Über die Veränderungen der glomerulären Filtration und tubulären Rückresorption der Niere bei Leberkrankheiten sowie bei experimentellen Leberschädigungen.

Von

Gumpei Hiratsuka.

(平塚軍平)

(Aus der Medizinischen Klinik von Prof. Dr. T. Kato,
Tohoku-Reichsuniversität zu Sendai.)

Heutzutage ist es über jeden Zweifel gehoben, dass die Leberfunktion mit dem Wasserhaushalt im Organismus in innigem Zusammenhang steht, und dass bei Kranken mit abnormer Leberfunktion die Wasserausscheidung gewiss mehr oder weniger gestört ist. Der Mechanismus, durch den die Leber den Wasserumsatz steuert, scheint aber ausserordentlich kompliziert gestaltet zu sein und die Aufklärung dafür ist durchaus nicht leicht.

Mautner und Pick¹⁾ haben an Lebervenen des Hundes den muskulären Sphinkter herausgefunden und demselben die Fähigkeit, die Passage des die Leber durchströmenden Blutes zu regulieren, zugeschrieben; genannte Forscher haben weiterhin daraus geschlossen, dass die Wirkung der Leber auf den Wasserhaushalt vorzugsweise auf diese Lebervenenperre zurückzuführen sei. Baer und Rössler²⁾ haben auch diese Sperrvorrichtung in den Lebervenen nachgewiesen, wofür auch Lamson und Roca³⁾ eintreten. Da aber diese von Mautner und Pick hervorgehobene Venensperre bei Kaninchen und Menschen noch nicht mit Sicherheit bewiesen worden ist, behaupten genannte Forscher,^{4),5)} dass die Leber ausser der Lebervenenperre auch ein Hormon, das auf den Wasserhaushalt kräftig wirkt, produziere, eine Ansicht, die auch von Lampe⁶⁾ gestützt wird. Lenaz⁷⁾ nimmt an, dass die Leber durch ihre eigen-

1) Mautner u. Pick, Münch. med. Wschr., 1915, 1141.

2) Baer u. Rössler, Arch. exp. Path. u. Pharm., 1927, 119, 204.

3) Lamson u. Roca, Journ. Pharm. and Exp. Ther., 1921, 17, 481.

4) Molitor u. Pick, Arch. exp. Path. u. Pharm., 1923, 97, 317.

5) Glaubach u. Molitor, Wien. klin. Wschr., 1929, 1437.

6) Lampe, Arch. exp. Path. u. Pharm., 1927, 119, 83.

7) Lenaz, Klin. Wschr., 1926, 410.

tümliche Struktur um den Kapillaren Wasser aufbewahrt. Nach Forsgren⁸⁾ soll die Wasseraufnahme der Leber zur Nahrungsaufnahme in einer bestimmten Beziehung stehen, indem sie in ihrer assimilatorischen Tätigkeitsphase Wasser aufnimmt, in ihrer sekretorischen Phase Wasser freimacht.

Oben genannte Autoren stützen sich auf grundlegende Untersuchungen, die in verschiedensten Richtungen angestellt wurden; es kann also angenommen werden, dass die Leber wenigstens auf den intermediären Wasserumsatz den Einfluss von zwei Seiten ausübt. Die Leber dürfte nämlich einmal auf mechanischem Wege, indem sie irgendwie Wasser in sich aufnimmt und in geeigneter Zeit es von sich abgibt, anderseits aber auf hormonalem Wege, in den Wasserhaushalt eingreifen.

Das oben Gesagte gilt aber nur für die normalen Verhältnisse, bei krankhaft geänderter Leber müssen die Verhältnisse mehr verwickelt vorliegen. Es ist ohne weiteres einleuchtend, dass, wenn die Leber, ein Zentralorgan für den Stoffwechsel und zugleich ein Entgiftungsorgan durch verschiedene Krankheiten oder durch experimentelle Schädigungen in ihren vielseitigen Funktionstätigkeiten gestört wird, sich nicht allein Veränderungen in eben geschilderten mechanischen und hormonalen Einflüssen auf den Wasserhaushalt geltend machen, sondern dass sich auch infolge des geschädigten Entgiftungsvermögens giftige Substanzen im zirkulierenden Blut anhäufen, welche ihrerseits auch den Organen des intermediären Wasseraustausches, vor allem aber der Niere, mancherlei Störungen hervorbringen. An hiesiger Klinik hat Abe⁹⁾ bei verschiedenen Leberkranken den Nachweis erbracht, dass der Wasserumsatz hierbei auf sehr komplizierte Weise gestört ist.

Über den Wasserumsatz bei gestörter Leberfunktion liegen eine ganze Reihe von Untersuchungen vor, die aber vorwiegend über physikalisch-chemische Veränderungen des Blutes und Harnes durchgeführt worden, und deren Ergebnisse bei der Aufklärung aus oben geschilderten Gründen mit grosser Schwierigkeit verbunden sind. Aus Rücksicht darauf habe ich in vorliegender Arbeit den Gesichtskreis der Betrachtung eingeengt und das Untersuchungsobjekt auf die Niere beschränkt. Um mich zuerst über die bei Leberschädigungen auftretenden Veränderungen der intrarenalen Harnbildung zu orientieren, habe ich an Leberkranken nach der Rehberg'schen Kreatininbe-

8) Forsgren, Acta Med. Scand., 1931, 76, 285.

9) Abe, Tohoku Journ. Exp. Med., 1930, 15, 177.

lastungsmethode, wie sie in meinen anderen Abhandlungen^{10,11,12)} angeführt wurde, die Filtration im Glomerulus (GF) und die Rückresorption im Tubulus (RR) ermittelt. In einer anderen Versuchsreihe habe ich an Kaninchen, deren Leber experimentell geschädigt worden ist, analoge Untersuchungen durchgeführt. In diesen beiden Versuchsreihen konnte es festgestellt werden, dass bei bestehenden Leberschädigungen sowohl die GF als auch die RR erhebliche Veränderungen erfahren. Im folgenden sei es darüber kurz mitgeteilt.

I. Klinischer Teil.

Es standen als Versuchsmaterial zur Verfügung 20 Kranken, die in hiesige Klinik aufgenommen und durch verschiedenartige Untersuchungen mit Sicherheit als Lebererkrankte diagnostiziert wurden; es befanden sich nämlich 6 Fälle von Leberlues, 4 Fälle von Cholelithiasis, 4 Fälle von Choledochuskrebs, 2 Fälle von Leberkrebs, 2 Fälle von katarrhalischem Ikterus und 2 Fälle von Salvarsanikterus.

Versuchsmethode. Die Bestimmungen von GF und RR wurden nach der auf dem Prinzip Rehbergs beruhenden, von Nakazawa und Kusakari¹³⁾ modifizierten Methode ausgeführt. Morgens nüchtern wurde die Harnblase der Versuchsperson vollständig entleert, darauf liess man 1 g Kreatinin mit 100 ccm Wasser trinken, genau nach einer Stunde wurde der Harn gesammelt, die Menge desselben gemessen, zu gleicher Zeit wurde eine Blutprobe entnommen. Es wurden dann aus der Harnmenge in einer Minute und aus Kreatininkonzentrationen im Blutplasma und Harn die Grössen von GF und RR berechnet.

Sämtliche Versuchsergebnisse sind in Tab. 1 zusammengestellt. Der bequemen Vergleichbarkeit halber sind im unteren Teil der Tabelle durchschnittliche Grössen von GF und RR, die Nakazawa und Kusakari¹³⁾ an hiesiger Klinik an 16 normalen Personen bestimmen, wiedergegeben.

Die Harnmenge pro Minute betrug 3,1–0,3 ccm, im Mittel 1,5 ccm. Da sie auch beim normalen Menschen 4,1–0,4 ccm, im Mittel 1,3 ccm beträgt, so ist anzunehmen, dass die Harnmenge auch bei unseren Leberkranken innerhalb des normalen Bereichs schwankt. Ferner lässt sich sagen, dass wie aus einzelnen Daten in der Tabelle ersichtlich,

10) Hiratsuka, Tohoku Journ. Exp. Med., 1937, 31, 153.

11) Hiratsuka, Ibid., 1937, 31, 171.

12) Hiratsuka, Ibid., 1937, 31, 221.

13) Nakazawa u. Kusakari, Ibid., 1930, 16, 321.

kein erheblicher Unterschied in der Harnmenge je nach der Art der Leberkrankheit sowie nach der Anwesenheit oder dem Fehlen des Ikterus nachzuweisen ist.

Was die GF anbelangt, nimmt sie im allgemeinen gegenüber der Norm deutlich ab. Während sie bei normalen Menschen 220,2–130,1 ccm, im Durchschnitt 177,1 ccm beträgt, bewegt sie sich bei unseren Kranken in 9 von 20 Fällen zwischen 50 und 100 ccm. Von sämtlichen 20 Fällen gibt es 11, in denen GF über 100 ccm beträgt, von diesen 11 Fällen befinden sich nur 6, in denen GF über die untere normale Grenze von 130 ccm hinaussteigt, in übrigen 5 Fällen beträgt sie 130 ccm oder darunter. Mit anderen Worten, unter allen 20 Fällen von Leberkranken befinden sich nur 6 Fälle, in denen die GF über die untere normale Grenze von 130 ccm hinaussteigt, während sie in übrigen 14 Fällen mit 50–130 ccm beziffert wird. Nach dem Durchschnittswert beurteilt, zeigt GF also eine erhebliche Abnahme, indem sie 144,4 ccm beträgt. Es ist hier keine erfassbare Beziehung zwischen der Art der Leberkrankheit sowie der Schwere des Ikterus und der Grösse von GF nachweisbar. Der Umstand, dass bei derartiger Abnahme von GF die Harnmenge innerhalb des normalen Bereichs liegt, spricht offenbar für eine relative Abnahme der RR. Wenn man einen Rückblick auf den Prozentsatz der RR zu GF wirft, so stellt sich heraus, dass während sich die prozentuale Rückresorption in der Norm im Mittel auf 99,3% beläuft, sie bei Leberkrankheiten in 16 von 20 Fällen darunter herabstürzt, und der Durchschnittswert in 20 Fällen 98,6% beträgt.

Bei Leberkranken erfährt die Harnmenge bei der Abnahme der GF meistens keine erhebliche Veränderung, weil die RR hier relativ gehemmt wird. Die Tatsache, dass die innerhalb einer Stunde ausgeschiedene Kreatininmenge im Durchschnitt 0,1109 g, also nur die Hälfte des normalen Durchschnittswertes von 0,2071 g beträgt, ist sicherlich ein Beweis dafür, dass infolge relativer Hemmung der RR ein mehr verdünnter Harn ausgeschieden wird. Die Frage, durch was für einen Mechanismus die Veränderungen von GF und RR ausgelöst werden, ist bei ausserordentlich komplizierten Verhältnissen vorderhand kaum zu beantworten; es steht jedoch zum mindesten soviel fest, dass bei Funktionsstörungen der Leber durch mancherlei verwickelte Ursachen sowohl intra- als auch extrahepatischer Natur die intrarenalen Faktoren der Harnbildung, die die GF und RR steuern, Umstellungen erleiden, nämlich der Filtrationsdruck in Glomerulis herabgesetzt und Nierendurchblutung vermindert wird, ferner sich

Tabelle
GF u. RR bei

Name, Alter (J.) Geschlecht	Ver- suchs- datum	klinische Diagnose	Harnmenge in 1 Stunde		Kreatinin (mg/dl)		Harnmenge pro Min. (ccm)	Glomerulus- filtration pro Min. (ccm)	Rückre- sorption pro Min. (ccm)	% von RR zu GF
			Menge (ccm)	Sp. G.	Harn	Plasma				
Y. O. 54 w.	28. X. 1931	Choleli- thiasis	81	1,016	74,07	1,07	1,35	93,45	92,10	98,5
T. S. 59 m.	14. XI. 1931	„	106	1,021	93,75	1,46	1,77	113,65	111,88	98,4
B. K. 61 m.	19. II. 1932	„	75	1,020	166,67	2,22	1,25	93,84	92,59	98,7
K. M. 48 m.	9. I. 1935	„	45	1,023	214,28	2,07	0,64	66,25	65,61	99,0
K. I. 66 m.	13. X. 1932	Choledo- chus- krebis	175	1,008	53,57	1,36	2,92	115,02	112,10	97,5
R. K. 54 m.	13. V. 1934	„	71	1,015	200,00	1,36	1,18	173,53	172,35	99,3
K. T. 69 m.	12. VI. 1935	„	58	1,020	300,00	1,87	0,97	155,61	154,64	99,4
R. S. 62 m.	18. XI. 1936	„	44	1,020	66,67	1,00	0,73	48,67	47,94	98,5
R. F. 54 m.	29. V. 1930	Icterus catar- rhalis	112	1,014	157,89	1,67	1,86	175,85	173,99	98,9
H. A. 59 w.	21. XII. 1931	„	94	1,016	120,00	1,93	1,57	97,62	96,05	98,4
K. H. 23 m.	31. X. 1931	Salvarsan- ikterus	151	1,017	136,36	2,07	2,52	166,00	163,48	98,5
S. F. 25 m.	18. XI. 1936	„	78	1,015	73,33	0,77	1,30	123,80	122,50	98,9

1.

Leberkranken.

Innerhalb 1 Stunde aus- geschiedene Kreatinin- menge (g)	Bemerkungen
0,0600	Seit ca. 20 Jahren zuweilen Kolikanfall am r. Hypochondrium. Seit 2 Monaten Ikterus. Leber deutlich fühlbar. Meulengracht 85. Gmelin positiv.
0,0994	Seit 2 Jahren zuweilen heftiger Epigastrialschmerz u. Ikterus mit Fiebersteigerung u. Schüttelfrost. Leber deutlich fühlbar. Meulengracht 135. Gmelin, Urobilin u. Urobilinogen im Harn stark positiv. Hijmans van den Bergh direkt u. indirekt stark positiv.
0,1250	Seit 5 Monaten heftiger Schmerz im Epigastrium mit Fiebersteigerung u. Schüttelfrost. Seit 2 Wochen Ikterus. Leber u. Gallenblase deutlich fühlbar. Meulengracht 45. Gmelin positiv. Hijmans van den Bergh direkt u. indirekt positiv.
0,0814	Seit 10 Tagen Kolikschmerz im r. Hypochondrium. Nausea u. Erbrechen mit Fiebersteigerung u. Frost. Seit 1 Woche Ikterus. Gallenblase fühlbar. Meulengracht 45. Gmelin positiv. Hijmans van den Bergh direkt u. indirekt positiv.
0,0932	Abmagerung u. allgemeine Mattigkeit. Seit 2 Wochen allmählich zunehmender Ikterus. Achylia gastrica. Leber u. Gallenblase deutlich fühlbar. Meulengracht 90. Gmelin u. Urobilin positiv. Hijmans van den Bergh direkt u. indirekt positiv.
0,1420	Abmagerung und Anorexie. Seit 1 Monate immer zunehmender Ikterus. Leber u. Gallenblase deutlich fühlbar. Meulengracht 98. Gmelin positiv. Hijmans van den Bergh direkt u. indirekt positiv.
0,1740	Seit 1 Monat Abmagerung, immer zunehmender Ikterus u. Lebervergrößerung. Achylia gastrica. Leber hart u. höckerig. Meulengracht 120. Gmelin stark positiv. Hijmans van den Bergh direkt u. indirekt positiv.
0,0293	Seit 2 Monaten immer zunehmender Ikterus u. Appetitlosigkeit. Leber u. Gallenblase deutlich fühlbar. Gmelin u. Urobilin positiv.
0,1768	Seit 2 Monaten dumpfer Schmerz im Epigastrium nach dem Essen. Seit 20 Tagen Ikterus. Leber einwenig fühlbar. Meulengracht 30. Gmelin, Urobilin u. Urobilinogen positiv. Hijmans van den Bergh direkt u. indirekt positiv.
0,1128	Seit 1 Monat Übelkeit im Epigastrium u. Ikterus. Leber fühlbar. Meulengracht 24. Gmelin, Urobilin u. Urobilinogen positiv. Hijmans van den Bergh direkt u. indirekt positiv.
0,2059	Am 21. VII. '31 u. 30. VII. '31 Injektion von Salvarsan bekommen. Seit 31. VII. '31 Kopfschmerz, Frösteln u. Fiebergefühl. Seit 3. VIII. Ikterus. Leber einwenig fühlbar. Meulengracht 22. Gmelin u. Urobilin positiv. Hijmans van den Bergh direkt u. indirekt positiv. Widal'sche haemoklasische Krise positiv.
0,0572	Am 22. u. 28. IX. '36. Injektion von Salvarsan. Seit 29. IX. '36. Kopfschmerz, Frost u. Fiebersteigerung. Am. 4. X. entfiebert, danach Ikterus. Leber ein wenig fühlbar. Meulengracht 120. Gmelin u. Urobilin positiv. Widal'sche haemoklasische Krise positiv.

Name, Alter (J.) Geschlecht	Versuchs- datum	klinische Diagnose	Harnmenge in 1 Stunde		Kreatinin (mg/dl)		Harnmenge pro Min. (ccm)	Glomerulus- filtration pro Min. ccm	Rückre- sorption pro Min. (ccm)	% von RR zu GF
			Menge (ccm)	Sp. G.	Harn	Plasma				
R. M. 17 m.	25. XII. 1930	Leberlues	67	1,017	187,50	1,87	1,12	112,30	111,18	99,5
S. K. 61 m.	21. II. 1931	„	17	1,023	365,85	1,36	0,28	75,32	75,04	99,6
K. K. 58 m.	5. V. 1931	„	70	1,027	136,36	2,40	1,17	66,47	65,30	98,2
S. S. 55 m.	31. VII. 1931	„	66	1,028	200,00	1,67	1,10	131,73	130,63	99,2
Y. S. 36 w.	4. IX. 1931	„	166	1,011	32,79	1,20	2,77	75,69	72,92	96,4
S. K. 47 m.	4. V. 1934	„	187	1,020	95,24	1,50	3,12	198,10	194,98	98,4
U. O. 59 m.	31. III. 1931	Leber- krebs	75	1,019	176,47	1,25	1,25	139,61	138,36	99,1
K. T. 71 m.	9. X. 1931	„	57	1,022	142,86	2,07	0,95	65,56	64,61	98,5
Durchschnittlich							1,5	114,40	112,91	98,6
Bei Gesunden:										
Durchschnittlich							1,3	177,1	175,8	99,30
Maximal							4,1	222,2	218,1	99,77
Minimal							0,4	130,1	129,7	98,53

die Funktionsveränderung der Tubulusepithelzellen einstellt, alle diese gekoppelt oben geschilderte Veränderungen von GF und RR bewerkstelligen.

II. Experimenteller Teil.

Zu vorliegendem Experiment wurden Kaninchen benutzt. Bei Ausführung der Bestimmung des Glomerulusfiltrates bei Kaninchen wurde in gleicher Weise, wie von Ito¹⁴⁾ beschrieben wurde, folgendermassen vorgegangen: Am Kaninchen, dem vom Abend vor dem Versuchstage an weder Nahrung noch Wasser gegeben wurde, wurde die Blase morgens nüchtern mittels Katheters vollständig entleert, unmittelbar danach wurden 20 ccm 1%ige Kreatininlösung

14) Ito, Tohoku Journ. Exp. Med., 1936, 29, 477.

Innerhalb 1 Stunde aus- geschiedene Kreatinin- menge (g)	Bemerkungen
0,1256	Keratitis parenchymatosa. Seit 6 Monaten Lebervergrößerung u. Anämie. WaR $\equiv$. Leber derb, höckrig u. gelappt. Widal'sche haemoklasische Krise positiv.
0,0622	Seit 1 Jahr allmählich Auftreibung des Bauches u. hochgradiger Ascites. Aneurysma aortae. WaR $\equiv$. Nach der Bauchpunktion Leber deutlich fühlbar. Widal'sche haemoklasische Krise positiv.
0,0954	Seit 20 Tagen Spannungsgefühl des Bauches. Ascites mässig. WaR $\equiv$. Leber deutlich fühlbar, Oberfläche glatt, Konsistenz derb. Widal'sche haemoklasische Krise positiv.
0,1320	Seit 2 Monaten Auftreibung des Bauches. anamnestisch Lues. Mesoaortitis luetica. Leber stark vergrößert; gelappt, hart u. höckerig. Widal'sche haemoklasische Krise positiv.
0,0544	Seit 40 Tagen Auftreibung des Bauches. WaR $\equiv$. Ascites leichten Grades. Leber deutlich fühlbar, gelappt, derb u. grobhöckerig.
0,1781	Seit ca. 3 Jahren Auftreibung u. dumpfer Schmerz am r. Hypochondrium. Abortus 1 mal. Leber deutlich fühlbar, gelappt, derb u. grobhöckerig. Nach der antiluetischen Kur Leber verkleinert.
0,1323	Seit 2 Monaten Appetitlosigkeit, Nausea, Epigastrialschmerz u. Auftreibung des Bauches. WaR —. Virchow'sche Drüsen tastbar. Leber stark vergrößert, derb u. grobhöckerig.
0,0814	Seit 4 Monaten Bauchtumor, Appetitlosigkeit u. Abmagerung, WaR —. Achylia gastrica. Leber stark vergrößert, hart u. grobhöckerig.
0,1109	
0,2071	
0,2773	
0,1636	

in den Magen eingeführt, der genau in einer Stunde gebildete Harn in der Blase wurde wiederum mittels Katheters gesammelt, gleichzeitig die Blutprobe aus der Ohrvene entnommen. Aus Harnmenge und Kreatininkonzentration im Blut und im Harn wurden die GF- und RR-Grösse berechnet.

1. Choledochusunterbindung.

Es wurden 9 gesunde weibliche Kaninchen gewählt, an ihnen wurde unter streng aseptischen Kautelen die Choledochusunterbindung vorgenommen.

Als Kontroll-Bestimmung wurde vor Ausführung der Operation bei einem jeden Kaninchen die Grössen von GF und RR gemessen und erst nach 24 Stunden, also am darauffolgenden Morgen wurde die Unterbindung des Ductus choledochus vorgenommen. Als ca. 24 Stun-

Tabelle 2.
Cholelithochusunterbindung.

Nr.	Körpergewicht vor u. nach d. Cholelithochusunter- bindung. (kg)	Zeit der Bestim- mung (Std.)	Harmmenge in 1 Std.		Kreatinin (mg/100) in		Harnmenge pro Min. ccm	Glomerulusfil- tration pro Min.		Rückresorption pro Min.		% d. RR zu GF	Innerhalb 1 Std. ausgeschiedenes Kreatinin		Bilirubin- zahl (Mey- ler'sche)
			ccm	Diff. (%)	Harn	Plasma		ccm	Diff. (%)	ccm	Diff. (%)		mg	Diff. (%)	
1	2,2	Vor	5,5		176,47	2,73	0,09	5,95		5,86		98,5	9,70		64,0
	1,9	Nach 44	1,5	-72,7	206,89	2,14	0,02	2,41	-59,5	2,39	-59,2	99,0	3,10	-68,0	
2	2,2	Vor	7,5		187,50	3,33	0,12	7,04		6,91		98,2	14,06		65,0
	1,8	Nach 48	3,6	-52,0	127,66	3,53	0,06	2,17	-69,2	2,11	-69,5	97,2	4,59	-67,3	
3	2,4	Vor	22,0		60,00	2,31	0,37	9,61		9,24		96,1	13,20		68,0
	2,3	Nach 48	2,2	-90,0	461,64	2,31	0,04	7,99	-16,8	7,95	-14,0	99,5	10,15	-23,1	
4	2,0	Vor	11,5		111,11	2,50	0,19	8,44		8,25		97,7	12,78		52,5
	1,8	Nach 48	2,4	-79,1	315,50	2,38	0,04	5,25	-37,8	5,21	-36,8	99,2	7,50	-41,3	
5	2,5	Vor	29,0		64,52	2,61	0,48	11,94		11,46		96,0	18,71		72,5
	2,3	Nach 47	2,5	-91,4	315,79	2,73	0,04	4,86	-59,3	4,82	-57,9	99,1	7,89	-57,8	
6	1,9	Vor	29,0		48,39	2,00	0,48	11,68		11,20		95,9	14,03		40,0
	1,8	Nach 48	1,3	-95,5	315,79	2,61	0,02	2,66	-77,2	2,64	-76,4	99,2	4,10	-70,8	
7	2,1	Vor	4,8		315,79	2,31	0,08	10,95		10,87		99,3	15,16		25,0
	1,9	Nach 48	4,5	-6,2	315,79	3,33	0,07	7,11	-35,1	7,04	-35,2	98,9	14,21	-6,3	
8	2,0	Vor	14,4		115,38	2,40	0,24	11,54		11,30		97,9	16,61		29,0
	1,7	Nach 48	1,7	-88,2	600,00	4,26	0,03	3,92	-66,0	3,89	-65,6	99,3	10,20	-38,6	
9	2,1	Vor	19,0		120,00	2,14	0,31	17,38		17,07		98,2	22,80		30,0
	1,9	Nach 48	2,3	-86,5	250,00	1,87	0,04	5,07	-70,8	5,03	-70,5	99,2	5,75	-74,8	

den nach Ausführung dieser Operation die Erscheinung des Ikterus manifest auftrat, wurden die Bestimmungen von GF und RR unter ganz denselben Versuchsbedingungen wie bei der Kontrollbestimmung durchgeführt.

Wie die Tab. 2 veranschaulicht, nimmt die Harnmenge durch die Choledochusunterbindung auffallend ab. Zu gleicher Zeit erfährt die GF ohne Ausnahme beträchtliche Herabsetzung. Wenn auch die RR mit der GF-Abnahme abnimmt, nimmt der Prozentsatz der RR zu GF in 7 Fällen zu, in 2 Fällen gewissermassen ab.

Es hat sich also herausgestellt, dass durch die Choledochusunterbindung die GF sich stark herabsetzt, und dennoch die Harnausscheidung deshalb erheblich abnimmt, weil die RR meistens gefördert wird. Infolge der GF-Abnahme nimmt auch die Kreatininausscheidung deutlich ab.

2. Chloroformvergiftung.

Nachdem bei gesunden Kaninchen zuerst die Kontrollbestimmungen von GF und RR ausgeführt worden waren, wurde ihnen sogleich 0,25 ccm Chloroform pro kg subkutan injiziert und nachher wurde diese Chloroformverabreichung in Intervallen von 24 Std. wiederholt; in der 24. Stunden nach letzterer Injektion wurden Parallelbestimmungen wieder vorgenommen, die Harnmenge, die GF- und RR-Grösse gegeneinander verglichen.

Wie aus Tab. 3 ersichtlich, nimmt die Harnmenge durch Chloroformvergiftung mit Ausnahme des Versuchs 1, in allen übrigen Fällen erheblich ab. GF nimmt ausnahmslos ab, RR geht auch im grossen und ganzen mit der GF-Abnahme parallel. Bei näherer Besichtigung des prozentualen Verhältnisses fällt auf, dass der Prozentsatz der RR zur GF von 5 Fällen in 3 etwas zunimmt, in 2 Fällen einigermaßen abnimmt. In Versuch 1 erfährt die Harnmenge deshalb eine Zunahme, weil hier bei deutlicher GF-Abnahme die Hemmung der RR ausnahmsweise recht intensiv erfolgt.

Zusammenfassend lässt sich nämlich sagen, dass die Harnmenge im grossen und ganzen immerhin durch erhebliche GF-Abnahme auch auffallende Verminderung erfährt, wenn auch die RR-Grösse sich nicht eindeutig verhält. Mithin nimmt auch die Kreatininausscheidung entschieden ab.

Tabelle 3.
Chloroformvergiftung.

Nr.	Körperge- wicht vor u. nach d. Chloroform- vergiftung (kg)	Zeit der Bestim- mung	Harnmenge in 1 Std.		Kreatinin (mg/dl) in		Harnmenge pro Min. ccm	Glomerulusfil- tration pro Min.		Rückresorption pro Min.		% d. RR zu GF	Innerhalb 1 Std. ausgeschiedenes Kreatinin		Bilirubin- zahl (Men- chengröße)
			ccm	Diff. (%)	Harn	Plasma		ccm	Diff. (%)	ccm	Diff. (%)		mg	Diff. (%)	
1	1,7	Vor	3,5		428,57	3,75	0,06	8,00		7,94		99,2	15,00		6
	1,6	Nach	5,0	+42,8	150,00	1,67	0,08	7,18	-10,2	7,10	-10,6	98,9	7,50	-50,0	
2	2,0	Vor	13,0		74,07	2,14	0,22	7,61		7,39		97,1	9,63		8
	1,9	Nach	3,5	-73,1	162,16	3,00	0,06	3,24	-57,4	3,18	-57,0	98,1	5,67	-41,1	
3	1,6	Vor	4,8		300,00	3,75	0,08	6,40		6,32		98,7	14,40		6
	1,6	Nach	2,3	-52,1	375,00	2,73	0,04	5,49	-14,2	5,45	-13,8	99,3	8,62	-40,1	
4	1,7	Vor	16,0		100,00	2,73	0,27	9,89		9,62		97,3	16,00		10
	1,5	Nach	1,5	-90,6	375,00	3,16	0,02	2,37	-76,0	2,35	-75,6	99,2	5,62	-64,9	
5	2,2	Vor	12,0		142,86	2,73	0,20	10,46		10,26		98,1	17,14		12
	2,2	Nach	2,0	-83,3	130,43	3,33	0,03	1,17	-88,6	1,14	-88,9	97,4	2,61	-84,8	

3. Phosphorver-
giftung.

Es wurden 6 ge-
sunden Kaninchen je
0,2 ccm eines 0,5%-
igen Phosphoroliven-
öls pro kg in Inter-
vallen von 24 Std.
zweimal subkutan in-
jiziert, unmittelbar
vor der ersten Phos-
phorinjektion und in
der 24. Std. nach der
letzten Phosphorin-
jektion wurden die
Harnmenge, GF und
RR bestimmt.

Bei der Phosphor-
vergiftung nimmt
die Harnausscheidung
von 6 Fällen in 2 (Ver-
such 1 und 3) zu, in
übrigen 4 Fällen deut-
lich ab. GF erfährt
ohne Ausnahme eine
deutliche Abnahme.
RR vermindert sich
im Verein mit der GF-
Abnahme, der Pro-
zentsatz der RR zur
GF erfährt in Versuch
1 und 3, in denen
die Harnausscheidung
vermehrt gefunden
wird, eine Abnahme,
während er in überi-
gen Fällen entweder
unverändert bleibt
oder etwas zunimmt.

Kurzum, bei der Phosphorvergiftung vermindert sich GF allemal ausgesprochen, da auch RR im grossen und ganzen parallel mit GF herabgesetzt wird, nimmt die Harnausscheidung meistens ab; es kommt aber manchmal vor, dass die Harnausscheidung zunimmt, weil RR gelegentlich relativ gehemmt wird. Die Kreatininausscheidung ist durch erhebliche GF-Abnahme in allen Fällen herabgesetzt.

Zusammenfassend möchte ich durch klinische und experimentelle Untersuchungen gewonnene Resultate nochmals im folgenden einer Betrachtung unterziehen.

Sowohl bei

Tabelle 4.
Phosphorvergiftung.

Nr.	Körpergewicht vor u. nach d. Phosphorvergiftung (kg)	Zeit der Bestimmung	Harnmenge in 1 Std.		Kreatinin (mg/dl) in		Harnmenge pro Min. ccm	Glomerulusfiltration pro Min.		Rückresorption pro Min.		% d. RR zu GF	Innerhalb 1 Std. ausgeschiedenes Kreatinin		Bilirubin-zahl (Münchengeracht)
			ccm	Diff. (%)	Harn	Plasma		ccm	Diff. (%)	ccm	Diff. (%)		mg	Diff. (%)	
1	1,8 1,8	Vor Nach	13,8 19,8	+43,5	78,95 68,96	2,31 3,75	0,23 0,33	7,86 6,07	-22,8	7,63 5,74	-24,8	97,1 94,6	11,05 13,79	-24,8	
2	2,0 1,8	Vor Nach	7,8 4,2	-46,1	111,11 101,69	2,40 1,76	0,13 0,07	6,02 4,04	-32,9	5,89 3,97	-32,6	97,8 98,3	8,44 4,07	-51,8	
3	2,3 2,2	Vor Nach	6,0 10,2	+70,0	187,50 68,18	2,50 3,33	0,10 0,17	7,50 3,48	-53,6	7,40 3,31	-55,3	98,7 95,1	11,25 6,82	-39,4	7
4	1,9 1,9	Vor Nach	9,6 7,2	-25,0	120,00 120,00	3,16 3,00	0,16 0,12	6,07 4,80	-20,9	5,91 4,68	-20,8	97,4 97,5	11,52 8,64	-25,0	
5	1,8 1,7	Vor Nach	7,2 3,0	-58,3	375,00 375,00	4,28 5,00	0,12 0,06	10,51 3,75	-64,3	10,39 3,70	-64,4	98,9 98,7	27,00 11,25	-58,3	6
6	1,8 1,7	Vor Nach	15,0 8,4	-44,0	107,14 176,47	2,73 3,33	0,25 0,14	9,81 7,42	-24,4	9,56 7,28	-23,8	97,4 98,1	16,07 15,00	-6,6	

Leberkranken wie auch bei experimentellen Leberschädigungen fällt uns die Abnahme von GF immer auf. Im Tierexperiment erfährt die Harnausscheidung, abgesehen von wenigen Ausnahmefällen, in fast allen Fällen eine Verminderung. Im klinischen Material, nicht im einzelnen, sondern im ganzen genommen, kommt niemals bemerkbare Oligurie vor. Die Erklärung dafür fällt uns schwer, dieses Ausbleiben der Oligurie dürfte wahrscheinlich davon hergerührt haben, dass von mir untersuchte Leberkranken sich nicht in so vorgeschrittenem Stadium der betreffenden Krankheit befanden, wobei dementsprechend parenchymatöse Schädigung der Leber nicht so hochgradig und vollständig auftraten, wie dies beim Tierexperiment der Fall war.

Wenn man alles, was oben angeführt wurde, in Erwägung zieht, so dürften die hierbei sich abspielenden Vorgänge folgendermassen gedeutet werden: Bei gestörter Leberfunktion tritt jedenfalls in erster Linie eine Abnahme der Grösse von GF, solange aber die betreffende Leberkrankheit nicht so stark vorgerückt ist, kann die Wasserausscheidung höchstwahrscheinlich durch die begleitende Hemmung der RR in annähernd gleichem Masse wie in der Norm kompensiert werden. Erst in vorgerücktem Stadium, wie z. B. bei der Choledochusunterbindung, Chloroform- und Phosphorvergiftung in meinem Tierexperiment, wo die parenchymatösen Schädigungen der Leber so hochgradig und diffus verbreitet auftreten, sind die Permeabilität der Tubuluswand der Niere und somit auch die Rückresorption, sei es durch hormonale Einflüsse oder sei es durch vermehrte Bildung giftiger Substanzen, gesteigert, was schliesslich zur Abnahme der Harnmenge führt.

Es wird dann die Frage aufgeworfen, durch welchen Mechanismus bei gestörter Leberfunktion stets die Verminderung von GF zutage tritt. Es können zwar verschiedene Faktoren, die für die Abnahme von GF verantwortlich gemacht werden, existieren; es bedarf aber keiner Erörterung, dass die Hauptmomente dafür der Filtrationsdruck in den Nierenglomerulis sowie die Nierendurchblutung darstellen.

Inwieweit werden die Verhältnisse der Nierenzirkulation bei der Choledochusunterbindung geändert? Die zuverlässigen Angaben darüber liegen in der Literatur meines Wissens bis dahin noch nicht vor. Nun ist es aber allerdings bekannt, dass nach erfolgter Choledochusunterbindung die Leber durch die Stauung der Galle einerseits die Degeneration des Parenchyms erleidet, zugleich aber auch an-

dererseits die Gallenbestandteile an das zirkulierende Blut abgibt, welche sich mit der Zeit im Blut anhäufen. Von den Gallenbestandteilen sind es unbestritten die Gallensäuren und deren Salze, welche wesentliche Einflüsse auf die Zirkulation ausüben. Es ist bekannt, dass diese Substanzen auf Herz, Gefäße und Vasomotoren einwirken, die Blutdrucksenkung und die Störung der Zirkulation herbeiführen.

Von zahlreichen Angaben in einschlägiger Literatur seien im folgenden vornehmliche angeführt. Röhring¹⁵⁾ hat als erster darauf aufmerksam gemacht, dass die beim Ikterus auftretende Pulsverlangsamung vorwiegend durch Anhäufung der Gallensäuren bedingt sei, in der Folge haben Ranke,¹⁶⁾ Schack,¹⁷⁾ Traube,¹⁸⁾ Nobel¹⁹⁾ bestätigt, dass Gallensäuren den Herzmuskel zu schädigen vermögen. Eine Reihe Autoren, wie Grob,²⁰⁾ Riegel²¹⁾ Weintraud²²⁾ Glur,²³⁾ u. a. haben hervorgehoben, dass Gallensäuren unter Einwirkung auf die Vagusendigung im Herzen oder auf das Vaguszentrum die Herzfunktion herabsetzen. Loewit,²⁴⁾ Doyon,²⁵⁾ Honjo,²⁶⁾ Murakami,²⁷⁾ Inaba²⁸⁾ haben die Blutdrucksenkung durch Gallensäuren nachgewiesen. Yoshimura und Kishi²⁹⁾ sind der Ansicht, dass Galle bzw. Gallensäuren periphere Gefäße dilatieren und eine Herabsetzung des Blutdruckes hervorrufen.

Hauptsächliche Faktoren für die nach der Choledochusunterbindung auftretende erhebliche Abnahme der Glomerulusfiltration sind in der durch Anhäufung der Gallensäuren im Blut herbeigeführten Herabsetzung der Herzaktion und des Blutdrucks sowie in der Abnahme des zirkulierenden Blutes zu erblicken, ausserdem dürfte auch die Veränderung des hormonalen Einflusses von seiten der Leber dazu beitragen.

Dass bei Chloroform- oder Phosphorvergiftung die Leber stärkste Schädigung erleidet, bedarf hier keiner Erörterung; selbstverständlicherweise treten hierbei auch in anderen Organen, insbesondere im Herz und dem Kreislauf erhebliche Funktionsstörungen ein. Daher

-
- 15) Röhrig, Zit. nach Weintraud (22).
 - 16) Ranke, Arch. Anat. u. Physiol., 1864, 340.
 - 17) Schack, Zit. nach Weintraud (22).
 - 18) Traube, Berl. klin. Wschr., 1864, 85 u. 145.
 - 19) Nobel, Ztschr. ges. exp. Med., 1916, 4, 286.
 - 20) Grob, Dtsch. Arch. klin. Med., 1887, 42, 607.
 - 21) Riegel, Ztschr. klin. Med., 1890, 17, 251.
 - 22) Weintraud, Schmiedeberg's Arch., 1894, 34, 37.
 - 23) Glur, Ztschr. Biol., 1909, 52, 479.
 - 24) Loewit, Ztschr. Heilk., 1881, 2, 459.
 - 25) Doyon, Journ. de Physiol. et de Pathol. gén., 1910, 12, 197.
 - 26) Honjo, Iji Shinbun, 1927, 817.
 - 27) Murakami, Okayama Igakkai Zasshi, 1927, 40, 780.
 - 28) Inaba, Okayama Igakkai Zasshi, 1936, 48, 1.
 - 29) Yoshimura u. Kishi, Nisshin Igaku, 1919, 9, 1633.

dürfte die bei dieser Vergiftung auftretende Abnahme der GF dürfte ausser durch die durch eben in Rede stehenden Gifte gesetzte Leberschädigung auch dadurch bedingt sein, dass diese Gifte den Kreislauf stören und weiterhin auch degenerative Veränderungen am Parenchym der Nieren hervorrufen. Die Verhältnisse hier gestalten sich jedenfalls komplizierter als die bei der Choledochusunterbindung.

Schluss.

1. Bei nicht so schweren Leberkrankheiten verschiedener Natur (Leberlues, Cholelithiasis, Choledochuskrebs, Leberkrebs, katarrhalischer Ikterus, Salvarsanikterus) tritt die Abnahme der glomerulären Filtration (GF) deutlich zutage, gleichwohl erfährt die Harnmenge keine bemerkbare Verminderung, weil die Rückresorption (RR) zu gleicher Zeit gehemmt wird.

2. Wenn bei Kaninchen die Leberschädigung durch die Choledochusunterbindung provoziert worden ist, dann erfährt die Harnmenge, bei erheblicher Abnahme der GF, eine deutliche Verminderung, weil hierbei entweder die Hemmung der RR ausbleibt, oder die RR eher gefördert wird.

3. Bei chloroform- und phosphorvergifteten Kaninchen nimmt die GF ausserordentlich ab. Da die RR meistens mit der GF parallel herabgesetzt wird, nimmt die Harnmenge ab; gelegentlich tritt aber eine Zunahme der Harnmenge auf, weil die RR zuweilen gehemmt wird.