

Über einige Versuche mit Pilocarpin.

II. Mitteilung.

Von

Dr. N. Waterman, Rotterdam.

Mit einer Kurvenzeichnung im Text.

(Der Redaktion zugegangen am 31. März 1911.)

In einer früheren Mitteilung haben wir über Harnveränderungen und Empfindlichkeitserhöhung gegen I-Suprarenin im Anschluß an wiederholte Pilocarpineinspritzungen berichtet. Was den Harn betrifft, finden wir spontane (leichte) Glykosurien und Steigerung der Diurese.

Es ist jetzt unsere Aufgabe, eine befriedigende Erklärung für diese Erscheinungen zu finden.

Im allgemeinen kann Glykosurie die Folge zweier Ursachen sein: 1. von Erhöhung der Blutzuckerkonzentration, 2. von einer Abweichung von der Norm in der Funktion der Nierenepithelien. Hierbei muß aber bemerkt werden, daß auch bei der Glykosurie infolge Hyperglykämie die Nierenepithelien ihren Einfluß geltend machen. Die Untersuchungen Neubauers, Pollaks u. a. haben uns gelehrt, daß die Niere nicht unbedingt und unverrückbar auf eine genau umgrenzte Blutzuckerkonzentration eingestellt ist, sondern daß die Durchlässigkeit für Zucker sich unter gewissen Umständen ändern kann. So führt z. B. eine langdauernde Hyperglykämie oft zu einer geringeren Durchlässigkeit für Zucker, mit anderen Worten die Nierensekretion wird auf ein anderes Zuckerniveau eingestellt. Weiter kann man Fälle anführen, wo es, ungeachtet einer deutlichen Hyperglykämie nicht zu Glykosurie kommt. Diese Fakta zeigen, daß auch bei der Glykosurie infolge Hypergly-

kämie die Niere durchaus keine passive Rolle spielt, so daß schließlich fast an jedem Fall von Glykosurie die Niere ihren Anteil hat.

Es erhebt sich nun die Frage, wovon in unserem Falle die Glykosurie, resp. die erhöhte Empfindlichkeit gegen Suprarenin abhängig ist. Es gibt 3 Möglichkeiten:

Sub A. Die Glykosurie ist Folge von Hyperglykämie.

Sub B. » » » » » geänderter Nierensekretion.

Sub C. » » » » » A + B.

A. Wir machten Blutzuckerbestimmungen (bei Kaninchen) und haben den Einfluß von Pilocarpin auf den Blutzucker fest zu stellen versucht.

Methodik.

Der Blutzuckergehalt wurde mittels 3 Methoden bestimmt. An erster Stelle mit Enteiweißung nach Abeles und Titrierung nach Knapp. Bei Kaninchen von ungefähr gleichem Gewicht, die unter denselben Ernährungsbedingungen standen (die 6 ersten Bestimmungen wurden an Tieren aus einem Nest ausgeführt), wurde der Carotis \pm 20 ccm Blut entnommen. Dies geschah in verschiedenen Zeiträumen nach der subcutanen Einspritzung von 14 mg Pilocarpin hydrochloric.

Die Zahlen erlauben meines Erachtens wohl einige Schlüsse, obwohl man natürlich den individuellen Differenzen dabei Rechnung tragen muß. Auch ist zu berücksichtigen, daß stets die Gesamtblutzuckermenge bestimmt wurde, und die Unterschiede in Blutzuckergehalt zwischen Blutkörperchen und Plasma vernachlässigt wurden. Hier folgen die Versuchsergebnisse, in der Reihenfolge, worin sie ausgeführt wurden (November und Dezember 1910).

Um individuelle Differenzen zu eliminieren kamen auch zwei kolorimetrische Blutzuckerbestimmungen zur Verwendung, die nach Wacker¹⁾ und die α -Naphtholmethode, welche von mir, unabhängig von Reicher und Stein (ihre Mitteilung auf dem Wiesbadener Kongreß war mir nicht bekannt geworden), ausgearbeitet wurde.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LXVII, 1910.

I. Blutzucker nach Abeles-Knapp.

Nr.	Ge- wicht kg	Blut- quantum g	Zeit nach der Einspritzung	Blut- zucker %	Dosis mg
1	2,2	22,5	—	0,11	—
2	2,1	27,5	—		0,13
3	2,1	26	2 Stunden	0,22	
4	2,1	21	3 „	0,07	14
5	2,01	22,5	12 „	0,07	14
6	2,02	21,3	13 „	0,056	14
7	2	28,9	6 „	0,054	14
8	2	28,2	23 „	0,09	14
9	2,3	28	24 „	0,11	14
10	1,9	19,2	24 „	0,09	14
11	1,7	14	36 „	0,1	14
12	2,1	12,3	3 1/2 „	0,06	14
13	1,6	18,5	4 Tage lang jedesmal 10 mg 24 Std. nach der letzten Einspritzung	0,06	10
14	2,2	21,4	4 Tage 10 mg 4. Tage nach der letzten Einspritzung	0,11	10
15	3	24,7	4 Stunden	0,08	14
16	2,2	?	3 „	0,12	14

Die Methode Wackers beruht auf der Eigenschaft der Kohlehydrate, mit (Para)phenylhydrazinsulfosäure eine schöne rosarote Färbung zu geben, welche noch in sehr starken Verdünnungen deutlich wahrnehmbar ist. Das Blut wird vorher mit Eisenalaun und Soda enteiweißt (eine vorzügliche Methode), und das Filtrat mit einer hergestellten Farbenskala verglichen. Eine Unannehmlichkeit der Methode ist jedoch, daß die Skala von Glykoselösungen die Farbe viel stärker annimmt als das Blutfiltrat, weiter auch die enorme Empfindlichkeit, welche (mir persönlich wenigstens) die Methode einige Male hat versagen lassen. So hatte z. B. Änderung der Glassorte der Zylindergläser Abweichungen zur Folge.

Ich ziehe deshalb die Methode mit α -Naphthal- und Schwefelsäure (Furfurolreaktion) vor. Einige Tropfen Blut (± 10) werden

der Ohrvene entnommen und läßt man in ± 15 ccm aq. destill. fallen. Weiter wird mittels der Wackerschen Methode entweißt und dem Blutfiltrat, $\frac{1}{2}$ ccm, ebenso wie einer Skala von Glykoselösungen, 1 Tropfen 20% alkoholischer Naphtalösung und 2 ccm reiner Schwefelsäure hinzugefügt. Das Gemisch nimmt dann eine schöne violette Farbe an, welche in Intensität mit der der Glykoseskala verglichen werden kann. Die Farbe entsteht gleich nach der Zufügung der Reagentia. Die Resultate dieser Methode stimmen, so weit mir ein Urteil möglich ist, sehr wohl mit denen des mit den Reduktionsmethoden gewonnenen überein.¹⁾ Im Gegensatz mit der Wackerschen Methode werden keine zu hohe Zahlen gefunden. So schwanken die Zahlen für den Menschen von 0,08—0,13%, für das Kaninchen von 0,12%—0,19%. Nach Wacker werden Zahlen von 0,15—0,18% für den Menschen, 0,2—0,3% für das Kaninchen gefunden.

Beim einzelnen Kaninchen wurde nun der Blutzucker 1, 2, 3 und 4 Stunden nach Einspritzung von 12—15 mg Pilocarpin bestimmt, nachdem ein orientierender Versuch vorhergegangen war. Wenn man zuerst der Ohrvene etwa 10 Tropfen entnimmt und ungefähr 3 Stunden später nochmals die möglich gleiche Menge und das Blutfiltrat von jeder Blutentnahme in der gleichen Weise behandelt, dann zeigt sich im Mehrteil der Fälle das zweite Blutfiltrat nicht stärker, sondern gewöhnlich deutlich weniger gefärbt als das erste.

Aus den vorhergehenden Bestimmungen könnten sich folgende Zahlenfolgerungen ergeben: In den ersten 2—3 Stunden nach einer Pilocarpineinspritzung von ± 15 mg ist in vielen Fällen eine gewisse Hyperglykämie, welche sich aber in beschränkter Grenze hält, zu beobachten (Nr. 3, 18, 17 und vielleicht 16). Denn es ist u. a. von Rose sicher gestellt, daß Werte von über 0,2% mit Knapps Methode niemals bei normalen Kaninchen gefunden werden. In Nr. 17 und 18 ist die leichte Erhöhung beim einzelnen Kaninchen zu verfolgen. Diese

¹⁾ Es sind natürlich eine Reihe von Untersuchungen angestellt worden, bevor die Methode benutzt worden ist. Die Ergebnisse führe ich hier nicht im einzelnen an.

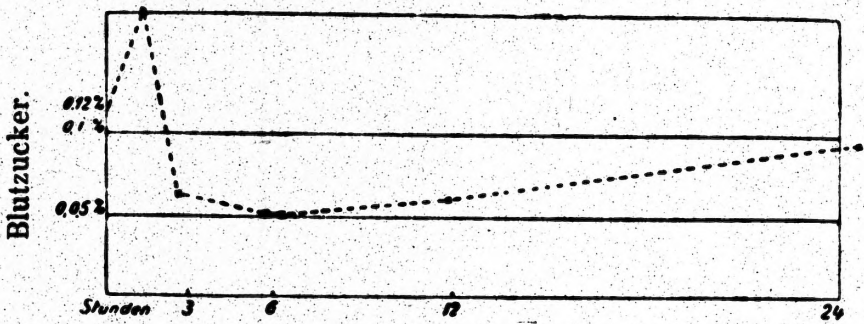
II. Versuche mit der Farbenskala.

Nr.	Gewicht kg	Zeit nach der Einspritzung	Blut- zucker ‰	Methode	Dosis mg
17	I. 3	vor der Einspritzung	0,2322	} Wacker	15
		nach 1/2 Stunde	0,2602		
		› 2 3/4 Stunden	0,0858		
18	II. 2,2	zuvor	0,17	} .	15
		nach 1 Stunde	0,18		
		› 2 Stunden	0,29		
		› 3 „	0,063		
19	III. ?	zuvor	0,263	} .	15
		nach 2 Stunden	0,156		
20	IV. —	4 Tage vorher	0,18	} α-Naphthol	15
		4 Std. nach der Einspritzung	0,054		
21	V. —	4 Stunden	0,0898		

geringe Hyperglykämie ist aber von kurzer Dauer und wird von normalen in vielen Fällen subnormalen Werten gefolgt. Denn obwohl Werte wie 0,06 ‰ noch innerhalb der normalen Breite vorkommen, stellen sie doch schon die niedrigste Grenze dar. Mit den kolorimetrischen Methoden stellt sich die Erniedrigung markierter dar, obschon hier vielleicht in übertriebenen Maße.

Die niedrigsten Werte scheinen 5—6 Stunden nach der Injektion vorzukommen, 20—24 Stunden nach der Einspritzung ist aber die Blutzuckerkonzentration noch ziemlich niedrig. Nach wiederholten Einspritzungen war in einem Fall auch 24 Stunden nach der letzten Injektion der Blutzucker noch subnormal (Fall 13), einige Tage später aber vollkommen normal (Nr. 14). Eine spätere reaktive Hyperglykämie wurde auch nicht beobachtet.

Wir haben also nach Pilocarpin normale, eher noch subnormale Blutzuckerwerte, welche nur langsam sich etwas erheben. Nach wiederholten Einspritzungen sind mehr als 24 Stunden dazu benötigt. Graphisch vorgestellt, würde die Blutzuckerkurve etwa wie folgt aussehen.



Es ist jetzt die Frage, wie wir diese Schwankungen im Blutzuckergehalt auffassen müssen. Als Hauptwirkung betrachten wir die Blutzuckererniedrigung, weil sie nahezu konstant auftritt und längere Zeit andauert. Die erhöhten Werte kurz nach der Einspritzung betrachten wir dagegen nicht als Giftwirkung, sondern nur als scheinbare Hyperglykämie infolge der plötzlichen enormen Wasserentziehung. Durch Wägung stellten wir fest, daß Kaninchen von $\pm 1,5$ kg innerhalb 2 Stunden nach Pilocarpin ± 150 g an Gewicht verlieren, die Folge des Speichelflusses, Diarrhöen und Schweißes. Es ist das $\pm 10\%$ des Körpergewichtes! Es ist einleuchtend, daß es einiger Zeit bedarf, bevor diese Wasserentziehung kompensiert ist (womit vielleicht auch die vermehrte Lymphbildung¹⁾ Hand in Hand geht). Diese Wasserentziehung wirkt darum erschwerend auf die Blutzuckeruntersuchung, denn es ist möglich, daß durch dieselbe uns die Konstatierung eines erniedrigten Wertes entgeht, wenn man innerhalb der kritischen Periode, die individuell wechseln kann, untersucht. Als ein Beispiel hierfür betrachten wir den Fall 16.

Über die Ursache des erniedrigten Blutzuckergehalts nach Pilocarpineinspritzung haben wir keine bestimmte Meinung. Man könnte an verschiedene Möglichkeiten denken, die wir aber nicht weiter verfolgt haben.

Jedenfalls können wir das Vorhergehende dahin präzisieren, daß die Glykosurie, welcher man mitunter nach Pilocarpineinspritzung begegnet, nicht durch das Verhalten des Blutzuckers allein seine Erklärung finden kann.

Es ist deshalb unsere Aufgabe, zu prüfen, ob die Änderung der Nierensekretion eine bessere Erklärung geben kann.

¹⁾ Camusat et Gley, Archiv de Pharmacodynamie, Bd. I, S. 492.
— Tschirwinsky, Arch. f. exp. Pathol., Bd. XXXIII, S. 161.

B.

Es gibt in der Tat Umstände, welche dazu mahnen, die Rolle der Nieren in diesen Versuchen zu studieren. Es hat in der ersten Zeit der Pilocarpinforschung Staunen erregt, daß ein Stoff, welcher alle Drüsenapparate so stark erregt, die Sekretionen von Drüsen wie Niere und Mamma so wenig beeinflußt. Es hat sich aber später herausgestellt, daß diese Ausnahmen nur scheinbare und ebenfalls in den anderwegigen Wasserverlusten begründet sind (Stokvis,¹⁾ Hammerbacher).²⁾ Denn mag auch nach einmaliger Injektion von Pilocarpin das Harnvolumen und Milchquantum eher verringert scheinen, qualitativ findet man einen größeren Wassergehalt, was auf vermehrte Sekretion hinweist.

Im Einklang hiermit stehen unsere in der I. Mitteilung erwähnten Befunde. Wir fanden nach einer Reihe von Einspritzungen, nachdem, wie wir glauben, die große Empfindlichkeit für das Gift etwas nachgelassen hatte, eine gesteigerte Diurese. Wir stellen ihr Zustandekommen so vor, daß jetzt, weil die anderen Drüsen nicht mehr so heftig reagieren, die Änderung der Nierenfunktion deutlicher zum Ausdruck kommt.

Stokvis hat gemeint, daß die Zuckerausscheidung, welche oft nach Pilocarpineinspritzung beobachtet wird, schon allein dieser maskierten Steigerung der Diurese zuzuschreiben sei. Er stützte sich dabei auf die Jacobjschen³⁾ Versuche, wonach Diuretica infolge ihrer diuretischen Wirkung auf die Niere Zuckerausscheidung verursachten (Nierendiabetes). Wie bekannt, hat es sich später herausgestellt (Rose,⁴⁾ Nishi,⁵⁾ daß nach Diuretica der Blutzuckergehalt vielfach gesteigert ist, so daß für die Glykosurie die Niere allein nicht verantwortlich gemacht werden kann.

¹⁾ Stokvis, loc. cit.

²⁾ Hammerbacher, Pflügers Archiv, Bd. XXXIII, S. 228.

³⁾ Jacobj, Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. XXXV, S. 213.

⁴⁾ Zeitschrift f. experimentelle Pathologie u. Pharmakologie, 1903.

⁵⁾ Ibidem, Bd. LXI, 1909.

Die Deutung, welche wir unseren Versuchen geben, ist die, daß infolge der erhöhten Diurese die Niere leichter Zucker durchlassen wird (wie es schon Cohnheim und Lichtheim¹⁾ beschrieben haben), daß aber noch ein Moment hinzukommt, nämlich die relative Blutzuckersteigerung, welche sich ungefähr 12 Stunden nach der Einspritzung einstellt und \pm 12 Stunden bis zur Herstellung des normalen Blutzuckergehaltes andauert. Hiermit steht unser schon mitgeteilter Befund im Einklang, wonach der Zucker gewöhnlich erst in der zweiten Harnportion gefunden wird. Besser noch paßt unsere Erklärung für die Zuckerausscheidung, die einige Tage nach einer Reihe von Pilocarpineinspritzungen beobachtet wird. Denn in diesem Falle ist sehr deutlich vermehrte Diurese vorhanden, indem der Blutzucker von einem sehr niedrigen Punkte auf die normale Höhe steigen kann, wofür einige Tage nötig sind.

Zusammenfassend können wir sagen, daß unsere Hypothese sub. C vermutlich das Richtige getroffen hat und daß für die Glykosurie nach Pilocarpin sowohl Änderungen im Blutzuckergehalt wie in der Nierenfunktion maßgebend sind.

Noch ein Punkt bleibt zur Erklärung übrig: Die erhöhte Empfindlichkeit gegen Suprarenin nach einer Reihe von Pilocarpineinspritzungen. Die Erklärung hierfür ist unseres Erachtens nunmehr nicht schwierig. Wie Biberfelds²⁾ Versuche uns gelehrt haben, ist die glykosurische Wirkung von Suprarenin an eine ausreichende Diurese gebunden. Wenn die Diurese nicht ausreicht, stellt sich auch keine Glykosurie ein. In unserem Fall haben wir das umgekehrte. Wie man aus den Tabellen ersehen kann, wird immer die unterschwellige Suprarenindosis eingespritzt, eben wenn die Hauptwirkung des Pilocarpins schon vorüber ist, d. h. eben in dem reaktiven, diuretischen Stadium. Man darf dann annehmen, daß in der Periode der gesteigerten Diurese, welche, wie wir gesehen, noch tagelang andauern kann und während welcher der Blutzucker auch schon von selbst in Steigerung begriffen ist, ein Gift, das dabei sowohl Blutzucker erhöhend wie diuretisch wirkend ist, schon in ge-

¹⁾ Virchows Archiv, Bd. LXIX, S. 106.

²⁾ Biberfeld, Pflügers Archiv, Bd. CXIX, 1907.

ringeren Dosen als sonst eine Wirkung ausüben kann. Man kann das auch so ausdrücken, daß bei einem in Reaktion begriffenen Organismus die Reaktion eher durch antagonistische Substanzen ausgelöst werden wird, was im wesentlichen einer erhöhten Empfindlichkeit gleich steht.

Wir glauben uns zu folgenden Schlußfolgerungen berechtigt:

1. Wiederholte Pilocarpineinspritzungen bewirken erhöhte Diurese und Glykosurie.

2. Eine Pilocarpineinspritzung von 10–15 mg beim Kaninchen bewirkt meistens eine gewisse, von einer relativen Erhöhung nach \pm 12 Stunden erfolgte Senkung des Blutzuckergehalts. Mit Ausnahme der ersten 2 Stunden bewirkt Pilocarpin keine Hyperglykämie.

3. Die Glykosurie nach Pilocarpininjektionen findet ihre Ursache in gesteigerter Durchlässigkeit für Zucker infolge erhöhter Diurese, von Steigerung des Blutzuckers auf die Norm begleitet.

4. Es ist noch nicht sicher bewiesen, daß die Verhinderung der Glykosurie nach Suprarenin durch Pilocarpin, wie Falta, Rüdinger und Ebstein¹⁾ gefunden haben, auf Ausbleiben von Hyperglykämie beruht. Es ist noch die Verringerung der Diurese in den ersten Stunden nach der Pilocarpininjektion in Erwägung zu ziehen.

5. Die erhöhte Empfindlichkeit gegen l-Suprarenin, welche sich am Ende einer Reihe von Pilocarpineinspritzungen einstellt, wird durch Reaktionsverschnellung seitens des Organismus verursacht.

6. Es wäre die Frage nach der Bedeutung des Pilocarpins zur Erniedrigung des Blutzuckergehalts von neuem sorgfältig zu prüfen.

¹⁾ loc. cit.
