Beeinflussung der Harnabsonderung durch Thyreoglandol.

(Studien über Flüssigkeitsaustausch. XXXXIII.)

Von

Koichi Aida.

(會田宏一)

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

Durch Untersuchungen von Mendel¹⁾, Wickmann²⁾, Vermehren³⁾, Dennig⁴⁾, Buscham⁵⁾, Diebella u. Illeyés⁶⁾, Eppinger, Eppinger u. Steiner⁸⁾, Momose⁹⁾, Companacii¹⁰⁾, Ikeda¹¹⁾, Hosono¹²⁾, Mc Clendon¹³⁾, Seto¹⁴⁾ u. a. ist es klargestellt worden, dass das Schilddrüsenhormon Diurese auszulösen vermag. Was den Mechanismus der diuretischen Wirkung des Schilddrüsenhormons anbelangt, glauben viele Autoren die Ursache für diese Diurese als extrarenal ansehen zu müssen. Nach Eppinger⁷⁾ und Schaal¹⁵⁾ z.B. ruft das Schilddrüsenhormon (im folgenden kurz als S.D.H. bezeichnet), unabhängig von der Niere, durch seine Fähigkeit, die Spaltung des Gewebeeiweisses zu fördern und so mit dem Eiweiss verbundenes Wasser frei zu machen, Diurese hervor. Fujimaki u. Hildebrandt¹⁶⁾ haben die Anschauung ausgesprochen, dass Schilddrüsenstoffe nicht direkt auf die Niere

- 1) Mendel, Deutsch. med. Wochenschr., 1893, 25.
- 2) Wickmann, Ibid., 1893, 27.
- 3) Vermehren, Deutsch. med. Wochenschr., 1893, 1037.
- 4) Dennig, Münch. med. Wochenschr., 1895, 389 u. 464.
- 5) Buscham, Deutsch. med. Wochenschr., 1895, 736.
- 6) Diebella u. Illeyés, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1899, 39, 273.
- 7) Eppinger, Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems, Berlin 1917.
- 8) Eppinger u. Steiner, Wien. klin. Wochenschr., 1917, 33 u. 37.
- 9) Momose, Iji Shinbun, 1921, 800.
- 10) Companacii, Wien. klin. Wochenschr., 1924, 257.
- 11) Ikeda, Rinsho, 1924, 1, 421.
- 12) Hosono, Jikken Yakubutsugaku Zasshi, 1924, 1, 133.
- 13) Mc Clendon, Journ. Am. Med. Assoc., 1930, 94, 1202.
- 14) Seto, Jikken Yakubutsugaku Zasshi, 1936, 11, 183.
- 15) Schaal, Biochem. Zeitschr., 1922, 132, 295.
- 16) Fujimaki u. Hildebrandt, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 1924, 102, 226.

selbst einwirken, sondern dass diuretische Wirkung der Schilddrüsenstoffe auf der Hydrämie beruht, indem sie an den Nervenendigungen angreifen und die Permeabilität der Kapillarendothelien zur Steigerung bringen. Nach Hosono¹²⁾ soll die diuretische Wirkung des S.D.H. darauf bezogen werden, dass es das dem Parasympathicus zugehörige Diuresezentrum in Erregungszustände versetzt und, übermittelt auf den Vagusbahnen, das Gewebswasser der Leber in die Blutbahn hineinzieht und so die Hydrämie hervorruft. Auch Seto¹⁴⁾ äussert sich eine ähnliche Ansicht. Entgegen obigen Anschauungen behaupten Hiratsuka¹⁸⁾, Hatafuku u. Takahashi¹⁹⁾, dass S.D.H. auf die Niere einwirkt und das Verhalten der Harnabsonderung ändert. Hiratsuka¹⁸⁾ hat auf Grund der Untersuchungen an Hunden hervorgehoben, dass das Thyreoglandol nebst der Förderung der Glomerulusfiltration zugleich auch die Rückresorption steigert und somit zur Abnahme der Harnmenge führt. Hatafuku u. Takahashi¹⁹⁾ haben die Wirkung des Thyroxins auf die intrarenale Harnabsonderung untersucht und kommen zum Schluss, dass dies Pharmacum je nach der Stärke der Konzentration bald die Oligurie, bald aber die Diurese bewirkt.

In bezug auf die Wirkung von S.D.H. auf die Harnabsonderung vertreten eine Reihe von Autoren, wie oben geschildert, den Standpunkt, dass die diuretische Wirkung von S.D.H., ganz unabhängig von der Nierentätigkeit, extrarenal zustande kommt, und selbst unter den Autoren, die für die intrarenale Wirkung des S.D.H. eintreten, lauten die Angaben ziemlich widersprechend; von manchen Autoren davon ist nämlich über das Auftreten der Oligurie und wieder von anderen über das Vorkommen der Diurese berichtet worden.

Wenn man sich über eine derartige renale Wirkungsweise orientieren will, so ist es zweckmässig, das S.D.H. nicht direkt auf den Gesamtorganismus, sondern nur auf die Niere allein einwirken zu lassen und so die hierbei auftretende Wirkung des S.D.H. auf die Harnabsonderung zu prüfen. Und selbst wenn man die Wirkung des S.D.H. entschieden als intrarenal auffassen will, empfiehlt es sich, darüber gesondert zu untersuchen, ob es auf den Glomerulusapparat oder auf den Tubulusapparat einwirkt. Zu diesem Zweck ist es plausibel, die Untersuchung über die S.D.H.-Wirkung so anzustellen, dass man das S.D.H. auf isolierte Krötenniere einwirken lässt.

Unter dem Gesichtspunkt, dass das S.D.H. befähigt ist, die Gewebszellen umzustimmen und somit deren Funktion zu steigern, es auch die Funktion der Tubulusepithelien beeinflussen und die Harnabsonderung irgendwie ändern müsse, habe ich in vorliegenden Untersuchungen die Durchspülung der isol-

17) Yamaguchi, Tohoku Journ. Exp. Med., 1927, 9, 551.

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

19) Hatafuku und Takahashi, Ibid., 1933, 21, 102.

ierten überlebenden Krötennieren mit jener Spülflüssigkeit, welche das Thyreoglandol enthielt, vorgenommen, um mir über die Bedeutung des S.D.H. für die Harnabsonderung Klarheit zu verschaffen.

Versuchsmethode: Nach gleicher Methode, wie sie in meinen anderen Mitteilungen^{20) 21)} angewandt wurde, ist die Durchspülung der Krötennieren ausgeführt worden.

Das Thyreoglandol „Roche“ wurde der Ringerlösung in der Konzentration von 0,1% und 0,01% zugesetzt, die so hergestellte Spülflüssigkeit wurde von der A. renalis sowie von der V. renoportalıs aus gesondert hineinfließen gelassen, und die Zeitdauer, in welcher der Uretertropfen, sog. Blasenarn austropft, wurde mit dem Sekundenmesser gemessen. Die zeitliche Beschleunigung des austropfenden Uretertropfens wird als Diurese, die zeitliche Verlängerung als Oligurie betrachtet. Zugleich wurden die Einfuhrmenge in die A. renalis und die V. renoportalıs sowie die Ausfuhrmenge aus der V. cava. post. bestimmt. Behufs Provokation der Nierenerkrankungen kamen in gleicher Weise, wie in den anderen Mitteilungen^{20) 21)} Uranylnitrat und Kantharidin zur Anwendung. Der Druck der Durchspülungsflüssigkeit in vorliegenden Versuchen wurde in der A. renalis auf 24 cm H₂O und in der V. renoportalıs auf 12 cm H₂O eingestellt.

I. Durchspülung mit 0,1%iger Thyreoglandol-Ringerlösung von der Nierenarterie aus.

1. Versuch an der gesunden Niere.

Zwecks Vereinfachung der Erörterung wird im folgenden der Zeitraum, wo die Durchspülung mit Ringerlösung allein 10 Min. lang ausgeführt wurde, als das erste Stadium, derjenige Zeitraum, wo die Durchspülung mit 0,1%iger Thyreoglandol-Ringerlösung von der Nierenarterie aus vorgenommen wurde, als das zweite Stadium und endlich solcher Zeitraum, wo die Spülflüssigkeit von neuem auf Ringer umgeschaltet wurde, als das dritte Stadium bezeichnet. Fig. 1. veranschaulicht die Verhältnisse bei einem von 5 Versuchen kurvenmässig.

Im ersten Stadium war die Zeitdauer des

Fig. 1. Gesunde Niere. Versuch 1. Von Nierenarterie aus mit 0,1%iger Thyreoglandol-Ringerlösung und von Nierenpfortader aus mit Normal-Ringer durchspült.

20) Aida, Tohoku Journ. Exp. Med., 1943, 45, 266.

21) Aida, Ibid., 1943, 45, 76.

22) Yamaguchi, Tohoku Journ. Exp. Med., 1930, 16, 367.

Fig. 2. Kantharidinniere. Versuch 2. Von Nierenarterie aus mit 0,1%iger Thyreoglandol-Ringerlösung und von Nierenpfortader aus mit Normal-Ringer durchspült.

Fig. 3. Uranniere. Versuch 2. Von Nierenarterie aus mit 0,1%iger Thyreoglandol-Ringerlösung und von Nierenpfortader aus mit Normal-Ringer durchspült.

austropfenden Uretertropfens, sog. Blasenhar- nes beinahe konstant, im zweiten Stadium trat eine deutliche Beschleunigung des Austropfens des Uretertropfens ein, im dritten Stadium verlangsamte sich das Austropfen des Uretertropfens allmählich, worauf mit dem Zeitablauf die Oligurie zum Vorschein kam.

2. Versuch an der Kantharidinniere.

In dieser Versuchsreihe wurde die Durchspülung an 4 Versuchen ausgeführt. Als ein Beispiel dafür ist ein Versuch davon mit Fig. 2. dargestellt.

Im II. Stadium trat die Diurese ein, deren Grad aber von demselben bei der gesunden Niere übertroffen wurde, und welche transitorischer Natur war und mitunter allmählich in die Oligurie überging. Im III. Stadium nahm diese Oligurie an Intensität weiter fortschreitend zu. Die Zufuhrmenge verhielt sich in beinahe gleicher Weise, wie bei der gesunden Niere.

3. Versuch an der Uranniere.

In dieser Versuchsreihe wurden 5 Versuche angestellt (Fig. 3). Bei allen Versuchen trat am Anfang des II. Stadiums eine zwar transitorische, aber ziemlich deutliche Diurese ein, welche alsbald in die milde Diurese überging. Nach dem Eintritt in das dritte Stadium war das Austropfen des Uretertropfens allmählich verlängert, worauf die Oligurie immer mehr verstärkt war. Die Zufuhrmenge erwies sich als nahezu dieselbe, wie bei der gesunden Niere.

II. Durchspülung mit 0,1%iger Thyreoglandol-Ringerlösung von der Nierenpfortader aus.

1. Versuch an der gesunden Niere.

Hierbei wurden 4 Versuche angestellt.

Im ersten Stadium war das Verhalten des Uretertropfens kaum verschieden von demselben bei vorerwähnter Durchspülung von der Nierenarterie aus; im zweiten Stadium zeigte sich eine relativ geringfügige Diurese, welche nach dem Eintritt in das 3. Stadium allmählich zur Oligurie geneigt war. An der Zufuhrmenge konnte man keine Gefäßwirkung erkennen.

Fig. 4. Gesunde Niere. Versuch 4. Von Nierenpfortader aus mit 0,1%iger Thyreoglandol-Ringerlösung und von Nierenarterie aus mit Normal-Ringer durchspült.

Fig. 5. Kantharidinniere. Versuch 1. Von Nierenpfortader aus mit 0,1%iger Thyreoglandol-Ringerlösung und von Nierenarterie aus mit Normal-Ringer durchspült.

2. Versuch an der Kantharidinniere.

Hierbei wurden 5 Versuche durchgeführt (Fig. 5).

Die im II. Stadium aufgetretene Diurese war äusserst geringfügige, welche im III. Stadium allmählich in die Oligurie umschlug. Zuweilen kam es aber vor, dass am Anfang des II. Stadiums eine transitorische und zwar ungemein kurz andauernde, doch ziemlich stärkergradige Diurese der Diurese geringen Grades voranging. An der Zufuhrmenge liess sich keine Gefäßwirkung erkennen.

3. Versuch an der Uranniern.

Hierbei wurden 4 Versuche angestellt (Fig. 6).

Im II. Stadium beschleunigte sich das Austropfen des Uretertropfens zu geringradiger Diurese. Im dritten Stadium schlug diese Diurese in analoger Weise, wie in allen oben

Fig. 6. Uranniern. Versuch 1. Von Nierenpfortader aus mit 0,1%iger Thyreoglandol-Ringerlösung und von Nierenarterie aus mit Normal-Ringer durchspült.

erwähnten Versuchen, in die Oligurie um. Hierbei wurde die Gefäßwirkung vermisst.

III. Durchspülung der gesunden Niere mit 0,01%iger Thyreoglandol-Ringerlösung von der Nierenarterie aus.

Fig. 7. Gesunde Niere. Versuch 1.
Von Nierenarterie aus mit 0,01%iger Thyreoglandol-Ringerlösung und von Nierenpfortader aus mit Normal-Ringer durchspült.

Hierbei wurden 5 Versuche angestellt (Fig. 7).

Im zweiten Stadium trat in allen Versuchen die Diurese ein, welche aber ungemein geringfügig war und die im III. Stadium ohne Ausnahme allmähliche in die Oligurie überging. An der Zufuhrmenge konnte man keine Gefäßwirkung erkennen. Hier unterblieb die Untersuchung an pathologischen Nieren.

IV. Durchspülung der gesunden Niere mit 0,01%iger Thyreoglandol-Ringerlösung von der Nierenpfortader aus.

Fig. 8. Gesunde Niere. Versuch 1.
Von Nierenpfortader aus mit 0,01%iger Thyreoglandol-Ringerlösung und von Nierenarterie aus mit Normal-Ringer durchspült.

Hierbei wurden 4 Versuche angestellt (Fig. 8.).

Im II. Stadium kam zwar die Diurese zum Vorschein, welche aber sehr geringgradig als die bei vorerwähnter glomerulärer Durchspülung mit 0,01%iger Thyreoglandol-Ringerlösung war; ja, es gab sogar mitunter einen solchen Versuch, bei welchem jedwede diuretische Wirkung fast vermisst wurde. Die Zufuhrmenge liess keine Gefäßwirkung erkennen.

Hierbei wurde Untersuchung an pathologischen Nieren unterlassen.

Oben angeführte Resultate lassen sich wie folgt zusammenfassen: Wenn man isolierte Krötenniere mit 0,1%iger oder 0,01%iger Thyreoglandol-Ringerlösung entweder von der Nierenarterie oder von der

Nierenpfortader aus durchspült, so wirken diese Spülflüssigkeiten bei beiderlei Massnahmen gleicherfalls diuretisch. Diese Diurese ist bei Durchspülung von der Nierenarterie aus erheblicher als bei Durchspülung von der Nierenpfortader aus. Bei Anwendung von 0,1%iger Thyreoglandol-Ringerlösung tritt Diurese augenscheinlicher auf, während sie in einer Konzentration von 0,01% nur ganz geringfügige Diurese hervorzubringen vermag.

Wenn man das Diurese auslösende Moment überhaupt innerhalb der Niere selbst suchen will, so muss man die Vermehrung der Glomerulusfiltration einerseits und die Verminderung der Rückresorption andererseits als die Ursache dafür in Anspruch nehmen. Wenn beim Auftreten der Diurese indessen, welche, wie oben erwähnt, bei glomerulärer Applikation des Thyreoglandols beobachtbar ist, die Filtration gesteigert wäre, so müsste die Zufuhrmenge von der Nierenarterie aus zugenommen haben. In Wirklichkeit aber bleibt die Zufuhrmenge hierbei konstant, oder es besteht eher die Neigung zur Verminderung, niemals kommt die Vermehrung der Zufuhrmenge zustande. Nach alledem kann die Diurese durch S.D.H. nicht im Glomerulus ausgelöst werden, sondern sie ist zweifelsöhne auf die verminderte Rückresorption im Tubulus zurückzuführen. Dies erklärt sich ohne weiteres durch die Yamaguchis Ansicht, derzufolge die Funktion der Tubulusepithelien in hemmender bzw. regulierender Wirkung auf die Rückresorption besteht. Denn bei glomerulärer Durchspülung mit dem Thyreoglandol wird nämlich dasselbe zum Teil in das Glomerulusfiltrat ausgeschieden und regt die Funktion der Nierenepithelien von dem Tubuluslumen her an, wodurch es zur Funktionssteigerung derselben und somit auch zur Erhöhung der Hemmungswirkung auf die Rückresorption kommt. Bei renopartaler Durchspülung werden die Nierenepithelien von ihrer Rückenseite, d. h. von der Gefässeite her angeregt, wodurch die hemmende bzw. regulierende Wirkung der Nierenepithelien zum Auslösen der Diurese gesteigert wird. Da hierbei die Nierenepithelien indes, wie oben bereits angedeutet, nicht direkt von der Lumenseite, wie das bei glomerulärer Applikation der Fall ist, sondern von der Rückenseite her angeregt werden, mithin das S.D.H. nur als ein mehr oder weniger abgeschwächer Reiz einwirkt, ist die auftretende Diurese naturgemäss geringergradig als bei glomerulärer Anwendung.

Der Grund hierfür, dass im dritten Stadium, wo die Durchspülung erneut mit Normal-Ringer ausgeführt wird, die Diurese allmählich in die Oligurie übergeht, ist darin zu suchen, dass infolge der Durchspülung mit sauerstoffarmer Ringerlösung die Zelltätigkeit mit dem Zeitablauf in immer stärkerem Ausmasse beeinträchtigt worden ist.

Bei der Kantharidinniere äussert sich die Wirkung des S.D.H. nur in geringerem Grad als bei der gesunden Niere. Es kann dies dahin gedeutet werden,

dass, obzwar infolge der Herabsetzung der Glomerulusfunktion die Zunahme des Filtrates besteht, die Tubulusepithelien, welche hierbei ebenfalls angegriffen sind, infolge ihrer Funktionsherabsetzung weniger als sonst den freien Spielraum haben, auf die Spülflüssigkeit augenfällig zu reagieren. Aus diesem Grund ist es selbstverständlich, dass in jedem Fall im dritten Stadium allmählich die Tendenz zur Oligurie in den Vordergrund tritt und deren Grad stärker als bei der gesunden Niere ist.

Bei der Uranniere, deren Tubulusepithelien zwar auch in ihrer Funktion bereits gestört worden sind, sind sie dennoch bei Durchspülung mit S.D.H. aber immerhin angeregt und folglich anscheinend transitorisch in ihrer Hemmungswirkung auf die Rückresorption verstärkt, so dass eine ziemlich erhebliche Diurese ausgelöst wird. Eine derartige Diurese ist jedoch natürlich transitorischer Natur und klingt deshalb alsbald ab, bis schliesslich eine ganz geringfügige Diurese vorhält. Der Grund dafür ist nämlich darin gelegen, dass, weil bei der Uranniere die hemmende bzw. regulierende Kraft auf die Rückresorption bereits stark beeinträchtigt worden ist, eine abnorm gesteigerte Rückresorption vor sich geht.

Im übrigen ist bemerkenswert die Tatsache, dass bei Durchspülung mit 0,01%iger Thyreoglandol-Ringerlösung diese Spülflüssigkeit, obzwar diese einen äusserst unerheblichen Reiz auf die Nierenepithelien auszuüben vermag, aber gleichwohl immerhin diuretisch wirkt.

Zusammenfassung.

Beim Einwirkenlassen des Thyreoglandols auf isolierte überlebende Krötennieren in gesunden sowie in pathologischen (mit Kantharidin bzw. Uran vergifteten) Zuständen bin ich zu folgenden Resultaten gekommen :

1. Bei glomerulärer Durchspülung mit Thyreoglandol-Ringerlösung kommt es zur Diurese, gleichviel, ob es sich hierbei um gesunde Niere oder um pathologische Nieren handelt. Eine derartige Diurese ist dadurch ausgelöst worden, dass das Thyreoglandol die Funktionssteigerung der Nierenepithelien bewerkstelligt und somit deren hemmende bzw. regulierende Wirkung auf die Rückresorption zur Erhöhung bringt.

2. Diejenige Diurese, welche bei renoportaler Durchspülung mit oben genannter Spülflüssigkeit zustande kommt, ist allerdings geringergradig als bei glomerulärer Durchspülung.

3. Je nach den Konzentrationen des Thyreoglandols stellt sich Diurese auch in verschieden starkem Grade ein.

Aus oben geschilderten Versuchsergebnissen hat es sich nunmehr herausgestellt, dass das Schilddrüsenhormon auch, unmittelbar auf die Niere selbst

appliziert, in geeigneten Konzentrationen die Nierenepithelfunktion steigert und somit Diurese bewirkt.

Für lebenswürdige Unterstützung bei meiner Arbeit bin ich Herrn Dozenten Dr. T. Yamaguchi, der zu unserem grossen Bedauern im blühenden Mannesalter dahingeshieden war, zu herzlichem Dank verpflichtet.