene der Reiz zur Elimination sein.

Daraus ergibt sich zugleich, dass stärkere Kochsalzzufuhr mit der Nahrung geeignet ist, die Bromanhäufung im Blute zu vermindern; dies stellte Hondo²⁾ fest. Er sah bei unzureichender Kochsalzzufuhr die Bromausscheidung langsamer werden, und empfiehlt daher kochsalzarme Diät zur schnelleren Entfaltung der Bromwirkung. Wir können uns auch diesen Befund, dass stärkere Kochsalzzufuhr mit der Nahrung die Bromanhäufung verkleinert, leicht erklären. Erhöhen wir, um in obigem Beispiel zu bleiben, den normalen Halogengehalt des Blutes durch gleichzeitige Zufuhr von 10 Theilen Brom und ausserdem von 10 Theilen Cl auf 120 pCt des normalen, so finden sich jetzt im Blute 110 Theile Cl und 10 Theile Br und die Niere wird nun in den 10 pCt ausgeschiedenen Halogenen im selben Verhältniss Brom und Cl eliminieren, wie sie im Blute vorhanden sind, also $10 : 110 = 1,66 : 18,33$; es werden demnach mit dem Harn 1,66 Theile Brom und 18,33 Theile Cl entlassen. Demnach verbleiben im Blute in den nun wieder 100 pCt. des normalen Halogengehalts 8,33 Br und 91,66 Theile Cl. Die gleichzeitige Kochsalzgabe hat also, wenn auch nur wenig, die Bromanhäufung vermindert, von 9 Theilen auf 8,33 Theile.

Es handelt sich also bei der Retention von Brom und bei der Substitution von Chlor durch Brom nicht um die Unfähigkeit der Niere, das Brom auszuschcheiden, sondern um die Unfähigkeit der Niere, zwischen beiden Halogenen einen Unterschied zu machen. Auf diese Weise verstehen wir auch die auffällige Thatsache, dass ein Thier, welchem wir Bromnatrium eingegeben haben, und das dann salzarm ernährt wurde, nicht nur mit Kochsalz spart, sondern gleichzeitig auch mit Bromnatrium

1) Fessel, Münchener med. Wochenschr. 1899. No. 39.

2) Hondo, Berliner klin. Wochenschr. 1902. No. 10.

spart, also einen körperfremden in geringerer Concentration mit dem Harn entlässt, als er in seinem Blutserum enthalten ist.

Dass nicht alle Körpergewebe in gleicher Weise auf Br und Cl reagieren, geht schon daraus hervor, dass die Substitution von Cl durch Br Erscheinungen hervorruft, sowohl Vergiftungserscheinungen veranlasst, wie auch einen günstigen Einfluss auf die Epilepsie ausübt. Selbst wenn alle Körpergewebe in ganz gleicher Weise die Vertretung von Chlor durch das Brom zulassen, so ist damit nicht gesagt, dass sie auf eine solche Vertretung nicht mit Aenderung ihrer Funktion antworten. Vielleicht geben uns die bekannten Versuche der Neutralsalzwirkungen auf chemisch-physikalische Vorgänge bei den Colloiden (Quellung, Ausfällung) und auf gewisse physiologische Vorgänge [Erregbarkeit an Nerven und Muskeln¹⁾] einen Anhalt für das Verständniss der Wirkung der Bromsalze; denn es kann für den Zustand der Colloide sowohl wie für den Ablauf der Lebensfunctionen nicht gleichgültig sein, wenn wir im Milieu der Zellen ein Ion durch ein anderes ersetzen. Im Anschluss an die bekannten Anionen- und Kationenreihen, welche sich beim Studium der Neutralsalzwirkungen ergeben haben, müssen wir annehmen, dass die nahestehenden Cl- und Br-Ionen sich in ihrer Wirkung nicht sehr erheblich unterscheiden und dass etwas weniger verwandte Ionen grössere Unterschiede in der Wirkung auf den Körper aufweisen würden; mit anderen Worten, dass der Ersatz des Cl-Ions durch ein ihm ferner stehendes Anion auch therapeutisch wirksamer sein würde. Aber das Brom-Ion ist eben das einzige Anion, welches sich an Stelle des Chlor-Ions setzen lässt; daher erscheint es gerade in diesem Falle am Platze, auf die Reagensglasversuche zur Erklärung der therapeutischen Wirksamkeit zurückzugreifen. Denn bei der Bromretention haben wir es eben bei grosser Indifferenz der Gewebe gegenüber dem körperfremden Stoff mit einem Ersatz des Kochsalzes durch Bromnatrium in dem Milieu der Zelle zu thun, so dass analoge Verhältnisse wie in den herangezogenen Versuchen vorliegen. Es könnte also ein Ersatz des Kochsalzes durch das Bromnatrium etwa im Sinne einer Erregbarkeitsherabsetzung wirksam sein.

IX. Zusammenfassung.

a) Die Bromretention betreffend:

Giebt man einem Thier, dessen Harn weniger Kochsalz enthält als sein Blutserum, Bromnatrium ein, so wird aus dem kochsalzarmen Thier ein kochsalzreiches, als hätte man ihm Chlornatrium gegeben. Macht man ein solches Thier durch passende Kost salzarm, so spart es nicht nur mit Kochsalz, sondern auch mit Bromnatrium; beide Halogene sind dann in geringerer Concentration im Harn zu finden als im Blutserum.

In allen Fällen verläuft die Brom- und Chlorauscheidung parallel, d. h. sowohl in demselben Sinne als auch quantitativ in der Weise, dass in jedem Versuch das gegenseitige Verhältniss von Br zu Cl constant

1) Vergl. Höber, Physiologische Neutralsalzwirkungen. Zeitschr. f. physikal. Chemie. Bd. LXX. 1909 und Lehrbuch der physikal. Chemie der Zelle und der Gewebe. II. Aufl. S. 246 u. 258 ff.

bleibt. Dies Verhältniss der Halogene im Harn entspricht demjenigen im Blutserum.

Diese Befunde wurden in je 2 Parallelversuchen am salzreichen und salzarmen Thier festgestellt, und zwar bei normaler Harnmenge, bei der Diurese durch Coffein, NaNO_3 , Zucker, Glaubersalz, Phlorhizin und Wasser. Dabei gilt salzarm und salzreich für Br und Cl stets gleichzeitig.

Es findet also die Ausscheidung von Bromid so statt, als sei es Chlorid; das gegenseitige Verhältniss der beiden Halogene im Harn ist das Spiegelbild ihres Verhältnisses im Blutserum zu einander; die Niere scheidet wahllos von dem Brom- und Chlorbestand des Blutserums gleiche Antheile aus.

Die Bromretention beruht eben auf der Unfähigkeit der Niere, Brom von Chlor zu unterscheiden. Wächst der Halogengehalt des Blutes durch eine Bromgabe an, so scheidet die Niere das Plus an Halogenen aus, aber dem Verhältniss im Blut entsprechend (zunächst) mehr Chlor als Brom, wodurch eine theilweise Substitution schon nach einmaliger Gabe zu Stande kommt.

b) die Nierenthätigkeit betreffend:

Bei der Coffein- und Salzdiurese nimmt der Gehalt des Harnes an Halogenen beim salzarmen Thier zu, beim salzreichen ab, beide Male nähert sich der Harn in seiner Zusammensetzung dem Blutserum. Auf der Höhe der Salzdiurese wird (hinsichtlich des Δ , des Cl- und des Br-Gehaltes) von der Niere ein reines Filtrat geliefert, wie die gleichzeitige Blutuntersuchung zeigt. Sind schwer resorbirbare Stoffe wie Zucker oder Glaubersalz im Harn, so nehmen die Halogene im Harn ab (werden verdrängt), so dass auf der Höhe der Diurese etwas weniger Halogene im Harn sind als im Blut. Ebenso sinkt der Halogengehalt bei der Phlorhizindiurese.

Bei der Wasserdiurese sinken die Halogene im Harn weit unter das Niveau des Blutserums beim salzreichen Thier sowohl wie beim salzarmen, also entfernt sich die Zusammensetzung des Harnes (hinsichtlich des Δ , des Chlor- und des Bromgehaltes) mit zunehmender Diurese von der des Blutes, im Gegensatz zur Salzdiurese.

Diese Befunde stehen in Uebereinstimmung mit der Filtrations-Rückresorptionstheorie.