VI.

Arbeiten aus dem Laboratorium der medizinischen Klinik zu Straßburg.

Über die Wirkung der Diuretika der Purinreihe auf den Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben.

Von

Dr. **Paul Spiro**,

Assistent am Pathologischen Institut.

I.

Das Problem von der Genese der Purinkörperdiurese hat in der Entwicklung der Pharmakologie manche Deutung gefunden.

Die Tatsache, daß die Erforschung der Purinkörperdiurese in einer Zeit einsetzte, um 1850 herum, in der gerade auch die diuretische Wirkung des Digitalins entdeckt und bearbeitet worden war, legte — zumal die Purinkörper auch eine Steigerung des Blutdrucks hervorrufen können — den Gedanken nahe, daß die Purinkörperdiurese auf einer Blutdrucksteigerung basiere. Erst Kußmaul und Bronner wiesen darauf hin, daß zwischen der durch Digitalin verursachten Blutdrucksteigerung, die auf einer Regulation der Herz-tätigkeit basiere, und der durch Coffein erzeugten Blutdrucksteigerung, die auf einer Erhöhung des Gefäßtonus beruhe, ein grundsätzlicher Unterschied bestehe.

Der erste aber, der die Blutdruckwirkung der Purinkörper von der Diuresewirkung zu trennen verstand und der im Experiment nachwies, daß die Kreislaufalterationen, die sich im Anschluß an Darreichung von Coffein einstellen, aus der Erklärung der Genese der Purinkörperdiurese durchaus auszuschalten seien, war W. v. Schröder.

v. Schröder wies zunächst nach, daß die Steigerung des Blutdrucks, die das Coffein durch Reizung des Vasokonstriktorenzentrums

erzeuge, die Auslösung der Coffeindiurese durchaus störe, sogar völlig hemmen könne, und daß, im Gegensatz dazu, eine Verminderung des Blutdrucks — sei es, daß sie durch Verabreichung von Chloral, sei es, daß sie durch Zerreißen der zu den Nierengefäßen führenden Nerven bedingt sei — die Diurese in hohem Maße und in regelmäßiger Wiederholung fördere. Er wies weiterhin nach, daß in der Coffeindiurese nicht nur das Wasser, sondern auch die Trockensubstanz, im besonderen die Stickstoffbestandteile des Harns in gesteigertem Maße ausgeschieden werden. Daraus zog er zunächst den Schluß, daß die Annahme einer Filtrationssteigerung als Erklärung der Coffeindiurese zu verwerfen sei, und fernerhin den Schluß, daß es sich bei der nach Coffeindarreichung eintretenden Steigerung der Harnausscheidung um eine Steigerung einer echten, spezifisch renalen Sekretion handeln müsse.

Diese Gedankengänge v. Schröders, nach denen eine Reizung sezernierenden Nierenepithels für die Coffeindiurese verantwortlich zu machen war, erfuhren eine gewisse Stütze in Versuchen seines Schülers Rost, der fand, daß die Ausscheidung des Coffeins im Harn der Stärke der Coffeindiurese durchaus parallel gehe.

Nachdem v. Schröder dergestalt den Gedanken nahegelegt hatte, daß es sich bei der Erzeugung der Purinkörperdiurese um eine »Nierenwirkung« der Purinkörper handle, erschien eine große Anzahl von Arbeiten, deren Autoren sämtlich versuchten, die Purinkörperdiurese im Einklang mit der jeweils als Voraussetzung dienenden Theorie der Harnsekretion zu erklären, bzw. aus der Erklärung der Purinkörperdiurese eine Basis einer Theorie der Nierenfunktion zu gewinnen.

Sie gruppierten sich aber eben deshalb um einige Prinzipien und um einige Namen: v. Schröder und Rost, Gottlieb und Magnus, K. Spiro und D. Hellin, die von Heidenhains Sekretionstheorie ausgingen, v. Sobieranski, der eine Rückresorption annahm, Loewi, der sich zu einer Theorie der Filtration bekannte. Wie v. Schröder und Rost, so gingen auch Gottlieb und Magnus von der Theorie der Sekretion, die Heidenhain geschaffen hatte, aus. Und sie dachten ganz im Sinne Heidenhains, wenn sie betonten, daß »der Zustand der sezernierenden Elemente durch die Gegenwart harnfähiger Stoffe beeinflußt werde und der Zustrom der letzteren zur Niere durch die Geschwindigkeit der Durchblutung eine Änderung erfahre«, wenn sie auch andererseits annahmen, »daß der aktive Sekretionsvorgang in den sezernierenden Elementen auch einer direkten Beeinflussung durch diuretische Substanzen zugänglich

sein könne«. Und sie konnten auch zeigen, daß die Durchblutung der Nieren während der Diurese in der Regel ansteigt, konnten aber auch feststellen, daß eine Vermehrung der Harnausscheidung eintreten kann, ohne daß eine Steigerung des Nierenvolums stattfindet.

Gottlieb und Magnus folgerten daraus, daß in der Erzeugung und im Ablauf der Diurese eine weitgehende Unabhängigkeit bezüglich der Durchblutung der Nieren bestehe, und formulierten schließlich ihren Standpunkt dahin, daß »gute Durchblutung eine Vorbedingung für reichliche Diurese sei, und daß die Steigerung der Nierenzirkulation danach als eine Begleiterscheinung der stärkeren Nierentätigkeit aufgefaßt werden müsse, welche in dem Sinne unterstützend wirke, als sie der Niere immer neue harnfähige Stoffe als Material zur Harnbereitung zuführe«; sie hielten aber im wesentlichen doch an der Auffassung fest, daß das Coffein seinen Angriffspunkt an dem Sekretionsapparat der Niere selbst habe.

D. Hellin und K. Spiro machten es sich nun zur Aufgabe, den Angriffspunkt, den das Coffein innerhalb der Nieren finde, zu bestimmen, indem sie Tiere zunächst mit verschiedenen, an verschiedenen Teilen des Nierenparenchyms angreifenden Mitteln vergifteten, alsdann denselben Tieren Coffein bzw. Phloridzin injizierten. Sie konnten in derartigen Versuchen feststellen, daß diejenigen Agenzien, die eine Zerstörung des glomerulären Apparats, bzw. eine Verengung des interglomerulären Raums bedingen, einerseits die Auslösung der Diurese zu hemmen, andererseits den Ablauf der Diurese zu unterdrücken imstande sind, daß hingegen Mittel, die den tubulären Apparat schädigen, im wesentlichen ohne Einfluß auf die Diurese bleiben.

Sie zogen daraus, allerdings mit großer Zurückhaltung, einerseits den negativen Schluß, daß die Anschauung, die v. Schröder über das Zustandekommen der Coffeindiurese als einer Steigerung der Funktion des tubulären Apparats der Nieren geäußert habe, stark erschüttert sei — andererseits die positive Folgerung, »daß der Weite des zwischen Glomeruluschlingen und Bowmanscher Kapsel liegenden Raumes ceteris paribus der Grad der Wasserausscheidung entspreche«.

Es war zu erwarten, daß derartige Anschauungen vom Wesen der Purinkörperdiurese den Widerspruch aller derer auslösen würden, die nicht in einer echten Sekretion, sondern in einer Filtration mit Rückresorption, bzw. in einer reinen Filtration die Grundlage der Harnausscheidung sahen.

Der erste, der vom Standpunkt der »Resorptionstheorie« aus zur Frage der Coffeindiurese Stellung nahm, war v. Sobieranski.

v. Sobieranski ging dabei, wie dereinst Heidenhain, von dem Problem der vitalen Färbbarkeit des Nierenparenchyms aus, gelangte aber zu ganz anderen Resultaten als Heidenhain, der auf derartigen Färbungsversuchen seine Sekretionstheorie aufgebaut hatte.

v. Sobieranski wies nämlich im Gegensatz zu Heidenhain nach, daß auch der Glomerulus fähig sei, sich zu färben, wenn erstens: die Konzentration der Farbstofflösung gesteigert, zweitens: die Dauer des Kontakts zwischen Farbstofflösung und Glomerulus verlängert, drittens: das Farbstoffquantum gesteigert ist. Er zeigte ferner, daß nie der basale, sondern stets der dem Lumen zugewandte Teil der Tubuliepithelien sich färbte. Und er zog daraus den Schluß, daß »die Epithelien der Tubuli contorti nicht die Ausscheidungsgebilde für den Farbstoff seien«.

v. Sobieranski ging ferner von der Überlegung aus, daß man, wenn die Coffeindiurese auf einer Reizung des Epithels der gewundenen Harnkanälchen beruhe, »bei Coffeindiurese eher eine stärkere Färbung erwarten müsse«. Er zeigte aber, daß bei Coffeindiurese keine Färbung oder nur sehr schwache Färbung der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen eintritt, hingegen im Lumen der gewundenen Kanälchen blaue krystallinische Farbstoffausscheidungen anzutreffen seien und stets ein blauer Harn abfließt. Daraus schloß er, daß die Glomeruli den Farbstoff absondern und daß die Färbung der Epithelien der Tubuli contorti eine sekundäre Erscheinung sei, welche mit der Resorption des sezernierten Farbstoffs in Verbindung stehe. Daraus schloß er ferner, daß »das Coffein vor allen Dingen die resorbierende Fähigkeit der gewundenen Harnkanälchen paralysiert und auf solche Weise die Diurese verursacht«.

Zu der gleichen Erklärung, wie v. Sobieranski — nämlich zu der Annahme, daß eine Störung der Rückresorption für die Coffeindiurese verantwortlich zu machen sei — gelangte auf Grund ganz andersartiger Versuche Grünwald.

Grünwald gelang es, an chlorarm gehaltenen Tieren, die infolge chlorfreier Nahrung einen fast gänzlich chlorfreien Harn ausgeschieden, durch Darreichung von Coffein und Diuretin eine Ausfuhr stärkster Kochsalzmengen zu erzeugen. Er folgerte daraus, daß das Coffein entweder, in den Nieren angreifend, daselbst die Ausschwemmung von Chlor bewirke, oder daß es die »Gewebe« angreife, aus den Geweben Chlor ausschleudere, dadurch die Kochsalzkonzentration

des Blutes, und auf solchem indirekten Weg auch die Kochsalzkonzentration des Urins erhöhe. Da er aber im weiteren fand, daß eine Coffeindarreicherung bei nephrektomierten Tieren nicht etwa eine Steigerung, sondern eine Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes erzeuge, glaubte er das letztere ausschließen, und die erstere Erklärung »einer Alteration der Nierenfunktion« annehmen zu können.

Grünwald beschäftigte sich nun fernerhin mit der Art, bzw. der Lokalisierung einer derartigen »Alteration der Nierenfunktion«; und da er, wie vor ihm D. Hellin und K. Spiro, konstatieren konnte, daß Zerstörung der Marksubstanz der Nieren die Chlorausfuhr nicht hemme, so glaubte er, den Glomerulus als Ausscheidungsstätte des Kochsalzes definieren zu können.

Danach unternahm Grünwald noch eine letzte Versuchsreihe, indem er den Chloridgehalt der Nierenrinde und den Chloridgehalt des Nierenmarks einerseits bei Normaltieren, andererseits bei chlorarmen Tieren bestimmte, und er fand, daß bei chlorarmen Tieren der Chloridgehalt der Nierenrinde, im Vergleich zu dem Chloridgehalt, der sich in der Nierenrinde von Normaltieren gefunden hatte, konstant bleibe, der Chloridgehalt des Nierenmarks aber, gegenüber Normaltieren, stark sinke. Er folgerte daraus, daß in der Nierenrinde das Kochsalz mit konstanter Regelmäßigkeit ausgeschieden werde, in dem Nierenmark aber, je nach dem Bedürfnis des Organismus in geringerem oder höherem Maße zurückresorbiert werde. Er nahm alsdann als Erklärung der Coffeindiurese, neben einer auf Erweiterung der Glomeruluskapillaren beruhenden Vermehrung der Kochsalzzufuhr, eine Störung der Rückresorption an.

Grünwald stützte sich dabei auch auf Versuche von Hirokawa, der gefunden hatte, daß der osmotische Druck in der Nierenrinde sehr konstant, der osmotische Druck im Nierenmark aber bedeutenden Schwankungen unterworfen sei und unter dem Einfluß von Diureticis in hohem Maße sinke.

Wenn Grünwald dergestalt die Coffeindiurese einerseits auf eine Hemmung der »resorbierenden Prozesse«, andererseits auf eine Steigerung der »sezernierenden Prozesse«, d. i. eine Erweiterung der Nierengefäße zurückgeführt hatte, so gelangte Loewi auf Grund seiner Versuche ganz und gar zu letzterer Erklärung.

Loewi erzielte in Untersuchungen, die der Klärung »der Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion« gewidmet waren, folgende Resultate: Er fand einerseits, daß bei den durch Injektion von Diureticis erzeugten Diuresen die Ausscheidung der Chloride

ebenso gesteigert wurde wie die Wasserausscheidung. Er fand andererseits, daß bei »Diuretikadiuresen« die Ausfuhr der Phosphorsäure des Blutes nicht geändert wurde, daß hingegen die Ausscheidung überschüssiger Phosphorsäure, die ins Blut injiziert worden war, mit der Diurese mächtig anstieg. Er fand auch, daß in den durch Darreichung von Diureticis erzeugten Diuresen die Ausscheidung von Zucker, der von der Niere »sezerniert« wird, nicht mit der Diurese parallel geht, z. B. die Zuckerausscheidung des Phloridzindiabetes, wohl aber die Ausscheidung von Zucker, der als »überschüssiges Element« frei im Blute kreist, z. B. die Zuckerausscheidung des Pankreasdiabetes.

Loewi untersuchte ferner den Einfluß, den ein spezifisches Drüsengift, das Pilokarpin, auf die Harnsekretion habe und fand, daß nach Pilokarpindarreichung weder in der Ausfuhr des Wassers und der im Wasser gelösten Substanzen, noch speziell in der Ausscheidung der »gebundenen, also sezernierten Elemente« eine Steigerung eintrete.

Loewi zog aus seinen Versuchen den Schluß, »daß die eigentliche Nierensekretion durch keines der harntreibenden Mittel gesteigert werden könne, die Wirkung der Diuretika daher auch nicht auf einer Steigerung der Drüsentätigkeit der Nieren beruhen könne«.

Nach Erlangung eines derartigen vorläufig negativen Resultats versuchte Loewi nunmehr in Gemeinschaft mit Fletcher ein positives Resultat für die Erklärung der Purinkörperwirkung zu erzielen, das er nach seinen bisherigen Versuchen und den daraus gefolgerten Anschauungen nicht in einer Alteration sekretorischer Funktionen der Niere, sondern in einer Störung physikalischer Vorbedingungen der Diurese suchen mußte. Als derartige physikalisch-chemische Komponenten der Purinkörperdiurese zog er dreierlei in Betracht: eine Herabsetzung der Konzentration des Blutes an harnfähigen Stoffen, eine Steigerung des Nierenkreislaufs, eine Hemmung der Rückresorption. Eine Herabsetzung der Blutkonzentration schloß er aus auf Grund der von v. Schröder gefundenen Tatsache, daß nicht eine Hydrämie, sondern eine Eindickung des Blutes die Coffeindiurese begleite. Er ging alsdann daran, zu untersuchen, welche Bedeutung die Steigerung des Nierenkreislaufs für die Steigerung der Diurese haben könne. Und er fand, daß zwischen Steigerung der Diurese und Steigerung der Nierenzirkulation ein Parallelismus in deutlichster Ausprägung bestehe, den er auf Grund der Tatsache, daß er bei Erweiterung der Nierengefäße nach Coffeindarreichung nicht auch eine Erweiterung der Gefäße des Splanchnikusgebiets überhaupt ein-

treten sah, auf die Wirkung »peripherer Vasodilatationsmechanismen der Nieren« zurückführte. Indem er sich nun des weiteren die Frage vorlegte, ob die Steigerung der Durchblutung oder die Diurese das Primäre sei, glaubte er, das erstere annehmen zu können auf Grund der Tatsache, »daß es Fälle gebe, in denen zwar gesteigerte Durchblutung, aber keine Coffeindiurese bestünde, Coffeindiurese ohne gesteigerte Durchblutung aber in keinem Fall nachgewiesen sei«.

In seiner restlosen Verfolgung der Physiologie der Purinkörperdiurese ging nun Loewi noch einen Schritt weiter, als alle seine Vorgänger gegangen waren: er versuchte nämlich eine charakteristische Eigenschaft der Purinkörperdiurese aufzuklären, die vordem schon von Barcroft und Straub besonders betont worden war, und die auch Loewi in seinen Coffeinversuchen konstatieren konnte, nämlich die eigentümliche Tatsache, daß mehrfache, auf einander folgende Coffeininjektionen die Diurese zu absolutem Stillstand bringen. Er erklärte dies eigentümliche Phänomen, indem er annahm, daß sich die peripheren Vasodilatationsmechanismen der Niere an den Reiz, den das Coffein setze, allmählich gewöhnen, bzw. ihm gegenüber allmählich ermüden.

Demselben Problem ging später auch Schlayer nach. Schlayer konnte zeigen, daß mehrfache Salzinfusionen an normalen Tieren keine Erscheinungen hervorrufen, welche als Ermüdung der Nieren angesehen werden können, daß hingegen auf mehrfache Injektion von Coffein. natr. benz. ein Komplex von Erscheinungen eintrete, »Abnahme der Diurese, Abnahme der Salzausscheidung, Abnahme des Nierenvolums«, welche genau dem entsprachen, was vor ihm Loewi, sowie Barcroft und Straub in gleicher Weise beobachtet hatten und was Loewi als Coffeingewöhnung, bzw. als Coffeiner müdung, Barcroft und Straub als Vergiftung betrachtet hatten.

Ebenso wie sie beobachtete auch Schlayer nach diesem Versagen der Niere auf Coffein noch intakte Anspruchsfähigkeit für Kochsalz. . . .

II.

Noch eine Reihe weiterer Arbeiten versuchte die Auslösung und den Ablauf der Purinkörperdiurese im Einklang mit einer Theorie der Harnsekretion zu erklären. Aber alle derartigen Arbeiten vermochten nicht, eine Erklärung der Purinkörperdiurese zu liefern, die von allen Seiten anerkannt worden wäre. Sie konnten auch alle speziell ein Charakteristikum der Purinkörperdiurese nicht restlos erklären: die eigentümliche Tatsache, daß mehrfache Injektion von

Purinkörpern jegliche Diurese zum Stillstand bringt, ja geradezu in ausgesprochene Anurie umkehrt. Eine Tatsache, die doch in so einwandfreier Form und in so stetiger Wiederholung festgestellt werden konnte, daß z. B. Erich Meyer vorschlagen konnte, bei Diabetes insipidus mehrfache Darreichung von Theophyllin, dem Purindiuretikum par excellence, als therapeutische Maßregel gegenüber der Polyurie zu verwenden.

Da traten neue Beobachtungen auf, die den Gedanken nahe legen mußten, die Erklärung der Purinkörperdiurese im allgemeinen, des charakteristischen Ablaufs der Purinkörperdiurese im speziellen, in einer ganz anderen Richtung zu suchen.

K. Spiro und H. Schneider nämlich stellten fest, daß nach Coffeininjektion die aus dem Ductus thoracicus ausfließende Lymphmenge beim Kaninchen in der auf die Injektion folgenden halben Stunde um das Drei- bis Fünffache stieg.

Ferner fand Veil — in nicht veröffentlichten Versuchen —, daß jedes Diuretikum der Purinreihe nicht nur eine Steigerung der renalen Wasserausscheidung, sondern auch eine entsprechende Steigerung der extrarenalen Wasserausscheidung hervorruft, als deren Ausdrucksform eine Erhöhung der Transpiration und des Wassergehalts der Ausatemungsluft angesehen werden könne.

Diese Beobachtungen zeigten also, daß ein Flüssigkeitsaustritt aus dem Blute oder den Geweben heraus unter dem Einfluß des Coffeins statt hat, ohne daß die Nieren daran beteiligt sind.

Dies konnte in dreifacher Weise zustande kommen: entweder, indem man annahm, daß durch das Coffein gleichartige Gewebe in den Lymphbahnen und in den Nieren alteriert würden, z. B. die Kapillaren, — oder daß das beiden gemeinsame Speisemittel, das Blut, in seiner Konzentration geändert würde, — oder, indem man Schmiedeberg folgte, der die Hypothese aufstellte, daß »die Purinderivate infolge ihrer allgemeinen Wirkung auf das Zellprotoplasma die Tätigkeit der Lymphzellen in ähnlicher Weise steigern, wie die der Nierenepithelien, und daß die verstärkte Lymphabsonderung das Zustandekommen der Diurese begünstige«.

Jedenfalls aber mußten die Beobachtungen von K. Spiro und H. Schneider, sowie die von Veil den Versuch nahelegen, zu erproben, ob den Purinkörpern neben den bisher erkannten Fähigkeiten noch eine andere, noch unerkannte Fähigkeit zukäme, ob ihnen im besonderen neben der spezifischen Muskelwirkung, Nierenwirkung, Nervenwirkung noch eine spezifische »Blutwirkung«, d. h. eine auf Alterationen der Blutzusammensetzung beruhende Beeinflussung des

Wasserhaushalts eigen wäre, die vielleicht als selbständige Wirkung neben den anderen Wirkungen einherginge, vielleicht aber auch als die intermediäre Basis der Purinkörperdiurese, speziell des charakteristischen Ablaufs der Purinkörperdiurese aufgefaßt werden könnte.

K. Spiro war der erste, der dem Problem im Experiment nachging: er stellte fest, daß am nierenlosen Kaninchen auf Coffeindarreichung hin im Blute eine Steigerung des Wassergehalts eintrete; in Versuchen, die er aber trotz der angestellten Kontrollversuche nicht in extenso veröffentlichte, da er selbst in Rechnung zog, daß bei der Unvollkommenheit der Methodik, die er seinen Experimenten zugrunde legen mußte, eine Hydrämisierung des Blutes auch durch andere Momente als eine spezifische Coffeinwirkung hervorgebracht sein könnte.

Auf Spiro folgte Weber. Weber arbeitete nur mit entnierten Tieren. Er ging dabei in folgender Weise vor: Er entnahm in einem ersten Aderlaß 6—7, höchstens 10 ccm Blut, injizierte dann den Tieren einerseits nur subkutan physiologische Kochsalzlösung, andererseits subkutan physiologische Kochsalzlösung, kombiniert mit einer intravenösen Darreichung von 0,2 g Theophyllin in 2 ccm destilliertem Wasser, und fand, nachdem er einen zweiten Aderlaß von ebenfalls 6—10 ccm Blut vorgenommen hatte, daß »bei gleichzeitiger Injektion von Theophyllin eine stärkere Blutverdünnung auftrat und eine stärkere Vermehrung der Asche und des Kochsalzes im Gesamtblut, als bei den Tieren, die nur die subkutane Injektion erhalten hatten«. In einer anderen Versuchsreihe, in der intravenöse Theophyllininjektion mit subkutaner Injektion von konzentrierter Kochsalzlösung verbunden wurde, fand er, daß die Konzentration der injizierten Flüssigkeit unter Theophyllineinfluß abnahm, in der Art, daß die Blutverdünnung verringert war, hingegen die Aschesubstanz und der Kochsalzgehalt des Blutes erheblich vermehrt waren, ebenso der Kochsalzgehalt der Aschensubstanz.

Weber schloß daraus, »daß das Theophyllin einen erheblichen Einfluß auf das Geschehen des Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebsflüssigkeiten bzw. subkutan gelegenen Salzlösungen habe«, und glaubte als Ursache derartiger Umwandlungen eine »Umstimmung der Angiothelien« annehmen zu können.

Diese Versuche Webers wurden aber von Gaishöck angegriffen.

Gaishöck selbst ging bei seinen Untersuchungen im wesentlichen mittels einer doppelten Versuchsreihe vor: In einer Versuchsreihe »wurde dem Kaninchen Blut entnommen, darin Trockengehalt

und Kochsalzgehalt bestimmt und nach einer bestimmten Zeit die durch den Aderlaß herbeigeführte Änderung in bezug auf diese Bestandteile geprüft«. In einer anderen Versuchsreihe wurde dasselbe vorgenommen, nur daß unmittelbar im Anschluß an den ersten Aderlaß ein Purinkörper injiziert wurde. Dabei ergaben die Bestimmungen des Wassergehalts, daß in keinem der letzteren Versuche »die Blutverdünnung trotz einer dem ersten Aderlaß unmittelbar folgenden Injektion eines Purinkörpers, irgend hochgradiger war, als in den reinen Aderlaßversuchen«. Die Bestimmungen der Kochsalzkonzentration des Blutes aber ergaben, daß »in den reinen Aderlaßversuchen die Kochsalzkonzentration, wenn auch geringfügig, so doch regelmäßig anstieg, während sie in vier von sechs Theophyllinversuchen gleich blieb oder etwas absank«.

So glaubte Gaisböck selbst nachgewiesen zu haben, daß die Purinkörper kein »einwandfreies« Einstromen von Kochsalz und Wasser im extrarenalen Gefäßsystem hervorrufen, und glaubte bezüglich der Erfahrungen Webers gezeigt zu haben, daß die von Weber auf Theophyllininjektionen hin im Blute gefundenen Veränderungen auch nach einem einfachen Aderlaß im Blute nachweisbar seien, und daß die in Webers Experimenten der Theophyllininjektion und der Nephrektomie vorangegangenen Blutentnahmen einen derartigen Aderlaß darstellen.

Jedenfalls aber konnte Gaisböck andererseits das Umgekehrte nicht ausschließen: daß ein Ausströmen von Wasser und Kochsalz aus dem Blute in die Gewebe auf extrarenalem Wege von den Purinkörpern ausgelöst werde.

Er hing dies damit zusammen, daß er dazu gezwungen war, in allen Theophyllinversuchen Aderlaß und Theophyllininjektion zu kombinieren, und daß er daher die reine Theophyllinwirkung von der reinen Aderlaßwirkung nicht trennen konnte.

III.

So scheiterten alle Versuche, die unternommen wurden, um zu endgültigen Resultaten über die direkte Blutwirkung der Purinkörper zu gelangen; an der Unvollkommenheit der Methodik. Heute besitzen wir nun glücklicherweise die Möglichkeit, die früheren methodischen Fehler zu vermeiden, dadurch, daß für die Blutanalysen kleinste Blutmengen genügen. Wir verdanken dies zunächst dem Ausbau der refraktometrischen Blutuntersuchung durch Reiß, sodann der von Bang ausgearbeiteten, überaus brauchbaren Mikromethodik der Blutbestandteile.

Auf Grund derartiger Verbesserungen der Methodik der Blutuntersuchung unternahm es in jüngster Zeit noch einmal Erna Oeser, das Problem »der extrarenalen Beeinflussung des Wasserhaushalts durch Purinkörper« aufzurollen.

Sie ging dabei mittels einer doppelten Versuchsreihe vor: einerseits stellte sie in mehrfachen Untersuchungen an Katzen, die im Hungerzustande gehalten waren, den Blutwassergehalt fest, nahm dann die Nephrektomie vor und untersuchte aufs neue die Wasserkonzentration des Blutes: der Wassergehalt des Blutes blieb im wesentlichen konstant. In einer zweiten Versuchsreihe untersuchte sie wiederum an gleichartigen Tieren in regelmäßigen Zeitabständen den Wassergehalt des Blutes, nahm die Nephrektomie vor und injizierte pro Kilogramm Körpergewicht 0,35 cem einer 10 %igen Lösung von Theophyllin. natr. salicyl., um alsdann den Wassergehalt des Blutes wiederum zu bestimmen.

Der Vergleich beider Versuchsreihen führte zu dem Ergebnis, »daß durch Theophyllin keine stärkeren Schwankungen im Wassergehalt veranlaßt werden, als die Nephrektomie an sich schon hervorruft«.

Und Erna Oeser selbst zog aus ihren Versuchen den Schluß, daß »dieselben keinerlei Anhaltspunkte dafür ergaben, daß das Theophyllin von einem extrarenalen Angriffspunkte aus einen Zustrom von Gewebswasser zum Blute hervorzurufen vermöge«, mußte aber selbst die Beweiskraft ihrer Versuche insofern einschränken, »als die Katzen infolge ihrer ausgesprochen geringen Flüssigkeitsdepots vielleicht nicht das geeignete Versuchstier für die Fragestellung seien«.

IV.

Wenn auch alle diese Versuche, dem Problem einer direkten Beeinflussung des intermediären Gewebsaustausches seitens der Purinkörper nachzugehen, im wesentlichen ergebnislos blieben, so erschien uns doch eine Klärung dieser Frage durchaus nötig.

Unsere Fragestellung war die:

1. Gibt es eine direkte Wirkung der Purinkörper auf den Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben?

2. Ist eine derartige Wirkung, wenn sie existiert, dazu angetan, das eigentümliche Charakteristikum der Purinkörperdiurese aufzuklären, demzufolge der wiederholten Purinkörpereinverleibung ein Zustand der Anurie folgt, den Schlayër, Loewi, Barcroft und Straub auf eine Ermüdung der Nieren bezogen?

Speziell erschien es uns möglich, diese letzte Frage zu beantworten durch die bekannten Beziehungen zwischen Kochsalzgehalt des Urins und Kochsalzgehalt des Blutes, wie sie vor allem durch die Berechnungen Ambards und Weills sowie Snappers dargelegt wurden, — sofern z. B. das Theophyllin eine entsprechende Verminderung des Kochsalzgehalts des Blutes hervorriefe.

In diesem Sinne wurden nunmehr die folgenden Versuche unternommen, die es sich zur Aufgabe machten, nicht nur die Veränderungen zu bestimmen, die die Purinkörpereinverleibung im Gesamthaushalt erzeuge, sondern auch die Alterationen aufzudecken, die im intermediären Gewebsaustausch, d. i. im Blutspiegel, die Änderungen des Bilanzstoffwechsels begleiten, und schließlich die Versuche an nierenlosen Tieren vorzunehmen, um dergestalt etwaige Änderungen des intermediären Stoffwechsels auf ihre Selbständigkeit zu prüfen.

V. Methodik.

In den vorliegenden Versuchen wurden bestimmt:

1. Das Gewicht des Tieres, — durch Wägung auf einer Dezimalwage.
2. Die Menge des Urins, — mittels volumetrischer Messungen.
3. Die Kochsalzkonzentration des Urins.
4. Die Kochsalzkonzentration des Blutes.

Zu beiderlei Bestimmungen wurde die von Bang ausgearbeitete Mikromethodik angewandt.

Dabei wurden einerseits aus der Ohrvene, andererseits aus gereinigten Gefäßen, in denen der Urin aufgefangen wurde, Blut bzw. Urin auf ein Blättchen chlorfreien, mehrmals mit Essigsäure und kochendem destillierten Wasser vorbehandelten, ausgewaschenen Löschpapiers aufgefangen, das alsdann etwa 24 Stunden in einem mit 92 %igem Alkohol bis zur Höhe des Blättchens gefüllten, durch einen Wattebausch verschlossenen Reagenzglas aufbewahrt wurde. Nach 24 Stunden wurde die alkoholische Lösung aufgekocht und in ein mit destilliertem Wasser mehrmals ausgespültes Becherglas abgossen.

Die darin enthaltene Flüssigkeit wurde schließlich mit einer n/100 Silbernitratlösung titriert; aus dem Titer wurde die Chlor-konzentration des Urins bzw. des Blutes bestimmt. Diese Methode wurde in den an Menschen und an nierenlosen Tieren vorgenommenen Versuchen insofern modifiziert, als dabei das aus der Ohrvene ausfließende Blut nicht sofort auf das Löschpapier aufgesogen, sondern zunächst in einem U-Röhrchen aufgefangen und nach einigen Stunden

zentrifugiert, und alsdann nur das Serum auf Kochsalz analysiert wurde.

Im übrigen wurden von jeder Kochsalzbestimmung eine Probe und eine Kontrollprobe angefertigt, deren Mittelwert als endgültiger Wert angenommen wurde, — wo der Unterschied zwischen Probe und Kontrollprobe mehr als 0,005 % NaCl betrug, wurde die Bestimmung verworfen.

5. Ferner wurde bestimmt der Serumeiweißgehalt des Blutes. Dazu wurde aus der Ohrvene Blut in sauberen U-Röhrchen aufgesogen, einige Stunden im Eisschrank aufbewahrt und zentrifugiert; dann wurde der Brechungsindex des Serums im Eintauchrefraktometer bestimmt und die erhaltenen Skalenzahlen mittels der von Reiß veröffentlichten Tabellen berechnet.

VI. Untersuchungen an »Nierentieren«.

Zunächst wurde an zwei Nierentieren, d. h. an Tieren, bei denen eine normale Funktion der Nieren vorauszusetzen war, eine Coffeindiurese durch intravenöse Einverleibung von Coffein. natr. benz. hervorgerufen.

Versuch 1.

Weibliches Kaninchen, 1270 g schwer. Täglich 100 ccm Brunnenwasser.
Hafer ad libitum.

Im Coffeinversuch morgens 100 ccm H₂O. Hafer ad libitum. Dazu intravenös 0,2 ccm Coffein. natr. benzoic. Nach der Coffeininjektion heftiger, etwa 3 Minuten währender Krampf.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in %	Eiweiß- gehalt in %	Kochsalz- gehalt in %	
7. IX. 1916	8 ⁰⁰	1270	156	0,2543	0,1630	5,74	0,4282	—
8. IX. 1916	8 ⁰⁰	1330	100	0,1577	0,1577	6,16	0,4524	—
9. IX. 1916	8 ⁰⁰	1330	84	0,1266	0,1501	6,12	0,4388	} Vorversuch (ohne Coffein).
9. IX. 1916	10 ³⁰	1380	40	0,0844	0,2209	5,59	0,4294	
10. IX. 1916	8 ⁰⁰	1270	80	0,2240	0,2800	6,23	0,4452	—
Intravenös 0,2 ccm Coffein. natr. benzoic.								
10. IX. 1916	9 ⁰⁰	—	55	0,1272	0,2403	6,98	0,5446	} Coffeinversuch.
10. IX. 1916	10 ⁰⁰	—	36	0,1157	0,2553	6,88	0,4572	
10. IX. 1916	11 ⁰⁰	—	22	0,0650	0,2955	—	0,4659	
11. IX. 1916	11 ⁰⁰	1140	70	0,1909	0,2728	7,67	0,4734	

Versuch 2.

Weibliches Kaninchen, 1330 g schwer. Morgens peroral 100 cem einer 0,869%igen NaCl-Lösung. Hafer ad libitum.

Am Coffeintag nach der Tränkung subkutan 0,2 cem Coffein. natr. benzoic.
Kein Futter.

Datum	Uhr	Körper- gewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochsalz- gehalt in ‰	
12. IX. 1916	8 ⁰⁰	1330	—	—	—	—	—	} Vorversuch.
13. IX. 1916	8 ⁰⁰	1440	85	0,4701	0,5531	5,88	0,5322	
14. IX. 1916	8 ⁰⁰	1540	—	—	—	—	—	
14. IX. 1916	9 ⁰⁰	1470	18	0,1021	0,5663	5,53	0,5075	
14. IX. 1916	11 ⁰⁰	1470	27	0,1840	0,6814	5,94	0,5020	
14. IX. 1916	13 ⁰⁰	1470	5	0,0416	0,8325	5,50	0,5162	
14. IX. 1916	15 ⁰⁰	1470	0	—	—	—	0,5294	
14. IX. 1916	17 ⁰⁰	1460	10	—	—	5,72	0,5326	
15. IX. 1916	8 ⁰⁰	1390	20	0,1130	0,5648	5,74	0,5076	
16. IX. 1916	8 ⁰⁰	1470	40	0,3036	0,7590	6,05	0,5001	
Subkutan 0,2 ccm Coffein. natr. benzoic.								
16. IX. 1916	9 ⁰⁰	1370	80	0,4682	0,5833	6,61	0,5453	} Coffeinversuch Um 15 ⁰⁰ h Blut- verlust. Blau vom Tier sehr fort gierig aus- geleckt.
16. IX. 1916	11 ⁰⁰	1320	50	0,2833	0,5666	6,78	0,5520	
16. IX. 1916	15 ⁰⁰	1300	20	0,1181	0,5901	6,981	0,5182	
16. IX. 1916	17 ⁰⁰	1290	0	—	—	6,42	0,5082	
17. IX. 1916	8 ⁰⁰	1230	63	0,3502	0,5606	6,46	0,5008	
18. IX. 1916	8 ⁰⁰	1300	90	0,2744	0,3052	5,99	0,5440	
19. IX. 1916	8 ⁰⁰	1300	55	—	—	6,18	—	

In beiden Versuchen trat eine mäßige Diurese ein, in der ungefähr das Dreifache der im »Vorversuch« bestimmten, allein durch Infusion physiologischer Kochsalzlösung bedingten Wassermenge ausgeschieden wurde. Dabei war der Urin gegenüber der einfachen Wasserdiurese des Vorversuchs wenig verändert, höchstens insofern, als sein spezifisches Gewicht leicht gesteigert war.

Innerhalb des intermediären Gewebsaustausches sind in beiden Versuchen zwei Veränderungen zu konstatieren: einerseits eine deutliche Eindickung des Blutes, andererseits eine wenn auch nicht sehr starke und jedenfalls nur ganz transitorische, so doch deutliche Steigerung der Kochsalzkontration.

Im übrigen geht das Stadium der Diurese ohne weiteres in ein Stadium einer der Norm entsprechenden Harnausscheidung über.

Es wurden nun weiterhin Diureseversuche unternommen, in denen aber nicht Coffein. natr. benz., sondern Theophyllin, das Diuretikum par excellence, verabreicht wurde.

Versuch 3.

Weibliches Kaninchen, 1450 g schwer. Täglich morgens 8⁰⁰h 100 ccm einer 0,834%igen NaCl-Lösung. Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch morgens 9⁰⁰h 100 ccm einer 0,834%igen NaCl-Lösung. Darin 0,3 ccm Theocin. natr. acet. Kein Hafer.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochsalz- gehalt in ‰	
1. IX. 1916	8 ⁰⁰	1450	—	—	—	—	—	—
1. IX. 1916	8 ⁰⁰	1430	70	0,6654	0,9506	5,21	0,5746	—
1. IX. 1916	8 ⁰⁰	1480	78	0,5740	0,7013	—	0,5260	—
1. IX. 1916	9 ⁰⁰	1600	95	0,6302	0,6634	5,31	0,5210	—
Peroral 0,3 ccm Theocin. natr. acet.								
1. IX. 1916	10 ⁰⁰	1480	120	0,8461	0,7051	6,16	0,4956	Theocinversuch.
1. IX. 1916	12 ⁰⁰	1440	42	0,3960	0,9428	6,01	0,4941	
1. IX. 1916	14 ⁰⁰	1400	32	0,2666	0,8332	6,44	0,4994	
1. IX. 1916	16 ⁰⁰	1370	37	0,3065	0,8285	6,42	0,5347	
1. IX. 1916	18 ⁰⁰	1350	0	—	—	6,20	0,5377	
1. IX. 1916	9 ⁰⁰	1300	42	0,3160	0,7523	6,50	0,5533	—
1. IX. 1916	9 ⁰⁰	1400	155	0,8165	0,5268	5,48	0,5245	—

Versuch 4.

Weibliches Kaninchen, 1200 g schwer. Täglich 100 ccm einer 0,834%igen NaCl-Lösung. Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch morgens 100 ccm einer 0,834%igen NaCl-Lösung. Kein Hafer. Peroral 0,3 ccm Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochsalz- gehalt in ‰	
1. IX. 1916	8 ⁰⁰	1200	—	—	—	—	—	—
1. IX. 1916	8 ⁰⁰	1260	65	0,2690	1,1209	5,81	0,4786	—
1. IX. 1916	8 ⁰⁰	1270	100	1,1048	1,1048	5,85	0,5281	—
1. IX. 1916	9 ⁰⁰	1350	110	0,9149	0,8317	6,31	0,4971	—
Peroral 0,3 ccm Theocin. natr. acet.								
1. IX. 1916	10 ⁰⁰	1280	55	0,4348	0,7905	7,17	0,4859	Theocinversuch.
1. IX. 1916	12 ⁰⁰	1230	42	0,4080	0,9716	—	0,4704	
1. IX. 1916	14 ⁰⁰	1190	33	0,2803	0,8494	7,02	0,4838	
1. IX. 1916	16 ⁰⁰	1180	10	—	—	6,87	0,5023	
1. IX. 1916	18 ⁰⁰	1160	20	0,0997	0,4985	6,81	0,4942	
1. IX. 1916	9 ⁰⁰	1120	18	0,1982	1,1012	6,94	0,5354	—
1. IX. 1916	9 ⁰⁰	1200	125	0,7063	0,5650	6,59	0,5450	—

Versuch 5.

Weibliches Kaninchen, 1350 g schwer. Morgens 100 ccm einer 0,823%igen NaCl-Lösung. Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch 100 ccm einer 0,823%igen NaCl-Lösung. Dazu 10 ccm Brunnenwasser und 0,3 ccm Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Körper- gewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkunge
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochsalz- gehalt in ‰	
10. X. 1916	9 ⁰⁰	1350	86	0,6817	0,7927	6,0982	0,5045	—
11. X. 1916	9 ⁰⁰	1300	82	0,8640	1,0415	6,55	0,5271	—
12. X. 1916	9 ⁰⁰	1320	130	0,7792	0,5994	6,96	0,5132	Theocinversu
Peroral 0,3 ccm Theocin. natr. acet.								
12. X. 1916	10 ⁰⁰	1230	90	0,7968	0,8853	6,59	0,5033	
12. X. 1916	12 ⁰⁰	1200	15	0,1744	1,1625	7,86	0,4991	
12. X. 1916	14 ⁰⁰	1190	8	0,1314	1,6420	6,72	0,4912	
12. X. 1916	16 ⁰⁰	1185	0	0	0	7,58	0,4921	
13. X. 1916	9 ⁰⁰	1120	40	0,3318	0,8295	6,76	0,5248	—
14. X. 1916	9 ⁰⁰	1095	90	0,7139	0,7933	7,15	0,5399	—

Versuch 6.

Weibliches Kaninchen, 1400 g schwer. Morgens 100 ccm einer 0,823%igen NaCl-Lösung. Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch 100 ccm physiologische NaCl-Lösung. Dazu 10 ccm Brunnenwasser und 0,3 ccm Theocin. natr. acet. peroral.

Datum	Uhr	Körper- gewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkunge
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochslaz- gehalt in ‰	
10. X. 1916	9 ⁰⁰	1400	96	0,6853	0,7264	6,14	0,5292	—
11. X. 1916	9 ⁰⁰	1300	137	1,2375	0,9033	6,55	0,5164	—
12. X. 1916	9 ⁰⁰	1310	140	1,1617	0,8298	6,40	0,5336	Theocinvers
12. X. 1916	10 ⁰⁰	1220	90	0,5969	0,6633	8,04	0,5025	
Peroral 0,3 ccm Theocin. natr. acet.								
12. X. 1916	12 ⁰⁰	1190	22	0,2630	1,1855	7,48	—	
12. X. 1916	14 ⁰⁰	1165	17	0,1844	1,0845	7,71	0,4897	
12. X. 1916	16 ⁰⁰	1150	15	0,1836	1,2242	7,61	0,5086	
13. X. 1916	9 ⁰⁰	1070	50	0,3932	0,7863	7,02	0,5167	—
14. X. 1916	9 ⁰⁰	1060	90	0,5581	0,6223	7,65	0,5382	

Versuch 7.

Weibliches Kaninchen. Am 13. XI. 1916, 6^{00h} abends, 100 ccm physiologische NaCl-Lösung. Hafer ad libitum. Jeden Abend um 6^{00h} 100 ccm einer 0,86%igen NaCl-Lösung. Dazu Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch am Vorabend 100 ccm einer 0,86%igen NaCl-Lösung. Kein Hafer. Am 17. XI. 1916, 10^{00h} vormittags, 0,3 ccm Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochsalz- gehalt in ‰	
. XI. 1916	9 ⁰⁰	—	0	0	0	4,79	0,5059	—
. XI. 1916	18 ⁰⁰	—	250	1,1633	0,5053	4,87	0,5339	—
. XI. 1916	8 ⁰⁰	—	55	1,0676	1,9410	5,24	0,5330	—
. XI. 1916	10 ⁰⁰	—	0	0	0	5,03	0,5521	—
. XI. 1916	12 ⁰⁰	—	0	0	0	4,79	0,5677	—
. XI. 1916	15 ⁰⁰	—	0	0	0	5,13	0,5659	—
. XI. 1916	18 ⁰⁰	—	0	0	0	4,61	0,5699	—
. XI. 1916	18 ⁰⁰	—	25	0,7335	2,9340	4,85	0,5697	—
. XI. 1916	10 ⁰⁰	—	23	0,0876	0,3813	4,83	0,6000	—
0,3 g Theocin. natr. acet.								
. XI. 1916	11 ⁰⁰	—	120	0,1045	0,8713	5,31	0,5370	Theocinversuch.
. XI. 1916	13 ⁰⁰	—	0	0	0	6,98	0,5308	
. XI. 1916	16 ⁰⁰	—	0	0	0	5,46	0,5617	
. XI. 1916	10 ⁰⁰	—	65	0,9728	0,7272	5,24	0,4815	

Versuch 8.

Weibliches Kaninchen. Am 13. XI. 1916, 6^{00h} abends, 100 ccm physiologische NaCl-Lösung. Hafer ad libitum. Jeden Abend um 6^{00h} 100 ccm einer 0,86%igen NaCl-Lösung. Dazu Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch am Vorabend 100 ccm einer 0,86%igen NaCl-Lösung. Kein Hafer mehr. Dazu am 17. XI. 1916 10^{00h} Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochsalz- gehalt in ‰	
. XI. 1916	9 ⁰⁰	—	—	—	—	4,79	0,5010	—
. XI. 1916	18 ⁰⁰	—	220	1,1561	0,5255	4,83	0,5432	—
. XI. 1916	9 ⁰⁰	—	65	0,6373	0,9804	4,72	0,5776	—
. XI. 1916	10 ⁰⁰	—	0	0	0	4,79	0,5382	—
. XI. 1916	12 ⁰⁰	—	0	0	0	4,92	0,5695	—
. XI. 1916	15 ⁰⁰	—	10	0,1517	1,5170	5,24	0,5755	—

Datum	Uhr	Körper- gewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkunge
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochsalz- gehalt in ‰	
15. XI. 1916	18 ⁰⁰	—	0	0	—	4,65	0,5778	—
16. XI. 1916	18 ⁰⁰	—	22	0,6435	2,9250	4,63	0,5930	—
17. XI. 1916	10 ⁰⁰	—	33	0,3973	1,2040	4,37	0,6027	Theocinversi
0,3 g Theocin. natr. acet.								
17. XI. 1916	11 ⁰⁰	—	45	0,4954	1,1010	4,79	0,5993	
17. XI. 1916	13 ⁰⁰	—	45	0,3293	0,9497	5,26	0,5750	
17. XI. 1916	16 ⁰⁰	—	30	0,2555	0,8518	4,97	0,5630	
18. XI. 1916	10 ⁰⁰	—	45	0,3998	0,8885	6,76	0,5225	

Die sämtlichen unter Anwendung von Theocin. natr. acet. unternommenen Versuche brachten ein frappantes Resultat:

In sämtlichen Versuchen trat eine deutliche Diurese ein, die einige Stunden anhielt. Dann setzte ein Stadium ausgesprochener Oligurie ein, das ungefähr nach Ablauf eines Tages in eine der Norm entsprechende Harnausscheidung kontinuierlich überging.

Bezüglich der Kochsalzausfuhr ließen sich in den vorliegenden Versuchen keine so regelmäßigen Resultate erzielen, daß wir uns berechtigt fühlten, daraus Schlüsse zu ziehen.

Doch wog im allgemeinen der Eindruck vor, daß während des Höhepunkts der Diurese die Kochsalzausscheidung vermindert sei. Ein Eindruck, der immerhin dadurch noch schwerwiegender wurde, daß die Injektion des Theocin. natr. acet. zumeist mit einer Infusion von 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung verbunden war, derzufolge eher eine Steigerung der Kochsalzkonzentration des Urins hätte erwartet werden können.

Um so frappanter sind die Ergebnisse, die die Untersuchung des die Diurese begleitenden Blutspiegels ergab: während der eigentlichen Diurese trat stets eine deutliche Verminderung der Kochsalzkonzentration des Urins ein, die um so eindrucksvoller wirken mußte, als wir nach der die Theocininjektion begleitenden Infusion physiologischer Kochsalzlösung eher eine leichte Steigerung der Kochsalzkonzentration des Blutes erwarten mußten. Während des der Diurese folgenden oligurischen Stadiums stellte sich alsdann die Kochsalzkonzentration des Blutes wieder langsam auf ihr normales Niveau ein.

Im übrigen war die Diurese stets von einer, teilweise außerordentlich deutlichen Eindickung des Blutes begleitet: wir konnten

aber auch feststellen, daß die Veränderungen der Wasser- und Kochsalzkonzentration des Blutes, die wir beobachten konnten, auf die Wirkung des Diuretikums zurückgeführt werden mußten, nicht etwa auf Stoffwechselvorgänge, die von der Darreichung der 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung abhängig wären, — denn wir konnten sie, und zwar in unmittelbarem Anschluß an die Theocindarreichung, auch feststellen, wenn wir die Einflößung der physiologischen Kochsalzlösung und die Theophyllininjektion voneinander trennten.

VII.

Um nun aber auch einen Einfluß auszuschalten, den vielleicht die aliphatische Komponente des Theocin. natr. acet. auf den Gewebsaustausch haben könne, — sowie um die einzelnen Purinkörper untereinander bezüglich derartiger Blutwirkungen vergleichen zu können, unternahmen wir noch Versuche, in denen Theocinum purum, bzw. Coffeinum purum als Diuretikum verwandt wurde.

Versuch 9.

Weibliches Kaninchen, 1420 g schwer. Täglich gewöhnliche Krautkost ad libitum.

Im Diureseversuch am 25. X. 1916, 9⁰⁰^h morgens, 0,2 g Theocin. purum.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochsalz- gehalt in ‰	
0. XI. 1916	8 ⁰⁰	1420	—	—	—	—	—	—
1. XI. 1916	8 ⁰⁰	1420	360	0,8496	0,2360	5,77	0,4095	—
1. XI. 1916	9 ⁰⁰	—	0	—	—	5,55	0,4530	—
1. XI. 1916	11 ⁰⁰	—	35	0,0144	0,1910	5,50	0,4720	—
1. XI. 1916	13 ⁰⁰	—	—	—	—	5,79	0,4648	—
1. XI. 1916	15 ⁰⁰	—	88	0,3377	0,3838	—	0,4743	—
1. XI. 1916	17 ⁰⁰	—	—	—	—	—	—	—
2. XI. 1916	8 ⁰⁰	—	225	0,7085	0,3149	5,74	0,4381	—
3. XI. 1916	8 ⁰⁰	—	125	0,2257	0,1806	5,74	0,4777	—
4. XI. 1916	8 ⁰⁰	—	435	—	—	—	—	—
5. XI. 1916	9 ⁰⁰	1450	390	1,0311	0,2644	6,03	0,4671	—
0,2 g Theocin. purum.								
5. XI. 1916	10 ⁰⁰	1390	53	0,1375	0,2972	6,18	0,4459	Theocinversuch.
5. XI. 1916	12 ⁰⁰	1370	0	0	0	6,24	0,4282	
5. XI. 1916	15 ⁰⁰	1320	32	0,1617	0,5053	6,24	0,4507	
5. XI. 1916	18 ⁰⁰	1270	32	0,1380	0,4315	6,12	0,4852	
6. XI. 1916	9 ⁰⁰	1230	25	0,1121	0,4402	6,12	0,4998	
7. XI. 1916	9 ⁰⁰	—	190	0,1590	0,0837	5,98	0,4702	

Versuch 10.

Weibliches Kaninchen, 1500 g schwer. Täglich 100 ccm physiologische NaCl-Lösung. Dazu Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch morgens 100 ccm physiologische NaCl-Lösung. Dazu morgens 9^{00h} 0,05 g Coffein. purum subkutan. Kein Hafer.

Datum	Uhr	Körper- gewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkunge
			Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochsalz- gehalt in ‰	
4. XII. 1916	9 ⁰⁰	1500	140	0,4459	0,3185	—	0,5105	—
5. XII. 1916	9 ⁰⁰	1530	82	0,6231	0,7599	5,24	0,5435	—
6. XII. 1916	9 ⁰⁰	1620	95	0,9195	0,9679	5,46	0,5505	} Coffeinverstu
0,05 g Coffein. purum subkutan.								
6. XII. 1916	10 ⁰⁰	1530	97	0,4580	0,4722	5,57	0,5181	
6. XII. 1916	12 ⁰⁰	1510	14	0,1628	1,1449	5,90	0,5587	
6. XII. 1916	2 ⁰⁰	1510	0	0	0	5,57	0,5400	
6. XII. 1916	4 ⁰⁰	1500	12	0,1416	1,1800	5,70	0,5480	
7. XII. 1916	9 ⁰⁰	1450	25	0,1633	0,6534	5,48	0,5416	—

Versuch 11.

Weibliches Kaninchen, 1200 g schwer. Morgens 100 ccm 0,862 ‰ige NaCl-Lösung. Hafer ad libitum.

Im Diureseversuch morgens 100 ccm einer 0,862 ‰igen NaCl-Lösung. Kein Hafer. Dazu morgens 9^{00h} subkutan 0,05 g Coffein. purum in 10 ccm Aqua dest.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
			Menge in cem	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochsalz- gehalt in ‰	
4. XII. 1916	9 ⁰⁰	1200	200	0,5822	0,2911	—	0,5007	—
5. XII. 1916	9 ⁰⁰	1250	63	0,3386	0,5376	6,09	0,4955	—
6. XII. 1916	9 ⁰⁰	1370	70	0,7854	1,1220	6,07	0,5408	} Coffeinversu.
0,05 g Coffein. purum subkutan.								
6. XII. 1916	10 ⁰⁰	1300	75	0,3542	0,4722	6,50	0,5038	
6. XII. 1916	12 ⁰⁰	1250	53	0,4081	0,7701	6,70	0,5288	
6. XII. 1916	14 ⁰⁰	1250	0	0	0	5,90	0,5573	
6. XII. 1916	16 ⁰⁰	1230	7	0,0827	1,1819	6,44	0,5625	
7. XII. 1916	9 ⁰⁰	1170	47	0,3055	0,6500	6,33	0,5200	—

Auch hier konnten wir die Veränderungen des Bilanzstoffwechsels und des intermediären Stoffwechsels konstatieren, die bei Anwendung von Theocin. natr. acet. aufgefallen waren:

Im Gesamthaushalt eine einige Stunden dauernde z. T. hochgradige Diurese, der in unmittelbarem Anschluß eine Oligurie folgt. Während der Diurese im allgemeinen eine Verminderung in der Ausfuhr der festen Harnbestandteile.

Ferner im Gewebsaustausch während der Diurese eine deutliche Eindickung des Blutes und eine die Verminderung des Wassergehalts des Blutes noch überschreitende, teilweise außerordentlich erhebliche Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes.

VIII.

Es blieb uns noch übrig, die Theocinversuche auch auf Menschen auszudehnen.

Dabei wurde nur Theocin. natr. acet. als Diuretikum angewandt.

Auch in den am Menschen vorgenommenen Versuchen fanden wir die vom Tierversuch her gewohnten Resultate wieder. Auch hier fanden wir nach Theophyllindarreichung eine deutliche Steigerung der Diurese. Wir mußten aber konstatieren, daß die Verminderung der Kochsalzkonzentration, die im Tierversuch die Diurese im allgemeinen mit ziemlicher Regelmäßigkeit begleitete, sich hier innerhalb leidlicher Schwankungen hielt, wohl aus dem Grunde, daß die Urinausscheidung hier überhaupt genauer zeitlicher Abgrenzung und exakter Messung in verhältnismäßig geringem Maße zugänglich war.

Dafür treten in den vorliegenden am Menschen unternommenen Versuchen die Veränderungen des Blutspiegels, d. h. eine absolute Verminderung des Wassergehalts und eine noch über das absolute Maß hinausgehende prozentuale Verminderung der Kochsalzkonzentration mit allergrößter, eindrucksvollster Deutlichkeit auf.

Versuch 12.

Patient E. (Neurasthenie). Ab 29. XII. 1916 10 g NaCl zu gewöhnlicher Kost. Am 2. I. 1917 Theocintag: morgens 6^{00h} 0,3 g Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Urin			Blutserum		Bemerkungen
		Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochsalz- gehalt in ‰	
29. XII. 1916	—	—	—	—	7,97	0,6644	—
30. XII. 1916	—	—	—	—	7,84	0,6387	—
31. XII. 1916	7 ⁰⁰	900	—	0,7254	—	0,6515	—

Datum	Uhr	Urin			Blutserum		Bemerkungen
		Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochsalz- gehalt in ‰	
1. I. 1917	6 ⁰⁰	400	—	0,2626	—	—	—
1. I. 1917	7 ⁰⁰	—	—	—	7,54	0,6641	—
1. I. 1917	9 ⁰⁰	—	—	—	8,04	0,6657	—
1. I. 1917	11 ⁰⁰	—	—	—	7,67	0,6633	—
1. I. 1917	12 ⁰⁰	100	—	0,3861	—	—	—
1. I. 1917	13 ⁰⁰	—	—	—	7,52	0,6225	—
1. I. 1917	15 ⁰⁰	—	—	—	7,45	0,6202	—
1. I. 1917	17 ⁰⁰	150	—	0,7254	7,52	0,6338	—
1. I. 1917	19 ⁰⁰	200	—	0,5031	—	0,6487	—
0,3 g Theocin. natr. acet.							
2. I. 1917	7 ⁰⁰	—	—	—	7,35	0,6227	} Theocintag.
2. I. 1917	8 ⁰⁰	200	—	1,4274	—	—	
		1050	—	—	—	—	
2. I. 1917	9 ⁰⁰	—	—	—	8,32	0,6070	
2. I. 1917	11 ⁰⁰	—	—	—	8,56	0,5909	
2. I. 1917	13 ⁰⁰	350	—	0,7956	8,43	0,5980	
2. I. 1917	15 ⁰⁰	500	—	0,4446	8,32	0,5978	
2. I. 1917	17 ⁰⁰	—	—	—	—	—	
2. I. 1917	23 ⁰⁰	900	—	0,4914	—	—	}
3. I. 1917	7 ⁰⁰	650	—	0,4095	—	—	

Versuch 13.

Patient K. (Myelitis luetica). Ab 16. II. 1917 7^{00h} täglich 10 g NaCl zu gewöhnlicher Kost. Am 19. II. 1917 Theocintag: morgens 6^{00h} 0,3 g Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Urin			Blutserum		Bemerkungen
		Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochsalz- gehalt in ‰	
16. II. 1917	7 ⁰⁰	—	—	—	7,95	0,6211	—
16. II. 1917	19 ⁰⁰	1200	9,236	1,603	—	—	—
17. II. 1917	7 ⁰⁰	400	8,376	2,094	6,70	0,6591	—
17. II. 1917	19 ⁰⁰	1200	13,080	1,09	—	—	—
18. II. 1917	7 ⁰⁰	1300	4,470	1,49	6,98	0,6655	—
18. II. 1917	10 ⁰⁰	—	—	—	7,74	0,6446	—
18. II. 1917	13 ⁰⁰	—	—	—	7,92	0,6181	—
18. II. 1917	15 ⁰⁰	—	—	—	7,50	0,6402	—
18. II. 1917	19 ⁰⁰	900	10,350	1,15	—	—	—

Datum	Uhr	Urin			Blutserum		Bemerkungen
		Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochsalz- gehalt in ‰	
0,3 g Theocin. natr. acet.							
19. II. 1917	7 ⁰⁰	200	2,380	1,194	8,69	0,6440	} Theocintag.
19. II. 1917	10 ⁰⁰	—	—	—	8,92	0,5675	
19. II. 1917	13 ⁰⁰	—	—	—	7,97	0,5603	
19. II. 1917	15 ⁰⁰	—	—	—	7,32	0,5621	
19. II. 1917	19 ⁰⁰	1800	19,62	1,04	—	—	
20. II. 1917	7 ⁰⁰	100	1,19	1,194	—	—	—
20. II. 1917	19 ⁰⁰	350	2.70	0.772	7.39	0.6293	—

IX.

Mit Rücksicht auf die besondere Bedeutung des Theophyllinversuchs beim Diabetes insipidus-Kranken wurde nun noch ein Versuch an einem solchen Patienten vorgenommen.

In diesem Versuch machte sich im Bilanzstoffwechsel die anurisierende Wirkung mehrfacher Theophyllineinverleibung mit eminenter Deutlichkeit geltend.

Im intermediären Stoffwechsel traten mit eben solcher Deutlichkeit die für den Theophyllinversuch charakteristischen Veränderungen auf: eine hochgradige Eindickung des Blutes und eine hochgradige Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes, die im ganzen um 17 ‰ abfiel.

Versuch 14.

Patient M. (Diabetes insipidus).

Datum	Körper- gewicht in g	Urin			Blutserum		Bemerkungen
		Menge in ccm	Kochsalz in g	Kochsalz in ‰	Eiweiß- gehalt in ‰	Kochsalz- gehalt in ‰	
9. II. 1917	—	5500	20,38	0,37	6,88	0,592	Vortag.
10. II. 1917	—	6550	34,71	0,53	7,14	0,592	3 × 0,3 g Theocin.
					8,67	0,574	
					8,56	0,566	
1. II. 1917	—	2800	12,40	0,45	7,89	0,556	Nachtag.
2. II. 1917	—	—	—	—	6,92	0,591	—

X.

Daraufhin blieb uns noch die letzte und, wie uns schien, bedeutungsvollste Teilaufgabe unserer Untersuchungen übrig.

Theophyllinjektion an nierenlosen Tieren vorzunehmen, d. h. jene charakteristischen Veränderungen des Blutspiegels, die wir im Theocinversuch mit größter Regelmäßigkeit beobachten konnten, und die wir sowohl als den primären Ausdruck einer Blutwirkung der Purinkörper, wie als die sekundäre Folge der Purinkörperdiurese betrachten konnten, auf die Unmittelbarkeit ihrer Genese zu prüfen.

Versuche an nierenlosen Tieren.

Versuch 15.

Kaninchen, entniert. Nach der Entnierung 50 cem physiologische NaCl-Lösung peroral verabreicht (Kontrolltier).

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Blut		Bemerkungen
			Serum- eiweiß in %	Serum- NaCl in %	
3. IV. 1917	7 ⁰⁰	—	—	0,5665	Entniert um 7 ^{00h} abends.
3. IV. 1917	8 ⁰⁰	—	—	0,5830	
3. IV. 1917	10 ⁰⁰	—	—	0,6090	

Versuch 16.

Kaninchen, entniert. Nach der Entnierung perorale Verabreichung von 50 cem Aqua destillata (Kontrolltier).

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Blut		Bemerkungen
			Serum- eiweiß in %	Serum- NaCl in %	
1. IV. 1917	12 ⁰⁰	1545	6,03	0,555	Entniert um 12 ^{00h} .
1. IV. 1917	1 ⁰⁰	1540	5,77	0,559	
1. IV. 1917	3 ⁰⁰	1515	5,75	0,579	
1. IV. 1917	5 ⁰⁰	1512	5,66	0,533	
1. IV. 1917	7 ⁰⁰	1510	5,60	0,561	

Versuch 17.

Kaninchen, entniert. Nach der Entnierung perorale Verabreichung von 50 cem physiologischer NaCl-Lösung und 0,3 cem Theocin. purum.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Blut		Bemerkungen
			Serum- eiweiß in ‰	Serum- NaCl in ‰	
3. IV. 1917	7 ³⁰	—	—	0,554	Entniert um 7 ³⁰ h.
3. IV. 1917	8 ³⁰	—	—	0,528	—
3. IV. 1917	10 ³⁰	—	—	0,520	—

Versuch 18.

Kaninchen, entniert. Nach der Entnierung perorale Verabreichung von 50 cem Aqua destillata und 0,3 cem Theocin. purum.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Blut		Bemerkungen
			Serum- eiweiß in ‰	Serum- NaCl in ‰	
11. IV. 1917	12 ³⁰	1539	5,66	0,5950	Entniert um 12 ³⁰ h.
11. IV. 1917	1 ³⁰	1539	6,03	0,5855	—
11. IV. 1917	3 ³⁰	1520	5,71	0,5805	—
11. IV. 1917	5 ³⁰	1510	5,60	0,5900	—
11. IV. 1917	8 ⁰⁰	1500	5,60	0,5872	—

Versuch 19.

Kaninchen, entniert. Nach der Entnierung perorale Verabreichung von 50 cem physiologischer NaCl-Lösung und 0,3 cem Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Blut		Bemerkungen
			Serum- eiweiß in ‰	Serum- NaCl in ‰	
16. IV. 1917	12 ⁰⁰	1580	4,81	0,555	Entniert um 12 ⁰⁰ h.
16. IV. 1917	1 ⁰⁰	1550	5,72	0,525	—
16. IV. 1917	3 ⁰⁰	1530	5,29	0,531	—
16. IV. 1917	5 ⁰⁰	1525	4,75	0,555	—
16. IV. 1917	7 ⁰⁰	1505	4,44	0,558	—

Versuch 20.

Kaninchen, entniert. Nach der Entnierung perorale Verabreichung von 50 ccm physiologischer NaCl-Lösung und 0,3 ccm Theocin. natr. acet.

Datum	Uhr	Körpergewicht in g	Blut	
			Serum- eiweiß in ‰	Serum- NaCl in ‰
17. IV. 1917	12 ⁰⁰	1670	5,40	0,573
17. IV. 1917	1 ⁰⁰	1635	6,25	0,535
17. IV. 1917	3 ⁰⁰	1600	5,92	0,562
17. IV. 1917	5 ⁰⁰	1595	5,29	0,569
17. IV. 1917	7 ⁰⁰	1585	5,12	0,574

Das Resultat dieser Untersuchungen ergab demnach einem eminent eigenartigen, recht deutlichen und regelmäßigen Befund.

Während in sämtlichen Versuchen, die an nierenlosen, nicht mit Theophyllin vorbehandelten Tieren vorgenommen wurden, also in den beiden ersten Versuchen dieser Versuchsreihe, die Kochsalzkonzentration des Blutes, nach Vornahme der Nephrektomie eine deutliche Steigerung verzeichnete, sank sie in den mit Theophyllininjektionen behandelten nephrektomierten Tieren mit ebensolcher Deutlichkeit ab — blieb während der Zeitdauer, während derer eine unmittelbare Theophyllinwirkung angenommen werden konnte, auf gleichmäßigem Tiefstand —, um sich offenbar nach Resorption des Theophyllin zu ihrem Ausgangspunkt langsam zu erheben.

Ebenso verhielt sich der Wassergehalt des Blutes: bei den nephrektomierten, aber nicht mit Theophyllin vorbehandelten Tieren machte sich infolge der mit der Nephrektomie verbundenen Wasserdarreichung eine Hydrämisierung des Blutes geltend. Bei den nephrektomierten, aber gleichzeitig mit Theophyllin behandelten Tieren trat nicht nur keine Steigerung, sondern sogar, und zwar nur in unmittelbarem, äußerst charakteristischem Anschluß an die Theophyllinwirkung eine erhebliche Eindickung des Blutes auf.

XI.

Die Ergebnisse der vorliegenden Versuche lassen sich demnach in toto zu folgenden Schlüssen über die Wirkung des Theophyllins auf den Gewebsaustausch bzw. über Auslösung und Ablauf der Theophyllindiurese zusammenfassen, — Schlüsse, die, wie alle derartigen

Allgemeinschlüsse, cum grano salis zu verstehen, nicht als für jedes Experiment bindend anzusehen sind.

Jede Theophyllindiurese zerfällt gleichsam in zwei zeitlich aufeinander folgende Teile: zunächst tritt als eigentliche Diurese ein polyurisches Stadium ein, während dessen die Harnmenge hochgradig gesteigert ist; alsdann folgt ein oligurisches Stadium, in dem die Harnausscheidung unter ihr normales Maß verringert wird.

Der Kochsalzstoffwechsel zeigt dabei folgende charakteristische Alterationen: während des polyurischen Stadiums, alias während der eigentlichen Theophyllindiurese, kommt es mit größter Regelmäßigkeit und größter Deutlichkeit zu einer Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes, der im allgemeinen auch eine Verminderung der Kochsalzkonzentration des Urins entspricht.

Während des oligurischen Stadiums, alias im Anschluß an die Theophyllindiurese, gehen die Kochsalzkonzentration des Urins und die Kochsalzkonzentration des Blutes langsam auf ihr Normalmaß zurück, — der Kochsalzgehalt des Urins sogar noch vielfach darüber hinaus.

Der Wassergehalt des Blutes zeigt während des diuretischen Stadiums, d. h. im Stadium der Wasserausschwemmung, durchweg eine hochgradige Verminderung, um sich im oligurischen Stadium, d. h. in der Zeit, da der Organismus Wasser wiederum einspart, langsam auf sein normales Niveau zu heben.

Aber noch eine weitere und wichtigere Tatsache haben die vorliegenden Experimente mit Regelmäßigkeit und Sicherheit ergeben.

Ebenso wie am normalen Tiere tritt am nierenlosen Tiere nach Darreichung von Theophyllin eine absolute Verminderung des Wassergehalts und eine noch darüber hinausgehende Verminderung des Kochsalzgehaltes des Blutes ein.

XII.

Wir fragen uns nunmehr:

Welche Bedeutung haben diese Ergebnisse, die innerhalb der vorliegenden Versuche einerseits bezüglich des Gesamthaushalts, d. h. der Harnausscheidung, andererseits bezüglich des Gewebsaustausches, d. h. des die Harnausscheidung begleitenden Blutspiegels, gewonnen wurden?

Bezüglich des Gesamthaushalts konnten wir feststellen, daß jede Purinkörperdiurese in zwei aufeinander folgende Stadien zerfällt: in ein polyurisches Anfangsstadium und in ein oligurisches Spätstadium.

Diese Tatsache scheint uns in vollem Einklang zu stehen mit jener anderen von Barcroft und Straub, Loewi, Schlayer beobachteten Tatsache, derzufolge vermehrte Coffeininjektionen eine Anurie erzeugen. Es scheint uns, daß sich die von uns aufgedeckte Regelmäßigkeit zu der schon bisher bekannten Tatsache gleichsam verhält, wie der Positiv zum Komparativ, wie ein einfacher Reiz zu einer Summation von Reizen, d. h. es scheint uns möglich zu sein, daß, wenn einmalige Injektionen eine Oligurie bedingen, mehrmalige Injektionen eine Anurie erzwingen werden.

Bezüglich des intermediären Stoffwechsels stellten wir fest, daß dem Theophyllin eine direkte Wirkung auf den Gewebsaustausch zukommt, die sich in einer absoluten Verminderung des Wassergehalts und einer noch über das absolute Maß hinausgehenden prozentualen Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes dokumentiert.

Es erhebt sich nunmehr für uns die Frage:

Zu welcher Korrektur und Erweiterung unserer theoretischen Anschauungen von der Auslösung und vom Ablauf der Purinkörperdiurese können uns derartige neue Kenntnisse berechtigen?

Zunächst stellen wir uns die Frage: kann diese Wirkung der Purinkörper auf den Gewebsaustausch als die Basis der Purinkörperdiurese angesehen werden?

Diese Frage kann bejaht werden; denn wir sind nach unseren Versuchen durchaus nicht mehr genötigt, die Eindickung des Blutes, die wir am Normaltiere und am Menschen nach Darreichung sämtlicher Purinkörper gefunden haben, als sekundären Folgezustand der Diurese anzusehen.

Dasselbe gilt von der Einwirkung des Theocins auf die Kochsalzausscheidung: auch ohne spezifische Nierenzellenarbeit kommt sie zustande, wenn sie auch alsdann in die Gewebe hinein statt hat.

Andererseits aber ist die Annahme einer spezifisch renalen Wirkung der Purinkörper auf Grund der vorliegenden Versuche durchaus nicht mit Sicherheit abzustreiten, d. h. wir können in der Eindickung des Blutes, die die Wirkung sämtlicher Purinkörper begleitet, nicht nur ein primäres Moment, sondern auch gleichzeitig eine sekundäre Folge der renalen Wasserausscheidung sehen, und könnten alsdann annehmen,

daß bei der Auflösung der Purinkörperdiurese sich Blutwirkung und Nierenwirkung kombinieren.

Damit gelangen wir aber schon zu der zweiten Frage, die sich bei Durchsicht der vorliegenden Versuche aufdrängt: Ist die Wirkung der Purinkörper auf den Gewebeaustausch überhaupt an der Auslösung der Purinkörperdiurese beteiligt?

Diese Frage kann unbedingt bejaht werden; denn wir müssen annehmen, daß nach Darreichung von Purinkörpern nicht nur bei nierenlosen Tieren, sondern auch beim Normaltiere Wasser und Kochsalz aus dem Blute in die Gewebe ausströmen und wir müssen weiterhin annehmen, daß eine derartige Ausschwemmung von Wasser und Kochsalz nicht nur im pararenalen, sondern auch im renalen Gefäßsystem vor sich geht.

Gerade darin liegt eines der wesentlichsten Charakteristika, durch die sich die Purindiurese von der gewöhnlichen Diurese unterscheidet: Bei der Wasserdiurese findet ein Zustrom aus den Geweben nach dem Blut statt (vgl. Veil, Regnier), bei der Theocindiurese dagegen ein Ausströmen aus dem Blute.

So erklärt sich ganz von selbst die Tatsache des der Polyurie folgenden oligurischen bzw. anurischen Stadiums.

Dieser Gedankengang erhält übrigens innerhalb der vorliegenden Versuche selbst eine vortreffliche Illustration in der Tatsache, daß gerade in denjenigen Versuchen, in denen die Erniedrigung der Kochsalzkonzentration des Blutes sehr deutlich war, auch die Oligurie am stärksten hervortrat, z. B. in den Versuchen 7—10, und 13, 14.

XIII.

Gleichsam anhangsweise möge nun noch eine weitere Frage erörtert werden: die Frage der Erklärung der eigentümlichen Sonderstellung, die innerhalb der vorliegenden Versuche das Coff. natr. benz. unter den Purinkörpern einnahm.

Wir sahen, daß nach Injektion von Coff. pur. und Theocin. pur., also nach Darreichung von reinen Purinkörpern, sich eine Kochsalzverarmung des Blutes einstellte; wir sahen dieselbe Blutwirkung nach Darreichung von Theocin. natr. acet., also eines aliphatischen Purindoppelsalzes auftreten, vermißten sie aber in jenen Versuchen, in denen Coff. natr. benz., d. h. ein aromatisches Doppelsalz des Coffeins, als Diuretikum gegeben wurde.

Dabei konnten wir feststellen, daß nach Darreichung von Coff. natr. benz. wohl, wie in allen übrigen Versuchen, eine Verarmung des Blutes an Wasser eintrat, nicht aber, wie sonst, eine Verminde-

rung der Kochsalzkonzentration des Blutes. Dies Versuchsergebnis scheint uns mit außerordentlicher Deutlichkeit zu beweisen, daß die Kochsalzverarmung des Blutes und die Verminderung des Wassergehalts des Blutes zwei isolierte und voneinander unabhängige, auf der Wirksamkeit verschiedener Regulationsmechanismen beruhende Vorgänge sind; d. h. daß das Wasser, wenn es unter der Einwirkung von Purinkörpern die Blutbahn verläßt, nicht schlechthin vom Kochsalz mitgerissen wird, wie z. B. bei einer nach Injektion konzentrierter Kochsalzlösung einsetzenden Bewegung der Gewebsflüssigkeiten, sondern daß in der Purinkörperdiurese einerseits das Wasser und andererseits das Kochsalz selbständig die Blutbahn verlassen.

XIV.

Schließlich wollen wir der letzten Überlegung nahe treten, die sich aus der Durchsicht der vorliegenden Versuche und aus der Verfolgung der an die vorliegenden Versuche geknüpften theoretischen Anschauungen ergeben mag: der Frage nach dem »Angriffspunkt«, an dem das Theophyllin seine Wirkung entfaltet, wenn es die Kochsalzkonzentration des Blutes und den Wassergehalt des Blutes vermindert.

Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir gleichsam als Voraussetzung zunächst feststellen, daß die Alterationen des Blutspiegels, die durch Theophyllin ausgelöst werden, nicht etwa auf einer Störung der Permeabilität der Blutzellen — wie sie z. B. Snapper aufdecken konnte — beruhen können; einfach deshalb nicht, weil wir dieselben Alterationen der Konzentration des Blutes auch fanden, wenn wir nicht nur den Kochsalzgehalt des Serums, sondern auch den Kochsalzgehalt des Gesamtblutes analysierten. So daß wir gezwungen sind, die Änderungen des Blutspiegels auf Alterationen zurückzuführen, die sich nach Darreichung von Purinkörpern in der Permeabilität bzw. der Resorptionsfähigkeit der Gefäßwandzellen, überhaupt der die Blutbahn umgebenden Gewebe einstellen müssen.

Nunmehr können wir uns die Frage stellen: wie werden die Gefäßwandzellen vom Theophyllin angegriffen?

Zwecks Beantwortung einer solchen Frage werden wir wohl zunächst an eine direkte Beeinflussung der das strömende Blut begrenzenden Gewebe eben vom strömenden Blute aus, gleichsam an eine Wirkung per contiguitatem denken.

Wenn wir aber bedenken, daß bereits für eine andere »osmotische Substanz« des Blutes, nämlich für den Blutzucker eine direkte Alteration der Vorgänge des Gewebsaustausches, an denen er teilnimmt,

und zwar eine zentralnervöse Alteration nachgewiesen ist, so werden wir uns wohl des Gedankens nicht erwehren können, daß auch die Purinkörper die Alterationen der Kochsalzkonzentration und des Wassergehalts auf dem Wege zentraler Reize auslösen.

Im übrigen haben neuere Versuchungen gezeigt, daß die Diurese nicht nur durch die Drüsen mit innerer Sekretion, d. i. durch Hormone, z. B. durch die Epithelkörperchen (Ott und Scott), durch die Hypophyse, durch die Schilddrüse (Eppinger), sondern auch durch fermentartige Substanzen, die im Magen-Darmtraktus vorhanden sind (Cow), beeinflußt werden kann — in ähnlichem Maße, wie z. B. der Zuckerhaushalt und die Zuckerausscheidung durch die Funktion des Pankreas beeinflußt werden. Es bestehen also, wie für den Zucker-, so auch für den Wasser- und Kochsalzhaushalt Regulationsmechanismen zentraler oder peripherer Natur; und nach den vorliegenden Untersuchungen kann man wohl annehmen, daß die Purinkörper auf derartige Regulationsmechanismen einwirken.

XV.

Wir können demnach die Ergebnisse unserer Arbeit in folgenden Schlußfolgerungen zusammenfassen.

Das Theophyllin besitzt eine Wirkung auf den Gewebsaustausch, die sich in einer absoluten Verminderung des Wassergehalts des Blutes und in einer noch darüber hinausgehenden, prozentualen Verminderung der Kochsalzkonzentration des Blutes ausdrückt.

Durch eine derartige Wirkung des Theophyllins auf den Gewebsaustausch läßt sich eine Tatsache aufs einfachste erklären, die bisher einer einfachen Erklärung unzugänglich war: die Tatsache, daß in der Theophyllindiurese, überhaupt in der Purinkörperdiurese, dem ausgesprochen polyurischen Anfangsstadium ein ausgesprochen oligurisches Spätstadium folgt bzw. daß vermehrte Purinkörperinjektionen die Diurese hemmen, sogar zum Stillstand bringen.

Literatur.

(Ich begnüge mich hier damit, die unmittelbar im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit stehende Literatur anzuführen, zumal ausführliche Zusammenstellungen der Literatur in letzter Zeit mehrfach erschienen sind.)

Barcroft und Straub, Journ. of Phys. Bd. 41, S. 145. — Bronner, Diss. Straßburg 1886. — Cow, Einige Studien über Diurese. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1912. — Eppinger, Zur Pathologie und Therapie des menschlichen

Ödems 1917. — Gaisböck, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1911. — Gottlieb und Magnus, Ebenda Bd. 45. — Grünwald, Ebenda Bd. 60. — Hirokawa, Hofmeisters Beiträge Bd. 11. — Loewi, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1902. — Loewi und Fletcher, Ebenda 1905. — E. Meyer, Über den gegenwärtigen Stand der Pathologie und Therapie des Diabetes insipidus. Halle a. S. 1914. — H. Meyer und R. Gottlieb, Lehrbuch der experimentellen Pharmakologie. — Oeser, Diss. Heidelberg 1917. — Ott und Scott, American Journal of Medicine 1910 (zitiert nach Cow). — Regnier, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie 1916. — Rost, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1896. — Schlager, Deutsches Archiv f. klinische Medizin Bd. 111. — Schmiedeberg, Lehrbuch der Pharmakologie. — v. Schröder, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1887. — Snapper I, Deutsches Archiv f. klin. Medizin Bd. 111. — Snapper II, Ebenda. — v. Sobieranski, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 35. — K. Spiro und D. Hellin, Ebenda Bd. 48. — K. Spiro und H. Vogt, Ergebnisse der Physiologie Bd. 1. — Veil, Deutsches Archiv f. klin. Medizin Bd. 119. — Weber, Deutsche med. Wochenschrift 1916.