

Verfasser

Altschle Probleme
der Nierephysiologie



VERLAG VON DR. H. W. BERTHOLD, BERLIN

Dr. med. et phil. Peter Bálint

Professor der Physiologie
an der Medizinischen Universität Budapest

Aktuelle Probleme der Nierenphysiologie



VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT · BERLIN

1961

GELEITWORT

Herr Prof. BÁLINT hat mir die unverdiente Ehre zuteil werden lassen, ein Vorwort für seine Monographie zu schreiben. Prof. BÁLINT hat es übernommen, eine Übersicht über die aktuellen Fragen der Nierenphysiologie zu geben, die sich sowohl an den Spezialisten auf dem Gebiet der Nierenphysiologie als auch an einen breiten Kreis von Fachkollegen, Ärzten und Studenten wendet. Diese Aufgabe ist ihm meiner Ansicht nach hervorragend gelungen.

Prof. BÁLINT behandelt das gesamte Gebiet der Nierenphysiologie, die Niere im Kreislauf ebenso wie ihre Ausscheidungsfunktion und die Probleme ihrer Regulation. Er ist für diese Aufgabe sowohl durch die Tradition der ungarischen Wissenschaft als auch durch seine persönlichen Arbeiten in besonderem Maße prädestiniert. Gerade die logische, naturwissenschaftliche exakte Behandlung der Probleme der Nierenphysiologie, die mit den Namen von KORANYI und RUSZNYÁK verknüpft ist, stellt eine besondere Stärke der ungarischen Schule dar. Herr Prof. BÁLINT hat persönlich besondere Verdienste um die kritischen Untersuchungen der Grundlagen der Bewertung der Nierenfunktion sowie der Regulationsvorgänge erworben. Daß es Prof. BÁLINT gelungen ist, auf so gedrängtem Raum die Aufgabe, die er sich gestellt hat, zu erfüllen, ist ein Tribut für seine Meisterschaft in der Behandlung eines ungemein ausgedehnten und teilweise schwierigen Gebiets. In einer mustergültig klaren, verständlichen und ausgewogenen Darstellung werden sowohl die Grundbegriffe der Nierenphysiologie als auch die noch ungeklärten und strittigen aktuellen Fragen behandelt, so daß jeder Leser der Monographie einen wirklichen Einblick in die wichtigsten Fragen der modernen Nierenphysiologie erhält.

Ich wünsche diesem Werk die weite Verbreitung, die es verdient.

Berlin, im Mai 1960

Prof. Dr. Dr. SAMUEL M. RAPOPORT

Direktor des Physiologisch-Chemischen Instituts
der Humboldt-Universität (Charité) Berlin

VORWORT

Die Idee zu diesem Buch entstand anlässlich einer Vortragsreihe, als ich die Ehre hatte, an der Lomonossow-Universität in Moskau im Institut des Akademiemitgliedes KOSTOJANZ eine Reihe von Vorlesungen Nierenphysiologie zu halten. Der Titel „Aktuelle Probleme“ gab mir freie Hand, um aus dem Themenkreis diejenigen Kapitel auszuwählen, die mir in erster Reihe aktuell und wichtig erschienen. Diese Tatsache erklärt eine gewisse Subjektivität in der Auswahl des Stoffes, wobei betont werden muß, daß sehr wichtige Probleme wegen des geplanten Umfangs der Arbeit außer acht gelassen wurden. Mit der gleichen Subjektivität steht es im Zusammenhang, daß Themen, mit denen ich mich seit vielen Jahren beschäftige, bevorzugt wurden.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Prof. ISTVÁN RUSZNYÁK, Präsident der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, meinen nachhaltigen Dank auszusprechen für die Anregungen, durch die ich als Oberarzt seiner Klinik der Nierenphysiologie näher kam.

Meinen Mitarbeitern, mit denen ich als Leiter des Physiologischen Instituts die Möglichkeit habe, viele Probleme gemeinsam zu bearbeiten, sei ebenfalls an dieser Stelle gedankt.

Budapest, im April 1960

Der Verfasser

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	1
Allgemeines über die Funktion der Niere	1
Einiges über die Struktur der Niere	2
Die Clearancemethode	6
Das Clearanceprinzip	6
Einiges über die Clearancetechnik	7
Die klassische Clearancetechnik	7
Atypische Clearanceverfahren	10
Die Bewertung der Clearanceergebnisse	14
Die Clearance als Maß der Exkretion	16
Die Nierendurchblutung	18
Die direkte Bestimmung der Nierendurchblutung	19
Die Bestimmung der Nierendurchblutung durch das Clearanceverfahren	20
Die Nierendurchblutung als Kontrolle des Clearanceverfahrens	23
Die Bestimmung der Nierendurchblutung durch das Fremdgasverfahren	27
Normalwerte der Nierendurchblutung	28
Die sogenannte Autoregulation des Nierenkreislaufs	29
Über den Mechanismus der Autoregulation	31
Die Verminderung der Nierendurchblutung (Nierenischämie)	37
Die Nierendurchblutung bei akuter Hypotonie	38
Die Nierendurchblutung nach Entnahme größerer Blutmengen und beim Schock	40
Die Nierendurchblutung bei Dehydratationszuständen	45
Die Nierendurchblutung bei hypovolämischen Zuständen	48
Die Nierendurchblutung bei veränderter Körperlage	49
Die Nierendurchblutung bei veränderter Verteilung der Körperflüssigkeit	51
Die Nierendurchblutung bei Muskularbeit	52
Die emotionale Beeinflussung der Nierendurchblutung	53
Ernährung und Nierendurchblutung	54
Die Nierendurchblutung während der Narkose	54
Die Nierendurchblutung bei Sauerstoffmangel	55
Die Nierenhyperämie	60
Die Beteiligung der Niere an den blutdruckregulierenden Reflexen	63

Die Nierenfraktion des Minutenvolumens	65
Die funktionelle Bedeutung der Shunts	68
Der Sauerstoffverbrauch der Niere	71
Die Ausscheidungsfunktion der Niere	73
Die Glomerulusfunktion	73
Die Bestimmung der Filtratmenge	74
Zur Kritik der Inulin-clearance	79
Die endogene Kreatininclearance	86
Normalwerte der Glomerulusfiltration	89
Die Filtrationsfraktion (FF)	91
Die intermittierende Funktion der Glomeruli	92
Tubuläre Reabsorptions- und Sekretionsvorgänge	94
Die Reabsorption der Glukose	95
Ausscheidung und Reabsorption von Eiweiß	98
Die Reabsorption des Harnstoffs	99
Tubuläre Sekretionsvorgänge	102
Über den Mechanismus der Sekretions- und Reabsorptions- vorgänge	105
Die Ausscheidung der Elektrolyte und des Wassers ...	112
Die Ausscheidung des Natriums und des Wassers	115
Verdünnungs- und Konzentrationsvorgänge	119
Der Verdünnungsmechanismus	120
Der Konzentrationsmechanismus	124
Zur Frage der Bildung von hyperosmotischem Harn	129
Einiges über den Ausscheidungsmechanismus des Natriums	135
Die Rolle der Niere bei der Aufrechterhaltung des Säure- Basen-Gleichgewichts	137
Der Ausscheidungsmechanismus des Kaliums	148
Efferente Bahnen der Regulation der Nierenfunktion	152
Die hormonale Steuerung der Nierenfunktion	152
Die Hypophyse	152
Die Wirkung der Adenohypophyse bzw. ihrer Hormone	153
Die Wirkung der Neurohypophyse bzw. ihrer Hormone	154
Die Nebennierenrinde	158
Die Wirkung der Nebennierenrindenhormone	160
Die Wirkung des Desoxykortikosterons (DOCA)	160
Das Aldosteron	162
Die Wirkung der Glykokortikoide	164
Die Wirkung des Adrenalins bzw. des Noradrenalins	167
Die Nebenschilddrüse	170
Die neurale Steuerung der Nierenfunktion	174
Der Effekt der Nervenreizung	175
Der Effekt der Nierendenervierung	176
Die Nierenfunktion nach operativer Denervierung	178

Die Funktion der transplantierten Niere	183
Die Funktion der Niere bei „pharmakologischer Denervierung“	186
Die Nierenfunktion bei unmittelbarer Einwirkung auf das Zentralnervensystem	188
Die Nierenfunktion beim spinalen Tier	188
Medulla oblongata und Nierenfunktion	191
Hypothalamus und Nierenfunktion	191
Der Einfluß der Hirnrinde auf die Nierenfunktion	196
Die Regulation der Nierenfunktion	197
Der Einfluß der Druckverhältnisse auf die Nierenfunktion	198
Grundzüge der Osmo- bzw. Volumenregulation	201
Hyposmose und Nierenfunktion	203
Hyperosmose und Nierenfunktion	209
Volumenregulatorische Vorgänge	211
Hypervolämie und Nierenfunktion	212
Hypovolämie und Nierenfunktion	222
Über den Mechanismus der Volumenregulation	225
Die Afferentation der Volumenregulation	226
Die Efferentation der Volumenregulation	229
Der Einfluß verschiedener chemischer Faktoren auf die Nieren- funktion	231
Der Einfluß verschiedener afferenter Reize auf die Nieren- funktion	237
Der Einfluß der höheren Nervenzentren auf die Nierenfunktion	240
Der sogenannte diurnale Rhythmus der Harnsekretion	248
Literaturverzeichnis	250
Sachwortverzeichnis	307

Einleitung

Allgemeines über die Funktion der Niere

Früher war es üblich, die Niere nur als Exkretionsorgan zu betrachten. Nach dem heutigen Stand unseres Wissens scheint es zweckmäßig, die Nierenfunktion unter folgenden Gesichtspunkten zu diskutieren.

1. *Exkretorische Funktion.* Es ist seit langem bekannt, daß die Exkretion gewisser Endprodukte des Stoffwechsels (z. B. Harnstoff, Harnsäure usw.) eine der Hauptaufgaben der Niere bildet. Es gibt zahlreiche Produkte des Intermediärstoffwechsels, die nur dann ausgeschieden werden, wenn ihre Konzentration im Blut gewisse Grenzen überschreitet. So werden z. B. Glukose, Aminosäuren usw. unter normalen Verhältnissen durch die Niere zurückgehalten. Für diese Substanzen ist also die Exkretionsfunktion mit der Konservierungsfunktion aufs engste verknüpft. Andere, hauptsächlich körperfremde Stoffe und Stoffwechselschlacken, werden auch bei ganz niedriger Blutkonzentration ausgeschieden („Schwellensubstanzen“ und „Nicht-Schwellensubstanzen“ der älteren Lehrbücher).

2. *Homeostatische Funktion.* Die Niere ist dasjenige Organ, das für die konstante Zusammensetzung des inneren Milieus an erster Stelle verantwortlich ist. Die homeostatische Funktion der Niere kann nach folgenden Gesichtspunkten besprochen werden:

a) Bewahrung der konstanten osmotischen Konzentration der Körperflüssigkeit (sog. Isosmose);

b) Bewahrung des konstanten Volumens der extrazellulären Flüssigkeit (sog. Isovolumie);

c) Bewahrung der konstanten Wasserstoffionenkonzentration (Säure-Basen-Gleichgewicht) der Körperflüssigkeit (sog. Isohydrie);

d) Bewahrung der konstanten ionalen Zusammensetzung der Körperflüssigkeit (sog. Isoionie).

3. *Kreislaufregulatorische Funktion.* Da durch die Niere unter normalen Verhältnissen etwa 20—25% des Herzminutenvolumens strömt, ist es ersichtlich, daß die Niere durch Verminderung ihrer Blutversorgung in die Kreislaufregulation eingreifen kann.

4. *Endokrine Funktion.* Es gibt zahlreiche Substanzen, die in der Niere produziert werden und auf dem Blutweg die Funktion anderer Organe beeinflussen können.

Einiges über die Struktur der Niere

Im Sinne der Einheit von Funktion und Struktur scheint es angebracht, die wichtigsten Daten über den Aufbau der Niere kurz zu rekapitulieren (MÖLLENDORF [1056], SMITH [1375] usw.).

Die Niere besteht aus anatomischen und funktionellen Einheiten, die als Nephron bezeichnet werden. Jede menschliche Niere scheint über etwa 1 Million solcher Nephronen zu verfügen. Jedes Nephron beginnt mit einem Nierenkörperchen (MALPIGHISCHES Körperchen [984]), das aus der BOWMANSCHEN Kapsel (ursprünglich von SCHUMLJANSKI [1298] beschrieben) und einem, Glomerulus genannten, Kapillarnetz besteht. (Im Schrifttum wird das ganze Gebilde meist Glomerulus oder Glomerulum genannt.) Das Lumen des Nierenkörperchens steht mit dem Lumen des anschließenden Tubulus in freier Verbindung. Das Lumen der BOWMANSCHEN Kapsel ist vom Blut der Glomeruluskapillaren durch die Kapillarwand, eine feine Grundmembran, und das viszerale Blatt der BOWMANSCHEN Kapsel getrennt. Der Glomerulus besteht aus Kapillaren, die von der arteriola afferens gespeist werden und sich in der arteriola efferens vereinigen. Die Glomeruluskapillaren sind also ein in den Verlauf der Arterienbahn eingeschalteter Kapillarknäuel. Sowohl die afferente als auch die efferente Arteriole treten an derselben Stelle, dem sog. Gefäßpol, in das Nierenkörperchen ein.

Das parietale Blatt der BOWMANSCHEN Kapsel geht in das Epithel des Hauptstücks des Tubulus über. Das Epithel des Hauptstücks ist durch einen Bürstensaum gekennzeichnet. Das Hauptstück geht nach geschlängeltem Verlauf in den absteigenden Schenkel des Überleitungsstücks (HENLESCHES Schleife) über. Letztere biegt sich nach kürzerem oder längerem Verlauf haarnadelartig zurück und steigt parallel mit dem absteigenden Schenkel wieder auf. An einer bestimmten Stelle des absteigenden Schenkels wandelt sich das kuboide Epithel des Hauptstücks in das platte Epithel des Überleitungsstücks um. Dem aufsteigenden Schenkel des letzteren folgt das Mittelstück, das nach geradem Verlauf in den gewundenen Teil des Schaltstücks übergeht. Das platte Epithel des Überleitungsstücks weicht im Mittelstück abermals dem kuboiden Epithel, dem jedoch der Bürstensaum fehlt. Das Hauptstück wird im physiologischen Schrifttum meist als proximaler Tubulus, das Mittel- und Schaltstück werden als distaler Tubulus bezeichnet. Beide Teile sind durch die HENLESCHES Schleife verbunden, deren absteigender und aufsteigender Schenkel wegen des platten Epithels auch dünner Teil („thin segment“) genannt wird. Der proximale Tubulus endet also am Übergang in das platte Epithel, und der distale Tubulus beginnt an seinem Ende. Das Mittelstück bzw. das Schaltstück erreicht regelmäßig den zu ihm gehörenden Glomerulus; an dieser Stelle besteht das Epithel aus höheren, dicht stehenden Zellen (sog. macula densa). Die Schalt-

stücke vereinigen sich zu Sammelröhrchen, die wiederum in die dickeren Sammelrohre übergehen. Die letzteren münden durch die ductus papillares in die Nierenkelche.

Die meisten Glomeruli liegen in der Nierenrinde (sog. kortikale Glomeruli), und ihre Schleife reicht meist nicht sehr tief in das Nierenmark (sog. äußere Zone); die zugehörigen Tubuli sind also verhältnismäßig kurz. Dagegen befinden sich im inneren Drittel der Rinde, nach der Grenze der Marksubstanz, die sog. juxtamedullären Glomeruli, die größer sind als die kortikalen; deren Schleifen dringen tief in die Marksubstanz (sog. innere Zone) ein. Die innere Zone des Marks besteht also aus den Schleifen der juxtamedullären Glomeruli und Sammelröhrchen bzw. Sammelrohre.

Eng verknüpft mit den Nephronen ist das Gefäßsystem der Niere. Die *a. renalis* tritt am Nierenhilus in die Nierensubstanz ein, verzweigt sich in interlobäre Arterien (auch *aa. terminales* genannt), die an der Rinden-Mark-Grenze in die mit der Nierenoberfläche parallel verlaufenden *aa. arciformes* oder *arcuatae* übergehen. Von der konvexen Seite des Bogens der letzteren zweigen die *aa. lobulares* oder *radiatae* ab (oft auch als *aa. interlobulares* bezeichnet), die senkrecht zur Nierenoberfläche verlaufen. Von den *aa. lobulares* zweigen ebenfalls rechtwinklig die kurzen afferenten Arteriolen ab, die sich im Glomerulus in ein Kapillarnetz verzweigen. Letztere vereinigen sich zu efferenten Arteriolen, die in das Kapillarnetz des Tubulussystems übergehen. Der tubuläre Apparat wird also mit Blut versorgt, das durch die Glomeruluskapillaren passierte.

Das Blut des tubulären Kapillarnetzes wird durch die *vv. lobulares* oder *radiatae* aufgenommen. Diese verlaufen parallel mit den ähnlich genannten Arterien. Die Venen der äußersten Rinde vereinigen sich zu den *vv. stellatae*, die aber ebenfalls mit den *vv. lobulares* im Zusammenhang stehen. Der weitere Verlauf der Venen entspricht dem der Arterien. Nach KOESTER, LOCKE und SWANN [838] befinden sich im intrarenalen Venensystem Strukturen, die durch Regulierung des Durchmessers zur Steuerung des Nierengefäßwiderstands beitragen.

Es gibt einen charakteristischen Unterschied in der Architektur des Gefäßsystems der kortikalen und juxtamedullären Glomeruli. Die arteriolen efferentes der kortikalen Glomeruli sind verhältnismäßig kurz, und ihr Lumen beträgt etwa die Hälfte der entsprechenden arteriola afferens. Die efferenten Arteriolen der juxtamedullären Glomeruli besitzen nahezu denselben Durchmesser wie die afferenten Arteriolen. Sie verlaufen parallel den HENLESchen Schleifen in Richtung des Marks, in das sie tief eindringen. Die *vasa recta* verzweigen sich zu Arteriolen, die denselben Durchmesser aufweisen wie das ursprüngliche Gefäß. Die Wandstruktur dieser Gefäße gleicht den Kapillaren; ihr Kaliber ist jedoch entschieden größer. Sie geben nur einige Kapillaren an die im Mark verlaufenden Tubulusteile ab. Durch die große Zahl dieser *vasa recta* ist dennoch eine

gute Blutversorgung der Marksubstanz gesichert. Die arteriolae rectae gehen in die vv. rectae über, die in die vv. arcuatae einmünden.

Neuerdings wird in den vasa recta eine mögliche Blutbahn gesehen, durch die das Blut bei kortikaler Ischämie von der arteriellen zur venösen Seite befördert werden kann. TRUETA und Mitarbeiter [1486] teilen in ihrer Monographie eine große Anzahl von Bedingungen mit, wonach bei kortikaler Ischämie die Markdurchblutung durch diese Gefäßbahnen gesichert wird (DANIEL und Mitarbeiter [376]). Über die funktionelle Bedeutung dieser Shuntmöglichkeit soll später berichtet werden.

Seitdem BOWMAN [212] die Zirkulation der Säugerniere beschrieben hat, wurde allgemein angenommen, daß das Blut sowohl die glomerulären als auch die tubulären Kapillaren durchströmt. Zu den Tubuli gelangt also das Blut, nachdem es vorher die Glomeruluskapillaren passiert hat. Immer wieder wurde in der Richtung geforscht, vorwiegend von morphologischer Seite, ob etwaige Shunts, d. h. direkte arteriovenöse Verbindungen, in der Niere vorkommen oder ob eine Möglichkeit besteht, die tubulären Kapillaren durch Blut zu versorgen, das vorher nicht durch die Glomeruluskapillaren strömte. Es sei an die arteriolae rectae verae (Arteriolen, die von den lobulären Arterien direkt zum Mark führen) und an die ISAACS-LUDWIG-Arteriolen (Abzweigungen der afferenten Arteriolen, die unmittelbar mit den peritubulären Kapillaren in Verbindung stehen) erinnert. Nach TRUETA und Mitarbeitern sind die arteriolae rectae verae das Produkt glomerulärer Degeneration, die in den Nieren vieler Spezies zu finden sind.

Nach SPANNER [1391] gibt es zwar einige Arten arteriovenöser Anastomosen, jedoch kommen diese so selten vor, daß sie in der Nierenzirkulation keine wesentliche Rolle spielen können. Nach SIMKIN und Mitarbeitern [1357] lassen sich bei vielen Spezies Glasperlen solcher Größe von der arteriellen zur venösen Seite befördern, die unmöglich durch die Kapillaren hindurchgehen können. In vivo gelang es ihnen bei Kaninchen und Hund, Glasperlen mit 160μ Durchmesser hindurchzutreiben. Nach GORDON, FLASHER und DRURY [612] ist in der Rattenniere der Durchmesser der arteriovenösen Anastomosen nicht wesentlich größer als der Kapillardurchmesser. Es kann angenommen werden, daß zwar auf Grund morphologischer Untersuchungen die Existenz solcher Anastomosen nicht in Abrede gestellt werden kann, ihre Rolle im normalen Nierenkreislauf jedoch unbedeutend ist (DOBY [434]; PIPER und SCHÜRMEYER [1163]; ROTHLIN und CERLETTI [1256] usw.).

Es soll erwähnt werden, daß in der Wand der arteriola afferens, wo sich diese dem Glomerulus nähert, in der Media und Adventitia vermehrte Zellen gefunden werden, die Polkissen oder juxtaglomerulärer Apparat genannt werden. Nach GOORMAGTIGH (zit. [1373, p. 9]) spielen diese Gebilde in der Regulation des glomerulären Kreislaufs eine Rolle und sollen auch endokrine Funktionen ausüben.

Die morphologische und funktionelle Bedeutung des Nierenlymphstroms wird neuerdings viel diskutiert. Nach den Untersuchungen von BABICS und RÉNYI-VAMOS [45] und ihrer Mitarbeiter ließ sich feststellen, daß die Niere zahlreiche Lymphgefäße enthält, sowohl die Rinde als auch das Mark. Die Lymphkapillaren beginnen handschuhfingerartig im Interstitium, vereinigen sich zu größeren Lymphbahnen, die den Blutgefäßen parallel verlaufen. Die ableitenden Lymphgefäße münden in den truncus lumbalis. Für Einzelheiten sei auf die Monographie von BABICS und RÉNYI-VAMOS [45] sowie auf das entsprechende Kapitel der Monographie von RUSZNYÁK, FÖLDI und SZABÓ [1262] hingewiesen.

Über die sog. dreidimensionale Morphologie der Niere s. OLIVER [1115], über die elektronenmikroskopische Feinstruktur der Tubuluszellen s. RHODIN [1224].

Die Clearancemethode

Der große Fortschritt der letzten Jahrzehnte auf dem Gebiet der Nierenphysiologie beruht in erheblichem Maße auf der Anwendung der sog. Clearanceverfahren. Es scheint also angebracht, zunächst die Technik und die Bewertung der Clearancemethoden zu besprechen.

Das Clearanceprinzip

Um die exkretorische Funktion der Niere zahlenmäßig zu charakterisieren, müssen wir ein geeignetes Maß finden. Die Angabe der Harnkonzentration (U) irgendeines ausgeschiedenen Stoffes ist offensichtlich unzulänglich, denn diese Größe ist ja auch von der Wasserausscheidung im Harn abhängig. Falls wir die Harnmenge (V) ebenfalls in Betracht ziehen und das Produkt $U \cdot V$ bilden, so erhalten wir die in der Zeiteinheit ausgeschiedene Menge des untersuchten Stoffes. Das Produkt $U \cdot V$ ist ja von der Gesamtmenge des Harns, also von der Wasserausscheidung unabhängig.

Es ist das Verdienst von MÖLLER, McINTOSH und VAN SLYKE [1057] die in der Zeiteinheit ausgeschiedene Substanzmenge mit der Plasmakonzentration in Beziehung zu setzen. Das Prinzip wurde für Harnstoff ausgearbeitet. Die in der Zeiteinheit ausgeschiedene Harnstoffmenge ist (unter gewissen Bedingungen) eine lineare Funktion des Blut-Harnstoff-Gehalts. Nach VAN SLYKE soll die auf die Einheit der Blutkonzentration bezogene Ausscheidung in der Zeiteinheit das geeignete Maß der Harnstoffausscheidung sein; formelmäßig $U \cdot V/B$, wobei B die Konzentration des Harnstoffs im Blut bedeutet. Es ist üblicher, auf die Einheit der Plasmakonzentration Bezug zu nehmen; in diesem Fall entspricht die Formel $U \cdot V/P$.

Dieser Ausdruck wurde von VAN SLYKE als die Clearance (= Reinigung, Klärwert) vom Harnstoff bezeichnet. Zahlenmäßig bedeutet die Clearance die Plasma- bzw. Blutmenge in Millilitern, die in der Zeiteinheit vom betreffenden Stoff „gereinigt“ werden.

Das Clearanceprinzip soll an einem konkreten Zahlenbeispiel erläutert werden. Nehmen wir an, daß 1 ml Harn 12 mg Harnstoff enthält und die Harnmenge 2 ml/min beträgt ($U = 12$ mg/ml, $V = 2$ ml/min); $U \cdot V$ beträgt dann 24 mg/min. Die Plasmakonzentration des Harnstoffs sei 30 mg% ($P = 0,30$ mg/ml). Nach der Clearanceformel ergibt sich also

ein Zahlenwert von 80. Das bedeutet, daß (einen linearen Zusammenhang angenommen) bei einer Harnstoffkonzentration im Plasma von 1 mg/ml 80 mg/min Harnstoff zur Ausscheidung gelangen würden. Dies kann aber auch so formuliert werden, daß in 1 min so viel Harnstoff ausgeschieden wird, wie in 80 ml Plasma enthalten ist. Virtuell werden also 80 ml Plasma/min von ihrem Harnstoffgehalt vollständig befreit. Es soll ausdrücklich betont werden, daß der Zahlenwert der Clearance eine virtuelle Plasmamenge bedeutet. Es ist also möglich, daß 80 ml Plasma faktisch von ihrem gesamten Harnstoffgehalt befreit werden, gleichfalls möglich ist es jedoch, daß z. B. 800 ml Plasma von 10% ihres Harnstoffgehalts befreit werden. (Später werden wir sehen, daß eher die letztere Annahme den tatsächlichen Verhältnissen entspricht.)

Das Clearanceprinzip läßt sich auf alle Substanzen anwenden, die im Harn durch die Niere ausgeschieden werden und also sowohl im Harn als auch im Plasma (Blut) vorhanden sind. Enthält der Harn die untersuchte Substanz überhaupt nicht, so ist der Zahlenwert der Clearance Null. Wird eine Substanz nur im Harn und nicht im Blut gefunden, dann wird dieselbe also in der Niere synthetisiert, und die Clearance kann ebenfalls nicht berechnet werden.

Einiges über die Clearancetechnik

Um die Bewertung der Clearanceergebnisse zu ermöglichen, ist eine kurze Beschreibung der Technik nicht zu umgehen. Die Clearancebestimmung beruht auf der Bestimmung der einzelnen Komponenten der Formel $U \cdot V/P$.

Die klassische Clearancetechnik

Das Kernproblem aller Clearancemethoden ist die genaue Bestimmung der Harnmenge. Es ist üblich, die pro min ausgeschiedene Harnmenge als Harnminutenvolumen (V) zu bezeichnen, und häufig wird V auf 1 m² oder (beim Menschen) auf 1,73 m² Körperoberfläche umgerechnet. Bei exakter Arbeit kann die Harnmenge nur durch Katheterisieren bestimmt werden. Eine unvollständige Blasenentleerung verfälscht nicht nur den Clearancewert der gegebenen Periode, sondern — da der Restharn in der nächsten Periode mitgewonnen wird — auch die folgenden Perioden. Die Technik des Katheterisierens ist in den entsprechenden klinischen bzw. tierexperimentellen Lehrbüchern ausführlich beschrieben.

Als Prinzip gilt, die Blase unter leichtem suprapubischem Druck durch den Katheter zu entleeren, die Harnmenge im Meßzylinder aufzufangen und diese Menge zu notieren. Nun wird die Blase dreimal mit etwa 20 ml körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung durchgespült, und die Spülflüssigkeiten werden dem Harn im Meßzylinder hinzugefügt.

Falls Na- oder Cl-Bestimmungen durchgeführt werden sollen, muß mit einer 5%igen Glukoselösung gespült werden.) Hiernach wird mittels Spritze Luft in die Harnblase gepumpt und die Blase nochmals unter leichtem Druck entleert. Diese letzte Spülflüssigkeit wird abermals dem Inhalt des Meßzylinders hinzugefügt. Der Zeitpunkt der letzten Spülung wird als Ende der Harnsammelperiode notiert. Der Inhalt des Meßzylinders wird nun mit destilliertem Wasser auf ein gegebenes Volumen (z. B. 100 ml) ergänzt.

Die chemische Analyse erfolgt in dem mit der Spülflüssigkeit verdünnten Harn. Bei der Angabe der Harnkonzentration (U) muß also der Grad der Verdünnung mit in Betracht gezogen werden. War z. B. die Menge des während 20 min gesammelten Harns 45 ml, so ist $V = 45/20 = 2,25$. Wurde der Harn im Meßzylinder auf 100 ml ergänzt, so ist diese Verdünnung $100/45 = 2,22$ fach. Das Ergebnis der chemischen Analyse muß also mit 2,22 multipliziert werden, um die Konzentration des Stoffs im ursprünglichen Harn (U) zu erhalten.

Bei der chemischen Bestimmung von U und P gilt das Prinzip, daß beide Werte mit derselben Methode, womöglich in einer Analysenserie, bestimmt werden sollen. Es muß in Betracht gezogen werden, daß bei der Clearancebestimmung weniger der absolute Wert von U und P , sondern ihr Verhältnis entscheidend ist. Da die Harnkonzentration der meisten Stoffe beträchtlich höher ist, als ihre Plasmakonzentration, soll aus dem Harn eine Vorverdünnung bereitet werden; so können in den gleichen Mengen Plasma und Harnvorverdünnung die Analysen durchgeführt werden.

In den meisten Fällen ist es notwendig, die zu untersuchende Clearancesubstanz in Form einer intravenösen Infusion zu verabreichen. Dieser Vorgang wird als exogenes Clearanceverfahren bezeichnet. Wird die Clearance eines im Organismus schon vorhandenen Stoffes bestimmt, dann sprechen wir von einem endogenen Clearanceverfahren. Bei exogenen Clearanceverfahren muß der Leerwert im Plasma (P_0) vor Durchführung der Infusion bestimmt werden. In der Clearanceformel erscheint die Plasmakonzentration nach Subtraktion des Leerwertes.

Bei exakter Arbeit soll auch der Harnleerwert bestimmt werden. Es wäre sehr falsch, einfach die Harnkonzentration einer Vorinfusionsperiode (U_0) in Abzug zu bringen. Es muß der Harn vor der eigentlichen Clearancebestimmung eine bestimmte Zeit gesammelt, die Harnmenge bestimmt und nach Analyse des „Leerharns“ das Produkt $U_0 \cdot V$ gebildet werden. Dieses wird dann bei der Clearancebestimmung vom Wert $U \cdot V$ subtrahiert. Als Grundprinzip gilt, daß die Bestimmung von P_0 niemals, die von $U_0 \cdot V$ jedoch in den meisten Fällen vernachlässigt werden darf.

Beim exogenen Clearanceverfahren wird die Clearancesubstanz mittels konstanter intravenöser Infusion verabreicht. Es ist zweckmäßig, zu-

nächst eine konzentrierte Lösung schnell zu infundieren (sog. Vorinfusion, priming dose) und dann eine verdünnte Lösung während des ganzen Versuches bei gleichmäßiger Geschwindigkeit zu verabreichen (sog. Dauerinfusion, sustaining dose).

Für die Zusammenstellung der Vorinfusionsflüssigkeit müssen wir das Körpergewicht, die gewünschte Plasmakonzentration und den Verteilungsraum der Clearancesubstanz berücksichtigen. Formelmäßig heißt das:

$$\text{Vorinfusionsdosis in g} = \text{kg Körpergewicht} \times \text{Verteilungsraum/kg} \\ \times \text{erwünschte Plasmakonzentration (mg/ml)}.$$

Zur Herstellung der Dauerinfusionsflüssigkeit werden die gewünschte Plasmakonzentration sowie der Zahlenwert der erwarteten Clearance in Betracht gezogen. In Form der Dauerinfusion wird pro min eine Substanzmenge infundiert, die dem Produkt der Plasmakonzentration (mg/ml) und der zu erwartenden Clearance entspricht. Die Infusionsgeschwindigkeit der Lösung beträgt bei Menschen etwa 4 ml/min, bei Hunden etwa 1 ml/min.

Der Verteilungsraum der meist gebrauchten Clearancesubstanzen pro kg Körpergewicht beträgt für Inulin, Rohrzucker, Mannit, Natriumthiosulfat etwa 0,2 l, für PAH 0,3 l, für Kreatinin 0,4 l. Die gewünschte Plasmakonzentration beträgt für Inulin 20–50 mg%, für Rohrzucker 40–100 mg%, für Mannit 50–100 mg%, für Natriumthiosulfat 30 bis 60 mg%, für PAH 2–3 mg% (zur Bestimmung des Nierenplasmastromes). Die zu erwartende Clearance kann nur grob geschätzt werden; es ist zweckmäßig, eine Glomerulusfiltration von 2 ml/kg und einen Nierenplasmastrom von 10 ml/kg anzunehmen. Es muß besonders darauf geachtet werden, daß die zur Bestimmung des Nierenplasmastroms gewünschte PAH-Konzentration den Grenzwert 3 mg% nicht überschreitet; die genaue Konzentration der Substanzen, die zur Bestimmung der Glomerulusfiltration gebraucht werden, ist nicht so wichtig.

Als Beispiel sollen die Lösungen von Inulin und PAH für einen 10 kg schweren Hund berechnet werden. Die Vordosis beträgt nach dem oben Gesagten $10 \times 0,2 \times 0,5 = 1$ g Inulin und $10 \times 0,3 \times 0,03 = 0,09$ g PAH. Diese Substanzmengen sollen in etwa 50 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst und binnen 3–5 min infundiert werden. Die Zusammensetzung der Dauerinfusion, unter Annahme einer Inulin-clearance von 20 und einer PAH-Clearance von 100, sei $0,5 \times 20 = 10$ mg Inulin und $0,03 \times 100 = 3$ mg PAH, pro min infundiert. Es ist also zweckmäßig, eine 1%ige Inulin- und eine 0,3%ige PAH-Lösung bei einer Geschwindigkeit von 1 ml/min zu infundieren. Die Lösungen können entweder im Laboratorium frisch bereitet oder als Fertigpräparate angewandt werden. Beim Versuch an Menschen muß auf peinlichste Sterilität geachtet werden.

Die angegebenen Zahlen sind nur Annäherungswerte und können in jedem Laboratorium modifiziert werden.

Da die Dauerinfusion schon eine gewisse Hydratation bedeutet, ist die Diurese meistens ausreichend. Um die Diurese zu fördern, ist es vielfach üblich, zu Beginn des Versuchs 300 mg/kg Mannit in Form einer 20%igen Lösung zu verabreichen und die Diurese durch Dauerinfusion einer 5%igen Mannitlösung zu fördern. Meistens werden Harnsammelperioden von 10–20 min verwendet; es ist also zweckmäßig, einen Dauerkatheter zu benutzen. Bezüglich der Bestimmung des Harnminutenvolumens (V) sei auf das oben Gesagte hingewiesen.

Die Konzentration der Clearancesubstanz im Harn (U) wird unter Berücksichtigung der Vorverdünnung berechnet. Über den Leerwert im Harn ($U_0 \cdot V$) siehe oben. Zur Bestimmung der Plasmakonzentration ist arterielles Blut am besten geeignet, dessen Gehalt an den Clearancesubstanzen mit dem des nierenarteriellen Blutes identisch ist. Das kann von dem venösen Blut nicht behauptet werden. Nach BRUN, HILDEN und RAASCHOU [257] ist im peripheren venösen Blut die Diodrastkonzentration um 28,7%, die Inulinkonzentration um 7,4% höher als im arteriellen Blut. Der Fehler kann vernachlässigt werden, falls die Plasmakonzentration durch Dauerinfusion konstant gehalten wird.

Der Zeitpunkt der Blutentnahme soll während jeder Harnsammelperiode so gewählt werden, daß die gefundene Plasmakonzentration (P) dem Mittelwert der Periode entspricht. Nach GOLDRING und Mitarbeitern [603] soll das Blut etwa 2,5 min vor der Halbzeit der Harnsammelperiode entnommen werden. Nach MCSWINEY und DE WARDENER [970] beträgt die Zeit, in welcher der Harn von den Glomeruli durch einen Blasen-katheter herausbefördert wird („renal tract delay time“), innerhalb der weiten Diuresegrenzen von 2–14 ml/min etwa 2,1 min.

Der große Vorteil der endogenen Clearancebestimmungen besteht darin, daß die Harnsammelperiode beliebig lang gewählt werden kann. Es ist üblich, sogar mit 24-Stunden-Perioden zu arbeiten. Da sich die Plasmakonzentration während des Versuchs nicht ändert, können wir uns mit einer einzigen, während der Harnsammelperiode entnommenen Blutprobe begnügen. Als Nachteil der endogenen Verfahren soll erwähnt werden, daß die niedrige Plasmakonzentration bei der chemischen Analyse zu Fehlerquellen führt (s. S. 86. Die endogene Kreatininclearance).

Eine zusammenfassende Beschreibung der klassischen Clearance-technik ist im Anhang des Buches von SMITH [1375] sowie bei HAMBURGER und RYCKEWAERT [662], DICKER [426], BÁLINT [60] usw. zu finden.

Atypische Clearanceverfahren

Aus dem oben Gesagten geht hervor, daß die klassische Clearance-technik einerseits mit genauen Sammeln der ganzen Harnmenge,