

Direkter Nachweis der renalen Hyperämie nach intravenöser Injektion von Furosemid beim Hund*

C. VORBURGER, A. M. HARVEY und R. L. MALVIN

Medizinische Poliklinik der Universität Bern (Direktor: Prof. F. REUBI)
und Department of Physiology, University of Michigan, Ann Arbor, Mich., U.S.A.

Eingegangen am 27. Juni 1968

Direct Evidence for a Renal Hyperaemia after the Intravenous Injection of Furosemide into the Dog

Summary. The effect of intravenous furosemide (1 mg/kg) body weight on the clearance of sodium-para-aminohippurate (C_{PAH}) and on renal blood flow (electromagnetic flowmeter) was investigated under Nembutal anesthesia in 6 mongrel dogs. Renal blood flow, after a slight decrease, 20–30 sec after the Furosemide injection, increased rapidly and attained a mean value of +30.0% ($p < 0.001$) within the first 10 min. During the second 10 min, the increase averaged +23.1% ($p < 0.0025$) and dropped to +10.6% ($p < 0.05$) in the third 10 min period. The C_{PAH} showed a similar pattern with mean increases of 24.8% ($p < 0.05$), 13.0% ($p < 0.05$) and +6.9% respectively. In 2 dogs, electromagnetic flowmeters were implanted on the renal artery and the same studies performed without anesthesia. Again renal blood flow and C_{PAH} increased in a similar way to that seen in the previous study, although the increase was slightly more pronounced. We conclude that the observed increase of C_{PAH} in dogs after furosemide reflects a real increase of renal plasma flow and is not merely due to a washout effect.

Key-Words: Furosemide — Renal Blood Flow — Electromagnetic Flowmeter Probe — Na-PAH-Clearance.

Zusammenfassung. Bei 6 Bastard-Hunden wurde unter Nembutal-Narkose die Wirkung von Furosemid (1,0 mg/kg) Körpergewicht, i.v. injiziert auf die Natrium-Paraaminohippurat-Clearance (C_{PAH}) und auf die renale Durchblutung, gemessen mit einem elektromagnetischen Durchflußmesser, untersucht. Die Nierendurchblutung nahm, nach einer wenige Sekunden dauernden leichten Abnahme, regelmäßig zu. Die größte Zunahme, im Mittel +30% ($p < 0,001$) trat innerhalb der ersten 10 min nach Furosemid auf. In den zweiten 10 min sank die mittlere Zunahme auf +23,1% ($p < 0,0025$), in den folgenden 10 min auf +10,6% ($p < 0,05$) ab. Die entsprechenden Werte für die C_{PAH} lauten +24,8% ($p < 0,05$), +13,0% ($p < 0,05$) und +6,9% ($p < 0,05$). Um die Wirkung der Barbiturat-Narkose auszuschalten, wurden bei 2 Hunden mit implantierten elektromagnetischen Druckmessern dieselben Meßgrößen nach Furosemid in derselben Dosierung untersucht. Die Zunahme der Nierendurchblutung und der C_{PAH} tritt auch unter diesen Bedingungen, sogar noch etwas ausgesprochener, auf. Wir schließen aus unseren Befunden

* Mit Unterstützung eines „International postdoctoral research fellowship“ der NIH, PHS, U.S.A.

daß die nach Furosemid beim Hund auftretende Zunahme der C_{PAH} einer Zunahme der renalen Plasmadurchströmung, resp. der Nierendurchblutung entspricht und nicht auf einem „Auswasch“-Effekt beruht.

Schlüsselwörter: Furosemid — Renale Durchblutung — Elektromagnetischer Durchflußmesser — Na-PAH-Clearance.

Furosemid ist ein sehr wirksames Diureticum, und es beeinflusst die renale Hämodynamik in einer für ein Diureticum höchst ungewöhnliche Weise. So fanden wir in akuten Versuchen unter Clearance-Bedingungen beim Menschen eine Zunahme der Inulin- und der Na-Paraaminohippurat-Clearance (C_{PAH}) [9, 10] (wie unter anderem auch HEIDLAND [4], SCHIRMEISTER [7], JAHNECKE [5] und BUCHBORN [3]). Während wir aufgrund unserer Befunde an eine echte Zunahme der Inulin- und PAH-Clearance glaubten, vertraten KERR [6] und SUKI u. Mitarb. [8] die Ansicht, die Zunahme der beiden Clearances komme lediglich durch ein „Auswasch“-Phänomen zustande. Die folgenden Experimente wurden unternommen, um mit einer von der renalen Hydrodynamik unabhängigen, direkten Methode das Verhalten der Nierendurchblutung nach Furosemid zu studieren. Die Resultate unserer Untersuchungen sprechen dafür, daß es beim Hund nach i.v. Injektion von 1 mg Furosemid pro kg Körpergewicht regelmäßig zu einer eindeutigen, vorübergehenden renalen Hyperämie kommt.

Material und Methode

Die Untersuchungen wurden an Bastard-Hunden (mongrel dogs) beiderlei Geschlechts durchgeführt. Das Körpergewicht der untersuchten Tiere betrug 10–24 kg. Alle Tiere wurden nach einer Fastenperiode von mindestens 12 Std, während der sie aber freien Zutritt zu Wasser hatten, untersucht. Die Tiere wurden mit 30 mg pro kg Körpergewicht Nembutal, i.v. injiziert, anaesthetisiert. Ein Endotrachealtubus gewährleistete eine freie Atmung. Zur Blutdruckbestimmung und für Blutentnahmen wurde ein Polyäthylenkatheter in eine A. femoralis implantiert. Ein in eine Vorderlaufvene eingeführter Polyäthylenkatheter diente zur Infusion von Na-Paraaminohippurat in physiologischer Kochsalzlösung. In Seitenlage wurde von einem infracostalen Schnitt unter möglichst stumpfen Vorgehen auf den Nierenhilus vorgegangen und die A. renalis auf eine Strecke von 1–2 cm unmittelbar nach ihrem Abgang aus der Aorta abdominalis freipräpariert. Für diese Studie wurden nur Tiere verwendet, die auf der untersuchten Seite eine *einzig*e Nierenarterie aufwiesen. Nach Freilegung des Ureters im mittleren Drittel wurde ein der Urinkollektion dienender Plastik-Katheter in den Ureter eingelegt. Nun wurde ein der Größe der A. renalis entsprechender elektromagnetischer Durchflußmesser¹ auf den undichotomierten Teil der A. renalis aufgesetzt und mit Nähseide verankert. Nachdem die Urinvolumina sich stabilisiert hatten, wurde eine Aufladedosis (priming dose) von Na-PAH durch den Venenkatheter injiziert und eine Dauerinfusion (sustaining infusion) mit Na-PAH in physiologischer steriler Kochsalzlösung mit einer Geschwindigkeit von 2 ml/min infundiert. Die Na-PAH-

¹ Square-wave electromagnetic flowmeter, Carolina Medical Electronics Inc., Winston-Salem, N. C.

Konzentrationen wurden so gewählt, daß Plasmaspiegel von 2–2,5 mg-% erreicht wurden. Nach einer Äquilibrationszeit von 30 min wurden drei Clearance-Perioden von je 10 min durchgeführt und die Meßwerte des elektromagnetischen Durchflußmessers aufgezeichnet. Mit Abschluß der dritten Kontroll-Clearance-Periode erhielten die Tiere 1,0 mg Fursemid pro kg Körpergewicht i.v. injiziert. Im Anschluß daran folgten weitere drei Clearance-Perioden zu je 10 min, während welchen wiederum die C_{PAH} und die Werte des elektromagnetischen Durchflußmessers registriert wurden. Zu Beginn und vor Abschluß des Experimentes wurde mit einer armierten feinen Gefäßklemme die A. renalis, proximal vom Durchflußmesser, kurz vollständig komprimiert und so der Nullwert eingestellt. Die „Drift“ war nie höher als $\pm 2,0\%$. Nach Abschluß dieser Untersuchungen wurden die Tiere ausgeblutet, wobei das Blut zur nachfolgenden Eichung in einem Gefäß, das eine geringe Menge Heparin enthielt, aufgefangen wurde. Darauf wurde die zur Durchblutungsmessung verwendete A. renalis möglichst nahe an der Aorta und unmittelbar vor der ersten Teilung excidiert. Der jeweils verwendete Durchflußmesser, wiederum auf die excidierte A. renalis aufgesetzt, wurde mit dem tiereigenen Blut, das durch eine Sigma-pumpe durch die A. renalis in einen Meßzylinder gepumpt wurde, geeicht. Alle von uns verwendeten elektromagnetischen Durchflußmesser zeigten eine lineare Beziehung zwischen Durchflußmenge und Ampère-Meter-Ausschlägen im Bereich von 30–280 ml/min.

Für die zweite Versuchsreihe wurden 2 weibliche Hunde (17,5 und 16 kg Körpergewicht) verwendet. Die Versuchsanordnung war dieselbe wie in den akuten Experimenten, mit der Ausnahme, daß die Freilegung der A. renalis unter aseptischen Kautelen und mit sorgfältiger Hämostase vorgenommen wurde. Der elektromagnetische Durchflußmesser wurde rittlings über der A. renalis mit Nähseide verankert und das elektrische Verbindungskabel unter der Haut in den Nacken geführt, so daß nur der abdeckbare Steckkontakt über der Haut des Tieres lag. An der gleichen Stelle wurde ein in die A. carotis eingeführter Katheter, der täglich mit Heparin gespült wurde, an der Haut verankert. Beim Versuchstier Nr. 2 wurde außerdem die kontralaterale A. renalis unmittelbar nach dem Abgang aus der Aorta mit Nähseide ligiert. 14 Tage nach der Operation war die Operationswunde jeweils verheilt und die Tiere wiederum vollständig mobilisiert. Nach mehrmaligem Training war es bei beiden Tieren möglich, die PAH-Clearance zu bestimmen und gleichzeitig die Werte des elektromagnetischen Durchflußmessers zu registrieren. Nach Abschluß der Untersuchungen wurden die Tiere mit 30 mg Nembutal anaesthetisiert, ausgeblutet und der implantierte elektromagnetische Durchflußmesser auf dieselbe Weise wie in den akuten Versuchen geeicht.

Die chemische Bestimmung von PAH erfolgte nach der Methode von BRATTON u. MARSHALL [2]. Der Blutdruck der Tiere wurde an einem U-förmigen Quecksilber-Manometer, das mit dem intraarteriellen Katheter verbunden wurde, abgelesen. Eine am Druckschlauchsystem angebrachte kleine Schraubenzwinde wurde so angezogen, daß der mittlere Blutdruckwert abgelesen werden konnte. Die Resultate der akuten Versuche wurden nach dem „Paar-Differenz“-Test analysiert und die Irrtumswahrscheinlichkeit mit dem *t*-Test nach Student berechnet.

Resultate

Die Ergebnisse unserer akuten Experimente sind in Tab. 1 zusammengestellt. Nebst einer starken Zunahme des Harnzeitvolumens, die lediglich bei Versuchstier Nr. 4 bescheiden war und verspätet einsetzte, ließ sich bei allen Hunden eine Zunahme der PAH-Clearance und der Nierendurchblutung, gemessen mit dem elektromagnetischen Durch-

Tabelle 1. Übersicht über die akuten Experimente. C_{PAH} = Na-PAH-Clearance, EDM = elektromagnetischer Durchflußmesser, MABD = mittlerer arterieller Blutdruck. F_1-F_3 = je 10minütige Clearanceperioden nach der Fursemid-Injektion.

*** symbolisiert ein $p < 0,001$, ** ein $p < 0,05$

Tier		Harnzeit Volumen (ml/min)	C_{PAH} (ml/min)	EDM (Skalenteile)	MABD (mmHg)
1	Kontrolle	0,68	92,8	27,9	128
	F_1	11,2	103,0	42,0	132
	F_2	11,7	113,0	38,0	134
	F_3	5,8	111,0	27,0	136
2	Kontrolle	0,58	164,0	51,8	102
	F_1	2,47	209,0	69,0	106
	F_2	4,12	203,0	66,0	104
	F_3	3,71	158,0	60,0	102
3	Kontrolle	0,32	84,4	35,8	99
	F_1	6,45	115,0	47,5	100
	F_2	5,65	87,2	39,0	100
	F_3	4,6	78,6	37,0	100
4	Kontrolle	0,18	83,4	43,3	102
	F_1	0,74	89,5	52,0	104
	F_2	0,98	103,5	54,3	104
	F_3	1,7	102,0	50,0	106
5	Kontrolle	0,56	64,5	37,0	100
	F_1	4,5	73,0	42,0	98
	F_2	5,3	71,5	40,5	100
	F_3	4,6	64,0	37,0	102
6	Kontrolle	1,02	200,0	30,0	102
	F_1	10,95	264,0	41,0	100
	F_2	13,0	260,0	40,0	102
	F_3	13,1	221,0	38,5	104

Mittelwerte:

Kontrolle	0,56	114,8	37,6	106
F_1	6,05***	143,3 (+24,8% ^{0/0} **)	48,9 (+30,0% ^{0/0} ***)	107
F_2	6,79***	129,7 (+13,0% ^{0/0} **)	46,3 (+23,1% ^{0/0} **)	107
F_3	5,59***	122,6 (+ 6,9% ^{0/0})	41,6 (+10,6% ^{0/0} **)	108

flußmesser, nachweisen. Die Werte des elektromagnetischen Durchflußmessers sind in Skalenteilen des Ampère-Meters angegeben (Mittelwerte aus minütlichen Ablesungen). Als erste Reaktion trat regelmäßig 20 bis 30 sec nach der Injektion von Fursemid eine wenig Sekunden dauernde Abnahme der Nierendurchblutung auf. Gleich darauf zeigten die elektromagnetischen Durchflußmesser eine rasche Zunahme der renalen Durch-

blutung. Die maximale Zunahme, im Mittel $+30\%$ ($p < 0,001$), wurde innerhalb der ersten 10 min nach Fursemid registriert. In der folgenden Periode betrug die mittlere Zunahme $+23,1\%$ ($p < 0,0025$); in der dritten Periode sank die Durchblutung allmählich wieder gegen den Kontrollwert ab; sie lag im Mittel mit $+10,6\%$ immer noch signifikant über dem Kontrollwert ($p < 0,05$) (s. Tab.1).

Die C_{PAH} zeigt im Mittel den gleichen zeitlichen Ablauf wie die Nierendurchblutung. Die Zunahme ist in den beiden ersten Clearanceperioden bei einem $p < 0,025$ signifikant, nicht mehr hingegen in der dritten Clearanceperiode. Mit Ausnahme des Versuchstieres Nr. 1 lag der mittlere arterielle Blutdruck im Bereich der Norm und änderte sich nicht signifikant während der ganzen Dauer der Versuchsanordnung.

Tabelle 2. Enthält die Resultate von 2 Hunden, die mit implantierten elektromagnetischen Durchflußmessern ohne Narkose untersucht wurden. Abkürzungen wie Tab.1

Tier		Harnzeit	C_{PAH}	EDM	MABD
Nr.		(ml/min)	(ml/min)	(Skalenteile)	(mm Hg)
1	Kontrolle	0,68	279	64	102
	F ₁	8,0	320 (+14,7%)	86 (+34,4%)	104
	F ₂	12,5	360 (+29%)	94 (+46,9%)	102
	F ₃	12,0	288 (+3,2%)	68 (+6,3%)	102
2	Kontrolle	1,7	131	40	104
	F ₁	11,6	194 (+48%)	65 (+40%)	104
	F ₂	9,5	185 (+41%)	51 (+27,5%)	106
	F ₃	8,4	113 (-14%)	42 (+5%)	104

Bei den nicht narkotisierten Hunden verhalten sich die C_{PAH} und die Nierendurchblutung ähnlich wie in den akuten Versuchen. Beim Versuchstier Nr. 1 wird der maximale Wert erst in der zweiten Clearanceperiode nach Fursemid, beim 2. Versuchstier aber schon in den ersten 10 min nach Fursemid sichtbar. Das Ausmaß der Zunahme der PAH-Clearance und der Nierendurchblutung ist etwas größer als bei den Akutversuchen (Tab.2). Auf eine statistische Analyse wurde in Anbetracht des kleinen Kollektivs verzichtet. Die Zunahme der Diurese ist wieder sehr ausgesprochen, während der mittlere arterielle Blutdruck sich praktisch nicht verändert.

Diskussion

Mit unseren Untersuchungen haben wir gezeigt, daß Fursemid beim Hund in einer Dosis von 1,0 mg/kg Körpergewicht nach i.v. Injektion zu einer 20–30 min dauernden Hyperämie führt. Die Zunahme der renalen Durchblutung muß, da sich der mittlere arterielle Blutdruck

nicht verändert, auf eine Abnahme des renalen Gefäßwiderstandes zurückgeführt werden. Eine Steigerung des Herzminutenvolumens könnte — unter der Annahme eines unveränderten Nierenwiderstandes — nur dann zu einer vermehrten Nierendurchblutung führen, wenn sich auch der extrarenale Teil des „peripheren Widerstandes“ nicht ändert. Diese hämodynamischen Veränderungen würden aber zu einer Steigerung des arteriellen Blutdrucks führen. Furosemid hat also eine Wirkung auf die Gefäßmuskulatur der Niere. In diesem Zusammenhang sind die Befunde von BIRCH und ZAKHEIM von Interesse. Diese Autoren konnten zeigen, daß Furosemid (und auch Ethacrynsäure) die durch Noradrenalin in der Nierebedingte Redistribution und Abnahme des Blutflusses nahezu zu normalisieren imstande ist [1]. Um auszuschließen, daß die im Akutexperiment von uns beobachtete renale Hyperämie nur durch eine allenfalls durch die Barbituratnarkose hervorgerufene, erhöhte sympathico-adrenale Aktivität ermöglicht worden wäre, haben wir zwei Hunde ohne Narkose untersucht. Wie aus der Tab. 2 hervorgeht, ist die Zunahme der renalen Durchblutung aber unter diesen Bedingungen nach Furosemid noch ausgesprochener, in ihrem zeitlichen Ablauf aber praktisch den Akutexperimenten vergleichbar.

Beim Vergleich der C_{PAH} -Daten mit denjenigen der elektromagnetischen Durchflußmesser fällt auf, daß das Ausmaß der Zunahme in Prozent gegenüber dem Kontrollwert nicht immer identisch ist. Dafür können einerseits die Varianz der Bestimmungstechnik der Nierendurchblutung und der PAH-Clearance und andererseits eine mögliche Veränderung der Extraktion von PAH unter Furosemid verantwortlich gemacht werden. Das letztere scheint uns nicht sehr wahrscheinlich, da wir beim Menschen nach Furosemid keine signifikanten Veränderungen der PAH-Extraktion fanden ([9]). Diese Möglichkeit kann aber nicht ausgeschlossen werden, da entsprechende Befunde unseres Wissens beim Hund fehlen. Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß die nach Furosemid beim Hund und beim Menschen beobachtete Zunahme der PAH-Clearance einer echten Zunahme der Nierendurchblutung entspricht und nicht auf einen „Auswasch“-Effekt zurückzuführen ist. Gleichermäßen dürfte die Zunahme der Inulin-clearance einer Zunahme der glomerulären Filtration entsprechen.

Literatur

1. BARGER, A. C.: Renal hemodynamic factors in congestive heart failure. N. Y. Acad. Sci. **139**, 276 (1966).
2. BRATTON, A. C., and E. K. MARSHALL, JR.: A new coupling component for sulfanilamide determination. J. biol. Chem. **128**, 537 (1939).
3. BUCHBORN, E., u. S. ANASTASKIS: Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus von Furosemid. Klin. Wschr. **42**, 1127 (1964).

4. HEIDLAND, A., K. KLÜTSCH u. D. SUZUKI: Nierenhaemodynamik, Wasser- und Elektrolytausscheidung nach 4-Chlor-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamoyl-anthranilsäure. *Arzneimittel-Forsch.* **14**, 6, 713 (1964).
5. JAHNECKE, J., H. KONIETZKO u. F. KRÜCK: Klinische Pharmakologie des Furosemid im akuten Versuch. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **70**, 1001 (1964).
6. KERR, D. N. S.: Furosemid-Symposium, Bad Homburg v. d. H. 1963.
7. SCHIRMEISTER, J., u. H. WILLMANN: Über die Harnsäure- und andere Clearances nach intravenöser Gabe von Furosemid beim Menschen. *Klin. Wschr.* **42**, 623 (1964).
8. SUKI, W., F. C. RECTOR, and D. W. SELDIN: The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. clin. Invest.* **44**, 1458 (1965).
9. VORBURGER, C.: Die akute Wirkung des Diureticums Furosemid auf das Glomerulumfiltrat, die renale Haemodynamik, die Wasser-, Natrium-, Chlorid- und Kaliumausscheidung und auf den Sauerstoffverbrauch der Nieren. *Klin. Wschr.* **42**, 833 (1964).
10. — Propriétés et mode d'action de la furosémide. *J. Urol. Néphrol.* **72**, 581 (1966).

Dr. C. VORBURGER
Oberarzt, Medizinische Poliklinik
der Universität
CH 3008 Bern, Freiburgstr. 3