XVI.

Ueber Diurese und ihre Beeinflussung durch pharmakologische Mittel.

Von

Dr. med. H. Dreser,

Privatdocent für experimentelle Pharmakologie und Toxikologie an der Universität Tübingen.

(Mit 1 Abbildung.)

Die folgenden Betrachtungen und Versuche über den Secretionsvorgang in der Niere, insbesondere über die Ausscheidung des Wassers, stützen sich auf die durch van t'Hoff¹⁾ in die moderne physikalische Chemie eingeführte Theorie der Lösungen.

Die nähere qualitative und quantitative chemische Zusammensetzung des Secrets ist dabei blos von nebensächlichem Interesse; es handelt sich vielmehr darum, zu eruiren, ob und wie durch die Thätigkeit des Drüsenapparates der Niere die in der Mutterflüssigkeit, Blut und Gewebslymphe, zwischen gelösten Bestandtheilen und dem Lösungsmittel Wasser existirenden Beziehungen geändert worden sind. Solche Beziehungen äussern sich z. B. in dem einfachsten Fall zweier verschieden concentrirter Lösungen derselben Substanz, ganz abgesehen vom verschiedenen specifischen Gewicht, in der Verschiedenheit der Dampfdrucke, der Gefrierpunkte und der osmotischen Drucke. Die physikalische Chemie lehrt nun, dass die Lösung verschiedener Körper für die genannten physikalischen Grössen die gleichen Zahlenwerthe dann ergeben, wenn gleiche Mengen des Lösungsmittels solche Mengen der gelösten Stoffe enthalten, welche im Verhältniss ihrer Moleculargewichte stehen²⁾ („äqui-

1) Die Rolle des osmotischen Drucks in der Analogie zwischen Lösungen und Gasen (Zeitschrift für physikalische Chemie. Bd. I. 1887). Eine übersichtliche Einführung in die einschlägigen Fragen bietet der Grundriss der allgemeinen Chemie von W. Ostwald, Kap. 4—6. 4. Buch.

2) Die scheinbare Ausnahme, welche die Salze in wässriger Lösung zeigen, rührt nach Ostwald von einer Dissociation in ihre beiden Ionen her.

molecular“ sind). Ostwald bezeichnet diese von den in äquimolecularen Verhältnissen gelösten Stoffen an der Lösung geäusserten Eigenschaften als „colligative“. Während von solchen colligativen Eigenschaften die Gefrierpunktniedrigung in der Chemie für die Bestimmung des Moleculargewichts praktisch benutzt wird, soll für die vorliegende biologische Frage die colligative Eigenschaft des osmotischen Drucks¹⁾ eine quantitative Antwort ermöglichen, um wie viel die Nierenzellen (abgesehen von ihrem bis jetzt noch unerklärbaren Attractionsvermögen für die Abfallsproducte des Stoffwechsels) die Beziehungen zwischen gelöster Substanz und Lösungsmittel ändern können, und wie gross die dazu aufzuwendende Arbeit sein muss.

Der einzige Autor, der bisher auf diese osmotischen Beziehungen zwischen Secret und Mutterflüssigkeit geachtet hat, ist, wie mir scheint, Hoppe-Seyler, denn in seiner Physiologischen Chemie (S. 795) weist er durch eine ganz einfache Versuchsanordnung nach (S. 159), dass, wenn man Harn und Blut desselben Thieres in osmotischen Austausch bringt, Wasser vom Blut zum Harn übergeht. Er verwerthet diese Thatsache gegen die Theorie C. Ludwig's, nach welcher die Eindickung des Harns durch die lediglich infolge osmotischer Differenzen eintretende Wanderung des Wassers aus dem verdünnteren Harnkanälcheninhalt nach dem concentrirteren Blut stattfinden soll. Die osmotische Spannung des Harns dürfte daher nie höher werden, als die des Blutes.

Zu einer directen Messung des osmotischen Drucks fehlen bis jetzt die praktischen Mittel.

Für den Biologen liegt es nahe, lebende Zellen als osmotisches Reagens zu benutzen, d. h. die der plasmolytischen Methode des Botanikers H. de Vries nahe verwandte Blutkörperchenmethode Hamburger's anzuwenden; hierbei müsste die unbekannte osmotische Spannung der zu prüfenden Lösung festgestellt werden, indem man letztere durch bekannte Verdünnungen auf die „isotonische Grenze“ der rothen Blutkörperchen bringt, welche durchschnittlich der osmotischen Spannung einer 0,55 proc. ClNa-Lösung entspricht. Besondere Versuche zeigten mir, dass dieses Verfahren gerade für die Untersuchung des Harns nicht wohl anwendbar ist.²⁾ Es bleibt daher nichts übrig, als eine

1) Der osmotische Druck kommt zu Stande durch die Anziehung, welche die Molecüle der aufgelösten Substanz auf die Wassermolecüle ihrer Umgebung ausüben; er steigt proportional der Concentration der Lösung.

2) Die Gegenwart des Harnstoffs in einer Lösung vermindert die Widerstands-

der beiden anderen colligativen Eigenschaften, die Erniedrigung des Dampfdrucks oder die des Gefrierpunkts, zur Ermittlung der Beziehungen zwischen gelöster Substanz und Lösungsmittel zu benutzen. Die Methode der Gefrierpunktserniedrigung verdient wegen ihrer bequemen Ausführbarkeit den Vorzug. Wie bei Raoult's Methode zur Bestimmung des Moleculargewichts, dient hierzu der Beckmann'sche Gefrierapparat.¹⁾ Es fragt sich nur noch: Wie sind die verschiedenen Gefrierpunktserniedrigungen (Δ) als osmotische Drucke auszurechnen?

Geht man von der Thatsache aus, dass Pfeffer den osmotischen Druck einer 1 proc. Rohrzuckerlösung bei 0° C. gleich einem Quecksilberdruck von 49,3 cm fand, und dass der Gefrierpunkt einer 1 proc. Rohrzuckerlösung $\Delta = -0,055^\circ$ C. sich berechnet (eine 4 proc. gab $\Delta = -0,22^\circ$), so gehört zu $\Delta = -1^\circ$ ein osmotischer Druck $p = 896,37$ cm Hg oder 121,81 Meter Wasser.

van t'Hoff's auf den zweiten Hauptsatz der mechanischen Wärmetheorie gestützte Auseinandersetzungen gestatten aber, aus der Gefrierpunktserniedrigung direct, ohne weitere Kenntniss sonstiger Beziehungen zwischen osmotischen Druckwerthen und ihnen äquivalenten Gefrierpunktserniedrigungen, die Arbeit in calorischem Maass zu berechnen, welche zur Abscheidung eines Wasservolums dv (in Form von Eis) aus der Lösung nöthig ist. Wenn Δ die Gefrierpunktser-

fähigkeit der rothen Blutkörperchen; dies sieht man sofort, wenn man in den der isotonischen Grenze benachbarten Concentrationen von Kochsalzlösung so viel krystallisirten Harnstoff, wie dem Harn ungefähr entspricht, vor dem Eintragen der Blutkörperchen auflöst; ein Parallelversuch mit denselben ClNa-Lösungen ohne Harnstoffzusatz ergibt, dass die hypotonischen harnstoffhaltigen Proben jedesmal stärker roth gefärbt sind, als die des Parallelversuchs, und dass die isotonische Grenze, welche für reine ClNa-Lösung z. B. 0,60 Proc. war, in der harnstoffhaltigen Reihe mindestens bei 0,65 Proc. liegt. — Dieser störende Einfluss des Harnstoffs kann zu widersinnigen Resultaten führen. So untersuchte ich zu Beginn meiner Versuche einen sehr dünnen Harn (nach reichlichem Trinken) mittelst Blutkörperchen, deren isotonische Grenze zuvor gleich 0,55 Proc. ClNa ermittelt war; dieser Harn erforderte so viel ClNa-Lösung als Zusatz, dass durch diesen allein das Gemisch schon eine 0,6 proc. ClNa-Lösung repräsentirte; nach der Blutkörperchenmethode wäre, da die osmotische Spannung des destillirten Wassers Null ist, diejenige des Harns sogar negativ gewesen.

Um übrigens das oft mehrere Stunden dauernde Absitzen der Blutkörperchen nicht abwarten zu müssen, prüfte ich direct nach dem Mischen auf etwa stattgehabte Auflösung durch Aufsetzen eines Tropfens auf trocknes Filtrirpapier; die corpusculären Elemente der Flüssigkeit bleiben in einem scharf begrenzten Kreis liegen, von dessen Peripherie aus die Flüssigkeit weiter filtrirend einen Hof bildet, der, wenn Auflösung stattgefunden hat, gelblich-röthlich gefärbt ist, andernfalls aber wasserhell erscheint.

1) Zeitschrift für physikalische Chemie. II. 1888. S. 638 u. 715.

niedrigung und T die absolute Schmelztemperatur des Lösungsmittels, für Wasser also 273° , und ferner w die latente Schmelzwärme des Eises $= 79$ cal. bezeichnet, dann berechnet sich nach van t'Hoff's Ableitung die Arbeit $dA = \frac{\Delta \cdot w}{T} \times dv$; setzt man in dem Beispiel der 1 proc. Rohrzuckerlösung für Δ seinen Werth $0,055$, so ergibt sich in Wärmemaass $dA = \frac{0,055 \cdot 79}{273} \times dv$.

Durch Multiplication mit 424, dem mechanischen Wärmeäquivalent, erhält man diese Arbeit im Gravitationsmaass. Mit anderen Worten: um aus einer 1 proc. Rohrzuckerlösung das Volum dv reinen Wassers als Eis abzutrennen, ist eine Kraft nöthig gleich dem Druck einer Wassersäule von $\frac{0,055 \cdot 79 \cdot 424}{273}$ Meter Höhe. Durch Division mit 13,59, dem specifischen Gewicht des Quecksilbers, findet man die entsprechende Quecksilberdruckhöhe $\frac{0,055 \cdot 79 \cdot 424}{273 \cdot 13,59} = 0,496$ Meter, während Pfeffer's directe Bestimmung mit Hülfe seiner mit Traubesehen Membranen präparirten Thonzellen einen osmotischen Druck von 0,493 Meter Hg ergeben hatte.

Zu $\Delta = -1^\circ$ gehört darnach ein osmotischer Druck gleich $\frac{79 \cdot 424}{273}$, d. i. 122,7 Meter Wasser. Nach diesem Maassstab lassen sich die verschiedenen Werthe von Δ einfach in osmotische Druckhöhen umrechnen.

Wenden wir jetzt diese physikalische Betrachtungsweise auf die physiologische Leistung der Niere an! Wenn die secretorischen Drüsenzellen der Niere ein Secret bereiten, dessen Gefrierpunkt von demjenigen ihres Ausgangsmaterials, des Blutes, verschieden ist, wie gross ist die hierzu aufgewandte Arbeit?

Eine Probe abcentrifugirten menschlichen Blutserums ergab eine Gefrierpunktserniedrigung $\Delta = -0,56^\circ$ C.; da für eine 1 proc. ClNa-Lösung sich $\Delta = -0,613^\circ$ als Mittel ergeben hatte, so war demnach die osmotische Gesamtspannung, zu welcher die osmotischen Partiardrucke der verschiedenen Einzelbestandtheile des Blutserums sich zusammenaddirten, gleich der einer 0,91 proc. ClNa-Lösung. (Dieselbe Spannung wie das abcentrifugirte Blutserum hat auch das defibrinirte Blut selbst, wovon ich mich mehrfach am Rinderblut überzeugt habe.)

Wenn nun z. B. am Morgen 200 ccm Harn entleert werden, dessen

Gefrierpunktserniedrigung $\Delta = - 2,3^{\circ}$ gefunden wird, so muss die osmotische Arbeitsleistung der Niere während der Nacht dieselbe gewesen sein, wie diejenige, welche nöthig ist, um aus einer 0,91 proc. ClNa-Lösung eine von 3,75 Proc. herzustellen.

Wie diese osmotische Arbeitsleistung zu berechnen ist, soll folgendes möglichst einfache Beispiel zeigen. Wenn wir die Aufgabe haben, aus 100 ccm einer 0,9 proc. ClNa-Lösung eine 3 procentige zu machen, so müssen wir 70 ccm Wasser auf irgend eine Weise (durch Verdampfen oder Ausfrieren) entfernen, damit 0,9 g ClNa in den restierenden 30 ccm Wasser eine 3 proc. Lösung vorstellen; die colligativen Eigenschaften der gelösten Substanz setzen aber mit jedem Cubikcentimeter Wasser, der weiter entfernt werden soll, einen der höher gewordenen Concentration entsprechend vermehrten Widerstand entgegen. Denken wir uns die Entfernung des Wassers vorgenommen an den 100 ccm der 0,9 proc. Lösung, die in eine osmotische Pfeffer'sche Thonzelle mit nur für Wassermoleculé permeabler Wand eingeschlossen sei, während die Zelle aussen von destillirtem Wasser, dessen osmotischer Druck ja Null ist, umgeben sei. Setzen wir den Inhalt der Thonzelle einem Druck aus, der ein Minimum höher ist, als der osmotische der 0,9 proc. Lösung, so muss Wasser, aber auch nur Wasser, durch die Wand hindurchtreten, da ja die Traube'sche Niederschlagsmembran so beschaffen ist, dass sie den Moleculén der gelösten Substanz den Durchtritt nicht gestattet. Man könnte mittelst einer derartig präparirten Thonzelle auf rein mechanischem Wege die Concentration einer Lösung ändern, nämlich durch Ueberdruck sie einengen und durch Drucknachlass wieder verdünnen. Da man auch die Kraft kennt, welche bei jeder einzelnen Durchgangskonzentration zur Ueberwindung des jeweiligen osmotischen Druckes erfordert wird, kann man durch Summirung der zur Entfernung jedes kleinen Wasservolums dv nöthigen einzelnen Arbeitsleistungen die Gesamtarbeit ermitteln, welche beispielsweise zur Einengung von 100 ccm einer 0,9 proc. Lösung auf 30 ccm einer 3 proc. Lösung aufgewandt werden muss.

Allgemein lässt sich diese Arbeit wie folgt berechnen. Es sei a die unveränderliche Menge (trockner) Substanz; gelöst in der variablen Menge x ihres Lösungsmittels stelle sie eine Lösung von dem Procentgehalt y vor; es besteht also die Gleichung $\frac{a}{x} = \frac{y}{100}$; die Concentration y ist aber zugleich auch ein Maass des osmotischen Druckes; die zum Durchpressen eines Wasservolums dx erforderliche Arbeit ist deshalb $dA = y \cdot dx$, oder, weil $y = \frac{100a}{x}$, $dA = \frac{100a}{x} \cdot dx$; also

$A = 100 a \int \frac{dx}{x} = 100 a \cdot \lg \text{nat } x + C$. War die anfängliche Menge des Lösungsmittels x_1 und die schliesslich noch restirende x_2 , so ist $A = 100 a \int_{x_2}^{x_1} \frac{dx}{x}$ oder $A = 100 a (\lg \text{nat } x_1 - \lg \text{nat } x_2)$.

Die obige Bedingungsgleichung für x und y entspricht der einer gleichseitigen Hyperbel, $x \cdot y = \text{const.}$, und es ist ferner interessant, dass der für A zuletzt abgeleitete Werth die gleiche Form hat, wie diejenige Arbeit, welche zur isothermischen Compression eines Gasvolums erforderlich ist.

Prüfen wir die für A entwickelte Formel auf elementarem Wege für die 0,9-, resp. 3 proc. Lösung, indem wir den Vorgang der Concentrirung in einzelnen Etappen von 10 zu 10 ccm verfolgen und dann das Resultat mit dem aus der Formel ableitbaren vergleichen. Zur besseren Uebersichtlichkeit diene noch folgende geometrische Darstellung (s. Figur). Die zu entfernenden Volumina seien die Ab-

scissen, während die zugehörigen Ordinaten den der betreffenden Concentration jeweils zukommenden osmotischen Druck vorstellen. So ist zur Entfernung der ersten 10 ccm eine Druckkraft y nöthig, welche, anfangs beim Volum 100 ccm der Concentration 0,9 Proc. entsprechend, allmählich ansteigen muss, um beim Volum 90 ccm den osmotischen

Druck einer 1 proc., beim Volum 80 cem den einer 1,125 proc. Lösung zu compensiren u. s. w., bis beim Volum 30 cem die gewünschte Concentration 3 Proc. erreicht ist. Man kann für je 10 cem als austreibende Kraft das Mittel zwischen der entsprechenden Anfangs- und der Endspannung nehmen; die für je 10 cem zu leistende Arbeit stellt sich in der Figur als Trapez dar, dessen Basis das Volum 10 und dessen Höhen die Werthe der Anfangs- und Endconcentration der Lösung vorstellen. Summirt man die einzelnen Trapeze, so erhält man in dem Flächenwerth des Arcals die zur Entfernung der 70 cem Wasser erforderlich gewesene Gesamtarbeit A.

Die folgende Tabelle giebt die den restirenden Volumina entsprechenden Procentgehalte der Lösung; der dritte Stab der Tabelle giebt die Summe der Höhen der einzelnen Trapeze, deren Gesamtsumme, dividirt durch 2 und multiplicirt mit der Basis 10, den Flächenwerth des Arbeitsareals A ergiebt.

Volum	Procent- gehalt	Summe der Trapezhöhen	
100	0,9	> 1,9	
90	1,0	> 2,125	
80	1,125	> 2,410	
70	1,285	> 2,785	
60	1,5	> 3,3	
50	1,8	> 4,05	
40	2,25	> 5,25	
30	3,0		
		$\frac{21,820}{2} \times 10 = 109,1 = A$	

Nach der oben abgeleiteten Formel wäre in diesem speciellen Fall $A = 100 \cdot 0,9 \times (\lg \text{ nat } 100 - \lg \text{ nat } 30)$.

Da $\lg \text{ nat} = \lg \text{ Brigg} \times 2,30258$, so ist

$$A = 90 \times (\lg 100 - \lg 30) \times 2,30258;$$

$$A = 90 \times 1,20397 = 108,36.$$

Das kleine Plus des aus der Tabelle berechneten Werthes rührt daher, dass statt der Bögen die Sehnen gerechnet wurden. — Der Flächeninhalt des Hyperbelausschnitts $A = 108,36$ mit der Basis 70 ist gleich einem Rechteck mit der Basis 70 und der Höhe 1,548, d. h. die zur Entfernung der 70 cem Wasser aus 100 cem Lösung erforderliche Druckkraft entspricht dem osmotischen Druck einer Lösung von 1,548 Proc.¹⁾

1) Wäre die Aussenflüssigkeit nicht destillirtes Wasser, sondern eine unendlich grosse Menge 0,9 proc. Lösung, so wäre das Arbeitsareal um den Betrag

Kehren wir jetzt zu dem speciellen Fall zurück, wo die Niere aus der gesammten Blutmasse mit $\triangle = -0,56^{\circ}$ C. 200 ccm Harn von $\triangle = -2,3^{\circ}$ C. bereitet hatte. Damit aus 100 ccm Lösung von $0,56^{\circ}$ $\triangle$ eine solche von $2,3^{\circ}$ $\triangle$ entsteht, darf das übrig bleibende Volum nur noch 24,348 ccm betragen ($0,56:24,348 = 2,3:100$). 75,65 ccm reines Wasser müssen also durch osmotische Arbeit aus 100 ccm der Lösung entfernt werden; durch Einsetzen in die abgeleitete Formel erhält man

$$A = 100 \cdot 0,56 \cdot (\lg 100 - \lg 24,35) \times 2,30258 = 79,11.$$

Bei der Concentrationserhöhung innerhalb der Harnkanälchen gelangen die 75,65 ccm Wasser nicht wie oben bei der Salzlösung in destillirtes Wasser mit der osmotischen Spannung Null, sondern es kommt in die fortwährend sich erneuernde Gewebslymphe und das Blut der die Harnkanälchen umspinnenden Capillargefäße und kleinen Venen, in welchen eine Flüssigkeit strömt, deren $\triangle = 0,56^{\circ}$ ist; folglich ist auch die osmotische Differenz, welcher der Zellbelag der Harnkanälchen Widerstand zu leisten hat, nicht durch $\triangle = 2,3^{\circ}$ bestimmt, wie wenn reines Wasser die Aussenflüssigkeit wäre, sondern sie ist nur $2,3^{\circ} - 0,56^{\circ}$. Aus demselben Grunde leisten die Nierenzellen nicht das berechnete Arbeitsareal $A = 79,11$, sondern nur $79,11 - 75,65 \times 0,56 = 36,75$. Setzt man statt $\triangle = 1^{\circ}$ die entsprechende Wasserdruckhöhe 122,7 Meter, so ist das Product von $\triangle \times 75,65$, die Zahl 36,75, ebenfalls mit 122,7 zu multipliciren, d. h. 4509,2 Gramm-meter Arbeit sind erforderlich, um aus 100 ccm einer Flüssigkeit von $\triangle = 0,56^{\circ}$ 24,35 ccm Secret von $\triangle = 2,3^{\circ}$ herzustellen; wenn die Niere während der Nachtstunden 200 ccm solchen Secrets gebildet hat, war die osmotische Arbeit der Concentration $\frac{200}{24,35} \times 4,5092 \text{ Kgmtr} = 37,037 \text{ Kgmtr}$.

Besteht die Thätigkeit der Niere aber stets darin, ein Secret zu liefern, das osmotisch concentrirter ist, als das Blut?

Bei der nach reichlichem Trinken (ca. 1,5 Liter bairischen Biers) eintretenden Diurese bekommt man sehr oft Harn, welcher einen Gefrierpunkt besitzt, der weniger tief liegt, als der des Blutes, ja der Harn war sogar oft so dünn, dass er Blutkörperchen direct auflöste, also „hypisotonisch“ war. Ich beobachtete in verschiedenen Versuchen folgende Werthe von $\triangle$: $-0,32^{\circ} - 0,2^{\circ}$; $-0,18$ (2 mal) und als überhaupt niedrigsten Werth $-0,16^{\circ}$. Von einer an Diabetes

des in der Figur durch die punktirte Horizontallinie abgeschnittenen Rechtecks kleiner.

insipidus leidenden Patientin übergab mir Herr Oberamtsarzt Dr. Camerer in Urach freundlichst eine Probe Tages- und Morgenharn (eiweiss- und zuckerfrei). Dieser Harn löste Blutkörperchen sofort auf, und zwar zeigte der Tagesharn $\Delta = -0,26^0$ und der Morgenharn $\Delta = -0,36^0$. Bekannt ist ferner, dass Frösche einen sehr verdünnten Harn absondern; der durch Katheterisieren von ungefähr 60 Fröschen gewonnene Harn (circa 15 ccm) löste, wie ich unter dem Mikroskop constatirte, Froschblutkörperchen direct auf und zeigte $\Delta = -0,24^0$ C.

In allen diesen Fällen hat also die Niere ein Secret geliefert, welches osmotisch verdünnter ist, als das Blut. Auch hier lässt sich wieder die Arbeit berechnen, welche die Nierenepithelien aufwenden mussten, um z. B. eine Differenz der Gefrierpunkte von $0,56 - 0,16 = 0,40^0$ herzustellen, welche in Wasserdruck einer Höhe von 49 Meter entspricht ($0,40 \times 122,7$ Meter). Zur Berechnung der Arbeitsleistung bei der Bildung des Glomerulussecrets ist die Anwendung der oben abgeleiteten Formel für A nicht statthaft, weil ja durch den continuirlichen Blutstrom den secretorischen Apparaten des Glomerulus immer wieder frische Blutflüssigkeit von unveränderter osmotischer Spannung geboten wird; in diesem Falle stellt der Drüsenapparat aus einem sehr grossen Volum, der ganzen Blutmasse, eine Quantität Secret dar, die relativ so gering ist, dass dadurch die osmotische Spannung des Blutes sich nicht ändert. Zur Bildung von v Gramm Secret mit $\Delta = -0,16^0$ ist daher eine Arbeitsleistung von $49 \times v$ Grammmetern nöthig.

Dass das Blut selbst nach reichlichem Trinken seine Concentration nicht wesentlich ändert, hat Leichtenstern an dem unverändert gebliebenen Hämoglobingehalt des Blutes photometrisch constatirt, trotzdem seine Versuchsperson 7 Liter Wasser täglich zu sich nahm; ebensowenig hatte früher Magendie unter denselben Bedingungen eine Abnahme des specifischen Gewichtes des Blutes nachgewiesen. Hamburger beobachtete ferner nach Injection verschieden starker Salzlösungen ins Blut, dass die osmotische Spannung des Blutes sich sehr bald, ja zuweilen schon innerhalb weniger Minuten wiederhergestellt hat. — Wäre der so stark verdünnte Harn wirklich nur ein einfaches Filtrat, so müssten in dem Blut bei solch hypotonischer Spannung schon längst alle Blutkörperchen aufgelöst sein, und es müsste mit der Filtration solch verdünnten Harns die excessivste Hämoglobinurie einhergehen.

Von ebenso grossem Interesse wie die grösstmögliche Verdünnung war die maximale Concentration, bis zu welcher die Niere das Secret bei Wassermangel des Organismus hinaufzutreiben vermag.

Zu diesem Zweck wurde eine Katze in einem zum Auffangen des Harns geeigneten Käfig bei ausschliesslicher Fleischfütterung unter absoluter Wassercarenz gehalten. Nach 3 Tagen war die tägliche Harnausscheidung auf 20–25 ccm gesunken, und der Harn zeigte Werthe von $\Delta = -4,0$ bis $-4,4^0$, der niedrigste von mir beobachtete Gefrierpunkt war $-4,94^0$ C. Durch Wassertrinken ging Δ rasch auf $-0,60^0$. Nach einigen Tagen bekam die Katze Diarrhoe, während deren Δ wieder $-4,2^0$ wurde, obwohl die Katze nach Belieben Wasser trinken durfte. Der Wasserverlust durch den Darmkanal war also so stark, dass die Niere, um jeglichen weiteren Wasserverlust der Säftemasse hintanzuhalten, rücksichtlich des Harnvolums wieder so sparsam arbeitete, wie vorher während der Wassercarenz. Während der Durchfälle befand sich der Organismus auf einer Wassercarenz aus inneren Ursachen. Mit dem Nachlassen der Durchfälle stieg sofort die Harmenge, und seine osmotische Spannung sank.

Als bei nochmals wiederholter Wassercarenz $\Delta = -4,72^0$ im Harn geworden war, liess man die Katze ein Chloroformnarkose verbluten und das defibrinierte Blut gefrieren, wobei letzteres $\Delta = -0,66^0$ ergab.

Man kann nun diese höchsten erreichbaren osmotischen Druckdifferenzen mit der möglichsten Kraftentfaltung eines Muskels vergleichen. Beim Contractionsvorgang spielt ja nach der Engelmann'schen Theorie die Quellung, ebenfalls ein Wasseranziehungsvorgang, die Hauptrolle. Die absolute Kraft eines menschlichen Muskels beträgt pro Quadratcentimeter Querschnitt 8000 g; mit anderen Worten: die Grenze seiner Leistungsfähigkeit wäre erreicht, wenn auf dem Querschnitt eine Wassersäule von 80 Meter Höhe lastete. Vergleichen wir hiermit die osmotische Druckdifferenz, welcher die Gefrierpunktsunterschiede von Secret ($-4,72^0$) und Blut ($-0,66^0$) entsprechen, so ergibt sich ein mehr als 6 mal so hoher Werth wie für den Muskel, nämlich $4,06 \times 122,7 \text{ Meter} = 498 \text{ Meter}$. Vielleicht ist aber diese Inferiorität der Muskelzelle gegenüber der Nierenzelle nur scheinbar, indem die Sarkolemmhüllen und Sehnenverbindungen infolge ihrer Dehnbarkeit die Verkürzung des Muskels verdecken.

Die Wasserausscheidung wird in der Niere durch zwei antagonistisch functionirende Apparate geregelt und auf solche Weise der Wassergehalt des Organismus stets annähernd constant erhalten. Der eigentlich secretorische Apparat für das Wasser ist der Glomerulus. Der wahre „Secretionsdruck“ würde gemäss der bisher beobachteten grössten Differenz zwischen Blut und hypototonischen Harnen ($\Delta 0,56^0 - 0,16^0$) dem bereits berechneten Druck einer Wassersäule von 49 Meter Höhe gleich zu setzen sein, denn nach Heidenhain's klaren Auseinandersetzungen ¹⁾ besagt die maxi-

1) Hermann's Handbuch der Physiol. V, 1. S. 327.

male Druckhöhe eines mit dem Ureter verbundenen Quecksilbermanometers (60—64 mm = 0,83 Meter Wasser) nur, dass die Harnwege so undicht geworden sind, dass sie bei diesem Druck ebenso viel Flüssigkeit durch ihre Wand hindurchtreten lassen, als vom Glomerulus aus in sie hereingelangt.

Viel beträchtlicher als der Secretionsdruck zeigte sich dem absoluten Werth nach sein Antagonist, der osmotische Resorptionsdruck, denn er betrug gelegentlich mehr als das Zehnfache ($\Delta = 4,06$ bei angestrengtester Resorption und $\Delta = 0,40$ bei stärkster Secretion).

Vergleichend anatomische Untersuchungen, die Herr Prof. Hüfner seiner Zeit als Schüler Ludwig's anstellte¹⁾, legen es nahe, in dem schmalen Theil der Henle'schen Schleife denjenigen Kanalabschnitt zu vermuthen, in welchem die Concentrirung des Harns durch Wasserresorption vor sich geht. Bei Thieren wie Fischen und Fröschen hat der Organismus nicht nöthig, mit dem Wasser sparsam umzugehen; demgemäss ist, wie Hüfner's Abbildungen zeigen, der dem schmalen Schenkel der Henle'schen Schleife entsprechende Kanalabschnitt auch nicht in so specifischer Weise ausgebildet, wie beim Vogel und beim Säugethier. Der Froschharn besass, wie erwähnt, eine geringere osmotische Spannung, als das Blut; offenbar wäre unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen des Frosches eine weitere Einengung und Concentration des Secrets eine nutzlose Verschwendung von Arbeitskraft des Organismus.

Vielleicht erklärt auch die verdünnte Beschaffenheit des Glomerulussecrets, warum Bestandtheile wie Indigocarmin, Säurefuchsin, Bordeauxroth, die erwiesener Maassen durch die Tubuli contorti ausgeschieden werden, sich nur unter besonderen Verhältnissen (bei grosser Anhäufung des zu secernirenden Materials) erst nachweisen lassen. Passirt nämlich eine osmotisch schwächere Lösung an den Secretionszellen der Tubuli contorti vorbei, so wird in diesen Zellen ein starkes Gefälle nach dem Kanallumen zu entstehen, und es wird unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht zu einer Ansammlung der zu secernirenden Stoffe in den Zellen kommen können, weil das dünne Glomerulussecret die Zellen fortwährend auslaugt.

Bekanntlich nimmt auch die Ludwig'sche²⁾ Theorie der Harnsecretion an, dass das „Knäuefiltrat“, die unter dem Einfluss des Blutdrucks aus den Gefässwänden des Glomerulus und der

1) Zur vergleichenden Anat. u. Physiologie der Harnkanälchen. Leipzig 1866.

2) Wagner's Handwörterbuch der Physiologie. Bd. II. S. 637 und 638. Braunschweig 1844.

ihn überkleidenden Membran hindurchfiltrirte Flüssigkeit, eiweissfrei und weniger concentrirt sein soll, als das Blutplasma.¹⁾

Die osmotische Druckdifferenz, welche auf diese Weise zwischen dem durch eine theilweise permeable Membran ausgepressten Filtrat und dem Blute im günstigsten Falle zu Stande kommen könnte, würde den Blutdruck nicht übersteigen können. Ein Blutdruck von 200 mm Quecksilber = 2,72 Meter Wasser würde, da $1^\circ \triangle = 122,7$ Meter Wasser, eine Differenz der Werthe von $\triangle$ -Blut und $\triangle$ -Harn um höchstens 0,022⁰ bewirken können. Da sich aber Differenzen bis zu 0,4⁰, also das 18fache des durch Filtration Erzielbaren, ergeben, bleibt wohl kein anderer Schluss, als dass an der Bildungsstätte des Secrets noch andere, mächtigere Kräfte thätig sind, als der Blutdruck allein, dessen Kraft zu einer derartigen Leistung zu schwach ist. Die mikroskopische Anatomie weist uns darauf hin, den Sitz dieser Kräfte entweder in den Capillarwänden der Glomeruluschleifen, oder der epithelialen Ueberkleidung des ganzen Glomerulus zu suchen.

Die Annahme einer activen Betheiligung dieser lebenden Zellen an dem Secretionswerk ist Angesichts so beträchtlicher Unterschiede der $\triangle$ -Werthe (0,022:0,4) wohl berechtigt. Für den concentrirenden, resorbirenden Harnkanälchenabschnitt hat schon lange Hoppe-Seyler (l. c. S. 795) dasselbe betont, und meine Zahlen ($\triangle = -0,66^\circ$ für das Blut und $\triangle = -4,72^\circ$ für den Harn der Katze) geben einen deutlichen Beleg dafür.

Von Diureticis wurde nur das Coffein in der Combination mit Chloralhydrat und ferner das Kochsalz geprüft. Die Nothwendigkeit, das Coffein mit dem die vasomotorische Uebererregbarkeit verhindernden Chloralhydrat zu combiniren, ist durch v. Schröder's bekannte Arbeiten²⁾ über die Diuretica der Gruppe des Coffeins genügend betont worden.

1) Die Eiweisskörper üben in den Quantitäten, wie sie in den thierischen Flüssigkeiten vorkommen, wegen ihres ausserordentlich hohen Moleculargewichts eine so geringe osmotische Spannung aus, dass ihre Entfernung aus abcentrifugirtem Blutserum, Transsudat- und Hydroceleflüssigkeiten den Werth von $\triangle$ höchstens um $\frac{1}{100} - \frac{1}{50}^\circ$ C. verringert. Die Ausscheidung der Hauptmasse des Eiweiss geschah durch Coagulation genau abgewogener Mengen dieser Flüssigkeiten im Wasserbade ohne irgend welchen Zusatz; das dabei verdampfte Wasser wurde bis zum früheren Gewicht wieder ersetzt, gut mit dem Coagulat gemengt, ausgepresst und durch ein trocknes Filter möglichst geklärt und im Filtrat $\triangle$ bestimmt.

2) Archiv für experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. XXIV. S. 85.

Erster Coffeïnvorsuch: Kaninchen von 1430 g bekommt nach manueller Entleerung der Blase 0,67 Chloralhydrat pro Kilo. Nach 2½ stündigem Chloralschlaf lassen sich 23 cem Harn aus der Blase entleeren mit $\triangle = - 0,91^0$. Jetzt werden subcutan 0,04 Coffeïn als benzoësaure Natriumdoppelverbindung injicirt; eine Stunde nach dieser Injection konnten 35 cem Harn mit $\triangle = - 0,38^0$ abgedrückt werden, am Ende der zweiten Stunde 31 cem mit gleichfalls $\triangle = - 0,38^0$, in der nächsten halben Stunde der Beobachtung kamen noch 9 cem mit $\triangle = - 0,44^0$; am folgenden Morgen hatte das Thier, nachdem es über Nacht etwas gefressen hatte, 111 cem Harn mit $\triangle = - 1,06^0$ entleert.

Da die osmotische Spannung des Harns ohne weitere Flüssigkeitszufuhr bloß nach Coffeïn unter die des Blutes sank, von $0,91^0$ im Chloralschlaf auf $0,38^0$, so dass der Coffeïnharn Blutkörperchen direct auflöste, muss man nach dem früher Gesagten schliessen, dass das Coffeïn in intensiver Weise den Glomerulus und seinen Epithelialüberzug, den hauptsächlichlichen Wasserabsonderungsapparat der Niere, reizt. Die secernirten Volumina müssen entsprechend den Differenzen $\triangle = - 0,58$ für Blut und $\triangle = - 0,38$ für den Harn mindestens unter einem osmotischen Secretionsdruck von $0,2 \times 122,7$ oder 24,54 Meter Wasser producirt worden sein. Vermuthlich war der wirkliche Secretionsdruck noch höher, da der Harn auf seinem Wege durch die Henle'sche Schleife höchst wahrscheinlich durch Resorption doch noch etwas concentrirter geworden ist.

Ein zweiter, ganz ähnlich ausgeführter Coffeïnvorsuch ergab für den während der Chloralnarkose ohne Coffeïn abgesonderten Harn $\triangle = - 1,10^0$. Unter dem Einfluss des Coffeïns sank $\triangle$ auf $- 0,44^0$.

Ein gleicher dritter Coffeïnvorsuch ergab während der Chloralnarkose vor der Coffeïnjection in einer Stunde 24 cem Harn mit $\triangle = - 1,12^0$; nach der Coffeïnjection, durch welche die stündliche Harnabsonderung beinahe auf das Doppelte gestiegen war (44 cem), wurde $\triangle = - 0,37^0$.

In allen 3 Versuchen sank die osmotische Spannung des unter dem Reize des Coffeïns abgesonderten Secrets unter diejenige des Blutes. Wenn das Coffeïn nur durch Erweiterung der Gefässbahnen innerhalb der Niere einer vermehrten Filtration Vorschub leistete, so müsste das Filtrat wenigstens die osmotische Spannung des Blutes haben; die Versuche zeigen aber, dass der eigentlich secretorische Drüsenapparat im Glomerulus thätig gewesen sein muss, weil durch eine einfache Filtration osmotische Druckdifferenzen und Concentrationsänderungen nicht bewirkt werden können.

Für die Erzielung von Salzdiuresen benutzte ich Chlornatrium, von dem v. Limbeck nachgewiesen hat, dass es von allen Salzen am stärksten wirksam ist, offenbar darum, weil es das kleinste

Moleculargewicht hat, also in Lösungen gleicher Gewichtsprocente die Lösungen der übrigen Salze übertrifft. Aus einer Reihe von Versuchen, die R. Kessler¹⁾ unter Prof. Böhm's Leitung über die Diurese nach Injection von kohlensaurem Natron in die Vene an Katzen ausgeführt hatte, ergab sich, dass die Vermehrung der Harnmenge um so beträchtlicher ausfiel, je concentrirter die injicirte Salzlösung gewesen war; dasselbe wurde auch für essigsaures und schwefelsaures Natrium beobachtet.

Ich fand es am geeignetsten, 10 ccm einer 10 proc. ClNa-Lösung intravenös zu injiciren.

Kaninchenversuch (Thier war vorher reichlich mit Grünfutter gefüttert). Der vor der Injection durch Ausdrücken der Blase entleerte Harn zeigte $\triangle = -1,18^0$. Die Injection der 10 ccm wurde auf 25 Minuten ausgedehnt. 10 Minuten nach Beendigung der Injection wurden 25 ccm Harn mit $\triangle = -0,72^0$ abgedrückt, nach weiteren $\frac{3}{4}$ Stunden 22 ccm Harn mit $\triangle = -0,9^0$; jetzt durfte das sehr durstige Thier nach Belieben Wasser trinken, infolge dessen entleerte es nach $2\frac{3}{4}$ Stunden 40 ccm Harn mit $\triangle = -0,33^0$. Als das Wasser wieder entzogen wurde, nahm in den später entleerten Harnportionen der Werth von $\triangle$ wieder zu: $1,0^0$, $1,06^0$ und am folgenden Morgen $1,46^0 = \triangle$.

Ein zweiter Kaninchenversuch über Salzdiurese, genau wie der erste ausgeführt, ergab, dass $\triangle$, welches vor der Diurese $-1,52^0$ war, bei dem in der ersten halben Stunde nach der Injection entleerten Harn auf $-1,06^0$ zurückgegangen war. Da diesmal das Thier aber ziemlich trocknes Futter bekommen hatte und auch nach der Injection kein Wasser zu trinken bekam, war der Werth $\triangle$ in dem nach weiteren 2 Stunden nur spärlich entleerten Harn auf $-2,58^0$ gewachsen.

Ein dritter Versuch, wie die vorigen ausgeführt, nachdem das Thier vorher reichlich Grünfutter bekommen hatte, ergab für den vor der ClNa-Injection entleerten Harn $\triangle = -1,46^0$. In der ersten halben Stunde nach der Injection wurden 31 ccm Harn mit $\triangle = -0,96^0$ entleert, in den folgenden $2\frac{1}{2}$ Stunden 34 ccm mit $\triangle = -1,24^0$.

In diesen Versuchen über Salzdiurese fiel mir besonders auf, dass trotz der Erhöhung der gesammten osmotischen Spannung des Thieres (1 g ClNa auf 1400—1550 g Körpergewicht), welche lebhaften Durst veranlasste, dennoch der in der ersten Zeit nach der Injection entleerte Harn osmotisch verdünnter war, als der kurz zuvor entleerte Harn. Man hätte erwarten sollen, dass der reichlicher secernirte Harn im Gegensatz zur Coffeindiurese an osmotischer Spannung zugenommen hätte, da die Salzdiurese offenbar den Zweck zu haben schien, das auf den Organismus seiner Quantität nach jedenfalls als Fremdkörper wirkende Salz möglichst bald wieder zu eliminiren.

1) Versuche über die Wirkung einiger Diuretica. Inaug.-Diss. Dorpat 1877.

Das Salzmoecül scheint aber wie das Coffeïnmoecül die Wasser secernirenden Apparate der Niere vorwiegend zur Thätigkeit anzu-spornen. Unter dem ersten Einfluss des Salzreizes begeht die Niere eine Wasserverschwendung, welche die osmotische Gesamtspannung des Organismus sogar noch steigern muss. Später tritt allerdings, wenn die Wirkung des Reizes etwas nachgelassen hat, wie besonders bei dem zweiten Versuch über Salzdiurese, wo wegen trockneren Futters der Wasservorrath des Organismus knapp war, die Tendenz der Niere, mit der auszusecheidenden Flüssigkeit haushälterischer um-zugehen, deutlich hervor (Δ wuchs von $-1,06$ auf $-2,58^0$). — Es liegt nahe, das paradoxe Verhalten, dass trotz erhöhter osmotischer Spannung des Gesamtorganismus ein osmotisch verdünnter Harn als zuvor abgesondert wird, darauf zu beziehen, dass mit einem Male die Menge des Glomerulussecrets zu massig geworden ist und die schmalen Schenkel der Henle'schen Schleifen zu rasch passirt, als dass es durch Resorption in denselben genügend concentrirt werden könnte. Unter dem pharmakologischen Reiz der Diuretica sind die resorbirenden Abschnitte der Niere für die von den Glomerulis an-genommene Secretionsgeschwindigkeit functionell insufficient geworden, trotzdem sie vielleicht während der Salzdiurese angestrengt arbeiten; die Länge der resorbirenden Abschnitte ist offenbar nur den in der physiologischen Breite vorkommenden Secretionsgeschwin-digkeiten angepasst, für solch ausnahmsweise Anforderungen, wie sie der Organismus während der Salzdiurese im Interesse der Oekonomie seines Wassergehaltes stellen musste, ist die Länge der concentriren-den Abschnitte mit Rücksicht auf ihr Leistungsvermögen in der Zeit-einheit zu kurz.

Nach dem eben Erörterten muss man auch die Möglichkeit offen lassen, ob es nicht Diuretica giebt, welche dadurch die Harnmenge anwachsen lassen, dass sie primär in der Niere die resorbirenden Abschnitte vergiften und lähmen, ohne gleichzeitig die Glomeruli zu reizen. Ob vielleicht bei der Calomeldiurese das Quecksilber seine allererste Wirkung zunächst gerade an den resorbirenden Abschnitten als Lähmung derselben localisirt, wäre praktisch wichtig zu wissen. Da aber nach den Calomelversuchen die Kaninchen meist nach einigen Tagen eingehen, war es mir bei den hiesigen schwierigen Verhältnissen betreffs Thiermaterials nicht möglich, diesbezügliche Untersuchungen zu unternehmen. —

Zusammenfassung der Resultate:

1. Unter den Mitteln, den osmotischen Druck zu messen, giebt es nur indirecte Methoden, welche praktisch ausführbar sind. Unter

diesen hat die Methode der Gefrierpunktsbestimmung vor der Blutkörperchenmethode voraus: erstens den Vorzug allgemeiner Anwendbarkeit; zweitens dass sie viel weniger Versuchsflüssigkeit beansprucht; und drittens, dass das gefrorene Secret zu anderweitigen Prüfungen noch verwendbar ist, da es nicht mit fremden Bestandtheilen verunreinigt wurde, wie dies nothwendig bei der Blutkörperchenmethode geschieht.

2. Die Wasserausscheidung wird in der Niere durch zwei antagonistische Functionen regulirt; die Grösse der secretorischen im Glomerulus zeigte im Maximum einen osmotischen Secretionsdruck gleich dem Druck einer Wassersäule von 49 Meter Höhe.

Die antagonistische Function der resorptiven Thätigkeit arbeitet mit einer Kraft, die im Maximum den zehnfachen absoluten Werth der secretorischen besitzt.

3. Aus den durch die Gefrierpunktsbestimmung ermittelten Daten lässt sich unter Berücksichtigung der ausgeschiedenen Volumina die von der Niere geleistete osmotische Arbeit in mechanischem Maass, wie oben gezeigt, bestimmen. (Würde man noch die Zeitdauer, deren es zur Bildung des Secrets bedurfte, berücksichtigen, so könnte man diese osmotische Nierenarbeit sogar im C. G. S.-System oder nach älterem Maass als Bruchtheil einer Pferdekraft ausdrücken.)

4. Die Diuretica Coffein und die Salze wirken direct erregend auf den Wasser secernirenden Apparat in der Niere. Beim Coffein sank die osmotische Spannung des Secrets stets unter die des Bluts, ein Beweis für eine wirkliche Drüsenhätigkeit; bei der Salzdiurese kam dies nur dann vor, wenn gleichzeitig das Thier nach Bedarf Wasser trinken konnte (vgl. die erste Salzdiurese mit $\triangle = - 0,33^0$).

Schliesslich glaube ich, dass die so leicht ausführbare Methode der Gefrierpunktsbestimmung auch vielleicht noch für andere Secretionsvorgänge verwendbar sein dürfte, z. B. vielleicht osmotische Unterschiede zwischen dem dünnflüssigen Chordaspeichel und dem zähen dicken Sympathicusspeichel nachweisen liesse. Ferner würden Gefrierpunktsdifferenzen zwischen dem Blut und dem vorderen Kammerwasser auf eine active Bethheiligung lebender Zellen bei der Bildung dieser Flüssigkeit hinweisen. Ich fand für das Kammerwasser aus vom Schlachthause bezogenen Rinderaugen $\triangle = - 0,60^0$ und $- 0,61^0$, während das Blut gewöhnlich $\triangle = - 0,58^0$ und $- 0,59^0$ zeigte.

Es ist leicht möglich, dass früher bestandene osmotische Differenzen sich schon zum Theil ausgeglichen hatten, als die Objecte im Laboratorium ankamen. Von sonstigen Secreten habe ich noch Galle und Milch untersucht; ich fand in zwei Proben Galle $\triangle = - 0,54^{\circ}$ und $- 0,56^{\circ}$; Kuhmilch ergab ebenfalls die dem Blute naheliegenden Werthe $\triangle = - 0,57^{\circ}$ und $- 0,55^{\circ}$.

Da osmotische Unterschiede zwischen Secret und Blut auch noch sonst im Thierkörper vorkommen werden, bleibt das Anwendungsgebiet der Gefrierpunktmethode hoffentlich nicht bloß auf die physiologischen Zustände der Niere beschränkt, sondern lässt sich auch vielleicht unter geeignet gestellten Versuchsbedingungen auf die pathologischen Zustände dieses Organs und Flüssigkeitsausscheidungen überhaupt ausdehnen.

Tübingen, Physiologisch-chemisches Institut, Juli 1891.