Über die Ausscheidung der Alkalimetalle bei der Purindiurese.

Von

Johannes Bock.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.)

Über die Änderungen des Anionengehaltes und namentlich des Chlorgehaltes des Harns bei der Purindiurese liegen zahlreiche Untersuchungen vor; die Frage betreffs der Ausscheidung der Kationen des Harns ist dagegen nur selten berücksichtigt worden, und Katsuyama¹ ist der einzige, welcher die diesbezüglichen Verhältnisse näher untersucht hat. Die Untersuchungen Katsuyamas wurden mit Kaninchen, welche 3—4 Tage lang vor dem Versuch keine Nahrung bekommen hatten, vorgenommen. Der Natriumgehalt des Harns war bei diesen Versuchstieren sehr gering; das Verhältnis Na:K war gewöhnlich 1:5 bis 1:10 oder noch kleiner. Die Analysen Katsuyamas sind an dem in 24-stündigen Perioden gesammelten Harn ausgeführt. In drei Versuchen mit Thein (0.2^g bei Tieren von ca. 2^{kg} Körpergewicht) war die Natriumausscheidung bedeutend vermehrt; nur in einem Falle ließ sich dagegen eine deutliche Vermehrung des Kaliumgehaltes nachweisen. Nach Diuretin (2^g bei Tieren von 2600 bis 2800^g Körpergewicht) wurde bei sämtlichen vier Versuchen eine bedeutende Vermehrung der Natriumausscheidung, bei drei derselben außerdem eine bedeutende Zunahme der Kaliumausscheidung gefunden.

Eine genauere Analyse des Einflusses der Purindiurese auf die Ausscheidung der obigen Kationen ermöglichen diese Versuche indessen

¹ Katsuyama, *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* 1899. Bd. XXVIII. S. 587; 1901. Bd. XXXII. S. 235.

nicht. Sie wurden unter ganz speziellen Bedingungen vorgenommen, und zwar mit Hungertieren, bei welchen — wie gesagt — der Harn nur unbedeutende Natriummengen enthielt. Ferner läßt sich — wie schon von Loewi¹ hervorgehoben —, da die Bestimmungen 24 stündige Perioden umfassen, aus diesen Untersuchungen nicht ersehen, wie die Ausscheidung der genannten Metalle sich während der verstärkten Diurese verhält, indem die letztere bloß während eines kürzeren Teiles einer 24 stündigen Periode stattgefunden hat. Es läßt sich aus diesen Versuchen nicht entscheiden, ob die Vermehrung der Kalium- und Natriumausscheidung zu gleicher Zeit stattgefunden und inwiefern dieselbe die Schwankungen der Diurese begleitet hat. Eine Änderung der Ausscheidung der betreffenden Stoffe nach dem Aufhören der gesteigerten Diurese kann die während derselben stattgefundenen Vorgänge vollkommen verdecken. Ich habe deshalb die Frage zur erneuerten Untersuchung aufgenommen.

Bei meinen Versuchen über die Ausscheidung des Kaliums- und Natriums bei der Purindiurese (Theophyllin) sind die Bestimmungen für weit kürzere Zeiträume (einstündige Perioden) ausgeführt. Die Notwendigkeit beim Studium der verschiedenen Diureseformen, auch die Ausscheidung der Kationen mit in Betracht zu nehmen, habe ich schon in einer früheren Arbeit² nachgewiesen. Eine Bestimmung der Anionen allein ist nicht hinreichend, um zuverlässige Schlüsse über die betreffenden Vorgänge zu ziehen, und wird leicht zu nicht stichhaltigen Ausdeutungen der Versuche führen, wie dies schon wiederholt vorgekommen ist.

Betreffs des Mechanismus der Purindiurese sind die Ansichten noch strittig. Während die v. Schroedersche Anschauung, daß die Purindiurese auf einer Reizung der sezernierenden Elemente der Niere beruhe, durch mehrere neuere Arbeiten³ gestützt wird, schließt sich Grünwald⁴ in einer jüngst erschienenen Arbeit der Ansicht an, daß bei der Purindiurese zwei Komponenten sich geltend machen: eine Einwirkung auf den Glomerulusapparat und eine Lähmung der Rückresorption in den Tubuli, ähnlich der früher von v. Sobieranski⁵ ausgesprochenen Anschauung.

¹ Loewi, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.* 1902. Bd. XXXXVIII. S. 414.

² Bock, *Ebenda.* 1907. Bd. LVII. S. 183.

³ Vgl. z. B. die Zusammenstellung von Magnus in *Handb. d. Biochemie.* 1909. Bd. III. S. 509.

⁴ Grünwald, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.* 1909. Bd. LX. S. 360.

⁵ v. Sobieranski, *Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol.* Bd. XXXV. S. 144.

Meine Versuche wurden mit Kaninchen vorgenommen. Die Tiere wurden zum letzten Male 24 Stunden vor Anfang der Versuche gefüttert. Der Harn wurde mittels eines elastischen Katheters entleert. Die Tiere waren nicht narkotisiert.

Versuch I.

Gewicht des Kaninchens 2290 g.

	Harn ccm in 1 Stunde	K		Na		
		g in 1 Stunde	Proz.	g in 1 Stunde	Proz.	
8 ^h 20'—11 ^h 20'	3.3	0.0083	0.247	0.0139	0.413	1 ^g Theophyllin mit 20 ^g Wasser per os.
11 ^h 20'	—	—	—	—	—	
11 ^h 20'—12 ^h 20'	12.8	0.0165	0.129	0.0738	0.576	
12 ^h 20'— 1 ^h 20'	5.5	0.0111	0.201	0.0500	0.909	
1 ^h 20'— 2 ^h 20'	5.5	0.0150	0.271	0.0299	0.545	
3 ^h 20'— 4 ^h 20'	8.7	0.0219	0.256	0.0239	0.276	

Um 6^h wurde das Tierchen von leichten Krämpfen befallen; am nächsten Morgen wurde es tot gefunden.

Im obigen Versuche wurde eine sehr große Dosis Theophyllin gegeben, welche unzweifelhaft die später während des Versuches auftretenden Vergiftungserscheinungen und den Tod des Tieres verursacht hat. Die Vermehrung der Diurese ist nur gering. Während der ersten Stunde nach Eingabe des Theophyllins ist die Diurese um 3.9 mal, die ausgeschiedene Natriummenge 5.3 mal größer als während der Normalperiode. Die Natriummenge des Harns steigt von 0.413 Proz. bis 0.576 Proz. Im Serum beträgt die Natriummenge unter normalen Verhältnissen ca. 0.32 Proz. und wird bei diesem Versuch, wo die Diurese nur gering ist, gewiß nicht wesentlich geändert sein. Obwohl bei dem Normalversuch der prozentische Natriumgehalt des Harns höher als der des Serums ist, steigt derselbe jedoch sehr bedeutend, und der ausgeschiedene Harn ist also bezüglich des Natriumgehaltes weit mehr als der Harn der Normalperiode dem Serum entfernt. Es ist leicht zu ersehen, daß jeder Versuch, diese Erscheinung unter den Gesichtspunkt: eine durch Theophyllin gelähmte Rückresorption in den Tubuli zu bringen, undurchführbar ist, und es wurde eben bei diesem Versuch eine so große Dosis Theophyllin gegeben, daß die erwähnte Lähmung zweifelsohne eine vollständige werden müßte, falls das Theophyllin eine derartige Wirkung überhaupt übt.

Die Kaliummenge steigt während dieser Periode von 0.0083 bis 0.0165^g pro Stunde. Setzt man den Kaliumgehalt des Serums zu 0.022 Proz.,¹ so müßte, wenn diese Kaliummenge einer Glomerulusfiltration entstammte, 75^{ccm} filtriert und 62.2^{ccm} zurückresorbiert sein, eine Annahme, welche mit einer gelähmten Rückresorption nicht in Übereinstimmung gebracht werden kann.

Während der nächsten Stunde 12^h 20' bis 1^h 20' vermindert sich die Diurese und beträgt nur 5.5^{ccm} gegen 3.3 der Normalperioden. Auch die Werte des Kaliums und Natriums sind etwas kleiner, im Verhältnis zu denen der Normalperiode aber immerhin hoch, namentlich was das Natrium betrifft. Der prozentische Natriumgehalt des Harns steigt bis auf 0.909, also mehr wie das doppelte des Wertes während der Normalperiode, welcher nur 0.413 Proz. beträgt.

Während der folgenden Stunde bleibt die Diurese unverändert. Die Natriummenge sinkt von 0.05^g bis 0.0299^g, während die Kaliummenge von 0.0111^g bis auf 0.015^g steigt. Nach der Filtrationstheorie muß man wohl unbedingt annehmen, daß das Kalium und das Natrium durch Filtration ausgeschieden werden. Der Befund, daß die Mengen dieser beiden Stoffe sich unter Einwirkung des Theophyllins in entgegengesetzten Richtungen bewegen können, steht aber meinem Erachten nach zu den Versuchen, die Erscheinungen bei der Purindiurese physikalisch zu erklären, in schärfstem Widerspruch.

In der folgenden Stunde 3^h 20' bis 4^h 20' nimmt die Diurese zu. Die Kaliumausscheidung steigt und erreicht den größten Wert im ganzen Versuche, während die Natriumausscheidung weiter abnimmt. Vergleicht man diese Periode mit der Periode 11^h 20' bis 12^h 20', so stellt es sich heraus, daß die Diurese um 32.2 Proz. kleiner, die Natriumausscheidung 70.3 Proz. kleiner, die Kaliumausscheidung dagegen 29.7 Proz. größer ist als in letztgenannter Periode, in welcher die größte Diurese stattfand. Versuch I zeigt, daß die Ausscheidung der Alkalien während der verschiedenen Perioden der Purindiurese in Vergleich mit der der Normalperiode vergrößert ist und zwar in mehreren Fällen nicht nur absolut, sondern auch prozentual. Es zeigt sich aber ferner, daß die Zunahme und Abnahme des Kaliums und Natriums während der verschiedenen Perioden nicht notwendigerweise in die gleiche Richtung gehen. Bei unveränderter oder steigender Diurese kann die Menge des einen Metalles zunehmen, während die des anderen abnimmt. Die größte Kaliumausscheidung fand nicht bei der stärksten Diurese statt.

¹ Abderhalden, *Ztschr. f. physiol. Chemie.* 1898. Bd. XXV. S. 106.

Bei diesem Versuche war die eingegebene Theophyllindosis eine sehr große, damit eine möglichst vollständige Lähmung der Rückresorption, sofern eine solche überhaupt stattfände, hervorgerufen werden könnte. Daß die hierdurch verursachte Theophyllinvergiftung in irgend einer Weise das Resultat des Versuches beeinflußt hätte, wäre zwar denkbar, obwohl nicht wahrscheinlich. Eine solche Annahme wird aber hinfällig, wenn der Versuch II mit in Betracht gezogen wird. Hier wurde eine weit kleinere Dosis gegeben, und es gelang, eine weit stärkere Diurese hervorzurufen; es wurden aber auch hier ähnliche Unregelmäßigkeiten in der Ausscheidung der Anionen nach Eingabe von Theophyllin beobachtet.

Versuch II.

Gewicht des Kaninchens 2820 g.

	Harn cem in 1 Stunde	K		Na		
		g in 1 Stunde	Proz.	g in 1 Std.	Proz.	
3./XII. 10 ^h —1 ^h	4.4	0.0163	0.374	0.0162	0.372	25% Theophyllin, in 25 * Wasser gelöst, per os eingegeben.
1 ^h	—	—	—	—	—	
1 ^h —2 ^h	75.0	0.0538	0.072	0.1949	0.254	
2 ^h —3 ^h	26.9	0.0374	0.141	0.0490	0.182	
3 ^h —4 ^h	13.0	0.0144	0.111	0.0713	0.548	
4 ^h —4./XII. 10 ^h a. m.	3.1	0.0191	0.623	0.0043	0.142	

Während der ersten Stunde nach der Theophyllineingabe steigt die Diurese von 4.4^{cem} der Normalperiode bis auf 75^{cem}; gleichzeitig sind sowohl die Kalium- als die Natriummengen, und zwar namentlich die letzteren, auch stark gesteigert. Der prozentische Gehalt an Natrium sinkt von 0.373 bis auf 0.254. Da das Serum normal 0.32 Proz. Na enthält, sieht man, daß das Natriumprozent während der Diurese sich nicht gegen diesen Wert hin bewegt hat, sondern darunter gesunken ist. Diese Erscheinung wird schon von vornherein auffallend sein, denn nach der von der Filtrationstheorie gegebenen Erklärung der Purindiurese müßte bei diesem Versuch der prozentische Natriumgehalt des Harns sich dem entsprechenden Wert des Serums (0.32 Proz.) nähern, aber nicht niedriger werden können.

Indessen ist bei diesem Versuch der Unterschied nicht sehr groß, und bei alleiniger Berücksichtigung der Natriumausscheidung wäre es vielleicht möglich, diesen Versuch zu Gunsten derjenigen Auffassung zu rechnen, welche die Purindiurese durch eine vermehrte Filtration und eine Lähmung der Rückresorption erklären will. Das Verhalten des Kaliums zeigt indessen, wie schwierig oder unmöglich es bei derartigen Untersuchungen ist, aus der Bestimmung eines einzelnen Faktors zuverlässige Schlüsse zu ziehen. Bei der oben erwähnten sehr starken Diurese enthält der Harn 0.072 Proz. Kalium. Da das Serum normal 0.022 Proz. K. enthält, und ein Steigen dieser Größe durch verschiedene Eingriffe kaum angenommen werden kann,¹ so müßten — um 75^{cem} Harn mit 0.072 Proz. K und 0.254 Proz. Na während der genannten Stunde auszuschcheiden — nach der Filtrationstheorie 245^{cem} Flüssigkeit aus den Glomeruli filtriert und 170^{cem} zurückresorbiert worden sein. Ferner müßte beinahe 3 mal soviel NaCl, als ausgeschieden wurde, zurückresorbiert werden. Eine solche Annahme ist aber mit der Auffassung, daß die Purindiurese mittels einer verminderten Rückresorption hervorgerufen wird, gänzlich unvereinbar.

Während der Periode 2^h bis 3^h sinkt die Diurese auf 26.9^{cem} = 35.9 Proz. des Wertes derselben während der ersten Diureseperiode; zu gleicher Zeit sinkt die Kaliummenge auf 70.2 Proz., die Natriummenge dagegen auf 25.1 Proz. der entsprechenden Werte. Der prozentische Kaliumgehalt steigt beinahe bis aufs doppelte, während der prozentische Natriumgehalt stark heruntersinkt. Auch diese Erscheinungen lassen sich nicht nach der erwähnten Anschauung in natürlicher Weise erklären.

Am auffälligsten sind vielleicht die Verhältnisse während der folgenden Periode 3^h bis 4^h. Die Diurese hat hier weiter abgenommen, sie beträgt jetzt 13^{cem} und ist also immer noch bedeutend größer als während der Normalperiode; daß die Purinwirkung noch vorhanden ist, kann also nicht bezweifelt werden. Der erwähnten Anschauung nach wäre also die Rückresorption hier etwas stärker als während der vorausgehenden Periode, dagegen kleiner als während der Normalperiode. Vergleichen wir aber die Periode 3^h bis 4^h mit der unmittelbar vorausgehenden, so finden wir, daß die Harnmenge um 51.7 Proz. und die Kaliummenge um 62.9 Proz. abgenommen, die Natriummenge dagegen um 45.4 Proz. zugenommen hat. Namentlich das letztere Ergebnis spricht meines Erachtens bestimmt dagegen, daß die Verhinderung der Rückresorption als entscheidender Faktor bei der Purindiurese an-

¹ Bock, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.* 1907. Bd. LVII. S. 192.

zusehen sei. Dieser Anschauung nach müßte die Rückresorption während der nach der maximalen Diurese liegenden Perioden gesteigert werden, während die Filtration abnehmen sollte, und es bleibt demnach unerklärlich, wie einer der festen Bestandteile des Harns — und namentlich bei gleichzeitiger, bedeutender Abnahme eines anderen festen Bestandteils — stark zunehmen kann. Das Resultat dieser Untersuchung stimmt gänzlich damit überein, was ich früher bezüglich der Phosphorsäureausscheidung¹ bei der Purindiurese gefunden habe. Es ergab sich hier, daß die Harnmenge und die Phosphorsäuremenge in der Regel gar nicht parallel verlaufen, so daß z. B. die Phosphorsäuremengen der Perioden nach der maximalen Diurese stark zunehmen können, während die Harnmengen abnehmen. Die Harnmenge und die Ausscheidung verschiedener fester Bestandteile durch den Harn (Kalium, Natrium, Phosphorsäure) brauchen sich bei der Purindiurese also nicht notwendigerweise in gleicher Richtung zu bewegen, sondern können während der verschiedenen Perioden der Diurese ganz unabhängig voneinander variieren.

Versuch Nr. 2 zeigt mit aller Deutlichkeit, daß man, wenn bei Untersuchungen dieser Art der Harn aus 24-stündigen Perioden benutzt wird, gänzlich außerstande ist, die Vorgänge während der Diureseperiode zu beurteilen. Berechnet man nach den Ergebnissen der 3-stündigen Normalperiode die Ausscheidungen für eine 24-stündige Normalperiode und ferner nach den Ergebnissen der 21 Stunden nach der Theophyllineingabe die Werte für eine 24-stündige Periode, so erhält man:

	K	Na
Während einer 24stdg. Normalperiode ausgeschieden .	0.3912*	0.3883*
Nach Theophyllin während 24 Stunden ausgeschieden .	0.5017	0.4055

Die Kaliumausscheidung ist somit in geringem Maße vermehrt worden, wogegen die Natriummenge beinahe unverändert geblieben ist. Die stark vermehrte Natriumausscheidung, welche von Katsuyama bei der Purindiurese konstant gefunden wurde, wird demnach wahrscheinlicherweise davon herrühren, daß er mit Hungertieren gearbeitet hat.

Die Hauptergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich also wie folgt zusammenfassen:

¹ Bock, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.* 1908. Bd. LVIII. S. 227.

Bei der Purindiurese steigt der Gehalt des Harns an Natrium und Kalium; die Ausscheidung der beiden Metalle braucht aber nicht in gleicher Weise zu verlaufen. Bei abnehmender Diurese kann z. B. die Natriummenge steigen, die Kaliummenge abnehmen, und umgekehrt, auch braucht die größte Kaliumausscheidung mit der Höhe der Diurese nicht zusammenzufallen. Bei sehr starker Diurese nach Theophyllin wurde in dem Harn ein dem des Serums beinahe entsprechend prozentischer Natriumgehalt gefunden, während der prozentische Gehalt an Kalium den des Serums weit, überstieg. Diese Beobachtungen lassen sich durch die Theorie daß die Purindiurese von einer erhöhten Filtration und einer verminderten Rückresorption herrühre, nicht erklären, sondern müssen aller Wahrscheinlichkeit nach auf sekretorische Prozesse, deren Natur nicht näher bekannt ist, zurückgeführt werden.