

V.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.)

Über Phlorhizindiurese und über die Beeinflussung der Phlorhizinzuckerausscheidung durch Diuretica.

Von

O. Loewi und E. Neubauer.

(Mit 9 Kurven.)

In einer früheren Mitteilung wurde gezeigt, daß im Gegensatz zu anderen Diuresen die durch Phlorhizin hervorgerufene die Kochsalzausfuhr nicht steigert, woraus ein besonderer Mechanismus der Phlorhizindiurese erschlossen wurde Loewi(1). Bei einer Nachprüfung der Versuche konnte Biberfeld(2) — entgegen der von ihm gewählten Formulierung seiner Ergebnisse — diesen Befund im wesentlichen bestätigen, glaubt aber nach seinen Versuchen annehmen zu müssen, daß die Ursache des Nichtanstiegs der Chloride während der Phlorhizindiurese in einer dem Phlorhizin eignen spezifischen Hemmung der Chloridausfuhr liege. Eine derartige Wirkung würde naturgemäß eine Revision der aus der Tatsache des Nichtanstiegs der Chloride gezogenen Schlußfolgerungen notwendig machen. Deshalb haben wir diese Frage noch einmal einer besonderen Prüfung unterzogen, zumal sich in den früheren Versuchen keinerlei Anhaltspunkte für die Annahme einer derartigen spezifischen Hemmung der NaCl-Ausfuhr ergeben hatten. Bevor wir auf die Versuche selbst eingehen, müssen wir kurz die Unterlagen der Biberfeldschen Schlüsse prüfen.

Zunächst einmal ist in 6 Versuchen (3, 5, 8, 10, 15, 16) nach nicht notwendigerweise infolge der Phlorhizinverabfolgung die NaCl-Ausfuhr, mindestens anfänglich, überhaupt nicht gefallen, sondern sogar gestiegen. In 2 weiteren Versuchen (12, 13) trat ebensowenig irgendwann ein Abfall ein. Es bleiben demnach nach dem notwendigen Ausschluß des offenbar durch Druckfehler entstellten Versuchs 4 noch 7 Versuche, die von Anfang an eine Verminderung der NaCl-Ausfuhr

aufweisen (1, 2, 6, 7, 9, 11, 14). Ist diese Folge der Phlorhizinwirkung? In 3 davon (6, 9, 14) waren nach Ausweis der Vorperiode die Chloride schon vor der Phlorhizingabe im Sinken begriffen. In 3 weiteren Versuchen (1, 2, 11) läßt sich infolge unzureichender Vorperiode ebenfalls nicht entscheiden, ob nicht auch ohne Phlorhizindarreichung die Chloridausscheidung abgenommen hätte. Bleibt also von sämtlichen 16 Versuchen nur ein einziger Versuch (7) als Grundlage für die Annahme einer spezifischen Hemmung der Chloridausfuhr durch Phlorhizin. Und auch diese dürftige Stütze müssen wir verwerfen; denn die Ergebnisse der Biberfeldschen Versuche verbieten überhaupt Schlüsse nach irgend einer Richtung zu ziehen. Nicht nur, daß die Versuche untereinander trotz scheinbar gleicher Anordnung völlig von einander abweichende Ergebnisse lieferten, auch innerhalb des einzelnen Versuches schwanken die Stundenwerte beisspiellos und zeigen durchweg nicht den gesetzmäßigen Ablauf, wie es sonst in gutdurchgeführten Diureseversuchen die Regel ist. Biberfeld ist diese Regellosigkeit selbst aufgefallen; er ist geneigt, sie ebenfalls als Ausdruck einer spezifischen Phlorhizinwirkung aufzufassen. Weit näher liegt doch wohl die Annahme, daß die Regellosigkeit in Besonderheiten der Versuchsanordnung begründet sei, daß etwa die Abgrenzung des Harnes vielleicht infolge der Benutzung männlicher Hunde¹⁾ mißglückt sei. Die Berechtigung, das Unterlaufen von Versuchsfehlern anzunehmen, wird durch eine jüngst erfolgte Mitteilung Biberfelds (3) noch erhöht. Hier verzeichnet er in den Protokollen als höchsten normalen Blutdruckwert von Kaninchen 53 mm Hg und Stundendiuresewerte von 11,5 cc bei einem Blutdruck von 26 mm Hg, ohne daß ihm diese unmöglichen Werte aufgefallen wären.

Darnach ist u. E. durch Biberfelds Versuche nichts weniger bewiesen als die Annahme, daß Phlorhizin die Chloridausfuhr spezifisch beeinflusse. Wenn man den Mut hat aus ihnen überhaupt etwas zu schließen, so kann es nur das sein, daß Phlorhizin ohne jeglichen spezifischen Einfluß auf die Chloridausscheidung ist; war diese im Steigen, so steigt sie weiter, war sie im Fallen, so fällt sie weiter, war sie konstant, so bleibt sie es.

Eigene Versuche.

Die Versuche wurden an weiblichen Hunden ausgeführt, der Harn mittelst Catheter entnommen, die Blase mit 1proz. Borlösung nachgespült, zur Analyse das Spülwasser mit dem Harn vereinigt. Die Chlorbestimmungen wurden in üblicher Weise nach Volhard-Salkowski ausgeführt. Selbstverständlich wurde die Ausscheidung längere Zeit auch vor der (subcutanen) Phlorhizininjektion verfolgt.

1) So hat denn auch Loewi ganz im Gegensatz zu der Angabe B.'s nie einen männlichen Hund zu Versuchen, wo catheterisiert werden mußte, sondern nur zu Blasenversuchen benutzt, für die naturgemäß das Geschlecht indifferent ist.

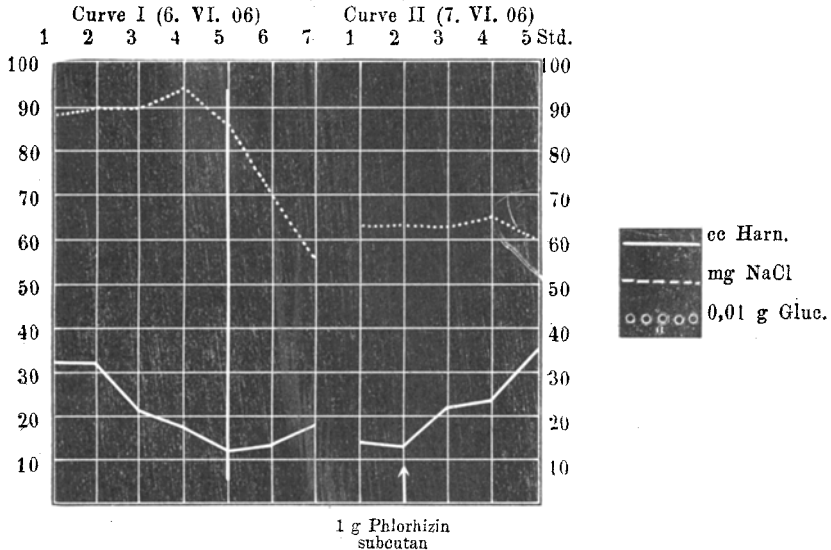
Bulldog 12½ kg schwer. Erhält am Abend vor dem Versuch I und II je 500 g Pferdefleisch und 20 g Fett.

Versuch I (Kontrollversuch). 6. VII. 06.

Zeit	Harnmenge	Chloride	
		cc	abs. mg
9—10	32	89	0,28
10—11	32	90	0,28
11—12	21	90	0,44
12—1	18	94	0,52
1—2	12	89	0,74
2—4	25	142	0,58
4—5	18	56	0,31

Versuch II (Phlorhizinversuch). 7. VI. 06.

Zeit	Harnmenge	Chloride		Bemerkungen
		cc	abs. (mg)	
10—11	14	63	0,45	
11—12	13	63	0,48	
12—1	21	63	0,3	12 h 1 g Phlorh. in 1 proz. Natr. carb. s. c.
1—2	23	65	0,28	
2—3	34	60	0,18	



Der Vergleich der beiden Versuche (und Curven) ergibt einen völlig gleichen Ablauf der Chloridausscheidung ob Phlorhizin gegeben wurde oder nicht. In II stieg trotz der nach der Phlorhizin-injektion einsetzenden Diurese die Chloridausfuhr nicht an, ebenso wenig aber sank sie ab. Der Kontrollversuch I demonstriert übrigens auch wie vorsichtig man mit der Beurteilung eines nachträglichen Absinkens der Chloridausfuhr sein muß.

In den folgenden Versuchen wurde geprüft, ob die Kochsalzausscheidung etwa nach Zufuhr größerer Kochsalzmengen durch Phlorhizin eine Hemmung erfahre.

Versuch III (Kontrollversuch). 2. VII. 06.

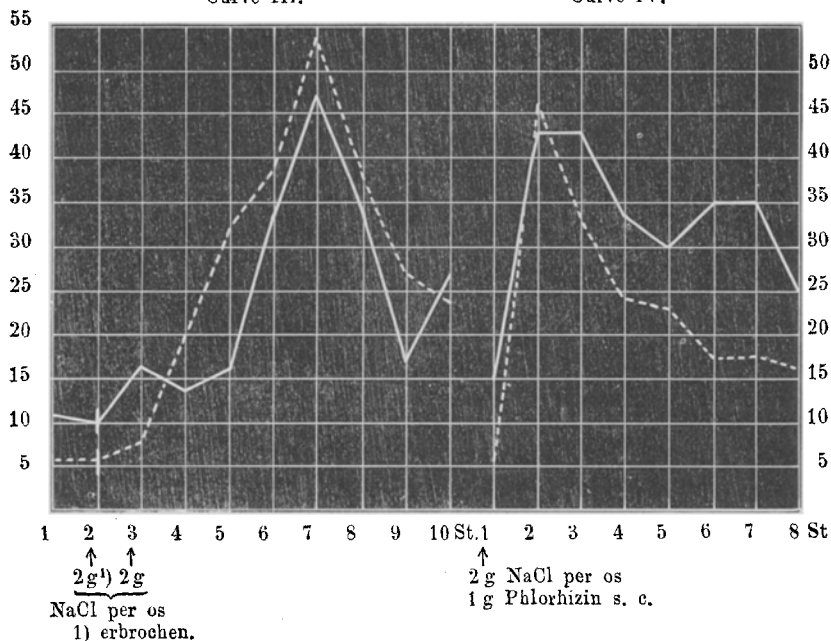
Zeit	Harnmenge	Chloride		Bemerkungen
		cc	abs. (mg)	
9 ¹ / ₂ —10 ¹ / ₂	10		0,054	9 ¹ / ₂ 2 g NaCl 25 H ₂ O; wird erbrochen.
10 ¹ / ₂ —11 ¹ / ₂	16		0,082	
11 ¹ / ₂ —12 ¹ / ₂ p.m.	14		0,204	" " " "
12 ¹ / ₂ —1 ¹ / ₂	16		0,328	
1 ¹ / ₂ —2 ¹ / ₂	33		0,386	" " " "
2 ¹ / ₂ —3 ¹ / ₂	47		0,542	
3 ¹ / ₂ —4 ¹ / ₂	34		0,383	" " " "
4 ¹ / ₂ —5 ¹ / ₂	17		0,267	
5 ¹ / ₂ —6 ¹ / ₂	27		0,244	

Versuch IV (Phlorhizinversuch).

Zeit	Harnmenge	Chloride		Glucose		Bemerkungen
		ccm	abs.	abs.	%	
9—10	15		0,059	0,395		9 Uhr 2 g NaCl 25 ccm H ₂ O per os. 1 g Phlorhizin subc.
10—11	43		0,456	1,038	2,422	
11—12	43		0,334	0,776	2,003	" " " "
12—1 p.m.	35		0,244	0,716	1,999	
1—2	30		0,231	0,771	2,400	" " " "
2—3	35		0,350	0,175	1,152	
3—4	70		0,350	0,175	1,152	" " " "
4—5	25		0,162	0,675	1,028	

Curve III.

Curve IV.



Verlief der Versuch auch insofern nicht ganz rein, als im Kontrollversuch (II) ein Teil des Kochsalzes erbrochen wurde, wofür dann noch einmal 2 g eingeführt wurden, so zeigt er immerhin eindeutig, daß im Phlorhizinversuch (IV) die NaCl-Ausfuhr ebenso

prompt einsetzt und ebenso abläuft wie im Kontrollversuch. Es wurden in diesem in den sieben der NaCl-Verabfolgung folgenden Stunden 2,35, im Phlorhizinversuch 1,8 g NaCl ausgeschieden, sodaß mit Rücksicht auf die Mehrgabe in Vers. III von einer Hemmung der NaCl-Ausfuhr keine Rede ist.

Versuch V (Kontrollversuch). 26. VI. 06.

Zeit	Harnmenge cem	Chloride		Bemerkungen
		abs.	$\frac{\circ}{\circ}$	
10—11	32	0,051	0,160	Der Hund erhält ca. 0,8 g NaCl 20 cem H_2O per os.
11—12	23	0,046	0,201	
12—1 p.m.	14	0,043	0,301	12 Uhr: 2 g NaCl — 25 H_2O
1—2	19	0,103	0,640	1 = 3 g = =
2—3	27	0,333	1,12	2 = 4 g = =
3—4	80	1,056	1,32	3 = 5 g = =
4—5	133	3,070	2,30	
5—6	164	3,788	2,31	
6—7	136	3,980	2,26	

Versuch VI (Phlorhizinversuch). 27. VI. 06.

Zeit	Harnmenge cem	Chloride		Glucose		Bemerkungen
		abs.	$\frac{\circ}{\circ}$	abs.	$\frac{\circ}{\circ}$	
9—10	34	0,193	0,565			
10—11	14	0,077	0,553			
11—12	23	0,107	0,46	1,8	4,1	11 Uhr: 1 g Phlorhizin s. e. 1 g NaCl per os.
12—1	39	0,260	0,66	2,5	6,0	12 = 2 g = =
1—2	69	0,945	1,37	2,4	3,5	1 = 3 g = =
2—3	150	2,25	1,56	2,9	1,9	2 = 4 g = =
3—4	146	2,63	1,8	2,4	1,6	3 = 5 g = =
4—5	170	2,75	1,617	2,4	1,4	
5—6	115	2,162	1,88	1,9	1,6	

Der Vergleich der beiden tadellos verlaufenen Versuche (vergl. Curven V und VI) belehrt darüber, daß die NaCl-Ausscheidung mit und ohne Phlorhizin nach allen Richtungen hin identisch ist: in den der ersten NaCl-Darreichung folgenden 7 Stunden wurden ausgeschieden von 15 g

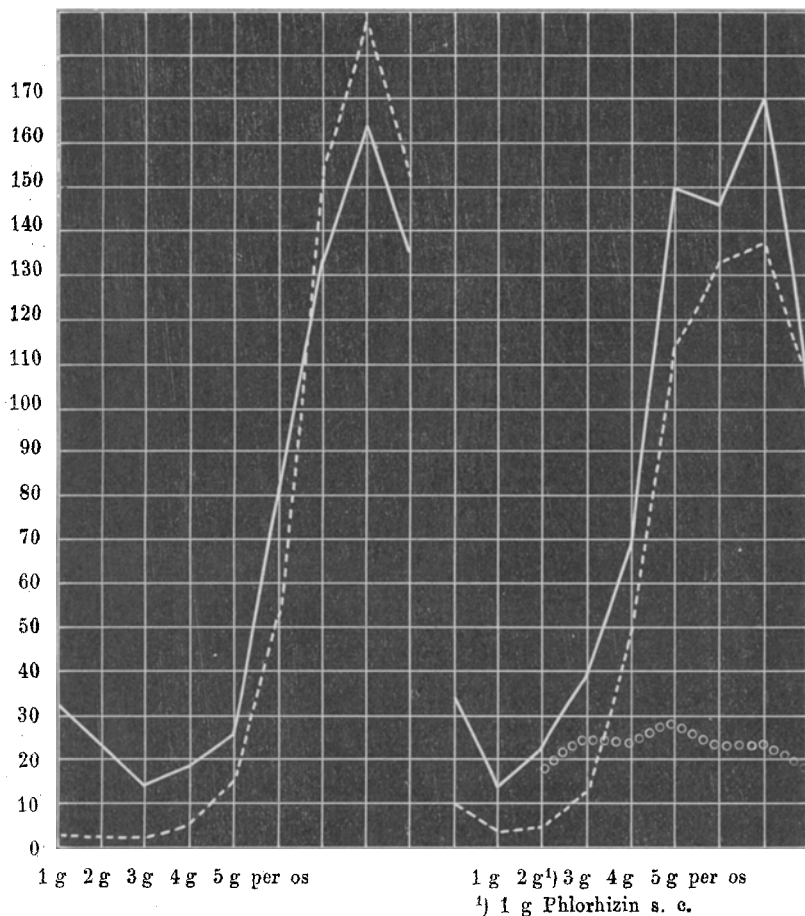
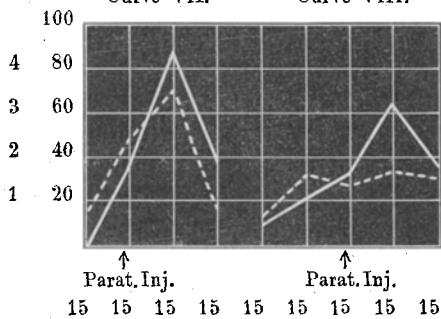
in Versuch III (Kontrollversuch) = 11,47 g = 77 $\frac{\circ}{\circ}$

= IV (Phlorhizinversuch) = 11,1 g = 74 $\frac{\circ}{\circ}$

Im Zusammenhang mit den früher veröffentlichten genügen die hier mitgeteilten Versuche darzutun, daß die NaCl-Ausscheidung durch Phlorhizineinfuhr in keiner Weise beeinflusst wird: sie verläuft genau, als wenn gar kein Phlorhizin wäre gereicht worden.

Loewi (4) hatte auf Grund seiner Versuche eine Beeinflussung der Phlorhizinzuckerausscheidung durch Diurese gelehnet. Dieser Feststellung widersprach Weber (5) auf Grund seiner allerdings anders angeordneten Versuche. Aus den beiden ersten Versuchen (Tab. VIa s. Curve VII, VIII) dieses Autors läßt sich nicht entnehmen, ob die ohnehin unbeträchtliche Steigerung der Zuckerausfuhr Folge

Curve V. 1 g Phlorhizin subcutan. Curve VI.

Versuch von Weber.
Curve VII. Curve VIII.

der Diurese war. In Versuch VII war nämlich die Zuckerausfuhr bereits vor der Injektion des Diureticums im Ansteigen begriffen, in Versuch VIII blieb sie durch das Diureticum unbeeinflusst.

In den beiden anderen Versuchen wurde nicht der Einfluß einer aufgesetzten Diurese geprüft, sondern die

Verschiedenheit der Zuckerausfuhr bei verschieden großer Diurese. In der Tat wurden am 4. III. 1313 cc Harn mit 16,6 g Zucker, am 10. III. 645 cc Harn mit 12,96 g Zucker ausgeschieden. Diese an sich nicht beträchtliche Differenz beweist aber nichts, da die beiden Beobachtungstage auseinanderlagen und Differenzen um 3 g Zucker pro die auch bei völlig gleichem Regime die Regel sind.

Den bereits früher von Loewi mitgeteilten schließen wir noch zwei weitere Versuche zur Prüfung dieser Frage an.

Der eine Versuch VI ist bereits oben mitgeteilt worden; aus der Curve ergibt sich, daß die Zuckerausfuhr im Gegensatz zum NaCl keineswegs die Schwankungen der Diurese mitmacht.

Versuch VII.

4. VII. 1906. Hund 12½ kg. 5. VII. letztes Futter u. 1 g Phlorhizin.

Zeit	Harnmenge cem	Chloride		Glucose		Bemerkungen
		abs.	%	abs.	%	
9—11	39	0,203	0,521	1,029	2,63	1 Uhr: 30 cem 10% Natr. nitr. i.v.
11—1	30	0,150	0,50	1,166	3,88	
1—3	80	0,475	0,594	1,417	1,771	
3—5	50	0,313	0,625	1,06	2,23	
5—7	41	0,225	0,549	1,08	2,63	

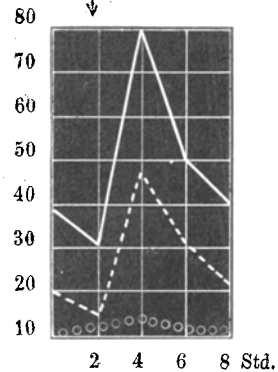
Unter dem Einfluß der Natriumnitrat-injektion stieg die Diurese auf das doppelte, mit ihr die Kochsalzausscheidung: die Curve der Zuckerauscheidung blieb unverändert.

Zusammenfassung.

1) Phlorhizinzufuhr beeinflusst, im Gegensatz zu anderen diuretisch wirkenden Mitteln, die die Kochsalzausfuhr steigern, diese in keiner Weise; namentlich auch nicht im Sinne einer Hemmung.

2) Die Phlorhizinzuckerausscheidung wird durch aufgesetzte Diurese nicht gesteigert.

Curve IX.
30 cem 10% Na-
triumnitrat intravenös.
↓



Litteraturverzeichnis.

- 1) Loewi: ds. Arch. Bd. 50, S. 326, 1903.
- 2) Biberfeld: Pflügers Arch. Bd. 112, S. 398, 1906.
- 3) Biberfeld: Pflügers Arch. Bd. 119, S. 341, 1907.
- 4) Loewi: ds. Arch. Bd. 48, S. 410, 1902.
- 5) Weber: ds. Arch. Bd. 54, S. 1, 1905.