

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.)

## Der Mechanismus der Phlorhizindiurese.

Ein Beitrag  
zur Lehre von der osmotischen Arbeit der Niere.

Von

Privatdozent Dr. med. **Ernst Frey**,  
Assistent am Institut.

---

(Mit 5 Textfiguren.)

---

Das Wesen der Phlorhizindiurese hat Löwi<sup>1)</sup> in einer Arbeit behandelt und Phlorhizin als einen Stoff charakterisiert, der nur sekundär ein Diuretikum ist: er veranlasst eine Abspaltung von Dextrose aus komplexen Verbindungen und eine Sekretion dieses Zuckers in die Harnkanälchen hinein; dort halte dann der schwer resorbierbare Zucker das Wasser fest, das von den Glomerulis her herabströme, behindere seine „Rückresorption“ und führe so zur Vermehrung des Harnes. Als experimentelle Stütze dieser Auffassung weist Löwi nach, dass während der Phlorhizindiurese die absolute Kochsalzmenge im Harn nicht steige, wie es bei allen Diuresen der Fall ist, die auf vermehrter Abscheidung von Harn durch den Glomerulus beruhen. Diese Tatsache des Gleichbleibens der Chloridmenge im Harn trotz eingetretener Diurese beweist nicht streng den Nichteintritt einer vermehrten Harnabsonderung im Glomerulusgebiet: es könnten gerade bei der Anwesenheit des schwer resorbierbaren Zuckers die leicht diffusiblen Chloride aus dem Harn ins Blut wandern<sup>2)</sup> und so die Vermehrung des

---

1) Löwi, Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion. II. Über das Wesen der Phlorhizindiurese. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. 50 S. 326.

2) Diese Vermutung trifft in der Tat zu. Biberfeld (Beiträge zur Lehre von der Diurese. XV. Die Kochsalzausscheidung während der Phlorhizindiurese. Pflüger's Arch. Bd. 112 S. 398) sagt in einer, mir erst nach Fertigstellung

Chloridgehaltes im definitiven Harn, der durch gesteigerte Abscheidung im Glomerulus eintritt, durch diese vermehrte Aufnahme in den Tubulis contortis verdeckt werden. Dieser Einwand lässt sich aber nicht erheben bei Versuchen, wie sie Schmid<sup>1)</sup> auf Löwi's Veranlassung angestellt hat: Schmid wies nach, dass körperfremdes Eiweiss durch den Glomerulus ausgeschieden wird, und dass diese Ausscheidung durch Salzinjektionen z. B. gesteigert wird, dagegen nicht durch Phlorhizingaben. Und Eiweiss gehört sicher zu den schwer diffusiblen Stoffen, so dass eine „Rückresorption“ in den Harnkanälchen unwahrscheinlich ist, jedenfalls viel unwahrscheinlicher als die des Kochsalzes.

Aus diesen Versuchen muss man schliessen, dass Phlorhizin nicht die Absonderung von Flüssigkeit im Glomerulus steigert, d. h. keine Gefässerweiterung veranlasst, wie auch aus den plethysmographischen Versuchen von Pary und Brodie<sup>2)</sup> hervorgeht.

Wenn also Phlorhizin eine Abscheidung von Zucker in die Harnkanälchen veranlasst, so wird der Harn in den Tubulis contortis reicher an einem schwer diffusiblen Körper. Es wird also nach der mechanischen Auffassung<sup>3)</sup> der Verhältnisse, dass der Überdruck, der vom Glomerulus her auf dem Harn der Harnkanälchen lastet, Wasser durch die Epithelien der Harnkanälchen ins Blut zurücktreibt, der Widerstand wachsen, gegen den dieser Mechanismus das Wasser aus dem Harn abzapressen bemüht ist. Denn der Zucker erhöht den osmotischen Druck des Harnes in den Harnkanälchen. Nun stellt aber die Niere ganz erhebliche osmotische Druckdifferenzen zwischen Harn und Blut her. Man kann also, soweit es sich um den osmotischen Druck — „das Festhalten von Wasser durch den schwer resorbierbaren Zucker“ — handelt, von vornherein nicht sagen, dass der Eindickungsmechanismus versagen müsste, selbst dann nicht, wenn der

---

dieser Arbeit bekannt gewordenen Abhandlung: „In den meisten Fällen sank der Prozentgehalt und die absolute Menge der Chloride ganz rapid ab, so dass nach verschieden langer Zeit (manchmal fast sofort) der Urin nur noch Spuren von Kochsalz zeigte.“ Er konnte also das Gleichbleiben der absoluten Chloridmenge während der Phlorhizindiurese nicht bestätigen. Leider konnte diese Arbeit nicht mehr im Texte berücksichtigt werden.

1) Schmid, Über den Ausscheidungsort von Eiweiss in der Niere. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmacol. Bd. 53 S. 419.

2) Journal of physiol. vol. 29. p. 467, zitiert nach Löwi.

3) Siehe die Einleitung zu der vorhergehenden Arbeit: Der Mechanismus der Koffeindiurese.

Harn eine reine Zuckerlösung wäre und Zucker in die Epithelien der Harnkanälchen nicht einzudringen vermöchte, sondern nur reines Wasser. Die Niere wäre, nach ihren sonstigen Leistungen zu schliessen, sehr wohl imstande, auch den osmotischen Druck, der auf Rechnung des Zuckers zu setzen ist, zu überwinden, Wasser zurückzupressen und so den Harn einzudicken; dabei bliebe dann jede Vermehrung der Harnflüssigkeit, jede Diurese aus.

Nun werden wir ja allerdings sehen, dass die Diuresen, die auf Phlorhizingaben folgen, recht gering sein können. Worauf ist aber diese — wenn häufig auch geringfügige — Diurese zurückzuführen?

Es könnte sich wieder um eine gesteigerte Abscheidung von Flüssigkeit im Glomerulusgebiet handeln oder um Behinderung der Wasseraufnahme in den Tubulis contortis oder um beides. Die Berechnung des provisorischen Harnes muss darüber Aufschluss geben.

Hier tritt im speziellen wieder die Frage auf, die ich im allgemeinen schon in der ersten Arbeit (Über den Mechanismus der Salz- und Wasserdiurese) berührte: Kann die Niere nicht etwa festen Stoff, also hier Zucker, zu dem provisorischen Harn hinzufügen, ohne Lösungsmittel oder doch mit nur wenig Flüssigkeit, d. h. in konzentrierter Lösung? Dann würde der Harn konzentrierter, ohne dass eine Wasseraufnahme dabei stattfände. Dass auch bei letzterer Annahme eine Druckkraft nötig ist, welche das Nachströmen von Wasser verhindert, ist schon früher auseinandergesetzt und bemerkt, dass es sich um wässrige Lösungen handelt, für die das Gesetz der Konzentrationen und Volumina gilt. Man kann sich aber die chemische Arbeit der Niere, die Sekretion eines Stoffes, im einzelnen vorstellen, wie man will, zum Schluss hat man immer zwei wässrige Lösungen vor sich, die durch eine semipermeable Membran voneinander getrennt sind. Nehmen wir an, es solle eine Substanz durch eine semipermeable Membran sezerniert werden, also hier in das Lumen der Harnkanälchen hinein, so könnte dies doch nur geschehen, indem der Stoff in gelöster Form die Membran durchdringt. In dem Moment aber, in dem er sich löst, etwa durch Abspalten aus einer komplexen Verbindung, setzt sofort ein Wasserstrom ein, der den osmotischen Druck ausgleicht, und zwar schon in der Zelle oder jedenfalls dort, wo der Stoff in „Lösung“ geht. Durch die Membran wird also schliesslich ein Austausch isotonischer Flüssigkeit stattfinden, und erst die hydrostatischen Druckverhältnisse der Flüssigkeit auf beiden Seiten der Membran werden Wasser, d. h. reines Lösungsmittel in

der einen oder anderen Richtung, fliessen lassen. Zu dem chemischen<sup>1)</sup> Austausch treten physikalische Kräfte, die zu dem physikalischen Resultat der Gesamtkonzentration führen.

Man kann also auf Grund des Gesetzes, dass sich zwei Flüssigkeiten, die durch osmotische Vorgänge auseinander hervorgegangen sind, umgekehrt verhalten wie ihre Konzentration, die Menge des provisorischen Harnes berechnen. Ist diese Menge des provisorischen Harnes vermehrt, so hat eine Gefässerweiterung stattgefunden. Bei gleichbleibendem provisorischen Harn muss die Harnvermehrung auf Behinderung der Wasseraufnahme in den Tubulis contortis zurückgeführt werden. Ich gebe zunächst eine Tabelle des provisorischen Harnes und in der Übersicht der Versuche eine Charakteristik des Verlaufes. Zu erwähnen ist, dass das Phlorhizin in 1%iger Sodaauslösung gegeben wurde und bei intravenöser Injektion bei Kaninchen eine geringe Diurese wegen der grossen Empfindlichkeit dieser Tiere Salzen gegenüber eintreten kann. Doch ist dies bei subkutaner Anwendung weniger zu fürchten. Ausserdem geht aus den folgenden Protokollen hervor, dass ein anderer Mechanismus als der der Salzdiurese eintreten kann, also die Verhältnisse durch die Sodagaben

---

1) Über die Durchgängigkeit der beiden in Frage kommenden Epithelsorten, der Membranen der Glomeruli und der Tubuli contorti, glaubte ich durch folgende Versuchsanordnung Aufschluss erhalten zu können: ich machte an einem narkotisierten Kaninchen durch Blutegelextrakt das Blut ungerrinnbar und band darauf Glaskanülen in den Ureter, sowie Arterie und Vene einer Niere ein. Dann liess ich eine körperwarmer Lösung verschiedener Stoffe von verschiedener Konzentration in den Ureter unter konstantem Druck einlaufen. Trat Flüssigkeit aus der Arterie, so war es wahrscheinlich, dass dieselben durch die Glomerulusepithelien gegangen war, floss aus der Vene die Flüssigkeit aus, so hatte sie jedenfalls die Harnkanälchen durchsetzt. Aus der Arterie trat nun in den seltensten Fällen etwas aus, was man auf Kompression der Gefässe in der Bowman'schen Kapsel zurückführen könnte. Aus der Vene erhält man häufig reichlich Flüssigkeit, deren chemische Analyse stets die gleiche Zusammensetzung und Konzentration ergab wie die der injizierten. Daher spritzte ich in den folgenden Versuchen zum Schluss Milch unter den gleichen Bedingungen ein, um die Intaktheit der Gewebe zu prüfen. Immer trat Milch durch die Vene aus, d. h. stets hatte ein Reißen der Membran stattgefunden. Wählte man dagegen den Druck unter 10 cm Wasser, so trat so wenig Flüssigkeit aus, resp. so langsam, dass man aus der „überlebenden“ Niere ein zur Analyse ausreichendes Quantum nicht gewinnen kann. Es lässt sich also auf diese Weise die Durchgängigkeit der Membranen nicht feststellen, ebenso nicht eine eventuelle Konzentrationsänderung der durchtretenden Lösung.

nicht erheblich gestört sein können. Hunde sind Salzen gegenüber ja unempfindlicher, aber sie zeigen bei weitem nicht die Regelmässigkeit der Harnabsonderung, wie sie bei Kaninchen zu finden ist, so dass Schlüsse hinsichtlich des provisorischen Harnes nur zu verwerten sind, wenn man berücksichtigt, dass dieser Wert auch in der Norm weit mehr schwankt, als es bei Kaninchen der Fall ist.

Tabelle des provisorischen Harnes nach Phlorhizingen.

1. Diurese ohne nennenswerte Vermehrung des provisorischen Harnes.

Harmenge einer Niere	In Perioden von 5 Min.	Bemerkungen	$\Delta$ Harn	Harmenge einer Niere in 5 Min.	$\frac{\Delta H}{\Delta \beta}$	Provisor. Harn in 5 Min.	Numerus des $\Delta$
1,8	6	Kaninchen ♀, 1700 g 0,5 g Phlorhizin subkutan	1,92	0,3	3,3	0,99	I
0,85	6		0,89	0,14	1,53	0,2142	II
2,4	2		0,64	1,2	1,10	1,32	III
3,75	3		0,49	1,25	0,84	1,0500	IV
1,65	1		0,50	1,65	0,86	1,419	V
2,0	1		0,37	2,0	0,64	1,28	VI
1,95	1		0,39	1,95	0,67	1,3065	VII
1,7	1		0,40	1,7	0,68	1,156	VIII
1,95	1		0,40	1,95	0,68	1,326	IX
2,8	2		0,50	1,4	0,86	1,304	X
2,6	3		0,65	0,86	1,12	0,9632	XI
2,6	3		0,86	0,86	1,48	1,2728	XII
1,2	4		0,90	0,3	1,55	0,465	XIII
2,7	1		0,86	2,7	1,48	3,996	XIV
2,85	1		0,80	2,85	1,39	3,9615	XV
2,25	4		1,23	0,562	2,12	1,18144	XVI

2. Spät eintretende Diurese mit spät einsetzender Vermehrung des provisorischen Harnes.

1,1	7	Kaninchen ♀, 1800 g 0,5 g Phlorhizin in 10 ccm 1 % Soda in die Ohrvene	1,64	0,15	2,82	0,4230	I
1,2	5		1,68	0,24	2,89	0,6936	II
1,25	2		1,15	0,62	2,0	1,24	III
1,15	1		1,05	1,15	1,80	2,0700	IV
2,2	2		1,10	1,1	1,89	2,079	V
1,4	1		1,18	1,4	2,0	2,8	VI
1,4	1		1,21	1,4	2,08	2,912	VII
1,1	1		1,33	1,1	2,29	2,519	VIII
1,4	1		1,28	1,4	2,2	3,08	IX
1,1	1		1,30	1,1	2,24	2,464	X
1,1	1		1,38	1,1	2,38	2,618	XI
2,0	2		1,38	1,0	2,38	2,38	XII
2,25	2		1,43	1,1	2,46	2,706	XIII
1,4	3		1,41	0,46	2,43	1,1178	XIV
1,8	3		1,03	0,6	1,77	1,062	XV
1,5	2	0,5 g Phlorhizin in 10 ccm 1 % Soda in die Ohrvene	1,04	0,75	1,75	1,3125	XVI
1,75	2		1,03	0,87	1,77	1,5399	XVII
1,25	1		1,19	1,25	2,05	2,5625	XVIII
2,0	2		1,24	1,0	2,13	2,13	XIX
2,2	2		1,30	1,1	2,24	2,464	XX

Harmenge einer Niere	In Perioden von 5 Min.	Bemerkungen	$\Delta$ Harn	Harmenge einer Niere in 5 Min.	$\frac{\Delta H}{\Delta \beta}$	Provisor. Harn in 5 Min.	Nummer des $\Delta$
-------------------------	---------------------------	-------------	---------------	--------------------------------------	---------------------------------	--------------------------------	------------------------

**3. Diurese mit Vermehrung des provisorischen Harnes.**

2,5	4	Kaninchen ♂, 2200 g	2,02	0,62	3,47	2,1514	I
4,5	4	1,0 g Phlorhizin subkutan	1,73	1,12	3,00	3,36	II
3,3	3		1,61	1,1	2,77	3,047	III
3,0	3		1,51	1,0	2,6	2,6	IV
4,0	4		1,54	1,0	2,65	2,65	V
2,7	3	1,0 g Phlorhizin subkutan	1,58	0,9	2,72	2,448	VI

**4. Sehr geringe Diurese.**

3,1	3	Kaninchen ♂, 2350 g	1,56	1,03	2,86	2,9458	I
2,1	2		1,58	1,05	2,89	3,0345	II
4,6	5	1,0 g Phlorhizin subkutan	1,36	0,902	2,33	2,10166	III
6,0	5		1,32	1,2	2,27	2,694	IV
4,4	7	1,0 g Phlorhizin subkutan	1,16	0,628	2,0	1,256	V
2,3	3		1,23	0,76	2,12	1,6112	VI
2,7	4		1,26	0,67	2,17	1,4539	VII
2,5	4		1,05	0,62	1,81	1,1222	VIII

**5. Diurese am Hunde.**

7,4	4	Hund ♂, 13000 g	2,19	1,85	3,65	6,7525	I
8,8	4		2,12	2,2	3,53	7,766	II
4,8	2		1,97	2,4	3,31	7,944	III
5,5	3		2,04	1,82	3,4	6,188	IV
7,7	1	1,0 g Phlorhizin in die	1,61	7,7	2,68	20,636	V
11,0	1	Vena jug.	1,08	11,0	1,8	19,8	VI
9,0	1		1,09	9,0	1,81	16,29	VII
6,9	1		1,22	6,9	2,03	14,007	VIII
6,5	1		1,20	6,5	2,0	13,0	IX
6,0	1		1,25	6,0	2,08	12,48	X
5,5	1		1,25	5,5	2,08	11,44	XI
5,0	1		1,46	5,0	2,43	12,15	XII
4,6	1		1,40	4,6	2,33	10,718	XIII
5,4	1		1,38	5,4	2,3	12,42	XIV
6,1	1		1,36	6,1	2,26	13,786	XV
7,0	2	Hund ♂, 9250 g	1,07	3,5	1,8	6,30	I
7,6	2		1,06	3,8	1,77	6,726	II
7,0	3		1,21	2,33	2,01	4,6833	III
5,2	2		1,25	2,6	2,08	5,408	IV
6,7	3		1,16	2,23	1,93	4,3039	V
7,3	1	0,5 g Phlorhizin in die	0,91	7,3	1,51	11,023	VI
7,6	1	Vena jugul.	0,68	7,6	1,13	8,588	VII
7,6	1		0,67	7,6	1,11	8,436	VIII
7,7	1		0,71	7,7	1,18	9,086	IX
7,4	1		0,70	7,4	1,17	8,658	X
5,2	1		0,75	5,2	1,25	6,500	XI
6,1	1		0,75	6,1	1,25	7,625	XII
5,4	1		0,77	5,4	1,28	6,912	XIII
5,7	1		0,80	5,7	1,33	7,581	XIV
5,2	1		0,79	5,2	1,31	6,812	XV
5,6	1		0,77	5,6	1,28	7,168	XVI
5,4	1		0,81	5,4	1,35	7,290	XVII
6,3	1		0,81	6,3	1,35	8,505	XVIII
5,0	1		0,87	5,0	1,45	7,25	XIX

Harnmenge einer Niere	In Perioden von 5 Min.	Bemerkungen	Harn $\Delta$	Harnmenge einer Niere in 5 Min.	$\frac{\Delta H}{\Delta \beta}$	Provisor. Harn in 5 Min.	Nummer des $\Delta$
5,5	1		0,81	5,5	1,35	7,425	XX
5,0	1		0,83	5,0	1,38	6,9	XXI
4,9	1		0,83	4,9	1,38	6,762	XXII
4,4	1		0,85	4,4	1,41	6,204	XXIII
5,1	1		0,85	5,1	1,41	7,191	XXIV
3,9	1		0,84	3,9	1,4	5,46	XXV
4,2	1		0,87	4,2	1,45	6,090	XXVI
3,8	1		0,88	3,8	1,46	5,548	XXVII
3,6	1		0,87	3,6	1,45	5,220	XXVIII
3,8	1		0,81	3,8	1,35	5,130	XXIX
7,2	2		0,93	3,6	1,55	5,580	XXX
6,8	2		0,94	3,4	1,56	5,304	XXXI
3,2	1		0,96	3,2	1,6	5,12	XXXII
9,8	2	10 ccm gesättigte Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> in die Vena jug.	0,94	4,9	1,56	7,644	XXXIII
8,8	2		0,94	4,4	1,56	6,864	XXXIV
3,4	1		0,89	3,4	1,48	4,972	XXXV

Zunächst geht aus dieser Zusammenstellung hervor, dass die Menge des provisorischen Harnes nicht in allen Versuchen das gleiche Verhalten zeigt. Dies ist auffallend, nachdem sich ergeben hat, dass die Diurese nach irgendwelchen Stoffen stets denselben Typus zeigte, dass z. B. nach Eintritt einer Koffeindiurese stets der provisorische Harn vermehrt war. Es zeigt sich also, dass nach Phlorhizin eine Diurese nach dem Typus der Salzdiurese eintreten kann oder eine solche nach dem Typus der Wasserdiurese; dass eine Gefässerweiterung eintreten kann, aber nicht eintreten muss. Aus Tabelle 1 ergibt sich, dass nach Phlorhizingaben eine Behinderung der Wasseraufnahme in den Tubulis contortis, wohl durch den dort vorhandenen Zucker, eine Harnvermehrung veranlassen kann. Sodann aber zeigt sich, dass auch eine Gefässerweiterung der Grund für das Zustandekommen einer Diurese sein kann. Dass die Anwesenheit von Zucker nach theoretischen Überlegungen nicht immer die Ursache für eine Behinderung der Wasseraufnahme in den Harnkanälchen sein muss, ist oben auseinandergesetzt. Dies heisst aber: es ist nicht nötig, dass stets eine Diurese nach dem Typus der Wasserdiurese auf Phlorhizingaben folgt. Auf der anderen Seite tritt aber auch nicht in jedem Falle eine Gefässerweiterung ein, und man muss daher wohl zu dem Schlusse kommen, dass diese Gefässerweiterung, wo sie sich zeigt, sekundärer Natur ist, nicht durch die Phlorhizingaben selbst veranlasst ist, sondern dass durch Erhöhung der Tätigkeit der Niere eine gesteigerte Durchblutung

dieses Organs herbeigeführt wird. Die folgenden Kurven werden diese Auffassung anschaulicher gestalten.

Kaninchen ♂, 1700 g. Urethan, Blasenkanüle. Harnmenge einer Niere in 5 Minuten (Fig. 1).

Harn ccm	$\Delta$ Harn	Bemerkungen	Harn ccm	$\Delta$ Harn	Bemerkungen
0,2	} — 0,89 °	0,5 g Phlorhiz. subk.	1,25	} — 0,50 °	5 ccm 10 % NaCl in die Ohrvene.
0,25			1,55		
0,1			0,7	} — 0,65 °	
0,05			0,95		
0,15			0,95	} — 0,86 °	
0,1			1,0		
1,05	} — 0,64 °		0,9	} — 0,86 °	
1,35			0,7		
0,6	} — 0,49 °		0,55	} — 0,90 °	
1,5			0,2		
1,65	} — 0,50 °		0,25	} — 0,80 °	
1,65			0,2		
2,0	— 0,37 °		2,7	— 0,86 °	
1,95	— 0,39 °		2,85	— 0,80 °	
1,7	— 0,40 °		1,0	} — 1,23 °	
1,6	} ?		0,75		
2,1			0,4		
1,95	— 0,40 °		0,6		

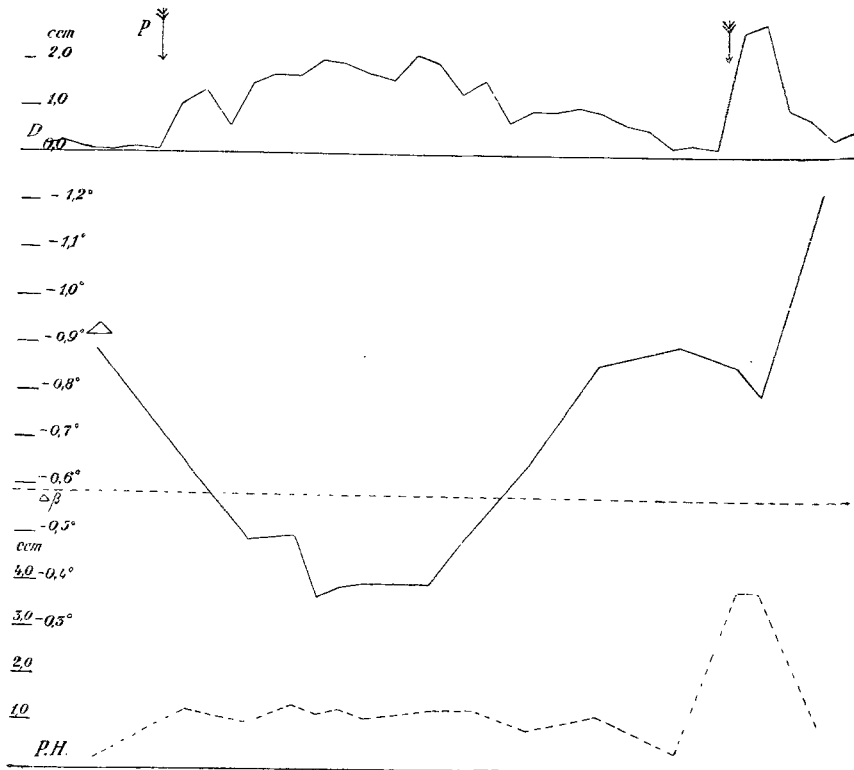


Fig. 1.



Die Diurese verläuft in diesem Falle ganz nach dem Typus der Wasserdiurese. Zum Vergleich injizierte ich zum Schluss eine konzentrierte Kochsalzlösung. Wir haben also auf der Kurve die Verhältnisse beider Typen für die Diurese vor uns: zuerst den Mechanismus der Wasserdiurese, dann den der Salzdiurese; — „es zeigt sich beim Vergleich der Salz- und Wasserdiurese (hier der Phlorhizindiurese), dass bei der Salzdiurese die grossen Schwankungen die Kurve der Harnmenge betreffen bei niedrigen Ausschlägen der Gefrierpunktskurve — bei der Wasserdiurese ist es umgekehrt: kleine Änderungen der Harnmenge bedingen grosse Abweichungen der Gefrierpunkte“ (Mech. d. Salz- u. Wasserdiurese, Seite 81). Die unten beigefügte Kurve des provisorischen Harnes bleibt während der Phlorhizindiurese niedrig, um nach der Kochsalzgabe steil anzusteigen.

Der folgende Versuch<sup>1)</sup> zeigte das gleiche Verhalten: grosse Schwankungen der Konzentration bei kleinen Ausschlägen der Harnmenge.

Kaninchen ♀, 1800 g. Urethan, Blasenkanüle. Harnmenge einer Niere in 5 Minuten. (Fig. 2.)

Harn ccm	Δ Harn	Bemerkungen	Harn ccm	Δ Harn	Bemerkungen
0,15	} — 1,64 °	0,5 g Phlorhizin in die Ohrvene	1,1	— 1,30 °	0,5 g Phlorhizin in die Ohrvene
0,25			1,1	— 1,38 °	
0,1			1,25	} — 1,38 °	
0,2			0,75		
0,1			1,2	} — 1,43 °	
0,15	1,05				
0,15	} — 1,68 °		0,65	} — 1,41 °	
0,2			0,1		
0,15			0,65	} — 1,03 °	
0,4			0,8		
0,25			} — 1,15 °	0,45	
0,2	0,55				
0,5	0,85			} — 1,03 °	
0,75	0,65				
1,15	— 1,05 °		0,7	} — 1,19 °	
1,15	} — 1,10 °		1,05		
1,05			1,25	} — 1,24 °	
1,4	— 1,18 °		0,75		
1,4	— 1,21 °		1,25	} — 1,30 °	
1,1	— 1,33 °		1,1		
1,4	— 1,28 °		1,1		

1) Derartige Phlorhizindiuresen hatten offenbar Löwi und Schmid vor sich.

Der provisorische Harn zeigt in diesen Versuchen ein interessantes Verhalten bezüglich des zeitlichen Einsetzens. Vergleicht man den Beginn der Diurese und der Harnverdünnung mit dem Beginn der Vermehrung des provisorischen Harnes, so sieht man, dass die Vermehrung des provisorischen Harnes dem Einsetzen der Diurese und der Harnverdünnung nachhinkt und dann bei gleichbleibender Diurese noch weiter geht. Nach der ersten Injektion steigt die Menge des provisorischen Harnes, um die höchsten Werte erst zu erreichen, als die Harnverdünnung schon zurückgegangen ist.

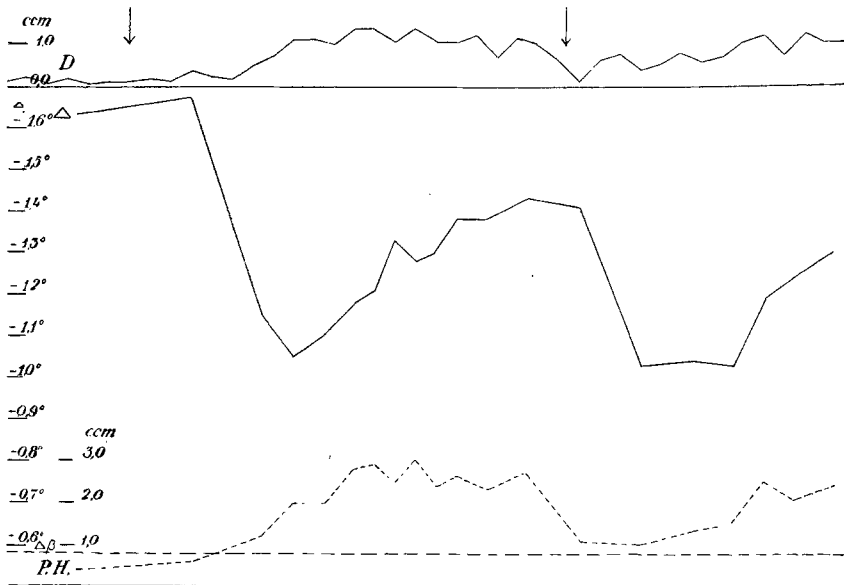


Fig. 2.

Nach der zweiten Injektion tritt sofort die Harnverdünnung auf, während sich die Vermehrung des provisorischen Harnes erst nach einer halben Stunde zeigt. Dies weist wieder darauf hin, dass die Vermehrung des provisorischen Harnes sekundärer Natur ist, dass also erst spät die Gefässerweiterung in der Niere eintritt.

### Einfluss der Nervendurchtrennung auf die Phlorhizindiurese.

Um einen eventuellen Einfluss nervöser Art auf die Phlorhizindiurese zu untersuchen, durchtrennte ich in zwei Versuchen die Nerven der linken Niere: es zeigte sich, wie zu erwarten war, dass eine Änderung der Diurese durch Ausschaltung der Nerven nicht auftrat.

Kaninchen ♂, 1800 g. Urethan, Ureterenkanülen. Nerven links durchtrennt. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blut- druck mm Hg	Harn ccm		Bemerkungen	Blut- druck mm Hg	Harn ccm		Be- merkungen
	rechts	links			rechts	links	
145	0,25	0,05	0,25 g Phlorhizin in die Ohrvene.	—	0,5	0,4	
142	0,1	0,05		130	0,6	0,4	
—	0,1	0,1		—	0,6	0,6	
142	0,1	0,2		—	0,6	0,4	
142	0,2	0,2		—	0,6	0,4	
134	0,4	0,35		120	0,4	0,4	
—	0,7	0,35		99	0,4	0,2	

Die entnervte Niere scheidet ungefähr gleich viel Harn ab als die intakte. Die beiderseitige Diurese nach der Phlorhizingabe ist nicht sehr bedeutend.

Kaninchen ♂, 2350 g. Urethan, Ureterenkanüle. Nerven links durchtrennt. Ablesungen alle 5 Minuten.

Blut- druck mm Hg	Rechts		Links		Bemerkungen
	Harn ccm	∠ Harn	Harn ccm	∠ Harn	
118	—	} — 1,56 °	—	} — 1,19 °	1,0 g Phlorhiz. subk.
124	0,9		—		
120	1,2		0,4		
111	1,0	} — 1,58 °	0,2	}	
109	1,3		0,3		
108	0,8		0,2		
108	0,6	} — 1,36 °	0,2	}	
108	0,5		0,4		
106	1,0		0,5		
104	1,3	} — 1,32 °	0,6	} — 1,38 °	
99	1,2		0,5		
99	1,9		1,0		
104	1,1	} — 1,16 °	0,6	} — 1,20 °	
100	1,2		0,7		
98	1,0		0,5		
96	0,8	} — 1,23 °	0,5	}	
102	1,0		0,5		
116	0,4		0,3		
108	0,3	} — 1,26 °	0,4	}	
99	0,3		0,3		
—	1,1		0,7		
96	1,0	} — 1,05 °	0,4	} — 1,01 °	
—	0,6		0,3		
92	0,7		0,5		
—	0,8	} — 1,23 °	0,4	}	
92	0,7		0,3		
92	0,8		0,3		
—	0,8	} — 1,26 °	0,3	}	
—	0,8		0,2		
—	0,6		0,2		
—	0,7	} — 1,05 °	0,3	}	
98	0,7		0,2		
—	0,7		0,3		
—	0,6	} — 1,05 °	0,2	}	
98	0,5		0,3		

Die Harnmenge war auf der Seite der Nervendurchtrennung in der Norm wie während der Phlorhizinwirkung geringer.

### Das Verhalten des Ureterendruckes bei der Phlorhizindiurese.

Für die Grösse des Ureterendruckes führe ich die folgenden Versuche an, von denen der eine am Kaninchen bei subkutaner Injektion angestellt wurde, die andern beiden vom Hunde nach intravenöser Beibringung stammen. Der erste verläuft nach dem Typus der Salzdiurese, der zweite und dritte zeigen Ähnlichkeit mit einer Wasserdurese — also auch hier ein wechselndes Verhalten.

Kaninchen ♂, 2200 g. Urethan. Ureterenkanülen. Ablesungen alle 5 Minuten. (Fig. 3.)

Blutdruck mm Hg	Ureterendruck rechts mm Hg	Harn links ccm	A Harn	Bemerkungen
124	—	0,3	—	1,0 g Phlorhizin subkut.
124	—	0,3	—	
123	—	0,3	—	
138	—	0,5	} — 2,02°	
140	Hahn geschlossen	0,4		
138	16 mm	0,5		
122	21 "	1,1		
140	22 "	1,1	} — 1,73°	
132	22 " geöffnet	1,0		
—	—	1,1		
134	Hahn geschlossen	1,3		
136	12 mm	1,1	} — 1,61°	1,0 g Phlorhizin subkut.
134	23 "	1,0		
133	26 "	1,2		
140	24 "	1,2		
—	—	0,8	} — 1,51°	
138	24 " geöffnet	1,0		
—	—	1,2		
—	—	1,3		
—	—	0,6	} — 1,54°	
138	—	0,9		
138	—	1,0		
—	—	0,9		
122	—	0,8	} — 1,58°	

Der Ureterendruck ist also durchweg niedrig geblieben. Die eingetretene Diurese ist in diesem Versuch, wie auch aus der Menge des provisorischen Harnes hervorgeht, auf eine Gefässerweiterung zurückzuführen, nicht auf Behinderung der „Rückresorption“. —

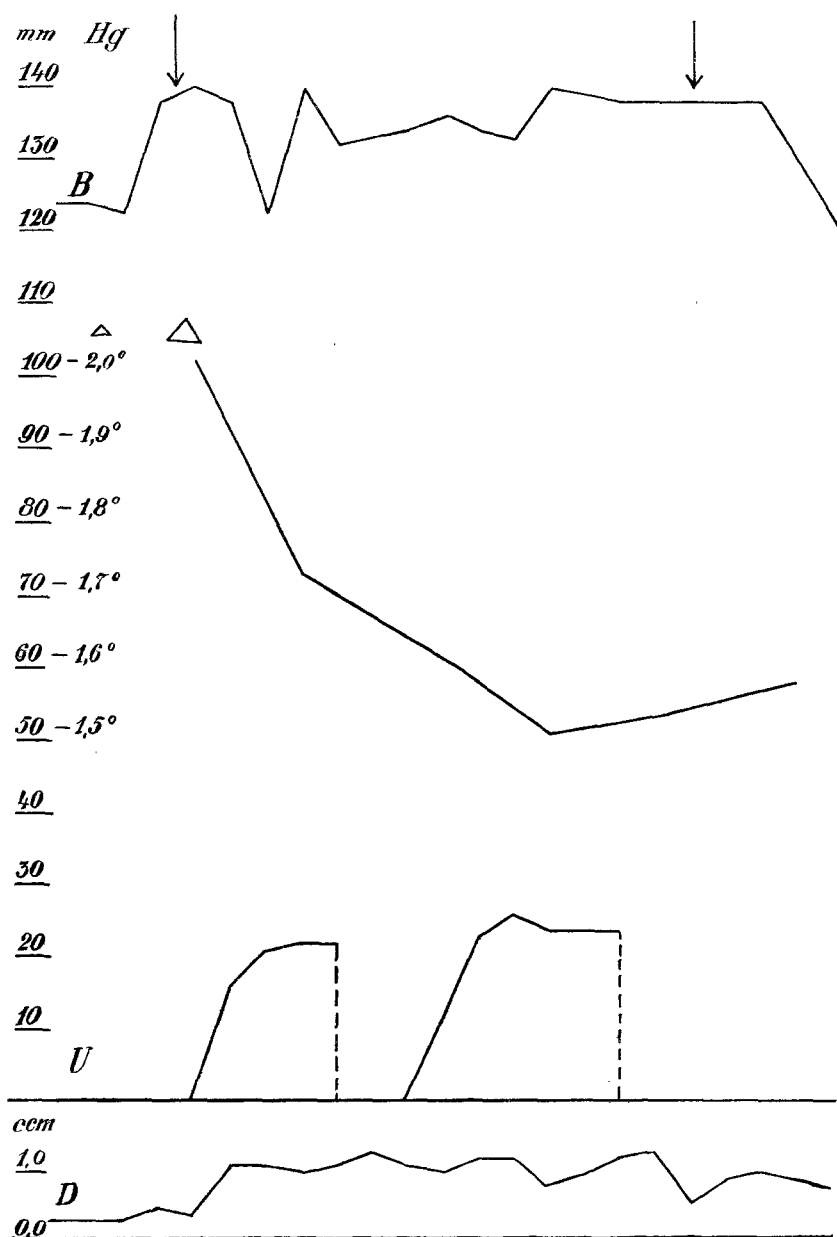


Fig. 3.

Hund ♂, 13 000 g. Morphin-Skopolamin-Äther. Ureterenkanülen. Ableseungen alle 5 Minuten. (Fig. 4.)

Blutdruck mm Hg	Ureteren- druck rechts mm Hg	Harn links ccm	$\Delta$ Harn links	Bemerkungen
—	Hahn geschlossen	—		
156	18 mm	1,9	} — 2,19 °	
158	26 "	2,2		
166	36 "	1,5		
—	43 "	1,8	} — 2,12 °	
170	43 " geöffnet	2,7		
170	Hahn geschlossen	2,4		
173	22 mm	2,3	} — 1,97 °	
173	25 "	1,4		
173	33 "	2,5		
172	42 "	2,3	} — 2,04 °	
176	42 " geöffnet	1,9		
176	Hahn geschlossen	2,1		
176	24 mm	1,5	} 1,0 g Phlorhizin in die Vena jugularis	
172	63 "	7,7		
175	67 "	11,0		
174	70 "	9,0		
174	71 "	6,9		
—	71 " geöffnet	6,5		
175	—	6,0		
178	Hahn geschlossen	5,5	} — 1,40 °	
—	32 mm	5,0		
171	44 "	4,6		
171	54 "	3,8	} — 1,38 °	
171	62 "	5,4		
171	62 " geöffnet	6,1		
171	—	5,0	—	

Man sieht während des Anstiegs der Diurese ein erhebliches Steigen des Ureterendruckes, ein Ansteigen, wie es bei Salz- oder Koffeindiuresen nicht stattzufinden pflegt, bei denen der Ureterendruck trotz starker Harnflut nur um einige Millimeter über der Norm liegt. Das Ansteigen des Ureterendruckes in diesem Versuch weist darauf hin, dass die Wasseraufnahme, das Zurückpressen von Wasser aus den Harnkanälchen durch die Epithelien derselben in das Blut hinein einen Widerstand erfahren hat, dass also die Diurese, wenigstens zum Teil, durch Behinderung der Wasseraufnahme in den Tubulis contortis bedingt ist. Auch eine Gefässerweiterung ist beim Zustandekommen der Diurese mit im Spiel: der provisorische Harn ist in diesem Versuche stark vermehrt; aber diese Gefässerweiterung mit der Vermehrung des provisorischen Harnes und dem damit einsetzenden schnelleren Fließen des Harnes durch die Harnkanälchen ist nicht der einzige Grund für den starken Abfall der Konzentration — zum Teil hat auch die Eindickung des Harnes durch Wachsen

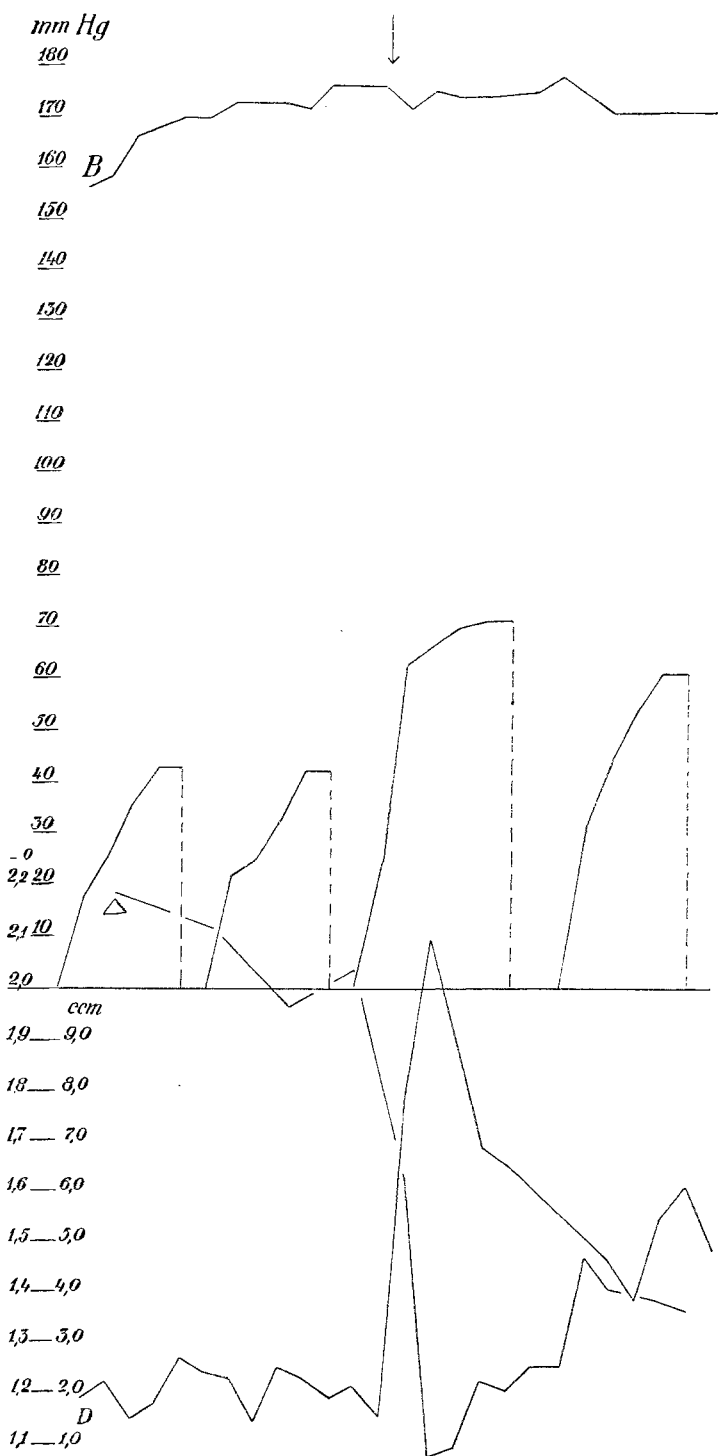


Fig. 4.

des Widerstandes dagegen gelitten, wie aus der Grösse des Ureterendruckes hervorgeht.

Dasselbe Verhalten zeigt ein anderer Versuch, nämlich dass die Diurese teils auf vermehrter Absonderung im Glomerulusgebiet, teils auf Behinderung der Wasseraufnahme in den Harnkanälchen beruht. Zum Vergleich injizierte ich diesem Hunde zum Schluss eine konzentrierte Salzlösung: der Ureterendruck bleibt trotz eintretender Diurese niedrig, während er vorher nach der Phlorhizingabe gestiegen war und langsam absank. (Es sei mir gestattet, hier bei der Phlorhizindiurese mehrere Versuche mit Messungen des Ureterendruckes anzuführen, weil eine Änderung der Grösse des Ureterendruckes eintreten kann, während der „negative“ Befund, d. h. das Gleichbleiben gegenüber der Norm, bei der Koffeindiurese nur eine Bestätigung der bei der Salzdiurese gefundenen Verhältnisse darstellt.)

Hund ♂, 9250 g. Morphin-Skopolamin-Äther. Ureterenkanülen. Ablesungen alle 5 Minuten. (Fig. 5.)

Blutdruck mm Hg	Ureterendruck rechts mm Hg	Harn links ccm	Δ Harn links	Bemerkungen
132		3,5	} — 1,07 °	0,5 g Phlorhizin in die Vena jugularis
—		3,5		
132		3,8		
138	Hahn geschlossen	3,8	} — 1,06 °	
138	25	3,0		
138	33	2,0	} — 1,21 °	
134	38	2,0		
134	43	2,6	} — 1,25 °	
124	48	2,6		
135	51	2,2	} — 1,16 °	
135	51,5 (geöffnet)	2,4		
135	Hahn geschlossen	2,1		
132	53	7,3	— 0,91 °	
122	62	7,6	— 0,68 °	
122	66	7,6	— 0,67 °	
118	70	7,7	— 0,71 °	
126	74	7,4	— 0,70 °	
116	74 (geöffnet)	5,2	— 0,75 °	
118	—	6,1	— 0,75 °	
118	Hahn geschlossen	5,4	— 0,77 °	
114	24	5,7	— 0,80 °	
124	58	5,2	— 0,79 °	
124	64	5,6	— 0,77 °	
120	70	5,4	— 0,81 °	
120	71	6,3	— 0,81 °	
120	71 (geöffnet)	5,9	?	
116	—	5,0	— 0,87 °	
115	—	5,5	— 0,81 °	
—	—	5,0	— 0,83 °	
—	—	4,9	— 0,83 °	
—	—	4,4	— 0,85 °	
—	—	5,1	— 0,85 °	



Blutdruck mm Hg	Ureterendruck rechts mm Hg	Harn links ccm	$\Delta$ Harn links	Bemerkungen
—	—	3,9	— 0,84°	
—	Hahn geschlossen	4,2	— 0,87°	
—	42	3,8	— 0,88°	
—	42 "	3,6	— 0,87°	
—	50 "	3,8	— 0,81°	
106	52 "	4,1	} — 0,93°	
—	53 "	3,1		
—	58 "	3,5	} — 0,94°	
—	57 " geöffnet	3,3		
—	Hahn geschlossen	3,2	— 0,96°	10 ccm gesättigte Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> in die Vena jugularis.
106	36 "	4,6	} — 0,94°	
—	52 "	5,2		
104	56 "	4,2	} — 0,94°	
—	56 " geöffnet	4,3		
104	—	3,4	— 0,89°	

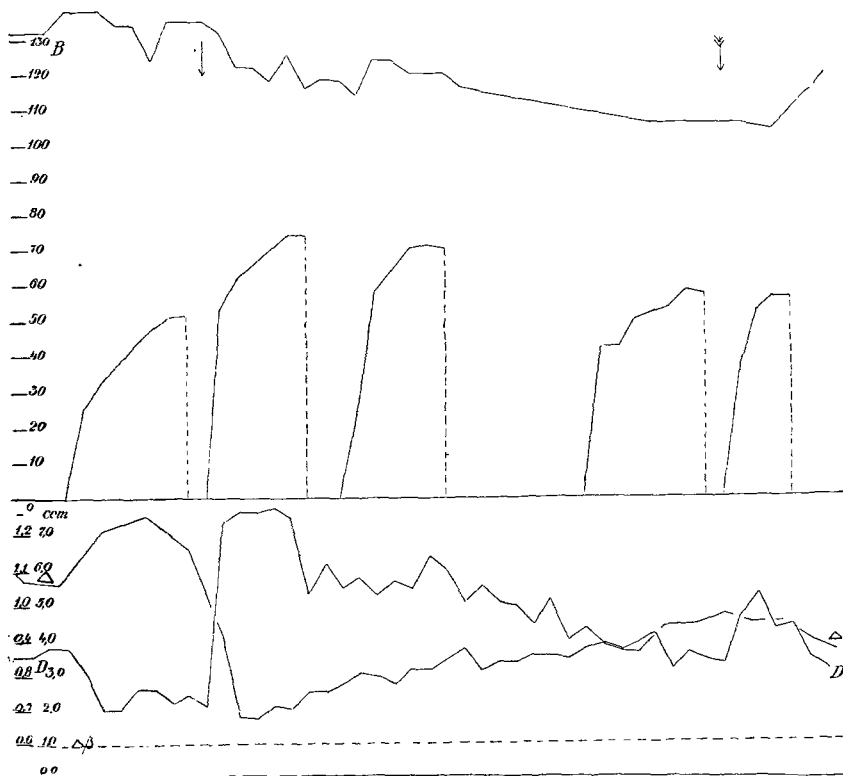


Fig. 5.

Man sieht, dass in diesem Versuch der Ureterendruck höhere Werte erreicht als in den vorhergehenden Versuchen. Er beträgt

bei der zweiten Messung fast 75% des Blutdruckes, kommt also dem Blutdruck in der Niere selbst sehr nahe, und dementsprechend ist zu der gleichen Zeit die Konzentration des Harnes fast zu der des Blutes gesunken, während in den vorhergehenden Versuchen der Harn sehr konzentriert ist. Wir haben hier also Verhältnisse, deren gesetzmässiges Eintreten in der ersten Arbeit beschrieben wurde.

### Ergebnisse der Untersuchung.

#### A. Tatsächliche Feststellungen:<sup>1)</sup>

1. Nach Phlorhizingaben tritt häufig eine geringe Diurese ein, gering im Vergleich zu den Harnmengen nach Injektionen von „Diureticis“.

2. Der osmotische Druck des Harnes sinkt nach Phlorhizingaben in einzelnen Versuchen stark, selbst unter den des Blutes, in anderen ist nur ein schwaches Absinken der Konzentration bemerkbar.

3. Der Ureterendruck kann nach Phlorhizingaben erheblich steigen gegenüber der Norm.

4. Ein Einfluss nervöser Art auf die Phlorhizindiurese hat sich nicht gezeigt.

#### B. Subjektive Verwertung:<sup>1)</sup>

1. Der provisorische Harn ist nach Phlorhizingaben trotz ausgeprägter Diurese in einzelnen Fällen nicht vermehrt, in anderen zeigt sich ein Anwachsen des provisorischen Harnes mit der Diurese. Manchmal tritt diese Vermehrung später auf als die Diurese.

2. Es kann daher eine Diurese nach Phlorhizingaben ohne gleichzeitige Gefässerweiterung eintreten, nur durch Behinderung der Wasseraufnahme in den Tubulis contortis. Vielleicht spielt die Anwesenheit des Zuckers, wie Löwi glaubt, dabei eine Rolle.

3. Es kann aber auch eine Gefässerweiterung die Phlorhizindiurese bedingen. Manchmal tritt diese Gefässerweiterung erst verhältnismässig spät ein.

4. Die Gefässerweiterung ist, wenn sie überhaupt eintritt, sekundärer Natur, bedingt durch die lebhaftere Zelltätigkeit, stellt also eine bessere Durchblutung der Niere nach gesteigerter Tätigkeit dar.

5. Das zuweilen zu beobachtende Anwachsen des Ureterendruckes nach Phlorhizingaben ist das Zeichen für die Behinderung der Wasser-

---

1) Als objektiv wurden lediglich die abgelesenen Zahlenwerte angesehen.

aufnahme in den Tubulis contortis. Es hat sich hier, wie früher, die Abhängigkeit des Ureterendruckes von dem Mechanismus der Harnvermehrung erwiesen: Tritt die Diurese nach Phlorhizin durch Gefässerweiterung ein, so bleibt der Ureterendruck niedrig — kommt die Diurese durch Behinderung der Wasseraufnahme in den Harnkanälchen zustande, so steigt der Ureterendruck erheblich gegenüber der Norm. Es kann also bei der Phlorhizindiurese der Widerstand gegen die Wasseraufnahme gesteigert, daher der Ureterendruck erhöht sein, was beides bei der Salz- und Koffeindiurese nicht der Fall ist.

6. Häufig kommt eine Phlorhizindiurese durch beide Momente gleichzeitig zustande, sowohl durch Gefässerweiterung wie durch Behinderung der Wasseraufnahme in den Harnkanälchen.

---