XII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.

Untersuchungen über die Nierenfunktion.

II. Über die Ausscheidung der Phosphate bei gesteigerter Harnflut.

Von

Johannes Bock.

Durch seine bekannten Untersuchungen über die Nierenfunktion fand Loewi ¹⁾, daß gleichzeitig mit gesteigerter Wasserabsonderung durch die Niere die Ausfuhr von Harnstoff und Kochsalz vermehrt wurde, während die der Phosphorsäure sich nicht änderte. Wenn er dagegen Natriumphosphat in das Blut einspritzte, die Diurese abklingen ließ und darauf wieder (durch Coff. natr. benz.) eine Diurese einleitete, erzielte er eine bedeutende Zunahme der Phosphorsäureausscheidung im Harn. Loewi nimmt auf Grundlage dieser Versuche an, daß die Phosphorsäure sich normalerweise im Blute nicht in echter Lösung, sondern in colloider Bindung finde, und daß sie im Gegensatz zum Kochsalz und Harnstoff mittels einer echten Sekretion abgesondert werde.

Loewi stützt seine Ansicht, daß die Phosphorsäureausscheidung durch die Diurese nicht vermehrt werde, auf 4 an Hunden ausgeführte Versuche. In dem einen dieser Versuche bewirkte die subkutane Injektion einer 7proz. Natriumnitratlösung nur eine geringe Zunahme der Harnmenge der folgenden 5 $\frac{1}{4}$ Stunden. Die im Laufe dieser Periode angesammelte Harnportion zeigte eine unbedeutende Zunahme des Phosphorsäuregehalts. Im zweiten Versuche, wo der Harn während zweistündiger Perioden angesammelt wurde, bewirkte die subkutane Injektion einer 10proz. Natriumnitratlösung keine gesteigerte Diurese, wogegen die Phosphorsäureausscheidung erheblich sank. Die Eingabe von 500 ccm Wasser per Sonde bewirkte, daß

1) Dieses Archiv, Bd. 48, S. 410.

die Diurese stieg, und daß die Phosphorsäureausscheidung fast den während der vorhergehenden Perioden gefundenen Wert erreichte. Im dritten Versuche wurde der Harn während achtstündiger Perioden angesammelt und erhielt das Tier alle 8 Stunden die gleiche Nahrung, darnach wurden jedesmal 1,5 g Phloridzin injiziert. Die Diurese wurde durch das Eingießen von 2 l Wasser in den Magen eingeleitet. Die Phosphorsäureausscheidung blieb unverändert. Im vierten Versuche erhielt das Tier gewiegttes Pankreas zur Nahrung. Der Harn wurde während zweistündiger Perioden angesammelt. Die Diurese wurde durch intravenöse Injektion einer Natriumnitratlösung erzeugt, zugleich wurde Phloridzin injiziert. Während der ersten Vorperiode betrug die Phosphorsäureausscheidung 0,107 g, während der zweiten 0,218 g und während der Diureseperiode 0,112 g. Später sinkt die Phosphorsäureausscheidung sehr stark.

Die Richtigkeit des von Loewi aufgestellten Satzes ist von verschiedenen Seiten angefochten worden. So gibt E. Meyer¹⁾, der an Menschen die Phosphorsäureausscheidung in dem während 24stündiger Perioden angesammelten Harn untersuchte, an, daß bei der Kochsalzdiurese die Phosphorsäureausscheidung zumeist in die Höhe gehe, und daß regelmäßig unter Theophyllinwirkung die Phosphor- ausscheidung vermehrt werde und zwar sowohl beim normalen als bei Stauungsödem als beim Diabetes insipidus (S. 64). Ich vermag der Ansicht Meyers, daß in seinen Untersuchungen das Theophyllin unter den genannten Umständen regelmäßig eine Zunahme der Phosphorsäureausscheidung bewirkt habe, nicht beizustimmen. Was die 3 untersuchten Fälle des Diabetes insipidus (S. 33) betrifft, so ist im ersten die Phosphorsäureausscheidung am Theophyllintage geringer denn sowohl am vorhergehenden als am folgenden Tage, im zweiten ebenso groß wie am vorhergehenden Tage und im dritten zwar weit größer als am vorhergehenden Tage, jedoch nur um wenig größer als am folgenden Tage. In dem einen der beiden Versuche an Rekonvaleszenten (S. 37) betrug die Phosphorsäure- ausscheidung an beiden Tagen der Vorperiode 3,14 bzw. 1,40 g, am Theophyllintage 3,14 g und an den beiden folgenden Tagen 1,56 bzw. 3,10 g. Bei dem einen der beiden Ödemkranken hatte die Phosphorsäureausscheidung am ersten Theophyllintage freilich im Vergleich mit den zunächst vorhergehenden Tagen zugenommen (war jedoch kleiner als 6 Tage vorher), als später aber wieder Theophyllin gegeben wurde, war die Phosphorsäureausscheidung

1) Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 83, S. 1.

geringer als am vorübergehenden Tage. Man kann mithin nicht behaupten, daß Meyer regelmäßig unter Theophyllinwirkung eine Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung im Harn gefunden hätte, selbst wenn eine solche zweifelsohne in einigen seiner Fälle vorkommt.

S. Weber¹⁾ gibt an, daß er in einigen seiner Versuche bei energischer Harnflut eine zweifellose Vermehrung der Phosphate gefunden habe, und zwar nach Nukleinfütterung. Daß im allgemeinen bei Polyurien die Zunahme der Phosphate verschwindend klein ist, liegt seiner Ansicht nach zum größten Teile daran, daß dieselben in so minimalen Mengen im Blute enthalten sind, daß die Nieren bei einer Polyurie zu wenig Material erhalten, um mehr als minimale, schnell vorübergehende Vermehrung herbeiführen zu können (S. 51). Nur ausnahmsweise beobachtete Weber bei nicht mit Nukleïn gefütterten Tieren ein Steigen der Phosphorsäureausscheidung, und zu beachten ist, daß in den beiden Versuchen, wo man in seinen Tabellen ein Steigen der Phosphorsäuremengen nach Injektion eines Diureticums findet (Versuch 1. VII. 04, S. 10 und Versuch 5, S. 15) dieses Steigen keineswegs mit der vermehrten Diurese zusammenfällt, im Gegenteil hat während der letzteren die Phosphorsäureausscheidung erheblich abgenommen. Die Zunahme tritt erst ein, wenn die Diurese aufgehört hat und die Harnmenge wieder normal geworden ist. Die Resultate der Nukleïnversuche sind nicht ganz leicht zu bewerten, da die Phosphorsäureausscheidung an den Normaltagen von Stunde zu Stunde stark schwankt, und da Weber Vergleiche zwischen Harnportionen anstellt, die an verschiedenen Tagen im Laufe desselben Zeitraums entleert wurden, was stets etwas mißlich ist, wenn die Ausschläge nicht sehr groß und die Ausscheidung nicht sehr regelmäßig sind. In einem seiner 3 Theophyllinversuche (V, S. 19) fand Weber trotz starker Diurese eine bedeutend geringere Phosphorsäureausscheidung während der ersten 5 Stunden nach der Injektion als am Normaltage. Die Minderausscheidung hatte genau dieselbe Größe wie die Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung (im Verhältnis zur normalen Ausscheidung gemessen), die einige Tage später an demselben Tiere beim zweiten Theophyllinversuch während der ersten 5 Stunden nach der Injektion gefunden wurde.

Loeb²⁾ hat die Versuche Loewis scharf und eingehend kritisiert ohne jedoch selbständige Beiträge zur Lösung der Frage zu leisten, da in allen seinen Versuchen Phosphate injiziert wurden. Betreffs

1) Dieses Archiv, Bd. 54, S. 1.

2) Dieses Archiv, Bd. 54, S. 314.

der Versuchsergebnisse Loewis meint er, es sei doch möglich, daß eine Niere in den ersten Minuten auf den Peitschenhieb eines Diureticums mit vermehrter P_2O_5 -Sekretion oder auch nur mit vermehrter P_2O_5 -Ausspüttung reagiere; das würde dann natürlich bei zweistündiger Dauer des Versuches verwischt werden können (S. 343).

Betrachten wir die Sache vom Standpunkte Loewis aus, so läßt sich schwerlich behaupten, daß die angeführten Untersuchungen anderer Forscher völlig überzeugend seien. Will man die Wirkung der Diurese auf die Phosphorsäureausscheidung untersuchen, so muß man gewiß, wie Loewi es getan hat, Perioden untersuchen, die ziemlich schnell aufeinanderfolgen, denn erst dann läßt sich annehmen, daß die Absonderungsbedingungen einigermaßen unverändert sind. Dies gilt namentlich, wo es sich um Verbindungen handelt, von denen man meint, daß sie mittels einer „Sekretion“ ausgeschieden werden. Harnportionen, die im Laufe 24stündiger Perioden oder im Laufe gleich großer Zeiträume an verschiedenen Tagen angesammelt wurden, miteinander zu vergleichen, wird hier schwerlich von entscheidender Bedeutung werden können. Dagegen könnte man gegen Loewis Versuche den Einwand erheben, die Zeitperioden, während deren der Harn angesammelt wurde, seien zu lang gewesen (in 2 Versuchen 2 Stunden, im dritten $5\frac{1}{4}$ und im vierten 8 Stunden). Bedenkt man die äußerst geringen Phosphormengen, die sich im Serum finden, so wäre es ja möglich, daß, wie von Weber und Loeb hervorgehoben, bei vermehrter Diurese sogleich eine Zunahme der Phosphorsäureausscheidung stattfindet, daß diese darauf aber schnell bis unter den normalen Wert sinke, und daß mithin die Schwankungen, wenn man den aus längeren Zeitperioden herrührenden Harn untersucht, verwischt würden. Wünscht man, diese Verhältnisse genau zu untersuchen, so ist es notwendig, weit kürzere Zeitperioden, z. B. 15 bis 30 Minuten, zu benutzen, wie es ja auch Loewi und viele andere getan haben, um die Ausscheidung anderer Stoffe bei gesteigerter Harnflut zu studieren. Wenn Loewi und andere Forscher für ihre Untersuchungen über die PO_4 -Ausscheidung so lange Zeitperioden wählten, lag der Grund wohl wesentlich darin, daß sie zur Bestimmung der Phosphorsäure Urantitrierung anwandten, eine Methode, die ziemlich bedeutende Mengen Harn und nicht unbeträchtliche Phosphorsäuremengen erfordert, um ein zuverlässiges Resultat zu geben. Loewi und Weber benutzten Hunde zu ihren Versuchen, während ich zu den folgenden Untersuchungen Kaninchen benutzte. Diese Tiere eignen sich bekanntlich vorzüglich zu Diureseversuchen, und ihre

Phosphorsäureausscheidung ist, wie aus dem Folgenden hervorgehen wird, gewöhnlich keineswegs gering, doch muß man hier zur Phosphorsäurebestimmung andere Methoden benutzen als Urantitrierung.

Um die Phosphorsäure zu bestimmen, bediente ich mich bei den folgenden Untersuchungen der Neumannschen Phosphorsäurebestimmung. J. Gregersen ¹⁾, Assistent am hiesigen Institute, hat vor kurzem erörtert, welche Genauigkeit sich mittels dieser Methode erzielen läßt, wenn gewisse Vorsichtsmaßregeln beobachtet werden, und gefunden, daß der Fehler 0,06 mg P nicht übersteigt, und daß die Methode sogar bei Analysen mit einem sehr geringen Phosphorgehalt (1 mg P) brauchbar ist.

Mittels der Urantitrierung wird bekanntlich die Phosphorsäuremenge bestimmt, mittels der Neumannschen Phosphorsäurebestimmung nebst vorhergehender Veraschung, nach welchem Verfahren die folgenden Analysen ausgeführt sind, dagegen der Gesamtgehalt des Harns an Phosphor. Letztere Methode wird also etwas größere Werte ergeben als die Urantitrierung, weil der Harn außer Phosphaten auch noch andere phosphorhaltige Stoffe enthält, deren Menge den vorliegenden Untersuchungen ²⁾ zufolge jedoch nur gering ist, so daß nur 2—3 Proz. der gesamten Phosphormenge in dieser Form anzutreffen sein sollen. Um zu erfahren, ob diese Verhältnisse bei meinen Untersuchungen eine Rolle spielten, bestimmte ich in einer Reihe von Fällen sowohl in normalem Kaninchenharn als in Harn, der während starker Diurese entleert worden war, teils die totale Phosphormenge, teils die als Phosphat anwesende Menge Phosphor. Der Harn wurde in zwei gleiche Teile geteilt, in dem einen Teile wurde der totale Phosphor nach Neumann bestimmt, in dem andern Teile wurde die Phosphorsäure mit Ammoniak und Calciumchlorid oder Baryumchlorid ausgefällt und in dem mit warmem Wasser, Alkohol und Äther ausgewaschenen Bodensatz ebenfalls der Phosphor nach Neumann bestimmt. Der Unterschied zwischen diesen Werten ist diejenige Menge Phosphor, die sich in anderer Bindung denn als Phosphat im Harn findet. Es erwies sich indes, daß diese Größe sowohl unter normalen Verhältnissen als auch bei heftiger Diurese sehr gering (siehe Versuch XI, X, XII, XIII), und im Vergleich mit den bei gesteigerter Diurese gefundenen Ausschlägen ganz verschwindend war. Ich ließ deshalb diese Größe außer Be-

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 53, S. 453.

2) Oertel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 26, S. 123. Keller, ebenda, Bd. 29, S. 146.

tracht und berechnete in den Versuchen die bei der Analyse gefundenen totalen Phosphormengen als Phosphorsäure.

Die Versuchstiere wurden nicht narkotisiert. Der Harn wurde mittels eines elastischen Katheters entleert und die Blase mit lauwarmem destilliertem Wasser ausgespült. In denjenigen Fällen, wo intravenöse Injektion unternommen wurde, führte ich diese mit Hilfe des von mir beschriebenen Infusionsapparats¹⁾ aus. Die Tiere wurden mit Grünfutter und Hafer gefüttert; wo nichts anderes bemerkt ist, wurde das letzte Futter am Nachmittage vor dem Versuchstage gegeben,

Zuckerdiurese.

Bei den folgenden 3 Versuchen wurden im Laufe von 30 Min. 30 cem einer 50proz. Glykoselösung mit einer Geschwindigkeit von 1 cem pro Min. in die Vena saphena injiziert.

Versuch 1.

20. IV. 1907. Kaninchen. Gewicht 2835 g.

	Harnmenge cem in 15 Min.	PO ₄		
		mg in 15 Min.	Proz.	
9 Uhr 55 bis 12 Uhr 25	1,4	3,7	0,264	2 Uhr 55. 100 cem dest. Wasser in den Magen.
12 Uhr 25 bis 2 Uhr 55	1,6	3,4	0,213	
2 Uhr 55: Inf. beginnt				
2 Uhr 55 bis 3 Uhr 10	11,0	10,0	0,091	
3 Uhr 10 bis 3 Uhr 25	33,1	5,1	0,015	
3 Uhr 25: Inf. hört auf				
3 Uhr 25 bis 3 Uhr 40	26,0	5,2	0,020	
3 Uhr 40 bis 4 Uhr 55	5,0	2,6	0,052	

Versuch 2.

27. IV. 1907. Kaninchen. Gewicht 2950 g.

	Harnmenge cem in 15 Min.	PO ₄	
		mg in 15 Min.	Proz.
9 Uhr 50 bis 12 Uhr 50	1,6	6,0	0,375
12 Uhr 50: Inf. beginnt			
12 Uhr 50 bis 1 Uhr 5	15,0	6,9	0,046
1 Uhr 5 bis 1 Uhr 20	70,0	10,8	0,015
1 Uhr 20: Inf. hört auf			
1 Uhr 20 bis 1 Uhr 50	30,6	5,2	0,017
1 Uhr 50 bis 3 Uhr 50	1,2	1,7	0,142
3 Uhr 50 bis 6 Uhr 50	0,2	1,8	0,900
6 Uhr 50 bis			
6./9. 9 Uhr 20 a. m.	?	Spuren	

1) Dieses Archiv, Bd. 57, S. 178.

Versuch 3.

30. IV. 1904. Kaninchen. Gewicht 2540 g. Zum letzten Mal gefüttert vor 4 Tagen.

	Harnmenge cem in 15 Min.	PO ₄		
		mg in 15 Min.	Proz.	
12 Uhr 10 bis 9 Uhr 10	1,1	3,0	0,266	1 Uhr 10. 130 cem Wasser in den Magen inj.
9 Uhr 10 bis 12 Uhr 10	0,5	2,9	0,580	
12 Uhr 10: Inf. beginnt				
12 Uhr 10 bis 12 Uhr 25	24,0	4,5	0,019	
12 Uhr 25 bis 12 Uhr 40	64,0	6,6	0,010	
12 Uhr 40: Inf. hört auf				
12 Uhr 40 bis 1 Uhr 10	22,4	2,1	0,009	
1 Uhr 10 bis 6 Uhr 10	0,6	0,2	0,033	
6 Uhr 10 bis				
1./5. 9 Uhr 10 a. m.	0,6	0,6	0,100	
9 Uhr 10 bis 9 Uhr 10 p. m.	0,7	1,3	0,186	
9 Uhr 10 bis				
2./5. 9 Uhr 10 a. m.	0,8	2,3	0,288	

Die Versuche zeigen mit völliger Sicherheit, daß, wenn man beim Kaninchen mittels intravenöser Injektion einer starken Zuckerlösung die Diurese steigert, die mit dem Harn ausgeschiedene Phosphorsäuremenge sehr bedeutend zunimmt. Es findet sich keine Proportionalität der Größe der Phosphorsäuremenge zur Harnmenge, und die größte Phosphorsäureausscheidung braucht nicht mit der stärksten Diurese zusammenzufallen (siehe Versuch I). Nach dem Aufhören der Injektion entsteht schnell eine starke Verminderung der Phosphorsäureausscheidung, so daß diese weit geringer wird als während der Normalperiode, welche Wirkung sehr lange andauert. Diese starke, andauernde Verminderung der Phosphorsäureausscheidung während der Nachperioden, die aus den Versuchen II und III ersichtlich ist, rührt nicht von der vermehrten Ausscheidung her, die während der Diureseperiode stattgefunden hat, denn dazu ist die Verminderung gar zu bedeutend, beruht aber wahrscheinlich auf einer Änderung des Stoffwechsels, die durch die große injizierte Zuckermenge hervorgerufen wird. Die Versuche geben gute Beispiele, wie notwendig es bei Versuchen dieser Art ist, den Harn aus kurzen Zeitperioden zu untersuchen. Hätte man im Versuch I den während der ersten 2 Stunden nach Anfang der Injektion abgesonderten Harn als eine Gesamtheit angesammelt und untersucht, so würde man gefunden haben, daß in 15 Minuten durchschnittlich 4,2 mg PO₄ ausgeschieden worden seien, was ja nur eine unbedeutende Vermehrung wäre. Hätte man im Versuch II den während der ersten 3 Stunden nach der Injektion angesammelten

Harn als eine einzige Menge analysiert, so würde man gefunden haben, daß durchschnittlich in 15 Minuten 3,5 mg Phosphorsäure ausgeschieden worden seien, mithin viel weniger als während der Normalperiode.

Salzdiurese,

In den beiden folgenden Versuchen wurden an Kaninchen in die V. saphena Salzlösungen injiziert, die 2,93 Proz. Na Cl und 7,1 Proz. Na₂SO₄ enthielten. Die Injektion geschah mit einer Geschwindigkeit von 1 cem. pro Min., es wurden in beiden Fällen im Laufe von 30 Minuten 30 cem injiziert.

Versuch 4.

8. V. 1907. Kaninchen. Gewicht 2450. Hat während der letzten 3 Tage vor dem Versuche nur Wasser, kein Futter erhalten.

	Harnmenge cem in 15 Min.	PO ₄	
		mg in 15 Min.	Proz.
9 Uhr 30 bis 12 Uhr 30	0,3	3,0	1,000
12 Uhr 30. Inf. beginnt			
12 Uhr 30 bis 12 Uhr 45	5,6	2,9	0,052
12 Uhr 45 bis 1 Uhr	35,2	5,1	0,014
1 Uhr: Inf. hört auf			
1 Uhr bis 1 Uhr 30	13,1	2,1	0,016
1 Uhr 30 bis 3 Uhr 30	3,5	2,3	0,066
3 Uhr 30 bis			
9/5. 10 Uhr 30 a. m.	0,9	4,4	0,489
10 Uhr 30 bis 6 Uhr 30	1,1	4,2	0,382

Versuch 5.

30. IX. 1907. Kaninchen. Gewicht 2880 g.

	Harnmenge cem in 15 Min.	PO ₄	
		mg in 15 Min.	Proz.
8 Uhr 50 bis 10 Uhr 50	4,1	1,5	0,037
10 Uhr 50: Inf. beginnt			
10 Uhr 50 bis 11 Uhr 5	10,0	2,5	0,025
11 Uhr 5 bis 11 Uhr 20	51,0	7,4	0,015
11 Uhr 20: Inf. hört auf			
11 Uhr 20 bis 11 Uhr 35	23,4	3,2	0,014
11 Uhr 35 bis 11 Uhr 50	10,5	1,6	0,015
11 Uhr 50 bis 12 Uhr 20	7,3	1,2	0,017
12 Uhr 20 bis 12 Uhr 50	3,2	1,7	0,053
12 Uhr 50 bis 1 Uhr 50	2,7	1,8	0,067

Im Versuche IV erblickt man während stärkster Diurese eine unzweifelhafte Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung, die sich indes schnell wieder verliert. Wäre der Harn während der ersten Stunde nach der Injektion als Gesamtheit angesammelt worden, so würde man gefunden haben, daß durchschnittlich in 15 Minuten 3,05 mg PO₄ ausgeschieden worden

seien, was also dem Werte der Normalperiode gleich wäre. Im Versuch V sieht man während stärkster Diurese eine sehr beträchtliche Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung, die bis auf fast das Fünffache des Normalwertes ansteigt. Die vermehrte Ausscheidung schwindet schnell nach dem Aufhören der Injektion. Eine darauf eintretende starke, andauernde Verminderung der Phosphorsäureausscheidung, wie bei der Zuckerdiurese, wird bei der Salzdiurese nicht vorgefunden.

Purindiurese.

Diuretinversuche.

Versuch 6.

14. V. 1907. Kaninchen. Gewicht 2820 g. Zuletzt gefüttert d. 10. V., an den folgenden Tagen nur Wasser. Von 1 Uhr 12 bis 1 Uhr 32 werden in die V. saphena 30 ccm einer 1 proz. Diuretinlösung injiziert.

	Harnmenge ccm in 15 Min.	PO ₄	
		mg in 15 Min.	Proz.
9 Uhr 12 bis 11 Uhr 12	0,2	3,5	1,750
11 Uhr 12 bis 1 Uhr 12	0,3	3,7	1,233
1 Uhr 12: Inj. beginnt			
1 Uhr 12 bis 1 Uhr 27	0,4	5,9	1,475
1 Uhr 27 bis 1 Uhr 42	10,0	7,1	0,071
1 Uhr 42: Inj. hört auf			
1 Uhr 42 bis 2 Uhr 12	2,5	3,3	0,132
2 Uhr 12 bis 4 Uhr 12	1,6	0,7	0,044
4 Uhr 12 bis 7 Uhr 12	1,4	0,6	0,043
7 Uhr 12 bis			
15./5. 9 Uhr 12 a. m.	0,5	3,7	0,740

Versuch 7.

16. V. 1907. Kaninchen. Gewicht 2800 g. Von 11 Uhr 18 bis 11 Uhr 48 werden in die V. saphena 30 ccm einer 2 proz. Diuretinlösung injiziert.

	Harnmenge ccm in 15 Min.	PO ₄	
		mg in 15 Min.	Proz.
9 Uhr 18 bis 11 Uhr 18	0,7	2,4	0,343
11 Uhr 18: Inj. beginnt			
11 Uhr 18 bis 11 Uhr 33	2,7	6,2	0,230
11 Uhr 33 bis 11 Uhr 48	13,1	6,7	0,051
11 Uhr 48: Inj. hört auf			
11 Uhr 48 bis 12 Uhr 18	1,7	2,4	0,141
12 Uhr 18 bis 2 Uhr 18	1,4	3,6	0,257
2 Uhr 18 bis 4 Uhr 18	0,4	3,3	0,825
4 Uhr 18 bis 8 Uhr 18	?	3,5	

Obschon die Diurese in diesen Versuchen keinen besonders hohen Grad erreicht, sieht man doch eine sehr bedeutende Ver-

mehrung der Phosphorsäureausscheidung. Diese Vermehrung erscheint sehr bald nach Beginn der Injektion, schon um einen Zeitpunkt, wo die Diurese erst in geringem Grade zugenommen hat.

Theophyllinversuche.

Versuch 8.

27. VI. 07. Kaninchen. Gewicht 2820 g.

	Harnmenge ccm in 30 Min.	PO ₄		
		mg in 30 Min.	Proz.	
9 Uhr 45 bis 12 Uhr 15	1,1	4,6	0,419	0,5 g Theophyllin in 100 ccm Wasser gelöst per os.
12 Uhr 15				
12 Uhr 15 bis 12 Uhr 45	32,8	12,4	0,038	
12 Uhr 45 bis 1 Uhr 15	17,9	8,8	0,048	
1 Uhr 15 bis 2 Uhr 15	11,2	5,5	0,050	
2 Uhr 15 bis 3 Uhr 15	8,6	3,5	0,042	
3 Uhr 15 bis 4 Uhr 15	6,6	3,1	0,047	

Das Tier wurde am nächsten Morgen tot vorgefunden.

Versuch 9.

9. VII. 07. Kaninchen. Gewicht 2690 g. Letztes Futter 5. VII.

	Harnmenge ccm in 30 Min.	PO ₄		
		mg in 30 Min.	Proz.	
8./7. 4 Uhr 45 p. m.				0,25 g Theophyllin in 100 ccm Wasser gelöst per os.
bis 9./7. 9 Uhr 15	1,2	8,7	0,722	
9 Uhr 15 bis 12 Uhr 15	0,9	9,2	1,021	
12 Uhr 15				
12 Uhr 15 bis 12 Uhr 45	1,0	7,7	0,770	
12 Uhr 45 bis 1 Uhr 15	14,0	19,3	0,138	
1 Uhr 15 bis 1 Uhr 45	> 20,0 ¹⁾	> 14,4	0,072	
1 Uhr 45 bis 2 Uhr 45	3,0	9,2	0,307	

Versuch 10.

7. IX. 07. Kaninchen. Gewicht 2600 g.

	Harnmenge ccm in 30 Min.	PO ₄		
		mg in 30 Min.	Proz.	
9 Uhr bis 12 Uhr 15 ¹⁾	3,6	10,2	0,283	0,25 g Theophyllin in 50 ccm Wasser gelöst per os.
12 Uhr 15				
12 Uhr 15 bis 12 Uhr 45 ²⁾	16,1	mißlungen		
12 Uhr 45 bis 1 Uhr 15	27,7	15,6	0,058	
1 Uhr 15 bis 1 Uhr 45	22,9	15,4	0,067	
1 Uhr 45 bis 2 Uhr 45	14,0	14,7	0,105	
2 Uhr 45 bis 3 Uhr 45	5,3	11,8	0,223	

1) Beim Ansammeln gingen einige ccm Harn verloren.

2) Gefunden (in der halben Harnmenge) Total P.: 10,86 mg, P. als Phosphat 10,01 mg.

3) Gefunden (in der halben Harnmenge) Total P.: 2,54 mg, P als Phosphat 2,25 mg.

Versuch 11.

14. IX. 07. Kaninchen. Gewicht 2720 g.

	Harnmenge ccm in 30 Min.	PO ₄		
		mg in 30 Min.	Proz.	
9 Uhr 15 bis 11 Uhr 15 ¹⁾	4,5	1,8	0,040	0,25 g Theophyllin in 50 ccm Wasser gelöst per os.
11 Uhr 15				
11 Uhr 15 bis 11 Uhr 45 ²⁾	5,9	10,6	0,180	
11 Uhr 45 bis 12 Uhr 15 ³⁾	35,4	10,8	0,030	
12 Uhr 15 bis 12 Uhr 45	30,0	9,4	0,031	
12 Uhr 45 bis 1 Uhr 15	17,8	9,2	0,052	
1 Uhr 15 bis 2 Uhr 15	16,0	10,9	0,068	
2 Uhr 15 bis 3 Uhr 15	9,4	10,5	0,112	

Die Theophyllinversuche, bei denen das angewandte Diureticum per os eingegeben wurde, haben ein ganz ähnliches Ergebnis wie die Diuretinversuche: in allen 4 Versuchen sieht man nach dem Theophyllin eine bedeutende Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung. So steigt diese im Versuch X um 50 Proz., im Versuch XI bis auf das Doppelte, im Versuch VIII bis auf das Dreifache und im Versuch XI bis auf das Sechsfache. Im letztgenannten Versuche ist die Phosphorsäureausscheidung während der Normalperiode sehr gering. Unter dem Einflusse des Theophyllins steigt die Phosphormenge im Harn also sehr bedeutend und behauptet darauf 4 Stunden hindurch, solange das Tier beobachtet wurde, diesen hohen Wert fast unverändert, obschon die Diurese wieder abnimmt. Ein ähnliches Verhalten finden wir in 3 Theophyllinversuchen XVI, XVII und XVIII, die unter der Wasserdurese zur Besprechung kommen werden, ebenso wie im Versuch X. Nur im Versuch 8 ist die Phosphorsäureausscheidung während der Nachperiode bis unter den normalen Wert gesunken. Diese andauernde Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung scheint demnach den Purinderivaten eigentümlich zu sein. In einem der Diuretinversuche gewahrt man allerdings eine bedeutende Verminderung nach dem Aufhören der Injektion, hier ist es aber ja nicht ausgeschlossen, daß die Salicylsäure eine Rolle gespielt haben könnte, auch wurde bei diesen Versuchen das Diureticum intravenös injiziert.

1) Gefunden (in der halben Harnmenge) Total P.: 1,20 mg, P als Phosphat 1,16 mg.

2) Gefunden (in der halben Harnmenge) Total P.: 1,73 mg, P als Phosphat 1,69 mg.

3) Gefunden (in der halben Harnmenge) Total P.: 1,77 mg, P als Phosphat 1,67 mg.

Wasserdiurese.

Versuch 12.

15. VII. 07. Kaninchen. Gewicht 2570 g.

	Harnmenge ccm in 1 Stunde	PO ₄		
		mg in 1 Stunde	Proz.	
9 Uhr 50 bis 12 Uhr 20 ¹⁾	7,1	12,9	0,182	150 ccm angewärmtes Leitungswasser per os. 150 ccm Wasser p.os.
12 Uhr 20				
12 Uhr 20 bis 1 Uhr 20 ²⁾	27,0	15,8	0,058	
1 Uhr 20				
1 Uhr 20 bis 2 Uhr 20	67,6	14,6	0,022	
2 Uhr 20 bis 3 Uhr 20	81,0	13,9	0,017	
3 Uhr 20 bis 4 Uhr 20	68,0	15,2	0,022	

Versuch 13.

15. VII. 07. Kaninchen. Gewicht 2720 g.

	Harnmenge ccm in 1 Stunde	PO ₄		
		mg in 1 Stunde	Proz.	
9 Uhr 50 bis 12 Uhr 50 ³⁾	4,3	11,0	0,256	200 ccm Leitungswasser per os. 200 ccm Wasser p.os.
12 Uhr 50				
12 Uhr 50 bis 1 Uhr 50 ⁴⁾	11,0	10,9	0,099	
1 Uhr 50				
1 Uhr 50 bis 2 Uhr 50	69,8	12,5	0,018	
2 Uhr 50 bis 3 Uhr 50	116,2	8,4	0,007	
3 Uhr 50 bis 4 Uhr 50	87,0	9,8	0,011	

Versuch 14.

26. IX. 07. Kaninchen. Gewicht 2950 g.

	Harnmenge ccm in 30 Min.	PO ₄		
		mg in 30 Min.	Proz.	
10 Uhr 30 bis 12 Uhr 30	2,4	10,2	0,425	200 ccm Leitungswasser per os.
12 Uhr 30				
12 Uhr 30 bis 1 Uhr	0,6	9,9	1,650	
1 Uhr bis 1 Uhr 30	3,9	10,2	0,262	
1 Uhr 30 bis 2 Uhr	35,6	8,5	0,024	
2 Uhr bis 2 Uhr 30	38,0	6,6	0,017	
2 Uhr 30 bis 3 Uhr	41,4	8,6	0,021	
3 Uhr bis 3 Uhr 30	37,7	8,8	0,023	
3 Uhr 30 bis 4 Uhr	32,2	9,7	0,030	
4 Uhr bis 4 Uhr 30	19,7	9,9	0,050	
4 Uhr 30 bis 5 Uhr	4,2	10,9	0,260	

1) Gefunden (in der halben Harnmenge) Total P: 7,70 mg, P als Phosphat 6,90 mg.

2) Gefunden (in der halben Harnmenge) Total P: 2,55 mg, P als Phosphat 2,38 mg.

3) Gefunden (in der halben Harnmenge) Total P: 5,40 mg, P als Phosphat 4,95 mg.

4) Gefunden (in der halben Harnmenge) Total P: 1,78 mg, P als Phosphat 1,58 mg.

Versuch 15.

3. X. 07. Kaninchen. Gewicht 2735 g.

	Harnmenge ccm in 30 Min.	PO ₄		
		mg in 30 Min.	Proz.	
10 Uhr 15 bis 11 Uhr 45	3,1	9,6	0,397	200 ccm Leitungswasser per os.
11 Uhr 45				
11 Uhr 45 bis 12 Uhr 15	1,9	7,8	0,411	
12 Uhr 15 bis 12 Uhr 45	5,7	7,9	0,139	
12 Uhr 45 bis 1 Uhr 15	19,3	8,3	0,043	
1 Uhr 15 bis 1 Uhr 45	26,0	7,6	0,029	
1 Uhr 45 bis 2 Uhr 15	28,2	8,3	0,030	
2 Uhr 15 bis 2 Uhr 45	25,7	8,5	0,033	
2 Uhr 45 bis 3 Uhr 15	18,9	8,3	0,044	

Versuch 16.

1. X. 07. Kaninchen. Gewicht 3700 g.

	Harnmenge ccm in 30 Min.	PO ₄		
		mg in 30 Min.	Proz.	
9 Uhr 7 bis 11 Uhr 7	7,8	8,2	0,105	250 ccm Leitungswasser per os.
11 Uhr 7				
11 Uhr 7 bis 11 Uhr 37	2,4	7,2	0,300	
11 Uhr 37 bis 12 Uhr 7	30,1	7,3	0,024	
12 Uhr 7 bis 12 Uhr 37	67,1	13,2	0,019	
12 Uhr 37 bis 1 Uhr 7	50,3	7,7	0,015	0,25 g Theophyllin in 25 ccm Wasser gelöst per os.
1 Uhr 7				
1 Uhr 7 bis 1 Uhr 37	73,0	14,8	0,020	
1 Uhr 37 bis 2 Uhr 7	52,9	15,0	0,028	
2 Uhr 7 bis 2 Uhr 37	20,0	14,5	0,073	
2 Uhr 37 bis 3 Uhr 7	8,2	13,6	0,166	
3 Uhr 7 bis 4 Uhr 7	7,5	10,9	0,145	

Versuch 17.

3. X. 1907. Kaninchen. Gewicht 2950 g. Das Tier war acht Tage vorher zum Versuch 14 (Wasserdurese) benutzt worden.

	Harnmenge ccm in 30 Min.	PO ₄		
		mg in 30 Min.	Proz.	
9 Uhr 20 bis 10 Uhr 50	1,3	6,7	0,515	200 ccm Leitungswasser per os.
10 Uhr 50				
10 Uhr 50 bis 11 Uhr 20	1,0	6,8	0,680	
11 Uhr 20 bis 11 Uhr 50	3,0	10,2	0,340	
11 Uhr 50 bis 12 Uhr 20	24,7	9,4	0,038	
12 Uhr 20 bis 12 Uhr 50	25,6	10,1	0,039	
12 Uhr 50 bis 1 Uhr 20	27,8	6,5	0,023	
1 Uhr 20 bis 1 Uhr 50	31,1	5,9	0,019	
1 Uhr 50 bis 2 Uhr 20	26,3	6,0	0,023	
2 Uhr 20 bis 2 Uhr 50	25,7	11,3	0,044	

	Harnmenge cem in 30 Min.	PO ₄		
		mg in 30 Min.	Proz.	
2 Uhr 50 bis 3 Uhr 20	12,0	10,7	0,089	0,25 g Theophyllin in 25 cem Wasser gelöst per os.
3 Uhr 20				
3 Uhr 20 bis 3 Uhr 50	19,0	15,2	0,080	
3 Uhr 50 bis 4 Uhr 20	12,5	13,9	0,111	
4 Uhr 20 bis 4 Uhr 50	4,5	11,3	0,251	

Versuch 18.

12. X. 07. Kaninchen. Gewicht 2670 g.

	Harnmenge cem in 30 Min.	PO ₄		
		mg in 30 Min.	Proz.	
9 Uhr 10 bis 11 Uhr 10	1,4	2,1	0,150	200 cem Leitungs- wasser per os.
11 Uhr 10				
11 Uhr 10 bis 11 Uhr 40	3,0	2,3	—	
11 Uhr 40 bis 12 Uhr 10	26,3		—	
12 Uhr 10 bis 12 Uhr 40	38,0		—	
12 Uhr 40 bis 1 Uhr 10	50,1	1,8	—	0,25 g Theophyllin in 50 cem Wasser gelöst per os.
1 Uhr 10 bis 1 Uhr 40	37,2	1,9	0,005	
1 Uhr 40				
1 Uhr 40 bis 2 Uhr 10	84,4	3,0	0,004	
2 Uhr 10 bis 2 Uhr 40	48,7	5,6	0,011	
2 Uhr 40 bis 3 Uhr 10	16,9	5,5	0,033	
3 Uhr 10 bis 3 Uhr 40	7,6	7,9	0,104	
3 Uhr 40 bis 4 Uhr 10	4,2	6,7	0,160	
4 Uhr 10 bis				
13. X. 9 Uhr 10 a. m.	1,9	7,5	0,395	

Aus obenstehenden Versuchen ist zu ersehen, daß die Phosphorsäureausscheidung sich während der Wasserdurese ganz anders verhält als in den vorher beschriebenen Versuchen. Im Gegensatz zu diesen verändert die Phosphorsäureausscheidung sich während der Wasserdurese nur sehr wenig und wird sogar häufig während stärkster Diurese vermindert gefunden. Im Versuch XII bemerkt man nach der ersten Wasserinjektion eine ziemlich geringe Zunahme der Phosphorsäureausscheidung, und letztere nimmt während der beiden folgenden Perioden ab, wo nach wiederholter Injektion von Wasser eine sehr heftige Diurese entsteht. Im Versuch XIII ist die PO₄-Ausscheidung während der meisten untersuchten Perioden der Diurese geringer als während der Normalperiode, nur ein einziges Mal erreicht sie einen etwas höheren Wert, und diese Vermehrung ist zu gering, um ihr einige Bedeutung beizumessen. In den Versuchen XIV, XV und XVIII ist die Phosphorsäureausscheidung während fast sämtlicher untersuchten Perioden geringer als während der Normalperiode, wenige Male fast von derselben Größe. Diese 5 Versuche deuten darauf

hin, daß die Wasserdiurese keinen wesentlichen Einfluß auf die Phosphorsäureausscheidung hat. Die beiden noch nicht genannten Versuche nehmen eine Sonderstellung ein. Im Versuch XVI ist die PO_4 -Ausscheidung während der beiden ersten Perioden nach der Wasserinjektion in geringem Grade gesunken, die Diurese dagegen während der letzten Periode 11 Uhr 37—12 Uhr 7 bis auf 30 cem gestiegen. Während der folgenden Periode steigt die Harnmenge bis auf 67 cem, die Phosphorsäureausscheidung bis auf 13,2 mg, d. h. 63 Proz. über den Normalwert, während der darauf folgenden halben Stunde sinkt die PO_4 -Ausscheidung trotz sehr starker Diurese aber unter den Normalwert. Dieses jähe, starke Steigen, das man nur während der genannten Periode antrifft, das aber während sowohl der vorhergehenden als der folgenden Periode, wo die Diurese doch ebenfalls heftig ist, nicht einmal angedeutet wird, steht als eine ganz isolierte Erscheinung da, und es findet sich durchaus nichts Entsprechendes in den früher besprochenen Versuchsreihen, wo überall eine deutliche Zunahme der Phosphorsäureausscheidung stattfindet, sobald die Harnmenge nur einigermaßen zugenommen hat, ja, gewöhnlich schon bei einer geringen Vermehrung der Diurese. Das genannte Steigen muß deshalb wohl auf speziellen Verhältnissen des betreffenden Tieres beruhen. Im Versuch XVII schwankt die Phosphorsäureausscheidung nach der Wasserinjektion in eigentümlicher Weise. Sie steigt im Laufe der ersten Stunde, während die Diurese fast unverändert bleibt, sinkt darauf bei stärkster Diurese bis unter den Normalwert, um bei abnehmender Diurese wieder stark zu steigen. Es ist gewiß anzunehmen, daß die Phosphorsäureausscheidung bei diesem Tiere überhaupt von Stunde zu Stunde sehr schwankend war. Unter allen Umständen stehen die großen Schwankungen der Phosphorsäureausscheidung in keiner Beziehung mit den Schwankungen der Diurese, indem sie größtenteils in gerade entgegengesetzter Richtung gehen. Möglich ist es, daß die sonderbaren Unregelmäßigkeiten dieses Versuches davon herrühren, daß das Tier 8 Tage vorher zu einem Wasserdiureseversuche (XIV) benutzt worden war, und unter dessen Nachwirkungen sich anders verhielt als ein normales Tier. Diese Ansicht wird dadurch bestärkt, daß das Tier sich in dem 8 Tage vorher angestellten Versuche XIV ganz wie die anderen Versuchstiere verhielt, indem die Phosphorsäureausscheidung während der Diurese unverändert oder auch vermindert war.

Betrachtet man die Wasserversuche als Gesamtheit und vergleicht man sie mit den oben besprochenen Versuchsreihen über Zuckerdiurese

Salzdiurese und Purindiurese, so kann man wohl nur zu dem Ergebnisse kommen, daß die Wasserdurese gewöhnlich keinen deutlichen Einfluß auf die Größe der Phosphorsäureausscheidung übt. Dieses Ergebnis erhält eine starke Stütze durch die Betrachtung der Versuche XVI, XVII und XVIII. Nachdem die durch Wasserinjektion erzeugte Diurese abzuklingen begonnen hatte, wurde in diesen Versuchen Theophyllin per os gegeben. Die Wirkung ist in allen 3 Versuchen ganz dieselbe: es entsteht eine starke und andauernde Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung. Im Versuch XVI, wo das erwähnte jähe Steigen während stärkster Diurese stattfand, steigt die Phosphorsäureausscheidung nach dem Theophyllin bis bedeutend über den genannten Maximalwert und erhält sich lange Zeit hindurch auf fast derselben Höhe, obschon die Harnmenge allmählich stark abnimmt. Im Versuch XVII wo die Phosphorsäureausscheidung nach Wasserinjektion stark schwankend ist, variiert die Harnmenge mehrere Stunden lang zwischen 25 und 31 cem. Während abklingender Diurese wird Theophyllin injiziert. Die Diurese wird hierdurch nicht sonderlich vermehrt, in der ersten halben Stunde beträgt sie 19 cem, in der folgenden 12,5 cem. Dagegen ist die Phosphorsäureausscheidung während dieser Perioden bedeutend größer als während irgendeiner der 9 untersuchten Perioden nach der Wasserinjektion. Am deutlichsten spricht jedoch der Versuch XVIII. Hier war die Phosphorsäureausscheidung während der Normalperiode sehr gering, und sie verändert sich nicht merkbar nach der Wasserinjektion, obwohl die Diurese sehr stark zunimmt. Nach dem Theophyllin nimmt sowohl die Diurese als die Phosphorsäureausscheidung während der ersten halben Stunde zu, während der folgenden Perioden sieht man aber das sonderbare Verhalten, daß die Phosphorsäureausscheidung, während die Harnmenge abnimmt, bedeutend zunimmt und ihr Maximum in einer Periode erreicht, wo während 30 Min. nur 7,9 cem Harn abgesondert werden. Diese Versuche zeigen zur Genüge, daß die Phosphorsäureausscheidung bei der Purindiurese einen ganz andern Charakter besitzt und sich ganz anders verhält als bei der Wasserdurese. Während also beim Kaninchen die Zuckerdiurese, die Salzdiurese und die Purindiurese konstant eine bedeutende Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung im Harn bewirken, wird die Wasserdurese gewöhnlich keine Wirkung auf die Phosphorsäureausscheidung üben.

Das Resultat, das meine Versuche ergeben haben, läßt sich nicht mit Loewis Ansicht von der Ausscheidungsweise der Phosphorsäure vereinen. Selbst wenn auch künftige Versuche zeigen sollten, daß die Phosphorsäureausscheidung beim Hunde durch Zuckerdiurese, Salzdiurese und Einwirkung von Purinderivaten nicht wesentlich beeinflußt wird, genügt doch die Tatsache, daß beim Kaninchen unter diesen Umständen konstant eine bedeutende Zunahme der Phosphorsäuremenge im Harn nachgewiesen worden ist, um zu bewirken, daß sich auf Loewis Hunderversuche keine gemeingültige Theorie über die Ausscheidungsweise der Phosphorsäure begründen läßt, und daß Loewis Auffassung, die Phosphorsäure werde mittels einer „echten Sekretion“, von der Größe der Diurese unbeeinflußt, ausgeschieden, im Gegensatz zum Chlor und zum Harnstoff, die mittels Filtration ausgeschieden würden, sich nicht aufrechterhalten läßt, ebensowenig wie eine auf diese Auffassung gestützte Annahme, daß die Phosphorsäure sich in colloider Bindung im Blute finde. Ein Vergleich der Loewischen Versuche mit den meinigen wird übrigens vielleicht für das Verständnis der verschiedenen Resultate, zu denen wir gelangten, Anhaltspunkte geben können. Nehmen wir an, daß der Hund sich mit Bezug auf die Phosphorsäureausscheidung in ähnlicher Weise verhält wie das Kaninchen, so ist es leicht zu verstehen, daß Loewi in 2 seiner 4 Versuche (VIII und IX) keine Zunahme der Phosphorsäureausscheidung wahrnahm. Bei diesen Versuchen wurde die Diurese durch Injektion bedeutender Wassermengen in den Magen erzeugt, bei der Wasserdiurese fand aber auch ich gewöhnlich keine Zunahme der Phosphorsäureausscheidung.¹⁾ Im dritten Versuche (VII) war die Vermehrung der Diurese nach subkutaner Salzinfusion nur sehr gering, und außerdem findet sich hier während der vermehrten Diurese eine geringe Zunahme der Phosphorsäureausscheidung. Was den vierten Versuch betrifft, so wurde hier Phloridizin injiziert, das Tier wurde mit Pankreas gefüttert, und die Phosphorsäureausscheidung während der Normalperioden schwankt, wie in der Einleitung erwähnt, sehr bedeutend. Es ist wohl kaum tunlich, sichere Folgerungen aus einem Versuche zu ziehen, der so große Schwankungen der normalen Phosphorsäureausscheidung darbietet, und bei welchem mehrere verschiedene Faktoren eine Rolle gespielt haben können. Bieberfeld²⁾

1) Die Beweiskraft dieser Versuche, die nach einem anderen Verfahren (Trinkdiurese) als die anderen Versuche Loewis angestellt wurden, hat schon Loeb angefochten (l. c.).

2) Pflügers Archiv, Bd. 112, S. 398.

hat ja nachgewiesen, daß eine Phloridizininjektion die Chlorauscheidung vermindert; unmöglich ist es nicht, daß dieser Eingriff auch auf die Phosphorsäureausscheidung einwirken könnte.

Da sich wohl kaum behaupten läßt, daß Loewis Ansicht, die Phosphorsäure finde sich im Blute in colloidalen Bindung, dem hier Angeführten zufolge irgendeinen Stützpunkt hätte, wird es mithin das Einfachste sein, anzunehmen, daß die durch Analysen im Serum nachgewiesene unorganische Phosphorsäure sich als ein gelöstes Salz vorfindet. Da der Phosphorsäuregehalt des Harns oft sehr hoch ist (so im Versuche IV 1,75 Proz.), während die prozentige Menge unorganischer Phosphorsäure im Serum ganz gering ist, vermag die Filtrationstheorie dieses Verhalten wohl kaum anders zu erklären als durch die Annahme, daß die Phosphate nur äußerst schwierig in den Harnkanälchen rückresorbiert würden, welche Annahme denn auch mit Cushnys¹⁾ Untersuchungen über die Phosphorsäureausscheidung nach Injektion von Phosphaten in natürlichem Zusammenhange steht. Betrachtet man aber den Versuch XVIII, so wird man sehen, daß sich während starker Diurese im Zeitraum 1 Uhr 10—1 Uhr 40 nur 0,005 Proz. PO_4 , im Zeitraum 1 Uhr 40 bis 2 Uhr 10, wo die Diurese noch mehr zugenommen hat, sogar nur 0,004 Proz. PO_4 im Harn finden. Nach Abderhaldens²⁾ Untersuchungen enthält das Kaninchenserum 0,0086 Proz. PO_4 . Hier müßte also die Rückresorption von Phosphaten verhältnismäßig beträchtlicher als die Rückresorption von Wasser gewesen sein, wenn man annehmen will, daß letztere durch Filtration in den Glomeruli ausgeschieden werden. Daß das Resultat dadurch entstanden sein sollte, daß der Phosphorsäuregehalt des Serums sich während der starken Diurese vermindert hätte, ist als ganz unwahrscheinlich zu betrachten; man sieht nämlich, daß die Phosphorsäuremenge während der folgenden Perioden sowohl absolut als prozentig zunimmt, obgleich die Diurese stark abnimmt.

Bekanntlich hat v. Sobieranski³⁾ die Theorie aufgestellt, daß das Coffein und verwandte Stoffe das Resorptionsvermögen der Tubuli contorti paralysierten und auf diese Weise die Diurese verursachten. Nach meinen Versuchen ist diese Anschauung, die auch von anderen Seiten⁴⁾ stark angefochten worden ist, sehr unwahrscheinlich, was eine Betrachtung des Versuches IX erweisen wird.

1) Journal of Physiology, Bd. 27, S. 429.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 25, S. 107.

3) Dieses Archiv, Bd. 35, S. 144.

4) Weber, l. c., Loeb, l. c.

Hier beträgt die Harnmenge während der Normalperioden ca. 1 cem pro 30 Minuten, steigt aber während der Theophyllineinwirkung in der Periode 12 Uhr 45—1 Uhr 15 bis auf 14 cem mit 0,138 Proz. PO_4 . Nach Abderhalden enthält das Kaninchenserum 0,0086 Proz. PO_4 als unorganische Phosphorsäure. Der prozentige Gehalt des Harns an PO_4 ist mithin 0,138:0,0086 oder 16 Mal größer als der des Serums. Nimmt man an, daß die Phosphate in den Glomeruli durch Filtration von Plasma minus Eiweiß ausgeschieden werden, so müßten also während der angeführten Zeitperiode, wo die Diurese auf fast das Vierzehnfache gesteigert ist, 16 mal 14 oder 224 cem Flüssigkeit filtriert und 210 cem rückresorbiert worden sein, eine solche Annahme läßt sich aber nicht mit der Ansicht vereinen, daß die Theophyllindiurese auf einer Paralyse der Rückresorption beruhe.

Der Gehalt des Serums an unorganischer Phosphorsäure ist also sehr gering, und diesen Umstand hat man häufig benutzt, um Loewis Resultate zu erklären. Sowohl Weber als Loeb geraten auf den Gedankengang, es könne sich bei Polyurie unter dem Einflusse eines Diureticums um eine geringe, sehr schnell vorübergehende Steigerung der Phosphorsäure handeln. Weber meint, es werde den Nieren bei der Polyurie zu wenig Material zugeführt, als daß mehr als eine derartige minimale Steigerung entstehen könne. In meinen Versuchen ist die Steigerung keineswegs schnell vorübergehend, namentlich was die Theophyllinversuche betrifft, und die angeführte Annahme ist denn auch nicht notwendig, wenn aus den Geweben eine lebhafte Auswanderung von Phosphaten in das Serum stattfindet, je wie die Salze des letzteren mit dem Harn entfernt werden. Meine Versuche legen dar, daß diese Auswanderung sehr bedeutend ist und sehr lebhaft geschieht. Dies wird die Betrachtung des Versuches IX erweisen. Das Versuchstier wog 2690 g; wird die Blutmenge auf $\frac{1}{20}$ des Körpergewichtes angesetzt, so enthielt dasselbe 134,5 g Blut mit 80,7 g Serum, wenn die Serummenge des Blutes = 60 Proz. gesetzt wird. Da das Kaninchenserum (s. o.) 0,0086 Proz. PO_4 enthält, werden sich im Serum mithin 6,9 mg unorganischer Phosphorsäure finden. Da das Tier während der Normalperiode 8,7 mg PO_4 pro 30 Min. ausscheidet, wird es also im Laufe von 24 Minuten ebensoviel Phosphorsäure ausscheiden, als sich im Serum findet. Während der Periode 12 Uhr 45—1 Uhr 15 (Theophyllindiurese) werden 19,3 mg PO_4 ausgeschieden, somit 10,6 mg mehr als während der Normalperiode. Die vermehrte Ausscheidung beträgt während dieser Periode also

anderthalb Mal den PO_4 -Gehalt des Serums, und während der folgenden anderthalb Stunden bleibt die Phosphorsäureausscheidung höher oder ebenso hoch wie während der Normalperiode. Dies zeigt, daß neben der vermehrten Ausscheidung eine sehr lebhaft kompensierende Einwanderung von Phosphaten in das Blut stattfinden muß, und es liegt kein Grund für die Annahme vor, daß der Phosphorsäuregehalt des Blutes während der gesteigerten Ausscheidung vermindert sei.

Schließlich betrachten wir meine Untersuchungen mit Hinblick auf die beiden streitigen Anschauungen von der Tätigkeit der Niere: die Filtrationstheorie und die Sekretionstheorie. Es scheint mir, daß meine Versuche an fast sämtlichen Punkten in scharfem Widerspruch mit der Filtrations- und Rückresorptionslehre stehen. Erstens darf Loewis Ansicht, die Menge der Phosphate im Harn verändere sich nicht wegen verschiedener Eingriffe, die eine Diurese erzeugen, wie z. B. Injektion hypertoniischer Zucker- und Salzlösungen oder verschiedener Purinderivate, als endgültig widerlegt betrachtet werden, und seine Anschauung von einer colloidalen Bindung der Phosphorsäure im Serum entbehrt somit ihre Grundlage. Aber selbst wenn man annehmen wollte, daß die Phosphate sich als gelöste Salze im Serum befänden und in derselben Weise (mittels Filtration) ausgeschieden würden, wie die Chloride, die Sulfate usw. — und zu dieser Annahme wird die Filtrationstheorie wohl gezwungen, nachdem meine Versuche dargetan haben, daß beim Kaninchen durch Injektion verschiedener Diuretica konstant eine vermehrte Phosphorsäureausscheidung hervorgerufen wird — so läßt auch diese Betrachtung sich nicht mit meinen Versuchen in Einklang bringen. Der genannten Anschauung zufolge müßte nämlich der Phosphorsäuregehalt des Harns mit der Höhe der Diurese steigen und sinken. Eine Betrachtung der Versuche wird indes ergeben, daß die größte Phosphorsäureausscheidung nicht mit der größten Diurese zusammenzufallen braucht. So werden im Versuch I während der ersten 15 Minuten nach der Injektion 11 ccm Harn mit 10,0 mg PO_4 , während der nächsten 15 Minuten 33,1 ccm Harn mit 5,1 mg PO_4 ausgeschieden. Man kann ferner, namentlich bei der Purindiurese, eine bedeutende Zunahme der Phosphorsäureausscheidung beobachten, bevor die Diurese in Gang gekommen oder während sie nur wenig gesteigert ist. Im Versuch XI werden z. B. während der Normalperiode in 30 Minuten 4,5 ccm Harn mit 1,8 mg PO_4 ausgeschieden. Während der ersten 30 Min.

nach der Eingabe von Theophyllin beträgt die Ausscheidung 5,9 cem Harn mit 10,6 mg PO_4 . Ein ähnliches Verhalten, wenngleich nicht mit so großen Ausschlägen, findet man in den Versuchen VI und VII. Ferner braucht die vermehrte Phosphorsäureausscheidung nicht abzunehmen, wenn die Diurese geringer wird, was der Filtrationstheorie zufolge anzunehmen wäre, sondern kann sich, wie in den Versuchen XI und XVI, fast unverändert erhalten, obschon die Diurese sehr bedeutend abnimmt, ja im Versuch XVIII wird man sogar bemerken, daß die Phosphorsäuremenge von 3 mg bis auf 7,9 mg anwächst, während die Harnmenge von 84,4 bis 7,6 cem abnimmt. Um zu erklären, daß die Phosphate, die ja in so geringer Menge im Blute vorgefunden werden, im Harn mit so großer Konzentration auftreten können (im Versuch VI fanden sich z. B. 1,75 Proz. PO_4 im Harn), muß die Filtrations-Rückresorptionslehre wohl annehmen, daß die Phosphate nur äußerst schwierig in die Tubuli contorti rückresorbiert werden; dann wird es aber ganz unverständlich, daß ich während starker Diurese ein geringeres Prozent PO_4 im Harn gefunden habe, als sich aller Wahrscheinlichkeit nach im Blute findet (Versuch XVIII). Der gewichtigste Beweis gegen die Annahme einer Filtration als Ursache der Phosphorsäureausscheidung ist jedoch das Ergebnis der Wasserversuche. Bei der Wasserdiurese findet nämlich gewöhnlich keine Steigerung der Phosphorsäureausscheidung statt, und wo eine solche ausnahmsweise erschien, trat sie in ganz unregelmäßiger Weise auf. Dagegen fand man bei Zuckerdiurese, Salzdiurese und Diurese nach Eingabe von Purinderivaten konstant eine Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung, die auch in Fällen erschien, wo die Wasserdiurese keine Vermehrung hervorgebracht hatte. Es scheint mir, daß folglich von einer gesteigerten Filtration als Erklärung der vermehrten Phosphorsäureausscheidung keine Rede sein kann.

Da ich mithin nicht imstande bin, meine Versuche mit der Auffassung in Übereinstimmung zu bringen, daß die Tätigkeit der Niere auf Filtration und Rückresorption beruhe, muß ich also — ebenso wie in meiner früheren Abhandlung¹⁾ über die Funktion der Niere — annehmen, daß die beobachteten Erscheinungen auf einer echten Drüsentätigkeit der Niere beruhen, wie es denn auch von anderen Gesichtspunkten aus von andern Untersuchern angenommen

1) Dieses Archiv, Bd. 57, S. 177.

wird, z. B. von Filehne¹⁾ und Asher²⁾ und deren Schülern Lamy und Mayer³⁾, Brodie und Cullis⁴⁾, Weber (l. c.) und Loeb (l. c.).

Es erübrigt nun, zu untersuchen, in welche Elemente der Niere man die verschiedenen sekretorischen Vorgänge zu verlegen hat. Diese Frage läßt sich zur Zeit nicht mit Sicherheit beantworten. Die folgenden Erörterungen sind nur ein Versuch, die durch meine Experimente zu Tage getretenen Erscheinungen einfach und zwanglos zu erklären, ich bin aber völlig darüber im reinen, daß auch andere Deutungen möglich sind.

Da wir bei der Zuckerdiurese, der Salzdiurese und der Purindiurese konstant eine Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung fanden, bei der Wasserdiurese dagegen gewöhnlich keine solche, liegt die Annahme nahe, daß diejenigen Elemente der Niere, die normal die Phosphorsäureausscheidung besorgen, bei den erstgenannten Diureseformen zu vermehrter Tätigkeit veranlaßt wurden, bei der Wasserdiurese dagegen nicht. Was die Purindiurese betrifft, so äußerte bereits v. Schroeder⁵⁾ die Ansicht, daß die sezernierenden Elemente der Niere durch Coffein zu stärkerer Tätigkeit erregt würden. Hiermit in Übereinstimmung hat man gefunden, daß durch Einwirkung verschiedener Purinderivate die festen Bestandteile des Harns, der Harnstoff, die Chloride und — wie die hier angeführten Versuche ergaben — die Phosphate zunehmen. Bei der Zucker- und der Salzdiurese werden bedeutende Mengen der genannten Stoffe dem Blute zugeführt, und es wird darauf sehr bald eine starke Ausscheidung dieser Stoffe durch die Niere stattfinden. Setzt man, wie mehrere Forscher es getan haben, diese starke Ausscheidung mit einer stark vermehrten Tätigkeit des sezernierenden Epithels in Beziehung, so wäre es ja denkbar, daß auch andere Ausscheidungsvorgänge hierdurch zu vermehrter Tätigkeit angereizt würden, wenn auch in geringerem Grade. Ferner ist es ja auch möglich, daß die durch Injektion hypertotonischer Lösungen hervorgerufene Änderung des Blutes als ein Reiz auf das sezernierende Epithel wirkte.

Bei der Wasserdiurese werden wir dagegen gewöhnlich keine Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung antreffen. Um diese

1) Pflügers Archiv Bd. 91, S. 565 u. a. a. O.

2) Biophysik. Zentralblatt, Bd. II, S. 1 u. a. a. O.

3) Journal de Physiologie et de Pathologie générale, 1904, S. 106 u. a. a. O.

4) Journal of physiology, Bd. 34, S. 224.

5) Dieses Archiv, Bd. 22, S. 54.

Erscheinung zu erklären, könnte man sich denken, daß diejenigen Elemente der Niere, deren Tätigkeit bei der Wasserdiurese gesteigert wurde, anderswo in der Niere lägen als diejenigen Elemente, die die Phosphorsäureausscheidung besorgten und die während der Wasserdiurese nicht zu vermehrter Sekretion gereizt würden. Dann wäre die Annahme die natürlichste, daß bei der Wasserdiurese Wasser oder vielleicht eine schwache Salzlösung in den Glomeruli ausgeschieden würde, wogegen die Phosphatausscheidung in ein anderes Element der Niere, am einfachsten in die Tubuli contorti, verlegt werden müßte. Wo dann die vermehrte Wasserausscheidung bei den anderen Diureseformen vorgehen sollte, darüber läßt sich nichts Bestimmtes aus den Versuchen herleiten, doch könnte man sich vielleicht durch Betrachtung der Theophyllinversuche mit Bezug auf diese eine Ansicht hierüber bilden. Bei der Betrachtung dieser Versuche wird man bemerken, daß es zwischen der Größe der Diurese und der Phosphorsäureausscheidung keinen regelmäßigen Zusammenhang gibt. So kann die Phosphorsäureausscheidung kurz nach der Eingabe von Theophyllin stark steigen, während die Diurese fast unverändert bleibt, wie im Versuch XI, wo die Phosphorsäureausscheidung bis auf das Sechsfache anwächst, die Diurese dagegen nur von 4,5 (in der Normalperiode) bis auf 5,9 ccm in 30 Minuten steigt. In vielen der Theophyllinversuche wird man ferner gewahren, daß die vermehrte Phosphorsäureausscheidung eine weit länger andauernde Erscheinung ist als die vermehrte Diurese; man kann beobachten, daß die Phosphorsäureausscheidung sich fast unverändert erhält oder sogar steigt, während die Diurese sehr stark abnimmt. Dies ist der Fall in den Versuchen X, XVI und XVII, besonders aber in den Versuchen XI und XVIII. Dieser Umstand, daß die Wasserausscheidung und die Phosphorsäureausscheidung in so hohem Maße voneinander unabhängig sind, könnte vielleicht darauf hindeuten, daß bei der Purindiurese Wasser und Phosphate an zwei verschiedenen Stellen in der Niere ausgeschieden würden (in den Glomeruli, bzw. den Tubuli contorti), die dann beide durch die Purinderivate zu vermehrter Tätigkeit gereizt würden, so zwar, daß diese vermehrte Tätigkeit sich nicht gleichzeitig mit derselben Stärke an beiden diesen Angriffspunkten geltend zu machen, auch nicht von derselben Dauer zu sein brauchte. Der Gedanke, daß die Purinderivate sowohl die Glomeruli als die Tubuli contorti beeinflussen könnten, ist nicht neu. Hellen und Spiro¹⁾ haben sich z. B. diese Mög-

1) Dieses Archiv, Bd. 38, S. 368.

lichkeit gedacht, um ihre Versuche mit Aloin und Chrmsäure zu erklären, welche Gifte das Nierenepithel schwer schädigen, die Coffeindiurese dagegen nicht beeinflussen. Auch Weber (l.c.) scheint zunächst geneigt zu sein, diese Erklärung auf einen Versuch anzuwenden, in welchem durch Salz-Theophyllininjektion Diurese bei einem mit Chrmsäure vergifteten Hunde erzeugt wurde.

Diesen Erwägungen, die auf Grundlage meiner Versuche erscheinen, ist nur bedingter Wert beizulegen; es ist möglich, daß fortgesetzte Untersuchungen zu anderen Deutungen der beobachteten Erscheinungen führen werden. Mein Material, bei welchem nur zwei Faktoren berücksichtigt wurden, nämlich die Höhe der Diurese und die Menge der ausgeschiedenen Phosphorsäure, ist selbstverständlich nicht dazu geeignet, die Basis eingehender Erörterungen über die Funktion der Niere zu bilden; hierzu wäre die Bestimmung einer Reihe der verschiedenen Stoffe im Harn erforderlich. Eine solche Bestimmung war bei diesen Versuchen nicht möglich, da wegen der geringen Phosphorsäuremengen die gesamte entleerte Harnmenge zur Bestimmung der Phosphorsäure benutzt werden mußte.