

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.)

Der Mechanismus der Koffeindiurese.

Ein Beitrag
zur Lehre von der osmotischen Arbeit der Niere.

Von

Privatdozent Dr. med. **Ernst Frey**,
Assistent am Institut.

(Mit 6 Textfiguren.)

Die Diurese, welche nach Eingabe von Koffein eintritt, ist von verschiedenen Autoren auf verschiedene Beeinflussungen der Niere durch diesen Stoff zurückgeführt worden. Während die einen das Wesen der Koffeinwirkung in einer Beeinflussung der Epithelzellen der Niere sehen, glauben die anderen Änderungen der Blutzirkulation für das Zustandekommen der Diurese verantwortlich machen zu können. Die folgende Arbeit will untersuchen, welches Bild die physikalischen Grössen, die bei der Nierentätigkeit in Betracht kommen, von der Koffeindiurese geben.

Einleitung.

In einer früheren Arbeit über den Mechanismus der Salz- und Wasserdiuresse¹⁾ habe ich zeigen können, dass man imstande ist, sich eine „mechanische“ Vorstellung von der Art und Weise zu bilden, in welcher die Niere ihre physikalische Arbeit verrichtet, d. h. dass eine mechanische Erklärung auf keine Widersprüche stösst. Die physikalische Arbeit der Niere, d. h. die Arbeit der Eindickung des Harnes bzw. dessen Verdünnung kann man sich so vorstellen, dass in den Glomerulis ein Abpressen einer dem Blutserum ähnlich zusammengesetzten Flüssigkeit stattfindet, und dass diese Flüssigkeit in den Tubulis contortis durch Abgabe von Lösungsmittel — das

1) Pflüger's Arch. Bd. 112 S. 71.

E. Pflüger, Archiv für Physiologie. Bd. 115.

ist Wasser — eingedickt wird bezw. durch Aufnahme von Wasser verdünnt wird. Die treibende Kraft dabei ist der Blutdruck¹⁾, der einerseits durch die Wand der Glomerulusgefäße den „provisorischen“ Harn abpresst, andererseits durch die Epithelzellen der Harnkanälchen reines Lösungsmittel treibt, — bei der Eindickung des Harnes von der Harnseite zur Blutseite, — bei der Verdünnung des Harnes von der Blutseite der Tubuli contorti in den Harn hinein. Massgebend für den Mechanismus, welcher dabei zustandekommt — sei es derjenige der Konzentrierung oder der der Verdünnung —, ist der Flüssigkeitsdruck, unter welchem der Harn in den Harnkanälchen steht, und der Druck, welchen das Blut in den Gefäßen der Tubuli contorti besitzt, indem bei höherem Innendruck im Harnkanälchen Wasser aus ihm heraus, bei gleichem oder etwas höherem Druck auf der äusseren Seite, also der Blutseite, Flüssigkeit in den Harn hineingedrückt wird. Wieder ist es der Blutdruck, der den Flüssigkeitsdurchtritt veranlasst; er pflanzt sich einerseits auf den Harn in den Harnkanälchen, andererseits auf das zweite Blutkapillarsystem fort, welches die Tubuli contorti umgibt. Als ein Mass für diesen letzteren Druck, unter welchem das Blut in diesem zweiten Kapillarsystem der Niere steht, hatte sich dabei der Ureterendruck ergeben. Ist dieser so gross wie der Blutdruck geworden, der auf dem Harn der Harnkanälchen von den Glomerulis her lastet, so hört das Zurückdrücken von Wasser aus dem Harn in das Blut der Tubuli contorti auf, eine Eindickung des Harnes findet nicht statt, der Harn behält die Konzentration des Blutes.

Auf diese Weise kann man sich ein Bild machen, mit welchem Mechanismus die Niere ihre physikalische Arbeit, die Herstellung der Gesamtkonzentration des Harnes, verrichtet. Die Absonderung der chemischen Stoffe ist eine Drüsentätigkeit, die sich einer physikalischen Deutung entzieht. Als Voraussetzung hat diese Betrachtungsweise die mechanische Vorstellung der Harnabsonderung, wonach in den Glomerulis eine dem Blutserum ähnliche Flüssigkeit, „provisorischer Harn“, zur Abscheidung gelangt, ähnlich wenigstens hinsichtlich ihrer Gesamtkonzentration.

1) Ein Vergleich der Energiemengen — aus dem Sauerstoffverbrauch der Niere einerseits und der Konzentration des Harnes andererseits berechnet — zeigt die völlige Unabhängigkeit beider Grössen (Barcroft und Brodie, Journ. of phys. vol. 32 p. 18. 1904 und vol. 33 p. 52. 1905; zitiert nach Magnus, Münchner med. Wochenschr. Bd. 28 S. 1352. 1906). Ein Beweis, dass die Konzentrationsarbeit nicht von der Niere geleistet wird, (sondern vom Herzen).

Diese Voraussetzung, mit dem Namen „Filtrationstheorie“ belegt, erscheint durch eine Arbeit von Filehne und Biberfeld¹⁾ widerlegt, welche darauf hinwiesen, dass es sich in der Niere nicht um Filtration, d. h. um „Strömen von Flüssigkeit auf präformierten Wegen“, handeln kann. Man wird also guttun, diesen Ausdruck „Filtration“ fernerhin nicht zu gebrauchen, da es sich ja um ein Maschenwerk, durch welches Flüssigkeit tritt, keineswegs handeln kann, weil das „gelöste“ Bluteiweiss nicht durch die Epithelien der Glomeruli hindurchdringt. Man hat wohl auch diesen Ausdruck, ohne dabei an eine poröse Membran zu denken, nur in dem Sinne gebraucht, dass das Wesentliche für den Durchtritt der höhere Flüssigkeitsdruck auf der einen Seite der Membran ist, und dass dabei eine Flüssigkeit durchtritt, welche eine ähnliche Zusammensetzung hat wie die Flüssigkeit auf der Seite des höheren Druckes, das Blutserum. Dass aber der höhere Flüssigkeitsdruck die treibende Kraft für den Durchtritt einer Flüssigkeit durch eine „osmotische“ Membran abgeben kann, steht ausser Zweifel; es lässt sich ja die Grösse des Flüssigkeitsdruckes berechnen, welcher erforderlich ist, durch eine semipermeable Membran Lösungsmittel zu pressen entgegen dem osmotischen Drucke. Und um derartige Verhältnisse handelt es sich offenbar auch im Glomerulus: eine für Eiweiss undurchgängige (wie sichergestellt ist), für Salze durchgängige (wie angenommen wird) Membran trennt zwei Flüssigkeiten, deren eine auf der Blutseite unter höherem Drucke als auf der anderen Seite, der Harnseite, steht. Und dieser Flüssigkeitsdruck muss Flüssigkeit die Membran treiben, und zwar relativ viel Flüssigkeit, da der osmotische Druck, den das Eiweiss dem Durchtritt entgegensetzt, äusserst gering ist; und das Eiweiss ist bei diesem Durchtritt der einzige Bestandteil, welcher auf der Druckseite zurückbleibt. Also eine Schwierigkeit, den Flüssigkeitsdruck als das Massgebende für den Durchtritt des provisorischen Harnes anzusprechen, besteht bei dieser Auffassung nicht. — Dabei muss sich natürlich, wie Filehne und Biberfeld hervorheben, die durchtretende Flüssigkeit in der Membran lösen, also etwa wie in dem Versuche von Nernst, der als Beispiel für osmotische Vorgänge gelten sollte: es wird eine Lösung von Benzol in Äther durch eine Membran aus Wasser von reinem Äther getrennt, und zwar lagert man die Wasser-

1) Filehne und Biberfeld, Beiträge zur Lehre von der Diurese. XI. Gibt es eine Filtration an tierischen Membranen? Pflüger's Arch. Bd. 111 S. 1.

membran in die kapillaren Räume einer Schweinsblase ein, um ihr eine Stütze zu geben. Dann wandert Äther von der Seite des reinen Äthers auf die Seite des Benzoläthers, da sich Äther im Wasser etwas löst, während das Benzol unlöslich in der Membran ist und einen osmotischen Druck ausübt, der zum Wandern des Äthers Veranlassung gibt. Wie hier durch einen osmotischen Druck die Wanderung einer Flüssigkeit durch eine Membran erfolgt, so treibt durch die Wand der Glomerulusgefäße ein höherer Flüssigkeitsdruck die Flüssigkeit hindurch.

Es tritt also Flüssigkeit vermöge eines höheren Flüssigkeitsdruckes durch eine Membran in den Glomerulis, wobei die Zusammensetzung der durchtretenden Flüssigkeit nur sehr wenig von der der Stammflüssigkeit abweicht, während in den Tubulis contortis ebenfalls durch einen Flüssigkeitsdruck ein Abpressen von Wasser oder ein Hinzufügen von Wasser zu dem Harn stattfindet; nur ist hier der Unterschied in der Konzentration der Stammflüssigkeit und der durchtretenden Flüssigkeit entsprechend der höheren Differenziertheit der Epithelzellen ein bei weitem grösserer.

Wenn Filehne und Biberfeld¹⁾ glauben, einen Flüssigkeitsdruck für das Absondern sowohl wie für das Fortschieben des Harnes nicht zugeben zu können, da die Niere von einer festen Kapsel straff und knapp umschlossen sei und in dem Nierenparenchym ein gleichmässiger Druck herrsche, so dass sich ein Überdruck an einer Stelle sofort dem gesamten Nierengewebe mitteilen würde und sich so die Harnflüssigkeit selbst den Weg verlegen würde, so sei auf das Blutgefässsystem der Niere hingewiesen, bei welchem das arterielle Blut unter einem höheren Druck in das Nierengewebe, das die Kapsel umgibt, eintritt und durch ebendiesen Druck durch sein doppeltes Kapillarsystem fortbewegt wird. Was aber für das Blut gilt, kann

1) Dieselbe Ansicht vertritt Hill (Biochemical Journal vol. 1 p. 55—61. 1906. Zit. nach Biophysikal. Zentralbl. Bd. 1 Nr. 1100): dass nämlich innerhalb eines Organs, z. B. des Gehirns, überall derselbe Druck herrscht, und zwar der Kapillardruck. Ich glaube trotzdem, dass der Druck in den Arterien höher, in den Venen tiefer liegt als dieser Parenchyndruck. „Ein Filtrationsdruck kann nur auftreten, wenn an irgendeinem Punkt eine Öffnung in den Körper gemacht wird,“ sagt Hill. Eine solche Öffnung stellt der Ureter in der Niere dar, sonst aber in jedem Organ die abführenden Blut- und Lymphgefäße, durch die ein Teil des Arteriendruckes illusorisch wird. Wäre dies nicht der Fall, so stände das Organ auch nicht unter dem „Kapillardruck“, sondern, eben wegen der gleichmässigen Druckfortpflanzung, unter dem Arteriendruck.

als möglich auch für den Harn herangezogen werden. Auch dieser kann durch einen Flüssigkeitsdruck fortbewegt werden, ohne sich selbst den Weg zu verlegen. Ein osmotischer Druck dagegen kann für die Fortbewegung des Harnes nicht verantwortlich gemacht werden; denn diese Erklärung versagt, wenn der Harn weniger konzentriert ist als das Blut, da der osmotische Druck in diesem Falle den Harn in das Nierengewebe zurücktreiben müsste.

Es hatte sich auf Grund dieser mechanischen Vorstellung gezeigt, dass eine Diurese auf zwei verschiedene Weisen zustande kommen kann, einmal durch eine vermehrte Absonderung von Flüssigkeit im Glomerulusgebiet, durch Vermehrung des provisorischen Harnes, das andere Mal bei gleichbleibendem provisorischem Harn durch Einschränkung der Wiederaufnahme von Wasser in den Harnkanälchen oder sogar durch Hinzufügen von Wasser daselbst zu dem provisorischen Harn. Der erste Mechanismus tritt ein, wenn man einem Tier konzentrierte Salzlösungen intravenös eingibt. Der zweite Mechanismus kann zustande kommen, wenn man ein Tier mit Wasser anreichert. Dabei liess sich die erste Art vom Zustandekommen einer Diurese auf eine Gefässerweiterung im Glomerulusgebiet zurückführen, die zweite Art auf eine Fortpflanzung des Blutdruckes auf das zweite Kapillarsystem der Niere. Eine weitere Erklärung für die Ursache dieser beiden Mechanismen hat sich nicht ergeben.

Es fragt sich nun, ob man auf Grund dieses Mechanismus, mit welchem die Niere die Eindickungsarbeit bzw. die Verdünnungsarbeit verrichtet, einen Anhalt bekommt, auf welche Weise eine arzneilich hervorgerufene Diurese zustande kommt. Wie bei der Salzdiurese eine Vermehrung des provisorischen Harnes auf eine Gefässerweiterung im Glomerulusgebiet zurückzuführen ist, so wird sich bei einer arzneilichen Diurese eine solche Gefässerweiterung, falls sie eintritt, ebenfalls durch Vermehrung des provisorischen Harnes bemerkbar machen. Der provisorische Harn lässt sich leicht aus der Menge des definitiven Harnes berechnen, wenn man die Konzentration des letzteren kennt. Man wird also bei einer Diurese feststellen können, ob sie mit einer Gefässerweiterung vergesellschaftet ist oder nicht, und zwar durch Berechnung des provisorischen Harnes. Nicht dagegen lässt sich aussagen, ob diese Gefässerweiterung das Primäre, das die Diurese bedingende Moment ist, oder nur eine Begleiterscheinung, etwa eine bessere Durchblutung auf Grund vermehrter Tätigkeit der Nierenzellen. Man wird aber der

Beantwortung letzterer Frage nahekomen, wenn man beobachtet, ob regelmässig eine solche Vermehrung des provisorischen Harnes bei Eintritt der Diurese stattfindet, oder ob vielleicht erst später eine solche eintritt, usw. Und man wird bei genauem Parallelgehen der Diurese und der Vermehrung des provisorischen Harnes, wie z. B. bei der Salzdiurese, diese Gefässerweiterung als das Primäre auffassen dürfen.

Man besitzt also in der Betrachtung der physikalischen Arbeit der Niere zur Herstellung der Gesamtkonzentration des Harnes ein Mittel, zu entscheiden, ob ein Diuretikum eine Gefässerweiterung veranlasst oder nicht, und zwar durch Berechnung der Menge des provisorischen Harnes. Diese ergibt sich aus der Menge des definitiven Harnes durch Multiplikation mit dem Verhältnis zwischen der Konzentration des Harnes und der des Blutes, da die Volumina zweier Lösungen sich umgekehrt wie ihre Konzentration verhalten, wenn die eine Lösung aus der anderen durch osmotische Vorgänge hervorgegangen ist. Die Konzentration des provisorischen Harnes setzt man dabei gleich der des Blutes — eine Annahme, die der Wirklichkeit jedenfalls sehr nahe kommt. Man erhält also die Menge des innerhalb 5 Minuten von einer Niere gelieferten provisorischen Harnes, indem man die Menge des in dieser Zeit sezernierten definitiven Harnes einer Niere mit dem Verhältnis $\frac{\text{Konzentration des Harnes}}{\text{Konzentration des Blutes}}$ oder, da die Gefrierpunktserniedrigungen

den Konzentrationen proportional sind, mit $\frac{\Delta H}{\Delta \beta}$ multipliziert.

Eine zweite messbare Grösse, welche eine Beziehung zur physikalischen Arbeit der Niere besitzt, stellt, wie gezeigt worden ist, der Ureterendruck dar. Dieser steht in Beziehung zur Konzentration des Harnes, weil beide durch den Mechanismus der Eindickungs- bzw. Verdünnungsarbeit der Niere bedingt sind. Ist der Harn verdünnt, so ist der Ureterendruck hoch und erreicht in dem Moment die Höhe des Blutdruckes in der Niere, in welchem der Harn die Konzentration des Blutes aufweist. Der Ureterendruck ist ein Mass für den Widerstand, den die Epithelzellen der Tubuli contorti der Rückresorption oder, besser gesagt, dem Zurückpressen von Wasser aus dem Harn entgegensetzen, und wenn dieser Widerstand so gross ist wie der Druck, der auf dem Harn von den Glomerulis her auf Grund des dortigen Blutdruckes lastet, so hört das Zurückpressen von Wasser auf; die „Rückresorption“ ist be-

hindert: der Harn hat die Konzentration des Blutes. Kommt also eine Diurese durch Gefässerweiterung zustande, so wird an den Verhältnissen der sogenannten Rückresorption nichts geändert; demnach muss der Ureterendruck gegen die Norm nicht oder nur ganz unbedeutend erhöht sein. Tritt dagegen eine Diurese dadurch ein, dass die Epithelzellen der Harnkanälchen der Wasseraufnahme einen grösseren Widerstand entgegensetzen, so muss der Ureterendruck gegen die Norm erhöht sein. Der erste Fall hat sich bei der Salzdiurese, der zweite bei der Wasserdiurese gezeigt; wir werden bei der arzneilichen Diurese beide Mechanismen wiederfinden. Die früher beschriebenen Beziehungen zwischen Ureterendruck und osmotischem Druck des Harnes haben sich in allen Versuchen arzneilicher Diurese gezeigt.

Allgemeiner Verlauf der Koffeindiurese.

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie früher: Die Kaninchen waren mit Urethan narkotisiert, das ihnen intravenös beigebracht wurde. Der Harn wurde durch Ureterenkanülen, welche dicht über der Blase eingeführt wurden, aufgefangen und in Messzylindern gesammelt oder durch eine Blasenkanüle gewonnen. Die angegebenen Zahlen für die Harnmenge beziehen sich stets auf eine Niere und geben die in 5 Minuten gelieferten Mengen an. Der Blutdruck wurde durch ein einfaches Quecksilbermanometer in der rechten Karotis gemessen, der Gefrierpunkt des Harnes mit dem früher beschriebenen Instrument bestimmt. Die Tiere waren in Watte eingepackt, um sie vor Abkühlung zu schützen, die betreffenden Lösungen körperwarm injiziert. Die Injektionen wurden in die Ohrvene vorgenommen, oder manchmal in die Vena jugularis. Die Hunde waren mit Morphin-Skopolamin betäubt und mit Äther narkotisiert; bei ihnen wurde stets in die Vena jugularis injiziert.

Allgemeiner Verlauf einer Koffeindiurese.

Kaninchen ♀, 1850 g. Urethan, Ureterenkanülen. Ablesungen alle 5 Minuten. Harnmenge einer Niere. Injektion in die Ohrvene.

Blutdruck mm Hg	∠ Harn	Harn ccm	Blutdruck mm Hg	∠ Harn	Harn ccm
133	— 1,05°	0,8	124	— 0,80°	2,1
—		0,8	121		1,7
—		0,1	118		1,3
—		119	118		1,1
—		2,5	118		1,0
					0,9

Blutdruck mm Hg	Δ Harn	Harn ccm	Bemerkungen
118		1,0	3 ccm 5 % Coff. natriosalicyla.
124	-1,03°	2,6	
122	-0,83°	3,0	
—		3,7	
—	-1,20°	4,3	
—		2,7	
114		3,0	
113		2,5	
—		1,3	

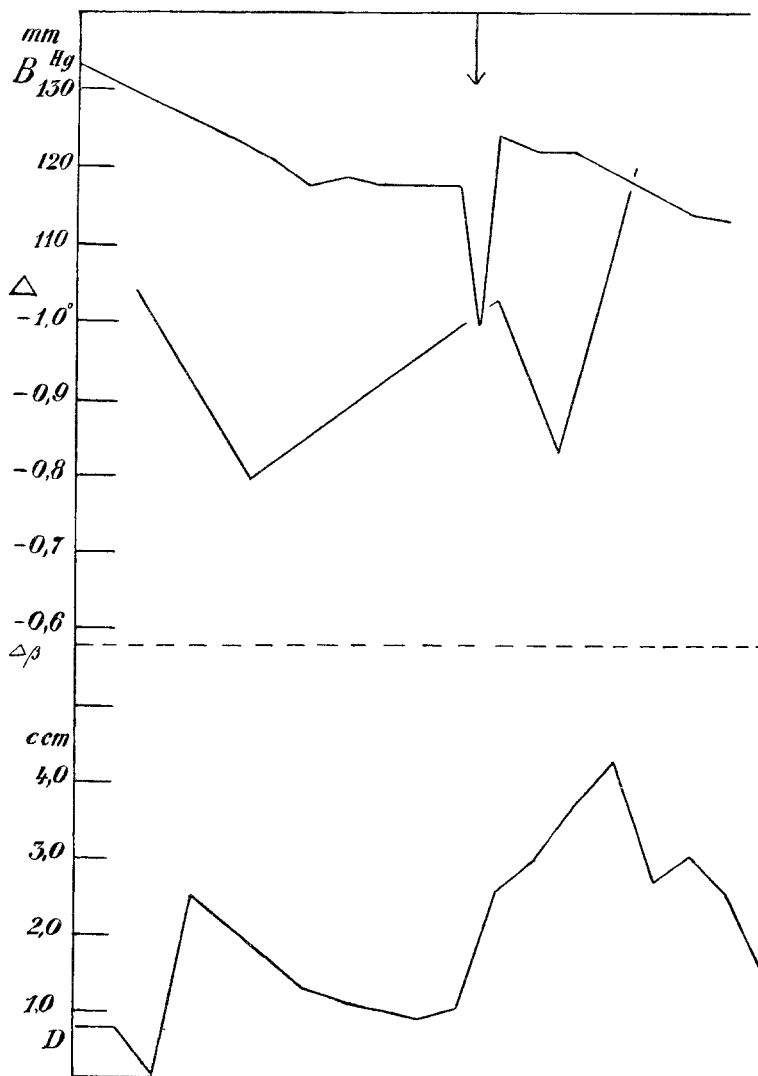


Fig. 1.

Der allgemeine Verlauf der Koffeindiurese zeigt also einige Ähnlichkeit mit dem der Diurese nach intravenöser Einführung konzentrierter Salzlösungen, indem auch hierbei der Anstieg der Diurese ziemlich schnell erfolgt, das Absinken zur Norm etwas langsamer. Der Blutdruck zeigt das für intravenöse Koffeininjektionen typische Verhalten: er sinkt während der Injektion, steigt kurz darauf etwas über die Norm, um allmählich wieder abzusinken. Der Gefrierpunkt bleibt tief unter dem des Blutes ($= -0,58^{\circ}$), steigt aber mit steigender Diurese relativ stark, zeigt also ein Verhalten, das vollkommen dem bei der Salzdiurese beobachteten entspricht. Die Änderungen der Konzentration des Harnes sind bei diesen Diuresen nicht sehr beträchtlich im Verhältnis zu den starken Schwankungen der Harnmenge (im Gegensatz zu der Wasserdiurese).

Die Grösse des provisorischen Harnes bei der Koffeindiurese.

Wenn sich demnach eine Ähnlichkeit der Koffeindiurese mit der Salzdiurese ergeben hat, so fragt es sich, ob auch die Koffeindiurese durch eine Gefässerweiterung bedingt ist, wie die Salzdiurese, oder ob die Gefässe sich während der Diurese nicht erweitert haben. Aufschluss darüber gibt uns die Menge des provisorischen Harnes, die, wie oben auseinandergesetzt, ein zahlenmässiger Ausdruck für die Gefässweite ist. Es wurde wieder in der ersten Kolonne die Harnmenge notiert, welche tatsächlich¹⁾ zur Untersuchung kam, und in der zweiten die Anzahl Perioden von je 5 Minuten, in welcher diese Harnmenge floss, um erkennbar zu machen, ob die Zahl in der Reihe rechts von den Bemerkungen, die uns ja allein interessieren, Durchschnittszahlen sind oder einzelne Ablesungen. Für die Berechnung wurde als Gefrierpunkt des Kaninchenblutes $-0,58^{\circ}$, des Hundebutes $-0,60^{\circ}$ angenommen.

1) Beim Anlegen einer Blasenfistel stand die doppelte Menge Harn zur Verfügung; nur wurde stets die Harnmenge beim Eintragen auf eine Niere reduziert.

Tabelle des provisorischen Harnes nach Koffeingaben.

Harmenge einer Niere	In Perioden à 5 Minuten	Bemerkungen	Δ Harn	Harn einer Niere in 5 Minuten	$\frac{\Delta H}{\Delta \beta}$	Provisorischer Harn in 5 Minuten	Nr. des Δ
6,4	3	Kaninchen 2100 g. ♂ (hat vorher Wasser bekommen). 5 ccm 5 % Coff. natrio- salicylicum.	1,16	2,13	2,0	4,26	I
6,2	3		1,15	2,06	2,0	4,12	II
6,0	1		0,79	6,0	1,36	8,16	III
14,3	1		0,73	14,3	1,26	18,018	IV
9,4	1		0,69	9,4	1,2	11,24	V
6,4	1		0,71	6,7	1,22	8,174	VI
4,9	1		0,69	4,9	1,2	5,88	VII
5,6	1		0,76	5,6	1,31	7,336	VIII
5,4	1		0,69	5,4	1,2	6,48	IX
4,2	4	Kaninchen 1850 g. ♀.	1,05	1,05	1,81	1,9005	I
3,8	2		0,80	1,9	1,38	2,622	II
3,4	3		0,89	1,13	1,53	1,7289	III
2,6	1		1,03	2,6	1,77	4,602	IV
6,7	2		0,83	3,35	1,43	4,7905	V
7,0	2		1,20	3,5	2,0	7,0	VI
2,25	4	Kaninchen 1350 g. ♂. 10 ccm 1 % Coff. pur. 10 ccm 1 % Coff. pur. 10 ccm 1 % Coff. pur. 10 ccm 1 % Coff. pur.	1,75	0,56	3,02	1,6912	I
2,25	1		1,32	2,25	2,27	5,1075	II
4,85	1		0,83	4,85	1,43	6,9355	III
2,25	1		0,97	2,25	1,67	3,7575	IV
1,6	2		1,03	0,8	1,77	1,416	V
0,95	1		1,06	0,95	1,82	1,7290	VI
2,25	4		1,03	0,56	1,77	0,9912	VII
2,2	1		0,84	2,2	1,44	3,168	VIII
2,35	2		0,91	1,17	1,56	1,8252	IX
2,3	3		0,95	0,76	1,63	1,2388	X
1,3	7		0,97	0,18	1,67	0,3006	XI
9,5	6	Hund 13000 g. ♂. 20 ccm 1 % Coff. pur.	2,81	1,58	4,68	7,3944	I
9,1	7		2,82	1,3	4,7	6,11	II
4,0	2		3,03	2,0	5,05	10,10	III
9,1	2		1,85	4,29	3,08	13,156	IV
4,6	1		1,65	4,6	2,75	12,650	V
9,9	3		1,79	3,3	2,98	9,834	VI
8,5	3		1,85	2,83	3,08	8,7164	VII

Wie aus dieser Tabelle zu ersehen ist, erfolgt gleichzeitig mit dem Eintritt der Koffeindiurese eine starke Vermehrung des provisorischen Harnes. Diese Vermehrung des provisorischen Harnes ist der Ausdruck für eine Gefässerweiterung. Da diese Gefässerweiterung regelmässig gleichzeitig mit der Vermehrung des Harnes eintritt, wird man sie als die Ursache der Diurese ansprechen müssen.

Während die meisten Autoren die v. Schroeder'sche¹⁾ Ansicht teilen, dass die Diurese nach Koffein durch einen Reiz auf die Epithelzellen der Niere — die Epithelzelle des Glomerulus oder des Harnkanälchens — zustande kommt, hat Loewi²⁾ zuerst gezeigt, „dass die Steigerung der Zirkulation in der Niere die einzige oder mindestens die bei weitem wirksamste Ursache der Koffeindiurese“ ist; d. h. dass der Reiz die Glomerulusgefässe trifft. Meine Versuche, die auf Grund einer anderen Anordnung angestellt sind und von gänzlich anderen Erwägungen ausgehen, bestätigen also diese letztere Ansicht, dass die Koffeindiurese durch eine Gefässerweiterung zustande kommt.

Nervöse Einflüsse bei der Koffeindiurese.

Dass diese Gefässerweiterung durch Koffein peripherer Natur ist, geht aus den Versuchen Loewi's hervor, der dieselbe auch an der entnervten Niere konstatieren konnte. Die diuretische Wirkung des Koffeins hatte v. Schroeder schon in der entnervten Niere konstatiert, und zwar in besonders starker Ausprägung. Während aber v. Schroeder die Ansicht vertritt, dass die Koffeindiurese durch eine zentrale Vasokonstruktion beeinträchtigt werde und sich daher an der entnervten Niere deutlicher zeige, tritt in den Loewi'schen Versuchen ein wechselndes Verhalten zutage: einmal sezernierte nach Koffeingaben die entnervte Niere weniger als die normale. In der Regel aber tritt auf der Seite der Nervendurchtrennung eine stärkere Diurese ein als auf der intakten Seite.

Dieses Verhalten habe ich übrigens in den meisten Fällen auch ohne Diuretikum gesehen; wenigstens nach längerer Beobachtungszeit fliesst meist mehr Harn aus der entnervten Niere.

1) W. v. Schroeder, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. 22 S. 39 und Bd. 24 S. 85.

2) Loewi, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 53 S. 15.

Als Beispiel für die Koffeindiurese führe ich folgendes Protokoll an:

Kaninchen ♀, 1450 g. Urethan, Ureterenkanülen. Ablesungen alle 5 Minuten. Injektion in die Ohrvene.

Blutdruck mm Hg	Harn rechts ccm	Harn links ccm	Bemerkungen
126	0,3	—	—
50	0,3	—	Nerven links durchtrennt
104	0,1	—	10 ccm 1% Coff. pur.
56	0,1	0,0	—
96	1,2	3,1	—
100	0,3	2,3	—
102	0,5	2,7	—
96	0,1	2,7	—
96	1,0	2,8	—
92	0,4	2,2	—
92	0,2	2,3	—
89	0,4	2,1	10 ccm 1% Coff. pur.
44	0,3	0,8	—
60	0,1	0,0	—
64	0,0	0,0	—
70	0,0	0,0	—

Ebenso sondert in einem anderen Versuch die entnervte Niere mehr Harn ab als die intakte. Ich führe diesen Versuch deswegen an, weil die vorher und nachher gegebene Kochsalzdosis in gleichem Sinne wirkte im Gegensatz zu dem dritten hier angeführten Versuch, bei welchem nach Kochsalzinjektion die entnervte Niere weniger Harn sezernierte.

Kaninchen ♀, 1850 g. Urethan, Ureterenkanülen. Nerven links durchtrennt. Ablesungen alle 5 Minuten. Injektion in die Ohrvene.

Blutdruck mm Hg	Harn rechts ccm	Harn links ccm	Bemerkungen
70	—	0,0	—
70	0,8	0,05	10 ccm 10% NaCl
114	0,0	0,4	—
86	1,2	6,7	—
86	0,6	3,0	—
70	0,8	0,8	—
70	0,4	0,5	—
70	0,4	0,7	10 ccm 1% Coff. pur.
82	1,6	3,1	—
74	1,6	3,0	—
74	1,6	2,1	—
71	1,3	1,9	—
72	0,6	1,0	10 ccm 10% NaCl
110	3,8	8,5	—
83	2,7	7,4	—
79	0,9	3,1	—

Kaninchen ♂, 2400 g. Urethan, Ureterenkanülen. Nerven links durchtrennt. Ablesungen alle 5 Minuten. Injektion in die Ohrvene.

Blutdruck mm kg	Harn rechts ccm	Harn links ccm	Bemerkungen
120	0,2	0,2	10 ccm 10% NaCl
120	2,9	3,2	—
117	3,3	3,4	—
117	2,4	1,2	—
117	2,5	0,7	—
118	1,2	0,4	—
118	0,7	0,3	—
	13,2	9,4	Summe

Es hat also hier unter der Wirkung einer konzentrierten Kochsalzlösung eine stärkere Gefässerweiterung das eine Mal in der entnervten Niere stattgefunden, das andere Mal in der intakten ¹⁾).

Ruschhaupt ²⁾ hat die Leistung der entnervten Niere nach Kochsalzgaben studiert und gefunden, dass die entnervte Niere im allgemeinen weniger Harn absondert als die normale. Nur in der Morphinumarkose kehren sich diese Verhältnisse um; der zentrale Gefäßkrampf bedingt eine schlechtere Durchblutung der intakten Niere und damit ein Zurückbleiben der Harnmenge dieser Niere hinter der der anderen. In meinen Versuchen waren die Tiere gleich tief mit Urethan narkotisiert, also einem Mittel, dem eine irgend erhebliche Gefäßwirkung nicht zukommt. Es bleibt demnach kein anderer Schluss übrig, als dass sowohl nach Kochsalzgaben wie nach Koffeingaben die entnervte Niere manchmal mehr Harn sezerniert als die intakte, manchmal weniger. Dabei scheint häufiger der Fall einzutreten, dass nach Koffeingaben mehr Blut durch die entnervte Niere fließt, wie dies v. Schroeder fand; nach Kochsalzgaben durch die intakte, wie dies Ruschhaupt beschreibt. Beim Koffein ist das soeben erwähnte Verhalten sogar die Regel. Ob dabei die von v. Schroeder als Koffeinwirkung angenommene zentrale Vaskonstriktion eine Rolle spielt — deren Vorhandensein Loewi nicht bestätigen konnte —, dafür geben meine Versuche keinen Anhalt. Stets trat an meinen mit Urethan narkotisierten Tieren nach Koffeingaben eine starke Gefässerweiterung ein. Die entnervte Niere zeigte dabei

1) Anlässlich von Untersuchungen über die Quecksilberdiurese hat sich auch gezeigt, dass gelegentlich die entnervte Niere auf Kochsalzgaben mehr Harn absondern kann als die intakte; meist ist aber das Gegenteil der Fall.

2) W. Ruschhaupt, Beiträge zur Diurese. VI. Über den Einfluss einiger operativer Eingriffe auf die Kochsalzdiurese. Pflüger's Arch. Bd. 91 S. 619.

diese Gefässerweiterung in stärkerer Ausprägung als die intakte; aber auch in dieser wurden die Gefäße ausnahmslos weiter. Ein interessantes Licht auf diese Verhältnisse werfen die Versuche von Beco und Plumier¹⁾, die zeigen konnten, dass die Xanthinkörper beim Hunde durch eine lokale Wirkung auf die Wandung der Nierengefäße den Querschnitt dieses Gefäßgebietes vergrößern, dass sie diese Gefässerweiterung, wenn auch in weit geringerem Masse, auch an einer Extremität äussern, und dass von den untersuchten Stoffen nur Koffein zunächst eine lokale Vasokonstriktion der Extremitätengefäße bewirkt, dann erst Vasodilatation. (Ausserdem haben die Autoren eine Steigerung der Diurese durch Vermehrung der durch die Niere geschickten Blutmenge bei künstlicher Durchblutung konstatiert.)

— — Es ist bekannt, dass Hunde Koffein gegenüber eine geringere Empfindlichkeit zeigen als Kaninchen. Nun haben H. Schneider und Spiro³⁾ eine sekretionshemmende Wirkung durch periphere Vagusreizung konstatiert; es war daher denkbar, dass vielleicht beim Hund Koffein sich weniger diuretisch wirksam erweist, weil diese Tiere einen ausgesprochenen Vagustonus besitzen. Ich durchschnitt daher den Vagus einer Seite beim Hunde und verglich die Koffeindiurese beider Nieren. (Die sekretionshemmende Wirkung der Vagusreizung ist, wie ich mich überzeugt habe, beim Hunde sowohl wie beim Kaninchen zu konstatieren.)

Hund ♀, ca. 10 000 g. Morphin-Skopolamin-Äther²⁾ Ureterenkanülen. Ablesungen alle 5 Minuten. Injektion in die Vena jugularis.

Blutdruck mm Hg	Harn rechts ccm	Harn links ccm	Bemerkungen
136	2,3	2,5	—
152	2,1	2,5	—
149	2,7	2,7	—
160	1,7	1,6	Vagotomie links
170	2,0	1,9	—
170	1,0	1,3	15 ccm 1% Coff. pur.
184	3,5	1,8	—
184	3,7	5,0	—
190	3,9	3,2	—
190	2,6	2,8	—
190	0,9	3,8	—

1) Beco u. Plumier, Action cardiovasculaire de quelques dérivés xanthiques. Journ. de physiol. t. 8 p. 10. Zit. nach Biochem. Zentralbl. März 1906 S. 234.

2) Die Skopolaminosen hatten keine periphere Vaguslähmung hervorgerufen, wie am Herzen zu konstatieren war.

3) Spiro und Vogt, Physiologie der Harnabsonderung. Ergebn. der Physiol. Jahrg. 1 Abt. 1 S. 414.

Blutdruck mm Hg	Harn rechts ccm	Harn links ccm	Bemerkungen
148	1,4	2,5	rechts 14,2, links 19,1
148	0,1	0,8	—
148	0,0	0,7	—
148	1,0	1,0	15 ccm 1% Coff. pur.
148	0,4	0,5	—
140	0,5	0,4	—
130	1,5	0,3	15 ccm 1% Coff. pur.
88	0,4	0,2	—
122	0,3	0,0	—
—	0,2	0,0	—
116	0,2	0,1	—

Hund ♀, 7000 g. Morphin-Skopolamin-Äther. Ureterenkanülen. Ablesungen alle 5 Minuten. Injektion in die Vena jugularis.

124	0,6	0,5	—
120	0,6	0,8	Vagotomie rechts
121	0,6	0,7	—
121	0,7	0,6	—
120	0,7	0,8	—
120	0,6	0,8	7,5 ccm 1% Coff. pur.
132	0,2	1,1	—
132	0,9	0,8	—
140	0,6	0,9	10 ccm 1% Coff. pur.
144	1,0	1,8	—
134	1,5	2,6	—
145	1,3	4,1	—
146	2,0	3,4	—
146	1,1	3,5	—
146	0,7	3,2	—
142	0,8	4,2	15 ccm 1% Coff. pur.
143	0,7	3,5	—
142	0,8	4,2	—
130	0,8	2,8	—
136	0,5	2,5	10 ccm 1% Coff. pur.
144	5,0	10,4	—
144	3,0	9,4	—
144	1,5	8,5	—

Die beiden Versuche zeigen, dass einmal die Seite, auf welcher die Vagotomie vorgenommen wurde, in der Harnmenge die intakte Seite übertraf, das andere Mal hinter ihr zurückblieb, und zwar in diesem letzteren Falle sowohl unter Koffeinwirkung wie unter dem Einfluss einer konzentrierten Salzlösung. Überhaupt fällt hier sowohl wie auch schon oben in der Tabelle des provisorischen Harnes nach Koffeindarreichung auf, dass die Harnabsonderung bei Hunden bei weitem nicht so konstant ist wie bei Kaninchen, und dass bei Hunden nicht stets eine beiderseitig gleiche Harnabsonderung stattfindet. (Diese Verhältnisse kehren bei der Phlorbizindiurese wieder.) Es hat sich also der vermutete Einfluss des Vagustonus des Hundes auf das Zustandekommen der Koffeindiurese nicht gezeigt. Es scheint

demnach die Ursache für die geringere Anspruchsfähigkeit der Hundeniere auf Koffeingaben in ihr selbst begründet zu sein, ebenso wie auch bei Fleischfressern erst nach grösseren Salzgaben Diurese eintritt als bei Pflanzenfressern. Sie ist wohl bedingt in der Reaktionsfähigkeit der Gefässe des Glomerulus, welche physiologisch graduell verschieden sein müssen¹⁾).

Die „Ermüdung“ der Niere nach Koffeingaben.

Schon aus einigen Versuchsprotokollen von v. Schroeder²⁾ geht hervor, dass nach fortgesetzten Koffeingaben die diuretische Wirkung immer geringer wird. Loewi³⁾ hat zuerst dieser Frage die Aufmerksamkeit zugewendet; er konnte nachweisen, dass eine „Ermüdung“ der Niere nach fortgesetzten Koffeingaben regelmässig eintrat, indem die Niere immer weniger Harn sezernierte und sich unter den späteren Koffeingaben immer weniger ausdehnte. Diese Ermüdung der Niere ist auch in den oben schon erwähnten Versuchen zutage getreten; ich will nur noch eine Gegenüberstellung der Wirkung fortgesetzter Kochsalzgaben, Harnstoffinjektionen und Koffeindosen folgen lassen.

Fortgesetzte Kochsalzgaben.

Kaninchen ♀, 2100 g. Urethan, Blasenkanüle. Harn einer Niere in 5 Minuten.
Injektion in die Ohrvene.

∠ Harn	Harn ccm	Bemerkungen	∠ Harn	Harn ccm	Bemerkungen
—1,03°	1,0	10 ccm 10% NaCl	—1,005°	3,75	10 ccm 10% NaCl
	5,0	—		7,0	—
	2,65	—		3,5	—
	2,35	10 ccm 10% NaCl		1,7	10 ccm 10% NaCl
—0,78°	7,5	—	—1,02°	5,3	—
	11,1	—		1,25	—
	4,35	10 ccm 10% NaCl		0,85	—
—0,90°	8,5	—	—1,21°	0,25	—
—0,87°	7,5	—		0,35	—
—0,85°	4,0	10 ccm 10% NaCl		0,25	10 ccm 10% NaCl
	10,5	—		3,25	—
	5,5	—		1,5	—

1) Nach Drucklegung dieser Arbeit ersehe ich aus dem Referat von Asher (Biophys. Zentralbl. Bd. 2 H. 3 u. 4 S. 70), dass Anten prompt Diurese beim Hund nach Vagotomie auf Koffeingaben eintreten sah.

2) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 24, z. B. S. 100.

3) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 53 S. 15.

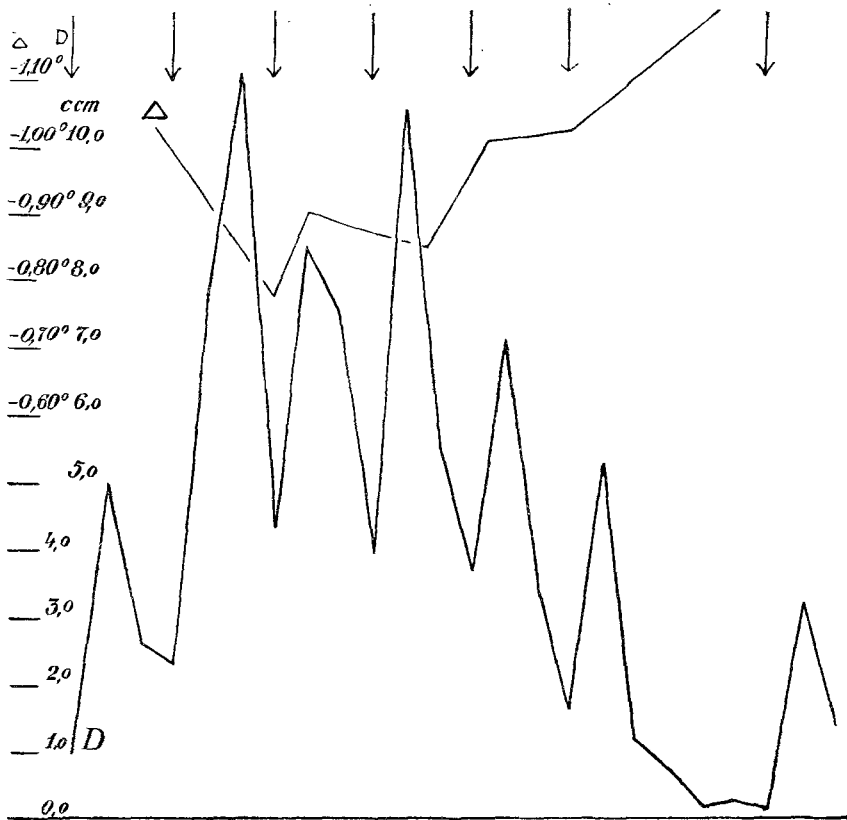


Fig. 2.

Fortgesetzte Harnstoffgaben.

Kaninchen ♂, 1700 g. Urethan, Blasenkanüle. Harn einer Niere in 5 Minuten.
Injektion in die Ohrvene.

Δ Harn	Harn ccm	Bemerkungen	Δ Harn	Harn ccm	Bemerkungen
-1,26°	0,5	—	-1,25°	3,15	—
	0,55	—		2,85	—
	0,5	—		2,6	—
	0,5	—		1,4	10 ccm 10 % Harnstoff
	0,35	10 ccm 10 % Harnstoff		2,75	—
	1,8	—		2,8	—
	1,2	—		1,7	—
	0,85	—	-1,23°	1,85	10 ccm 10 % Harnstoff
	0,95	—		4,4	—
	0,4	10 ccm 10 % Harnstoff		2,35	—
-1,32°	2,45	—		2,3	—
	1,5	—	-1,165°	1,85	10 ccm 10 % Harnstoff
	1,35	—		4,9	—
	1,15	—		2,85	—
	1,15	10 ccm 10 % Harnstoff		2,5	—
				1,7	10 ccm 10 % Harnstoff
				4,65	—
				2,6	—

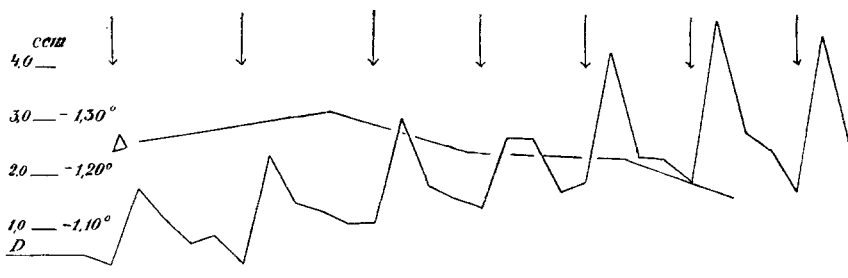


Fig. 3.

Fortgesetzte Koffeingaben.

Kaninchen ♀, 1950 g. Urethan, Ureterenkanülen. Harn aus einer Niere in 5 Minuten. Injektion in die Ohrvene.

Blutdruck mm Hg	Harn rechts ccm	Harn links ccm	Bemerkungen
90	0,6	0,7	—
—	0,6	0,8	—
—	0,6	0,6	—
91	0,5	0,7	—
91	0,6	0,7	—
91	0,35	0,6	10 ccm 1% Coff. pur.
90	1,0	1,0	—
100	2,3	1,7	—
100	5,0	4,5	10 ccm 1% Coff. pur.
100	6,7	4,4	—
100	4,5	3,3	10 ccm 1% Coff. pur.
100	3,1	2,2	—
88	2,5	2,8	10 ccm 1% Coff. pur.
82	1,3	1,4	10 ccm 10% NaCl
83	5,4	3,3	—
71	9,5	4,7	—
71	5,1	2,7	—
70	3,3	2,4	10 ccm 1% Coff. pur.
68	1,1	1,2	—
70	1,2	1,1	—
70	1,2	1,1	—

Man sieht, es tritt nach fortgesetzten Gaben von Koffein ein Sistieren der Harnflut ein; eine darauf gegebene Kochsalzdosis ruft eine starke Diurese hervor; eine darauf injizierte neue Gabe Koffein bleibt dagegen wirkungslos, — Verhältnisse, wie sie Loewi schon geschildert hat. Es ist demnach der Mechanismus, durch welchen die Harnvermehrung nach Koffeingaben zustande kommt, zwar der gleiche wie bei der Salzdiurese, aber der Reiz, der die Erweiterung der Glomerulusgefäße hervorruft, ist ein anderer. Auch an der entnervten Niere tritt diese Ermüdung ein, wie aus dem Versuch auf Seite 186 hervorgeht.

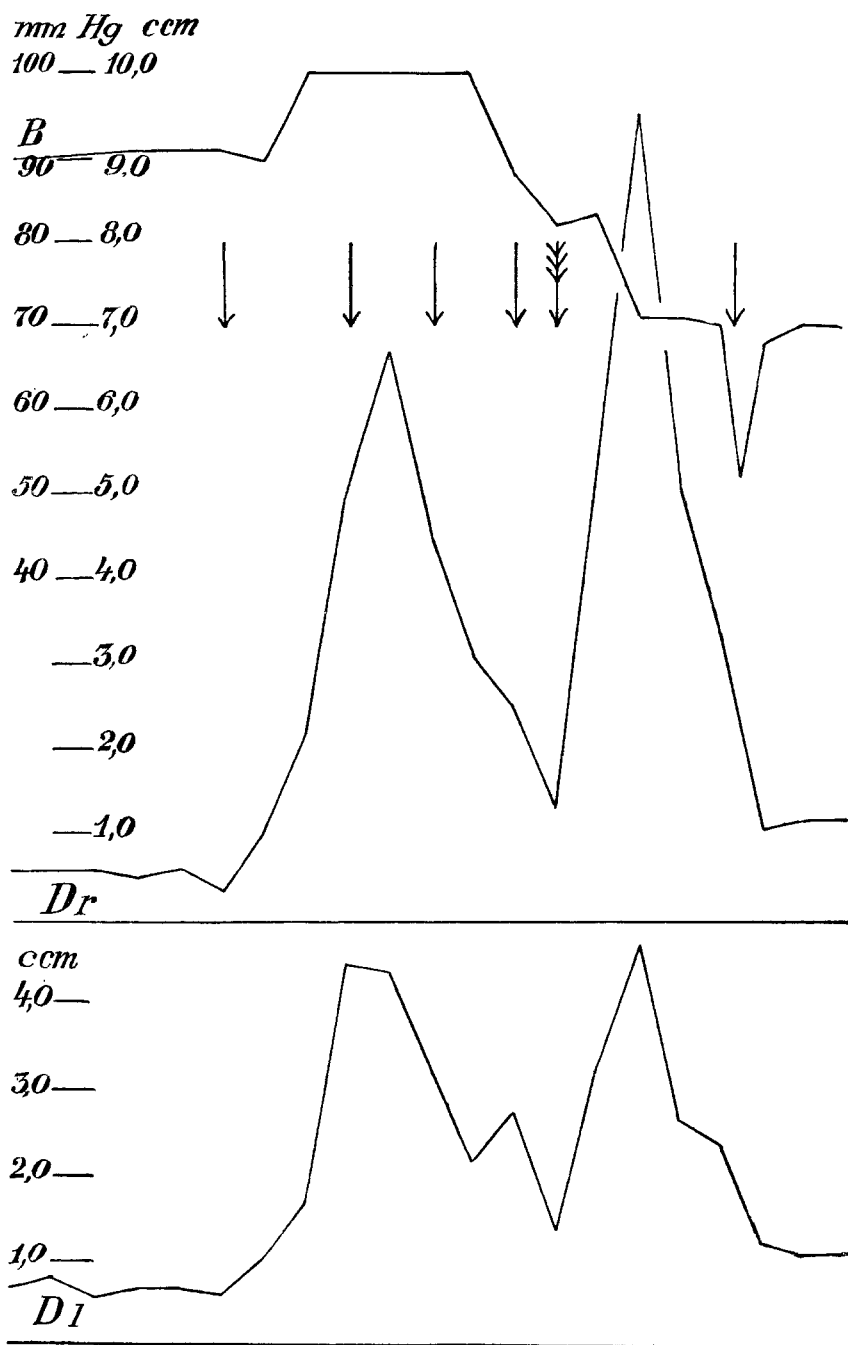


Fig. 4.

Der Ureterendruck bei der Koffeindiurese.

Zum Schluss sei noch kurz das Verhalten des Ureterendruckes bei der Koffeindiurese erwähnt. Der Ureterendruck zeigt das früher geschilderte Verhalten; er bleibt trotz eingetretener Diurese nahezu auf der alten Höhe, da die Konzentration des Harnes nicht bis zu der des Blutes absinkt. Es entspricht jedem Sinken der Gefrierpunktserniedrigung des Harnes zwar ein Anstieg des Ureterendruckes, aber dieser Anstieg ist nur gering. Der Ureterendruck, der ein Mass ist für den Blutdruck im zweiten Kapillarsystem der Niere, für den Blutdruck in den Gefässen, welche die Tubuli contorti umspinnen, steigt nur unbedeutend trotz ausgesprochener Diurese; der Widerstand gegen das Zurückpressen von Wasser aus dem Harn hat nicht oder nur unwesentlich zugenommen. Die Diurese ist also nicht zustande gekommen durch Behinderung der „Rückresorption“, sondern durch ein reichlicheres Fliessen von provisorischem Harn. — Die relative Erniedrigung der Konzentration des Harnes ist ebenfalls nicht bedingt durch Einschränkung der Wasseraufnahme infolge Wachsens des Widerstandes gegen die letztere, sondern die Zeit des Verweilens des Harnes in den Tubulis contortis reicht zu einer ausgiebigen Eindickung nicht aus; der Harn ist blutähnlicher; das Sinken der Gefrierpunktserniedrigung wird durch das schnellere Fliessen des provisorischen Harnes durch die Harnkanälchen verursacht, nicht durch Erhöhung des Widerstandes gegen das Zurückpressen von Wasser durch die Epithelien der Tubuli contorti in das Blut hinein. Bei der Phlorhizindiurese wird sich zeigen, dass dort unter Umständen die Verhältnisse anders liegen: es steigt der Ureterendruck auf der Höhe der Diurese ganz bedeutend an. Die Harnverdünnung kann dort durch Behinderung der Wasseraufnahme veranlasst sein, nicht, wie nach Koffeingaben, durch das schnellere Strömen des Harnes durch die Harnwege.

Die Versuchsanordnung war die frühere: Ureterenkanülen. Links Messung der Harnmenge und Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung. Rechts Verbindung der Ureterenkanüle mit einem T-Rohr, das weiterhin einerseits mit einem Glashahn abgeschlossen wurde, andererseits in das von mir angegebene vervielfältigte Quecksilbermanometer¹⁾ mündete. Wurde der Glashahn geschlossen, so stieg

1) Pflüger's Arch. Bd. 112 S. 98. (Den Apparat fertigen in zweckmässiger Ausführung mit Aluminiumschreibvorrichtung die vereinigten Fabriken für Laboratoriumsbedarf, Berlin N, Chaussee-Str. 3 an.)

das Manometer und zeigte also zum Schluss den „Ureterendruck“ an; wurde er geöffnet, so floss der Harn ab, die Niere wurde entlastet. Der Blutdruck wurde in der rechten Karotis durch ein einfaches Quecksilbermanometer gemessen.

Hund ♂, 13 000 g. Morphin-, Skopolaminäther. Ablesungen alle 5 Minuten. Injektion in die Vena jugularis.

Blutdruck mm Hg	Ureterendruck rechts mm Hg	Harn links ccm	∠ Harn links	Bemerkungen
—	[Harnmenge rechts		— 2,81 °	20 ccm 1% Coff. pur.
—	0,6	1,2		
—	0,8	0,8		
—	0,8	1,8		
—	1,4	1,8		
160	1,8]	1,5		
	Hahn geschlossen		— 2,82 °	
160	7	2,4		
160	7	1,3		
154	38	1,2		
—	39	1,6		
164	56	1,7	— 3,03 °	
170	57	1,3		
160	57 (geöffnet)	1,4		
169	Hahn geschlossen	0,6		
152	20	2,0		
154	28	2,0	— 1,85 °	
174	56	2,9		
172	60	6,2		
168	62	4,6		
160	64	3,4		
169	64 (geöffnet)	3,1	— 1,79 °	
169	—	3,4		
159	—	3,5		
159	—	2,5		
159	—	2,5		— 1,85 °

Man sieht an diesem Beispiel auf der Höhe der Koffeindiurese eine sehr starke Verdünnung des Harnes eintreten, wenn er freilich auch noch fast dreimal so konzentriert ist wie das Blut; aber gegen die hohe Konzentration vor der Injektion ist ein bedeutender Abfall zu konstatieren. Trotzdem steigt der Ureterendruck nur unbedeutend. Die Harnverdünnung kann also auch nach dem Verhalten des Ureterendruckes nicht auf einer Einschränkung der Wasseraufnahmefähigkeit der Tubuli contorti beruhen, sondern nur durch das schnellere Fließen des Harnes durch die Harnkanälchen bedingt sein.

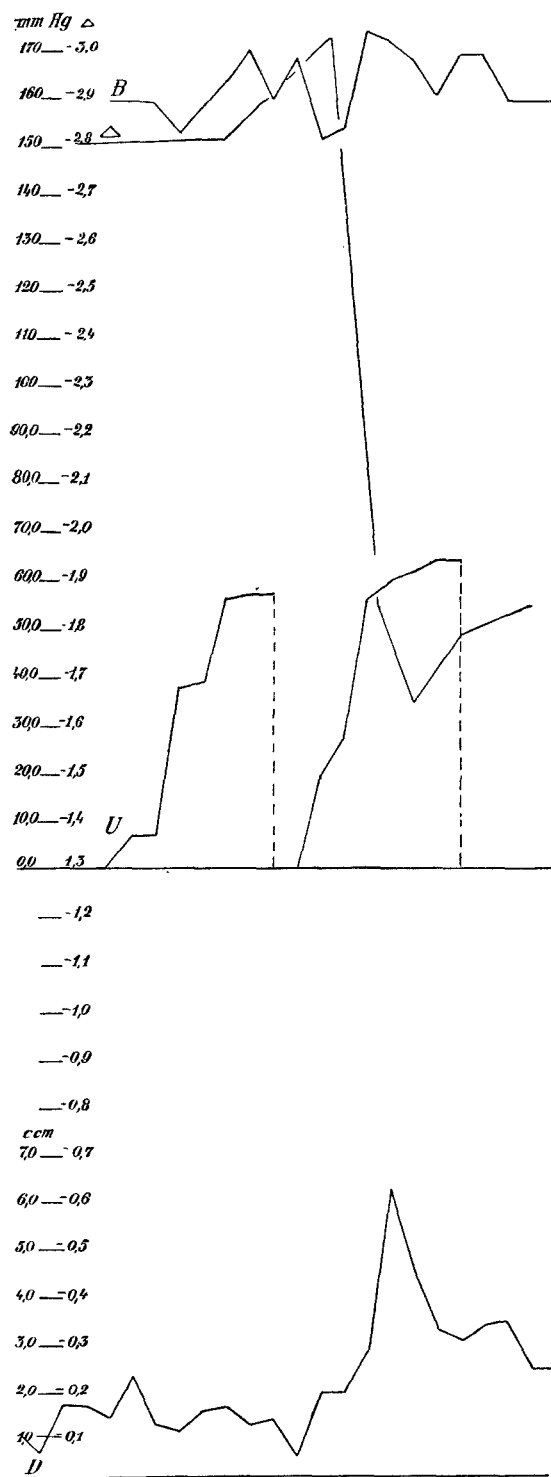


Fig. 5.

Man kann also zusammenfassend sagen, dass die Diurese nach Koffeingaben — soweit man aus der physikalischen Arbeit der Niere, d. h. der Arbeit, die zur Herstellung der Gesamtkonzentration des Harnes, also hier zu seiner Eindickung, nötig ist, Aufschluss erhält — durch eine Gefässerweiterung bedingt ist. Begründet wird diese Ansicht durch die physikalischen Grössen der Gefrierpunktserniedrigung des Harnes und des Ureterendruckes.

Die Diuretindiurese.

Von anderen Purinkörpern, welche diuretisch wirken, habe ich noch das Diuretin, das Theobrominum natrio-salycilicum einer kurzen Prüfung unterzogen. Es hat sich dabei gezeigt, dass die Diurese auf die gleiche Art zustande kommt wie die Harnvermehrung nach Koffein. Nur eine „Ermüdung“ der Niere hat sich nicht nachweisen lassen. Ein Ausbleiben der Diurese nach fortgesetzten Diuretingaben liegt häufig daran, dass durch diese Injektionen der Blutdruck stark sinkt und somit die Harnabsonderung überhaupt versiegt¹⁾. Den allgemeinen Verlauf der Diurese möge das folgende Protokoll erläutern:

Kaninchen ♀, 1500 g. Urethan, Blasenkanüle. Harn einer Niere in 5 Minuten. Injektion in die Ohrvene.

Harn ccm	Harn Δ	Harn ccm	Harn Δ	Bemerkungen
0,15	} — 1,49 °	0,05	} — 2,43 °	
0,25		0,15		
0,05		0,05		
0,1		0,05		
0,0		0,1		
0,05		0,1		
0,0		0,1		
0,15		0,1		
0,05		0,1		
0,0		0,15		
0,0		0,075		
0,05		0,05		
0,1	}	0,05	}	
0,05		0,05		
0,05		0,0		
0,05		0,05		
0,05		0,05		
				10 ccm 5% Diuretin.

1) Aus den Versuchen von Asch (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 44 S. 319) lässt sich dies nicht entscheiden, da der Blutdruck nicht gemessen wurde; dieser Autor hat auch seine Versuche nicht in der Absicht angestellt, eine Ermüdung festzustellen.

Harn ccm	Δ Harn	Harn ccm	Δ Harn	Bemerkungen
0,05	—	2,17	— 0,88 °	
0,1	—	1,8	— 0,86 °	
0,05	—	1,4	— 0,93 °	
2,2	— 0,86 °	1,15	— 0,93 °	
4,35	— 0,74 °	0,5	—	
2,6	— 0,73 °			

Die Diurese tritt auffällig spät nach der Injektion ein, was wohl auf die starke Blutdrucksenkung zurückzuführen ist, die regelmässig nach Diuretingaben zu bemerken ist und sich bei Versuchen an kleinen Tieren und grosser Dosis auch an der produzierten Harnmenge stark ausprägt.

Auffällig ist — was aus dieser Tabelle nicht hervorgeht —, dass die Harnabsonderung häufig Unregelmässigkeiten zeigt, dass z. B. in den ersten 3 Minuten einer Fünf-Minuten-Periode fast gar nichts fliesst und dann in den letzten 2 Minuten vielleicht noch 1,0 ccm Harn geliefert wird. Dies hängt nicht mit Schwankungen des Blutdruckes zusammen, wie man bei gleichzeitiger Beobachtung feststellen kann.

Schon aus den Werten des osmotischen Druckes des Harnes geht hervor, dass die Diurese nach Diuretin wesensgleich ist der durch Koffein bedingten.

Besser lassen sich diese Verhältnisse überschauen, wenn man den provisorischen Harn berechnet.

(Siehe Tabelle auf S. 199.)

Aus der Grösse des provisorischen Harnes geht hervor, dass nach Diuretingaben eine starke Vermehrung der aus der Glomerulis fliessenden Flüssigkeit stattfindet, was als eine Gefässerweiterung zu deuten ist. Man kann also sagen, dass die Diuretindiurese durch eine Gefässerweiterung bedingt ist, in dieser Hinsicht also der Koffeindiurese gleicht.

Ein Unterschied zwischen beiden Diuresen: Diuretin — Koffein, zeigt sich jedoch, wenn man die Wirkung fortgesetzter Gaben des Arzneistoffes betrachtet. Während beim Koffein sich sehr bald ein Versagen der Niere dem Reize dieses Diuretikums gegenüber einstellt, tritt eine solche „Ermüdung“ nach Diuretingaben nicht ein, trotzdem zum Teil in den folgenden Versuchen die Dosen recht erhebliche waren. Wenn zum Schluss die Harnabsonderung stockt,

Tabelle des provisorischen Harnes nach Diuretin.

Harmenge einer Niere	In Perioden à 5 Minuten	Bemerkungen	Δ Harn	Harmenge einer Niere in 5 Minuten	$\frac{\Delta H}{\Delta \beta}$	Provisorischer Harn in 5 Minuten	Nr. des Δ
0,8	10	Kaninchen ♀, 1500 g 10 ccm 5 % Diuretin	1,49	0,08	2,25	0,2048	I
1,40	20		2,43	0,07	4,19	0,2933	II
2,2	1		0,86	2,2	1,48	0,3256	III
4,35	1		0,74	4,35	1,27	5,5245	IV
2,6	1		0,73	2,6	1,25	3,250	V
2,15	1		0,88	2,15	1,51	3,2465	VI
1,8	1		0,86	1,8	1,48	2,664	VII
1,4	1		0,93	1,4	1,60	2,24	VIII
1,15	1		0,93	1,15	1,60	1,940	IX
2,55	4	Kaninchen ♀, 1600 g 5 ccm 10 % Diuretin	1,48	0,63	2,35	1,61925	I
2,9	4		1,63	0,72	2,31	2,03725	II
5,5	1		1,18	5,5	2,0	11,0	III
4,2	1		0,91	4,2	1,57	6,5155	IV
2,5	1		1,08	2,5	1,86	4,65	V
1,0	6	Kaninchen ♀, 1800 g 2,5 ccm 10 % Diuretin 2,5 ccm 10 % Diuretin 2,5 ccm 10 % Diuretin 2,5 ccm 10 % Diuretin 2,5 ccm 10 % Diuretin	0,72	0,166	1,24	0,20584	I
1,35	1		1,50	1,35	2,58	3,4830	II
2,25	1		1,30	2,25	2,24	5,0400	III
1,4	1		1,39	0,7	2,34	1,673	IV
3,7	2		1,29	0,85	2,22	4,1070	V
1,55	1		1,62	1,55	2,30	4,2400	VI
3,6	4		1,39	0,9	2,39	2,151	VII
2,90	3		0,99	0,96	1,7	1,632	VIII
2,05	5		1,38	0,41	2,23	0,9758	IX
1,25	1		1,29	1,25	2,22	2,7750	X
1,55	1		1,33	0,77	2,29	1,7683	XI
0,7	5		1,28	0,14	2,20	0,3000	XII

so ist aber auch eine Injektion von konzentrierter Salzlösung nicht mehr instande, eine Diurese hervorzurufen, wie das folgende Protokoll zeigen möge. Offenbar ist der Blutdruck durch die Diuretin-gaben schon so gesunken, dass eine nennenswerte Harnabsonderung nicht mehr zustande kommt.

Kaninchen ♂, 1200 g. Urethan, Blasenkanüle. Harn einer Niere in 5 Minuten. Injektion in die Ohrvene.

Harn ccm	Bemerkungen	Harn ccm	Bemerkungen
0,05		0,65	
0,0		2,75	
0,15		2,75	
0,05		0,3	
0,05		0,8	
0,05		0,7	
0,05		0,4	
0,05		0,3	
0,05	5 ccm 5 % Diuretin	0,4	
0,6		0,4	5 ccm 5 % Diuretin
5,15		0,25	
2,25		0,1	
1,95		0,05	
1,4		0,0	5 ccm 5 % NaCl
0,9		0,1	
0,4		0,1	
0,75		0,0	
0,35	5 ccm 5 % Diuretin		

Dass das Sinken des Blutdruckes für das schliessliche Aufhören der Harnabsonderung verantwortlich zu machen ist, lehren die beiden folgenden Versuche, in denen der Blutdruck der rechten Karotis aufgeschrieben wurde. Im ersten Versuch hat weder eine darauf gegebene Koffeindosis noch die intravenöse Injektion einer konzentrierten Salzlösung eine Diurese ausgelöst.

Kaninchen ♀, 1600 g. Urethan, Blasenkanüle. Harn einer Niere in 5 Minuten. Injektion in die Ohrvene.

Blutdruck mm Hg	Harn ccm	Δ Harn	Bemerkungen
112	0,65	— 1,48 °	
108	0,55		
—	0,75		
—	0,6		
108	0,85	— 1,63 °	
108	0,7		
114	0,55		
114	0,8		5 ccm 10 % Diuretin.

Blutdruck mm Hg	Harn ccm	Δ Harn	Bemerkungen
88	5,5	— 1,18°	5 ccm 10 % Diuretin
84	4,15	— 0,91°	
74	2,5	— 1,08°	
74	1,5	— 1,64°	
58	0,55		
—	0,2	— 1,49°	5 ccm 10 % Diuretin
48	0,05		
30	0,2		
51	0,1		
42	0,05	—	5 ccm 10 % Diuretin
38	0,0		
35	0,0		
35	0,0	—	10 ccm 1 % Coff. pur.
28	0,0	—	
28	0,0	—	10 ccm 10 % NaCl
30	0,0	—	
30	0,0	—	

Kaninchen ♀, 1800 g. Urethan, Blasenkanüle. Harnmenge einer Niere in 5 Minuten. Injektion in die Ohrvene.

128	—	— 0,72°	2,5 ccm 10 % Diuretin
124	0,25		
—	0,1		
128	0,25		
—	0,05		
124	0,2	— 1,50°	2,5 ccm 10 % Diuretin
122	0,15		
130	1,35		
120	2,25		
120	0,9	— 1,39°	2,5 ccm 10 % Diuretin
118	0,5		
110	0,45		
112	3,25	— 1,29°	
118	1,55		
110	1,0	— 1,62°	
110	1,0		
—	0,9		
106	0,7	— 1,39°	2,5 ccm 10 % Diuretin
94	0,85		
94	0,6		
98	1,45		
94	0,85	— 0,99°	
94	0,45		
78	0,05		
78	0,35	— 1,38°	2,5 ccm 10 % Diuretin
88	0,35		
84	1,25	— 1,29°	
84	0,7		
84	0,85	— 1,33°	
84	0,5		
84	0,35	—	2,5 ccm 10 % Diuretin
74	0,025		
56	0,2	— 1,28°	
52	0,05		
52	0,25		
53	0,15		

Man sieht also, dass trotz der grossen Gaben eine Ermüdung sich nicht gezeigt hat, sondern dass eine allerdings mit dem sinkenden Blutdruck immer schwächer werdende Diurese nach jeder Diuretin-injektion eintritt.

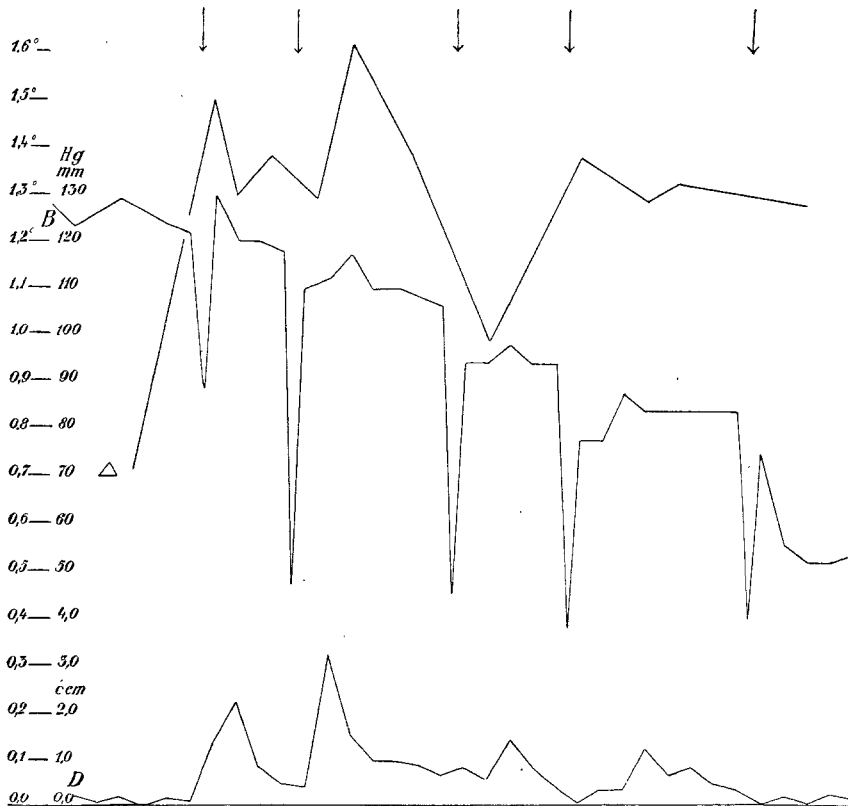


Fig. 6.

Ergebnisse der Untersuchung.

A. Tatsächliche Feststellungen:¹⁾

1. Nach Koffeingaben sinkt die Konzentration des Harnes, bleibt aber hoch über der des Blutes.
2. Nach fortgesetzten Koffeingaben tritt trotz hohen Blutdruckes eine Diurese nicht mehr ein.
3. Nach fortgesetzten Gaben konzentrierter Kochsalzlösung oder Harnstofflösung erfolgt stets weitere Diurese.

¹⁾ Als objektiv wurden lediglich die abgelesenen Zahlenwerte betrachtet.

4. Die Ermüdung ist peripherer Natur; sie tritt auch an der entnervten Niere ein.

5. Dagegen ist nach Diuretin eine Ermüdung nicht zu konstatieren; das Sinken des Blutdruckes kann aber eine solche vor-täuschen.

6. Nach Koffeingaben sondert die entnervte Niere mehr Harn ab als die der anderen Seite, deren Nerven intakt sind. (Nach Kochsalzgaben ist das Verhalten meist ein entgegengesetztes.)

7. Die geringe Anspruchsfähigkeit von Hunden Koffein gegen-über beruht nicht auf dem stärkeren Vagustonus dieser Tiere.

8. Der Ureterendruck zeigt auf der Höhe der Koffeindiurese eine äusserst geringe Steigerung der Norm gegenüber.

B. Subjektive Verwertung¹⁾: Aus den durch obige Messungen festgestellten Leistungen der Niere nach Koffeingaben kann man auf Grund der mechanischen Vorstellung der Harnabsonderung schliessen :

1. Die Menge des provisorischen Harnes ist nach Koffein-injektionen beträchtlich vermehrt.

2. Dies beruht auf einer Gefässerweiterung im Glomerulusgebiet, diese Gefässerweiterung ist die Ursache der Vermehrung des Harnes.

3. Der Ureterendruck, der ein Mass ist für den Widerstand, den die Epithelzellen der Tubuli contorti dem Zurückpressen von Wasser setzen, ist auf der Höhe der Diurese nicht nennenswert ge-steigert, weil die Diurese bedingt ist durch Vermehrung der Flüssig-keit, die aus den Glomerulis fliesst. Dagegen wird in den Harn-kanälchen im physikalischen Sinne nichts geändert; die Diurese kommt also nicht durch Behinderung der Wasseraufnahme daselbst zustande.

4. Die Diuretindiurese ist wesensgleich der Koffeindiurese; nur verlieren hier nicht nach fortgesetzten Gaben die Glomerulusgefässe ihre Anspruchsfähigkeit auf den Reiz des Arzneistoffes, wie bei Koffein.

5. Der Mechanismus der Koffeindiurese ist der gleiche wie der der Salzdiurese, beide werden durch eine Gefässerweiterung bedingt; nur beruht diese bei der Koffeindiurese auf einem andersartigen Reiz auf die Glomerulusgefässe wie bei der Salzdiurese.

1) Als objektiv wurden lediglich die abgelesenen Zahlenwerte betrachtet.