Studien über Flüssigkeitsaustausch.

IX.

Diuretische Wirkung von Novasurol und Coffein auf die isolierte Krötenniere.

Von

Saburo Tada und **Hiroshi Saito.**

(多田三郎) (齋藤弘)

(Aus der Medizinischen Klinik von Prof. Dr. T. Kato,
Kaiserliche Universität zu Sendai.)

Über den Wirkungsmechanismus der sog. spezifischen Diuretika, des Quecksilberpräparats und des Purinkörpers, stimmen die Meinungen der Autoren noch nicht überein. Wie aus der Übersicht der folgenden Literatur ersichtlich, wird die diuretische Wirkung dieser beiden Diuretika als in der Niere selbst stattfindend oder als durch extrarenale Veränderungen bedingt oder beide als zusammen wirkend angesehen. Angenommen, die diuretische Wirkung erfolgte zum gewissen Teile in der Niere selbst, so muss die Ursache davon in der Steigerung der primären Filtration in den Glomeruli, oder in einer solchen der auf Zunahme der Durchblutung durch Vasodilatation beruhenden sekundären Filtration, oder in der Herabsetzung der Rückresorption in den Tubuli gesucht werden. Es versteht sich von selbst, dass diese Prozesse durch die Untersuchung, auf welche Teile der Niere die Diuretika wirken, aufgeklärt werden.

Seit der Untersuchung von Nussbaum¹⁾ steht fest, dass die Krötenniere auf eigenartige Weise mit Gefässen versorgt, d. h. die Glomeruli von der A. renalis und die Harnkanälchen partiell von den Vasa efferentia der Glomeruli, aber grösstenteils von der Nierenpfortader versorgt werden. Diese Sachlage ist sehr günstig, um zu untersuchen, auf was für Teile der Niere die harntreibenden Mittel wirken. Wir haben an gesunden und mit dem die Harnkanälchen in der Niere hauptsächlich angreifenden Gift, Uran, vergifteten Krötennieren die Wirkung der sog. spezi-

1) Nussbaum, Arch. f. mikroskop. Anat., 1886, **27**, 442.

fischen Diuretika, Novasurol und Coffein, nach folgenden Methode geprüft :

Kröten wurden geköpft und ihr Rückenmark zerstört, die vordere Bauchwand eröffnet, dann alle Organe ausser den Nieren nach der Unterbindung entfernt, dann die beiden Aa. iliacae und die A. intestinalis communis ligiert, darauf in die beiden Ureter je eine Kanüle eingebunden. Dann wird eine Kanüle in die Aorta unter Vermeidung des Lufteintritts eingeführt. Diese Kanüle wird durch einen Dreiweghahn mit zwei dem Prinzip der Mariotteschen Flasche folgenden Messzylindern in Verbindung gebracht, wobei die Anordnung so ist, dass durch die Drehung des Hahns die Durchspülung nach Belieben bald mit der einen, bald mit der anderen Flüssigkeit abwechselnd ausgeführt werden kann. Von den beiden Zylindern enthält der eine eine einfache Flüssigkeit und der andere eine mit irgend einem Diureticum versetzte. Darauf wird in die beiderseitigen Nierenpfortadern je eine Kanüle eingebunden, diese beiden Kanülen mit zwei Schenkeln eines Y-förmigen Glasrohrs und mit dessen Hauptrohr, wie bei der oben beschriebenen Anordnung der Aortendurchspülung, durch einen anderen Dreiweghahn zwei andere als Mariottesche Flasche dienende Messzylinder verbunden. Mit dieser Anordnung durchspült die in die Aorta einströmende Flüssigkeit durch die A. renalis die Glomeruli und fliesst aus der V. cava posterior aus. Ferner werden die Tubuli durch die in die Nierenpfortader einströmende Flüssigkeit durchströmt, die danach ebenfalls aus der hinteren Hohlvene auströmt, in die man daher eine verhältnismässig dicke Kanüle einführt. Dann werden die in die beiderseitigen Ureter eingeführten Kanülen durch einen Gummischlauch mit einem Y-förmigen Glasröhrchen verbunden, aus welchem der Harn mittels eines Gummischlauchs entnommen wird.

Die Durchströmungsflüssigkeit hatte folgende Zusammensetzung :

NaCl „Merck“	0,6%
NaHCO ₃ „Merck“	0,01%
KCl „Merck“	0,0075%
CaCl ₂ „Merck“	0,01%

Der Druck der Durchströmungsflüssigkeit in der Nierenarterie betrug 24 cm H₂O, und der in der Nierenpfortader 7 cm H₂O, um den Fehler zu vermeiden, dass die in die letzte einströmende Flüssigkeit durch Anastomose in das Gefässsystem der Glomeruli hineinfliesen könnte.

Durch obige Einrichtung wird die in die Nierenarterie und -pfortader einströmende und die aus der Nierenvene ausströmende Flüssigkeitsmenge fünfminütlich, weiter die für das Herabfallen eines Tropfens aus dem Ureter erforderliche Zeit gemessen, und wenn die Ein- und Ausströmungsmenge sowie die Zeit des Harnherabträufelns beinahe konstant geworden sind, tauscht man die Durchströmungsflüssigkeit der Nierenarterie oder -pfortader gegen eine solche um, die die Diuretika in verschiedenen Verhältnissen enthält, und die dadurch erfolgenden Veränderungen bei der gesunden sowie bei der mit Uran vergifteten Niere werden dann miteinander verglichen.

Novasurol.

Über den Harntreibungsprozess des Novasurols hat Nonnenbruch²⁾ berichtet, dass Novasuroidiurese hauptsächlich durch die Beförderung des Wassers und Kochsalzes aus dem

2) Nonnenbruch, Münch. med. Wochenschr., 1921, 1282.

Gewebe in das Blut hervorgerufen wird. Bohn³⁾ hat geschlossen, dass Novasurol durch extrarenale Wirkung den Harn treibt, denn er konnte auch an einem nephrektomierten Kaninchen nach der Einspritzung des betreffenden Mittels dieselben Blutveränderungen nachweisen wie an einem nierengesunden. Auch Saxl und Heilig,⁴⁾ Momose⁵⁾ und Noguchi⁶⁾ u. a. äusserten sich dahin, dass der Angriffspunkt des Novasurols extrarenal ist. Aber Mühling⁷⁾ behauptete, dass zum Zustandekommen der Novasurol-diurese ein mehr oder minder intakter tubulärer Apparat der Niere notwendig ist. Schmidt,⁸⁾ Lemesic,⁹⁾ Schur¹⁰⁾ und Hartwich¹¹⁾ fanden, dass der Angriffspunkt des Novasurols in der Niere liegt. Uehara und Fusie¹²⁾ und Takahashi¹³⁾ gelangten aus dem Versuche an Kaninchen zum Schluss, dass Novasurol auf die Niere selbst wirkt.

Yamaguchi¹⁴⁾ fand, dass gesunden und nierenkranken Hunden intravenös injiziertes Novasurol zuerst Hydrämie leichten Grades hervorruft, die dann in Bluteindickung übergeht. Aber diese Blutveränderungen hängen gar nicht mit der Diurese zusammen; im nierenkranken Zustande vermehrt sich der Harn nicht immer, sogar manchmal versiegt, während die Veränderungen der Blutkonzentration regelmässig vorkommen, woraus er schloss, dass diese Bluteindickung nicht dadurch entsteht, dass das Wasser als Harn aus dem Körper nach aussen befördert wird, sondern dadurch, dass es aus dem Blut ins Gewebe adsorbiert wird, also dass Novasurol gewebsdiuresehemend wirken, somit durch einen intrarenalen Faktor Novasurol-diurese zustande kommen muss. Sato,¹⁵⁾ bestätigend, dass das sich bei der Durchströmung eines isolierten Kaninchenschenkels mit Ringer bildende Ödem durch Novasurol verstärkt wird, stimmte der Ansicht von Yamaguchi bei, dass Novasurol beim intermediären Flüssigkeitsaustausch antidiuretisch wirkt.

Angenommen also, die Novasurol-diurese erfolge renal, so fragt es sich, durch welche Veränderungen der Nierenfunktion sie bedingt ist.

Schmidt⁸⁾ wies bei der Durchspülung der Froschniere von der Aorta aus nach, dass Novasurol auf die Diurese bei sehr starker Verdünnung steigernd, dagegen bei starker Konzentration hemmend wirkt, und dass dabei angeblich die Harntreibung nicht durch Verstärkung der Durchströmung, sondern durch Einwirkung des Mittels auf die funktionieren-

3) Bohn, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1923, 31, 303.

4) Saxl u. Heilig, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1923, 38, 94.

5) Momose, Tokyo-Igakkai-Zasshi, 1924, 38, 274. (jap.)

6) Noguchi, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1925, 108, 64.

7) Mühling, Münch. med. Wochenschr., 1921, 1447.

8) Schmidt, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1922, 95, 267.

9) Lemesic, Klin. Wochenschr., 1923, 1455.

10) Schur, Wien. Arch. f. inn. Med., 1923, 6, 175.

11) Hartwich, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1926, III, 206.

12) Uehara u. Fujie, Igaku-Chuo-Zasshi, 1924, 21, 1101. (jap.)

13) Takahashi, Tohoku Journ. Exp. Med., 1927, 9, 478.

14) Yamaguchi, Tohoku Journ. Exp. Med., 1927, 9, 501.

15) Sato, Tohoku Journ. Exp. Med., 1928, II, 246.

den Nierenelemente bewirkt wird. Noguchi¹⁶⁾ fand, dass, während beim Einwirkenlassen einer stark verdünnten NovasurolLösung auf die Froschniere von der Nierenpfortader allein aus geringfügige Wasserdiurese auftritt, bei dem von der Aorta allein aus stärkere Diurese erfolgt, und dass nachweislich die Durchströmungsgeschwindigkeit im Gefäßgebiete nicht wesentlich verändert wird. Und er schloss daraus, dass die harntreibende Wirkung des Novasurols von der gesteigerten Durchlässigkeit der Glomeruli herrührt.

Wenn man bei der Durchspülung einer gesunden Niere mit Ringer von der Nierenarterie und -pfortader aus, nachdem die Einstromungsmenge und die Ausflussmenge aus der V. renalis sowie die Abflusszeit der Uretertropfen beinahe konstant geworden sind, von einem der beiden Gefässe aus Novasurol einwirken lässt, so nimmt man wahr, dass sich die Abflusszeit der Uretertropfen verkürzt, also Diurese entsteht, dass dabei die in die Nierenarterie und -pfortader einströmende sowie die aus der V. renalis ausströmende Flüssigkeitsmenge nicht verändert werden. Diese Diurese ist von der Konzentration des Novasurols abhängig. Sie stellt sich beim Einwirken des Novasurols von der Nierenpfortader aus schon bei einer Konzentration von 0,01% ein, aber bei dem von der Nierenarterie aus nicht, meistens erst bei 0,02% (Versuch 1-3).

Versuch 1.

Kröte, ♀, 270 g, gesund.

Zeit	Durchströmung mit	Zufuhr in ccm		Ausfluss in ccm von V. renalis aus	Zeitdauer des Abfließens eines Tropfens aus dem Ureter. (Durchschn. Werte in 2½')
		von A. renalis aus	von Nierenpfortader aus		
0 - 5'	Normalringer 0,01%igem Novasurol von N. p. aus	5,0	13,0	16,0	25''
5'-10'		5,0	13,0	16,0	25''
10'-15'		5,0	13,0	16,0	25''
15'-20'		5,0	13,0	15,0	26''
20'-25'		5,0	12,0	15,0	26''
25'-30'		5,0	13,0	15,5	24''
30'-35'		5,0	13,0	15,5	23''
35'-40'		5,0	12,0	15,0	22''
40'-45'		5,0	13,0	16,0	21''
45'-50'		5,0	13,0	16,0	20,5''
	Normalringer	5,0	12,0	15,0	20''
					20''
					21,5''
					22''
					23''
					24''

16) Noguchi, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 343. 1926, 112,

Versuch 2.

Kröte, ♀, 170 g, gesund.

Zeit	Durchströmung mit	Zufuhr in ccm		Ausfluss in ccm von V. renalis aus	Zeitdauer des Abfließens eines Tropfens aus dem Ureter. (Durchschn. Werte in 2 $\frac{1}{2}$)
		von A. renalis aus	von Nieren- pfortader aus		
0 - 5'	Normalringer	7,0	11,0	16,0	26"
5'-10'		7,0	11,0	16,0	26"
10'-15'	0,01%igem Novasurol von A. ren. aus	7,0	11,0	15,5	25,5"
15'-20'		7,0	11,0	16,0	25"
20'-25'		7,0	11,0	16,0	25,5"
25'-30'		7,0	11,0	16,0	25"
30'-35'		7,0	11,0	16,0	25"
35'-40'		7,0	11,0	16,0	25,5"
40'-45'		7,0	11,0	15,5	25,5"
40'-45'		7,0	11,0	15,5	26"

Versuch 3.

Kröte, ♀, 230 g, gesund.

Zeit	Durchströmung mit	Zufuhr in ccm		Ausfluss in ccm von V. renalis aus	Zeitdauer des Abfließens eines Tropfens aus dem Ureter. (Durchschn. Werte in 2 $\frac{1}{2}$)
		von A. renalis aus	von Nieren- pfortader aus		
0 - 5'	Normalringer	6,0	11,0	15,0	28"
5'-10'		6,0	11,0	15,5	28"
10'-15'	0,02%igem Novasurol von A. ren. aus	6,0	11,0	15,0	28"
15'-20'		6,0	11,0	15,0	28,5"
20'-25'		6,0	11,0	15,0	28,5"
25'-30'		6,0	11,0	15,0	27,5"
30'-35'		6,0	11,0	15,0	27"
35'-40'		6,0	11,0	15,0	26"
40'-45'		6,0	11,0	15,5	25,5"
45'-50'		6,0	11,0	14,5	25"
45'-50'	Normalringer	6,0	11,0	14,0	26"
45'-50'		6,0	11,0	14,0	27"

Da, wie schon Takahashi¹³⁾ erwiesen hat, bei Durchspülung der Niere mit Novasurol enthaltender Flüssigkeit der Harn Quecksilberreaktion zeigt, so kann man annehmen, dass die bei der Novasurolkonzentra-

tion von 0,02% auftretende Diurese dadurch zustande kommt, dass das dabei im Harn ausgeschiedene Novasurol genug konzentriert ist, um vom Kanälchenlumen aus die Nierenepithelien reizen zu können.

Aus obigen Versuchen ist zu schliessen, dass Novasuroidiurese weder durch das beschleunigte Durchfliessen noch durch gesteigerte Filtration in den Glomeruli herbeigeführt wird, sondern durch die Einwirkung von Novasurol auf die Harnkanälchen, nämlich durch die Verzögerung der Rückresorption in den Tubuli, indem Novasurol die physiologische Funktion der Nierenepithelien,* die Rückresorption des Glomerulusharns zu hemmen, verstärkt.

Dann wurde Kröten Uran, ein Kanälchengift, in geeigneter Dose in den Lymphsack eingespritzt und über 24 Stunden danach an ihnen der Versuch angestellt (Versuch 4-5).

Versuch 4.

Kröter, ♀, 380 g. 25 Stunden nach der Injektion von 3,8 cm
2% Uranyl nitrat. Allgemeines Ödem, 1,6‰ Eiweiss im Harn.

Zeit	Durchströmung mit	Zufuhr in ccm		Ausfluss in ccm von V. renalis aus	Zeitdauer des Abfliessens eines Tropfens aus dem Ureter. (Durchschn. Werte in 2 1/2')
		von A. renalis aus	von Nieren- pfortader aus		
0 - 5'	Normalringer	7,0	15,0	20,0	1'23"
5'-10'		7,0	15,0	20,0	1'23"
					1'24"
10'-15'		7,0	15,0	20,0	1'24"
					1'25"
15'-20'		7,0	15,0	20,0	1'25"
					1'25"
20'-25'		7,0	15,0	20,0	1'26"
					1'25,5"
25'-30'	0,01% igem Novasurol von N. p. aus	7,0	15,0	20,0	1'25"
					1'25"
30'-35'		7,0	15,0	20,0	1'21"
					1'20"
35'-40'		7,0	15,0	19,0	1'17"
					1'13"
40'-45'		7,0	14,0	19,0	1'12"
					1'10"
45'-50'	Normalringer	7,0	15,0	20,0	1'9"
					1'8"
50'-55'		7,0	15,0	20,0	1'7"
					1'7"
55'-60'		7,0	15,0	20,0	1'7,5"
					1'10"
60'-65'		7,0	15,0	20,0	1'10"
					1'11"
65'-70'		7,0	15,0	20,0	1'11"
					1'15"
					1'15"

* Siehe Yamaguchi: Studien über Flüssigkeitsaustausch. X. (Wird bald in dieser Zeitschrift publiziert.)

Versuch 5.

Kröte, ♂, 210 g. 27 Stunden nach d. Injektion von 2,1 ccm
2% Uranylratrat. Allgemeines Ödem, deutliche Albuminurie.

Zeit	Durchströmung mit	Zufuhr in ccm		Ausfluss in ccm von V. renalis aus	Zeitdauer des Abfließens eines Tropfens aus dem Ureter. (Durchschn. Werte in 2½')
		von A. renalis aus	von Nieren- pfortader aus		
0 - 5'	Normalringer	8,0	12,0	17,0	1'33"
5'-10'		8,0	12,0	17,0	1'34"
10'-15'		8,0	11,0	16,5	1'33"
15'-20'		8,0	12,0	17,0	1'33"
20'-25'	0,02%igem Novasuroi von A. ren. aus	8,0	12,0	17,0	1'35"
25'-30'		8,0	12,0	17,0	1'34"
30'-35'		8,0	12,0	17,0	1'33"
35'-40'		8,0	12,0	17,0	1'31"
40'-45'	Normalringer	8,0	12,5	17,0	1'29"
45'-50'		7,0	12,5	17,0	1'27"
50'-55'		7,0	12,5	17,0	1'25"
55'-60'		7,0	12,5	17,0	1'25"
					1'24"
					1'24"

Bei der Durchspülung der so vergifteten Krötenniere nach dem obigen Verfahren zeigt die in die Nierenarterie und -pfortader einströmende und auch die aus der Nierenvene ausströmende Menge keinen Unterschied gegenüber der beim normalen Tier, aber die zum Herabfallen der Uretertropfen erforderliche Zeit wird verlängert. Diese Verlängerung könnte, wenn man die Faktoren, durch welche sie zustande kommt, in Betracht zieht, durch Filtrationshemmung in den Glomeruli bedingt sein, die auf herabgesetzte Permeabilität der Nierenkapillaren hin deutet; doch ist von Yamaguchi u. a. erwiesen, dass durch das Harnkanälchengift die Durchlässigkeit der extrarenalen Kapillaren für Wasser vielmehr gesteigert wird und da dies auch bei den Nierenkapillaren der Fall sein könnte, so bleiben wohl auch die Glomeruli von der Filtrationshemmung verschont. Infolgedessen ist es nicht wohl denkbar, dass von dieser die Verlängerung der Herabträufelungszeit der Uretertropfen herrührt,

sondern vielmehr daher, dass der Glomerulusharn in den Tubuli in hohem Grade zurückresorbiert wird.

Lässt man dabei von der Nierenarterie oder -pfortader aus Novasrolösung einwirken, wie sie bei Gesunden verwendet wird, so zeigt sich deutlich verkürzte Herabträufelungszeit, d. h. Diurese, und zwar beim Einwirkenlassen von 0,01% iger Lösung von der Nierenpfortader aus deutlicher als bei dem von 0,02% iger Lösung von der A. renalis aus. Die Ein- und Ausströmungsmenge, somit auch der Durchfluss ist dabei nicht verändert. Die harntreibende Wirkung ist bei der vergifteten Niere bei weitem stärker als bei der gesunden. Daraus folgt, dass Novasurool die durch Uran herabgesetzte Funktion der Tubuli stärker steigert als die normale und durch Wiederherstellung der rückresorptionshemmenden Kraft d. h. durch Verzögerung der Rückresorption Diurese herbeiführt.

Coffein.

Die Erklärung des Wirkungsprozesses der Coffeindiurese ist schwierig, und die Ansichten der Autoren darüber stehen noch nicht im Einklang.

Schon v. Schröder¹⁷⁾ fand, dass Coffein, wenn es einem Kaninchen gegeben wird, auf das Vasokonstriktorenzentrum reizend, dadurch blutdruckerhöhend, infolgedessen auf den diuretischen Effekt hemmend wirkt, dass aber bei der Lähmung des genannten Zentrums oder nach Zerreißen der zu den Nierengefäßen hinziehenden Nerven starke Diurese eintritt, wobei nicht nur Wasser, sondern auch feste Bestandteile in grosser Menge ausgeschieden werden. Daraus zog er den Schluss, dass Coffeindiurese im wesentlichen durch Steigerung der spezifischen Sekretion erfolgt, und stimmte der Heidenhainschen Theorie zu. Gottlieb und Magnus¹⁸⁾ schlossen sich seiner Auffassung an, insofern sie die dabei erfolgende gute Durchblutung als eine Begleiterscheinung der gesteigerten Nierentätigkeit annahmen. Barcroft und Straub¹⁹⁾ und Tashiro und Abe²⁰⁾ haben konstatiert, dass bei Coffeindiurese der Sauerstoffverbrauch der Niere sich vermehrt, und haben so v. Schröders Annahme gestützt. K. Spiro und Hellin²¹⁾ fanden in der Niere der Angriffspunkt des Coffeins und meinten, dass bei der Zerstörung des glomerulären Apparats die Diurese unterdrückt wird.

Miwa und Tamura²²⁾ kamen durch die Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs der Niere zu dem Schluss, dass Coffeindiurese durch Steigerung der Permeabilität der Glomeruli hervorgerufen wird. Und Nishina²³⁾ stimmte dem auf Grund seiner Ergebnisse an der Krötenniere zu.

17) v. Schröder, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1887, 22, 39.

18) Gottlieb u. Magnus, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1901, 45, 223 u. 248.

19) Barcroft u. Straub, Journ. Physiol., 1910-11, 41, 145.

20) Tashiro u. Abe, Tohoku Journ. Exp. Med., 1922, 3, 142.

21) K. Spiro u. Hellin, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1897, 38, 368.

22) Miwa u. Tamura, Mitteilungen a. d. med. Fakultät a. d. kaiserl. Universität zu Tokyo, 1920, 23, 349.

23) Nishina, Tokyo-Igakkai-Zasshi, 1927, 41, 1339. (jap.)

Nach v. Sobieranski²⁴⁾ soll Coffeindiurese der Paralyse der Resorptionsfähigkeit der gewundenen Harnkanälchen zuzuschreiben sein. Auch Grünwald²⁵⁾ behauptete, dass Coffeindiurese durch Dilatation der Glomeruluskapillaren und damit zugleich durch Verzögerung der Rückresorption in den Tubuli zustande kommt. Tashiro²⁶⁾ konstatierte aus der Vitalfärbung der Niere bei Coffeindiurese, dass bei Anwendung einer grossen Menge Coffein die Rückresorption in den Tubuli gehemmt wird. Indes meinte Loewi,²⁷⁾ dass Coffeindiurese die Folge der durch die Wirkung des Coffeins auf die Nierengefässe bewirkten Durchblutungssteigerung ist.

So wurde der diuretische Angriffspunkt des Coffeins allgemein in die Niere verlegt, aber in letzter Zeit wird bei der Erörterung der Coffeindiurese behauptet, dass er nicht intra-, sondern extrarenal gesucht werden muss, was aber wieder von verschiedenen Seiten bestritten wird.

Veil²⁸⁾ und P. Spiro²⁹⁾ gaben an, dass die Diuretika der Purinreihe nicht nur renale, sondern auch extrarenale Wasserausscheidung hervorrufen. K. Spiro und Schneider³⁰⁾ sahen beim Kaninchen durch Injektion von Coffein die aus dem Ductus thoracicus ausfliessende Lymphmenge zunehmen. Ellinger, Heymann und Klein³¹⁾ haben aus dem Durchströmungsversuche am Froschbein geschlossen, dass Coffein in der Niere zuerst auf die Bluteiweisskörper der Glomeruli und durch Befreien ihrer Bindungswasser harntreibend wirken, extrarenal aber meistens den Übertritt der Flüssigkeit aus dem Blut in das Gewebe einschränken müsse. Nonnenbruch³²⁾ meinte, dass die Purinkörper den Austausch zwischen dem Gewebe und dem Blut erheblich beeinflussen, dadurch zuerst das Wasser aus dem Blut in das Gewebe ab-, dann wieder bedeutend in das Blut einströmen lassen, und schloss daraus, dass, da sich solche Blutveränderung auch bei einem entnrierten Tiere wahrnehmen lässt, die Purindiurese hauptsächlich durch extrarenale Wirkung ausgelöst wird. Sakata³³⁾ beobachtete extrarenale Wirkung des Diuretins und Möller³⁴⁾ eine solche des Theophyllins.

Aber Belák³⁵⁾ hat durch Untersuchung der Wirkung des Coffeins auf die Muskelquellung nachgewiesen, dass bei der nicht höheren, toxischen Coffeinkonzentration die Wasserpermeabilität und das Wasserbindungsvermögen des Muskelgewebes gesteigert werden. Oehme³⁶⁾ beobachtete, dass das Plasma bei Coffeindiurese nicht einschrumpft, sondern im Gegenteil etwas quillt, und ebenso Schultz,³⁷⁾ dass Coffein das Plasmakolloid nicht zur Entquellung bringt.

Yamaguchi¹⁴⁾ konstatierte, dass Theocin nicht das Wasser der extrarenalen Gewebe mobilisiert, sondern, vom intermediären Flüssigkeitsaustausch aus betrachtet, vielmehr diu-

24) v. Sobieranski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1895, **35**, 144.

25) Grünwald, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1909, **60**, 360.

26) Tashiro, Tohoku Journ. Exp. Med., 1922, **3**, 155.

27) Loewi, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1905, **53**, 15.

28) Veil, Dtsch. Arch. f. klin. Med., 1913, **112**, 504.

29) P. Spiro, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1919, **84**, 123.

30) K. Spiro u. Schneider, Zit. nach Spiro, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1919, **84**, 123.

31) Ellinger, Heymann u. Klein, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1921, **91**, 1.

32) Nonnenbruch, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1921, **91**, 332.

33) Sakata, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1925, **105**, 11.

34) Möller, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1927, **126**, 143.

35) Belák, Biochem. Zeitschr., 1917, **83**, 165.

36) Oehme, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1924, **102**, 40.

37) Schultz, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1923, **31**, 221.

resehemmend wirkt, und infolgedessen widersprach er der Ansicht, dass die Theocindiurese extrarenal sei. Sato¹⁵⁾ fand, dass Theocin, wie Novasurol, das sich bei der Durchströmung eines Kaninchenschenkels bildende Ödem verstärkt, und gelangte zu demselben Schluss wie Yamaguchi.

Wenn man nun annimmt, dass Coffein hauptsächlich in der Niere wirkt und dadurch Diurese hervorgerufen wird, dann fragt es sich, auf welchen Teil der Niere Coffein bei der Harntreibung wirkt.

Wie schon erwähnt, äusserte sich v. Schröder¹⁷⁾ dahin, dass Coffeindiurese durch gesteigerte Nierensekretion erfolgt, welcher Ansicht Rost,³⁸⁾ Gottlieb und Magnus,¹⁸⁾ Barcroft und Straub¹⁹⁾ und Tashiro und Abe²⁰⁾ u. a. beistimmen, während Miwa und Tamura²²⁾ und Nishina²³⁾ meinen, dass sie durch Steigerung der Permeabilität in den Glomeruli hervorgerufen wird. Doch v. Sobieranski²⁴⁾ behauptet, dass sie durch Lähmung der Rückresorption in den Tubuli zustande kommt, und dieser Ansicht schliessen sich auch Grünwald²⁵⁾ und Tashiro²⁶⁾ an.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass Coffein die Nierengefässe direkt erweitert.

Loewi²⁷⁾ behauptet, dass Coffeindiurese durch Vasodilatation erfolgt, doch neuerdings meinen Cushny und Lambie,²⁹⁾ dass zwar die aus der Nierenvene ausströmende Blutmenge nach Coffeininjektion zunimmt, dass aber dadurch keine Diurese verursacht wird. Schmidt²⁸⁾ stellte fest, dass, wenn man bei der Durchspülung der isolierten Froschniere von der Aorta aus Coffein auf sie einwirken lässt, die Diurese und auch die Durchströmungsgeschwindigkeit gesteigert wird, konnte aber keinen Parallelismus zwischen beiden auffinden. Da der Beginn der Diurese nicht nur der Beschleunigung des Durchfliessens vorangeht, sondern auch, da beide voneinander unabhängig sind, zog er den Schluss, dass die Diurese nicht die Folge der besseren Durchblutung ist. Auch Hartwich¹¹⁾ meinte, dass, da bei der isolierten Froschniere Coffein unabhängig von der Durchblutung harntreibend wirkt, die Ursache davon in anderen Umständen gesucht werden muss.

Wenn man, wie im Versuch mit Novasurol, zuerst eine gesunde Niere mit Ringer durchströmt und dann Coffein einwirken lässt (Versuch 6–8), so ergibt sich, dass beim Einwirkenlassen von 0,01%iger Coffeinelösung von der Nierenpfortader allein aus die Zeit des Uretertropfenherabfallens, wenn auch geringfügig, fast ausnahmslos verkürzt wird, was bei Konzentration von 0,05% immer deutlich zum Vorschein kommt, während bei einem solchen von der A. renalis aus das Mittel in der Konzentration von 0,01% keine Wirkung zu bemerken ist, die sich erst bei Konzentration von 0,05% zeigt, aber von ganz unbedeutender Stärke ist, so dass man den Eindruck gewinnt, dass das im Harn ausgeschiedene Coffein durch Reizung der Nierenepithelien diese geringfügige Diurese herbeiführt. Eine Coffeinelösung von oben angegebenen Konzentrationen verändert kaum die in die Nierenarterie und -pfortader einströmende und die aus der V. renalis ausfliessende Menge.

38) Rost, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1896, 36, 18.

39) Cushny u. Lambie, Journ. Physiol., 1921, 55, 276.

Versuch 6.

Kröte, ♂, 170 g, gesund.

Zeit	Durchströmung mit	Zufuhr in ccm		Ausfluss in ccm von V. renalis aus	Zeitdauer des Abfließens eines Tropfens aus dem Ureter. (Durchschn. Werte in 2½')
		von A. renalis aus	von Nieren- pfortader aus		
0 - 5'	Normalringer	5,0	13,0	16,0	25''
5'-10'		5,0	13,0	16,0	25''
10'-15'		5,0	13,0	16,0	25,5''
15'-20'	0,01%igem Coffein von N. p. aus	5,0	13,0	16,0	25,5''
20'-25'		5,0	13,0	16,0	25''
25'-30'		5,0	13,0	16,0	24,5''
30'-35'		5,0	13,0	16,0	24''
35'-40'	Normalringer	5,0	12,0	15,0	23,5''
40'-45'		5,0	13,0	15,0	24''
					24,5''
					25''

Versuch 7.

Kröte, ♀, 240 g, gesund.

Zeit	Durchströmung mit	Zufuhr in ccm		Ausfluss in ccm von V. renalis aus	Zeitdauer des Abfließens eines Tropfens aus dem Ureter. (Durchschn. Werte in 2½')
		von A. renalis aus	von Nieren- pfortader aus		
0'- 5'	Normalringer	5,0	11,0	13,0	23''
5'-10'		5,0	11,0	13,0	23''
10'-15'		5,0	11,0	13,0	23''
15'-20'	0,05%igem Coffein von N. p. aus	5,0	11,0	13,0	23,5''
20'-25'		5,0	11,0	13,0	23''
25'-30'		5,0	11,0	13,0	27''
30'-35'		5,0	11,0	13,0	26,5''
35'-40'	Normalringer	6,0	10,0	13,0	25''
40'-45'		5,0	10,0	12,5	24,5''
					25''
					25''

Versuch 8.

Kröte, ♀, 320 g, gesund.

Zeit	Durchströmung mit	Zufuhr in ccm		Ausfluss in ccm von V. renalis aus	Zeitdauer des Abfließens eines Tropfens aus dem Ureter. (Durchschn. Werte in 2½')
		von A. renalis aus	von Nieren- pfortader aus		
0 - 5'	Normalringer	6,0	15,0	18,0	28"
5'-10'		6,0	15,0	18,0	27,5"
10'-15'		5,0	15,0	17,0	26,5"
15'-20'	0,05%igem Coffein von A. ren. aus	5,0	14,0	17,0	27"
20'-25'		6,0	14,0	17,0	27"
25'-30'		6,0	14,0	17,0	26,5"
30'-35'		6,0	14,0	17,0	26,5"
35'-40'	Normalringer	6,0	14,0	16,5	26,5"
40' 45'		6,0	14,0	16,5	25,5"
45'-50'		6,0	14,0	16,5	25"
					25"

Nach den obigen Versuchen tritt Coffeindiurese unabhängig von der Veränderung des Durchfließens in die Erscheinung. Sie kann mit Recht als nicht durch die gesteigerte Filtration in den Glomeruli, sondern hauptsächlich als durch die Funktionssteigerung der Epithelien d. h. durch die Hemmung der Rückresorption in den Tubuli zustande gekommen verstanden werden.

Dann liessen wir bei der Durchströmung der mit Uran vergifteten Niere, ganz wie beim Novasurol, von der Nierenarterie oder -pfortader allein aus dieselbe Coffeinelösung wie am gesunden Präparat einwirken (Versuch 9-10). Dabei ergab sich ebenfalls, dass, wenn auch die in die beiden letzten Gefässe ein- und die aus der V. renalis ausströmende Menge, d. h. der Durchfluss, keine Veränderung aufwies, die Uretertropfen in bei weitem kürzerer Zeit herabfielen. Diese Veränderung macht sich bei der vergifteten Niere im allgemeinen deutlicher geltend als bei der intakten. Daraus ist zu schliessen, dass Coffein wie Novasurol durch Steigerung der pathologisch herabgesetzten, aber noch nicht zugrunde gehenden Funktion der Harnkanälchenepithelien die Rückresorption stärker hemmt und dadurch deutlicher harntreibend wird als normal. Darüber wird näheres in einer weiteren Mitteilung diskutiert.

Versuch 9.

Kröte, ♀, 240 g. 28 Stunden nach der Injektion von 2,4 ccm
2% Uranyl nitrat. Allgemeines Ödem, deutliche Albuminurie.

Zeit	Durchströmung mit	Zufuhr in ccm		Ausfluss in ccm von V. renalis aus	Zeitdauer des Abfließens eines Tropfens aus dem Ureter. (Durchschn. Werte in 2½')
		von A. renalis aus	von Nieren- pfortader aus		
0 - 5'	Normalringer	5,0	11,0	13,0	1'25"
5'-10'		5,0	11,0	13,0	1'24"
10'-15'		5,0	11,0	13,0	1'25"
15'-20'	0,05%igem Coffein von N. p. aus	5,0	11,0	13,0	1'25"
20'-25'		5,0	11,0	13,0	1'23"
25'-30'		5,0	11,0	13,0	1'18"
30'-35'		5,0	11,0	13,0	1'16"
35'-40'	Normalringer	5,0	11,0	13,0	1'15"
40'-45'		5,0	11,0	13,0	1'14"
		5,0	11,0	13,0	1'14,5"
					1'15,5"
					1'16"
					1'17"

Versuch 10.

Kröte, ♂, 190 g. 25 Stunden nach der Injektion von 1,9 ccm
2% Uranyl nitrat. Allgemeines Ödem, Eiweiss im Harn stark positiv.

Zeit	Durchströmung mit	Zufuhr in ccm		Ausfluss in ccm von V. renalis aus	Zeitdauer des Abfließens eines Tropfens aus dem Ureter. (Durchschn. Werte in 2½')
		von A. renalis aus	von Nieren- pfortader aus		
0' - 5'	Normalringer	9,0	11,0	17,0	1'5"
5'-10'		9,0	11,0	17,0	1'5"
10'-15'		9,0	11,0	17,0	1'5"
15'-20'		9,0	11,0	17,5	1'6"
20'-25'	0,05%igem Coffein von A. ren. aus	9,0	11,0	17,0	1'6"
25'-30'		9,0	11,0	17,5	1'7"
30'-35'		9,0	11,0	17,0	1'7"
35'-40'		9,0	11,0	17,0	1'5"
40'-45'	Normalringer	9,0	11,0	17,0	1'4"
45'-50'		9,0	11,0	17,0	1'3"
50'-55'		9,0	11,0	16,5	1'2"
					1'2"
					1'2"
					1'1"
					1'1"
					1'1,5"
					1'2"
					1'3"
					1'4"
					1'4,5"

Zusammenfassung.

Beim Einwirkenlassen von Novasurol und Coffein von der Nierenarterie oder -pfortader aus auf die isolierte Krötenniere verkürzt sich die Zeit des Uretertropfenherabfallens, d. h. Diurese wird ausgelöst. Diese Diurese tritt bei der Wirkung der beiden, sog. spezifischen Diuretika von der Nierenpfortader aus deutlicher auf als von der A. renalis aus, wobei die Durchflussgeschwindigkeit keine Veränderung erfährt. Auch bei der mit Uran vergifteten Krötenniere wird Diurese durch beide Diuretika hervorgerufen und zwar stärker als bei der gesunden.

Wir danken Herrn Dr. T. Yamaguchi, Dozenten an hiesiger Klinik, verbindlichst für seine lehrreichen Ratschläge.