

Zur Physiologie der Nierensekretion.

II. Mitteilung.¹⁾

Von

Otto Cohnheim.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg.)

(Der Redaktion zugegangen am 28. März 1913.)

Im vorigen Jahre habe ich²⁾ über Versuche berichtet, in denen ich durchsichtigen Schnecken Farbstoffe injizierte und deren Ausscheidung durch die Niere am lebenden Tiere beobachtete. Vor der Ausscheidung kam es zu einer Speicherung in der Niere und diese Speicherung erfolgte bei Neutralrot mit roter Farbe, bei einem Alizarin stellenweise in blauer Farbe. Als Indikatoren konnten die beiden Farbstoffe hier nicht wirken: denn das Resultat hätte dann ja bedeutet, daß in der Niere sowohl saure (Neutralrot), als auch alkalische (Alizarin) Reaktion herrschte. Vielmehr war der Befund so aufzufassen, daß beide Farben in der Niere in der Salzfarbe gespeichert werden. Neutralrot ist als Base gelb, als Salz rot, und wird somit in der Niere als Salz an eine Säure gebunden. Das Alizarin ist als Säure gelb, als Salz blau und es wird somit in der Niere als Salz an eine Base verankert. Ich schloß aus diesem Befund, daß die Speicherung, die beide Farben in der Niere erfahren, und die eine notwendige Voraussetzung und die Vorstufe zur Ausscheidung durch die Niere ist, in einer chemischen Bindung an irgend welche Bestandteile der Niere besteht. Ich schloß daraus ferner, daß man diesen Befund wohl verallgemeinern könne, und bei jedem Stoffaustausch und jeder Sekretion im Organismus zunächst an derartige chemische

¹⁾ Mit Unterstützung der Heidelberger Akademie der Wissenschaften (Stiftung Hch. Lanz).

²⁾ O. Cohnheim, Diese Zeitschrift, Bd. 80, S. 95, 1912.

Bindungen denken müsse und nicht an Membrandurchlässigkeit. Die Annahme, daß bei jeder Drüsensekretion eine vorherige chemische Bindung an das Protoplasma eine Rolle spielt, ist bereits vor mir von Asher¹⁾ vertreten worden.

Ich habe nun die Bedeutung der chemischen Bindung für den Stofftransport dadurch weiter zu erhärten gesucht, daß ich prüfte, ob auch Stoffe, die zu den normalen oder den häufigen Harnbestandteilen gehören, an die Niere gebunden werden. Ich habe zunächst mit Kochsalz und mit Traubenzucker Versuche gemacht. Sodann wollte ich von der Zirkulation absehen und habe an der isolierten, aus dem Körper herausgenommenen Niere gearbeitet. Das Verhalten isolierter Froschnieren in Salzlösungen ist bereits von Siebeck untersucht worden.²⁾ Ich komme nach Mitteilung meiner Befunde auf diese Untersuchung zurück. Ich habe es vorgezogen, an der Säugtierniere zu arbeiten, weil für deren Verhalten zu Salzen die eingehende Untersuchung von Magnus³⁾ vorliegt. Darnach besitzt die Niere beim Hunde, und mit gewissen Einschränkungen auch beim Kaninchen, für jeden Harn- bzw. Blutbestandteil eine Sekretionsschwelle. Bleibt beispielsweise der Gehalt an Chlornatrium unter dieser Schwelle, so wird von der Niere gar kein Chlornatrium, oder doch äußerst wenig in den Harn sezerniert. Überschreitet der Gehalt an Chlornatrium im Blute diese Schwelle auch nur ein wenig, so gehen große Mengen von Chlornatrium in den Harn über. Bis zu einem Gehalt von 0,6% Chlornatrium im Plasma ist die Konzentration des Chlornatriums im Plasma viel höher als im Harn; steigt der Gehalt im Plasma über diese Grenze, so ist die Konzentration im Harn plötzlich höher, bisweilen bedeutend höher als im Plasma. Dies ist recht eigentlich der Punkt, an dem alle Hypothesen scheitern müssen, die die Nierentätigkeit mit physikalischen

¹⁾ L. Asher und P. Karaulow, *Biochem. Zeitschrift*, Bd. 25, S. 305, 1910.

²⁾ R. Siebeck, *Pflügers Archiv*, Bd. 148, 1912.

³⁾ R. Magnus, *Arch. f. experim. Path. u. Pharm.*, Bd. 44, S. 396, 1900. Spätere Zusammenfassung in *Oppenheimers Handb. d. Biochem.*, Bd. 3, 1. Hälfte S. 477., im Besonderen S. 498, 1909.

Vorgängen in Beziehung setzen wollen, Membrandurchlässigkeit, Filtration usw. Das Verhalten der Niere zu dem Kochsalz wird eher verständlich, wenn die Nierenzellen von der Sekretionsgrenze an das Kochsalz speichern, d. h. aus der Lösung entfernen, um es dann, unabhängig von seiner Konzentration vollständig in den Harn zu sezernieren. Zwischen der Lösung des Blutes und der Lösung des Harnes bestehen dann gar keine direkten Beziehungen, das Kochsalz ist vielmehr auf dem Wege durch die Nierenzelle gar nicht mehr in Lösung. Ich habe nachgesehen, ob sich an der isolierten, aus dem Körper entfernten, Niere eine Bindung von Kochsalz und von Zucker an die festen Bestandteile der Niere nachweisen ließ, und ob bei dieser Bindung eine bestimmte Schwelle zu erkennen war. Beides war der Fall.

I. Methodik.

Als Versuchstiere habe ich Katzen und Kaninchen verwendet, auch einzelne Hunde. Die Tiere wurden durch Halsabschneiden getötet, in der Regel ohne vorherige Narkose und die Nieren von der Arterie aus blutfrei gespült. Die Aorta wurde bei größeren Tieren unmittelbar oberhalb des Abganges der Nierenarterien unterbunden, bei kleineren Tieren erwies es sich als bequemer, die Aorta am Zwerchfell zu unterbinden und die Arteria coeliaca und mesaraica superior für sich zu unterbinden. Dann wurde in die Aorta, unterhalb des Abganges der Nierenarterien, eine Kanüle eingebunden, die untere Hohlvene angeschnitten und die Spülflüssigkeit in die Aorta eingespritzt. Bei kleinen Tieren, etwa bis zu 2 Kilogramm, genügten 4 Spritzen zu 10 ccm, um das Blut so gut wie völlig zu entfernen, bei größeren Tieren nahm ich 6—7 Spritzen. Als Spülflüssigkeit diente dieselbe Lösung, die nachher bei dem Versuch benutzt wurde. In den Fällen, in denen die Nieren eines Tieres auf mehrere Versuche mit verschiedenen Lösungen verteilt wurden, ist bei jedem Versuch die Zusammensetzung der Spülflüssigkeit angegeben. In einigen Fällen wurde die aus der Vene abströmende Spülflüssigkeit aufgefangen und analysiert.

Nach der Ausspülung des Blutes wurden die Nieren herausgenommen, das Nierenbecken aus der Niere herausgeschnitten, die Kapsel abgezogen und die Niere mit einem Wiegemesser zerhackt. Die unzerkleinerten Nieren wären im Verhältnis zu ihrer Oberfläche viel zu groß gewesen, als daß man einen Stoffaustausch zwischen ihnen und der Versuchsflüssigkeit hätte erwarten können. Durch die Zerkleinerung entstanden in der Hauptsache linsengroße Stückchen, daneben auch kleinere Partikelchen. Die zerhackten Nieren wurden gewogen und kamen in Kolben, die in der Regel 50 ccm einer Kochsalz- oder Kochsalztraubenzuckerlösung enthielten. Der Versuch dauerte 20—30 Minuten. Von dem Tode des Tieres bis zum Beginn des Versuches vergingen 11—15 Min. Die Kölbchen kamen in ein Wasserbad von 40—42° und es wurde während des Versuches ein Luftstrom durch sie hindurchgeleitet. Die Lösung schäumte dabei mehr oder weniger stark, bei den Katzenversuchen stärker als bei den Kaninchenversuchen; auch mußte es bei dem Durchstreichen der Luft durch die warme Lösung zu einer Wasserverdunstung kommen. Um nicht etwa Versuchsfehler zu erhalten, ließ ich den von den Versuchskölbchen kommenden Luftstrom durch ein zweites Kölbchen gehen, das kalt gehalten war. Bisweilen sammelte sich in ihm Schaum oder Kondenswasser an und wurde am Schlusse des Versuches zu der Versuchslösung hinzugefügt. Ich habe diese Versuchsanordnung anfangs getroffen, da ich nicht wissen konnte, wie weit Körpertemperatur und Sauerstoff eine Rolle spielten. Ich habe sie beibehalten, auch als sich die Entbehrlichkeit des Sauerstoffs herausstellte, da der Luftstrom die Versuchsflüssigkeit ja gleichmäßig mischte und sie so besser mit den Nierenstücken in Berührung brachte.

Nach Beendigung der Versuchszeit wurde die Flüssigkeit durch Gaze gegossen und die Nierenstückchen mit der Gaze mit der Hand noch etwas abgedrückt. Die Flüssigkeit wurde abkühlen lassen und gemessen; meist betrug sie nicht ganz 50 ccm, sondern etwas weniger. Ob es sich nur um ein mechanisches Anhaften an den Nierenstücken handelte, oder ob die Niere Wasser aufgenommen hatte, weiß ich nicht. Nach

Siebecks Versuchen ist eine wirkliche Aufnahme wahrscheinlich, da ich meist Lösungen benutzte, die etwas hypotonisch gegenüber dem Säugetierserum waren. Ich habe auf diese Dinge aber keinen Wert gelegt und habe nur den Prozentgehalt der Flüssigkeit an Kochsalz und Traubenzucker bestimmt. Die Differenzen zwischen den einzelnen Versuchen betragen nur 0,5—2 ccm und genauer lassen sich die Nierenstückchen doch nicht von der Flüssigkeit befreien.

Über die Bestimmungen des Kochsalzes und des Traubenzucker s. u. Hier will ich nur noch ein Wort über die Entweißung der Flüssigkeit sagen. Die Lösungen nahmen immer Eiweiß aus den Nierenstücken auf, das zur Bestimmung des Chlors und des Traubenzuckers entfernt werden mußte. Ich habe diese Entfernung so vorgenommen, daß ich zu der Lösung (48—50 ccm) einen Tropfen verdünnte Essigsäure (50 %) setzte und unter Umrühren mit einer Federfahne aufkochte. Zur Entfernung des Eiweißes sind neuerdings verschiedene andere Methoden angegeben worden, Mastix, kolloidales Eisenoxyd u. a.¹⁾ Diese Methoden haben unter bestimmten Bedingungen natürlich ihre Bedeutung, wenn man ein Aufkochen der Lösung oder einen Salzzusatz vermeiden muß, oder bei schwer koagulierbarem Eiweiß, wie dem Hämoglobin. In sehr vielen Fällen bieten sie aber keinen Vorteil vor der einfachen Hitzekoagulation mit Essigsäure und Kochsalz. Darf man genügend Salz hinzusetzen, und nimmt man nur wenig Essigsäure, so erhält man nach meinen Erfahrungen nach dem Kochen immer ein klares, schnell filtrierendes, von koagulierbarem Eiweiß freies Filtrat. Da ich Chlorbestimmungen machen wollte, durfte ich kein Kochsalz hinzufügen. Aber bei den Nierenversuchen — in einigen Versuchen habe ich Leber und Muskeln geradeso behandelt — geht auch nur wenig Eiweiß in Lösung, das nicht schwer zu koagulieren ist, und so genügte die Menge von 0,5—0,7 % Kochsalz, um ausnahmslos eine glatte und voll-

¹⁾ L. Michaelis und P. Rona, *Biochem. Zeitschrift*, Bd. 2, 7, 8, 13, 14, 16, 18, 1906—09; Diese *Zeitschrift*, Bd. 69, S. 498, 1910. — K. Möckel und E. Frank, *ibid.*, Bd. 65, S. 323; Bd. 69, S. 85, 1910.

ständige Koagulation zu erzielen. Allerdings durfte die Menge von einem Tröpfchen Essigsäure (50%) auf 50 ccm nicht überschritten werden. Das Eiweißkoagulum wurde mit heißem destillierten Wasser oftmals gründlich ausgewaschen — soweit möglich nicht auf dem Filter, sondern durch Auskochen im Becherglase —, Filtrat und Spülwasser wurden gut gemischt und in einem Teil die Bestimmungen von Chlor oder Traubenzucker vorgenommen.

II. Versuche mit Kochsalz.

Die Chlorbestimmung geschah nach Volhard, indem eine bestimmte Menge des Filtrates mit einem Überschuß von Silberlösung mit Salpetersäure und Eisenammoniakalaun versetzt, auf 100 ccm aufgefüllt und filtriert wurde und die Titration mit Rhodanammonium in 50 ccm des Filtrates erfolgte. Versuche, ohne Filtration zu titrieren, gaben falsche Resultate. Die Berechnung erfolgte auf Chlornatrium. Zur Kontrolle habe ich es für erforderlich gehalten, in ein und derselben Lösung Chlorbestimmungen in der geschilderten Art und Chlorbestimmungen in der Art vorzunehmen, daß ich 10 ccm der Lösung ohne Enteiweißung unter Zusatz von viel Soda und Salpeter veraschte und nun das Chlor bestimmte. Es ergab sich eine völlige Übereinstimmung zwischen beiden Methoden.

	Koaguliert	Verascht
1. Je 10 ccm einer Versuchslösung	63,5 mg ClNa	64,5 mg ClNa
	64,0 » »	— » »
2. » 10 »	50,5 » »	51,5 » »
3. » 10 »	64,0 » »	64,0 » »
4. » 10 »	55,0 » »	55,0 » »
	— » »	55,0 » »

Ich fasse die Versuche in Tabelle 1 zusammen. Hinzuzufügen sind noch Versuche, die im letzten Abschnitt besprochen sind, in dem über die näheren Bedingungen der Bindung berichtet wird.

Tabelle 1.

Nr.	Tierart	Gewicht g	Menge ccm	ClNa %	ClNa nachher %	Bindung mg
1.	Katze	12	50	0,56	0,568	0
2.	Kaninchen	11	50	0,56	0,56	0
3.	„	11	50	0,56	0,55	0
4.	Kleine Katze	9,5	50	0,59	0,59	0
5.	„ „	8	50	0,62	0,6	10
6.	Große „	10	50	0,66	0,61	25
7.	„ „	19	50	0,66	0,608	26
8.	Kleine „	8	50	0,66	0,615	18
9.	„ „	7	50	0,66	0,6	30
10.	Hund	41	80	0,66	0,605	27
11.	Großes Kaninchen	19	50	0,66	0,625	18
12.	„ „	12	50	0,66	0,62	20
13.	Katze	11	50	0,66	0,64	10
14.	„	22	50	0,66	0,613	24
15.	Kleine Katze	4	150	0,63	0,614	24
16.	Große „	35	80	0,66	0,62	32
17.	Katze	12	50	0,66	0,61	25
18.	„	22	50	0,66	0,64	10

Aus den Versuchen geht hervor, daß

1. Überhaupt eine Bindung des Chlornatriums an die Nierenstückchen statt hat, und daß

2. Bei 0,6% eine scharfe Grenze für diese Bindung besteht. Über 0,6% werden erhebliche Mengen gebunden, darunter gar nichts.

Daß tatsächlich eine Schwelle existiert, habe ich durch folgenden Versuch zu beweisen gesucht, in dem sich zeigt, daß nur bis zu einer bestimmten Konzentration gebunden wird.

Versuch 19. Großes Kaninchen. 10 g.

a) 5 g 150 ccm 0,63% ClNa. 0,617% ClNa. 20 mg gebunden.

b) 5 „ 50 „ 0,63% „ 0,6% „ 15 „ „

Die Niere konnte also an sich 20 mg binden, sie band in b) nur 15 mg, weil die Schwelle erreicht ist.

Die absoluten Mengen des Kochsalzes, die gebunden sind, wechseln stark. Das hängt vermutlich von dem Zustande der

Niere ab, d. h. davon, ob die Niere sich im Moment des Versuches gerade im Zustande der Salzsekretion befand oder nicht. Im ersteren Falle war zu erwarten, daß sie bereits Chlor gebunden hatte, also nicht mehr viel binden konnte. Daß dem wirklich so ist, beweist ein Versuch, bei dem ich einer Katze intravenös eine hypertonische Kochsalzlösung einlaufen ließ, und sie eine Stunde später in Versuch nahm.

Versuch 20. Große Katze. Niere 17 g. Nur die Hälfte verwendet (vgl. unten Abschnitt 4).

50 ccm 0,7% ClNa. 0,682 ClNa. 9 mg ClNa gebunden.

Die gebundene Kochsalzmenge ist sehr viel geringer als in allen anderen Versuchen, in denen die Katzen gehungert hatten. Besonders stark ist ja der Einfluß des Ernährungszustandes auf die Salzsekretion des Kaninchens,¹⁾ ich habe aber in meinen Versuchen, bei denen es mir zunächst nur auf das Prinzip ankam, auf diesen Ernährungszustand nicht geachtet.

Ich habe dann noch einige andere Organe, Leber und Muskeln, untersucht. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 2. Die Versuchsnummern sind meist mit denen aus der Tabelle 1 identisch; das bedeutet, daß es sich um Organe desselben Tieres handelt.

Tabelle 2.

Nr.	Tierart	Gewicht g	Menge ccm	ClNa %	ClNa nachher %	Bindung mg
		Leber				
18 b.	Katze	29	80	0,5	0,477	19
2 b.	Kaninchen	25	80	0,56	0,485	60
12 b.	Großes Kaninchen	48	130	0,66	0,585	100
17 b.	Katze	37	100	0,66	0,61	50
21.	„	20	50	0,66	0,6	30
		Muskeln				
18 c.	Katze	50	150	0,5	0,41	135
11 b.	Kaninchen	30	100	0,3	0,27	30
11 c.	„	30	100	0,4	0,37	30
22.	„	33	100	0,66	0,55	110
b.	„	17	50	0,66	0,52	70
13.	„	15	50	0,67	0,6	35

¹⁾ L. Asher und L. Waldstein. Biochem. Zeitschrift, Bd. 2, S. 1. 1906. Vgl. R. Magnus, l. c.

Auch hier wird immer Chlornatrium zurückgehalten, aber von einer Gesetzmäßigkeit, einer Schwelle, habe ich nichts bemerken können. Bei den Muskeln hatte, wie zu erwarten, in hypotonischen Lösungen die Flüssigkeitsmenge deutlich abgenommen.

III. Versuche mit Traubenzucker.

Zur Bestimmung des Traubenzuckers im eiweißfreien Filtrat habe ich anfangs nebeneinander die Methoden von Pavy, von Bang¹⁾ und von Bertrand²⁾ angewandt, da es mich interessierte zu sehen, wie die Resultate in Gewebsextrakten ausfielen. Die Methode von Pavy habe ich früher viel angewandt. Bei den beiden anderen Methoden hielt ich mich genau an die Originalvorschriften. In der Tabelle 3 stehen die 3 Zahlen nebeneinander. Wie es für den Harn ja bereits angegeben worden ist, gibt die Methode von Bang erheblich höhere Werte, als die von Bertrand, auch erheblich höhere, als dem zugesetzten Traubenzucker entspricht. Die Bertrandsche Methode gibt bei Zusatz von Traubenzucker zu einem Nierenextrakt den genau richtigen Wert an. Da mit der Möglichkeit gerechnet werden muß, daß die Nierenextrakte an sich reduzierende Substanzen enthalten, handelt es sich offenbar um einen Minimalwert, was ja dem Wesen der Methode entspricht. Die Pavysche Methode gibt bisweilen Werte, die mit der von Bertrand so gut wie ganz übereinstimmen, bisweilen Werte, die beträchtlich höher liegen, zwischen den Zahlen nach Bertrand und nach Bang. Auf Grund dieser Ergebnisse habe ich in den späteren Versuchen nur noch die Methode von Bertrand angewendet und sie der Berechnung ausschließlich zugrunde gelegt. Ich führe die anderen Werte an, da sie vielleicht methodisch interessieren.

Der Traubenzucker muß in einer sehr niedrigen Konzentration angewendet werden, und nach Siebecks Beobachtungen mußte die Niere in reinen Traubenzuckerlösungen von dieser Konzentration stark quellen, was die Resultate hätte beein-

¹⁾ J. Bang, Biochem. Zeitschrift, Bd. 2, S. 271, 1906.

²⁾ G. Bertrand, Bull. de la Soc. chim. de France, Bd. 35, S. 1285, 1906.

trächtigen können. Ich habe daher die Lösung immer auf 0,6% ClNa gebracht und nur die Traubenzuckerkonzentrationen geändert. Nach den oben angeführten Kochsalzversuchen bindet die Niere ja in einer Kochsalzlösung von 0,6% kein Kochsalz. Die Spülflüssigkeit ist in der Tabelle immer angegeben. Ich gebe die Versuche wieder in Tabellenform. Hinzuzurechnen sind noch eine Anzahl von Versuchen auf dem IV. Abschnitt.

Tabelle 3.

Nr.	Tierart	Gewicht g	Menge ccm	Traubenzucker %	Traubenzucker nachher			Gebunden mg	Spülung
					Bertrand %	Bang %	Pavy %		
23.	Große Katze	42	—	—	—	—	—	—	—
a.	—	14	50	0,2	0,2	0,3	0,2	0	nur ClNa
b.	—	14	50	0,6	0,555	0,66	0,6	27	» »
24.	Große Katze	19	—	—	—	—	—	—	—
a.	—	9	50	0,275	0,277	0,34	0,27	0	nur ClNa
b.	—	9	50	0,65	—	0,6	—	25	» »
25.	Große Katze	18	—	—	—	—	—	—	—
a.	—	9	50	0,3	0,3	0,34	0,3	0	nur ClNa
b.	—	9	50	0,65	0,59	0,61	0,59	30	» »
26.	Kleine Katze	6	50	0,4	0,38	—	0,4	10	» »
27.	» »	9,5	50	0,6	0,55	0,75	0,58	25	» »
28 a.	Große Katze	14	50	0,4	0,34	—	—	30	0,4% Traubenzucker
29.	Hund	11	50	0,6	0,52	—	0,57	40	nur ClNa
30 a.	»	15	50	0,6	0,52	—	—	40	» »
31.	Gr.Kaninchen	10	50	0,6	0,56	—	0,58	20	» »
32 a.	Große Katze	12	50	0,6	0,55	—	—	25	0,6% Traubenzucker
33 a.	» »	8	50	0,6	0,57	—	—	15	do.
42 a.	Gr.Kaninchen	7	50	0,6	0,6	—	—	0	»

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß auch Traubenzucker von den Nierenstücken gebunden wird, und daß auch hier eine scharfe Grenze existiert. Bis zu 0,3% wird gar nichts gebunden, bereits bei 0,4% beträchtliche Mengen. Die Grenze von 0,3% ist erheblich höher als die Grenze, die der Traubenzucker im Blute in der Regel erreicht. Sie stimmt mit den

älteren Angaben von Claude Bernard über die Sekretionsschwelle der Niere überein. Heute würde man sie wohl niedriger erwartet haben. Nur in einem Versuche, 42 a, fand keine Bindung aus 0,6% statt.

Bei dem Traubenzucker war noch die Möglichkeit zu erwägen, daß sein Verschwinden aus der Flüssigkeit gar nicht auf einer Bindung durch die Niere beruhte, sondern auf einer Verbrennung durch die Niere. Ich habe daher in 4 Versuchen nach Abpressen der Flüssigkeit die Nierenstücke bei schwach saurer Reaktion ausgekocht und in der Kochflüssigkeit den Traubenzucker nach Bertrand bestimmt.

Versuch 26	gebunden 10 mg	im Rückstand 10 mg
» 27	» 25 »	» 23 »
» 32b	» 15 »	» 13 »
» 34b	» 9 »	» 13 »

Der Zucker ist also nicht verschwunden, sondern in lockerer, durch Kochen lösbarer Weise an die Nierenstücke gebunden.

IV. Die näheren Bedingungen der Bindung von Kochsalz und Traubenzucker.

In den nächstfolgenden Versuchen wollte ich sehen, ob sich Kochsalz und Zucker gegenseitig beeinflussen. Bei den bisherigen Zuckerversuchen enthielt die Lösung außer dem Zucker immer noch Chlornatrium, aber in einer Konzentration, aus der nichts gebunden wird. Die Versuche habe ich so angeordnet, daß ich entweder bei gleichbleibendem, die Schwelle überschreitenden Kochsalzgehalt den Zuckergehalt so veränderte, daß er das eine Mal über, das andere Mal unter der Schwelle lag und dann nachsah, ob sich danach die Kochsalzbindung veränderte, oder daß ich die Zuckerkonzentration gleichhielt und die Kochsalzkonzentration veränderte.

Versuch 34. Katze. Ausgespült mit 0,6% Kochsalz. Nieren 12,5 g.
2 Teile. Je 6 g. Je 50 ccm.

a) 0,6% Traubenzucker	Nachher 0,59% Traubenzucker
0,66% ClNa	» 0,63% ClNa
b) 0,6% Traubenzucker	» 0,58% Traubenzucker
0,6% ClNa	

Versuch 35. Große Katze. Ausgespült mit 0,7% ClNa, 0,2% Traubenzucker. Nieren 25 g. 3 Teile. Je 8 g. 1 Teil verloren. Je 50 ccm.

- | | |
|-----------------------|-----------------------------|
| a) 0,6% Traubenzucker | Nachher 0,59% Traubenzucker |
| 0,7% ClNa | › 0,7% ClNa |
| b) 0,6% Traubenzucker | › 0,57% Traubenzucker |
| 0,6% ClNa | › 0,61% ClNa |

Versuch 36. Kleine Katze. Ausgespült mit 0,72% ClNa, 0,2% Traubenzucker. Nieren 12 g. 2 Teile. Je 6 g. Je 50 ccm.

- | | |
|-----------------------|--------------------|
| a) 0,6% Traubenzucker | |
| 0,72% ClNa | Nachher 0,72% ClNa |
| b) 0,2% Traubenzucker | |
| 0,72% ClNa | Nachher 0,69% ClNa |

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß sich Kochsalz und Zucker in ihrer Bindung stören. Es wird weniger Kochsalz gebunden, wenn daneben Zucker gebunden wird, und weniger Zucker, wenn die Nieren daneben Kochsalz fixieren. In einem Versuche habe ich Zucker und Kochsalz nacheinander einwirken lassen. Versuch 32 a. Große Katze. Traubenzucker 0,6. Nachher 0,55. Hinterher (32 c) kommen die Nierenstückchen in eine Kochsalzlösung von 0,7%. Deren Titer ändert sich nicht.

Bei einigen Kochsalzversuchen habe ich nachgesehen, ob die vorherige Ausspülung der Nierengefäße erforderlich ist.

- | | | | | |
|-------------------------------|-----|--------|------------|------------|
| 37. Kaninchen, undurchspült | 8 g | 50 ccm | 0,66% ClNa | 0,67% ClNa |
| 38. Katze, undurchspült | 12 | › 80 | › 0,7% | › 0,7% |
| 17 a. Rechte Niere durchspült | 12 | › 50 | › 0,66% | › 0,61% |
| b. Linke Niere undurchspült | 9 | › 50 | › 0,66% | › 0,67% |

Es ist also nötig, die Nierengefäße vorher auszuspülen. Der Grund könnte darin liegen, daß die Versuchsflüssigkeit nicht an die Nierenzellen herankann, wenn noch Blut in den Gefäßen ist. Doch ist auch daran zu denken, daß der Kochsalzgehalt des Blutes und der Nieren mitunter recht hoch sein kann. Ich habe einige Male das, was aus der Vene bei der Durchspülung herauskam, aufgefangen und auf seinen Kochsalzgehalt analysiert.

- | | | | | |
|-------------|------------|-------|------------|-------|
| Versuch 18. | 1. Portion | 0,69% | 2. Portion | 0,73% |
| › 9. | 1. › | 0,88% | 2. › | 0,61% |
| › 10. | 1. › | 0,68% | | |
| › 19. | 1. › | 0,69% | | |
| › 21. | 1. › | 0,71% | | |

Diese Konzentrationen sind höher als die der angewandten Kochsalzlösungen, sodaß die Beimischung dessen, was man aus der Niere herauspült, eine etwaige Bindung verdecken kann. Jedenfalls kann man die Bindungen nur beobachten, wenn man die Niere vor dem Versuch von den Gefäßen her ausspült.

Weiterhin muß die Niere frisch sein.

Versuch 39. Katze. 10 Uhr 19 getötet. Nieren ausgespült, herausgenommen und zerhackt. Bis 5 Uhr 55 im Zimmer liegen gelassen. Nieren 10 g. 50 ccm. 0,66% ClNa. 0,652% ClNa. 4 mg gebunden.

Versuch 20. Katze. Hypertonische Kochsalzlösung intravenös. 4 Uhr 40 getötet. Nieren 17 g.

1. Hälfte sofort. 0,7% ClNa. 0,682% ClNa. 9 mg gebunden.
2. > 6 Uhr 14. 0,7% > 0,696% > 2 > >

Versuch 40. Kaninchen. 11 Uhr 36 getötet. Nieren 9 g. 2 Hälften. Je 50 ccm.

1. Hälfte sofort. 0,7% ClNa. 0,656% ClNa. 22 mg gebunden.
2. > 12 Uhr 46. 0,7% > 0,692% > 4 > >

Der Sauerstoff spielt dagegen keine Rolle.

Versuch 30. Hund. Ausgespült mit 0,6% ClNa, 0,6% Traubenzucker. Je 15 g Niere.

- a) Luft durch 0,52% Traubenzucker.
- b) In CO₂ 0,52% >

Versuch 23. Katze. Ausgespült mit 0,6% ClNa, 0,65% Traubenzucker.

Dieselbe Flüssigkeit auch im Versuch. 2 Teile, je 14 g, je 50 ccm.

- b) mit Luftdurchleitung 0,555% Traubenzucker (Bang 0,66; Pavy 0,6).
- c) ohne > 0,575% > (> 0,66; > 0,62).

In Versuch 30 ist zwischen Luft und Kohlensäure überhaupt kein Unterschied, in Versuch 23 ein geringer Unterschied zugunsten des Kolbens, durch den Luft geleitet wurde, während der andere stillstand. Ich vermute, daß das an der mangelhaften Mischung liegt.

Von großer Bedeutung ist dagegen die Temperatur. Ich habe in einer Reihe Versuchen die eine Hälfte der Niere in einen Kolben getan, der, wie immer, bei Körpertemperatur gehalten wurde, den andern in ein Gefäß mit Schnee gesetzt.

Versuch 28. Große Katze. Spülwasser und Versuchsflüssigkeit 0,6% ClNa, 0,4% Traubenzucker. 2 Teile. Je 14 g. Je 50 ccm.

- a) 40° 0,34% Traubenzucker
- b) 0° 0,385% >

Versuch 41. Großes Kaninchen. Ausgespült nur mit Kochsalz. Versuchsflüssigkeit 0,6% ClNa, 0,6% Traubenzucker (?). 2 Teile. Je 5 g. Je 50 ccm.

a) 40° 0,59% Traubenzucker

b) 0° 0,614% »

Versuch 42. Großes Kaninchen. Spülwasser und Versuchsflüssigkeit 0,6% ClNa, 0,6% Traubenzucker. 2 Teile. Je 7 g. Je 50 ccm.

a) 40° 0,6% Traubenzucker

b) in Eis 0,604% Traubenzucker.

Versuch 32. Große Katze. Spülwasser und Versuchsflüssigkeit 0,6% ClNa, 0,6% Traubenzucker. 2 Teile. Je 12 g. Je 50 ccm.

a) 40° 0,547% Traubenzucker

b) 0° 0,565% »

Versuch 43. Kleine Katze. Spülwasser und Versuchsflüssigkeit. 0,6% ClNa, 0,6% Traubenzucker. Halbe Niere 4 g. 50 ccm.

In Eis 0,61% Traubenzucker.

Die Bindung des Zuckers an die Niere erfolgt also nur bei Körpertemperatur, in der Kälte garnicht oder in viel geringerem Umfange. Das Resultat ist deshalb wichtig, weil dadurch alle etwaigen Einwendungen zunichte werden. Denn wenn sonst alles bis auf die Temperatur gleich ist, so müssen auch etwaige Versuchsfehler sich in gleicher Weise auf beide Versuche erstrecken. Die Differenz muß also einen physiologischen Grund haben. Es ist ja übrigens bekannt, wie stark gerade die lockeren Bindungen durch die Temperatur beeinflußt werden.

Sehr nahe liegt es, mit der geschilderten Methodik pharmakologische Versuche zu machen. Da es mir zunächst nur auf das Prinzip der Bindung ankam, so habe ich das auf später verschoben. Nur mit dem Phloridzin habe ich zwei Versuche gemacht, da von ihm immer gesagt wird, daß es die Nierenschwelle für Zucker herabsetzte. Allerdings liegt für das Phloridzin die Untersuchung von Pavy, Brodie und Siau¹⁾ vor, nach der es sich nicht um eine Herabsetzung der Schwelle handelt, sondern das Phloridzin eine ganz andere Wirkung hat.

Versuch 44. Große Katze. 10 Uhr 50 Phloridzin subcutan. 12 Uhr 28 getötet. Blasenbarn enthält Zucker. Spülwasser 0,625% ClNa, 0,3% Traubenzucker. Nieren 17 g. 2 Teile. Je 8 g. Je 50 ccm.

a) 0,625% ClNa. 0,62% Traubenzucker. Nachher 0,59% Traubenzucker.

b) 0,625% » 0,3% » 0,31% »

¹⁾ F. W. Pavy, T. G. Brodie and P. L. Siau, Journ. of Physiol., Bd. 29, S. 467 (1903).

Versuch 45. Katze. 11 Uhr Phloridzin per Sonde. 4 Uhr 14 getötet. Blasen-
harn enthält Zucker. Spülwasser 0,625% ClNa. 0,3% Traubenzucker.
a) 0,625% ClNa. 0,3% Traubenzucker. Nachher 0,31% Traubenzucker.
b) 0,625% > 0,2% > > 0,22% >

Phloridzin beeinflusst also die Schwelle nicht.

Schlußfolgerungen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Kochsalz und Traubenzucker von Nierenstücken gebunden werden. Daß Mineralbestandteile an die Organe gebunden werden, ist bekannt, und es ist besonders beim Muskel von Jaques Löb und Overton viel untersucht worden. Aber man hat sich dabei in der Regel vorgestellt, daß die Salze in diesen Versuchen gelöst blieben und daß das verschiedene Eindringen in die Muskeln auf Permeabilitätsdifferenzen des Muskels beruhte. Dieselbe Vorstellung entwickelt Siebeck für die Niere. Er beobachtete, daß Nieren von Fröschen in Ringerlösungen verschiedener Konzentration verschiedenes Volumen besitzen: in konzentrierteren Lösungen sind sie kleiner, in verdünnten größer. Siebeck beobachtete ferner, daß verschiedene Salze das Volumen der Niere verschieden beeinflussen. Er setzt auseinander, an sich könnten die Erscheinungen sowohl durch Quellungs Vorgänge, wie durch ein osmotisches System erklärt werden. Er entscheidet sich für das letztere, weil die bekannten Kolloide sich bei Quellungs Vorgängen anders verhalten. Er faßt vielmehr die Nieren, genau wie es Overton mit den Muskeln tut, als ein osmotisches System auf, das aus einer flüssigen und einer festen Phase besteht, die die flüssige Phase begrenzt. Die feste Phase ist für Salze undurchlässig, aber für verschiedene Salze in verschiedenem Maße. Ich habe nun das Gewicht der Niere, d. h. der Wassermengen, die sie aufnimmt, nicht bestimmt, ich kann daher meine Versuche mit denen von Siebeck an der Niere und denen von Overton am Muskel nicht ohne weiteres vergleichen, auch hat bei meinen Versuchen der osmotische Druck der Außenlösungen immer nur wenig variiert. Wenn es trotzdem zu einer Aufnahme der in der Lösung befindlichen Stoffe und damit zu einer Konzentrationsänderung der Lösung gekommen ist, so kann man diese Beobachtungen

vermutlich auch noch auf osmotische Prozesse zurückführen. Man wird dann aber nicht umhin können, recht verwickelte Hilfsannahmen zu machen. Die von mir in der Einleitung entwickelte Vorstellung, daß die Niere aus einer sie berührenden Lösung Stoffe durch chemische Bindungen, Adsorption, fixiert, erklärt die Erscheinungen dagegen ungezwungen. Vollends ist der plötzliche Sprung, die von mir beobachtete Schwelle, bei einem osmotischen System kaum zu erwarten, bei einer chemischen Adsorption dagegen, nach dem was wir sonst von Kolloiden und Adsorption wissen, recht gut verständlich.

Ich bin aber garnicht sicher, ob Siebeck und ich überhaupt das Gleiche untersucht haben. Siebeck prüft die Wasseraufnahme der Nieren und legt das größte Gewicht auf die Reversibilität der beobachteten Erscheinungen. Ob die Aufnahme von Salz und Zucker in meinen Versuchen reversibel ist, weiß ich nicht; ich halte die Entscheidung nach dem Ausfall von Versuch 32c auch für einigermaßen schwierig. Jedenfalls bin ich mit der Erwartung an die Versuche herangegangen, irreversible Vorgänge zu beobachten. Denn nur ein irreversibler Prozeß kann für die Sekretion in Betracht kommen, bei der ein Stoff dem Blute entzogen wird und nicht wieder ins Blut zurückkehrt, sondern nach der andern Seite der Zelle, in das Sekret, transportiert wird. Man wird ja bei jeder Drüsenzelle zwei ganz verschiedene Dinge unterscheiden müssen, nämlich 1. die spezifische Tätigkeit der Zelle als sezernierendes Organ und 2. solche Eigenschaften, die mit dem Stoffwechsel und der Ernährung der Zelle selbst zu tun haben. Diese letzten Vorgänge können und müssen jedenfalls in gewissem Umfange reversibel sein und von ihnen ist es durchaus möglich, daß sie in den verschiedensten Organen und Zellen gleich oder doch ähnlich sind. Außer den Ernährungs- und Stoffwechselfvorgängen im engeren Sinne können auch z. B. die für den Gesamtorganismus so wichtigen Erscheinungen hierher gehören, durch die alle Organe, wenn auch in verschiedenem Maße, als Reservoir für Wasser und Salze dienen können. Daß es sich um Dinge handelt, die mit der spezifischen Funktion der Organe nichts zu tun haben, kann man bei den Siebeck'schen

Versuchen allein schon daraus schließen, daß sich nach ihm die Nieren wie der Muskel verhalten. Das, was Overton und Siebeck beobachtet haben, bezieht sich also entweder auf Ernährungserscheinungen der Zelle, oder aber es bezieht sich überhaupt nur auf den Bau der Zelle und hat mit ihrer physiologischen Tätigkeit an sich nicht mehr zu tun, als daß diese eben auf dem Bau beruht. Wir wissen ja, daß wir aus allen tierischen Organen Eiweißkörper isolieren können, die sich in ihren chemischen Eigenschaften nicht allzu weit von einander unterscheiden, und wir wissen, daß histologisch die verschiedensten Zellen viel Gemeinsames haben. Die Untersuchungen von Overton und Siebeck fügen etwas Drittes hinzu, was unabhängig von der Funktion allen Zellen gemeinsam ist. Ob es sich daneben um Dinge handelt, die während des Lebens physiologisch verwertet werden, muß in jedem einzelnen Falle bewiesen werden.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen glaube ich etwas ganz anderes untersucht zu haben, nämlich das Zustandekommen der Sekretion der Nierzelle, und ich schließe aus meinen Versuchen, genau so, wie aus den Schneckenversuchen der ersten Mitteilung, daß die Niere die Stoffe, die sie später sezerniert, zunächst in sich durch chemische Bindung fixiert.

Zusammenfassung.

1. Kochsalz und Traubenzucker werden von der lebensfrischen körperwarmen Niere aus einer Lösung chemisch aufgenommen und fixiert.

2. Diese Fixation ist eine lockere, die durch die Siedehitze gelöst wird.

3. Bei dieser Bindung des Kochsalzes und des Traubenzuckers an die Niere zeigt sich, geradeso wie bei der Sekretion dieser Stoffe durch die Niere, eine bestimmte Schwelle. Unter dieser Schwelle bindet die Niere nichts, über der Schwelle sofort erhebliche Mengen.

4. Die chemische Bindung an Zellbestandteile, durch die die Stoffe aus der Lösung ausgefällt werden, ist die Voraussetzung der Sekretion.