

ÜBERSICHTEN.

DIE ANGRIFFSPUNKTE DER DIURETICA.

Von

Prof. ALEXANDER ELLINGER,

Direktor des pharmakologischen Instituts der Universität Frankfurt a. M.

Nach zwei Richtungen hat die Niere im tierischen Haushalt regulatorische Aufgaben zu erfüllen: sie regelt qualitativ die Zusammensetzung des Blutes, indem sie es von Endprodukten des Stoffwechsels und eingebrachten körperfremden Substanzen befreit, so daß die normale stoffliche Blutbeschaffenheit wiederhergestellt wird. In dieser Funktion erfüllt sie zugleich die Aufgabe, an der Konstanz der Reaktion des Blutes und der Körpersäfte mitzuarbeiten. Andere Organe, namentlich die Lunge und — für die Herausbeförderung von Stoffwechselschlacken und körperfremden Stoffen — auch der Darm unterstützen sie bei diesem Werk. Die zweite große Aufgabe der Niere ist die Regulation des osmotischen Drucks in Blut und Geweben, die nur durch eine der Blutzusammensetzung angepaßte quantitativ verschiedene Abscheidung des Harns gewährleistet werden kann. Vielleicht — unsere Kenntnisse sind noch äußerst primitiv — haben wir eine dritte Funktion der Niere, in die sie sich mit der Haut teilt, in der Regelung der Viskosität des Plasmas zu suchen, eines bedeutungsvollen Faktors von fast ebenso großer Konstanz wie der des osmotischen Drucks und der H-Ionenkonzentration.

Trotz nahezu 80 Jahre langer emsiger Forschung ist bis heute noch keine Klarheit darüber gewonnen, welche physikalisch-chemischen Vorgänge sich bei der Tätigkeit der Niere abspielen bzw. bestimmend sind. Namentlich gehen die Meinungen darüber noch stark auseinander, wie die Niere ihre Konzentrationsarbeit und in selteneren Fällen ihre Verdünnungsarbeit leistet. Das Charakteristische in der Funktion dieses Organs ist ja, daß es aus dem Blutplasma ein Absonderungsprodukt liefert, das sowohl in bezug auf die molare Gesamtkonzentration (Gefrierpunktniedrigung) wie auf die Konzentration der einzelnen Bestandteile weit vom Plasma verschieden ist (z. B. Harnstoff im Plasma ca. 0,03%, im Urin ca. 2%). Es wird also erhebliche osmotische Arbeit geleistet und dem entspricht der große Energieverbrauch des Organs.

Die Mehrzahl der Autoren nimmt zurzeit mit KARL LUDWIG (1844) an, daß im Glomerulus günstigste Bedingungen für einen Ultrafiltrationsprozeß der Blutflüssigkeit gegeben sind, wobei unter Ultrafiltration der Durchtritt kolloidfreier Flüssigkeit aus einer kolloidhaltigen Lösung durch eine Membran unter Druck verstanden sei, gleichgültig, ob sich jenseits der Membran Flüssigkeit oder Luft befinde. Ob die beiden Membranen, die dabei passiert werden, das Capillarendothel und das Epithel des Kapselraums, sich im Endeffekt wie eine tote Membran verhalten und ihr Leben sich nur darin äußert, daß sie unter den verschiedensten Einflüssen der Ernährung oder sonstigen chemischen Einwirkungen ihre Durchlässigkeit ändern, oder ob sie, wie BOWANN (1842) und HEIDENHAIN (1874) annehmen, in einer physikalisch-chemisch nicht definierbaren Weise an der Absonderung der Flüssigkeit, die die Kapsel erfüllt, aus der Blutflüssigkeit teilnehmen, mag zunächst unerörtert bleiben. Nirgendwo findet sich — auch bei den Anhängern der Sekretionstheorie von HEIDENHAIN — die Ansicht ausgesprochen, daß etwa schon in der BOWANNschen Kapsel eine Flüssigkeit von der endgültigen Zusammensetzung des Harns abgesondert werde, sondern dieser „provisorische Harn“ (FREY) muß auf dem Wege durch die Harnkanälchen noch erhebliche Änderungen in seiner Gesamtkonzentration und in der Konzentration seiner einzelnen Bestandteile erfahren.

Das kann entweder durch Hinzukommen stark konzentrierter Lösungen einiger Bestandteile z. B. des Harnstoffs durch „Sekretion“ seitens der Kanälchenepithelien oder durch Resorption von Wasser und gewissen gelösten Bestandteilen des „provisorischen Harns“ oder durch beide Vorgänge zustande kommen. Darum dreht sich vor allem der Streit: ob der Apparat der Harnkanälchen vorzugsweise ein Sekretionsorgan oder ein Resorptionsorgan ist.

Es erscheint mir ein besonderes Verdienst CUSHNYS¹⁾, daß er in seiner Monographie über die Harnabsonderung mit scharfer eingehender Kritik aller in der Literatur vorliegenden Arbeiten nachweist, wie kein Befund vorliegt, der zur Annahme einer „Sekretion“ eines normalen Harnbestandteils oder selbst eingespritzter Farbstoffe zwingt. Damit ist natürlich das Bestehen einer Sekretion in den Epithelien der Tubuli keineswegs ausgeschlossen, so wenig wie etwa in den Epithelien der Dünndarmschleimhaut, die vorwiegend die Funktion der Resorption erfüllen. Aber nach dem Ergebnis von CUSHNYS Kritik erscheint sein Versuch berechtigt, eine „moderne“ Theorie der Harnabsonderung aufzustellen, die nur mit der Ultrafiltration im Glomerulus und Rückresorption von Flüssigkeit in den Kanälchen rechnet, und von der LUDWIGSchen Lehre sich im wesentlichen nur dadurch unterscheidet, daß sie, um den Tatsachen Rechnung zu tragen, eine ganz bestimmte Annahme über die Zusammensetzung der rückresorbierten Flüssigkeit macht. Um nämlich das verschiedene Verhalten der Substanzen zu erklären, die nur im Harn erscheinen, wenn ihre Konzentration im Plasma eine gewisse Schwelle überschritten hat (Schwellensubstanzen wie Cl- und Na-Ionen, Zucker) und derjenigen, die im Harn auftreten, gleichviel wie hoch ihre Konzentration im Plasma ist (Nichtschwellensubstanzen wie Harnstoff, viele körperfremde Substanzen, Sulfat, Phosphat und Ammonium) nimmt CUSHNY an, daß eine Flüssigkeit etwa von der Zusammensetzung der LOCKESchen Lösung rückresorbiert wird, die nur die Schwellensubstanzen in einer bestimmten Konzentration enthält.

„Die Funktion der Niere mag so kurz definiert werden als die Filtration der Nichtkolloide durch die Kapsel und die Absorption von „LOCKE-Lösung“ durch die Tubulizellen. Die Kapsel liefert den Tubuli die Flüssigkeit, wie sie im strömenden Blute vorhanden ist, die Tubuli führen die den Geweben am besten angepaßte Flüssigkeit dem Blute wieder zu und gestatten dem Rest, in den Urin zu gehen. Wenn das Plasma zu reich an Zucker oder Chlorid ist, wird so auch das Filtrat diese Substanzen über den Schwellenwert hinaus enthalten. Das Epithel führt sie indessen auf die optimale oder Schwellenwertkonzentration zurück und der Rest geht in die Ureteren. Ist viel Wasser aufgenommen und das Filtrat entsprechend verdünnt, so läßt die Entziehung der optimalen Lösung den Wasserüberschuß mit dem Harnstoff und anderen Stoffwechselprodukten im Urin“ (CUSHNY, S. 47).

Mit diesen Annahmen glaubt CUSHNY der Fülle beobachteter Tatsachen gerecht zu werden. Er ist bei der elektiven Absorption durch die Kanälchenzellen genötigt, eine vitale Zelltätigkeit anzunehmen und hält es zurzeit für unmöglich, die Richtigkeit der Annahme zu beweisen. Er hofft aber, daß sie eine Grundlage zum Weiterausbau geben kann, aber nicht von Grund auf verlassen werden muß, um einmal eine befriedigende Erklärung aller beobachteten Tatsachen zu geben.

Auch dieser vorsichtigen Ausdrucksweise CUSHNYS gegenüber lassen sich einige Bedenken nicht unterdrücken: Daß der Harnstoff, der so außerordentlich leicht in alle darauffhin untersuchten Zellen eindringt, von den Kanälchenepithelien

¹⁾ A. R. CUSHNY, The secretion of the urine. London 1917.

gänzlich zurückgewiesen werden soll, erscheint zum mindesten unwahrscheinlich, und eine neuere Arbeit von OLIVER¹⁾ der ihn mikrochemisch gerade in den Epithelien der oberen Tubuli contorti reichlich nachweisen konnte, verstärkt die geäußerten Bedenken.

Aber trotzdem möge die „moderne“ Theorie CUSHNYS den folgenden Betrachtungen über die Angriffspunkte der Diuretica zugrunde gelegt werden, schon um eine kurze Ausdrucksweise zu ermöglichen. Die Versuche, die Wirkung der Diuretica zum Teil auf Grund neu gefundener Tatsachen zu erklären, werden ihren Wert behalten, auch wenn die Anschauungen über die Funktion der einzelnen Nierenelemente eine Abänderung erleiden, sofern man nicht die Mitwirkung physikalisch-chemischer Methoden überhaupt in Abrede stellt.

Die Wasser- und Salzdiurese.

Die Harnmenge hängt, wie CUSHNY überzeugend darlegt, weniger vom Blutdruck im Glomerulus und der Durchblutungsgröße ab, mechanischen Faktoren, die gewiß auf die Größe des Filtrationsvorganges von Einfluß sind, in ihrer Bedeutung aber früher überschätzt wurden, als von der Zusammensetzung der Blutflüssigkeit, die den Glomerulus durchspült. Sie kann sich sowohl bei der Filtration wie bei der Resorption geltend machen. Die Ultrafiltrationsgeschwindigkeit wird wesentlich von der Konzentration an Kolloiden beeinflusst, wie ich das quantitativ mit NEUSCHLOSS²⁾ im Ultrafilter außerhalb des Körpers verfolgt habe. CUSHNY bezeichnet diese Wirkung, verminderte Konzentration der Kolloide, als Verdünnungsdiurese. Ihre volle Bedeutung ist wohl zuerst von STARLING klargestellt worden, der das Wasserbindungsvermögen der Plasmaeiweißkörper als maßgebend für den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe und für die Filtration im Glomerulus erkannte.

Für die Rückresorption machen sich chemische Einflüsse zwiefach geltend. Einmal wird die größere Filtrations- und Strömungsgeschwindigkeit des Harns in den Kanälchen die zeitliche Möglichkeit der Resorption einschränken, dann wird die Anwesenheit von gelösten Substanzen, die selbst nicht resorbiert werden und — nach Art der abführenden Salze im Darm — Lösungswasser festhalten, die Größe der Flüssigkeitsresorption herabsetzen. Es kommt zur „Diarrhöe in den Tubulis“, wie H. MEYER es genannt hat, oder nach dem Ausdruck CUSHNYS zur „Tubulus-Diurese“.

Als Verdünnungsdiurese ist in der Hauptsache die Wirkung des Wassertrinkens (hypotonischer Salzlösung) oder die Infusion von blutisotonischer Salzlösung aufzufassen. Dabei ist im Auge zu behalten, daß die Verdünnung des Plasmas durch die in das Blut gelangte hypotonische oder isotonische Salzlösung keineswegs zur vollen Auswirkung im Glomerulus kommt. Ein wesentlicher Teil der Wirkung spielt sich *außerhalb der Niere* im Flüssigkeitsaustausch zwischen Blutbahn und Gewebe ab. Dieser Austausch strebt einem dynamischen Gleichgewicht zu, das von den Differenzen im osmotischen Druck und dem Wasserbindungsvermögen der Kolloide (Quellungsdruck) in Gewebszellen, Gewebeflüssigkeit und Blutplasma abhängt, wobei dem Kolloidfaktor nach neueren Untersuchungen von EPPINGER³⁾, ELLINGER und HEYMANN⁴⁾ ein sehr großer Anteil zukommt. Auch bei der Verdünnung des Blutes mit isotonischer kolloidfrier Salzlösung geht ein erheblicher Teil der Flüssigkeit in die Gewebe, wie die starke Ödembildung an dem mit Ringerlösung durchspülten Hinterleib des Frosches zeigt, und erst wenn das Wasserbindungsvermögen der Gewebe, ihrer Zellen und ihrer Flüssigkeit, sich mit dem des Blutes ins Gleichgewicht gesetzt haben, kann das Stadium erreicht werden, daß annähernd die im Harn ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge der eingeführten, innerhalb eines gewissen Zeitraumes gleich wird. Reichliche Wasseraufnahme und Durchspülung mit isotonischer Salzlösung führen also zunächst zu einer gründlichen Durchspülung der gesamten Körpergewebe, deren therapeu-

peutischer Effekt bei Anhäufung von auswaschbaren Giftstoffen noch einer systematischen Untersuchung bedürfte, und im wesentlichen erst sekundär zur Vermehrung der Harnmenge.

Anders namentlich im zeitlichen Verlauf gestaltet sich die Diurese durch Erhöhung des osmotischen Drucks im Blut mittels intravenöser, auch subkutaner Injektion von hypertonischen Salz- oder Zuckerlösungen oder durch Aufnahme reichlicher Salz- oder Zuckermengen vom Verdauungstraktus aus. Hier tritt schnell ein starker Flüssigkeitsstrom vom Gewebe in die Blutbahn ein, dessen Größe von der Menge der in den Geweben disponibeln, d. h. nicht von Kolloiden festgehaltenen Flüssigkeit abhängt. Durch den Einstrom kolloidfreier oder -armer Lösung werden die Bedingungen der Verdünnungsdiurese geschaffen. Dabei wird das Ultrafiltrat im Glomerulus reicher an gelösten Stoffen sein als bei der Durchspülungsdiurese und die im Filtrat vorhandenen Stoffe können weiterhin noch zu einer Tubulusdiurese führen. So läßt sich die wesentlich stärkere diuretische Wirkung etwa einer Injektion von hypertonischer Glaubersalz- oder Traubenzuckerlösung gegenüber einer Kochsalzlösung von gleichem osmotischen Druck erklären (MAGNUS, ELLINGER und HEYMANN). Ein weiteres Moment, das zur Deutung der Wirkung der Salze und namentlich verschiedener Salzlösungen von untereinander gleichem osmotischen Druck angeführt worden ist, erscheint mir noch der Sicherstellung zu bedürfen. H. MEYER zieht dafür die Entquellung des Blutplasmas durch Salze in Betracht. Solange aber nicht am Plasma oder Serum selbst nachgewiesen ist, daß die bei der Salzdiurese eintretende Konzentrationssteigerung eines Salzes wirklich eine Entquellung — nachweisbar durch Viscositätsverminderung — bewirkt, sollte man diesen Einfluß nicht in Rechnung setzen. Die Resultate, die an einem Kolloid gewonnen sind, können nicht ohne weiteres auf das andere übertragen werden. So haben Versuche (ELLINGER und NEUSCHLOSS) gezeigt, daß in bezug auf die Quellung der Serum-Eiweißkörper (Viscositätssteigerung des Serums) die Anionen in einer der bekannten HOFMEISTERSchen gerade entgegengesetzten Reihe wirken. Es dürften aber auch zum Verständnis der Salzdiurese die beiden angeführten Erscheinungen der Verdünnungs- und Tubulusdiurese genügen.

Die Versuche von BARCROFT und STRAUB haben gezeigt, daß der Energieverbrauch der Niere, gemessen am Sauerstoffverbrauch des Organs, bei der NaCl-Diurese nicht, dagegen bei der Na₂SO₄-Diurese gewaltig zunimmt. Das spricht, wie CUSHNY hervorhebt, durchaus dafür, daß die wesentliche Arbeitsleistung der Niere in der Resorption von Flüssigkeit entgegen dem osmotischen Druck der Lösung des nicht oder wenig resorbierten Glaubersalzes zu suchen ist.

Eine starke diuretische Wirkung hat HÜLSE¹⁾ nach großen Chlorcalciumgaben (15–20 g täglich) bei ödematösen Menschen beobachtet. Er sieht in Übereinstimmung mit den von VOLHARD entwickelten Ansichten über Wirkung der Diuretica überhaupt den Angriffspunkt der Calciumsalze in den Gewebeelementen, indem sie dort eine Entquellung bewirken und so „Wasser mobilisieren“. Diese Wirkungsart ist zwar nicht von HÜLSE experimentell gestützt, erscheint aber im Rahmen der klinischen Beobachtung und der kolloidchemischen Versuche anderer Autoren als durchaus wahrscheinlich. Ob daneben noch eine lösende Wirkung der Kalksalze auf den Spasmus der Nierengefäße, der von VOLHARD als Vorbedingung der akuten diffusen Glomerulonephritis angesehen wird, als Heilfaktor bei dieser Erkrankung in Betracht kommt, mag hier zunächst unerörtert bleiben.

In der gleichen Weise wie die Salz- und Zuckerdiurese wird in der Literatur auch die Harnstoffdiurese aufgefaßt, deren klinische Verwendung in neuerer Zeit mit Recht wieder zuzunehmen scheint. Es wird indessen weiter unten gezeigt werden, daß der Wirkungsmechanismus des Harnstoffs wohl anders aufzufassen sein dürfte.

Die Purinkörper.

Von den diuretisch wirkenden Purinkörpern ist weitaus am eingehendsten das *Coffein* studiert worden. Von ihm soll zunächst die Rede sein.

¹⁾ W. HÜLSE, Zentralbl. f. inn. Med. 1920, Nr. 25.

¹⁾ OLIVER, Journ. of exp. med., Bd. 33, S. 177. 1921.

²⁾ Die Arbeit ist im Druck und erscheint in der Biochem. Zeitschrift.

³⁾ H. EPPINGER, Zur Pathologie und Therapie des menschl. Ödems 1917, Heft 5/6.

⁴⁾ A. ELLINGER und P. HEYMANN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 90.

Die bisher vorgeschlagenen Erklärungen können, wie auch CUSHNY ausführlich begründet, in keinem Falle voll befriedigen, auf den Boden welcher Theorie der Harnabsonderung man sich auch stellen mag. v. SCHRÖDER, dem wir die grundlegenden Untersuchungen über Coffeindiurese verdanken, spricht von einer Reizung der Epithelien zu verstärkter Aktivität, v. SOBIERANSKI, ein Mitarbeiter H. MEYERS, bringt Beweise für eine verminderte Rückresorption und LÖWY legt das Hauptgewicht auf eine spezifische Erweiterung der Nierengefäße und die dadurch verstärkte Durchblutung. Die erste Erklärung ist wohl kaum mehr als eine andere Erklärungsmöglichkeiten ausschließende Umschreibung der Tatsachen, die Erklärung LÖWIS darf durch die neuesten Versuche von MIWA und TAMURA¹⁾ und CUSHNY und LAMBIE²⁾ als widerlegt angesehen werden.

In neuerer Zeit haben VEIL und PAUL SPIRO, Anregungen von KARL SPIRO folgend, die extrarenale Wirkung als Vorbedingung der Coffeindiurese betont. Sie fanden durch Mikroanalysen des Blutes bei normalen und nephrektomierten Kaninchen unter der Einwirkung von Coffein einen stärkeren Kochsalz-Wasseraustritt aus dem Blut ins Gewebe und beziehen ihn auf eine Veränderung an den Capillaren des Gesamtkörpers, während VOLHARD auf Grund von Bestimmungen, die KELLER und WASSERMANN ausgeführt haben, im Gegenteil eine der Diurese vorangehende Abnahme des Eiweiß- und Blutkörperchengehaltes annimmt, aber ebenfalls den extrarenalen Angriffspunkt hervorhebt.

Neu aufgefundene Tatsachen haben neue Gesichtspunkte für das Verständnis der Coffeinwirkung ergeben. Im Verein mit meinen Mitarbeitern HEYMANN, KLEIN und NEUSCHLOSS konnte ich auf drei verschiedenen Wegen den Nachweis erbringen, daß Coffein in den therapeutisch in Betracht kommenden Dosen das Wasserbindungsvermögen (den Quellungsdruck) der Eiweißsole herabsetzt. Wenn man am isolierten Hinterleib des Frosches die linke und rechte Hälfte getrennt mit dem gleichen Pferdeserum von der Aorta aus durchspült, so erhält man auf beiden Seiten die gleiche Flüssigkeitsbilanz, die über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blutbahn und Gewebe Auskunft gibt. Setzt man dem Serum bei der Durchspülung des einen Schenkels Coffein zu, so zieht das Coffeinserum entweder weniger Flüssigkeit aus dem Gewebe als das unversetzte Serum, oder es tritt *weniger* Flüssigkeit in das Gewebe über. Die Resultate erklären sich so, daß im ersten Falle das Wasserbindungsvermögen des Serums durch Coffeinzusatz vermindert wird, im zweiten durch den inzwischen erfolgten Übertritt von Coffein in das Gewebe das Wasserbindungsvermögen der Gewebe. Diese Ergebnisse wurden bekräftigt durch die Beobachtung, daß die Ultrafiltrationsgeschwindigkeit von Serum wächst, wenn Coffein selbst in der Verdünnung von etwa 1 : 40 000 bis 1 : 56 000 zugesetzt wird und daß die Viscosität des Pferdeserums durch — allerdings etwas höhere — Coffeinzusätze abnimmt.

Aus der auf diesen Wegen erkannten Tatsache, daß Coffein das Wasserbindungsvermögen der Serum-Eiweißkörper, wie übrigens auch anderer Kolloide, herabsetzt, lassen sich zunächst rein theoretisch folgende Wirkungen des Coffeins auf die Diurese ableiten: Die Ultrafiltration im Glomerulus wird verstärkt werden, auch ohne daß eine verminderte Eiweißkonzentration wie bei der Verdünnungsdiurese besteht. Dazu wird sich vermutlich eine verminderte Rückresorption in den Kanälchen gesellen, sofern bei diesem Vorgang das Wasserbindungsvermögen der Eiweißkörper des Blutes in den Capillaren als treibende Kraft ebenso in Betracht kommt wie bei der Resorption von Flüssigkeit aus dem Gewebe in die Blutbahn in den Froschversuchen. Neben diesen Vorgängen in der Niere kommt aber auch eine bedeutungsvolle extrarenale Wirkung in Betracht. Im ersten Augenblick wird zwar durch die Coffeinwirkung der Flüssigkeitsstrom von den Geweben ins Blut eine Minderung erleiden (vgl. VEIL und SPIRO), sobald aber durch den nachweisbar sehr leicht erfolgenden Übertritt von Coffein ins Gewebe die Wirkung auf

das Wasserbindungsvermögen der Gewebe über die auf die Sole des Blutes das Übergewicht erlangt, wird wie in den Froschversuchen der zweiten Kategorie der Strom aus dem Gewebe ins Blut verstärkt und der Niere neues geeignetes Material zur Absonderung geliefert werden. Der Wassergehalt der Gewebe, ihre Reaktion (die Wirkung des Coffeins fällt quantitativ und bei gewissen Konzentrationen qualitativ verschieden aus, je nach dem H-Ionengehalt der Eiweißlösung) und die Geschwindigkeit, mit der das Coffein im Gewebe zersetzt wird, werden das Maß der extrarenalen Wirkung entscheidend beeinflussen. Die gegebene Erklärung kann uns die vermehrte Wasserausscheidung, die veränderte Ausscheidung von Salzen und auch, worauf nicht näher eingegangen werden kann, die Erscheinung der sogenannten Coffein-„Ermüdung“ der Niere und das Versagen der Wirkung in manchen Fällen verständlich machen. Ob die Erklärung erschöpfend ist, kann vorerst nicht entschieden werden. Es ist wahrscheinlich, daß die Wirkung auf den Quellungsdruck sich auch an den verschiedenen Epithelien der Niere und den Capillar-Endothelien etwa im Sinne einer veränderten Durchlässigkeit äußert. Aber die auf den Nachweis einer solchen gerichteten Versuche am Froschpräparat und im Ultrafiltermodell haben keinen Anhaltspunkt dafür gegeben. Die energetischen Verhältnisse bei der Coffeindiurese lassen sich noch nicht übersehen, solange wir in die der normalen Harnabscheidung noch so wenig klare Einsicht besitzen. Die von BARCROFT und STRAUB gefundene Vermehrung des O-Verbrauchs bei der Coffeindiurese, die vielfach als Argument für die erhöhte Sekretionsarbeit der Niere verwertet wurde, ist von MIWA und TAMURA nicht bestätigt worden.

Aber die ganze Beweisführung für die hier gegebene Erklärung über die Angriffspunkte des Coffeins würde nur ein theoretisches Gepräge tragen und bis zum gewissen Grade in der Luft hängen, wenn nicht im Versuche am Menschen die geforderte Veränderung des Kolloidzustandes der Bluteiweißkörper sich nachweisen ließe. Dieser Nachweis ist NEUSCHLOSS und mir in noch nicht veröffentlichten Versuchen gelungen: Auf der Höhe der Coffeindiurese nach Darreichung von 0,5 g Coffein pur. per os war die Viscosität des Serums trotz Erhöhung der Eiweißkonzentration erniedrigt und in Fällen, in denen die diuretische Wirkung versagte, wurde auch die Herabsetzung der Serumviscosität nicht gefunden. Damit scheint mir der Ring der Beweisführung geschlossen.

Für die Purinderivate Theobromin und Theophyllin sind die Frosch- und Modellversuche ähnlich ausgefallen wie für das Coffein, Versuche am Menschen liegen noch nicht vor.

Hormone.

Der ausgezeichneten klinisch-experimentellen Studie von EPPINGER verdanken wir die Kenntnis, daß *Schilddrüsen*-darreichung beim ödematösen Menschen starke diuretische Wirkung ausüben kann, und daß beim Menschen wie beim Hund Hyperfunktion der Schilddrüse die Flüssigkeitsabgabe aus dem Gewebe befördert. Es fehlt hier an Raum, um die ziemlich verwinkelte Deutung EPPINGERS für seine Beobachtungen wiederzugeben und zu kritisieren. Nach unseren Versuchen mit Thyreoideaextrakten ist deren Wirkung gleichartig der des Coffeins, und noch nicht veröffentlichte Versuche an Kranken, die HELLWIG und NEUSCHLOSS im hiesigen Institut ausgeführt haben, erweisen die Einwirkung der Schilddrüsenfunktion auf die Viscosität des Serums unabhängig von dessen Eiweißgehalt.

Viel verwickelter ist theoretisch und praktisch die Frage nach der Wirkung von *Hypophysenpräparaten*. Schon die einfachen Diureseversuche am Kaninchen führen zu wechselnden Resultaten. SCHÄFER, der die blutdrucksteigernde Wirkung von Hypophysenpräparaten entdeckt hat, hat auch ihre diuretische Wirkung am Kaninchen festgestellt, und CUSHNY und LAMBIE glauben sie in ihrer neusten Arbeit als Folge der verstärkten Durchblutung der Niere vollständig erklären zu können.

Andere, wie z. B. MOTZFELD¹⁾ haben von Präparaten, die gleichfalls aus dem Hinterlappen der Hypophyse her-

¹⁾ M. MIWA und K. TAMURA, Mitt. d. med. Fakult. d. Kaiserl. Univ. zu Tokio, Bd. 23, S. 349, 1920.

²⁾ A. R. CUSHNY und C. G. LAMBIE, Journ. of physiol. Ch., Bd. 55, S. 276, 1921

¹⁾ MOTZFELD, Journ. of exp. med. 25, 153, 1917.

gestellt waren, bei Kaninchen regelmäßig Hemmung der Wasserdiurese gesehen, und bekannt ist die häufig erfolgreiche therapeutische Verwendung der Hypophysenhinterlappenpräparate beim Diabetes insipidus. Es kann hier nicht erörtert werden, ob Diureseförderung und Hemmung verschiedene Wirkungsstadien der gleichen Substanz sind oder ob antagonistisch auf die Harnabsonderung wirkende Substanzen in den Hinterlappenextrakten vorhanden sind (siehe dazu OEHME)¹⁾. Die verschiedenartigen Wirkungen dürften mindestens zum Teil in der keineswegs gleichmäßigen Zusammensetzung der Hypophysenpräparate begründet sein. Für die Beeinflussung der Harnabsonderung scheint aber neben den mechanischen Momenten des Blutdrucks und der Durchströmung auch die Wirkung auf den Kolloidzustand von Bedeutung zu sein. Bei der Untersuchung verschiedener Präparate konnte jedenfalls wiederholt ein Parallelgehen von Diureseförderung und Herabsetzung des Wasserbindungsvermögens, von Diureschemmung und Steigerung des Quellungsdrucks festgestellt werden. Hier sind weitere Versuche mit möglichst einheitlichem Material erforderlich.

Weitere Diuretica.

Die starke Entwässerung des Körpers Wassersüchtiger, die *Digitalispräparate* und *Strophanthin* zu leisten vermögen und von der, seit WITHERINGS grundlegende Abhandlung 1785 erschienen ist, tausendfältig Gebrauch gemacht wird, pflegt nach der allgemein gültigen Auffassung ganz und gar auf die Herz- und Gefäßwirkungen der Drogen zurückgeführt zu werden. Unzweifelhaft beeinflusst auch die Erweiterung der Nierengefäße nach kleinen, die Verengung nach großen Dosen zum mindesten im Tierversuch die Größe der Harnabsonderung. Aber auch hier hat sich bisher für das Strophanthin eine sichere Wirkung auf die Kolloide im Sinne der Coffeinwirkung ergeben. Inwieweit dieser bei der Digitalistherapie eine Rolle spielt, wird sich voraussichtlich durch Viscositätsbestimmungen am Serum des Gesunden und Wassersüchtigen unter Digitaliswirkung entscheiden lassen.

Darf man bei der Digitaliswirkung neben den Durchströmungsverhältnissen die Wirkung auf die Plasmakolloide als mitbestimmenden Faktor bei der Entwässerung des Körpers ansehen, so dürfte bei der *Harnstoffdiurese* neben der osmotischen Verdünnungswirkung ebenfalls die Beeinflussung des Kolloidzustands mitwirken. Auch hier liegen Blutuntersuchungen an Menschen noch nicht vor, aber die Versuche am Frosch und die Viscositätsbestimmungen haben gezeigt, daß das Wasserbindungsvermögen der Serum-Eiweißkörper durch Harnstoffkonzentrationen von 1 : 2000 bis 1 : 500 stark herabgesetzt wird (unveröffentlichte Versuche).

Eine ganze Anzahl klinisch verwendbarer Diuretica sind bisher noch so wenig gründlich auf ihren Wirkungsmodus durchforscht, daß es nicht lohnt, hier Betrachtungen darüber anzustellen. Dahin gehören die Substanzen, die in den Species diureticae und zahlreichen nicht officinellen Drogen enthalten sind, die wohl z. T. der Gruppe der Terpene und ätherischen Öle angehören, sowie Stoffe, deren Wirkungsmodus mit der wenig befriedigenden Erklärung abgetan zu werden pflegt, daß sie in kleinen Dosen die Niere zu verstärkter Sekretion reizen, in größeren degenerative Veränderungen an den Tubulusepithelien oder dem Glomerulus hervorrufen.

Nur für ein stark, wenn auch nicht mit übersehbarer Sicherheit wirkendes Mittel dieser sogenannten Nierenreizmittel ist auf Grund eingehender experimenteller Prüfung eine Erklärung des Wirkungsmechanismus versucht: für das *Kalomel*. Sowohl JENDRASSIK²⁾ wie FLECKSEDER³⁾ sehen das Primäre der Kalomelwirkung in der Blutverdünnung, deren Zustandekommen sie verschieden erklären. Die durch viele Wahrscheinlichkeitsargumente gestützte Deutung FLECKSEDERs ist in Kürze die folgende: Kalomel schränkt die normale Flüssigkeitsresorption aus dem Dünndarm ein,

treibt erhebliche Flüssigkeitsmengen in den Dickdarm, so daß dort eine abnorm hohe Wasserresorption erfolgt, die zur weiteren Blutverdünnung in einem Stadium führt, in dem die anfängliche Bluteindickung infolge vermehrter Drüsensekretion sich durch Flüssigkeitsentziehung aus dem Gewebe schon ausgeglichen hat. Auch für parenterale Einverleibung von Quecksilbersalzen ist FLECKSEDER geneigt, einen ähnlichen Wirkungsmodus anzunehmen, sofern sie Harnvermehrung bewirken.

Nun ist neuerdings von SAXL und HEILIG¹⁾ die außerordentlich kräftige diuretische Wirkung eines anderen Quecksilberpräparates, des *Novasurols* (oxymercurichlorphenoxyl-essigsäures Natrium + Diäthylmalonylharnstoff) bei Ödematösen nach intraglutäaler Einspritzung gefunden worden. Hier wurde zwar öfters, aber nicht regelmäßig eine verminderte Eiweißkonzentration im Serum gefunden. Beobachtungen von NONNENBRUCH²⁾ am Menschen weisen auf eine vorwiegend extrarenale Wirkung hin. Eigene Versuche haben bisher zur Aufklärung der Novasurolwirkung keine positiven Ergebnisse gezeitigt. Beim Blasenfistelkaninchen war keine akut einsetzende Wirkung festzustellen. Im Froschdurchspülungsversuch, bei der Ultrafiltration und Viscositätsbestimmung war durch Zusatz von Novasurol keine Änderung im Wasserbindungsvermögen der Eiweißkörper nachweisbar. Damit ist nicht ausgeschlossen, daß in vivo eine solche erfolgt etwa nach Übergang eines Teils des organisch gebundenen Quecksilbers in Hg-Ionen. Versuche am Menschen nach Art der oben angeführten Coffeinversuche müssen diese Fragen für die Novasurol- und für die Quecksilberdiurese überhaupt entscheiden.

Schlußbetrachtungen.

Je mehr sich unsere Kenntnisse über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe vertiefen, desto mehr offenbart sich die Bedeutung des Wasserbindungsvermögens der Kolloide im Plasma und im Gewebe (Zellen und Gewebsflüssigkeit als einer treibenden Kraft für diese Vorgänge neben den rein osmotischen Wirkungen der Krystalloide und den rein mechanischen Faktoren (Capillardruck, Gewebsspannung, Blutgeschwindigkeit). Der extrarenale Flüssigkeitsaustausch schafft aber erst die Bedingungen für die Funktion der Niere, wenn auch andererseits die Nierentätigkeit jenen regelt. Das Spiel dieser Wechselwirkungen am lebenden gesunden und kranken Organismus zu durchschauen kann als fast aussichtsloses Beginnen erscheinen, wenn nicht die Ergebnisse von Tier- und Modellversuchen richtunggebend die Fragestellung beeinflussen.

Bis in die neueste Zeit sind von kolloidchemischen Ergebnissen für die Lehre von der Diurese nur die Tatsachen verwertet worden, daß das Wasserbindungsvermögen einer Kolloidlösung von der *Menge* der Kolloidsole sowie von der Einwirkung von H-Ionen und Salzen auf die Sole und Gele abhängt. Die neu gefundene Tatsache, daß organische Substanzen verschiedenster Konstitution zum Teil in schon minimaler Konzentration den Kolloidzustand der Sole meßbar im Sinne der Quellung oder Entquellung verändern, hat neue Gesichtspunkte nicht nur für die Lehre vom Flüssigkeitswechsel außerhalb der Niere, sondern auch für die von der Diurese ergeben, und bei dem bis jetzt am besten durchgeprüften Diureticum, dem Coffein, wie ich glaube, zu einer Erklärung des Wirkungsmechanismus geführt, die wohl in ihrem Hauptteil von den Vertretern jeder Harnbildungstheorie angenommen werden kann, sofern sie nur die leichtere oder schwerere Abscheidung von Flüssigkeit aus dem Blut im Glomerulus als eine Bedingung für die Harnmenge ansehen.

Aber die neueren Beobachtungen haben noch weitere Konsequenzen gehabt. Bei dem Versuch, die kolloidchemischen Tatsachen wenigstens für das Coffein zu erklären, mußten selbstverständlich die grundlegenden Arbeiten von PAULI und seinen Mitarbeitern HANDOVSKY³⁾ und FALEK⁴⁾, die eine Herabsetzung der Viscosität von neutralen Albuminlösungen

¹⁾ C. und M. OEHME, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 127, 261. 1918 dort Lit.

²⁾ E. JENDRASSIK, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 38, 499. 1886 und 47, 226. 1891.

³⁾ R. FLECKSEDER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 67, 409. 1912.

¹⁾ P. SAXL und R. HEILIG, Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 43, S. 943.

²⁾ W. NONNENBRUCH, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 40, S. 1282.

³⁾ HANDOVSKY, Biochem. Zeitschr. 25, S. 510. 1910.

⁴⁾ FALEK, Ebenda 41, S. 462. 1912.

durch erheblich größere Mengen Coffein schon beobachtet hatten, herangezogen werden PAULI erklärt diese Wirkung aus der Ampholytnatur des Coffeins und der eigenartigen Veränderung der Ionisierung des Ampholyten-Eiweiß durch einen anderen Ampholyten. Das führte zur Prüfung anderer beliebig herausgegriffenen Ampholyte auf ihr Verhalten zum Wasserbindungsvermögen der Eiweißkörper im Froschdurchströmungsversuch, bei der Ultrafiltration und im Viscosimeter. Die auf Grund solcher Prüfung gemachte Voraussage, daß das *Pyridinbetain* als Diureticum wirke, hat sich im Versuch am Kaninchen und am Menschen bewährt.

Aus den bisherigen Erfahrungen soll keineswegs der Schluß gezogen werden, daß jede Substanz, die in vitro in entsprechender Verdünnung die Viscosität der Serum-Eiweißkörper herabsetzt, sich in vivo als Diureticum erweisen müsse. Andere Eigenschaften können sehr wohl die diuretische Wirkung verteilen. Aber es ist vielleicht doch kein Zufall, daß unter den zahlreichen Körpern, die bisher untersucht wurden, fast ausnahmslos nur diejenigen die charakteristischen Wirkungen

auf Serumkolloide zeigten, die als Diuretica verwertet werden oder von denen gelegentlich eine diuretische Wirkung erwähnt wird, wie Chloralhydrat (v. SCHRÖDER)¹⁾, Urethan²⁾, Chinin (NEUSCHLOSS)³⁾.

Noch einen weiteren Ausblick gestatten die Versuche mit Drüsenextrakten. Schilddrüsenextrakte wirken auf die Serumkolloide entquellend, und die oben erwähnten Beobachtungen an Menschen, die sich in anderer Richtung bewegen als die Versuche von DEUSCH⁴⁾, zeigen, daß zwischen Thyreoideafunktion und Viscosität des Serums ein von der Eiweißmenge unabhängiger Zusammenhang besteht. Extrakte anderer innersekretorischer Drüsen wirken zum Teil im gleichen Sinne wie die der Schilddrüse, zum Teil im entgegengesetzten Sinne⁵⁾. Da muß es fast als ein Postulat erscheinen, daß Wasserwechsel und Diurese unter dem Einfluß des Spiels jener Drüsen stehen, und die Hypothese ist wohl nicht zu gewagt, daß zentrale Beeinflussungen der Wasser- und Salzausscheidung, die von der Klinik angenommen werden müssen, auf diesem Wege ihre Wirkung entfalten.

ORIGINALIEN.

ÜBER DEN BAUCHSCHMERZ UND SEINE DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE BEWERTUNG BEI AKUTEN ABDOMINELLEN ERKRANKUNGEN.¹⁾

Von

Prof. Dr. F. KAREWSKI.

Aus dem Krankenhaus der jüdischen Gemeinde zu Berlin.

M. H.! Bauchschmerz ist das alarmierende Symptom, welches zuerst und zumeist eine akute abdominale Erkrankung anzeigt und den Patienten veranlaßt, ärztlichen Beistand aufzusuchen. Wenn auch seine Wesenheit nur aus dem Gesamtbilde der klinischen Erscheinungen abgeleitet werden kann und für seine Bewertung die Berücksichtigung aller diagnostischen Momente selbstverständliche Voraussetzung ist, so liegt dennoch gerade in der zutreffenden Schätzung der peinlichen Gefühle, über die geklagt wird, oftmals die Entscheidung über die Differentialdiagnose.

Denn die Zahl der Ursachen, welche die Erkennung erschweren, ist groß. Eine sehr weitgehende Ähnlichkeit der Anfangszeichen der verschiedenartigsten pathologischen Vorgänge im Bauchraume, deren therapeutische Beeinflussung geradezu nach gegensätzlichen Prinzipien zu geschehen hat, auf der einen Seite schnell eintretende sekundäre Veränderungen, welche etwa vorhanden gewesene diagnostische Merkmale verwischen, auf der anderen begünstigen nur allzu leicht die Entstehung von Irrtümern über die Art des Leidens. Enge Beziehungen des Verdauungs- zum Urogenitalapparat verursachen oftmals Zweifel über das Organ, von dem der Prozeß ausgeht. Dazu kommt, daß infolge reflektorischer Beeinflussung oder direkter Fortleitung bei Gesundheitsstörungen der Lunge und des Herzens in komplikatorischen Erscheinungen selbständige peritoneale Affektionen vorgetauscht werden, und daß umgekehrt Rückwirkungen dieser auf das Respirations- und Zirkulationssystem eine Verwechslung des Folgezustandes mit dem primären Herd ermöglichen. Auch die Hilfsmittel der physikalischen, chemischen und aktinographischen Methoden gestatten nicht immer ein einwandfreies Urteil darüber, wie die subjektiven Beschwerden mit den objektiven Untersuchungsergebnissen so in Einklang gebracht werden können, daß falsche Schlüsse vermieden werden. Dieser Unsicherheit begegnen wir ebenso bei Verlegungen der Durchgängigkeit wie bei allen Entzündungen, die sich in den Bauchorganen abspielen, und auch bei Geschwülsten, die sich in ihnen gebildet haben. Sie sind aber besonders bedeutungsvoll, wenn plötzliche, gefahrdrohende Ereignisse zu aktivem Handeln auffordern.

Die Situation, in welcher sich der Kranke befindet, kann so bedenklich erscheinen, daß keine Zeit verloren werden darf; das Wesen der krankmachenden Schädigung oder ihre Ur-

sprungsstätte, oder sogar beide Momente können so undurchsichtig sein, daß dem zweckmäßigen, ärztlichen Eingreifen ernste Hindernisse bereitet werden, weil eindeutige Spuren mangeln, und weil die auf Laboratoriumsarbeit angewiesenen Untersuchungen sich angesichts der gebotenen Eile verbieten.

Es fragt sich, inwieweit das hervorstechendste Initialsymptom des Bauchschmerzes die nötigen Fingerzeige geben kann, und in welcher Weise wir den Täuschungen, denen wir durch sein Auftreten ausgesetzt sind, entgegen können.

Nun ist ja das vielumstrittene Problem von der Erzeugung visceraler Schmerzen noch nicht in allen seinen Einzelheiten geklärt; immerhin herrscht gerade in denjenigen Dingen ein volles Einverständnis, die für die Gesichtspunkte praktischen ärztlichen Handelns maßgebend sind.

Alte und neue Erfahrungen bei Operationen, die ohne Narkose ausgeführt wurden, stimmen darin überein, daß der Magendarmkanal und die anderen im Bauchraume untergebrachten Organe *empfindungslos* sind. LENNANDER⁶⁾, WILMS⁷⁾, KÖLLIKER u. a. haben zweifelsfrei festgestellt, daß ihnen Schmerz-, Druck-, Kälte- und Wärmesinn abgeht. Experimentelle Untersuchungen an Tieren über die Sensibilität der inneren Organe — namentlich die von A. NEUMANN — und diejenigen, welche zur Feststellung der günstigsten Bedingungen für Erzielung der Lokalanästhesie bei Bauchoperationen unternommen wurden — wir nennen vor allem die Arbeiten von KAPPIS⁸⁾ — bestätigen im wesentlichen diese am Menschen empirisch gefundene Tatsache. VICTOR HOFFMANN⁹⁾ u. a. hielten allerdings die Analgesie nicht für eine absolute, sondern nur für eine relative, die sich richtet nach dem Maße der in den Organen selbst enthaltenen Nervenfasern, und wieder andere, so L. R. MÜLLER¹⁰⁾, haben dargetan, daß den Eingeweiden nur das Berührungs- und Temperaturgefühl abgeht. Es steht fest, daß Schneiden, Stechen, Quetschen, Brennen, Faradisieren am Digestions- und am uropoetischen Apparate keine Schmerzauslösung hervorrufen. Wir wissen ferner aus hundertfältigen klinischen Beobachtungen, daß tiefgreifende Zerstörungen ebendasselbst gänzlich insensibel verlaufen können, während andere, pathogenetisch durchaus gleichartige, sich von vornherein hauptsächlich in Hyperästhesie der befallenen Teile bekunden.

Die an sich einigermaßen widerspruchsvollen Ergebnisse der zahlreichen Studien, welche dieses Rätsel zu lösen sich bemühten, gipfeln in der Erkenntnis, daß die von den Organen ausgehenden

¹⁾ v. SCHRÖDER, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 24, 92. 1887.

²⁾ s. POULSSON, Lehrb. d. Pharmacol. 5. Aufl. Leipzig 1920, S. 37.

³⁾ NEUSCHLOSS, Pflügers Archiv. 184. 190. 1920.

⁴⁾ DEUSCH, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 134, 324. 1920.

⁵⁾ Eine solche entquellend wirkende Substanz geht vielleicht auch bei der Resorption von Wasser aus dem Intestinaltraktus mit ins Blut und in die Gewebe über, wodurch sich die von COW (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 69, 391. 1912) gefundenen Unterschiede in der Wirkung des getrunkenen und eingespritzten Wassers auf die Harnabscheidung erklären würden.

⁶⁾ Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 16.

⁷⁾ Ebenda.

⁸⁾ Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 16 u. a. a. O.

⁹⁾ Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 32.

¹⁰⁾ Das veget. Nervensystem. 1920 bei Springer.

¹⁾ Nach einem Vortrage in der Hufeland-Gesellschaft am 8. Dezember 1921.