Physiologische Grundlagen für die Wirkung der Diuretica

Autor(en): **Wirz, H.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **15 (1959)**

PDF erstellt am: **02.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307420

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Wissenschaftliche Sitzung vom 28. Februar 1959 in Basel

D.K. 612.463:615.761

Aus den Pharmakologischen Laboratorien der J. R. Geigy AG., Basel

Physiologische Grundlagen für die Wirkung der Diuretica

Von H. Wirz

Das Problem der Diuretica ist eine recht trockene Angelegenheit. Wir verwenden zwar harntreibende Mittel immer dann, wenn es gilt, übermäßige Flüssigkeitsansammlungen zu beseitigen. Was uns stört, was dem Patienten unter Umständen das Leben bedroht, ist das retinierte Wasser; was wir aber eliminieren müssen, ist nicht in erster Linie das Wasser, sondern das Salz, das gewöhnliche Natriumchlorid. Um das anschaulich zu machen, zitiere ich meinen ehemaligen Lehrer, *H. W. Smith* (1), für einen Praktikumsversuch, der an amerikanischen Medizinschulen (wenigstens bei den Dozenten) sehr beliebt sein soll.

«Das Auditorium wird aufgeteilt in zwei Gruppen, die Schafe und die Ziegen. Die Schafe trinken einen Liter Wasser, die Ziegen einen Liter 0,9%ige Kochsalzlösung; beiden Gruppen wird die Aufgabe gestellt, den Harn in regelmäßigen Abständen zu sammeln bis die «Diurese» vorüber ist. Die Brunnenwassergruppe bekommt erwartungsgemäß eine prompte diuretische Wirkung, die in 2–3 Stunden abgelaufen ist. Dann schreiben sie ihre Protokolle und gehen heim. Die Salzwassertrinker warten und warten, daß etwas passiert. Und am Ende des Nachmittags warten sie immer noch und machen sich Gedanken, ob sie zuerst den Herzspezialisten oder den Nierenfachmann zur Abklärung ihres latenten Leidens aufsuchen sollen. Sicher ist nur das eine, daß sie kaum je erfahren werden, was aus den immerhin 9 g Salz geworden ist.»

Der Unterschied zwischen den beiden Versuchen muß offenbar in der Beschaffenheit der aufgenommenen Flüssigkeit liegen und nicht in deren Menge. Beide Gruppen haben ja gleich viel getrunken, und die Menge des Körperwassers hat bei beiden um 1 Liter zugenommen. Im Körper der Wassertrinker hat sich jedoch der osmotische Druck um einen kleinen Betrag gesenkt, während er sich nach der Aufnahme einer isotonischen Flüssigkeit nicht ändert. Wenn wir die nicht ganz zutreffende Annahme machen, daß alles getrunkene Wasser resorbiert ist, bevor die Diurese einsetzt, daß sich also der ganze Liter auf die rund 50 Liter des Körperwassers verteilt, dann wird dieses um 2% vermehrt. Der osmotische

Druck vermindert sich um maximal 2%, der Gefrierpunkt des Plasma steigt um $^1/_{100}$° C, d. h. von −0,56 auf −0,55° C. Das ist ein Unterschied, den wir mit guter Routinemethodik im Labor gerade noch mit Sicherheit festhalten können. Dem Organismus genügt er jedoch, um einen sehr prompten, wirksamen und außerordentlich exakten Regulationsvorgang auszulösen. Drei Stunden nach der Wassergabe ist nicht nur die Diurese beendet, sondern die in dieser Zeit gebildete Harnmenge stimmt meistens recht genau mit der Menge des getrunkenen Wassers überein.

Der Mechanismus dieser Regulation ist heute weitgehend aufgeklärt. Wir wissen, daß an der Basis das antidiuretische Hormon des Hinterlappens (ADH) steht. Das Hormon steht uns heute in reiner Form zur Verfügung. Wenn wir es injizieren, so vermindert sich die Harnmenge, der Harn wird konzentriert, und diese künstliche Antidiurese unterscheidet sich in keiner Weise von der physiologischen Antidiurese, wie wir sie vom Durstversuch kennen. Fehlen des Hormons führt zur Wasserdiurese; und der stark verdünnte Harn der im Wasserversuch in großer Menge produziert wird, stimmt in jeder Beziehung überein mit dem Harn beim Diabetes insipidus, wie er experimentell oder klinisch nach Zerstörungen im Hypothalamus-Hinterlappen-System beobachtet wird.

In der Wasserdiurese ist der Harn hypotonisch. Es werden also aus dem Glomerulumfiltrat relativ mehr gelöste Bestandteile zurückresorbiert als Wasser. Die Harnmenge kann im Maximum 12–15% des Filtrates betragen. In der Antidiurese überwiegt die Wasserrückresorption über die Rückresorption der gelösten Bestandteile. Der Harn wird hypertonisch und die Harnmenge beträgt noch einige Promille des Filtrates. Es hat sich nun in Mikropunktionsversuchen (2, 3) gezeigt, daß der Inhalt des proximalen Konvolutes, also des Hauptstückes, immer isotonisch ist, unabhängig von der Anwesenheit oder Abwesenheit des antidiuretischen Hormons. Das Hauptstück hat mit der Wasserdiurese nichts zu tun und arbeitet stereotyp.

Im Beginn des distalen Konvoluts ist der «Harn» regelmäßig deutlich hypotonisch (Abb. 1). Der Quotient TF/P ist kleiner als 1. Es läßt sich leicht ausrechnen, daß diese Senkung des osmotischen Druckes nicht anders entstanden sein kann als durch eine Rückresorption von Natriumsalzen ohne gleichzeitige Wasserresorption. Die dem distalen Konvolut unmittelbar vorausgehende Tubulusstrecke, der aufsteigende Schenkel der Schleife, muß also wasserundurchlässig sein.

Gehen wir weiter im distalen Konvolut, so sehen wir, daß sich die Wege scheiden. Im Wasserversuch, wenn der endgültige Harn verdünnt ist, bleibt die anfänglich vorhandene Hypotonie bestehen. Die schlechte Wasserdurchlässigkeit muß sich also über den ganzen Verlauf des dista-

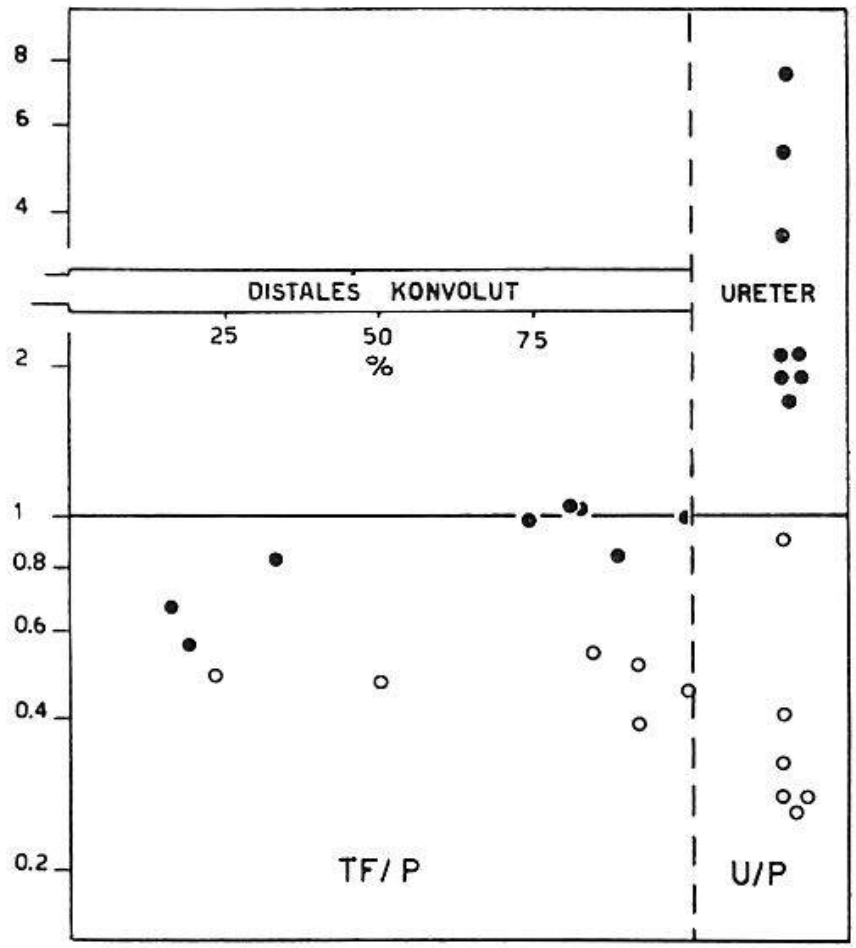

Abb. 1. Das Verhältnis des osmotischen Druckes zwischen Tubulusflüssigkeit und Plasma (TF/P) bzw. Ureterharn und Plasma (U/P) bei konzentrierenden (•) und verdünnenden (o) Rattennieren. Die Lage der Punktionsstelle (Abszisse) ist in Prozenten der Gesamtlänge des distalen Konvoluts angegeben (nach *Wirz* [3]).

len Konvoluts erstrecken. Im Durstversuch wird diese Undurchlässigkeit aufgehoben, der Tubulusinhalt wird isotonisch. Die Wirkung des ADH muß also eine Membranwirkung sein: es steigert die Durchlässigkeit für Wasser. Bewiesen ist dies vorläufig nur für das distale Konvolut, so weit es von der Nierenoberfläche her zugänglich ist.

Am Ende des distalen Konvoluts ist der «Harn» auch in der Antidiurese erst isotonisch; die endgültige Konzentrierung muß während der Passage durch das Sammelrohr erfolgen. Sie wissen, daß wir, angeregt durch die Modellversuche von *Hargitay* und *Kuhn* (4) – und in Zusammenarbeit mit *Kuhn* – versucht haben, die Harnkonzentrierung durch den Mechanismus des Haarnadelgegenstromsystems zu erklären, das in den Henleschen Schleifen verwirklicht ist. Im Modell wird durch einen hydrostatischen Druck Wasser durch eine semipermeable Membran gepreßt, welche die beiden Schenkel eines U-förmig gekrümmten Rohres trennt. Dieses Wasser schlägt eine Abkürzung ein, während die gelösten

Bestandteile den ganzen Weg um das Ende der Membran herum zurücklegen müssen und dadurch am unteren Ende des Systems in beiden Schenkeln mehr und mehr konzentriert werden. Dasselbe läßt sich selbstverständlich auch durch einen aktiven Transport erreichen, sei es durch einen Transport von Wasser wie im Modell oder durch einen Stofftransport im umgekehrten Sinn, also vom aufsteigenden zurück in den absteigenden Schenkel. In der Niere kommt nur ein aktiver Transport in Frage, da keine ausreichenden mechanischen Kräfte zur Verfügung stehen.

Unsere Vorstellung geht nun dahin, daß die so entstandene Hypertonie nicht nur den Inhalt, sondern auch die Umgebung der Schleifen betrifft, also das Interstitium und die Blutgefäße, die ja ebenfalls einen Gegenstrom bilden. Der Wasserentzug aus den Sammelrohren könnte dann ein rein passiver osmotischer Vorgang sein. Auch hier hat wahrscheinlich das ADH die Aufgabe, durch Steigerung der Permeabilität die Voraussetzung für den passiven Wasserdurchtritt zu schaffen.

Die Schwierigkeiten, die sich einer experimentellen Behandlung des Problems entgegenstellen, beruhen darauf, daß sich diese Vorgänge im Mark der Niere abspielen, und sich der direkten Beobachtung entziehen. Wir waren daher auf indirekte Beweise angewiesen, bis wir in der Niere des Goldhamsters ein geeignetes Präparat fanden. Hier ist die Papille vom Nierenbecken her in vivo zugänglich. Wir konnten zeigen (5), daß das Blut in den Vasa recta der Papille den gleichen osmotischen Druck besitzt wie der gleichzeitig gebildete Harn. Am gleichen Präparat ist es *Gottschalk* (6) in allerjüngster Zeit gelungen, nicht nur Blutgefäße, sondern auch Henlesche Schleifen zu punktieren. Die Abbildung (2), die ich ihm verdanke, spricht für sich selbst und läßt keinen Zweifel mehr offen, daß im Prinzip die Gegenstromtheorie stimmt, obwohl im einzelnen noch manches Rätsel ungelöst ist.

Ob aus dem isotonischen Filtrat eine große Menge hypotonischen oder eine kleine Menge hypertonischen Harns gebildet wird, hängt davon ab, ob und wieviel ADH vom Hinterlappen ausgeschüttet wird. Wie wird jedoch diese Hormonausschüttung gesteuert? Offenbar nicht durch das Volumen der Körperflüssigkeit, sondern durch den osmotischen Druck. Wir haben das schon vermutet auf Grund des eingangs beschriebenen Praktikumsversuches, wir *wissen* es seit 10 Jahren dank den faszinierenden Untersuchungen von *Verney* (7): Beim Hund läßt sich eine Wasserdiurese prompt unterdrücken, wenn man in die Art. carotis communis eine kleine Menge einer hypertonischen Lösung injiziert. Es müssen also im Strombereich der Carotis Osmorezeptoren existieren; neuere Ergebnisse von *Verney* haben es wahrscheinlich gemacht, daß diese Rezep-

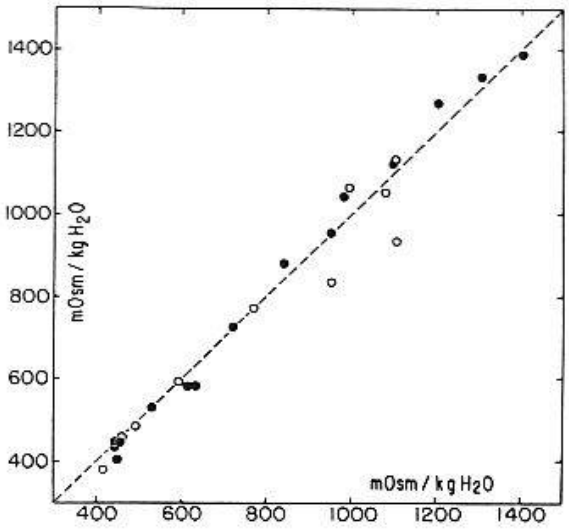

Abb. 2. Abszisse: Der osmotische Druck im Harn der Sammelrohre. Ordinate: Der osmotische Druck im Blut der Vasa recta (○), bzw. in der Flüssigkeit der Henleschen Schleifen (●). Nierenpapille des Goldhamsters (nach *Gottschalk* [6]).

toren in den diencephalen Wasserzentren, also besonders im Nucleus supraopticus, eventuell im Nucleus paraventricularis und anderen Kerngebieten des Hypothalamus selbst zu suchen sind.

Hier müssen wir zwei Dinge berücksichtigen: Unsere Zellmembranen sind nicht streng semipermeabel im physikalischen Sinn, und die Gefrierpunktserniedrigung einer Lösung gibt uns kein zuverlässiges Maß für den Druck, der an den Osmorezeptoren zur Wirkung kommt. Das bekannteste Beispiel für eine Substanz, die mit großer Leichtigkeit in die Zellen eindringt, ist der Harnstoff. Eine – physikalisch gesprochen – «hypertonische» Harnstofflösung bringt die Osmorezeptoren nicht zum Ansprechen. Damit erklärt es sich, daß wir bei Urämien häufig übernormale Gefrierpunktserniedrigung kombiniert finden mit niedrigen Konzentrationen von ADH im Plasma (*Buchborn*, 1957 [8]). Das zweite, was wir berücksichtigen müssen ist, daß im Plasma über 90% des osmotischen Druckes durch Natriumsalze bestritten wird. Wir können also den Natriumspiegel des Plasmas praktisch nicht verändern, ohne auch den osmotischen Druck zu beeinflussen und umgekehrt, wenn wir von drastischen künstlichen Maßnahmen absehen.

Wenn wir also einen Liter Wasser trinken, so bekommen wir nicht darum eine Diurese, weil das Körperwasser vermehrt worden ist, sondern weil der osmotische Druck der Körperflüssigkeiten sich gesenkt hat. Unser inneres Milieu hat einen qualitativen und einen quantitativen Aspekt: offensichtlich wird die Zusammensetzung dieses Milieus exakter und prompter reguliert als die Menge. Für die normale Funktion unserer Zellen spielt es überhaupt keine Rolle, ob unser extracellulärer Raum

15 oder 16 Liter mißt; es ist jedoch von größter Bedeutung, daß diese 15 bzw. 16 Liter den richtigen osmotischen Druck besitzen.

Auch die Angehörigen der Salzwassergruppe kann ich beruhigen: Sie müssen nicht befürchten, daß sie nun Zeit ihres Lebens mit einem Kilo Übergewicht umhergehen müssen. Auch das Volumen wird reguliert; sehr exakt sogar, aber nicht so prompt wie der osmotische Druck. Die Rückführung des Volumens auf seinen Normalwert hängt davon ab, wie rasch die 9 g Kochsalz ausgeschieden werden, und dafür läßt sich die Niere Zeit. Es wird angegeben, daß ein Mensch mit normaler Nierenfunktion eine derartige Salzzulage nach spätestens 48 Stunden eliminiert haben muß. Und bis das der Fall ist, retiniert der Körper durch den Antidiuresemechanismus so viel Wasser, daß der osmotische Druck normal bleibt.

Nehmen wir die 9 g Salz in konzentrierter Form zu uns, so meldet sich die bekannte Empfindung, die sich auch einstellt, wenn die Köchin verliebt ist. Wir regulieren unseren osmotischen Druck durch vermehrte Wasseraufnahme; im übrigen spielt sich das Experiment gleich ab wie mit der physiologischen Salzlösung. Trotzen wir aber dem Durst, so steigt der Natrium- und Chlorgehalt des Plasmas und damit auch der osmotische Druck. Die Antidiurese wird noch verschärft, wenn sie nicht schon vorher maximal war; die Kochsalzausscheidung wird jedoch trotz des erhöhten Plasmaspiegels nicht gesteigert gegenüber dem Versuch mit der isotonischen Lösung, in welchem sich ja der Plasmaspiegel kaum verändert hatte.

Ziehen wir eine kurze Zwischenbilanz: die Wasserdiurese und hormonale Antidiurese werden gesteuert durch den osmotischen Druck und dienen damit der Erhaltung des normalen osmotischen Druckes, in erster Linie also der Erhaltung einer normalen Natriumkonzentration. Die Salzausscheidung dient *nicht* der Konstanthaltung einer bestimmten Konzentration von Natrium und Chlor, sondern in Kombination mit dem Antidiuresemechanismus der Konstanthaltung des Extracellulärvolumens.

Was nun die Volumenregulation und die Salzausscheidung betrifft, können wir nicht mit einem gleich abgerundeten Bild aufwarten wie bei der Osmoregulation. Wichtige Voraussetzungen für das Verständnis dieser Probleme sind erst in den letzten Jahren geschaffen worden, und die Resultate scheinen zum Teil vorderhand noch widersprechend.

Wenn wir von einer normalen Filtratmenge von 120–130 ml/min ausgehen, dann werden in 24 Stunden rund 600 g Natrium filtriert. Es ist eher eine Ausnahme, wenn pro Tag mehr als 6 g Natrium ausgeschieden werden. Das ist 1% der filtrierten Menge als Maximum. Das Minimum

ist praktisch Null; als Regulationsbreite steht also etwa 1% der filtrierten Menge zur Verfügung. Für eine ausgeglichene Natriumbilanz ist es von ausschlaggebender Bedeutung, ob vom filtrierten Natrium 99,0 oder 99,5% oder noch mehr zurückresorbiert wird. Bei der Wasserausscheidung können wir mit Leichtigkeit einen Spielraum von 12–15% des Filtrates bestreichen. Damit erklärt sich zum Teil die prompte Regulation beim Wasserstoß verglichen mit dem Kochsalzstoß: es erklärt sich aber auch die unvergleichlich größere Schwierigkeit, die sich einer experimentellen Erforschung der Salzausscheidung entgegenstellt. Es ist sehr wohl möglich, durch massive Belastung, besonders beim Hund, die Natriumausscheidung über dieses eine Prozent zu steigern. Die Resultate solcher Versuche sind jedoch nicht leicht zu interpretieren, oder sogar irreführend, da derartige Belastungen nicht durchgeführt werden können ohne einschneidende Verschiebungen der osmotischen und kolloidosmotischen Verhältnisse, der Flüssigkeitsverteilung zwischen Extracellulär- und Intracellulärraum, der Hämodynamik, der Filtration; alles Größen, die bei der feinen, täglichen Regulation höchstens eine untergeordnete Rolle spielen.

Viel Zeit ist aufgewendet worden und eine unüberblickbare Zahl von Versuchen wurden ausgeführt, im Bestreben, die Gesetze der Natriumausscheidung einzig auf Grund eines Nieren-internen Gleichgewichtes zwischen Filtration und Rückresorption zu verstehen. Diese Versuche haben sehr vieles zu erklären vermocht, aber eben nicht alles. Die Natriumausscheidung ist – ceteris paribus – um so besser, je mehr Natrium filtriert wird. Sinkt die Filtration unter ein gewisses Maß, so hört die Natriumausscheidung praktisch auf, weil die Rückresorption zu stark dominiert. Diese Tatsache allein genügt in vielen Fällen zur Erklärung der Natriumretention und Ödembildung. Es gibt aber zahlreiche Ödempatienten, die normal filtrieren, und umgekehrt kennt man Fälle von spontaner Ödemausschwemmung, ohne daß die Filtration sich gebessert hätte.

Daß die *Nebennierenrinde* einen wichtigen Einfluß auf die Salzausscheidung und damit auf die Volumregulation ausübt, ist seit über 30 Jahren bekannt. Es war jedoch nie ganz klar, ob die Nebenniere nur die Voraussetzung schafft für einen Steuermechanismus irgendwelcher Art, oder ob sie aktiv in die Regulation eingreift. Bis 1954 war es gar nicht möglich, diese Frage zu entscheiden. Seit dem Bekanntwerden des Aldosterons neigt sich jedoch die Waage immer mehr zugunsten der zweiten Annahme. Es scheint sich zu bestätigen, daß das Aldosteron die Natriumausscheidung steuert, so wie das ADH die renale Wasserabgabe reguliert. Nur ist der Einfluß des Aldosterons nicht so dominierend wie

der antidiuretische. Auch ohne eine Änderung des Aldosteronspiegels wird die Natriumausscheidung variiert, z. B. als Folge fast unmerklicher Veränderungen von Blutdruck, Nierendurchblutung und Filtration.

Welches der Mechanismus ist, auf dem die Begünstigung der Natriumresorption durch das Aldosteron beruht, weiß ich nicht. Man kann vorläufig an die Beeinflussung von Stoffwechselprozessen in den Tubuluszellen denken, oder mit *Wilbrandt* u. Mitarb. (9) an eine direkte Beteiligung der Steroide am aktiven Ionentransport durch die Zellmembran selbst. Ebensowenig ist es heute möglich, eine verbindliche Aussage darüber zu machen, ob das Aldosteron den Natriumtransport im gesamten Nephron begünstigt, oder ob es wie das ADH seinen Einfluß auf bestimmte distale Segmente beschränkt.

Wenn nun das Aldosteron nicht nur konditionierend, sondern regulierend auf die Natriumausscheidung einwirken soll, dann muß es auch einen Reiz geben, der die Abgabe dieses Hormons durch die Nebennierenrinde steuert. Dieser Reiz ist nun nicht eine Konzentration von Natrium oder Chlor, sondern hängt irgendwie mit dem extracellulären Volumen zusammen. Um das zu dokumentieren wähle ich die besonders klar konzipierten Untersuchungen von *Müller* u. Mitarb. (10). Ich muß in Erinnerung rufen, daß die Volumregulation durch Natriumausscheidung sehr träge verläuft. Im Wasserversuch haben wir ja auch eine Volumenvermehrung. Diese wird jedoch normalerweise so rasch ausgeglichen, daß Aldosteronspiegel und Salzausscheidung gar keine Zeit finden, sich groß zu verändern. Verhindern wir jedoch die Wasserdiurese durch Verabreichung von ADH, so sinkt der Aldosteron-Plasmaspiegel und es kommt zur Natriurese (Abb. 3), obwohl das Plasma verdünnt und das Plasmanatrium vermindert ist. Bei längerem Dursten finden wir eine Eindickung des Plasmas, dadurch die Antidiurese, aber auch eine Verminderung des Extracellulärvolumens und als Folge davon eine gesteigerte Aldosteronproduktion und Natriumretention trotz erhöhtem Plasmaspiegel.

Die Aufgabe der Volumkontrolle ist wesentlich schwieriger als die Überwachung der Zusammensetzung des inneren Milieus. Osmorezeptoren könnten im Prinzip an irgendeiner Stelle des Kreislaufs eingeschaltet sein, sie wären ihrer Aufgabe in jedem Fall gewachsen; wie aber soll der Organismus sein eigenes Volumen perzipieren? Ein Organ, das die Ausscheidung des gesamten Extracellulärraumes erfaßt, können wir uns nicht vorstellen, und wir dürfen behaupten: das gibt es nicht. Davon können wir uns durch ein einfaches Experiment überzeugen: Bei längerem ruhigem Stehen verschiebt sich ein Teil des Blutes und der Extracellulärflüssigkeit in die unteren Extremitäten. Die Niere reagiert darauf

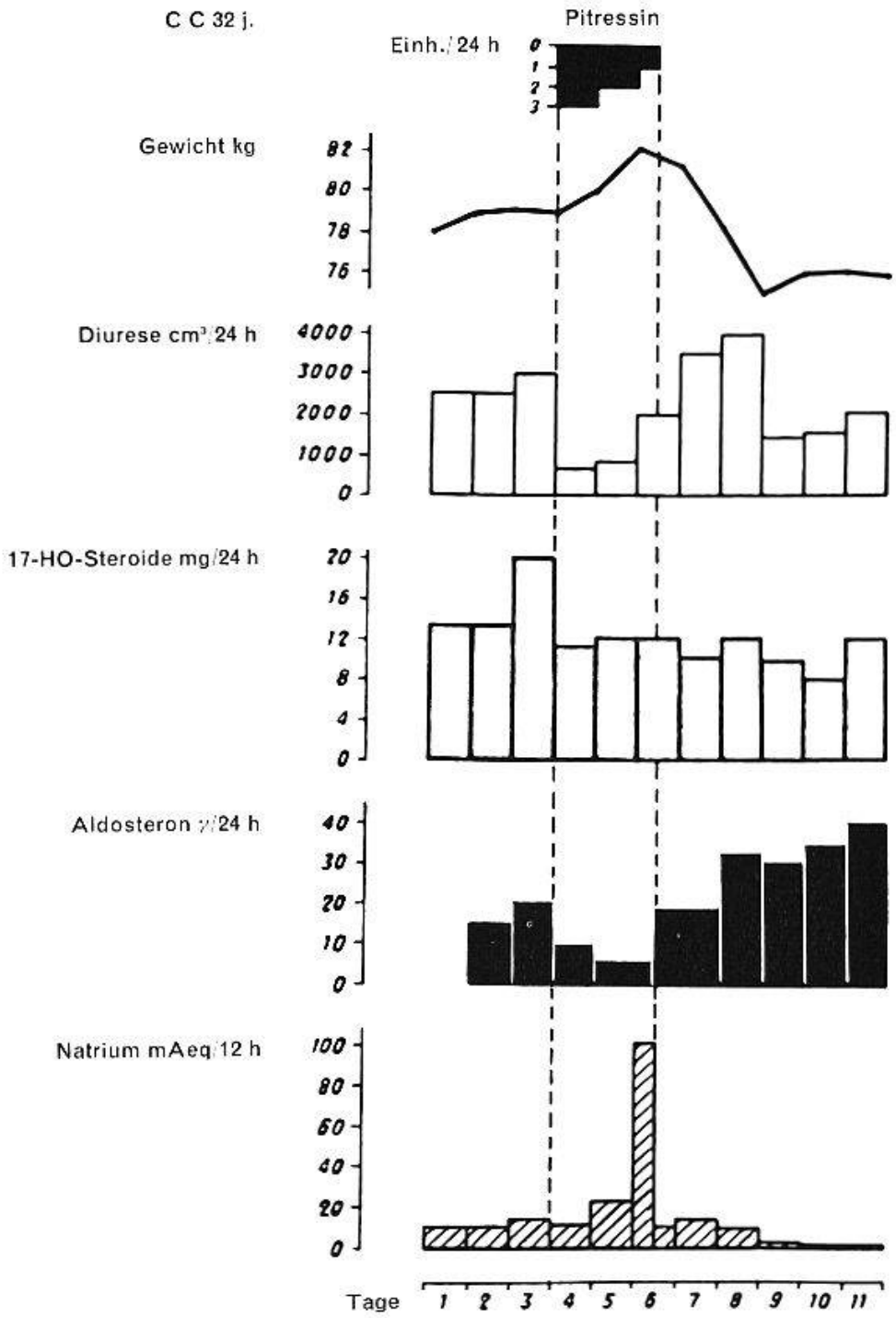

Abb. 3. Flüssigkeitsexpansion durch gleichzeitige Belastung mit Wasser und Vasopressin und ihr Einfluß auf Aldosteron- und Natriumausscheidung (nach *Müller* u. Mitarb. [10]).

mit einer Einschränkung der Natriumausscheidung, als ob die extracelluläre Flüssigkeit sich vermindert hätte, was offensichtlich nicht der Fall ist.

Es gibt jedenfalls ausgedehnte Gebiete im Organismus, deren Volumen nicht überwacht wird. Ein Abwandern von Körperflüssigkeit in solche Gebiete hat den gleichen Effekt auf Nebenniere und Natriumkonservie-

rung wie eine Verminderung des gesamten Extracellulärvolumens. Der Rückstrom von Flüssigkeit wirkt natürlich im umgekehrten Sinn, und damit erklärt es sich zum Teil, daß viele Ödempatienten allein schon auf Hospitalisierung und strenge Bettruhe mit einer Ödemmobilisierung reagieren.

Andererseits wäre es wahrscheinlich auch wieder eine unzulässige Übervereinfachung, wollte man ein einziges Organ für die Volumperzeption verantwortlich machen. Es würde ein weiteres Referat füllen, auch nur die wichtigsten Experimente zu würdigen, die zur Identifizierung der hypothetischen Volumrezeptoren ausgeführt worden sind. Keines hat bis jetzt voll befriedigen können, und keines ist bis jetzt in der Lage gewesen, alle Phänomene zu erklären, die im Zusammenhang mit der Volumregulation beobachtet wurden. Wahrscheinlich werden mehrere und verschiedenartige Kriterien von der venösen und von der arteriellen Seite des Kreislaufes, vielleicht auch vom extravasalen Teil des Extracellulärraumes gleichzeitig herangezogen.

Es soll nicht verschwiegen werden, daß gewisse Überschneidungen der beiden Regulationssysteme bekannt sind. So kennen wir eine Beeinflussung der Aldosteronausschüttung durch Ionenkonzentrationen. Das Aldosteron fördert ja nicht nur die Natriumrückresorption, sondern ebenso auch die Kaliumsekretion durch die Nierentubuli. Und es sind besonders Mißverhältnisse im Natrium-Kalium-Gleichgewicht, welche die Nebennierenrinde in korrigierendem Sinn beeinflussen. Dabei scheint der Reiz die Nebennierenrinde direkt zu treffen. Umgekehrt führt eine starke Einschränkung der zirkulierenden Blutmenge auch bei normalem oder gar gesenktem osmotischem Druck zu einer Antidiurese durch Ausschüttung des Hinterlappenhormons. Es wird damit über den Kopf der osmotischen Bedürfnisse hinweg zur Aufrechterhaltung eines genügenden Kreislaufs beigetragen. Es ist denkbar, daß die zwar seltenen, aber doch gelegentlich beobachteten Fälle von hypochlorämischen oder besser hyponatriämischen Ödemen auf einer Fehlleistung dieses Regulationsmechanismus beruhen.

Von diesen Grenzübergriffen abgesehen würde es also genügen, und damit kommen wir wieder auf die einleitende Bemerkung zurück, dem Ödempatienten trockenes Natrium bzw. Kochsalz zu entziehen. Die daraus entstehende osmotische Hypotonie würde zur Wasserdiurese führen und pari passu auch das überflüssig werdende Wasser eliminieren. Alle guten Diuretica sind in Wirklichkeit «Natriuretica». Wenn sie gleichzeitig auch Wasser ausschwemmen, so handelt es sich um das, was man als «osmotische Diurese» zu bezeichnen pflegt. Solche osmotischen Diuresen können wir auch ohne Diuretica auslösen. Sie haben mit der

Wasserdiurese gar nichts zu tun, entstehen auch bei hypertonischem Plasma und lassen sich durch ADH nicht hemmen. In einer sehr eindrücklichen Versuchsserie haben *Rapoport* u. Mitarb. (11) gesunde Versuchspersonen mit verschiedenen harnpflichtigen Substanzen belastet und zwar «trocken» oder mit einem Minimum an Flüssigkeit. Diese Stoffe werden nach ihren eigenen Gesetzen ausgeschieden: durch Filtration allein, Filtration und tubuläre Sekretion, oder Filtration und unvollständige Rückresorption. Dadurch vermehrt sich die Gesamtmenge der osmotisch aktiven Harnbestandteile, und da die Konzentrierfähigkeit der Niere limitiert ist, reißen diese Stoffe auch Wasser mit. Die Harnmenge steigt, und zwar nicht proportional mit den ausgeschiedenen Stoffen, sondern stärker. Trotz einer «trockenen» Belastung wird der Harn verdünnt, dabei ist es gleichgültig, ob ein Stoff darum im Harn vermehrt ist, weil er durch Belastung im Plasma angereichert wurde, oder ob er ausgeschieden wird, weil die tubuläre Rückresorption durch die Wirkung eines Natriureticums gehemmt ist. Jede namhafte Natriurese ist damit zwangsläufig auch eine Diurese, und wir können mit Befriedigung feststellen, daß die Diuretica ihren Namen immer noch mit Recht tragen.

Zusammenfassung

Das innere Milieu hat einen qualitativen und einen quantitativen Aspekt. Der *osmotische Druck* wird konstant gehalten durch das antidiuretische Hormon (ADH), welches die renale Wasserrückresorption fördert und damit die Harnmenge vermindert. Die Abgabe des Hormons durch den Hypophysenhinterlappen wird über hypothalamische Osmorezeptoren durch den osmotischen Druck des Plasmas gesteuert. Diese Regulation funktioniert außerordentlich prompt und exakt.

Für die Konstanthaltung des extracellulären *Volumens* ist in erster Linie das Ausmaß der Natriumausscheidung verantwortlich. Regulatorisch spielen hier die Mineralocorticoide, im besonderen das Aldosteron eine dominierende Rolle. Für die Abgabe dieses Hormons ist nicht die Natriumkonzentration sondern die Menge der Extracellulärflüssigkeit maßgebend.

Für eine wirksame Ausschwemmung von Ödemen ist in erster Linie die Steigerung der Natriumabgabe von Bedeutung. Alle guten Diuretica sind daher Natriuretica.

Résumé

Le milieu intérieur est caractérisé au point de vue qualitatif et quantitatif. La *pression osmotique* est maintenue constante grâce à l'hormone

antidiurétique (ADH), qui stimule la réabsorption de l'eau dans les reins et par conséquent diminue la diurèse. La mise en liberté de l'hormone par le lobe postérieur de l'hypophyse se fait par des osmorécepteurs hypothalamiques, dirigés par la pression osmotique du plasma. Cette régulation se fait d'une façon remarquablement rapide et exacte. Le maintien en équilibre constant du *volume* extracellulaire dépend, en premier lieu, de l'importance de l'élimination du sodium. Ce sont les minéralocorticoïdes, surtout l'aldostérone, qui jouent un rôle prédominant de régulateurs. La mise en liberté de cette hormone dépend, non pas de la concentration du sodium, mais de la quantité de liquide extracellulaire. Une élimination efficace des œdèmes dépend, en tout premier lieu, d'une augmentation de l'élimination du sodium. Tous les bons diurétiques doivent par conséquent être de bons saliuriques.

Riassunto

L'ambiente interno ha un aspetto quantitativo ed uno qualitativo. La *pressione osmotica* viene mantenuta costante per mezzo dell'ormone antidiuretico (ADH), il quale aumenta il riassorbimento renale dell'acqua e riduce in tal modo il volume dell'urina. La secrezione di tale ormone da parte dell'ipofisi posteriore é regolata dalla pressione osmotica del plasma attraverso osmorecettori ipotalamici. Questo meccanismo regolatore funziona in modo straordinariamente pronto ed esatto. L'intensità dell'eliminazione sodica é in prima linea responsabile del mantenimento del *volume* extracellulare ad un livello constante. Ruolo preponderante hanno in questa regolazione i mineralocorticoidi specialmente l'aldosterone. Elemento determinante per la secrezione di questo ormone non é la concentrazione di sodio bensi la quantità del liquido extracellulare. Per ottenere un'efficace eliminazione degli edemi occorre in primo luogo aumentare l'eliminazione di sodio. Per questo tutti i diuretici efficaci sono quelli che eliminano il sodio.

Summary

The "milieu intérieur" has both a qualitative and a quantitative aspect. The *osmotic pressure* is kept constant by means of the antidiuretic hormone (ADH) which increases the renal water reabsorption and thus reduces the quantity of urine. The release of the hormone by the neurohypophysis is regulated via hypothalamic osmoreceptors by the osmotic pressure of the plasma. The extracellular *volume* is held constant primarily by the extent of sodium excretion. This is regulated by the mineralocorticoids. Aldosterone plays a dominant role. The

secretion of this hormone depends on the volume of plasma or extracellular fluid rather than on the concentration of sodium. For the effective reduction of oedema, it is primarily the increase of sodium excretion which is of significance. All good diuretics are therefore natriuretics.

1. *Smith, H. W.:* Amer. J. Med. **23,** 623 (1957). – 2. *Walker, A. M., Bott, P. A., Oliver, J.,* und *MacDowell, M. C.:* Amer. J. Physiol. **134,** 580 (1941). – 3. *Wirz, H.:* Helv. physiol. pharmacol. Acta **14,** 353 (1956). – 4. *Hargitay, B.,* und *Kuhn, W.* Z. Elektrochem. **55,** 539 (1951). – 5. *Wirz, H.:* Helv. physiol. pharmacol. Acta **11,** 20 (1953). – 6. *Gottschalk, C. W.:* Amer. J. Physiol. **196,** 927 (1959). – 7. *Verney, E. B.:* Proc. roy. Soc. B **135,** 25 (1947). – 8. *Buchborn, E.:* Klin. Wschr. **35,** 717 (1957). – 9. *Sulser, F., Kunz, H. A., Gantenbein, R.,* und *Wilbrandt, W.:* Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. (im Druck). – 10. *Müller, A. F., Riondel, A. M.,* und *Manning E. L.:* Helv. med. Acta **23,** 610 (1956). – 11. *Rapoport, S., Brodsky, W. A., West, C. D.,* und *Mackler, B.:* Amer. J. Physiol. **156,** 433 (1949).

Diskussion:

W. Siegenthaler (Zürich): Nach den neuesten Arbeiten von *Ullrich* u. Mitarb., welche die Untersuchungen von Prof. *Wirz* weitgehend bestätigen konnten, scheint im distalen Tubulus und in den Sammelrohren eine aktive Rückresorption von Natrium im teilweisen Austausch gegen Ammonium- und Wasserstoffionen stattzufinden. Nachdem die Wirkung des Adiuretinmechanismus in dieses Gebiet verlegt wird, fragt es sich, ob nicht auch der Aldosteronmechanismus in diesen distalen Abschnitten des tubulären Systems eingreift.

H. Fischer (Zürich): Es ist meinen Mitarbeitern *P. Huber* und *J. Spengler* im Zusammenhang mit cytologischen Diuresestudien gelungen, in dem von *E. B. Verney* (Cambridge, Philos. Trans. 1958) als osmoregulatorische Zone abgegrenzten Gebiet des Hypothalamus (N. supraopticus und N. paraventricularis) Nervenzellen vom neurosekretorischen Typus nachzuweisen, welche die kleinen Gefäße und Kapillaren dieses Gebietes mantelförmig umgeben und damit in engster Beziehung zur Gefäßwand und gleichzeitig durch Dendriten und Axone mit der neurosekretorischen Zone des Hypothalamus in Verbindung stehen. Es erscheint naheliegend, diesen Nervenzellen osmoregulatorische Funktionen beizumessen. Sie sind nur gerade in dieser Zone anzutreffen.

H. Wirz (Basel): Der Angriffsort des Aldosterons ist unbekannt. Es ist denkbar, aber nicht bewiesen, daß es die gleichen Gegenden sind, in denen das ADH seine Wirkung entfaltet.