

KURZE WISSENSCHAFTLICHE MITTEILUNGEN.

DIE DIURESE UNTER CARBOANHYDRATASE-HEMMUNG.

Von

J. GASCH und F. KRÜCK.

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Heidelberg  
(Direktor: Prof. Dr. C. OEHME).

(Eingegangen am 6. November 1952.)

Die neusten Arbeiten über die Elektrolytverschiebungen bei der Nierenfunktion (PITTS<sup>1</sup>) haben ergeben, daß beim Ionentransport innerhalb der Niere dem Ferment Carboanhydratase (CAH) eine bedeutende Rolle zukommt. CAH katalysiert den Vorgang  $\text{CO}_2 + \text{HO}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$  und bewirkt somit die Freisetzung von  $\text{H}^+$ -Ionen oder die Rückresorption von  $\text{HCO}_3^-$ .

Speziell im distalen Tubulusanteil ist die Natriumrückresorption funktionell an die Sekretion von Wasserstoffionen gebunden. Wird die CAH-Aktivität gehemmt, so kann infolge der verminderten  $\text{H}^+$ -Sekretion  $\text{Na}^+$  nur geringfügig rückresorbiert werden und muß daher im Urin vermehrt ausgeschieden werden. Unter gewissen Voraussetzungen kann bei reduzierter  $\text{H}^+$ -Sekretion im distalen Tubulusanteil auch vermehrt  $\text{K}^+$  sezerniert werden (BERLINER<sup>2</sup>).

Die CAH-Aktivität kann durch Sulfonamidabkömmlinge gehemmt werden (MANN und KEILIN<sup>3</sup>). Der CAH-Hemmungsmechanismus ist bei den Sulfonamidderivaten an die  $\text{N}_1$ -Substitution gebunden (KREBS<sup>4</sup>), während alle Sulfonamide mit  $\text{N}_1$ -Substitution, wie sie die meisten chemotherapeutisch wirksamen Sulfonamide aufweisen, in dieser Hinsicht unwirksam sind. Der stärkste CAH-Inhibitor aus dieser Reihe ist das 2-Acetylamin-1,3,4-Thiadiazol-5-Sulfonamid (ROBLIN und CLAPP<sup>5</sup>, MILLER und Mitarbeiter<sup>6</sup>).

Die Wirkung dieses Stoffes auf die Diurese wurde an 4 Patienten mit verschieden stark ausgeprägten kardialen Ödemen untersucht. In der Vorperiode und während des Versuches wurden die Patienten alle einheitlich kochsalzfrei ernährt. Sie erhielten eine einmalige Dosis von 16 mg/kg per os nach dem Frühstück in einem Geschmackskorrigens. Der 24 Std.-Sammelurin wurde je 2-3 Tage lang vor und nach dem Versuch auf  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Cl}^-$ , sowie die titrierbare Acidität analysiert. Zum Vergleich mit der Hg-Diurese wurde den gleichen Patienten einige Tage vorher 1,0 cm<sup>3</sup> 10%iges theophyllinfreies Salyrgan intravenös injiziert.

Nach der Anwendung des CAH-Inhibitors kommt es zu einem starken Anstieg der 24 Std.-Harmenge, der 200% und mehr betragen kann. Gleichzeitig tritt ein steiler Abfall der titrierbaren Acidität ein, dem zum größten Teil eine Hemmung der  $\text{H}^+$ -Sekretion im distalen Tubulusanteil und vermutlich auch eine Verminderung der  $\text{HCO}_3^-$ -Rückresorption zugrunde liegt. Die  $\text{Na}^+$ -Exkretion steigt erheblich an, während die  $\text{K}^+$ -Ausscheidung in unterschiedlichem Maße gesteigert wird, da das Kalium bei einer Hemmung der Wasserstoffionenkonzentration je nach der aktuellen Blutreaktion für das  $\text{H}^+$ -Ion bis zu einem gewissen Grad eintreten kann (BERLINER<sup>2</sup>). Die  $\text{Cl}^-$ -Diurese bleibt entweder unbeeinflusst oder wird gegenüber der Norm vermindert.

Alle diese Faktoren bedingen eine lokale Alkalose im Tubuluslumen, die eine allgemeine Acidosis in den Geweben nach sich zieht. Gewebsacidosis bedeutet aber Kolloiddehydratation und Wassermobilisation. Die mobilisierte Flüssigkeit wird durch den Glomerulus filtriert und, so lange die CAH-Hemmung noch wirksam ist, aus den genannten Gründen nur mangelhaft rückresorbiert und vermehrt ausgeschieden. So unterstützt die ubiquitäre CAH-Hemmung, die z. B. von HOFFMEISTER und ALBRECHT<sup>7</sup> auch im Speichel nachgewiesen ist, durch die gleichgeschaltete Ansäuerung der Gewebe den diuretischen Effekt.

In der bisherigen Literatur gehen die Meinungen noch auseinander, ob bei der Hg-Diurese die Chlorid- (SCHWARTZ und WALLACE<sup>8</sup>, HILTON<sup>9</sup>) oder Natriumrückresorption (PITTS und DUGGAN<sup>10</sup>) gehemmt wird. Bei unseren Vergleichsuntersuchungen mit theophyllinfreiem Salyrgan übertrifft die Chloridausscheidung die Natriumexkretion. Infolgedessen kann es bei wiederholter Anwendung von Hg-Präparaten zum Zweck der Diurese langsam zur Entwicklung einer hypochlorämischen Alkalose kommen, die durch Wasserretention zu dem bekannten klinischen Versagen der Hg-Diuretica führen kann.

Der Vergleich zwischen den Ergebnissen bei beiden Diuretica führt zu dem Schluß, daß bei einer Kombination dieser Stoffe Natrium und Chlorid gleichzeitig vermehrt ausgeschieden werden müssen und daß der Hg-Effekt durch die Gewebsacidosis eine Verstärkung erfährt.

Die Verträglichkeit des untersuchten Präparates ist gut. Die in den bisherigen Versuchen einmalig angewandten Dosen von 16 mg/kg und die Wiederholung nach etlichen Tagen

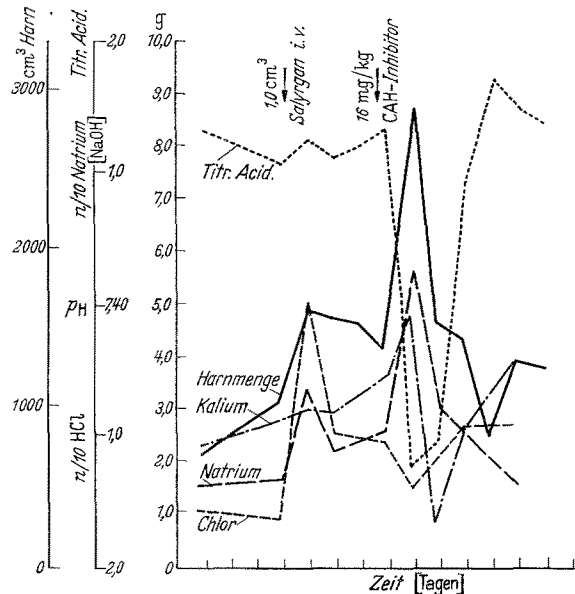


Abb. 1. Die Beeinflussung der Diurese durch theophyllinfreies Salyrgan und CAH-Inhibitor bei schwerer Rechtsinsuffizienz.

fürten bei den Patienten weder zu subjektiv, noch zu objektiv faßbaren toxischen Nebenerscheinungen. Die Verträglichkeit der Substanz bei längerer kontinuierlicher Applikation wird in einer weiteren Versuchsreihe geprüft.

**Literatur.** <sup>1</sup> PITTS, R. F.: Amer. J. Med. **9**, 356 (1950). — <sup>2</sup> BERLINER, R. W., u. Mitarb.: Amer. J. Med. **11**, 274 (1951). — <sup>3</sup> MANN, T., and D. KEILIN: Nature (Lond.) **146**, 64 (1940). — <sup>4</sup> KREBS, M. A.: Biochemic. J. **43**, 525 (1948). — <sup>5</sup> ROBLIN, R. O., and J. W. CLAPP: J. Amer. Chem. Soc. **72**, 4890 (1950). — <sup>6</sup> MILLER, W. H. u. Mitarb.: J. Amer. Chem. Soc. **72**, 4893 (1950). — <sup>7</sup> HOFFMEISTER, W., u. H. ALBRECHT: Im Druck. — <sup>8</sup> SCHWARTZ, W. B., and W. M. WALLACE: J. Clin. Invest. **30**, 1089 (1951). — <sup>9</sup> HILTON, J. G.: Amer. J. Med. **12**, 311 (1952). — <sup>10</sup> PITTS, R., and J. DUGGAN: J. Clin. Invest. **29**, 365 (1950).

EINE INDIREKTE METHODE ZUR MANOMETRISCHEN MESSUNG DES PANTOCAINABBAUS DURCH SERUM.

Von

ERICH H. MAIER.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen  
(Direktor: Prof. Dr. H. BENNHOLD).

(Eingegangen am 11. Dezember 1952.)

Bekannt ist, daß Blutserum und Organextrakte (Leber, Niere, Gehirn, Muskulatur) Lokalanästhetica fermentativ abbauen. Vorwiegend wurde bisher die Novocainspaltung zu Paraaminobenzoesäure und Diäthylaminoethanol untersucht. Die meisten Methoden trennen die 3 Reaktionsprodukte und bestimmen die Anteile colorimetrisch. Die Tücken dieser Methode hat SOEHRING<sup>1</sup> kürzlich beschrieben. HERKEN und KALOW<sup>2</sup> haben 1951 eine andere Methode mitgeteilt, die auf der Verschiedenheit der Ultraviolett-Absorptionsspektren von Novocain und Paraaminobenzoesäure beruht. Diese letztere Methode hat den Nachteil, bei ikterischen Seren unbrauchbar zu sein, also gerade da, wo die Messung des Novocainabbaus von klinischem Interesse ist. (Französische Kliniker messen ja der novocainzerstörenden Fähigkeit des Serums eine wichtige Bedeutung zur Beurteilung der Leberfunktion zu.)