Über die hepatorenale Korrelation in bezug auf den Wasser-, Eiweiss- und Kohlehydratstoffwechsel.

I. Mitteilung: Über den intermediären Wasser-, Eiweiss- und Kohlehydratstoffwechsel in der Leber und der Niere bei normalen Kaninchen.

Von

Genzo Shioji.

(鹽路源三)

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

Die Leber und die Niere nehmen mit Rücksicht auf die Stoffwechselvorgänge des Organismus jede für sich nicht allein eine wichtige Stellung ein, sondern stehen auch sowohl unter normalen als auch pathologischen Verhältnissen zueinander in innigster Beziehung. Die literalischen und experimentellen Betrachtungen über diese hepatorenale Korrelation unter pathologischen Verhältnissen behalte ich mir bis zur 2. und 3. Mitteilung vor, in der vorliegenden Mitteilung beschäftige ich mich mit hepatorenalearer Korrelation unter normalen Bedingungen.

Dass die Leber und die Niere phylogenetisch sehr nahe verwandt sind, ist von Henschen¹⁾ und Rosenbaum²⁾ nachgewiesen worden. Yamanouchi,³⁾ Sakurabayashi⁴⁾ und Kubo, Mitsui u. Machita⁵⁾ haben eine serologische Verwandtschaft zwischen Leber und Niere sichergestellt.

Auch über den funktionellen Zusammenhang zwischen Leber und Niere liegen verschiedene Forschungen vor. Über die Ausscheidung der dem Körper von aussen zugeführten Stoffe haben Yano⁶⁾ und Hecht⁷⁾ die Beobachtung gemacht, dass Leber und Niere die Ausscheidung für bestimmte Farb-

1) Henschen, Arch. klin. Chir., 1932, **173**, 488.

2) Rosenbaum, Dtsch. Ztschr. Chir., 1934, **243**, 66.

3) Yamanouchi, Kokka Igaku Zasshi, 1922, 288.

4) Sakurabayashi, Tohoku Journ. Exp. Med., 1926, **6**, 427.

5) Kubo, Mitsui u. Machita, Japan Med. World, 1929, **9**, 43.

6) Yano, Jap. Journ. Gastroenterol., 1929, **1**, 63.

7) Hecht, Klin. Wschr., 1934, 1596.

stoffe synergetisch besorgen, während sie für andere Farbstoffe jede für sich als die einzige Eliminationsstätte fungieren. Saiki⁸⁾ hat festgestellt, dass eingeführtes Bilirubin in die Galle und in den Harn in nahezu gleichem Masse ausgeschieden wurde.

Alle oben angeführte Tatsachen sind als Beweise für den hepatorenalen Funktionszusammenhang herangezogen.

Auch im Wasser-, Eiweiss- und Kohlehydratstoffwechsel wirken die Leber und die Niere synergetisch oder nehmen jede für sich einen Teil der Funktionen auf sich. In den letzten Jahren ist ausserordentlich an das Licht gebracht worden die Tatsache, dass am Wasserstoffwechsel nicht allein die Niere, sondern auch die Leber in inniger Weise beteiligt ist.

Melchior⁹⁾ hat an normalen Menschen den Nachweis erbracht, dass die Wassermenge, welche durch die Leber während des 24stündigen Zeitraumes als die Galle ausgeschieden wird, der in demselben Zeitraum durch die Nieren ausgeschiedenen Harnmenge nahezu gleichkommt; Kashimura¹⁰⁾ hat an Kaninchen nachgewiesen, dass die Wasserausscheidung durch die Leber in der Norm die durch die Niere überwiegt.

Die Leber spielt als ein wichtiger Anteil der Vorniere beim Wasseraustausch eine bedeutende Rolle; es geht nämlich aus einzelnen Arbeiten hervor, dass bei Leberschädigungen die Flüssigkeitsbewegung im Körperinnern und weiterhin auch die funktionelle Leistung der Niere in Mitleidenschaft gezogen werden, so dass es, infolge der sog. hepatalen Oligurie bzw. Opsiurie, ohne eigentliche Nierenerkrankung zur Anhäufung der Abfallsstoffe im Blut kommen kann. Die Leber und die Niere stehen also, wie oben erwähnt, in bezug auf den Wasserstoffwechsel sicherlich zueinander in wichtiger Wechselbeziehung.

Darüber, dass Leber und Niere auch für den Eiweissstoffwechsel ebenbürtig sehr wichtige Organe sind, ist bisher von zahlreichen Forschern diskutiert worden. Es ist nicht möglich, hier auf die Einzelheiten diesbezüglicher Beschreibungen einzugehen; im folgenden seien einige Ergebnisse, welche durch in dieser Richtung angestellte Versuche an hiesiger Klinik erhalten wurden, erwähnt.

Yasuda¹¹⁾ konnte nämlich den Nachweis erbringen, dass bei der Hypoproteinämie die Leber, welche normalerweise von der Pfortader aus zugeführt

8) Saiki, Jap. Journ. Gastroenterol., 1930, 2, 203.

9) Melchior, Zbl. Chir., 1932, 2940.

10) Kashimura, Jikken Shokakibyogaku, 1935, 10, 419.

11) Yasuda, Tohoku Journ. Exp. Med., 1937, 31, 437.

tes Eiweiss in sich aufspeichert, ihr gespeichertes Eiweiss als kleinmolekuläre Eiweissteilchen unverzüglich in die Lebervene mobilisiert und somit den kolloid-osmotischen Druck des Blutes zu regulieren befähigt ist. Shida¹²⁾ hat festgestellt, dass die Niere von dem sie durchströmenden Blut einen Bruchteil des Bluteiweisses an sich reisst, diesen bis zu Endprodukten abspaltet und dieselben im Harn ausscheidet.

Seit langem ist es eine festgestellte Tatsache, dass die Leber ein Zentralorgan für den Kohlehydratstoffwechsel darstellt. Die Untersuchungen über die Rolle, welche die Niere im Kohlehydratstoffwechsel spielt, sind gegenüber einschlägigen Untersuchungen für die Leber längere Zeit vernachlässigt worden; bis auf den heutigen Tag liegen deshalb diesbezügliche Mitteilungen sehr wenig vor.

Nach Himwich, Koskoff u. Nahum¹³⁾ vermag die Niere von dem sie durchströmenden Blut einen Teil der Milchsäure zu beseitigen und auch die Herabsetzung des betreffenden Blutzuckerspiegels zu bewirken, Wesselkina¹⁴⁾ hat hervorgehoben, dass das Nierengewebe bald die Blutmilchsäure aufnimmt, bald aber diese an das Blut abgibt.

Nach obigen Angaben scheint auch die Niere in Gemeinschaft mit der Leber am Kohlehydratstoffwechsel Anteil zu nehmen; über diesen Punkt existieren jedoch noch manche Unklarheiten.

Dass Leber und Niere sich, wie oben erwähnt, auch unter normalen Verhältnissen an den Vorgängen des Wasser-, Eiweiss- und Kohlehydratstoffwechsels des Organismus, je nach jeweiligen Umständen jede für sich in verschieden starkem Ausmass beteiligen, das ist, wenn es auch in einigen Punkten noch weiterer Belege bedarf, im ganzen genommen aber immerhin ziemlich einwandfrei erwiesen worden. Die Frage danach indessen, ob und inwieweit die Leber und die Niere sich auf das Verhalten oben angeführter Stoffe im Organismus synergetisch oder jede für sich gesondert wirken, bleibt in manchen Punkten völlig ungelöst. Vor allem aber ist es ein Forschungsgegenstand, der noch weiterer eingehender Bearbeitung bedarf, dass man bei Tieren unter normalen oder pathologischen Verhältnissen die Veränderungen, welche Wasser, Eiweiss und Kohlehydrate beim Durchgang des Blutes durch Leber und Niere erfahren, von dem Standpunkt des hepatorenenalen Zusammenhangs aus verfolgt. Wenn es uns gelingt, durch Untersuchung eben angeführter Art zum Problem der hepatorenenalen Korrelation irgendwie Beiträge zu liefern, dann könnte

12) Shida, Tohoku Journ. Exp. Med., 1939, **35**, 304.

13) Himwich, Koskoff u. Nahum, Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1928, **25**, 347.

14) Wesselkina, Ztschr. ges. exp. Med., 1928, **63**, 496.

dies klinisch auch ein wertvolles Streiflicht auf einschlägige Studien werfen; dieser Gedanke führte mich zur Anstellung der vorliegenden Versuche.

Indem ich zuerst bei normalen Kaninchen an vier der Leber und der Niere zuströmenden und daraus abströmenden Blutarten (Arterien-, Pfortader-, Lebervenen- und Nierenvenenblut) das Hämoglobin, den Serumeiweissgehalt und kolloid-osmotischen Druck (unten kurz als k. o. D. bezeichnet) sowie den Milchsäure- und Blutzuckergehalt mass, habe ich die Einflüsse der Leber und Niere auf das Verhalten oben angeführter Blutkomponenten eingehend beobachtet. In der weiteren Versuchsreihe habe ich an Kaninchen, bei denen die Nierenschädigungen verschiedener Art erzeugt wurden, Parallelmessungen ausgeführt und so über die Funktionsänderungen der Leber und Niere, besonders aber über die Wechselbeziehungen zwischen den beiden Organen eingehende Untersuchungen unternommen.

In der I. Mitteilung sei über Versuche an normalen Kaninchen besprochen.

Versuchsmethode: Als Versuchstier wurden ca. 2 kg schwere, gesunde Kaninchen, die dem 12stündigen Hunger ausgesetzt worden waren, verwendet. Es wurden diesen Kaninchen viererlei Blutproben (Arterien-, Pfortader-, Lebervenen- u. Nierenvenenblut) entnommen; die Technik der Blutentnahme ist ganz dieselbe, die bereits von Kato u. Kimura¹⁵⁾ und Shida¹²⁾ an hiesiger Klinik ausführlich beschrieben wurde, weshalb die Beschreibung derselben unterlassen werden kann. Die Blutentnahme wurde mit der allergrössten Sorgfalt in möglichst kurzer Zeit vorgenommen. Die jedesmal entnommene Blutmenge betrug ca. 2,6 ccm. An so gewonnenen viererlei Blutproben wurden der Hämoglobingehalt mittels des Fleisch-Miescher's Hämometers, das Serumeiweiss mit Hilfe des Pulfrich's Eintauchrefraktometers, der k. o. D. nach der Methode von Krogh u. Nakazawa,¹⁶⁾ die Blutmilchsäure nach von Inawashiro u. Hayasaka¹⁷⁾ modifizierter Methode von Anrep u. Cannan,¹⁸⁾ der Blutzucker nach der Methode von Hagedorn u. Jensen¹⁹⁾ bestimmt.

V Versuchsergebnisse.

An 8 gesunden Kaninchen wurden Versuche angestellt (Tab. 1).

15) Kato u. Kimura, Tohoku Journ. Exp. Med., 1933, 21, 297.

16) Krogh u. Nakazawa, Biochem. Ztschr., 1927, 188, 241.

17) Inawashiro u. Hayasaka, Tohoku Journ. Exp. Med., 1933, 21, 298.

18) Anrep u. Cannan, Journ. Physiol., 1923, 58, 244.

19) Hagedorn u. Jensen, Biochem. Ztschr., 1923, 153, 46.

Tabelle
Versuch an normalen

Versuchs- nummer	Körper- gewicht (kg) u. Geschlecht	Blutarten	Hämoglobin			
			g/dl	$\frac{H-A}{A} \times 100$	$\frac{H-P}{P} \times 100$	$\frac{R-A}{A} \times 100$
1	1,90 ♂	A=A. carotis	13,64	+ 0,2	+ 0,2	+ 0,2
		P=V. portae	13,64			
		H=V. hepatica	13,67			
		R=V. renalis	13,67			
2	2,02 ♂	A	13,36	+ 0,2	+ 0,4	+ 0,8
		P	13,33			
		H	13,39			
		R	13,47			
3	1,95 ♂	A	15,08	+ 0,2	+ 0,2	+ 0,2
		P	15,08			
		H	15,11			
		R	15,11			
4	2,20 ♀	A	15,64	+ 0,2	+ 0,4	+ 0,4
		P	15,61			
		H	15,67			
		R	15,70			
5	1,90 ♀	A	14,24	± 0	+ 0	+ 0,4
		P	14,24			
		H	14,24			
		R	14,30			
6	2,30 ♂	A	15,39	+ 0,4	+ 0,2	+ 0,3
		P	15,42			
		H	15,45			
		R	15,44			
7	1,98 ♀	A	14,80	+ 0,3	+ 0,3	± 0
		P	14,80			
		H	14,83			
		R	14,80			
8	1,80 ♀	A	14,80	+ 0,2	+ 0,4	+ 0,2
		P	14,77			
		H	14,88			
		R	14,88			
Durchschnitt		A	14,62	+ 0,2	+ 0,3	+ 0,3
	P	14,61				
	H	14,65				
	R	14,66				

In Tab. 1 sind in bezug auf die Werte für das Hämoglobin, Serumei-
weiss, den k. o. D. und k. o. D. für 1 % Eiweiss (unten kurz als Druck

1.

Kaninchen.

Serumeiweiss				K. o. D.				Druck	
%	$\frac{H-A}{A} \times 100$	$\frac{H-P}{P} \times 100$	$\frac{R-A}{A} \times 100$	mmH ₂ O	$\frac{H-A}{A} \times 100$	$\frac{H-P}{P} \times 100$	$\frac{R-A}{A} \times 100$	mmH ₂ O	$\frac{H-A}{A} \times 100$
5,40				246				45,5	
5,43				249				45,8	
5,34	— 1,1	— 1,6		242	— 1,6	— 2,8		45,3	— 0,4
5,36			— 0,7	240			— 2,4	44,8	
7,02				301				42,6	
7,11				306				43,0	
6,98	— 1,3	— 1,8		297	— 1,3	— 2,9		42,5	— 0,2
6,95			— 1,7	292			— 3,0	42,0	
7,24				292				40,3	
7,29				297				40,7	
7,13	— 1,5	— 2,2		287	— 1,7	— 3,4		40,2	— 0,2
7,18			— 0,8	284			— 2,7	39,5	
6,42				298				46,4	
6,45				303				47,0	
5,99	— 6,7	— 7,1		277	— 7,0	— 8,6		46,2	— 0,4
6,28			— 2,2	289			— 3,0	46,0	
5,92				244				41,2	
5,94				247				41,6	
5,83	— 1,5	— 1,8		239	— 2,0	— 3,2		41,0	— 0,5
5,83			— 1,5	238			— 2,4	40,8	
6,01				276				45,9	
6,08				280				46,0	
5,90	— 1,8	— 3,0		268	— 2,9	— 4,3		45,4	— 1,1
5,86			— 2,5	264			— 4,3	45,0	
6,81				279				41,0	
6,84				282				41,2	
6,34	— 6,9	— 7,3		259	— 7,2	— 8,1		40,8	— 0,5
6,62			— 2,8	265			— 5,0	40,0	
5,68				263				46,3	
5,75				269				46,8	
5,47	— 3,7	— 4,9		252	— 4,2	— 6,3		46,1	— 0,4
5,53			— 2,6	253			— 3,8	45,7	
6,32				275				43,6	
6,36				279				44,0	
6,12	— 3,2	— 3,8		265	— 3,6	— 5,0		43,4	— 0,4
6,20			— 1,9	266			— 3,3	43,0	

pro % bezeichnet) sowie die Blutmilchsäure und den Blutzucker, welche alle an viererlei Blutproben bei jedem Versuch ermittelt wur-

Tabelle 1. Fortsetzung.

pro %		Milchsäure				Zucker			
$\frac{H-P}{P} \times 100$	$\frac{R-A}{A} \times 100$	mg/dl	$\frac{H-A}{A} \times 100$	$\frac{H-P}{P} \times 100$	$\frac{R-A}{A} \times 100$	mg/dl	$\frac{H-A}{A} \times 100$	$\frac{H-P}{P} \times 100$	$\frac{R-A}{A} \times 100$
- 1,1	- 1,5	25,71	- 12,5	- 10,2	- 2,5	186	+ 7,0	+ 11,8	± 0
		25,07				178			
		22,50				199			
		25,07				186			
- 1,2	- 1,4	30,86	- 10,4	- 8,5	- 4,2	154	+ 9,1	+ 12,0	- 2,6
		30,21				150			
		27,64				168			
		29,57				150			
- 1,2	- 2,0	21,21	- 15,1	- 9,7	± 0	166	+ 5,4	+ 8,7	- 1,8
		19,93				161			
		18,00				175			
		21,21				163			
- 1,7	- 0,9	33,43	- 11,5	- 9,8	- 5,8	150	+ 9,3	+ 12,3	- 1,3
		32,79				146			
		29,57				164			
		31,50				148			
- 1,4	- 1,0	28,93	- 11,1	- 9,1	- 4,4	190	+ 8,4	+ 11,9	- 2,1
		28,29				184			
		25,71				206			
		27,64				186			
- 1,3	- 2,0	24,43	- 10,6	- 8,1	- 2,6	170	+ 8,2	+ 12,2	- 2,3
		23,79				164			
		21,85				184			
		23,79				166			
- 1,0	- 2,4	19,29	- 10,0	- 10,0	+ 3,3	138	+ 8,7	+ 11,9	- 2,9
		19,29				134			
		17,36				150			
		19,93				134			
- 1,5	- 1,3	26,36	- 9,7	- 7,5	± 0	168	+ 7,7	+ 10,4	± 0
		25,71				164			
		23,79				181			
		26,36				168			
- 1,4	- 1,4	26,28	- 11,3	- 8,8	- 2,5	165	+ 7,9	+ 11,2	- 1,2
		25,55				160			
		23,30				178			
		25,63				163			

den, betreffende prozentische Ab- und Zunahmen, welche das Leber-
 venenblut (H) im Verhältnis zu entsprechenden Werten in dem der

Leber zuströmenden arteriellen (A) und Pfortaderblut (P) zeigt, mit den Formeln ($\frac{H-A}{A} \times 100$ u. $\frac{H-P}{P} \times 100$) sowie betreffende prozentische Ab- und Zunahmen, welche das Nierenvenenblut (R) im Verhältnis zu entsprechenden Werten in dem der Niere zuströmenden Arterienblut (A) zeigt, mit der Formel ($\frac{R-A}{A} \times 100$) bezeichnet, damit man klar veranschaulichen kann, in welchem Verhältnis oben angeführte Blutbestandteile nach Durchgang des Blutes durch die Leber oder die Niere gegenüber den vor Durchgang desselben ermittelten Werten verändert waren.

Hämoglobin: Hämoglobingehalt betrug im Durchschnitt im Arterienblut 14,62 (13,36–15,64) g/dl, im Pfortaderblut 14,61 (13,33–15,61) g/dl, im Lebervenenblut 14,65 (13,39–15,67) g/dl, im Nierenvenenblut 14,66 (13,47–15,70) g/dl. Wenn man jetzt den Hämoglobingehalt in dreierlei, in die Leber einströmenden und daraus ausströmenden Blutproben in Betracht zieht, so ergibt sich, dass in 8 Versuchen zwischen dem Hämoglobingehalt des arteriellen und Pfortaderblutes kaum merklicher Unterschied besteht, beim Lebervenenblut liegen aber die Verhältnisse anders; was nämlich das Verhältnis des Hämoglobinwertes des Lebervenenblutes zum Hämoglobinwert des arteriellen und Pfortaderblutes anbelangt,—ausgenommen Versuch 5, wo in drei Blutarten gleichgrosse Werte angetroffen wurden—wurde im Lebervenenblut stets mehr oder weniger Zunahme des Hämoglobins ermittelt. Die Relation der prozentischen Zunahme des Lebervenenblutes zu beiden anderen Blutarten ergab sich im Durchschnitt wie folgt: $\frac{H-A}{A} \times 100 = 0,2$ (0–0,4) %, $\frac{H-P}{P} \times 100 = 0,3$ (0–0,4) %. Da diese Zunahme, deren Grad zwar geringfügig war, doch in den meisten Versuchen konstant auftrat, kann daraus geschlossen werden, dass das Lebervenenblut höheren Hämoglobinwert als das Arterien- und Pfortaderblut aufweist.

Auch in dem aus der Niere ausströmenden Nierenvenenblut wurden gegenüber dem darein einströmenden Arterienblut zumeist vermehrte Hämoglobinwerte angetroffen; die Relation der prozentischen Zunahme des Nierenvenenblutes zum Arterienblut ($\frac{R-A}{A} \times 100$) ergab sich im Durchschnitt zu 0,3 (0–0,8) %. Auch in diesem Fall war die Zunahme zwar geringgradig, aber fast konstant; deshalb kann auch gesagt werden, dass der Hämoglobingehalt im Nierenvenenblut gewiss etwas höher ist als im Arterienblut.

Serumeiweiss: Der Serumeiweissgehalt betrug im Durchschnitt im Arterienblut 6,32 (5,40–7,24) %, im Pfortaderblut 6,36

(5,43–7,29) %, im Lebervenenblut 6,12 (5,34–7,13) % und im Nierenvenenblut 6,20 (5,36–7,18) %. Ein Vergleich des Eiweissgehaltes in drei in die Leber einströmenden und daraus abströmenden Blutarten zueinander ergab, dass ohne Ausnahme das Pfortaderblut den grössten und das Lebervenenblut den geringsten Eiweissgehalt aufwies. Die Eiweisswerte im arteriellen und Pfortaderblut lagen verhältnismässig miteinander nahe, der Eiweissgehalt im Lebervenenblut war in den sämtlichen Versuchen gegenüber zwei anderen Blutarten auffallend erniedrigt, besonders ausgeprägt trat diese Erniedrigung in 3 Versuchen (Versuch 4, 7 u. 8) zutage. Die prozentische Abnahme, die das Lebervenenblut gegenüber dem arteriellen und Pfortaderblut zeigte, betrug im Durchschnitt $\frac{H-A}{A} \times 100 = 3,2$ (1,1–6,9) % und $\frac{H-P}{P} \times 100 = 3,8$ (1,6–7,3) %.

Der Eiweissgehalt im Nierenvenenblut war stets deutlich niedriger als im Arterienblut, die prozentische Abnahme betrug im Durchschnitt 1,9 (0,7–2,8) %.

K. o. D. und Druck pro %: K. o. D. und Druck pro % bezifferten sich im Durchschnitt im Arterienblut gleich auf 275 (244–301) und 43,6 (40,3–46,4) mm H₂O, im Pfortaderblut gleich auf 279 (249–306) und 44,0 (40,7–47,0) mm H₂O, im Lebervenenblut gleich auf 265 (239–297) und 43,4 (40,2–46,2) mm H₂O. Hieraus ist also zu ersehen, dass das Pfortaderblut maximale Werte, und das Lebervenenblut minimale Werte aufwies. Die prozentische Abnahme des k. o. D. des Lebervenenblutes, d. h. die Relation desselben zu beiden anderen Blutarten ($\frac{H-A}{A} \times 100$ und $\frac{H-P}{P} \times 100$) ergab sich gleich zu 3,6 (1,3–7,2) und zu 5,0 (2,8–8,6) %, während dieselbe des Drucks pro % des Lebervenenblutes gleich zu 0,4 (0,2–1,1) und zu 1,4 (1,0–1,7) % ermittelt wurde.

K.o.D. und Druck pro % im Nierenvenenblut betrugen im Durchschnitt gleich 266 (240–292) und 43,0 (39,5–46,0) mm H₂O, die Relation der prozentischen Abnahmen des Nierenvenenblutes zum Arterienblut ($\frac{R-A}{A} \times 100$) ergab sich für den ersteren zu 3,3 (2,4–5,0) % und für den letzteren zu 1,4 (0,9–2,4) %.

Blutmilchsäure: Der Blutmilchsäuregehalt betrug im Durchschnitt im Arterienblut 26, 28 (19,29–33,43) mg/dl, im Pfortaderblut 25,55 (19,29–32,79) mg/dl, im Lebervenenblut 23,30 (17,36–29,57) mg/dl, im Nierenvenenblut 25,63 (19,93–31,50) mg/dl. Während der Milchsäurespiegel des Pfortaderblutes gegenüber dem des Arterien-

blutes meist ein wenig erniedrigt war oder manchmal in beiden Blutarten dieselben Werte beobachtet wurden, zeigte der Milchsäurespiegel des Lebervenenblutes in allen Versuchen ständig grössere Erniedrigung als in zwei erstgenannten Blutarten. Die Relation der prozentischen Abnahme des Lebervenenblutes zu beiden anderen Blutarten verhielt sich nämlich im Durchschnitt wie folgt: $\frac{H-A}{A} \times 100 = 11,3$ (9,7–15,1) %, $\frac{H-P}{P} \times 100 = 8,8$ (7,5–10,2) %.

Wenn man den Milchsäuregehalt des arteriellen und Nierenvenenblutes gegeneinander vergleicht, so stellt sich folgendes heraus: Unter sämtlichen 8 Versuchen wurde bei einem Versuch (Versuch 7) der Milchsäuregehalt des Nierenvenenblutes erhöht gefunden, bei 2 Versuchen (Versuch 3 u. 8) wurden in den beiden Blutarten gleichgrosse Werte angetroffen, während in übrigen 5 Versuchen der Milchsäurespiegel des Nierenvenenblutes mässig niedriger war. Bei näherer Betrachtung ergab sich noch weiteres: Bei Versuch 7, wo die Milchsäure des Nierenvenenblutes allein zugenommen hat, war der Blutmilchsäurespiegel des betreffenden Kaninchens erheblich niedrig, bei Versuch 3 u. 8, in denen das Arterien- und Nierenvenenblut gleichgrosse Milchsäurewerte aufwiesen, war der Milchsäurespiegel verhältnismässig niedrig. Bei übrigen 5 Versuchen indessen, wo die Neigung zur Hyperlaktazidämie bestand, erwies sich der Milchsäuregehalt des Nierenvenenblutes im Vergleich mit dem Arterienblut als deutlich kleiner, insbesondere bei Versuch 2, 4 u. 5 war der Grad der Abnahme ziemlich erheblich. Die prozentische Abnahme im ganzen betrug im Durchschnitt 2,5 (0–5,8) %.

Blutzucker: Der Blutzuckergehalt betrug dem Mittelwert nach im Arterienblut 165 (138–190) mg/dl, im Pfortaderblut 160 (134–184) mg/dl, im Lebervenenblut 178 (150–206) mg/dl, im Nierenvenenblut 163 (134–186) mg/dl. Die Relation der prozentischen Zuckerrücknahme des Lebervenenblutes zu zwei anderen Blutarten gestaltete sich im Durchschnitt wie folgt: $\frac{H-A}{A} \times 100 = 7,9$ (5,4–9,3) %, $\frac{H-P}{P} \times 100 = 11,2$ (8,7–12,3) %.

Prozentische Abnahme, welche das Nierenvenenblut gegenüber dem Zuckergehalt des Arterienblutes zeigte, betrug im Durchschnitt 1,2 (0–2,9) %, indem der Zuckergehalt bei 2 Versuchen (Versuch 1 u. 8) unverändert blieb, bei übrigen 6 Versuchen im Nierenvenenblut stets vermindert gefunden wurde.

Besprechung.

Klinische und experimentelle Untersuchungen in den letzten Jahren haben uns gezeigt, dass die Leber im Wasserhaushalt des Organismus eine bedeutungsvolle regulatorische Funktion besitzt. So haben Pick u. Mautner²⁰⁾ nachgewiesen, dass bei Karnivoren das aus dem Darm resorbierte Wasser in der Leber durch besondere Ventilvorrichtungen, nämlich Venenmuskeln abgesperrt wird, wodurch die Hydrämie verhindert wird. Des weiteren vertreten Pick u. Wagner²¹⁾ sowie Pollitzer u. Stolz²²⁾ den Standpunkt, dass die gesunde Leber auf die Resorption des Wassers teils mechanisch, teils hormonal den Einfluss ausübt. Beckmann²³⁾ konnte an Kaninchen zeigen, dass das Hepaticablut wasserärmer als das Jugularisblut ist. Kürzlich hat Abe²⁴⁾ an hiesiger Klinik durch Experiment am Hund und klinisch an Leberkranken erwiesen, dass die Leberfunktion für den Wasserhaushalt von grosser Bedeutung ist. Dass die Wasserausscheidung durch die Leber derselben durch die Niere keineswegs nachsteht, ist aus den Ergebnissen von den eingangs angeführten klinischen und experimentellen Untersuchungen von Melchior⁹⁾ und Kashimura¹⁰⁾ ersichtlich.

Nach oben erwähnten, von mir gewonnenen Resultaten zeigt der Hämoglobingehalt des Lebervenenblutes gegenüber dem des arteriellen und Pfortaderblutes meistens Zunahme. Diese Tatsache spricht offensichtlich dafür, dass das Blut nach dem Durchgang durch die Leber an Konzentration zunimmt, d. h. dass die Leber das diese durchströmende Blut eines Teils Wassers beraubt. Nach alledem dürfte die Leber aus dem Blut Wasser in sich aufnehmen, einen Teil davon im Lebergewebe zurückbehalten und den anderen Teil samt der Galle ausscheiden.

Selbstverständlich ist es, dass das Blut während des Durchgangs durch die Niere an Wasser verliert. Auch im vorliegenden Versuch wurde das Nierenvenenblut konzentrierter als das Arterienblut gefunden, was mit den von Shida¹²⁾ an hiesiger Klinik ermittelten Daten gut übereinstimmt.

Die Leber und die Niere entfalten, wie oben geschildert, unter

20) Pick u. Mautner, Arch. exp. Path. u. Pharm., 1923, **97**, 317.

21) Pick u. Wagner, Wien. med., Wschr., 1923, 695.

22) Pollitzer u. Stolz, Klin. Wschr., 1924, 534.

23) Beckmann, Ztschr. ges. exp. Med., 1928, **59**, 76.

24) Abe, Tohoku Journ. Exp. Med., 1931, **17**, 174, 412 u. 430.

normalen Verhältnissen in innigem Zusammenhang miteinander als Regulationsorgane des Wassers im Organismus synergetisch wichtige Funktionen.

Angesichts dieser Tatsache ist es eine sehr interessante Frage, darüber zu untersuchen, welches Verhalten das andere Organ dann aufweist, wenn eines von den beiden Organen irgendwelche Schädigungen erleidet; auf diese Frage werde in anderer Mitteilung später eingegangen werden.

In bezug auf die Einflüsse, welche die Leber und die Niere auf das im durch sie fliessenden Blut enthaltene Eiweiss quantitativ und qualitativ, demgemäss auch auf den k.o.D. und Druck pro % desselben ausüben, hat es sich aus vorliegenden Versuchsergebnissen herausgestellt: Während nämlich das Bluteiweiss und dessen k. o. D., insofern es sich um drei der Leber zuströmende und daraus abströmende Blutarten handelt, im Arterienblut niedrigere Werte mit verhältnismässig kleiner Differenz als im Pfortaderblut zeigten, wurden sie im Lebervenenblut niedrigere Werte mit weitaus grösserer und mehr konstanter Differenz als im Arterienblut konstatiert. Hierbei dürfte es nicht ausser acht lassen, dass sich zwischen drei Blutarten, wie oben angeführt, wenn auch geringfügige Unterschiede in der Blutkonzentration fanden.

Die Leber erhält das Blut vorwiegend aus der Pfortader, und die Tatsache, dass der Eiweissgehalt des Lebervenenblutes sich stets als kleiner denn der des Pfortaderblutes erweist, deutet darauf hin, dass die Leber normalerweise Eiweiss aufzuspeichern vermag. Auch die Senkung des Lebervenenblutes an Druck pro % ist ein Beweis dafür, dass die molekuläre Grösse des aus der Leber abwandernden Bluteiweisses gegenüber demselben in zwei anderen Blutarten nach grobdisperser Seite hin verschoben ist. Dieses Ergebnis steht mit dem Befund von Yasuda¹¹⁾ an hiesiger Klinik im Einklang.

Auch im Nierenvenenblut zeigen der Eiweissgehalt, k. o. D. und Druck pro % in allen Versuchen stetig niedrigere Werte als im Arterienblut. Es dürfte dies darin begründet liegen, dass das Nierengewebe von dem dasselbe durchströmenden Blut einen Teil des Bluteiweisses in sich aufnimmt und diesen wahrscheinlich bis zu den Endprodukten spaltet und im Harn ausscheidet. Die Erniedrigung des k. o. D., insbesondere aber dessen Drucks pro % im Nierenvenenblut kommt dadurch zustande, dass im Niereninnern ein spezieller Eiweissaustausch bzw. Eiweissumsatz sich vollzieht, wobei die Molekularaggregate des Bluteiweisses nach mehr grobdisperser Seite hin verschoben ist.

Aus Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen über den intermediären Kohlehydratstoffwechsel in der Leber geht hervor, dass der Milchsäuregehalt im Lebervenenblut im Vergleich mit demselben im Pfortaderblut erheblich erniedrigt ist, wohingegen der Blutzucker im erstgenannten Blut deutlich vermehrt ist, was mit den von Kato,²⁵⁾ Izumi,²⁶⁾ Sato,²⁷⁾ Tsuge²⁸⁾ und Miura²⁹⁾ an hiesiger Klinik erhobenen Befunden übereinstimmt. Bekanntlich wird die Milchsäure in der Leber in das Glykogen umgewandelt, unter normalen Verhältnissen nämlich findet in der Leber der Milchsäureschwund statt, andererseits aber auch vollzieht sich die Zuckerbildung auf dem Wege der Glykogenolyse.

Wenn man Veränderungen, welche der Milchsäuregehalt des Blutes durch Durchgang desselben durch die Niere erleidet, betrachtet, so erkennt man, dass von 8 Gesamtversuchen in 3 Versuchen, wo der Blutmilchsäurespiegel im allgemeinen erniedrigt ist, die Milchsäure im Nierenvenenblut gleichhoch oder eher höher wie die im Arterienblut ist, wogegen in 5 Versuchen, wo die Neigung zur Hyperlaktazidämie besteht, der Milchsäuregehalt im Nierenvenenblut deutlich niedriger als im Arterienblut ist. Hieraus ist also klar zu sehen, dass in den meisten Fällen, vor allem aber dort, wo der Milchsäurespiegel des Blutes verhältnismässig hoch eingestellt ist, die Niere von dem durch dieselbe fließenden Blut einen Teil der Milchsäure eliminiert. Der Blutzucker ist, ausgenommen Versuch 1 u. 8 (in diesen beiden Versuchen wird weder Ab- noch Zunahme gefunden), nach Durchgang des Blutes durch die Niere stets ein wenig vermindert. Auch die Niere ist also befähigt, dem sie durchströmenden Blut einen Teil des Blutzuckers zu entnehmen.

Nun erhebt sich die Frage, durch welchen Mechanismus die Eliminierung der Blutmilchsäure durch die Niere bewerkstelligt wird. In erster Linie ist an die Ausscheidung der Milchsäure nach aussen durch die Niere zu denken. Die Milchsäure im Harn eines gesunden Menschen soll in der Ruhe nach Jurusalem,³⁰⁾ Clausen,³¹⁾ Jervell³²⁾ und Schmitz³³⁾ nur von geringem Betrag sein, dennoch zu

25) Kato, Tohoku Journ. Exp. Med., 1933, 21, 280.

26) Izumi, Ibid., 1933, 22, 217.

27) Sato, Ibid., 1935, 26, 194.

28) Tsuge, Ibid., 1938, 32, 531.

29) Miura, Ibid., 1939, 39, 289.

30) Jurusalem, Biochem. Ztschr., 1908, 12, 386.

31) Clausen, Journ. Biol. Chem., 1922, 52, 263.

32) Jervell, Acta med. Scand., Supp. Bd. 24, 1928, 1.

33) Schmitz, Handb. d. normalen u. pathol. Physiol., Bd. 4, Berlin 1929, 285.

7–18 mg pro Stunde ermittelt werden, Kanda³⁴⁾ hat bei einer grossen Anzahl von gesunden Menschen festgestellt, dass der Milchsäuregehalt des Harnes durchschnittlich ca. 11 mg/dl beträgt. Zentner³⁵⁾ sah bei verschiedenen Diätformen die Tagesmenge der Milchsäure des Kaninchenharnes zwischen 55–249 mg schwanken. Des weiteren haben Liljstrand u. Wilson,³⁶⁾ Snapper u. Grünbaum,³⁷⁾ Riabouschinsky³⁸⁾ und Kanda³⁴⁾ an Menschen bei der Muskularbeit oder in einigen pathologischen Zuständen, Mizuno³⁹⁾ an Kaninchen bei der Hyperlaktazidämie in Leberschädigungen nachgewiesen, dass in jedem Fall zugleich auch die Milchsäureausscheidung in den Harn zunimmt. Nach alledem scheint die Niere auch in normalen Zuständen die Milchsäure in den Harn auszuscheiden, besonders aber bei der Hyperlaktazidämie, durch welche Ursache sie auch immer entstanden sein mag, vermehrte Ausscheidung zustande zu bringen. Andererseits aber haben Himwich, Koskoff u. Nahum¹³⁾ hervorgehoben, dass die Niere die Milchsäure, wenn auch ziemlich inkonstant, von dem Blut zu beseitigen vermag. Wesselkina¹⁴⁾ hat an Katzen und Hunden die Beobachtung gemacht, dass das Nierengewebe die intravenös zugeführte Milchsäure aufnimmt und nach einer bestimmten Zeit sie wieder an das Blut abgibt. Elliott u. Schroeder⁴⁰⁾ und Elliott, Benoy u. Baker⁴¹⁾ vertreten den Standpunkt, dass bei Kaninchen oder Ratte die Nierenrinde das Laktat oxydiert und dasselbe zum Teil eliminiert.

Wenn man oben angeführte, von verschiedenen Forschern erhaltene Ergebnisse in ihrer Gesamtheit in Erwägung zieht, so ist anzunehmen, dass die Niere in den meisten Fällen von dem sie durchfliessenden Blut die Milchsäure mehr oder weniger beseitigt und diese im Harn ausscheidet. Die Frage indessen, ob man berechtigt ist, die Faktor für die Milchsäureverminderung, welche beim Durchgang des Blutes durch die Niere auftritt, ausschliesslich in der Ausscheidung im Harn zu erblicken, harret noch weiterer Beantwortung. Wie aus vorliegenden Versuchsergebnissen hervorgeht, ist bei Versuchen, in denen die Tendenz zur Hyperlaktazidämie besteht, die Milchsäure-

34) Kanda, Tohoku Journ. Exp. Med., 1936, 28, 199.

35) Zentner, Arch. exp. Path. u. Pharm., 1938, 188, 514.

36) Liljstrand u. Wilson, Journ. Biol. Chem., 1925, 65, 773.

37) Snapper u. Grünbaum, Dtsch. med. Wschr., 1928, 1494.

38) Riabouschinsky, Biochem. Ztschr., 1928, 193, 161.

39) Mizuno, Jikken Shokakibyogaku, 1930, 5, 87.

40) Elliott u. Schroeder, Biochem. Journ., 1934, 28, 1920.

41) Elliott, Benoy u. Baker, Ibid., 1935, 29, 1937 u. 2433.

menge, welche durch Durchgang des Blutes durch die Niere eliminiert wird, im allgemeinen grösser, bei denjenigen Versuchen hingegen, wo der Blutmilchsäurespiegel des betreffenden Tieres erniedrigt ist, kann die Niere die Milchsäure von dem Blut ganz und gar nicht beseitigen, sondern mitunter umgekehrt die Milchsäure an das Blut abgeben (Versuch 7). Alles in allem dürfte die Niere bei der Hyperlaktazidämie, wie oben bereits erwähnt, die Milchsäure im Harn vermehrt ausscheiden, ausserdem aber dürfte die Niere höchstwahrscheinlich befähigt sein, als ein provisorisches Reservoir der Milchsäure funktionierend, eine bestimmte Menge der von dem Blut aufgenommenen Milchsäure im Nierengewebe zu deponieren und bei Erniedrigung des Milchsäurespiegels des Organismus die Milchsäure wieder an das Blut abzugeben. Auf oben geschilderte Weise beteiligt sich die Niere mittelbar am Milchsäureumsatz der Leber, sie dürfte ferner, wenn die Milchsäure, wie Jervell⁴²⁾ hervorhebt, für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts des Säurebasenhaushaltes einen Faktor darstellen könnte, auf dem Wege der Regulierung des Blutmilchsäurespiegels, zusammen mit ihrer Funktion der Ammoniakbildung, für die Regulation des Säurebasengleichgewichtes des Organismus eine wichtige Rolle spielen.

Zum Schluss sei einiges über die Beziehungen zwischen der Nierenfunktion und dem Blutzucker besprochen. Rose⁴³⁾ nimmt das Vorhandensein eines Zusammenhangs zwischen dem Blutzuckergehalt und der Nierenfunktion an, Itakura⁴⁴⁾ und Tokumitsu⁴⁵⁾ wollen im Tierversuch nachgewiesen haben, dass die Niere eine Substanz, die die Hyperglykämie unterdrückt, an das Blut abgibt. Perelman⁴⁶⁾ hat darauf hingewiesen, dass die Niere in Gemeinschaft mit der Leber und Muskulatur für die Regulierung der Glykämie eine wichtige Rolle spielt. Oben genannte Forscher äusserten also übereinstimmend Vermutungen, dass die Nierenfunktion mit dem Blutzuckergehalt in inniger Beziehung steht. Nach Ansichten von Himwich, Koskoff u. Nahum¹³⁾ soll die Niere stets Glukose verbrauchen, Hemingway u. Phelps⁴⁷⁾ haben im Durchströmungsversuch der Niere den Nachweis erbracht, dass die Niere Zucker beseitigt und

42) Jervell, Acta med. Scand., 1929, **72**, 262.

43) Rose, Arch. exp. Path. u. Pharm., 1903, **50**, 369.

44) Itakura, Mitt. med. Fak. Tokyo, 1916, **15**, 197.

45) Tokumitsu, Trans. Soc. Path. Jap., 1934, **24**, 444.

46) Perelman, Mediko-biologiceskij-zurnal, 1927, 79; ref. in Kongresszbl. ges. inn. Med., 1927, **50**, 369.

47) Hemingway u. Phelps, Journ. Physiol., 1934, **80**, 369.

dass ungefähr $\frac{1}{3}$ des durch die Niere zu verbrauchenden Sauerstoffes für den Vorgang des Kohlehydratstoffwechsels verwendet werden. Auch nach den vorliegenden Ergebnissen zeigt nach Durchgang des Blutes durch die Niere dessen Blutzuckerspiegel in den meisten Fällen eine Erniedrigung. Es konnte aber eine Gesetzmässigkeit zwischen dem Blutzuckerspiegel des Körpers und dem Zuckerverbrauch der Niere nicht herausgefunden werden.

Zusammenfassung.

An gesunden Kaninchen wurden unter normalen Verhältnissen Hämoglobin, Serumeiweiss, kolloid-osmotischer Druck (k. o. D.) sowie Milchsäure und Zucker in der Leber und der Niere zuströmenden und daraus abströmenden Blutarten gemessen, damit Veränderungen, welche oben angeführte Blutkomponenten durch Durchgang des Blutes durch die Leber und die Niere erfahren, verfolgt werden konnten.

1. Hämoglobingehalt erfährt im Lebervenenblut gegenüber demselben in dem arteriellen und Pfortaderblut eine wenn auch geringfügige Zunahme. Hieraus ist also zu ersehen, dass in der Lebervene zumeist eine Konzentrationssteigerung des Blutes besteht. Es ist dies zweifelsohne dadurch bedingt, dass das Lebergewebe von dem daselbe hindurchfliessenden Blut Wasser aufnimmt und einen Teil davon in sich zurückbehält und den anderen Teil samt der Galle ausscheidet.

Auch im Nierenvenenblut wird der Hämoglobinwert höher als im Arterienblut gefunden; es kommt nämlich durch Blutdurchgang durch die Niere zur Blutkonzentrierung. Die Leber und die Niere funktionieren also bei den Vorgängen des Wasserhaushaltes miteinander synergistisch.

2. Von den drei der Leber zuströmenden und daraus abströmenden Blutarten zeigen Serumeiweiss, dessen k. o. D. und Druck pro % bei jedem Versuch im Pfortaderblut höchste, im Arterienblut etwas niedrigere Werte und im Lebervenenblut niedrigste Werte und zwar mit noch weitaus grösserer Differenz als zwischen ersten beiden Blutarten. Dies spricht offenbar dafür, dass die Leber aus dem Darm resorbierte kleinmolekuläre Eiweissteilchen von dem Blut aufnimmt, einen Teil davon in sich aufspeichert und den anderen Teil als mehr grobdisperse Teilchen in die allgemeine Zirkulation abgibt.

Selbst durch blossen Durchgang des Blutes durch die Niere erfahren dessen Eiweiss, k. o. D. und Druck pro % Erniedrigungen.

Hieraus geht klar hervor, dass auch die Niere das Bluteiweiss teilweise abspaltet und ausscheidet, während sie andererseits die Bluteiweisskörper nach gröberer Seite hin verschiebt.

3. Von den drei der Leber zuströmenden und daraus abströmenden Blutarten zeigt das Arterienblut den grössten, das Pfortaderblut den weniger grossen und das Lebervenenblut den geringsten Milchsäuregehalt.

Blutzucker zeigt im Lebervenenblut den Maximalwert, im Arterienblut den mittleren Wert und im Pfortaderblut den Minimalwert. In der Leber spielt sich also die Milchsäureresynthese, andererseits aber auch die Zuckerbildung ab.

Zwar ist der Milchsäuregehalt des Nierenvenenblutes in den meisten Fällen niedriger als der des Arterienblutes, aber dann, wenn der Blutmilchsäurespiegel des betreffenden Versuchstieres niedrig ist, werden entweder gleichgrosse Werte in den beiden Blutarten oder im Nierenvenenblut gewissermassen höhere Werte angetroffen. Die Niere beteiligt sich, ausser der Funktion, die Milchsäure von dem Blut zu eliminieren und in den Harn auszuschcheiden, auch mittelbar an der Milchsäureresynthese der Leber, indem sie die Funktion als ein provisorisches Reservoir für die Milchsäure ausübt. Durch diese Funktion ist die Niere befähigt, den Milchsäuregehalt des Blutes zu regeln und somit zur Aufrechterhaltung des Säurebasengleichgewichts des Organismus beizutragen.

Blutzuckergehalt ist im Nierenvenenblut zumeist niedriger als im Arterienblut. Die Niere verbraucht also den Blutzucker mehr oder minder.