

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA PERMEABILIDAD VESICAL

Dres. Carlos H. Scorticati y Herbert A. Pagliere.

La fisiología de las vías urinarias presenta puntos en permanente discusión y controversia, uno de ellos, la posibilidad que el urotelio permita una modificación de la orina secretada por el riñón es lo que hemos querido conocer con esta experiencia, limitando la investigación al estudio de la permeabilidad vesical.

Esta inquietud nuestra no es original, y la duda en lo que atañe al comportamiento del epitelio de la vejiga se remonta al siglo XVIII.

Según Mann, las primeras investigaciones al respecto datan de 1779, aunque anteriormente ya era aceptada por algunos la permeabilidad vesical, cualidad que permitía, según ellos explicar las diferencias cuali-cuantitativas entre las orinas diurnas y nocturnas por la absorción mayor con el estancamiento vesical durante el prolongado reposo nocturno.

A principios del siglo XIX los investigadores que discutían este tema se dividieron en 2 grupos bien definidos y opuestos, unos, los que admitían la absorción vesical, y otros que rotundamente la negaban, justificando los casos positivos por traumatismo vesical durante la experiencia, lo que alteraría su condición de impermeabilidad absoluta.

Correspondería a D'Etchepare, en 1824, el privilegio de ser el primero en querer demostrar la absorción transvesical. Para ello instiló una dilución de estricnina en la vejiga de un perro; al cabo de unos veinte minutos el animal hizo unas convulsiones y murió.

Recién unos treinta años más tarde, el Dr. W. Kaupp, realiza sobre sí mismo una interesante experiencia; durante meses se autoadministró una dieta constante y determinó la concentración de urea y sales en la orina, luego de contener la micción de 1 a 12 hs, concluyendo del estudio comparativo de las muestras, que éstas se modifican en relación con el período de permanencia en la vejiga, es decir que el reservorio vesical no es un continente inerte.

Este estudio de Kaupp, con todas las objeciones que la medicina experimental hoy día le puede hacer, poniendo en duda sus deducciones, tuvo sin embargo el gran mérito de despertar el interés de los investigadores sobre el tema y es así, como, desde entonces, se observan en la literatura médica contribuciones asiduas.

En su difundido tratado de Fisiología humana, Mathias Duval en 1863, recalca la impermeabilidad vesical en condiciones normales, cualidad que se perdería en los procesos inflamatorios y tumorales del órgano.

Este mismo concepto es refirmado por Cohnheim a principios de este siglo quien asevera que la vejiga no es permeable ni para el agua, a menos que una noxa haya previamente modificado su estructura normal. Esto último, quedó perfectamente demostrado con la experiencia o mejor dicho accidente iatrogénico que relató Black en 1869, quien al instilar cloruro de Mercurio en la vejiga de una paciente portadora de una cistitis le ocasionó una severa intoxicación.

Si tomamos en cuenta la relación filogenética, es justificado pensar que la vejiga humana normal pueda tener cierta capacidad de absorción, pues es bien sabido que en animales inferiores, como por ejemplo la tortuga, la vejiga urinaria, además de su función de receptáculo de orina, cumple otra, la de verdadero reservorio de agua, la que es reabsorbida en los períodos de sequía.

Y es así, como las primeras experimentaciones realizadas en animales son muy demostrativas de la permeabilidad vesical.

En 1893, Bazy, publica en los Archivos de medicina experimental, el resultado de sus

investigaciones en los animales: instila en la vejiga de perros cocaína; a los 10 minutos comienzan a exteriorizarse sus efectos, ocasionándole la muerte a los 19 minutos. La instilación de extracto de Beladona en partes iguales de agua provoca, ya a los 5 minutos, dilatación pupilar, y efectos letales a las 18 hs. Deduce Bazy, de todo ello que la vejiga tiene un poder de absorción muy activo, y por ello en experiencias con vejigas aisladas, muchas veces recogía menos agua de la que introducía, por lo que se absorbería a través de su pared dando así razón a los que explican por esta teoría, el hecho clínico inequívoco de la mayor concentración de la orina matinal, en relación con las del resto del día.

Pero además de las irrefutables deducciones filogenéticas, existen razones ontogénicas que justifican sustentar la idea de una capacidad de absorción por parte de la vejiga: embriológicamente sabemos que su origen es casi enteramente endodérmico, derivado de la cloaca primitiva o intestino posterior, excepto la porción trigonal proveniente del conducto mesonéfrico, de origen mesodérmico.

El tabique cloacal o uro-rectal divide en dos, esta primitiva cavidad única, dando origen a la vejiga en su parte anterior y al recto, en la posterior. La gran capacidad de absorción de éste último, es ampliamente conocida y utilizada con fines terapéuticos por lo que no es extraño que la vejiga conserve aunque sea en forma rudimentaria dicha propiedad.

En este siglo las observaciones se multiplican: Macht en 1918, demuestra que la absorción es mayor en uretra posterior que en vejiga; Mann y Magoun en 1923, encuentran que sulfofenoltaleína, azul de metileno e índigo carmín se absorben en trazas, pues se encuentran en la orina ureteral. Vickers y Marshall, en 1924, demuestran la absorción de urea y cloruro de sodio en conejos. Frey en 1932 observó la absorción de Yoduros orgánicos (uroselectan, abrodil) y bromuro de sodio a través de la vejiga de conejos en cantidades tan apreciables que a la hora se obtenía un aceptable urograma. Este mismo autor demuestra un hecho recalable: la absorción está en relación directa con la tensión endovesical: a mayor tensión, mayor absorción.

Según De la Peña, la mucosa vesical es del mismo tipo que la conjuntival y la bucal que sabemos tienen una marcada capacidad de absorción. Existe en aquella abundante red vículo-linfática submucosa trigonal que tendría por fin vehiculizar las sustancias absorbidas.

En 1928, junto con Baretz, instilando en la vejiga de individuos de sensibilidad reconocida, proteínas alergénicas, consigue desencadenar una reacción anafiláctica. Fender en 1934, resumiendo el resultado de sus experiencias sostiene que la vejiga es ligeramente permeable a los constituyentes normales de la orina y que en las cistitis esta permeabilidad aumenta marcadamente.

Experiencias más recientes en humanos con vejigas aisladas, como las de Maluj en 1953 y la de Kerr, Barkin, D'Aloisio y Menczyk en 1963, permiten llegar a la siguiente conclusión: La vejiga se comporta como una membrana semipermeable y las sustancias entran y salen de ella de acuerdo con las leyes físico-químicas de la difusión. La utilización de los radioisótopos permiten demostrar fehacientemente la migración de iones entre el medio interno y el contenido de vejigas aisladas del aparato urinario superior y este intercambio está regido por los siguientes factores:

- 1º El flujo urinario.
- 2º El gradiente de concentración.
- 3º El pH.
- 4º El tiempo de contacto de los iones con la vejiga y
- 5º La tensión endovesical.

Según estas normas, el agua va de donde hay menor densidad hacia la mayor, esté aquella dentro o fuera de la vejiga y lo inverso ocurre con los electrolitos, la concentración de electrolitos en la vejiga tiende a aproximarse a su concentración en la

sangre y el pH tiende también a alcanzar los niveles sanguíneos.

En cambio la creatinina rige su absorción en relación con el pH, y es independiente del gradiente de concentración de la sustancia.

La pared de la vejiga puede ser fuente importante de β glucuronidasa y la cantidad que entra en vejiga es proporcional al peso específico del contenido vesical.

Todas estas observaciones resultado de inquietudes y esfuerzos aislados permiten reconocer, por la conexión de las mismas que la vejiga poseería un efecto opuesto al del riñón, es decir intenta contrarrestar el trabajo renal destinado a mantener constante el medio interno; pues si la orina es concentrada, la diluye, si tiene muchos iones, tiende a disminuirlos, si hay gran creatinuria, la reabsorbe.

Por todas estas circunstancias, Kerr y colaboradores sostienen que en condiciones especiales la vejiga puede anular el 25 % del trabajo del riñón, por su acción opuesta y concluyen diciendo:

"El concepto de que la vejiga es un continente inerte de la orina, no tiene asidero".

A consideraciones semejantes llegan Rappaport, Nicholson y Yendt estudiando la traslación de los electrolitos a través de la vejiga de los perros, creyendo que su trasposición es el resultado de su movimiento pasivo y aseveran: "La vejiga no es un reservorio impermeable, y en algunas circunstancias la composición de la orina vesical no es idéntica a la orina que deja el riñón".

La importancia del flujo urinario en la valoración del transporte de sustancias desde o hacia la vejiga, puede apreciarse claramente en el trabajo de Levinsky y Berliner, quienes demuestran que a un flujo urinario de 1 ml/minuto, el uréter y la vejiga se comportan para la orina como un simple conducto de transporte, a flujo menor y sobre todo a menos de 0,25 ml/minuto, hay marcados cambios urinarios, en el agua, urea, cloruros, sodio, potasio, hidrógeno y creatinina, los cuales se movilizan en dirección de sus gradientes de concentración.

De ello se deduce que los valores de la urea en sangre y orina pueden variar, según se permita o no el estancamiento vesical.

Todas estas conclusiones, resultado de la paciente investigación experimental, tienen sin embargo una gran importancia práctica y deben ser tenidas en cuenta en las valoraciones nefrourológicas, las cuales, por las modificaciones de la orina en la vejiga, pueden distorsionarse apreciablemente.

Es así que el clearance de creatinina no es una exacta expresión de la filtración glomerular a bajo flujo urinario y Ladd demuestra que en estas condiciones la relación: clearance de inulina/clearance de creatinina, que normalmente es de 0,94 puede llegar a ser de hasta 0,20, lo que asevera la afirmación anterior. Por otra parte, la influencia del pH urinario es evidente en la absorción vesical y para ratificar esto, por supuesto, hemos tomado en cuenta exclusivamente aquellas experiencias dentro de los límites extremos fisiológicos de acidez y alcalinidad de la orina, pues escapar de ellos, significa utilizar sustancias que constituyen una noxa para el urotelio, lo que evidentemente falsearía los resultados.

No existe un pH fijo, en el cual la absorción vesical sea mayor, sino que para cada sustancia en particular hay un grado de acidez óptimo. Así por ejemplo la absorción de la creatinina es mayor cuanto menor es el pH y ésta es influenciada más por las variaciones del pH, que por el peso específico o concentración de la solución vesical. Comportamiento semejante de la creatinina tienen los electrolitos. Por el contrario la transferencia de otros elementos como el thio-tepa por ejemplo, es mayor en medio alcalino. En este terreno, Georgapulo, Stancanelli y Fresu que estudiaron la reabsorción del Thio-tepa marcado con azufre 35, el que es absorbido y vehiculizado por vía vascular-linfática, una vez instilado en la vejiga, como lo demostraron, al impresionarse una placa radiográfica que dibujaba la trama linfática vesical, sus vías y ganglios satélites, abogan por dicho método terapéutico, como complemento del tiempo quirúrgico y

como tratamiento paleativo en las formas difusas de carcinoma vesical.

Hemos visto que numerosas sustancias han sido objeto de investigación de su traslado a través de la mucosa vesical; muchas de ellas, componentes normales de la orina, como el agua, urea, cloruros, sulfatos, fosfatos, sodio, potasio, bicarbonato, creatinina, etc. Otras, constituyentes también del organismo, pero que sólo se encuentran en la orina en circunstancias patológicas, como la glucosa y también otras, completamente extrañas al hombre como el índigo-carmín, la sulfafenoltaleína el yoduro de litio, el thio tepla y muchas más.

Variados han sido también los métodos utilizados para valorarla unos de apreciación cualitativa; como la utilización de un urograma al utilizar compuestos yodados, el producir en la piel, previamente sensibilizada una reacción alérgica al instilar el alergenno en vejiga (Baretz) o el desencadenar una anafilaxia por la antipirina, extracto de frutilla, oxicianuro de mercurio, etc, en individuos de reconocida energía a dichas sustancias (Smiljanich, 1926).

Otras veces la absorción se demostró por los efectos biológicos de las sustancias instiladas, como la midriasis por la beladona y la miosis por la morfina y las contracciones musculares, y aún su acción letal, por la estriacina, en la Medicina experimental. Sin embargo, las determinaciones cuantitativas, por su precisión tienen hoy día preferencia. Así las determinaciones químicas, la espectro-fotometría, la colorimetría, la fluorometría, el captador de radiaciones para las sustancias marcadas permiten una valoración exacta de estas determinaciones.

La fluorometría, fue utilizada en nuestra investigación.

INVESTIGACION DE LA ABSORCION DEL SULFATO DE QUININA A TRAVES DE LA VEJIGA NORMAL DE LA MUJER ADULTA.

Es sabido, que para poder realizar un estudio comparativo, la experiencia debe ser realizada en seres que presenten un conjunto de caracteres comunes.

Nosotros hemos elegido a mujeres en la edad media de la vida, entre 35 y 50 años gozando de perfecta salud en el momento de la experiencia. Algunas de ellas en razón del medio en que actuamos, tenían antecedentes de patología urinaria alta, pero estaban completamente controladas e inactivas desde tiempo atrás. Estos caracteres coincidentes, entre las cuales pueden agregarse la talla y el peso, deben ser tenidos muy en cuenta para poder homologar con alguna verosimilitud, cualquier experiencia. Es obvio, por ejemplo, que no se pueden comparar la función o el comportamiento de un órgano o de un sistema, de un niño con el de un hombre. Y hemos elegido a mujeres, pues por los caracteres de la fisiología de la micción, tan diferentes a la del hombre, hace que podamos descartar a la uretra, como zona de posible absorción pues el esfínter vesical de la mujer, tiene una función de continencia mucho mayor que la del esfínter interno o liso de la vejiga del hombre. De realizar el trabajo en éste, quedaría la duda, de que en los resultados pueda haber participado la uretra prostática de mayor capacidad de absorción, como lo demuestran experiencias ya mencionadas.

En todas las pacientes se constató por la anamnesis, análisis de orina, endoscopía y métodos radiográficos, la normalidad absoluta del epitelio vesical, exento totalmente en el pasado y en el presente de lesiones, inflamatorias, tumorales o traumáticas, que pudieran alterar sus condiciones fisiológicas, así como descartamos la existencia de reflujo ureteral.

PRINCIPIOS DEL METODO

Previa una dieta seca de 24 horas, con el fin de disminuir el flujo urinario, para evitar una excesiva dilución del medicamento en la vejiga, y cuatro días sin ingerir droga ni medicamento alguno, se obtiene sangre, en ayunas, para la valoración previa. Inmediatamente con una sonda delicada de tipo Nelatón nº 14, se sondea vejiga, se vacía de su contenido y se instila 25 cm³ de sulfato de quinina al 2,5 %, solución que se mantiene estable por la adición de ácido tartárico en cantidad suficiente para llevarla a un pH aproximado de 6. Manteniendo a la paciente en reposo relativo se obtienen muestras de sangre a la hora y a las cuatro horas de la instilación, evitando su coagulación por la extracción con heparina.

TECNICA DE LA DETERMINACION

Preparación del sulfato de quinina standard:

Se pesan 10 mg de sulfato de quinina y se colocan en un matraz de 1000 ml, se le agregan 100 ml de ácido sulfúrico 0,1 N, se agita para disolver y se lleva a volumen 1000 con el mismo ácido.

De esta solución se prepara una dilución que contenga 0,2 microgramos por mililitro, para ello se diluye, 1 en 50 con ácido sulfúrico 0,1 N.

Preparación de la muestra de sangre:

La sangre, hecha incoagulable por el agregado de heparina, se centrifuga, para separar el plasma, se diluye éste, con ácido sulfúrico, 0,1 N, en proporción 1 en 10. Si se constata turbidez, se filtra.

La lectura se realiza en un fluorómetro adecuado (hemos utilizado el modelo del laboratorio Crudo-Caamaño) usando filtro nº 1, longitud de onda, 548 milimicrones. El Cálculo de la valoración.

$$\frac{\text{Fluorescencia de la muestra}}{\text{Fluorescencia de la quinina standard}} \times \text{dilución} \times \text{concentración standard}$$

$$\text{es decir} = \frac{FM \times 10 \times 0,2}{F - S. t. \times 1}$$

1º Observación: R. M. 50 años, peso 82 kg. altura 1,56 mts. H. C. 7421. Diagnóstico Litiasis renal (operada). Análisis de orina: Sedimento: 1-2 células planas. Cistoscopia: Vejiga normal.

Absorción del Sulfato de Quinina: Muestra previa: 0. a la 1º hora: 0,45 g/ml, a las 4 hs.: 1,98 g/ml.

2º Observación: R. C. P. de 41 años peso 62 kg. altura 1,55 mts. H. C. 7559. Diagnóstico: pielonefritis crónica.

Orina: sedimento centrifugado: escasas células epiteliales, escasos leucocitos, pus: no contiene, hematíes no contiene, cilindros no contiene. Bacteriología por examen directo y cultivo: no se obtuvo desarrollo de gérmenes. Cistoscopia: mucosa vesical normal, muy ligera congestión de trígono.

Muestra previa: 0 a la 1º hora: 0,37 g/ml a las 4 horas: 1,69 g/ml.

3º Observación: U. N. M. de 34 años peso 59 kg. altura 1,57 mts. H. C. 7496 Diagnóstico: Ptosis renal derecha. Orina: Sedimento: células y leucocitos 1 a 2 por campo. Cistoscopia: Vejiga normal.

Absorción del Sulfato de Quinina.

Determinación previa: 0 a la hora: 1,1 g/ml a las 4 horas: 2,16 g/ml.

4º Observación: C. M. P. de 44 años peso 61 kg. altura 1,60 mts. Diagnóstico: Ptosis renal bilateral. Citoscopia: normal Orina: escasas células planas y leucocitos, no pus, 2 a 3 hematíes por campo algún cilindro leucocitario. Coloración de Gram y Zehl Nielsen: negativo. Absorción de Sulfato de quinina: Determinación previa: negativa a la 1er hora: 0,13 g/ml a las 4 hs: 1,85 g/ml.

5º Observación: B. H. de 39 años, Peso 68 kg. altura 1,58 mts. Diagnóstico. Litiasis renal bilateral y pielonefritis hipertensiva. No tuvo antecedentes de cistitis, en antiguas determinaciones se demostró infección urinaria (renal) a coli-estrepto, proteus mirabilis. Antes de hacer la determinación: Orina sedimento: 1 a 2 células y leucocitos por campo a gran aumento, no se observan microorganismos. Citoscopia: Vejiga normal. Trigono ligeramente congestivo.

Absorción de Sulfato de Quinina.

Muestra previa. 0 a la hora 0,41 g/mg a las 4 horas 1,49 g/ml.

6º Observación: M. D. 38 años, peso 59 kg. Altura 1,62 mts. H. C. 5295.

Diagnóstico Pielonefritis crónica hipertensiva. Biopsia renal. Se observa un vaso arterial de regular calibre con signos de esclerosis. Rodean al mismo, escasos elementos tubularescolectores con discreto infiltrado linfocitario: Orina 1 a 2 células y 5 a 6 leucocitos por campo.

El cultivo revela colibacterias. Citoscopia: Vejiga normal. Absorción del Sulfato de quinina: Determinación previa: negativo a la 1º hora: 0,53 g/ml a las 4 horas 1,49 g/ml.

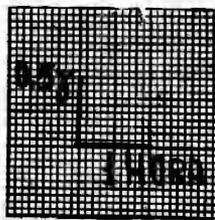
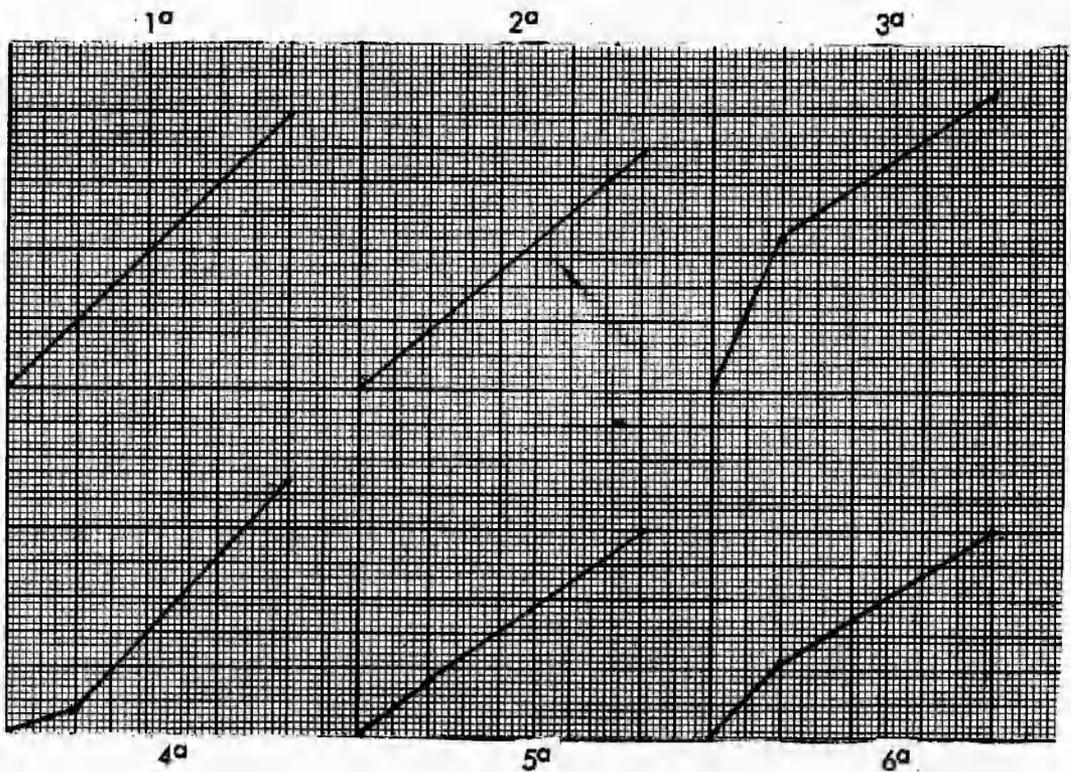
CONCLUSIONES

Hemos visto, por el resultado de la experiencias realizadas que el Sulfato de quinina, en medio débilmente ácido, se absorbe a través de la mucosa vesical normal en apreciable cantidad. La capacidad de absorción es homogénea en todos los casos estudiados, fluctuando los valores obtenidos entre 1,5 a 2 gammas por mililitro de plasma, al cabo de 4 horas de contacto de la sustancia con el urotelio vesical.

El método fluorométrico empleado nos garantizó una gran especificidad y enorme sensibilidad. Con él se pueden determinar con precisión valores del orden centésimo de gamma. El Sulfato de quinina no había sido nunca utilizado, previamente en la realización de estudios similares.

Creemos que la incontrovertible demostración, de la permeabilidad del epitelio vesical, basada en las numerosas experiencias existentes, no solamente tiene un interés académico, sino que su valor se extiende a la clínica y a la terapéutica.

Y la importancia de este concepto, que sustentamos queda expresada por la reconocida función antagónica de la vejiga y el nefron, "Función Anti Riñón", que ha llevado a autores como Kern y Colaboradores a sostener que el reservorio vesical puede anular hasta un veinticinco por ciento de la función renal.



ESCALA

BIBLIOGRAFIA

- Annis D. and Alexander M. D.: Differential absorption of electrolytes from the large bowel in relation to uretero sigmoid. anastomosis - Lancet - 2: 603-606, 1952.
- Arey, L. B.: Anatomía del Desarrollo - Vázquez Edit. Buenos Aires, 1954.
- Black, D. C. Vesical absorption British Med. Jour. 1, 164-273, 1869.
- Baretz, L. H. Harten M. and Walzer M.: The absorption of protein from the urinary bladder - J. Urol. 50, 71-75, 1943.
- Bazy, p: De l'absorption par les voies urinaires - Compt. rend. Acad. de Sc. 117-739, 1893.
- Cole, D. R, Howley, T., Rowan, R., Dreyer, B. Tany L., González, E. y Tousselot, L. M.: Absorption and activity studies on intraluminal thio - tepe en the dog's bladder. J. Urol. V - 94 N° 5, 556-558, 1965.
- Conradt J.: Resorpción Vesicale Arch. Intern. Ph y Siol. 45, 325-331, 1937.
- De La Peña A.: Absorción de la vejiga. Siglo Médico. Madrid 81, 169-170, 1928.

- Englund S. E.: Migration of some labelled substances between the urinary bladder and the blood in the rabbit. *Urol. Intern* 1 n° 6, 369, 1956.
- Englund S. E.: Observations on the migration of same labelled substances between the urinary bladder and the blood. *Acta Radiol Stoch. Suppl* 135 p. 1-80 - 1965.
- Fender, F. A. Absorption of urea from the bladder *Arch. Surg.* 28 - 180, 1934.
- Fiel H. Jr, Swell L, Flick D. and Darley R. E.: *Circulation* 9: 32-37, 1954.
- Georgapulo, P. Stancanelli V. Fresu, I.: Modalita de riassorbimento di una mostarda azotata marcata introdotta nella vescica. *Minerva chir* Vol. 19 n° 20 p 693 - 5, 1964.
- Kerr W. K., Barkin, M. D'Alorsio, J. y Menczyk, Z.: Observations of the movements of ions and water across the wall of the human bladder and ureter - *J. Urol.* 89, N° 6 812-819, 1963.
- Hlad. C. J. Jr. Nelson R. and Holmes J. H.: Transfer of electrolytes across the urinary bladder in the dog. *Amer. J. Physiol* 184-406, 1956.
- Klahr, S. and Bricker N. S.: Na transport by isolated turtle bladder during anaerobiosis and exposure to K. C. N. *Amer. J. Physiol.* 206 n° 6 1333/9, 1964.
- Levinsky N. G., and Berliner, R. W.: The changes in composition of the urine in ureter and bladder at low urinary flow *Amer J. Physiol* 1-96 - 549-53, 1959.
- Lowsley, O. S. and Kirwin T. J.: *Clinical Urology*. The Williams and Willikins Co. Ed. Baltimore 1940.
- Lundberg, S.: On the importance of absorption from the urinary bladder in the examination of the vesico ureteral reflux *Acta chir Scand* - 64-551-556, 1929.
- Maffly, R. H., Hays, R. M., Lamdin, E. and Leaf, A.: The effect of neurohypophyseal hormones on the permeability of the toad bladder to urea *J. Clin - Inv.* 39, 630-641, 1960.
- Maluf, N. S. R.: Absorption of water, urea, glucose and electrolytes through the human bladder *J. Urol* 69 n° 3, 396-404, 1953.
- Maluf, N. S. R.: Further studies on absorption through the human bladder. *J. Urol.* 73 - 830, 1955.
- Mann F. C. and Magoun J. A. H.: Vesical Absorption - *Am. J. Med. Sci.* 166, 96-106, 1923.
- Rappaport, A., Nicholson, T. F. and Yendt, E. R.: Movement of electrolytes across the wall of the urinary bladder in dogs. *Amer J. Physiol.* 198 - 191 - 194, 1960.
- Rosen, H., Leaf, A. and Schwart W. B.: Diffusion of weak acids across the toad bladder *J. Gen. Physiol.* 48 - 2 - 379 - 389, 1964.
- Rupel, E. and Harger, R. N.: Cocaine absorption in the urethra and Bladder a report on quantitative determinations. *J. Urol.* 37, 2 300-308, 1937.
- Steen W. B.: On the permeability of the frog's bladder to water - *Anat - Rec* 43 - 215 - 220, 1929.
- Szendrői, P. Magasi et Matyus E.: Über die Becinflus barkeit der Blasen Wandpermeabilität mittels Hyaluronidase *Z Urol.* 51 - 2 - p. 99, 1958.
- Vickers, J. L. and Marshall E. K. Jr.: *Amer - J - Physiol* - 70 - 607 - 642, 1924.