

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.)

Beiträge zur Lehre von der Diurese.

XV.

Die Kochsalzausscheidung während der Phlorhizindiurese. II.

Von

Dr. **Joh. Biberfeld**,
Privatdozent und Institutsassistent.

In einer neuerdings erschienenen Veröffentlichung¹⁾ kommt O. Loewi nochmals auf das Verhalten der Chloridausscheidung während der Phlorhizindiurese zu sprechen. Dieser Veröffentlichung sehe ich mich gezwungen entgegenzutreten.

Gleich zu Beginn schreiben O. Loewi und E. Neubauer, dass ich in meiner früheren Publikation²⁾ „entgegen der von mir gewählten Formulierung meiner Ergebnisse“ den Befund O. Loewi's³⁾ „im wesentlichen bestätigt“ habe. Um die hier von O. Loewi vorgenommene „Umdeutung“ des Sachverhaltes ins rechte Licht zu setzen, muss ich auf den Inhalt der früheren Arbeiten eingehen. Loewi hatte die Vermutung ausgesprochen, die Phlorhizindiurese käme ausschliesslich dadurch zustande, dass der ausgeschiedene Traubenzucker (ähnlich wie Glaubersalz im Darm) die Rückresorption des in den Glomerulis in normaler Menge und Zusammensetzung ausgeschiedenen Glomerulusfiltrates in den Tubulis contortis hindere. War diese Vermutung richtig, so musste nach Loewi die Gesamtmenge des während der Diurese sezernierten Kochsalzes die gleiche bleiben wie während der Normalperiode. Und das fand er auch. Da also bei der Phlorhizindiurese (im Gegensatz zu andersartigen Diuresen) nicht mehr Kochsalz ausgeschieden wurde,

1) Über Phlorhizindiurese und über die Beeinflussung usw. von O. Loewi und E. Neubauer. Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. Bd. 59 S. 57.

2) Pflüger's Arch. Bd. 112 S. 398.

3) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 50 S. 326.

schloss O. Loewi, dass seine Auffassung vom Mechanismus dieser Diurese richtig wäre, und hielt dies zugleich auch für einen Beweis der Richtigkeit der Filtrationshypothese, von der ja seine Vermutung ausgegangen war. Demgegenüber hatte ich gezeigt, dass in der Phlorhizindiurese fast immer die Menge des ausgeschiedenen Kochsalzes erheblich sinkt. O. Loewi spricht in seiner ersten Abhandlung stets nur davon, dass nach Phlorhizin „die Chloridmenge nicht anstieg“, und daraus leitet er anscheinend die Berechtigung ab, meinen Befund des starken Sinkens als Bestätigung des seinigen aufzufassen: Sinken wäre demnach gleich Nichtsteigen. Tatsächlich lehrt aber doch die einfachste Überlegung, dass seine Hypothese hinfällig wird, nicht nur, wenn man eine Mehr-, sondern auch genau ebenso, wenn man eine Minderausfuhr von Chloriden feststellen kann; keine dieser beiden Möglichkeiten verträgt sich mit der Deutung, dass bei der Phlorhizindiurese das Glomerulusfiltrat in gleicher Menge und mit gleichem Gehalt an Chloriden wie vorher sezerniert und nur nicht durch Resorption eingedickt werde. Und da ich nun bewiesen habe, dass in fast allen Fällen die Phlorhizininjektion die Chloridmenge erheblich sinken, ja sogar häufig unmessbar klein werden lässt, so ist dadurch die Loewi'sche Hypothese widerlegt, nicht „im wesentlichen bestätigt“. Das Wesentliche seiner Auffassung ist ja nicht, wie er es jetzt darstellt, das „Nichtansteigen“, sondern das „Gleichbleiben“.

Loewi und Neubauer schreiben weiterhin, dass die Richtigkeit meiner Befunde „eine Revision der aus der Tatsache des Nichtanstiegs der Chloride gezogenen Schlussfolgerungen notwendig machen würde“. Loewi ist demnach immer noch der Meinung, dass, wenn wirklich die Richtigkeit seiner Befunde neuerdings festgestellt würde, sich hieraus eine Stütze für die Filtrationshypothese konstruieren liesse. Er übergibt dabei, ohne einen Versuch der Widerlegung zu machen, den Nachweis, den L. Asher¹⁾ (und unabhängig von ihm auch ich) geführt hat, dass gerade ein Gleichbleiben der Chloride bei starkem Anwachsen der Harnmenge die Annahme einer Filtration im Glomerulus unmöglich macht. Berechnet man nämlich aus den von O. Loewi in der ersten Publikation gegebenen Zahlen den Prozentgehalt an NaCl, so findet man, dass in dem Diureseharn nur beispielsweise 0,3 % NaCl enthalten sind, ein Gehalt, für dessen

1) Arch. f. Biologie Bd. 46 S. 66 ff.

Entstehung durch Filtration aus dem ca. 0,8%igen Serum nach Loewi nicht die mindeste Erklärung vorliegt; und ganz ebenso ist es auch in seiner neuesten Publikation. Es muss demnach nochmals betont werden, dass, selbst wenn die Angaben Loewi's über den Chloridgehalt und seine Vorstellung von dem Zustandekommen der Phlorhizindiurese richtig wären, daraus nur folgte, dass im Glomerulus keine Filtration stattgehabt habe.

Loewi und Neubauer haben, wie sie sagen, die Unterlagen meiner Schlüsse geprüft; sehen wir uns an, welcher Art die Prüfung war.

Sechs von meinen Versuchen (3, 5, 8, 10, 15, 16) hält O. Loewi anscheinend dadurch für erledigt, dass bei ihnen¹⁾ „mindestens anfänglich“ die Chloridausfuhr überhaupt nicht gefallen, sondern sogar gestiegen sei. Als ob ich je behauptet hätte, dass durch die Phlorhizinwirkung stets sofort die Chloridausfuhr inhibiert würde! Im Gegenteil; ich habe nachdrücklich betont (S. 403 Anmerkung, ferner bei der Diskussion von Vers. 15 S. 404), dass das Sinken der Konzentration, das ausnahmslos in den Normalversuchen gesehen wurde, in einzelnen Fällen nicht sehr schnell trotz reichlicher Diurese erfolgte, und dass infolgedessen für kurze Zeit die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Kochsalzes anstieg. Loewi schiebt mir die Behauptung: „sofortige Hemmung“ zu Unrecht unter und hat es dann natürlich leicht, sie aus meinen eigenen Versuchen zu widerlegen. Ganz unerfindlich ist mir aber, warum diese Versuche, wenn sie gegen die von mir angeblich behauptete Hemmung verwertet werden, nicht auch gegen das Loewische Gleichbleiben sprechen sollen; in ihnen sieht man ja gerade das, was Loewi leugnet, nämlich einen anfänglichen Anstieg; z. B. Versuch 5: in der ersten Stunde nach der Phlorhizineinspritzung wird hier allein mehr Chlorid ausgeschieden als in den beiden vorhergehenden Stunden. In der folgenden Stunde ist dagegen die Menge bereits unberechenbar klein geworden.

Als durchaus unerlaubt auch für die schärfste Kritik muss aber die Zusammenfassung der eben genannten sechs Versuche in eine

1) Er drückt das orakelhaft so aus, dass bei ihnen nach, nicht notwendigerweise infolge der Phlorhizinverabfolgung die Ausfuhr gestiegen sei, verrät aber leider nicht, wie er seinen Harnen ansieht, dass das angebliche Gleichbleiben eine Folge der Phlorhizinwirkung sei.

Gruppe bezeichnet werden. Es muss dies bei einem Leser, der meine Protokolle nicht wieder ansieht, den Anschein erwecken, als wären sie alle in der gleichen Weise angestellt und gehörten zu den von mir als Normalversuche bezeichneten. Tatsächlich aber gehören vier von den sechs (3, 8, 10, 16) zu den „Wasserversuchen“, bei denen, wie ich selbst nachdrücklich hervorgehoben habe, häufig ein, meist allerdings sehr geringes, Ansteigen der Chloridmenge zu verzeichnen war! Diese Versuche sprechen demnach sämtlich nicht gegen mich, sondern gegen O. Loewi.

„In zwei weiteren Versuchen trat ebensowenig irgendwann ein Abfall ein (12. 13).“ Das ist positiv falsch. Im Versuch 12 fiel die niedrige Konzentration (0,03 % — bei einem „Wasserhund“!) in $1\frac{1}{2}$ Stunden so stark, dass die Chloride quantitativ überhaupt nicht mehr nachweisbar waren. Berechnet man die absoluten Mengen, so kommt man zu folgendem Resultat: In der halben Stunde der Vorperiode sind während der ersten 20 Minuten 59 ccm mit einem quantitativ nicht bestimmbar Chloridgehalt und während der letzten 12 Minuten 34 ccm mit einem solchen von 0,03 % sezerniert worden, also in 12 Minuten 0,0102 g NaCl. Die Wasserdurese war demnach anscheinend im Abklingen und der Prozentgehalt im Steigen begriffen. Nun wird Phlorhizin eingespritzt; die in der nächsten halben Stunde sezernierte Kochsalzmenge beträgt 0,009 g NaCl, also etwas weniger als in den vorhergehenden 12 Minuten, in der darauffolgenden nur noch 0,008 g, in weiteren 25 Minuten 0,0029, und dann war sie überhaupt nicht mehr bestimmbar. Darin vermag O. Loewi keinen Abfall zu erkennen! — Bei Versuch 13 habe ich selbst schon hervorgehoben, dass, wenn man die Werte für die ersten zwei Stunden nach der Phlorhizininjektion zusammenrechnet (aber nur dann!), man die gleichen absoluten Mengen von NaCl erhält wie in den zwei Stunden vorher. Bei der Einzelberechnung ergibt sich aber folgendes. Nimmt man an, dass in jeder der zwei Stunden der Vorperiode vor der Phlorhizininjektion 0,115 g (die Hälfte der Gesamtmenge) ausgeschieden ist, was wohl ungefähr richtig sein dürfte, dann erhält man folgende Zahlenreihe:

- | | | |
|-----------|--------------|----------------------|
| 1. Stunde | 0,115 g NaCl | |
| 2. „ | 0,115 g „ | Phlorhizininjektion: |
| 3. „ | 0,195 g „ | |
| 4. „ | 0,065 g „ | |
| 5. „ | 0,039 g „ | |

Also in keinem Zeitpunkte ein Gleichbleiben der Kochsalzausfuhr, sondern erst ein Ansteigen, dann bald ein starkes Sinken, trotzdem hier die Kochsalzkonzentration nicht so niedrig wurde wie bei den anderen Versuchen. — Trotz des anscheinend grossen Kochsalzvorrates, den das Tier nach der hohen Anfangskonzentration 1,26 % besessen hatte, sinkt die Urinkonzentration später noch, als die Hochflut der Diurese schon vorbei war, bis auf 0,17 % und dementsprechend auch die Gesamtmenge. Eine „Hemmung“ ist demnach auch hier sehr deutlich vorhanden.

Den Versuch 4 glauben Loewi und Neubauer „notwendigerweise“ ausschliessen zu müssen, da er offenbar durch Druckfehler entstellt sei; sie sagen nicht, worin dieser Druckfehler bestehen soll. Vermutlich empfinden sie die geringe ausgeschiedene Harnmenge als auffallend. Der Versuch ist aber laut Ausweis der Protokolle genau in der angegebenen Weise verlaufen; vielleicht war das Tier zufällig sehr wasserarm — ich finde darüber keine Notiz. — Das ist aber sicherlich kein ausreichender Grund, den unbequemen Versuch einfach „auszuschliessen“ ¹⁾.

Versuch 6, 9, 14 wollen Loewi und Neubauer nicht anerkennen, weil schon nach Ausweis der Vorperiode „die Chloride im Sinken begriffen waren“. Wer das unbefangen liest, muss denken, dass in der Vorperiode eine Tendenz der Chloride zu verschwinden sich zeigte, d. h. natürlich vor allem, dass die Konzentration im Sinken begriffen. Denn die Änderung dieser, das Herabgehen des Chloridgehaltes, meist bis auf Spuren, ist ja das Wesentliche für die von mir festgestellte „Hemmung“, während das Verhalten der absoluten Mengen nach meiner Auffassung recht gleichgültig ist und ausschliesslich von Nebenumständen abhängt. — Versuch 6 verlief nun tatsächlich in folgender Weise: In der ersten Stunde der Vorperiode lieferte der Hund 20 ccm mit 0,23 %, in der zweiten 5 ccm mit 0,35 %. Was man nun auch als Grund der Verminderung der Harnmenge ansehen mag, ist gleichgültig — eine Tendenz der Chloride zum Sinken war nicht vorhanden, sondern eher zum Steigen. Nun wird Phlorhizin gegeben, die Urinmenge wächst auf 40 ccm in 55 Minuten, Chloride sind aber nur noch in nicht mehr bestimmbarer Menge vorhanden. Ein Sinken der Chlorid-

1) Ich habe es relativ oft erlebt, dass kurz nach der Morphininjektion die Urinsekretion abnahm, ja sogar stockte — was ja übrigens schon längst bekannt ist.

menge ist also mit absoluter Sicherheit zu konstatieren; denn selbst wenn ohne Phlorhizin für diese Stunde ebenfalls nur die geringe Zahl von 5 ccm Harn zu rechnen wäre, so hätten diese doch 0,017 NaCl Harn enthalten, während tatsächlich so gut wie nichts ausgeschieden wurde. — Versuch 9 gehört wiederum zu den Versuchen mit vorheriger Wasserzufuhr, bei denen nach dem bekannten Verlauf der Trinkdiurese zu Anfang der Chloridgehalt abnimmt, mit dem Abklingen der Diurese wieder steigt. Hier bleibt nun infolge der Phlorhizinzufuhr diese Steigerung aus, der Prozentgehalt sinkt vielmehr bald derart weiter, dass trotz wieder steigender Harnflut die absolute Menge der Chloride fällt. — Und genau das gleiche gilt auch für Versuch 14; hier hatte sich trotz ziemlich reichlicher Wasserdiurese die Chloridkonzentration auf ca. 0,15 % gehalten. Einspritzung von Phlorrhizin lässt sie sofort auf den fünften Teil sinken, so dass trotz der Verdoppelung der Harnmenge der Betrag der sezernierten Chloride um mehr als die Hälfte fällt. — Loewi und Neubauer schreiben ferner: „In drei weiteren Versuchen (1, 2, 11) lässt sich infolge unzureichender Vorperiode ebenfalls nicht entscheiden, ob nicht auch ohne Phlorhizindarreichung die Chloridausscheidung abgenommen hätte.“ Weshalb O. Loewi in Versuch 1 die Vorperiode von 2 Stunden 10 Minuten als unzureichend bezeichnet, ist mir nicht klar geworden. In seiner ersten Publikation begnügt er sich beispielsweise mit einer Vorperiode von 1 Stunde (Versuch 1 S. 328), ja sogar von 45 Minuten¹⁾ (Versuch 3 S. 329). — In Versuch 2 und 11 habe ich ebenfalls nur 1 Stunde als Vorperiode aufgezeichnet; ich halte das aber auch für vollkommen ausreichend. Denn mir, und wohl auch O. Loewi, ist noch niemals ein Hund vorgekommen, bei dem im Verlauf von 1—2 Stunden ohne Grund ein so rapides Sinken der Konzentration und des Gesamtgehaltes an Chloriden eingetreten wäre wie in diesen Versuchen. Die von O. Loewi supponierte Tendenz zu einem Absinken der Chloride existiert eben nirgends in dem Maasse wie hier mit Ausnahme der Wasserdiurese.

Derart war die von O. Loewi und Neubauer vorgenommene „Prüfung“ meiner Versuche, und auf Grund dieser sprechen sie von dem „Mut“, der dazu gehöre, Schlüsse aus meinen Resultaten zu

1) Diese 45 Minuten sind allerdings in zwei „Perioden“ von 20 bzw. 25 Minuten geteilt; Loewi gibt aber nur die Gesamtmenge der in beiden ausgeschiedenen Chloride an.

ziehen! Ich halte meine Versuche trotz der betrübenden Zweifel, die Loewi und Neubauer an deren „guter“ Durchführung äussern, für durchaus beweisend. Sie verlaufen keineswegs „regelloser“, als man es an Tieren zu sehen gewohnt ist, die nicht in einer bestimmten Weise durch einseitige Ernährung, Wasserzufuhr usw. vorbereitet, eingestellt sind. Derartige Regellosigkeiten in den Versuchsprotokollen können nicht ausbleiben, sofern man nicht unter den angestellten Versuchen „Auswahl“ trifft. Auch normale Tiere reagieren, besonders mit ihren Nieren, viel zu verschieden, als dass man davor sicher sein könnte¹⁾. — Ferner kann ich auch durchaus nicht anerkennen, dass es bei männlichen Hunden nicht in ausreichender Weise gelänge, die Urinportionen durch Katheterismus abzugrenzen, und weiss mich darin eins mit anderen Autoren. Im übrigen beweisen gerade meine Versuche, dass dies möglich ist, da bei vielen von ihnen auf eine relativ chloridreiche Harnportion unmittelbar eine fast chloridfreie folgt.

Wenn ich die aus meinen Versuchen sich ergebende Auffassung der Phlorhizinwirkung auf die Harnchloride nochmals zusammenfasse, so lautet diese folgendermaassen: Phlorhizininjektion verursacht an normalen Tieren fast stets eine Verminderung der Chloridausfuhr, die bezüglich ihres Verlaufes wahrscheinlich abhängt von dem Reichtum des Tieres an disponiblem, harnfähigem Chlorid; dieses wird zuerst gewissermaassen ausgeschwemmt, und dann wird später Chlorid meist nur in Spuren sezerniert. War viel NaCl abundant und wird demgemäss viel herausbefördert, dann kann für kurze Zeit infolge der starken Harnflut mehr oder auch infolge eines merkwürdigen Zufalls ebensoviel NaCl sezerniert werden wie in einem gleichen Zeitraume der Vorperiode; in meinen sechzehn Versuchen ist dieser letztere merkwürdige Zufall niemals eingetreten. Nach Ablauf dieser kurzen Periode ist während fortdauernder Phlorhizindiurese (kenntlich an der Zuckerausscheidung) stets eine starke Verminderung der Chloridmenge zu konstatieren. — Gibt man das Phlorhizin während einer Wasserdiurese, so erzielt man bisweilen ein Anwachsen der vorher sehr niedrigen Konzentration — in Analogie mit dem für die Diuretindiurese festgestellten. In anderen Fällen

1) Deshalb habe ich auch davon abgesehen, zu den sechzehn Versuchen noch neue hinzuzufügen; die Entscheidung, wer von uns richtig beobachtet hat, überlasse ich der Nachprüfung anderer.

aber sinkt auch bei der Wasserdürese die Konzentration und die ausgeschiedene Menge der Chloride infolge der Phlorhizininjektion noch weiter.

Zum Schluss, gewissermaassen als Clou ihrer „Kritik“, leisten sich Loewi und Neubauer folgende Sätze: „Die Berechtigung, das Unterlaufen von Versuchsfehlern anzunehmen, wird durch eine jüngst erfolgte Mitteilung Biberfeld's noch erhöht. Hier verzeichnet er in den Protokollen als höchsten normalen Blutdruckwert von Kaninchen 53 mm Hg und Stundendiuresewerte von 11,5 ccm bei einem Blutdruck von 26 mm Hg, ohne dass ihm diese unmöglichen Werte aufgefallen wären.“

Weniger „strengen“ Kritikern wäre vielleicht aufgefallen, dass in allen dort mitgeteilten Versuchen der anfängliche Blutdruck stets gleich ungefähr 4,0 cm, also ungefähr gleich der Hälfte des normalen Karotisdruckes, war, und solche Kritiker wären dann wohl auf die Vermutung verfallen, es könnte hier ein Versehen beim Abdruck vorgekommen sein. Und dem ist tatsächlich so. Bedauerlicherweise ist der Hinweis vergessen worden, dass die angegebenen Zahlen die direkt an den Kurven gemessenen Werte darstellen; diese muss man daher sämtlich mit 2 multiplizieren, um die wirkliche Blutdruckhöhe zu erhalten.

Ich habe also bei der Untersuchung der Suprarenindiurese (um diese handelt es sich an der monierten Stelle) an durchaus normalen Tieren gearbeitet. Nun kann ich natürlich nicht verlangen, dass O. Loewi und Neubauer etwas Derartiges zu meinen Gunsten in den Bereich ihrer Erwägung ziehen sollten. Darin habe ich aber wohl nicht Unrecht, wenn ich es als unerhört bezeichne, dass aus der vermeintlich schlechten Ausführung der Suprareninarbeit ohne weiteres gefolgert wird, die Untersuchung über Phlorhizin, die mit der Suprareninarbeit nicht das geringste zu tun hat, sei ebenfalls schlecht und darum abzulehnen. Wenn diese Art „wissenschaftlicher“ Kritik sich einbürgern und weiter ausgedehnt werden sollte, könnte man gelegentlich folgenden Schluss zu lesen bekommen: „Loeb und Bock haben bewiesen, dass die Angaben O. Loewi's über die Phosphatausscheidung bei der Diurese falsch sind ¹⁾, also —

1) Oder ein Beispiel aus neuester Zeit: D. Jonescu, der nach seiner Angabe unter Loewi's Leitung arbeitete, nimmt als selbstverständlich an, dass

werden auch seine Untersuchungen über das sympathische Nervensystem unrichtig sein.“

Und das wäre doch voreilig¹⁾.

Dosen von 0,01 und 0,005 mg Adrenalin den Blutdruck nicht beeinflussen und bildet auch dementsprechende Kurven ab (Wiener klin. Wochenschr. Nr. 14. 1908). Jeder, der auch nur einige intravenöse Injektionen von Adrenalin gemacht hat, weiss, dass ein Hundertstel Milligramm eine sehr grosse Dosis ist, die den Blutdruck normaler Kaninchen (und selbst grosser Hunde) unbedingt um mehrere Zentimeter zum Steigen bringen muss. — Loewi lässt diese Versuche verzeichnen, „ohne dass ihm“ — um mich seiner Ausdrucksweise zu bedienen — „diese unmöglichen Werte aufgefallen wären“.

1) Ich habe geschwankt, ob ich auf die Publikation Loewi's überhaupt erwidern sollte, es aber schliesslich doch getan, um nicht den Anschein zu erwecken, als wären die apodiktischen Aussprüche Loewi's begründet. In Zukunft werde ich aber nur auf durchaus sachliche Angriffe antworten, dagegen in der geschilderten Tonart geschriebene vollständig ignorieren.
