

Der Einfluß von Parathormon auf die Nierenfunktion

I. Tierexperimentelle Untersuchungen * **

D. GEKLE

Universitäts-Kinderklinik Würzburg

Eingegangen am 18. September 1970

The Influence of Parathyroid Hormone on the Kidney Function

I. Experiments with Animals

Summary. The present paper describes the influence of parathormone on the kidney function of normal and parathyroidectomized rats. We obtained the following results:

1. The tubular phosphate reabsorption takes place in the proximal tubule. The reabsorption by the end of the proximal convolution was $13.51 \mu\text{Mol}/\text{min} \cdot \text{kg}$. The fractional resorption was 73% (end convolution) and 84% by the end of the proximal tubule.

2. Parathormon inhibits the phosphate reabsorption. In parathyroidectomized animals the fractional resorption by the end of the proximal convolution was 94% .

3. No evidence for net tubular secretion of phosphate was obtained.

4. Investigations using the "split-oil-droplet" method of Gertz showed that parathormone also inhibits the sodium and water reabsorption in the proximal tubule. The percentage of resorption of sodium and fluid was decreased by parathormone from 52 to 37% .

5. Parathormone increased the excretion rates of potassium and amino acids.

6. The glomerular filtration rate in parathyroidectomized rats was not influenced by the parathormone.

Key-Words: Parathyroid Hormone — Sodium Reabsorption — Fluid Reabsorption — Inorganic Phosphate Reabsorption — Potassium Excretion — Amino Acids Excretion.

Zusammenfassung. Mikropunktionsuntersuchungen an normalen und parathyreidektomierten Ratten über den Einfluß von Parathormon auf die Nierenfunktion hatten folgendes Ergebnis:

1. Die tubuläre Phosphatreabsorption findet im proximalen Tubulus statt. Bei der intakten Ratte betrug die Phosphatresorption gegen Ende des proximalen Konvolutes $13,51 \mu\text{Mol}/\text{min} \cdot \text{kg}$ und die fraktionelle Resorption 73% . Letztere steigerte sich bis zum Ende des proximalen Tubulus auf 84% .

2. Parathormon hat auf die Phosphatreabsorption einen hemmenden Einfluß. Bei parathyreidektomierten Ratten erhöhte sich die Resorption gegen Ende des proximalen Konvolutes auf $16,02 \mu\text{Mol}/\text{min} \cdot \text{kg}$ und die fraktionelle Resorption auf 94% .

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

** Auszugsweise vorgetragen auf dem V. Symp. Ges. Nephrol., Lausanne 1967 (Gekle *et al.*, 1969).

3. Für eine tubuläre Phosphatsekretion fand sich kein Anhalt.

4. Untersuchungen mit der "split-oil-droplet"-Methode nach Gertz ergaben, daß Parathormon auch die proximal-tubuläre Natrium- und Flüssigkeitsresorption hemmt. So wurde die prozentuale Natrium- und Flüssigkeitsresorption durch Parathormon von 52% auf 37% herabgesetzt.

5. Die renale Kalium- und Aminosäureausscheidung war 120—150 min nach Parathormonapplikation gegenüber ihrem Ausgangswert signifikant erhöht.

6. Parathormon führte bei parathyreoidektomierten Tieren zu keiner Änderung der glomerulären Filtrationsrate.

Schlüsselwörter: Parathormon — Natriumresorption — Wasserresorption — Phosphatresorption — Kaliumausscheidung — Aminosäureausscheidung.

Trotz zahlreicher Untersuchungen zur Wirkungsweise des Parathormons, ist über seinen Einfluß auf die Nierenfunktion noch sehr wenig bekannt. Obgleich der erstmals von Albright u. Mitarb. (1929) beobachtete phosphaturische Effekt in der Folgezeit von zahlreichen Autoren bestätigt wurde (z. B. Hiatt u. Thompson, 1957; Samiy u. Mitarb., 1965), blieb die Frage nach dem tubulären Angriffspunkt des Hormons ungelöst. Immer wieder ergab sich das Problem, ist die hormonbedingte erhöhte Phosphatausscheidung Folge einer Resorptionshemmung im proximalen Tubulus, oder fördert Parathormon eventuell eine Sekretion im distalen Anteil des Nephrons? Eine Phosphatsekretion konnte bisher allerdings nur bei Fischen (Smith, 1939), Reptilien (Hernandez u. Coulson, 1956) und Hühnern (Levinsky u. Davidson, 1957), nicht aber bei Säugern nachgewiesen werden. Stop-Flow-Untersuchungen an normalen und parathyreoidektomierten Hunden sprechen eher für eine Hemmung der Phosphatresorption im proximalen Nephronabschnitt (Pitts u. Mitarb., 1958; Lampert u. Mitarb., 1964; Samiy u. Mitarb., 1965).

Einige klinische Beobachtungen deuten außerdem darauf hin, daß das Hormon nicht nur die renale Phosphatausscheidung reguliert, sondern möglicherweise auch einen Einfluß auf die Ausscheidung von Wasser, Natrium, Kalium, Chlor, Bicarbonat, Sulfat (Ellsworth u. Nicholson, 1935; Nordin, 1960; Hellman u. Mitarb., 1965; Arnaud u. Mitarb., 1967; Pechet u. Mitarb., 1967), Calcium (Epstein, 1968), Magnesium (Gill u. Mitarb., 1967) und Aminosäuren (Grose u. Scriver, 1968) hat.

Da die bisherigen Untersuchungen keine Aussage über den Wirkungs-ort des Parathormons am Nephron zuließen, wurden Mikropunktionsuntersuchungen am proximalen und distalen Konvolut von normalen und parathyreoidektomierten Ratten durchgeführt und die Phosphatresorption bestimmt. Wenn Parathormon hemmend in die Phosphatreabsorption im proximalen Tubulus eingreift, dann muß ein Fehlen des Hormons, z. B. nach Parathyreoidektomie, zu einer Steigerung der Phosphatresorption führen — dies wurde in der Tat gefunden.

Ferner wurde der Frage nachgegangen, ob die Hormonwirkung sich ausschließlich auf den tubulären Phosphattransport erstreckt, oder ob

das Hormon auch einen Einfluß auf die Natrium-, Kalium-, Aminosäuren- und Flüssigkeitsresorption hat. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß Parathormon auch die proximal-tubuläre Natrium-, Kalium-, Flüssigkeits- und Aminosäurenresorption hemmt.

Methodik

Die Versuche wurden an 180–220 g schweren, männlichen Wistar-Ratten (Stamm AF/Han vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht Hannover) durchgeführt. Den Tieren wurde etwa 15 Std vor dem Versuch das Futter (Altromin-Standarddiät) entzogen. Sie hatten jedoch freien Zugang zum Wasser. In einem Teil der Untersuchungen erhielten die Tiere nach 1–2 Kontrollperioden 20–25 USP-E Parathormon i.m. (Para-Thor-Mone, E. Lilly).

a) Mikropunktion. Durch intraperitoneale Injektion von 80–100 mg/kg Inaktin wurden die Ratten narkotisiert und auf einem regelbar beheizten Operationstisch gelagert. Die Rectaltemperatur wurde durch ein Sekundenthermometer ständig kontrolliert und konstant bei 37° C gehalten. Nach Legen einer Trachealkanüle und Einbinden eines Katheters in die rechte und linke Vena jugularis, wurde die linke Niere durch einen Flankenschnitt freigelegt und in einem Plexiglasschälchen in situ fixiert. Mit einer Perfusionspumpe erhielten die Tiere über die rechte V. jugularis eine physiologische NaCl-Lösung infundiert (1,5 ml/Std). Zur kontinuierlichen Urinsammlung wurde in den Ureter kurz unterhalb des Nierenbeckens, ein Polyäthylenkatheter eingebunden. Die Entnahme von Tubulusflüssigkeit aus dem proximalen und distalen Konvolut bei freiem Fuß erfolgte in üblicher Weise unter Benutzung von ölfüllten Mikropunktionsscapillaren mit einem Spitzendurchmesser von 7–10 μ .

Die punktierten Tubuli wurden am Ende des Versuches mit Latex gefüllt, in $\frac{1}{2}$ n HCl inkubiert und anschließend disseziert. Die Entfernung der Punktionsstelle vom Glomerulum wurde in Prozent der Gesamtlänge des proximalen bzw. distalen Tubulus angegeben.

Die transtubuläre Resorption einer isotonen NaCl-Lösung — als Maß der tubulären Flüssigkeitsresorption — wurde mit der von Gertz (1963) angegebenen "Split-oil-droplet"-Methode gemessen. Es handelt sich dabei um die Injektion eines Tröpfchens von isotoner NaCl-Lösung zwischen zwei Ölsäulen mit Hilfe einer doppelläufigen Punktionscapillare. Innerhalb weniger Sekunden kommt es zur Resorption der injizierten NaCl-Lösung, was an den sich einander nähernden Ölsäulen abgelesen werden kann. Die Zeit, in der sich das Tröpfchen auf die Hälfte seines Volumens vermindert, bezeichnet man als Halbwertszeit ($t \frac{1}{2}$).

Die Passagezeit der Tubulusflüssigkeit durch das proximale Konvolut wurde nach Steinhausen (1963) durch i.v. Injektion von 0,05 ml einer 10%igen Lissamin-grünlösung bestimmt. Aus Halbwertszeit der Volumenabnahme und proximaler Passagezeit wurde nach Gertz (1963) die prozentuale Flüssigkeitsresorption (d. h. resorbierte/filtrierte Flüssigkeitsmenge) im proximalen Konvolut berechnet.

b) Analysen. Die anorganische Phosphatkonzentration in Tubulusflüssigkeit (TF) und Plasma (P) wurde mit einer von uns (Gekle u. Mitarb., 1971), in Anlehnung an die Bestimmungsmethode von Lowry u. Mitarb. (1954), entwickelten Ultramikromethode bestimmt. Das Prinzip der Reaktion besteht darin, daß Phosphorsäure mit Ammoniummolybdat zu Ammoniumphosphormolybdat umgesetzt und mit Ascorbinsäure zu Molybdänblau reduziert wird. Die Extinktion wurde mit der von Ullrich u. Hampel (1958) entwickelten Mikrocuvette bei 820 nm in einem Beckman-Spektralphotometer (Modell DU) gemessen.

Die Bestimmung der Natrium- und Kaliumkonzentration im Urin und Plasma erfolgte nach der üblichen Technik mit einem Eppendorf-Flammenphotometer.

Die qualitative und quantitative Analyse der Aminosäuren im Harn wurde säulenchromatographisch in Anlehnung an die Methode von Hamilton (1963) in der Modifikation von Kossmann (1969) durchgeführt. Im Gegensatz zu dem üblichen Verfahren erfolgte die Anfärbung der Aminosäuren im Säuleneluat mit 2,4,6-Trinitrobenzolsulfonsäure.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und die TF/P-Inulin-Werte, wurden mit ^{14}C -Inulin bestimmt. Der Primärdosis von 100–120 μC ^{14}C -Inulin wurde eine Infusion mit 100 $\mu\text{C}/\text{Std}$ in 1,5 ml physiologischer NaCl-Lösung angeschlossen. Nach 45 min wurde mit der Mikropunktion (zur TF/P-Inulin-Bestimmung) und der Clearance begonnen. Die Radioaktivität von ^{14}C wurde in einem Packard Tri-Carb Liquid Scintillation Spectrometer gemessen.

c) *Parathyreoidektomie*. 180–220 g schwere Wistar-Ratten (Stamm AF/Han) wurden in oberflächlicher Äthernarkose durch Elektrokauterisierung beidseitig parathyreoidektomiert. Zur Kontrolle des Operationserfolges wurde vor und 48–72 Std nach Parathyreoidektomie das Serum-Ca bestimmt (Flammenphotometer Eppendorf). Die Tiere wurden frühestens am 3. Tag p.o. zum Versuch genommen.

Ergebnisse

1. Normale Tiere. Plasma-Phosphat, TF/P-Phosphat, U/P-Phosphat, TF/P-Inulin und glomeruläre Filtrationsrate

Die Ergebnisse der Mikropunktionsuntersuchungen an 22 Ratten sind in den Tabellen 1 und 2 wiedergegeben. Die Plasma-Phosphatkonzentration betrug im Mittel $2,69 \pm 0,52$ mMol/l. 34 Punktionsentlang dem proximalen Konvolut ergaben eine intratubuläre Phosphatkonzentration zwischen 1,28 und 2,72 mMol/l. Die entsprechenden TF/P-Phosphat-Quotienten lagen zwischen 0,53 und 0,84, bei einem mittleren Wert von $0,67 \pm 0,09$. Dieses Ergebnis entspricht weitgehend dem von Strickler u. Mitarb. (1964) mitgeteilten Wert von 0,73. Gleichzeitig durchgeführte Bestimmungen des TF/P-Inulin ergaben, in Übereinstimmung mit Angaben in der Literatur (Ullrich u. Mitarb., 1963; Strickler u. Mitarb., 1964; Malnic u. Mitarb., 1964), Quotienten zwischen 1,30 und 3,00. Das TP/F-Inulin gegen Ende des proximalen Konvolutes wurde mit 2,5 ermittelt. 23 Einzelbestimmungen der glomerulären Filtrationsrate ergaben ein Glomerulumfiltrat von $6,86 \pm 1,62$ ml/min · kg. Dieser Wert entspricht den von Peters (1959), Ullrich u. Mitarb. (1963), Schnermann u. Mitarb. (1966), sowie Rector u. Mitarb. (1967) mitgeteilten Filtratwerten bei Ratten. In Abb. 1 sind die TF/P-Phosphatwerte gegen die Tubuluslänge aufgetragen. Während die Längenabhängigkeit des TF/P im proximalen Konvolut nicht sehr ausgeprägt ist, zeigt sich diese sehr deutlich im distalen Konvolut. Die distalen TF/P-Phosphatwerte liegen zwischen 1,03 frühdistal und 3,40 spätdistal (Tab. 2). Deutlich ist die progressive Zunahme entlang dem distalen

Tabelle 1. *Konzentration von anorganischem Phosphat in Plasma (P) und Tubulusflüssigkeit (TF), glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sowie TF/P-Phosphat und TF/P-Inulin im proximalen Konvolut intakter Ratten*

Ratte Nr.	Anorganisches Phosphat (mMol/l)		TF/P- Phosphat	Länge %	TF/P- Inulin	Länge %	GFR (ml/ min · kg)
	Plasma	Tubulus					
I	2,41	1,97	0,82	28	1,96	40	8,50
	2,41	1,68	0,70	30	1,70	30	8,70
		1,97	0,82	23			8,70 9,18
II	4,00	2,41	0,60	50	1,42	30	6,18
		2,72	0,68	34	1,60	30	8,94
		2,60	0,65	30	1,70	25	8,60
III	3,60	2,45	0,68	48	1,30	25	5,40
		2,16	0,60	50	1,60	30	4,70
	3,58	2,22	0,62	60	2,09	46	
IV	2,71	1,90	0,70	44	2,50	50	4,70
	2,68	1,80	0,67	47	1,70	40	5,80
	2,66	1,60	0,60	54	2,25	38	5,90
	2,69	2,10	0,78	26			5,80
	2,81	2,19	0,78	25			
		1,96	0,70	18			
	2,08	0,74	37				
V	2,40	1,44	0,60	40	2,90	63	8,70
	2,40	1,65	0,69	35			8,22
	2,42	1,33	0,55	30	3,00	60	8,40
	2,42	1,28	0,53	35			
VI	2,36	1,67	0,71	40	2,30	57	5,00 5,26
VII	2,43	1,38	0,57	38			
		1,82	0,75	26			
		1,73	0,71	26			
VIII	3,48	1,98	0,57	27	2,90	52	6,36
		2,26	0,65	41	2,70	53	7,76
		2,33	0,67	33			
IX	2,80	1,73	0,62	44	2,80	46	5,10
		1,62	0,58	39	2,20	45	6,66
	2,61	1,41	0,54	55	2,50	43	5,32
X	2,38	1,59	0,66	20			
	2,12	1,50	0,71	50			
	2,12	1,59	0,75	35			
	2,20	1,85	0,84	20			
Mittel- wert	2,69		0,67				6,86
± SA	± 0,52		± 0,09				± 1,62

Tabelle 2. Konzentrationen von anorganischem Phosphat in Plasma (P), Tubulusflüssigkeit (TF) und Endharn (U) sowie TF/P-Phosphat im distalen Konvolut und U/P-Phosphat von intakten Ratten

Ratte Nr.	Anorganisches Phosphat (mMol/l)			TF/P- Phosphat	Länge %	U/P- Phosphat
	Plasma	Tubulus	Endharn			
I	2,22	2,70	269	1,22	23	121
	2,22	3,92	297	1,77	60	134
	2,22	2,28	250	1,03	22	113
	2,22	4,01		1,81	36	
II	2,36	4,30	81	1,82	59	34
	2,36	4,54	96	1,92	60	41
III	2,41	5,44	147	2,25	75	61
	2,42	4,28	198	1,78	50	82
IV	2,40	4,18	273	1,74	40	114
V	1,90	1,65	205	1,15	24	108
	1,90	2,42	180	1,27	35	95
	1,90	3,20		1,68	45	
VI	2,44	3,75	325	1,53	40	133
	2,44	4,00	378	1,63	58	155
	2,44	3,79	444	1,55	42	182
VII	1,92	4,70	124	2,45	65	65
	1,92	3,50	260	1,82	52	135
	1,92	5,90		3,07	71	
VIII	2,14	2,92	146	1,36	34	68
	2,14	7,27	398	3,40	66	186
IX	2,01	2,80	176	1,39	33	88
	2,01	2,30	258	1,14	26	128
X	2,21	3,40	231	1,53	50	105
	2,21	2,80	292	1,26	43	132
	2,21	3,00		1,35	52	
XI	2,16	4,79	156	2,22	56	72
	2,16	4,75	183	2,20	70	85
XII	2,51		107			43
	2,51		132			53
	2,51		126			50
	2,51		161			64
	2,51		130			52
	2,51		169			67
Mittelwert						95
± SA						± 41

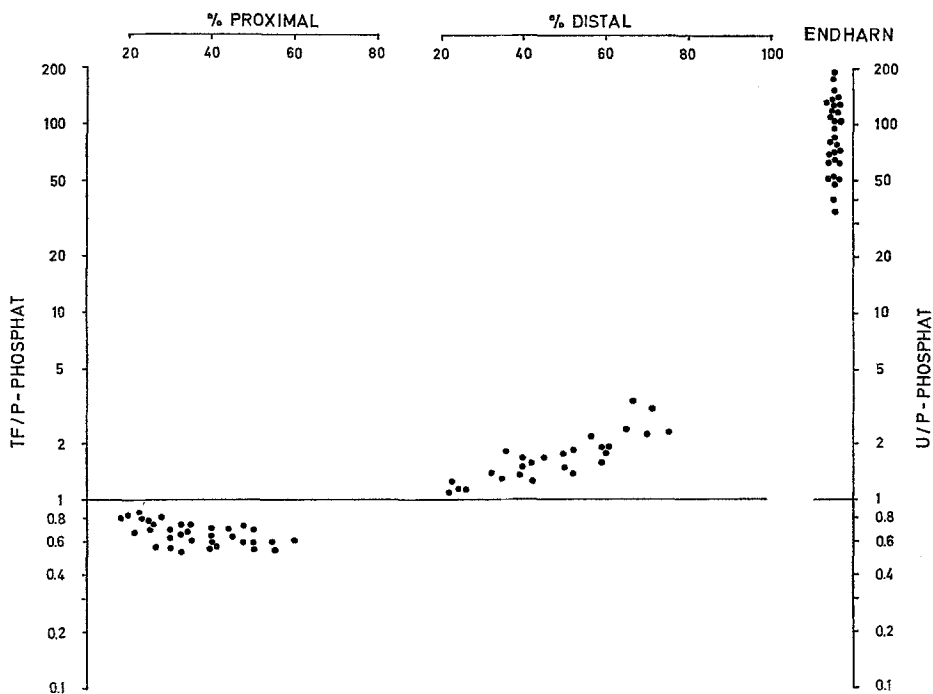


Abb. 1. TF/P-Phosphat-Quotienten im proximalen und distalen Konvolut sowie im Endharn von intakten Ratten. Die Quotienten sind gegen die Tubuluslänge aufgetragen

Anteil des Nephrons zu erkennen. Die U/P-Phosphat-Quotienten schwanken erheblich (Tab. 2) und liegen im Mittel bei 95 ± 41 .

Aus den dargelegten Meßgrößen von Plasma-Phosphat, TF/P-Phosphat, TF/P-Inulin (Ende proximal) und der glomerulären Filtrationsrate kann der absolute Betrag der Phosphatreabsorption berechnet werden. Danach beträgt die tubuläre Phosphatreabsorption gegen Ende des proximalen Konvolutes bei der intakten Ratte $13,51 \mu\text{Mol}/\text{min} \cdot \text{kg}$. Bezogen auf das errechnete tubuläre PO_4 -Load von $18,45 \mu\text{Mol}/\text{min} \cdot \text{kg}$, entspricht dies einer fraktionellen Resorption von 73% , d. h. 73% der filtrierten Phosphatmenge sind beim intakten Tier nach den ersten $\frac{2}{3}$ des proximalen Tubulus reabsorbiert. Auch für diese Werte finden sich in der Literatur vergleichbare Angaben, die mit den vorliegenden Ergebnissen gut übereinstimmen [Strickler u. Mitarb. (1964): $10,10 \mu\text{Mol}/\text{min} \cdot \text{kg}$ bzw. eine fraktionelle Resorption von 76%].

Tabelle 3. Konzentration von anorganischem Phosphat in Plasma (P) und Tubulusflüssigkeit (TF), glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sowie TF/P-Phosphat und TF/P-Inulin im proximalen Konvolut parathyreoidektomierter Ratten

Ratte Nr.	Anorganisches Phosphat (mMol/l)		TF/P- Phos- phat	Länge TF/P- Inulin %	Länge GFR %	GFR (ml/ min·kg)	Serum- Ca (mg/ 100 ml)
	Plasma	Tubulus					
I	3,28	0,39	0,12	42	1,49	35	7,9
	3,28	0,43	0,13	43	2,06	24	
	3,28	0,52	0,16	40			
II	3,70	0,58	0,13	47	2,07	36	8,0
	3,63	0,40	0,11	40	2,06	50	
	3,65	0,73	0,20	40	1,93	45	
	3,72	0,82	0,22	35			
	3,75	0,75	0,20	34			
III	3,16	0,38	0,12	40	1,77	22	8,2
	3,12	0,75	0,24	33	1,34	45	
	3,06	0,46	0,15	45			
IV	3,10	0,68	0,22	45	1,98	33	6,0
	3,08	0,74	0,24	26	2,07	39	
	3,12	0,75	0,24	22	2,12	21	
V	3,66	0,84	0,23	27	2,19	54	6,8
	3,66	0,48	0,13	54	2,06	21	
	3,66	1,28	0,35	21	2,10	40	
VI	3,70	0,85	0,23	36	2,25	43	6,4
	3,71	1,48	0,40	21	2,01	42	
	3,74	0,90	0,24	39			
	3,72	1,19	0,32	24			
VII	3,61	1,44	0,40	20	1,83	40	7,8
	3,50	0,53	0,15	36	2,04	40	
	3,70	0,37	0,10	50	2,15	47	
VIII	3,20	0,67	0,21	25			7,2
	3,16	0,44	0,14	47			
	3,25	0,71	0,22	30			
	3,09	0,46	0,15	34			
IX	3,06	0,64	0,21	42			6,9
	3,21	0,77	0,24	30			
Mittel- wert	3,40	0,20				5,03	
± SA	± 0,26	± 0,08				± 0,49	

Tabelle 4. *Anorganisches Phosphat in Plasma (P), Tubulusflüssigkeit (TF) und Endharn (U) sowie TF/P-Phosphat im distalen Konvolut und U/P-Phosphat bei parathyreidektomierten Ratten*

Ratte Nr.	Anorganisches Phosphat (mMol/l)			TF/P- Phosphat	Länge %	U/P- Phosphat	Serum- Ca (mg/ 100 ml)
	Plasma	Tubulus	Endharn				
I	3,36	0,90	6,55	0,26	35	1,90	6,7
	3,36	1,26	5,72	0,37	65	1,70	
	3,36	0,68	6,85	0,20	39	2,10	
II	3,64	0,80	12,88	0,22	27	3,53	6,6
	3,64	0,72	12,63	0,20	30	3,47	
	3,64	0,77	11,30	0,21	34	3,10	
	3,64	1,54	10,75	0,42	63	2,95	
III	3,52	0,56	6,30	0,16	32	1,71	6,7
	3,52	1,09	9,70	0,31	44	2,76	
	3,52	0,77	12,80	0,22	54	3,64	
	3,52		11,30			3,21	
	3,52		10,20			2,90	
IV	3,82	0,90	3,80	0,23	38	1,00	7,2
	3,82	1,10	2,96	0,29	49	0,80	
	3,82	0,96		0,25	45		
	3,82	1,10		0,29	41		
	3,82	1,32		0,34	59		
V	3,84	1,78	4,48	0,46	65	1,20	8,3
	3,84	1,14	5,40	0,29	61	1,40	
	3,84		8,44			2,20	
VI	3,02	1,36	3,48	0,45	48	1,20	7,2
	3,02	0,80		0,26	42		
	3,02	0,80		0,26	52		
VII	3,96	0,70	2,88	0,17	47	0,72	7,7
	3,96	0,70	4,10	0,17	40	1,03	
	3,96	0,66		0,16	45		
Mittelwert						2,13	
± SA						± 0,99	

2. *Parathyreidektomierte Tiere. Plasma-Phosphat, TF/P-Phosphat, U/P-Phosphat, TF/P-Inulin und glomeruläre Filtrationsrate*

Die Einzelergebnisse der Messungen sind in Tab.3 und 4 wiedergegeben. Das Plasma-Phosphat war mit $3,40 \pm 0,26$ mMol/l gegenüber den intakten Tieren signifikant erhöht ($p < 0,001$). 30 Punktionen entlang dem proximalen Konvolut ergaben eine intratubuläre Phosphatkonzentration zwischen 0,37 und 1,48 mMol/l. Die entsprechenden TF/P-Phosphat-Quotienten lagen zwischen 0,10 und 0,40. Der Mittelwert war

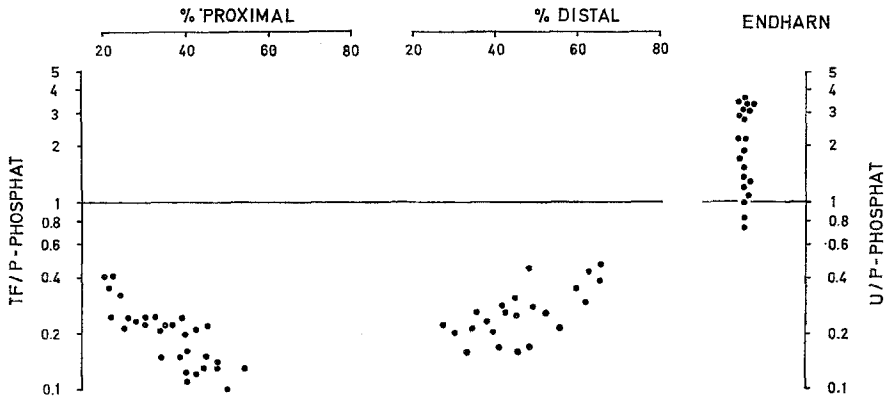


Abb. 2. TF/P-Phosphat-Quotienten im proximalen und distalen Konvolut sowie im Endharn von parathyreoidektomierten Ratten. Die Quotienten sind gegen die Tubuluslänge aufgetragen

mit $0,20 \pm 0,08$ gegenüber den intakten Ratten signifikant erniedrigt ($p < 0,001$). Die TF/P-Inulin-Werte lagen gegen Ende des proximalen Konvolutes bei 2,2. 15 Einzelbestimmungen der glomerulären Filtrationsrate ergaben ein mittleres Filtrat von $5,03 \pm 0,49$ ml/min · kg. Auch dieser Wert ist gegenüber den normalen Tieren erniedrigt ($p < 0,01$).

In Abb. 2 sind die TF/P-Phosphat-Quotienten gegen die Länge des proximalen Tubulus aufgetragen. Die Quotienten fallen entlang dem proximalen Konvolut kontinuierlich ab. Gegen Ende des proximalen Konvolutes liegt das TF/P-Phosphat bei 0,14 (Mittel der TF/P-Werte mit über 45% Länge). Die distalen Phosphat-Quotienten liegen zwischen 0,16 frühdistal und 0,46 spätdistal (Tab. 4) und zeigen eine deutlich ansteigende Tendenz. Entsprechend niedrig sind auch die U/P-Phosphat-Quotienten: der Mittelwert von $2,13 \pm 0,99$ ist wiederum signifikant niedriger als bei den intakten Tieren ($p < 0,001$).

Das tubuläre Phosphat-Load betrug bei den parathyreoidektomierten Tieren im Mittel $17,10 \mu\text{Mol/min} \cdot \text{kg}$. Davon waren nach $\frac{2}{3}$ des proximalen Tubulus $16,02 \mu\text{Mol/min} \cdot \text{kg}$ reabsorbiert. Diese Menge entspricht einer fraktionellen Resorption von 94%.

3. Der Einfluß von Parathormon auf TF/P-Phosphat und TF/P-Inulin im proximalen Konvolut parathyreoidektomierter Ratten

In Recollection-Untersuchungen, wobei vor und 80–140 min nach i.m. Gabe von 20 USP-E Parathormon, der proximale Tubulus an derselben Stelle punktiert worden ist, wurde der Einfluß von exogenem Parathormon an parathyreoidektomierten Ratten untersucht. Die

Tabelle 5. Der Einfluß von Parathormon auf glomeruläre Filtrationsrate, TF/P-Inulin, Plasma-Phosphat und TF/P-Phosphat im proximalen Konvolut parathyreoidektomierter Ratten. Die Tubulusflüssigkeit wurde vor (K = Kontrolle) und unter (R = Recollection) Parathormon an derselben Punktionsstelle entnommen.

Ratte Nr.	GFR (ml/min · kg)		TF/P-Inulin		Länge %	TF/P-Inulin-R TF/P-Inulin-K		Anorganisches Phosphat (mMol/l)			
	K	R	K	R		K	R	Plasma/Tubulus		TF/P-Phosphat	
								K	R	K	R
I	4,80	5,20	1,38	1,10	36	0,80		3,29/0,40	3,28/1,58	0,12	0,48
			1,42	1,13	48	0,79		3,29/0,43	3,28/1,61	0,13	0,49
			1,74	1,28	44	0,74		3,29/0,52	3,28/1,70	0,16	0,51
II	5,12	5,08	1,98	1,50	53	0,76		3,62/0,50	3,70/1,63	0,14	0,44
			2,47	1,89	60	0,77		3,62/0,40	3,70/1,60	0,11	0,43
			2,11	1,73	63	0,82		3,62/0,73	3,70/1,43	0,20	0,38
III	5,66	5,91	1,86	1,47	38	0,79		3,62/0,82	3,70/1,47	0,22	0,40
			1,60	1,23	44	0,77		3,17/0,38	3,10/1,56	0,12	0,50
			2,04	1,15	50	0,56		3,17/0,75	3,10/1,87	0,24	0,60
IV	5,24	5,01	2,45	1,87	56	0,76		3,17/0,46	3,10/1,68	0,15	0,45
			1,58	1,21	45	0,77		3,65/1,11	3,61/1,94	0,30	0,54
								3,65/0,90	3,61/2,00	0,25	0,55
							3,65/0,90	3,61/1,90	0,25	0,53	
Mittelwert						0,75				0,18	0,48
± SA						± 0,10				± 0,07	± 0,08

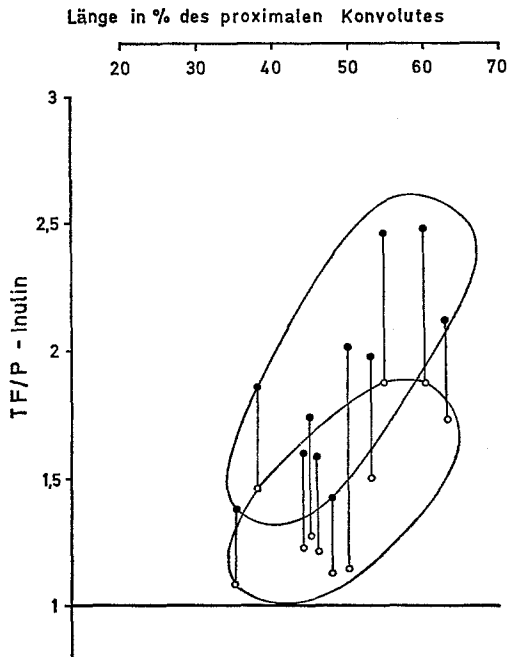


Abb.3. Der Einfluß von Parathormon auf das TF/P-Inulin im proximalen Konvolut parathyreoidektomierter Ratten. Die schwarzen Punkte sind die Werte vor, die Kreise die Werte unter PTH. Die eingezeichneten Linien verbinden jeweils die beiden Meßwerte einer Funktionsstelle

Ergebnisse sind in Tab. 5 niedergelegt. Plasma-Phosphat und glomeruläre Filtrationsrate zeigen unter Parathormon keine Änderung. Die TF/P-Phosphat-Quotienten lagen vor PTH-Applikation (K) zwischen 0,11 und 0,30 (Mittelwert: $0,18 \pm 0,07$) und stiegen unter PTH auf 0,38 bis 0,60 (Mittelwert: $0,48 \pm 0,08$) an. Der Anstieg betrug im Mittel etwa das Dreifache des Ausgangswertes, doch kam es zu keiner Anhebung der TF/P-Phosphat-Quotienten auf normale Werte. Vielmehr lagen die Quotienten alle niedriger als der Mittelwert (0,67) der intakten Tiere. Da die Plasma-Phosphatkonzentration und die GFR sich nicht änderten, wurde unter der Annahme, daß eine verminderte Flüssigkeitsresorption für den geringeren Anstieg des TF/P-Phosphat verantwortlich ist, das TF/P-Inulin bestimmt. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist in Abb.3 graphisch dargestellt. Die zweimalige Punktation des Tubulus an derselben Stelle, vor und unter Parathormon, zeigt deutlich, daß die TF/P-Inulin-Werte unter PTH abfallen. Wie Tab.5 zu entnehmen ($1 - \text{TF/P-Inulin Recollection/TF/P-Inulin Kontrollen} \times 100$), liegen die Einzelmessungen

unter PTH um 18⁰/₀ bis 44⁰/₀ (Mittelwert: 25⁰/₀) niedriger als die entsprechenden Kontrollwerte. Da Wasser und Natrium im proximalen Tubulus im Verhältnis 1:1, also isoton, resorbiert werden, lag es nahe die Ursache der niedrigen TF/P-Inulin-Quotienten in einem hemmenden Einfluß von PTH auf die Na-Reabsorption zu suchen.

4. Der Einfluß von Parathormon auf die prozentuale Natrium- und Flüssigkeitsresorption im proximalen Konvolut

In Tab. 6 sind die Ergebnisse aus 13 Versuchen mit 110 Einzelmessungen vor ($n = 44$) und unter PTH-Wirkung ($n = 66$) wiedergegeben. Die mittlere Halbwertszeit ($t_{1/2}$) der Volumenabnahme der zwischen 2 Ölsäulen injizierten NaCl-Lösung, war unter PTH mit $13,4 \pm 0,9$ sec, gegenüber den Kontrollwerten mit einem mittleren Wert von $8,4 \pm 0,4$ sec signifikant verlängert ($p < 0,001$). Das bedeutet, daß die Tiere unter PTH die injizierte Flüssigkeit im proximalen Konvolut etwa $1\frac{1}{2}$ mal langsamer resorbieren, als ohne PTH. Die für die Kontrollgruppe bestimmte Halbwertszeit von 8,4 sec entspricht den von Gertz u. Mitarb. (1965), Brunner u. Mitarb. (1965) sowie Hierholzer u. Mitarb. (1966) mitgeteilten Werten.

Tabelle 6. Passagezeit, Halbwertszeit ($t_{1/2}$) und prozentuale Flüssigkeitsresorption im proximalen Konvolut intakter Ratten, vor und 80–140 min nach Gabe von 20 USP-E Parathormon

Ratte Nr.	vor Parathormon				unter Parathormon			
	Passage- zeit sec	$t_{1/2}$ sec	n	Resorp- tion % ₀	Passage- zeit sec	$t_{1/2}$ sec	n	Resorp- tion % ₀
I					8,0	12,5	6	36
II	9,0	8,5	4	52	9,5	13,5	3	38
III	9,0	8,5	3	52	9,0	13,0	3	38
IV	9,5	8,0	2	56	8,0	15,0	4	31
V	8,5	8,5	3	50	9,5	14,0	3	37
VI	9,0	9,0	2	50	9,0	13,5	3	37
VII	9,5	9,0	2	52	9,0	13,0	5	38
VIII	9,0	8,0	3	54	9,5	13,0	2	40
IX	10,0	8,5	5	56	11,0	13,5	7	43
X	8,5	8,5	4	50	8,0	13,0	9	35
XI	8,0	8,0	9	50	8,0	13,0	12	35
XII	8,5	8,5	5	50	8,0	12,5	7	36
XIII	9,0	8,0	2	54	8,0	15,0	2	31
Mittelwert	9,0	8,4			8,8	13,4		
± SA	± 0,7	± 0,4			± 0,8	± 0,9		

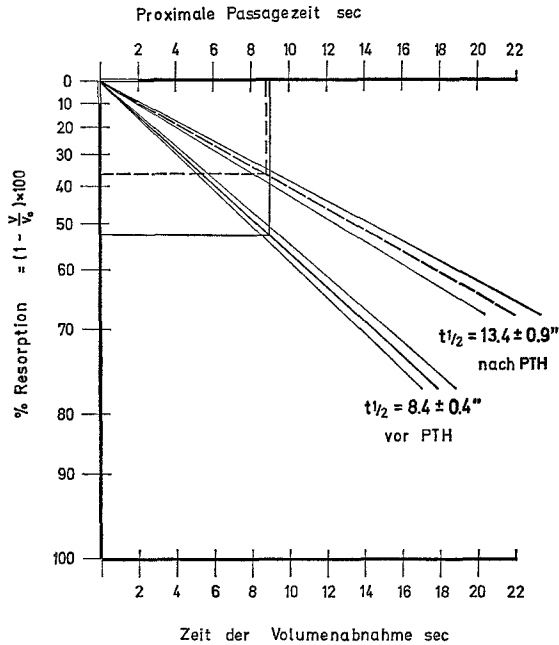


Abb.4. Graphische Ermittlung der prozentualen Flüssigkeitsresorption im proximalen Konvolut aus dem Verlauf der Resorptionsgeraden und der proximalen Passagezeit. Die ausgezogene Linie entspricht der Resorptionsgeraden vor, die gestrichelte Linie unter PTH. Verbindet man die Passagezeit mit der Resorptionsgeraden, so ergibt der dazugehörige Ordinatenwert die prozentuale Flüssigkeits- und Na-Resorption im proximalen Konvolut

Unmittelbar nach Messung der Halbwertszeit wurde die Passagezeit des Primärharnes durch das proximale Konvolut nach der Methode von Steinhausen (1963) bestimmt. Die Ergebnisse sind ebenfalls in Tab.6 enthalten. Die mittlere Passagezeit betrug in der Kontrollperiode $9,0 \pm 0,8$ sec und unter PTH $8,8 \pm 0,9$ sec. Die proximale Passagezeit wird durch PTH also nicht verändert. Auch für diesen Wert finden sich in der Literatur vergleichbare Befunde: Gertz, 10 sec (1963); Hierholzer u. Mitarb., 9,6 sec (1966).

Aus der Halbwertszeit der Volumenabnahme ($t_{1/2}$) und der proximalen Passagezeit, läßt sich nach Gertz u. Mitarb. (1965) die prozentuale Na- und Flüssigkeitsresorption im proximalen Konvolut bei freiem Fluß ermitteln. Die Einzelbestimmungen der prozentualen Resorption sind gleichfalls in Tab.6 niedergelegt. Die Ergebnisse zeigen, daß unter PTH die Resorption geringer ist. In Abb.4 ist die prozentuale Resorption, wie sie sich aus den Mittelwerten für proximale Passagezeit und Halb-

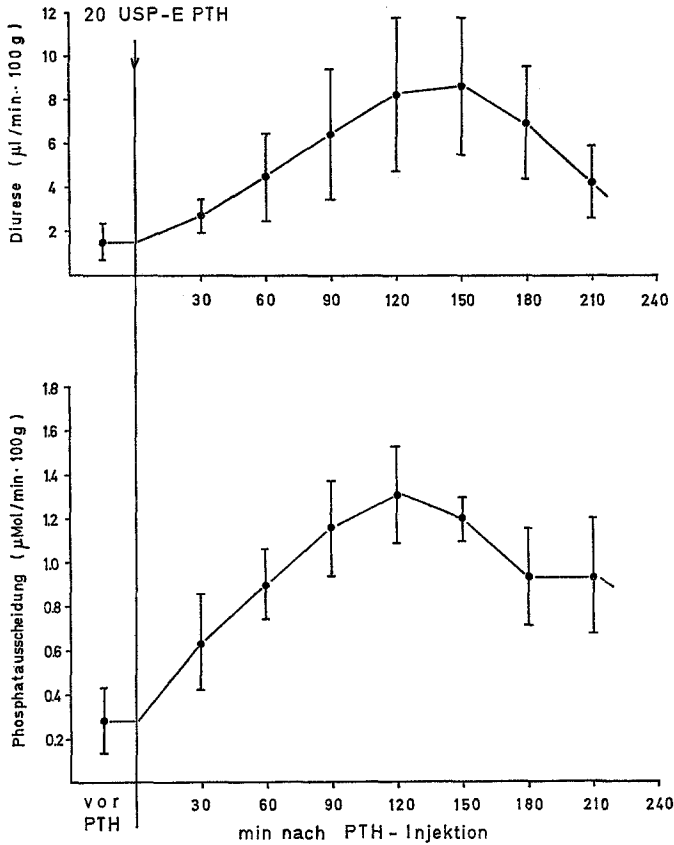


Abb. 5. Der Einfluß von Parathormon auf Diurese und Phosphatausscheidung bei intakten Ratten. Die Mittelwerte der Diurese stammen von 12 Tieren mit insgesamt 83 Einzelbestimmungen, die der P-Ausscheidung von 10 Tieren mit 67 Einzelbestimmungen

wertszeit der Volumenabnahme ergibt, graphisch dargestellt. Entsprechend beträgt die prozentuale Flüssigkeitsresorption beim intakten Tier 52%, nach Gabe von PTH jedoch nur noch 37% ($p < 0,001$). Dies entspricht einer Hemmung der Resorption gegenüber den Kontrollwerten um 29%. Dieser Befund steht in guter Übereinstimmung mit der aus dem Abfall des TF/P-Inulin errechneten Abnahme von 25%.

5. Der Einfluß von Parathormon auf Diurese, Natrium-, Kalium-, und Phosphatausscheidung intakter Ratten

Die Mittelwerte dieser Untersuchungen sind in den Abbildungen 5 und 6 graphisch aufgetragen. Bereits 30 min nach PTH-Gabe kommt

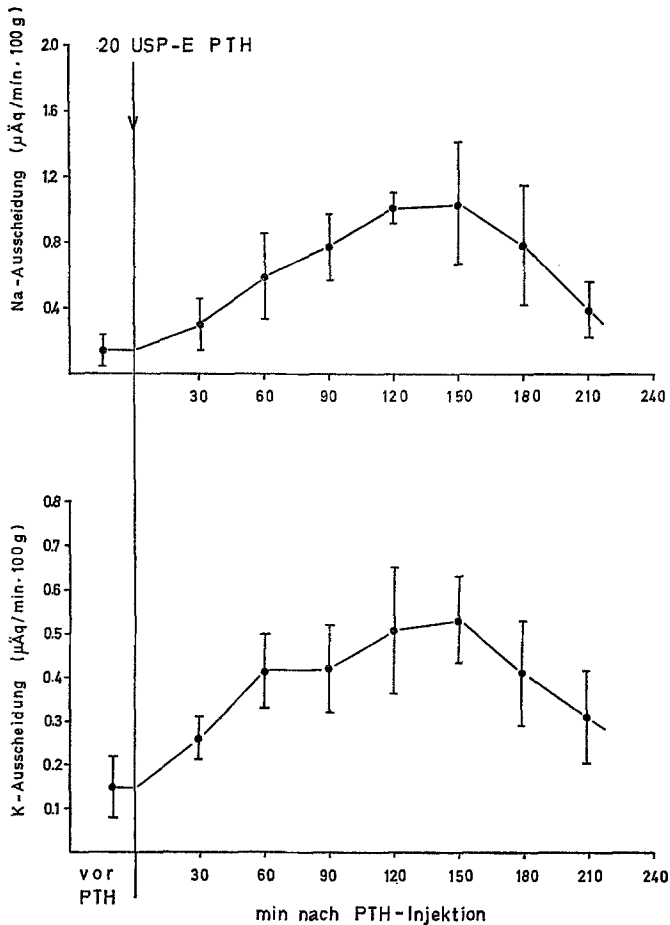


Abb. 6. Der Einfluß von Parathormon auf die Natrium- und Kaliumausscheidung bei intakten Ratten. Die Mittelwerte der Na-Ausscheidung stammen von 10 Tieren mit 73 Einzelbestimmungen, die der K-Ausscheidung von 9 Tieren mit 67 Einzelbestimmungen

es zu einem Anstieg der Diurese, sowie der Natrium-, Kalium- und Phosphat-Ausscheidung. Nach 120–150 min haben sowohl Diurese, als auch die Elektrolytausscheidung ihren Gipfel erreicht und fallen dann langsam wieder ab. Die ermittelten Ausgangswerte entsprechen den von anderen Autoren mitgeteilten Normalwerten (Steinhausen, 1963; Vogel et al., 1966; Landwehr et al., 1967). Die Diurese (Abb. 5) lag zu Beginn bei $1,62 \pm 0,81 \mu\text{l}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$. Unter PTH kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg und nach 150 min liegt sie mit $8,73 \pm 3,08 \mu\text{l}/$

min · 100 g signifikant ($p < 0,001$) über dem Ausgangswert, um dann wieder langsam abzufallen. Die Na-Ausscheidung (Abb.6) betrug vor PTH-Gabe $0,14 \pm 0,10 \mu\text{Äq}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$. Nach 150 min war sie auf $1,09 \pm 0,41 \mu\text{Äq}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$ angestiegen ($p < 0,001$) um dann ebenfalls wieder abzufallen. Die K-Ausscheidung (Abb.6) war vor PTH $0,15 \pm 0,07 \mu\text{Äq}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$. Unter PTH kam es nach 150 min zu einem Anstieg auf $0,53 \pm 0,10 \mu\text{Äq}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$, ($p < 0,001$).

Die Phosphatausscheidung (Abb.5) lag zu Versuchsbeginn bei $0,29 \pm 0,15 \mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$. 120 min nach PTH-Applikation hatte sie mit $1,31 \pm 0,22 \mu\text{Mol}/\text{min} \cdot 100 \text{ g}$, ebenfalls ihr Maximum erreicht um im weiteren Verlauf wieder abzufallen ($p < 0,001$).

6. Der Einfluß von Parathormon auf die Aminosäurenausscheidung

Das Ergebnis dieser Untersuchung ist in Tab.7 dargelegt. Es wurde jeweils die renale Ausscheidung von 16 Aminosäuren, vor und 60 bis 150 min nach Gabe von 20 USP-E PTH bestimmt. Die Basisausscheidung war erwartungsgemäß sehr unterschiedlich und lag zwischen 0,015 (Cystin) und 4,218 (Asparaginsäure) Nanomol/min · 100 g. Unter Parathormon kam es zu einer fast generalisierten Hyperaminoacidurie. Nur die Monoaminodicarbonsäuren Asparaginsäure und Glutaminsäure

Tabelle 7. Der Einfluß von Parathormon auf die renale Aminosäuren-Ausscheidung intakter Ratten (Versuch Nr. I—III)

Ratte Nr.	Aminosäurenausscheidung (10^{-9} Mol/min · 100 g)					
	vor Parathormon			unter Parathormon		
	I	II	III	I	II	III
Asparaginsäure	4,218	2,456	2,765	3,700	2,229	2,109
Threonin	1,069	0,643	1,032	1,057	0,792	1,421
Serin	1,386	0,628	1,200	1,297	1,045	1,794
Glutaminsäure	1,141	0,663	0,987	1,104	0,247	0,476
Glycin	2,044	1,385	1,934	2,428	2,270	2,710
Alanin	1,128	0,238	0,447	1,222	0,564	0,893
Valin	0,491	0,271	0,371	1,206	0,424	0,719
Cystin	0,095	0,015	0,109	0,223	0,127	0,246
Methionin	1,282	0,432	1,086	1,875	0,465	1,922
Isoleucin	0,409	0,300	0,306	0,578	0,431	0,574
Leucin	0,226	0,229	0,193	0,388	0,367	0,266
Tyrosin/ Phenylalanin	0,317	0,352	0,311	0,834	0,560	0,663
Lysin	0,654	0,509	0,612	0,718	0,516	0,845
Histidin	0,585	1,372	0,618	1,123	2,359	1,374
Arginin	0,082		0,054	0,083	0,133	0,092

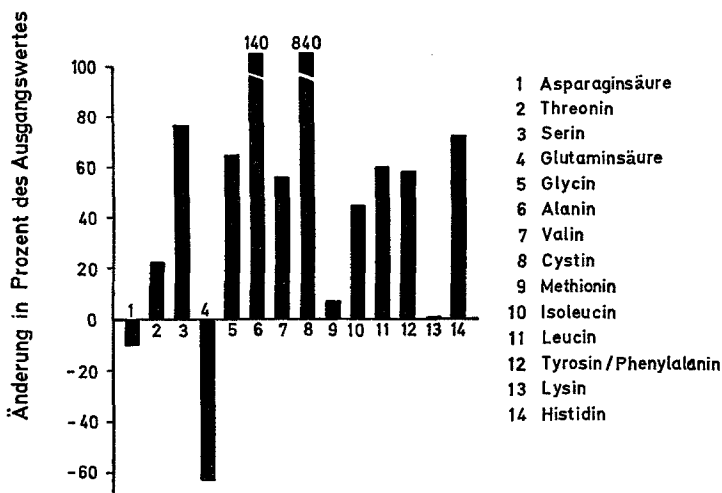


Abb.7. Der Einfluß von Parathormon auf die renale Aminosäureausscheidung einer intakten Ratte (Versuch Nr. II)

blieben unverändert oder wiesen ein negatives Verhalten auf. In Abb.7 ist dieser Effekt an einem Einzelversuch (Nr. II) graphisch dargestellt.

Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse zeigen, daß Parathormon eine hemmende Wirkung auf die proximal-tubuläre Phosphat-, Natrium- und Flüssigkeitsresorption hat. Außerdem wird durch Parathormon die Kalium- und Aminosäureausscheidung signifikant erhöht. Auf die glomeruläre Filtrationsrate hat das Hormon, wie an parathyreoidektomierten Tieren gezeigt wurde, keinen Einfluß.

Die Bedeutung des Parathormons für die Phosphat-Ausscheidung ist schon seit 1929 bekannt (Albright u. Reifenstein, 1948). Im Gegensatz zur Wirkung auf den Knochen, ist die Wirkung auf die Nieren von Vitamin D unabhängig. Die Phosphaturie tritt auch bei Tieren auf, die ohne Vitamin D ernährt worden sind (Arnaud u. Mitarb., 1967). Nach Infusion von Parathormon in die isolierte Nierenarterie des Hundes, sowie nach i.v. Injektion beim Menschen, wird die glomeruläre Filtration von Phosphat durch das gereinigte Hormon nicht beeinflusst (Pullman u. Mitarb., 1960). Es stellte sich daher wiederholt die Frage: ist die erhöhte Phosphat-Ausscheidung über eine Hemmung der Resorption im proximalen Tubulus zu erklären, oder über eine Steigerung der Sekretion im distalen Tubulus? Eine Phosphat-Sekretion im distalen Tubulus konnte bisher allerdings nur für einige niedere Tierarten, so bei Fischen (Grafflin, 1936; Smith, 1939), Reptilien (Hernandez u. Coulson, 1956) und

Hühnern (Levinsky u. Davidson, 1957) nachgewiesen werden. Mikropunktionsuntersuchungen der Forschungsgruppe um Giebisch (Strickler u. Mitarb., 1964) haben außerdem schon 1964 gezeigt, daß die renale Phosphat-Ausscheidung durch glomeruläre Filtration und tubuläre Reabsorption bestimmt wird. Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen erstmals diese Ergebnisse für den proximalen Tubulus. Für eine tubuläre Sekretion im distalen Abschnitt des Nephrons fanden auch wir keinen Anhalt. Der beobachtete Anstieg der Phosphatkonzentration im distalen Tubulus kann allein durch die in diesem Nephronabschnitt stattfindende Wasserreabsorption erklärt werden.

Ausgehend von einem tubulären Phosphat-Load von $18,45 \mu\text{Mol}/\text{min} \cdot \text{kg}$, errechnet sich nach $\frac{2}{3}$ des proximalen Tubulus eine fraktionelle Resorption von 73% ($13,51 \mu\text{Mol}/\text{min} \cdot \text{kg}$). Der Mittelwert der Phosphat-Ausscheidung intakter Tiere betrug $2,90 \pm 1,50 \mu\text{Mol}/\text{min} \cdot \text{kg}$. Bezogen auf das tubuläre Load, entspricht dies einer Ausscheidung von 16% . Rückwirkend errechnet sich hieraus eine fraktionelle Resorption von 84% . Dieser Befund korreliert eng mit dem von Frick (1968) für intakte Ratten mitgeteilten Wert von $86 \pm 4\%$. Die im Experiment ermittelte tatsächliche Ausscheidung von $2,90 \mu\text{Mol}/\text{min} \cdot \text{kg}$ ist somit etwas geringer als die Differenz zwischen tubulärem Load ($18,45 \mu\text{Mol}/\text{min} \cdot \text{kg}$) und der Resorptionsquote nach $\frac{2}{3}$ des proximalen Tubulus ($13,51 \mu\text{Mol}/\text{min} \cdot \text{kg}$): sie beträgt $4,94 \mu\text{Mol}/\text{min} \cdot \text{kg}$. Dies erklärt sich jedoch aus der Tatsache, daß der proximale Tubulus der Punktion nicht voll zugänglich ist und in dem verbleibenden Drittel ebenfalls noch eine Resorption stattfindet, wodurch die fraktionelle Resorption von 73% (nach $\frac{2}{3}$ des proximalen Tubulus) auf 84% (Ende des proximalen Tubulus) gesteigert wird.

Diese Befunde zeigen deutlich, daß die renale Phosphat-Ausscheidung ausschließlich durch glomeruläre Filtration und tubuläre Reabsorption bedingt ist und eine Sekretion — zumindest bei der Ratte — nicht stattfindet. Daraus ergibt sich aber zwangsläufig, daß Parathormon seinen Einfluß auf die Phosphat-Resorption im Bereich des proximalen Tubulus ausüben muß — was durch die Untersuchungen an parathyreoidektomierten Ratten dann auch bestätigt wurde. Nach Entfernung der Nebenschilddrüsen steigerte sich die fraktionelle Phosphat-Reabsorption im proximalen Konvolut von 73% auf 94% . Auch dieses Ergebnis korreliert eng mit den Befunden von Frick (1969), der in Clearanceuntersuchungen bei parathyreoidektomierten Ratten eine prozentuale Resorption von über 99% fand. Die geringe Differenz erklärt sich wieder durch den der Mikropunktion nicht zugängigen letzten Abschnitt des proximalen Tubulus. Die niedrigen U/P-Werte zeigen, daß auch bei parathyreoidektomierten Tieren eine Phosphat-Sekretion unwahrschein-

lich ist, da ein U/P von $2,13 \pm 0,99$ durch die tubuläre Flüssigkeitsresorption hinreichend erklärt ist.

Die Untersuchungen mit der „Split-oil-droplet“-Methode nach Gertz (1963), und die Ausscheidungsuntersuchungen zeigen, daß die Hemmung der Resorption im proximalen Tubulus sich nicht nur auf das anorganische Phosphat erstreckt, sondern daß auch die Natrium- und Flüssigkeitsresorption durch Parathormon gehemmt wird. Sehr wahrscheinlich darf dieser Effekt auch für die erhöhte Kalium- und Aminosäureausscheidung angenommen werden, da diese ebenfalls im proximalen Tubulus reabsorbiert werden (Pitts, 1963; Gerok, 1969).

Bei Durchsicht der Literatur finden sich mehrere Hinweise und Befunde, welche die vorliegenden Ergebnisse ergänzen.

Schon 1935 berichteten Ellsworth u. Nicholson bei 4 gesunden Patienten über einen Anstieg des Harn-pH, sowie der Bicarbonat-, Natrium-, Kalium- und Phosphat-Ausscheidung nach Injektion eines Nebenschilddrüsenextraktes. Sie nahmen an, daß die erhöhte Na-Ausscheidung das Primäre wäre, und die Phosphat- und Bicarbonat-Ausscheidung letztlich nur eine Folge der Na-Ausscheidung darstellt. 1951 machten Kleeman u. Cooke dieselbe Beobachtung, jedoch ohne weitere Schlüsse daraus zu ziehen. Nordin berichtete 1960 ebenfalls über einen Anstieg der renalen Bicarbonat-, Kalium-, Natrium-, Chlor- und Phosphat-Ausscheidung nach Parathormon-Applikation. Eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate als Ursache konnte er jedoch nicht sicher ausschließen. 1965 haben Hellman u. Mitarb. an 3 weiblichen Probanden und 6 Hunden diese Befunde erneut bestätigt und erstmals die Vermutung einer proximalen Parathormon-Wirkung geäußert. Auch sie fanden eine Abnahme der H^+ -Ionen-Ausscheidung und einen Anstieg der Natrium-, Kalium-, Chlor-, Bicarbonat und Phosphat-Ausscheidung. Die Veränderungen waren bereits 30 min nach Parathormon-Injektion zu erkennen. Änderungen der GFR oder der Plasmaelektrolyte wurden während des Versuches nicht beobachtet.

Heidland u. Mitarb. (1970) haben 9 Patienten mit chronischer Glomerulonephritis und Pyelonephritis, je 100 E Parathormon i.v. verabreicht und eine Abnahme der Magnesium-Clearance um 29% beobachtet. Gleichzeitig kam es zu einem Anstieg der Diurese um 42% und zu einer Erhöhung der Natrium-Clearance um 47% sowie der Kalium-Clearance um 107%. Die GFR blieb unverändert.

Der Befund einer erhöhten Aminosäureausscheidung unter Parathormon war zunächst überraschend, doch bestätigte auch er letztlich nur klinische Beobachtungen.

Schon seit längerer Zeit ist bekannt, daß bei fortgeschrittener, schwerer Vitamin D-Mangel-Rachitis eine Hyperaminoacidurie (Jonxis, 1955; Berger u. Stalder, 1956), sowie eine erhöhte renale Ausscheidung

von Phosphat (Grose u. Scriver, 1968; Harrison, 1961; Jonxis, 1959) und Bicarbonat (Winberg u. Bergström, 1965) besteht. Noch bis vor kurzem war dies als direkte Ursache des Vitamin D-Mangels gewertet worden. Der Forschungsgruppe um Fraser (Fraser u. Mitarb., 1967; Grose u. Scriver, 1968; Fraser, 1968) gebührt das Verdienst, erstmals auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Rachitis, Hyperparathyreoidismus und Hyperaminoacidurie sowie Hyperphosphaturie hingewiesen zu haben. Der auslösende Faktor für das Entstehen des sekundären Hyperparathyreoidismus stellt die durch den Vitamin D-Mangel verursachte Hypocalcämie dar. Das erklärt auch, weshalb nur bei Kindern mit einer erniedrigten Serum-Calcium-Konzentration eine Hyperaminoacidurie gefunden wird; denn nur dann entwickelt sich ein sekundärer Hyperparathyreoidismus. Das Spektrum der Aminosäureausscheidung entspricht bei den von Fraser u. Mitarb. (1967) untersuchten Kindern weitgehendst dem Spektrum das in den vorliegenden Untersuchungen nach Gabe von Parathormon gefunden wurde — was unter Umständen als Beweis für die Parathormon-Ätiologie der Hyperaminoacidurie bei Vitamin D-Mangel-Rachitis gewertet werden kann.

Diese Befunde werden ergänzt durch die Untersuchungen von Harmeier u. Plonait (1967), die an Schweinen mit erblicher Rachitis eine allmählich einsetzende Hyperaminoacidurie beobachteten. Sie ging parallel mit dem Absinken der Serum-Calcium-Konzentration und mit einer konsekutiven Vergrößerung der Nebenschilddrüsen.

Zum Wirkungsmechanismus des Parathormons. Die vorliegenden Ergebnisse und zitierten Befunde stützen das unseres Erachtens erstmals von Rasmussen entworfene Konzept einer Parathormon-Wirkung auf die Zellmembran. Für das Verständnis des biochemischen Wirkungsmechanismus sind Versuche an isolierten Zellen und subcellulären Partikeln unentbehrlich. Dies hat Rasmussen u. DeLuca (1963) veranlaßt, die Wirkungsweise des Hormons an Mitochondrien zu untersuchen. Danach besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem in vitro-System und der Situation in vivo. Bei isolierten Mitochondrien müssen allerdings sehr viel höhere Parathormon-Konzentrationen verwendet werden, als sie im Serum vorkommen, da wahrscheinlich spezifische Rezeptoren bei fehlenden Zellmembranen und fehlender Zellgrundsubstanz zerstört sein dürften. Außerdem oxydiert das Hormon sehr rasch und wird dadurch inaktiviert. Parathormon fördert in den Mitochondrien die Aufnahme von Phosphat, Sulfat, Magnesium, Kalium und Wasser und beschleunigt die Abgabe von Wasserstoff- und Calciumionen in Gegenwart eines oxydierbaren Substrates und in einzelnen Fällen von Adenosintriphosphat (ATP) (Sallis u. Mitarb., 1963; Arnaud u. Mitarb., 1967). Der Zusammenhang zwischen der Situation in den Nierentubuli und den Mitochondrien ist evident: Das Hormon fördert die Ausschei-

derung von Phosphat, Sulfat, Natrium, Kalium und Wasser durch die Nieren in vivo und gleichzeitig deren verstärkte Aufnahme in vitro. Ebenso fördert es die Resorption von Calcium und Wasserstoff, die durch Mitochondrien verstärkt ausgeschieden werden. Magnesium wird durch Mitochondrien in einem Verhältnis von 1,5 bis 2,0 zu Phosphat aufgenommen. In der Niere wird Magnesium unter Umständen verstärkt ausgeschieden (Barnes u. Mitarb., 1957).

Die Mitochondrien aber sind Träger der Atmungskette, der oxydativen Phosphorylierung und des Citronensäurecyclus; sie sind ein Ionenreservoir der Zelle und beeinflussen Atmung und Stoffwechsel (Fischer, 1966). Rasmussen u. Mitarb. (1967) fanden bei ihren Untersuchungen einen engen Zusammenhang zwischen oxydativer Phosphorylierung, Atmungskette und hormonbedingter Aufnahme von Phosphat und Magnesium durch Mitochondrien. Diese Aufnahme ging mit einem gesteigerten O₂-Verbrauch der Mitochondrien einher. Dabei kommt es zu einer Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung von der Atmungskette; der O₂-Verbrauch wird gefördert, ohne daß gleichzeitig ATP gebildet wird (zit. bei Fischer, 1966).

Aus diesen Beobachtungen kann geschlossen werden, daß es sich bei dem Angriffspunkt des Hormons um energiereiche, chemisch unbekannte Substanzen im Stoffwechsel zwischen ATP und der Atmungskette handeln dürfte.

In diesem Zusammenhang wären noch die vor kurzem erschienenen Untersuchungen von Russell u. Mitarb. (1968) zu erwähnen. Chase u. Aurbach fanden 1967, daß Parathormon bei Ratten die renale Ausscheidung von cyclischem Adenosinmonophosphat (3'5'-AMP) steigert. Dieser Steigerung geht ein Anstieg der Orthophosphat-Ausscheidung voraus. Da 3'5'-AMP bei der Wirkung einiger Hormone (z. B. Adrenalin und Glucagon) eine Mittlerrolle spielt („second messenger“) lag es nahe anzunehmen, daß es auch bei der Parathormon-Wirkung auf die Niere von Bedeutung ist. Russell u. Mitarb. (1968) sind dieser Frage nachgegangen und fanden, daß 3'5'-AMP die Phosphat-Ausscheidung in wenigen Minuten auf das 2–25fache steigert. Die Inulin- und PAH-Clearance wurden nicht beeinflußt.

Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß dieses cyclische Nucleotid als intracellulärer „second messenger“ bei der Parathormon-Wirkung von Bedeutung ist.

Literatur

- Albright, F., Bauer, W., Ropes, M., Aub, I. C.: Studies of calcium and phosphorus metabolism. IV. The effects of the parathyroid hormone. *J. clin. Invest.* **7**, 139 (1929).
- Reifstein, E. C.: The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams and Wilkins Comp. 1948.

- Arnaud, C. D., Tenenhouse, A. M., Rasmussen, H.: Parathyroid hormone. *Ann. Rev. Physiol.* **29**, 349 (1967).
- Barnes, B. A., Krane, S. M., Cope, O.: Magnesium studies in relation to hyperparathyroidism. *J. clin. Endocr.* **17**, 1407 (1957).
- Berger, H., Stalder, G.: Zur Frage der Aminoacidurie bei der Vitamin D-Mangelrachitis der Säuglinge. *Ann. paediat. (Basel)* **186**, 163 (1956).
- Brunner, F. P., Rector, F. C., Seldin, D. W.: Regulation of proximal tubular fluid reabsorption as studied by stopped-flow microperfusion in the rat kidney. *J. clin. Invest.* **44**, 1031 (1965).
- Chase, L. R., Aurbach, G. D.: Parathyroid function and the renal excretion of 3',5'-adenylic acid. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **58**, 518 (1967).
- Ellsworth, R., Nicholson, W. M.: Further observations upon the changes in the electrolytes of the urine following injection of parathyroid extract. *J. clin. Invest.* **14**, 823 (1935).
- Epstein, F. H.: Calcium and the kidney. *Amer. J. Med.* **45**, 700 (1968).
- Fischer, J. A.: Die Wirkungsweise des Parathormons. *Schweiz. med. Wschr.* **96**, 273, 321 (1966).
- Fraser, D.: Physiology of parathyroid hormone and certain patho-physiological applications in paediatrics. 7th annual meeting of European Society for Paediatric Endocrinology. Wien, August 1968.
- Kooh, S. W., Scriver, C. R.: Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency. *Pediat. Res.* **1**, 425 (1967).
- Frick, A.: Reabsorption of inorganic phosphate in the rat kidney. *Pfügers Arch.* **304**, 351 (1968).
- Mechanism of inorganic phosphate diuresis secondary to saline infusions in the rat. *Pfügers Arch.* **313**, 106 (1969).
- Gekle, D., Rostock, D., Kurth, G.: A micropuncture investigation of the effect of parathormone on proximal tubular fluid reabsorption in the rat kidney. In: *Progress in nephrology*, ed. by G. Peters and F. Roch-Ramel, p. 380. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
- Gekle, D., Ströder, J., Rostock, D.: The effect of vitamin D on renal inorganic phosphate reabsorption of normal rats, parathyroidectomized rats and rats with rickets. *Paediat. Res.* (in press) (1971).
- Gerok, W.: *Primäre Tubulopathien*. Stuttgart: Thieme 1969.
- Gertz, K. H.: Transtubuläre Natriumchloridflüsse und Permeabilität für Nicht-elektrolyte im proximalen und distalen Konvolut der Rattenniere. *Pfügers Arch. ges. Physiol.* **276**, 336 (1963).
- Mangos, J. A., Braun, G., Pagel, H. D.: On the glomerular tubular balance in the rat kidney. *Pfügers Arch. ges. Physiol.* **285**, 360 (1965).
- Gill, J. R., Bell, N. H., Bartter, F. C.: Effect of parathyroid extract on magnesium excretion in man. *J. appl. Physiol.* **22**, 136 (1967).
- Grafflin, A. L.: Renal function in marine teleosts. *Biol. Bull.* **71**, 360 (1936).
- Grose, J. H., Scriver, C. R.: Parathyroid-dependent phosphaturia and aminoaciduria in the vitamin D-deficient rat. *Amer. J. Physiol.* **214**, 370 (1968).
- Hamilton, P. B.: Ion exchange chromatography of amino acids: A single column, high resolving, fully automatic procedure. *Analyt. Chem.* **35**, 2055 (1963).
- Harmeyer, J., Plonait, H.: Generalisierte Hyperaminoacidurie mit erblicher Rachitis bei Schweinen. *Helv. paediat. Acta* **22**, 216 (1967).
- Harrison, H. C.: Vitamin D and calcium in phosphate transport. *Pediatrics* **28**, 531 (1961).

- Heidland, A., Röckel, A., Maidhof, R., Hennemann, H.: Divergenz der renalen Natrium- und Magnesiumexkretion nach Trometamol (Trispuffer) Amilorid-HCl, Acetazolamid und Parathormon — ein Effekt der Harnalkalisierung? *Klin. Wschr.* **48**, 371 (1970).
- Hellman, D. E., Au, W. Y., Bartter, F. C.: Evidence for a direct effect of parathyroid hormone on urinary acidification. *Amer. J. Physiol.* **209**, 643 (1965).
- Hernandez, T., Coulson, R. A.: Renal clearance in the alligator. *Fed. Proc.* **15**, 91 (1956).
- Hiatt, H. H., Thompson, D. D.: The effects of parathyroid extract on renal function in man. *J. clin. Invest.* **36**, 557 (1957).
- Hierholzer, K., Wiederholt, M., Stolte, H.: Hemmung der Natriumresorption im proximalen und distalen Konvolut adrenaletomierter Ratten. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **291**, 43 (1966).
- Jonxis, J. H. P.: Aminoaciduria and rickets. *Helv. paediat. Acta* **10**, 245 (1955).
— Phosphate metabolism in rickets and tetany. *Helv. paediat. Acta* **14**, 491 (1959).
- Kleeman, C. R., Cooke, R. E.: The acute effects of parathyroid hormone on the metabolism of endogenous phosphate. *J. Lab. clin. Med.* **38**, 112 (1951).
- Kossmann, K. T.: Quantitative Aminosäurenbestimmung mit Hilfe der 2,4,6-Trinitrobenzolsulfonsäurereaktion. 18. Tag. nordwestdeutsch. Ges. f. Kinderheilk., Hannover, März 1969.
- Lambert, P. P., Vanderveiken, F., de Koster, J. P., Kahn, R. J., de Myttenaere, M.: Study of phosphate excretion by the stop-flow technique. *Nephron* **1**, 103 (1964).
- Landwehr, D. M., Klose, R. M., Giebisch, G.: Renal tubular sodium and water reabsorption in the isotonic sodium chloride-loaded rat. *Amer. J. Physiol.* **212**, 1327 (1967).
- Levinsky, N. G., Davidson, D. G.: Renal action of parathyroid extract in the chicken. *Amer. J. Physiol.* **191**, 530 (1957).
- Lowry, O. H., Roberts, N. R., Leiner, K. Y., Wu, M. L., Farr, A. L.: The quantitative histochemistry of brain. I. Chemicals Methods. *J. biol. Chem.* **20**, 71 (1954).
- Malnic, G., Klose, R. M., Giebisch, G.: Micropuncture study of renal potassium excretion in the rat. *Amer. J. Physiol.* **206**, 674 (1964).
- Nordin, B. E. C.: The effect of intravenous parathyroid extract on urinary pH, bicarbonate and electrolyte excretion. *Clin. Sci.* **19**, 311 (1960).
- Pechet, M. M., Bobadilla, E., Carroll, E. L., Hesse, R. H.: Regulation of bone resorption and formation. *Amer. J. Med.* **43**, 696 (1967).
- Peters, G.: Glomeruläre Clearance, p-Aminohippursäure-Clearance und Diurese bei verschiedenen Diureseformen der nicht narkotisierten Ratte. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **235**, 113 (1959).
- Pitts, R. F.: Physiology of the kidney and body fluids. Chicago: Year Book Medical Publ. Inc. 1963.
— Gurd, R. S., Kessler, R. H., Hierholzer, K.: Localization of acidification of urine, potassium and ammonia secretion and phosphate reabsorption in the nephron of the dog. *Amer. J. Physiol.* **194**, 125 (1958).
- Pullman, T. N., Lavender, A. R., Aho, J., Rasmussen, H.: Direct renal action of a purified parathyroid extract. *Endocrinology* **67**, 570 (1960).
- Rasmussen, H., DeLuca, H. F.: Calcium homeostasis. *Ergebn. Physiol.* **53**, 108 (1963).
— Shirasu, H., Ogata, E., Hawker, C.: Parathyroid hormone and mitochondrial metabolism. *J. biol. Chem.* **242**, 4669 (1967).

- Rector, F. C., Jr., Sellman, J. C., Martinez-Maldonado, M., Seldin, D. W.: The mechanism of suppression of proximal tubular reabsorption by saline infusion. *J. clin. Invest.* **46**, 47 (1967).
- Russell, R. G. G., Casey, P. A., Fleisch, H.: Stimulation of phosphate excretion by the renal arterial infusion of 3'5'-AMP (cyclic AMP) - a possible mechanism of action of parathyroid hormone. *Calc. Tiss. Res.* **2**, 54, Suppl. (1968).
- Sallis, J. D., DeLuca, H. F., Rasmussen, H.: Parathyroid hormone dependent uptake of inorganic phosphate by mitochondria. *J. biol. Chem.* **238**, 4098 (1963).
- Samiy, A. H., Hirsch, P. F., Ramsay, A. G.: Localization of phosphaturic effect of parathyroid hormone in nephron of the dog. *Amer. J. Physiol. (Lond.)* **208**, 73 (1965).
- Schnermann, J., Nagel, W., Thurau, K.: Die frühdistale Natriumkonzentration in Rattennieren nach renaler Ischämie und hämorrhagischer Hypotension. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **287**, 296 (1966).
- Smith, W. W.: The excretion of phosphate in the dog, fish, *Squalus acanthias*. *J. cell. comp. Physiol.* **14**, 95 (1939).
- Steinhausen, M.: Eine Methode zur Differenzierung proximaler und distaler Tubuli der Nierenrinde von Ratten in vivo und ihre Anwendung zur Bestimmung tubulärer Strömungsgeschwindigkeiten. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **277**, 23 (1963).
- Strickler, J. C., Thompson, D. D., Klose, R. M., Giebisch, G.: Micropuncture study of inorganic phosphate excretion in the rat. *J. clin. Invest.* **43**, 1596 (1964).
- Ullrich, K.-J., Hampel, A.: Eine einfache Mikrocuvette für Monochromator Zeiss und Beckman Modell DU. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **268**, 177 (1958).
- Schmidt-Nielsen, B., O'Dell, R., Pehling, G.: Gottschalk, C. W., Lassiter, W.-E., Mylle, M.: Micropuncture study of composition of proximal and distal tubular fluid in rat kidney. *Amer. J. Physiol.* **204**, 527 (1963).
- Vogel, G., Stoeckert, J., Tervooren, U.: Hemmung renal tubulärer Substanztransporte durch Diuretica. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.* **255**, 245 (1966).
- Winberg, J., Bergström, T.: Renal acidification defect in infants with mild deficiency rickets. *Acta paediat. (Uppsala)* **54**, 139 (1965).

Priv.-Doz. Dr. D. Gekle
Universitäts-Kinderklinik
BRD-8700 Würzburg
Josef Schneider-Str. 2
Deutschland