XIV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau
(Director: Geh.-Rath Prof. Dr. Pohl).

Zur Wirkungsweise des Atophans.

Von

Joh. Biberfeld.

Die Anschauungen über den Mechanismus der Atophanwirkung sind gegenwärtig noch nicht geklärt. Um die wichtigsten Aeusserungen hierüber anzuführen¹⁾, so vertritt Weintraud die Ansicht, dass die Vermehrung der Harnsäureausscheidung durch eine Aenderung der Nierenthätigkeit zu Stande komme; Atophan lasse das Nieren-„Filter“ durchlässiger werden. Eine Zunahme der im Körper vorhandenen Harnsäure bewirke das Mittel nicht. Starkenstein hält umgekehrt gerade eine solche Zunahme für die Hauptsache; Atophan beschleunigt nach ihm den Purinstoffwechsel derart, dass unter seiner Einwirkung Nucleinmaterial, das zum Zerfall reif ist, schneller zum Abbau und zur Ausscheidung kommt.

Die weitere experimentelle Bearbeitung der strittigen Frage ist nun am Thiere ohne Weiteres nicht gut ausführbar, da wir ja durch die Wiechowski'schen Arbeiten den principiellen Unterschied im Purinstoffwechsel zwischen Mensch und Thier kennen gelernt haben und beim Thiere eine Steigerung der $\bar{U}$ -Ausscheidung durch Atophan nicht vorhanden ist; jedes an den gewöhnlichen Versuchsthieren gewonnene Resultat ist daher für die Erklärung der therapeutischen Wirkung nur beschränkt werthvoll. So verschieden aber auch der Nucleinstoffwechsel ist, die Function der Niere ist beim Thiere sicherlich nicht principiell anders als beim Menschen; deshalb habe ich eine Reihe von Versuchen an Thieren angestellt, hauptsächlich nur in Beziehung auf die Frage, ob Atophan die Niere specifisch beeinflusse; daran habe ich einige Versuche über das Schicksal der Phosphorsäure unter Atophanwirkung angeschlossen.

I.

Selbst wenn man mit Weintraud dem Atophan eine „specifische“ Beeinflussung der Niere zuschreiben will, so wird man doch noch nicht ohne Weiteres bereit sein anzunehmen, dass diese Beeinflussung nur den einen Purinkörper, die Harnsäure, treffe; man wird vielmehr erwarten dürfen, dass auch andere zugeführte Purinsubstanzen unter Atophan schneller ausgeschieden würden. Die Auswahl unter diesen ist aber wegen ihrer eigenartigen und wechselnden Umwandlungs- und Ausschei-

1) Eine Zusammenstellung der meisten in Betracht kommenden Publicationen hat ganz kürzlich Schittenhelm (diese Zeitschr. Bd. XI, S. 360) gegeben.

dungsverhältnisse für quantitative Untersuchungen nicht gross¹⁾. Ich habe deshalb das Hydroxycafein gewählt, das, wie Starkenstein²⁾ vor einigen Jahren gezeigt hat, im Gegensatz zu anderen Methylxanthinen von Mensch und Thier unverändert und fast vollständig im Harn wiedererscheint. Da das Präparat, das uns von der Firma Böhringer in Waldhof bei Mannheim in freundlichster Weise überlassen worden ist, ungiftig ist, war es mir möglich, den Thierversuchen einen solchen am Menschen anzuschliessen³⁾. — In einem Vorversuche stellte ich fest, dass Hydroxycafein allein eine mässige Diurese hervorrief; Atophan neben dem Hydroxycafein verfüttert, verminderte die Harnmenge (vgl. Tabelle I). Wie die Tabellen II und III zeigen, beschleunigt Atophan die Hydroxycafeinausscheidung nicht nur nicht, sondern bewirkt eher eine gewisse Hemmung; im Versuch II werden ohne Atophan ca. 64 pCt. des injicirten Hydroxycafeins innerhalb der ersten 7 Stunden eliminirt, mit Atophan in derselben Zeit nur ca. 45 pCt. Nach deutlicher war die Hemmung im Versuch IV; hier wurden von dem innerlich gegebenen Hydroxycafein ohne Atophan im Ganzen fast 60 pCt., mit Atophan nur ca. 35 pCt. durch den Harn ausgeschieden.

Weiterhin habe ich noch einen Versuch darüber angestellt, wie die Secretion subcutan beim Hunde eingeführter Harnsäure durch Atophan geändert wird. Frank und Bauch⁴⁾ haben gefunden, dass die beim gichtkranken Menschen sonst sehr verzögerte und auch unvollständige Ausscheidung intravenös injicirter Harnsäure durch Atophan sehr gefördert wird. Ich habe ähnliche Versuche am Hunde angestellt. Wenn wir auch wissen, dass beim Thier Harnsäure zu Allantoin abgebaut wird, so scheidet doch jedes Thier neben der grossen Menge des Endproductes, des Allantoins, stets schon in der Norm auch eine kleine Quantität Harnsäure aus, und durch Zufuhr grosser Massen von Harnsäure gelingt es die Grenzen der uricolytischen Capacität des Hundeorganismus zu überschreiten, und ihn zu zwingen, reichlich Harnsäure auszuschcheiden. Das Ergebniss eines solchen Versuches zeigt Tabelle XV; durch eine gleichbleibende reichliche Ernährung mit Fleisch war es gelungen, eine Harnsäureausscheidung zu erzielen, deren Betrag nur in engen Grenzen schwankte⁵⁾; das Thier schied täglich 42—52 mg Harnsäure aus. Von subcutan injicirten 2 g Na. uricum erschienen am Tage der Injection ca. 130 mg (180—50 mg endogener Harnsäure), an dem nächsten Tage noch ca. 60 mg. Als das Thier sich von der durch die Harnsäureinjection

1) Fauvel (Compt. rend. de l'acad. des sciences. 1907, Bd. 144, S. 933) hat die Wirkung von Salicylsäure auf die Theobrominausscheidung untersucht. Da er die Umwandlung des Theobromins im Organismus und seine keineswegs constante Ausscheidung gar nicht in Rechnung zieht, sind seine Zahlen unvollkommen und nach keiner Richtung brauchbar.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 57. S. 27.

3) Die Bestimmung geschah nach der von Starkenstein ausgearbeiteten Methode.

4) Berl. klin. Wochenschr. 1911. No. 32.

5) Hier, wie in allen Versuchen, wurden die einzelnen Harnportionen durch Katheterismus der colpotomirten Thiere gewonnen. — Die Harnsäure wurde einige-mal nach Ludwig-Salkowski, sonst stets nach Krüger-Schmid bestimmt.

erzeugten leichten Intoxication (einem bald entstandenen Abscess) erholt hatte, stellte es sich unter der gleichen Fütterung wie bisher auf einen endogenen Harnsäurewerth von ca. 60 mg täglich ein. Die Injection von wiederum 2 g Na. uricum lässt jetzt diesen Werth nur um ca. 110 mg steigen, obschon vorher 1 g Atophan eingespritzt worden war, und auch an den nächsten Tagen war keine Vermehrung der Harnsäuremenge zu sehen. — Es ist zuzugeben, dass das Ergebniss dieses Versuches nicht eindeutig ist, doch scheint er mir sicherlich nicht dafür zu sprechen, dass Atophan die Entfernung harnfähiger Harnsäure, die ja hier in grossen Mengen kreiste, befördere. —

Weintraud hat, um eine specifische Nierenwirkung des Atophans plausibler zu machen, an das Phlorhizin erinnert, das ja zweifellos durch eine Aenderung der Nierenthätigkeit Glykosurie hervorruft. Es ist jedoch nicht zuzugestehen, dass die Verhältnisse in beiden Fällen gleich liegen. Durch Phlorhizin wird die Niere in irgend einer Weise derart verändert, dass sie einen Stoff, den Traubenzucker, für den sie unter normalem Blutzuckergehalt absolut undurchlässig ist, secernirt. Durch Atophan dagegen soll die Niere für eine Substanz, die sie auch in der Norm und in dem Bedürfniss des Organismus entsprechenden Mengen leicht absondert, plötzlich noch durchlässiger werden, und zwar nur für diese eine, nicht für andere ähnliche. Hierfür haben wir bisher noch kein Analogon. Trotzdem habe ich versucht, ob sich vielleicht eine Wirkung des Atophans auf die Phlorhizinglykosurie nachweisen liesse. Auch hier war wieder das Ergebniss der Versuche (vgl. Tab. V, VI, VII) umgekehrt wie erwartet¹⁾; statt einer Förderung durch Atophan zeigte sich eine Hemmung. Besonders deutlich war diese in dem auf Tabelle VI und VII geschilderten Versuche: ohne Atophan werden von dem constant gefütterten Hunde auf 1,5 g Phlorhizin im Ganzen mehr als 32 g Zuckerausgeschieden; dieselbe Dosis Phlorhizin plus 2 g Atophan liess nur 20,9 bezw. 22,5 g Zucker erscheinen²⁾.

II.

Wie schon von den Entdeckern der Atophanwirkung, Nikolaier und Dohrn, erkannt und später von Anderen bestätigt worden ist, lässt Atophan den Phosphorsäurestoffwechsel unbeeinflusst. Diese Thatsache ist gegen die Auffassung verwerthet worden, es sei die Atophanwirkung im wesentlichen eine Beschleunigung des normalen Nucleinabbaues. Denn, wenn dem so wäre, müsste nicht nur die aus der Nucleinsäure entstehende Harnsäure, sondern auch die Phosphorsäure in vermehrter Menge erscheinen. — Sehr beweiskräftig ist aber diese scheinbar einleuchtende Deduction nicht. Schon aus dem einfachen Grunde, dass die allenfalls mehr entstehende Phosphorsäure an Menge zu wenig ausmacht, um analytisch wiedergefunden zu werden. Denn wenn beispielsweise unter dem Einfluss des Atophans 0,5 g Harnsäure mehr als vorher ausgeschieden wird — höhere Werthe wurden selten beobachtet —, so kann

1) Nachweis des Zuckers nach Bang.

2) Da das Atophan keine Polyurie erzeugt, kann man das Resultat nicht darauf beziehen, dass unter seiner Wirkung das Phlorhizin schneller aus dem Körper entfernt worden sei.

aus der Nucleinsäure, die dieses Plus an Harnsäure liefert, noch nicht einmal ebensoviel P_2O_5 entstehen¹⁾. Da nun die tägliche Phosphorsäureausscheidung mehrere Gramm mit Tagesschwankung von Decigrammen beträgt, so kann ein Plus von weniger als 0,5 g sich leicht einem sicheren Nachweise entziehen. — Ferner kämen noch von vorneherein als Möglichkeiten in Betracht, dass der kleine P_2O_5 -Zuwachs vorläufig retiniert oder aber umgekehrt sehr schnell, innerhalb weniger Stunden, durch die Niere ausgeschieden wird; wenn dann dieser Mehrleistung des Organs, wie so oft, eine Verminderung folgt, so ist es nicht wunderbar, dass in der Tagesmenge kein Plus an P_2O_5 gefunden wird. Um hierin zu klareren Vorstellungen zu kommen, habe ich einige Versuche mit ionalem Phosphat (secund. Na. phosphoric.) und käuflichem Natr. glycerinophosphoric. (mit ca. 20 pCt. P_2O_5) gemacht. Wie die Tabellen VIII, IX und XIII zeigen, ist thatsächlich eine Beschleunigung der Phosphorsäureelimination durch Atophan nicht zu verkennen; so werden ohne Atophan in den ersten 10 Stunden nach der Injection von Glycerinphosphat 983,5 mg P_2O_5 , mit Atophan in den ersten 9 Stunden bereits 1378,6 mg ausgeschieden. — Eine Retention ist demnach sicher auszuschliessen und vielleicht beschleunigt Atophan auch beim Menschen die Phosphorsäureelimination; Versuche, in denen bestimmt wäre, wie die P_2O_5 -Ausscheidung sich in den ersten Stunden nach der Atophanarreicherung verhält, sind noch nicht angestellt worden.

Wenn in den Versuchen der verschiedenen Autoren beim Hunde die Harnsäuremengen unter Atophan nicht wachsen, so konnte dies an einer toxischen Wirkung²⁾ der stets verwendeten relativ grossen Mengen (1 g und mehr) liegen. Ich habe deshalb die in den Tabellen X, XI, XII dargestellten Versuche ausgeführt; es war aber bei den kleinen Dosen (0,5—0,2 g Atophannatrium subcutan) keine Aenderung im Purinstoffwechsel zu erkennen.

Aus meinen Versuchen erhellt, dass es nicht möglich ist, eine spezifische Beeinflussung der Niere durch Atophan an einem anderen Purin (als Harnsäure) oder an dem sicher spezifischen Product der Phlorhizinwirkung nachzuweisen. Trotzdem wird man vorläufig, besonders angesichts der ausgezeichneten therapeutischen Wirkung und der Versuche mit Nucleinfütterung am gichtkranken Menschen, eine Nierenwirkung nicht von der Hand weisen dürfen. Dass diese jedoch das allein in Frage Kommende ist, erscheint wenig plausibel; denn dann müsste man, um die Harnsäurevermehrung beim Gesunden zu erklären, auch bei diesem ein Harnsäuredepot voraussetzen — eine Voraussetzung, für die bisher noch kein überzeugender Beweis geführt ist. — Die Phosphatausscheidung wird, wenigstens beim Hunde, durch Atophan beschleunigt.

1) Nach Steudel (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 49. S. 409) enthält Nucleinsäure etwas mehr als 30 pCt. Purinbasen, aus denen ca. 28 pCt. Harnsäure entstehen können; P_2O_5 ist aber nur zu etwa 20 pCt. in der Nucleinsäure enthalten.

2) Ich habe einmal — allerdings nur dies eine Mal — einen Hund, der zweimal je 5 g Atophan mit mehrtägigem Intervall per os bekommen hatte, an einer sehr schweren Leberdegeneration eingehen sehen.

Belege.

I. Hündin, 11 000 g. 29. 1. 1912.

Z e i t	Harn- menge	Reaction	B e m e r k u n g e n
29. 1. 10 Uhr — Min.	—	—	1,0 g Hydroxycapfein + 1,0 g NaHCO ₃ + 50 W. subcutan.
12 " — "	138 ccm	alkalisch	} 981 ccm in 24 Stunden.
3 " 30 "	107 "	do.	
6 " — "	71 "	do.	
30. 1. 6 " — "	360 "	do.	
10 " — "	305 "	do.	
31. 1. 10 " — "	500 "	—	1,0 g Hydroxycapfein + 1,0 g NaHCO ₃ + 50 W. subcutan; 1,0 g Atophan mit 100 W. per os.
12 " 20 "	37 "	schwach sauer	} 610 ccm in 24 Stunden.
3 " 15 "	14 "	do.	
6 " 30 "	28 "	do.	
1. 2. 6 " — "	320 "	neutral	
10 " — "	200 "	schwach sauer	
2. 2. 10 " — "	540 "	do.	1,0 g Atophan + 100 W. per os.
3 " 30 "	38 "	—	
6 " — "	36 "	—	
3. 2. 10 " — "	340 "	—	
4. 2. 10 " — "	300 "	—	

II. Hündin, 9000 g. 10. 4. 1912.

Z e i t	Harn- menge	Hydroxy- capfein	B e m e r k u n g e n
10. 4. 10 Uhr 20 Min.	—	—	Katheterisirt; 1,2 g Hydroxycapfein mit 120 ccm W. per os.
12 " 20 "	78 ccm	0,2696 g	} 1,0314 g.
5 " 30 "	360 "	0,5032 g	
11. 4. 10 " 30 "	670 "	0,2586 g	
12. 4. 10 " 30 "	700 "	—	1,2 g Hydroxycapfein + 120 W. und nach wenigen Minuten 1,0 g Atophan + ca. 150 ccm W. per os.
12 " 30 "	18 "	0,1134 g	} 0,9738 g.
5 " 30 "	120 "	0,4352 g	
13. 4. 10 " 30 "	370 "	0,4252 g	

III. Hündin, 9000 g. 19. 4. 1912.

Z e i t	Harn- menge	Hydroxy- capfein	B e m e r k u n g e n
19. 4. 11 Uhr — Min.	—	—	Katheterisirt; 1,0 g Hydroxycapfein (150 W.) per os.
2 " — "	130 ccm	0,339 g	} 0,8752.
5 " 30 "	140 "	verloren	
20. 4. 11 " — "	550 "	0,267 g	
21. 4. 10 " — "	1000 "	—	
22. 4. 10 " — "	—	—	1,0 g Hydroxycapfein + 1,0 Atophan + 300 W. per os.
1 " — "	108 ccm	0,1598 g	} 0,8752.
6 " — "	38 "	0,3702 g	
23. 4. 10 " — "	220 "	0,3452 g	
24. 4. 10 " — "	—	—	Katheterisirt; 1,0 g Hydroxycapfein per os.
1 " — "	100 "	0,319 g	} 0,7424.
6 " — "	220 "	0,4234 g	
25. 4. 10 " — "	480 "	Spur	

IV. A. R., 23 Jahre alt.

Z e i t		Harn- menge	Hydroxy- cafein	B e m e r k u n g e n
15. 5.	7 Uhr — Min.	—	—	1,5 g Hydroxycfein innerlich.
	10 " — "	290 ccm	0,4524 g	
	1 " — "	240 "	0,2865 g	
	4 " — "	285 "	0,1014 g	0,8403 g. — In der nächsten Harn- [portion nur Spuren.
	7 " — "	320 "	—	
16. 5.	7 " — "	615 "	—	
18. 5.	6 " 30 "	—	—	1,0 g Atophan.
	7 " — "	—	—	1,5 g Hydroxycfein eingenommen.
	10 " — "	410 "	0,3718 g	
	1 " — "	205 "	0,1152 g	
	4 " — "	215 "	0,0643 g	0,5513 g. — In d. nächsten Harnportion kein Hydroxycfein mehr nachzuweis.

V. Hündin, 10 500 g. 2 Tage Hunger.

Z e i t		Harn- menge	Zucker (nach Bang)	B e m e r k u n g e n
8. 6.	9 Uhr — Min.	—	—	Katheterisirt; 1,0 g Phloridzin subcut.
	12 " — "	110 ccm	57 mg in 1 ccm = 6,27 g	
	3 " — "	140 "	—	Trommer negativ (? ?). Dann Futter (250 g Fleisch + einer Semmel). Ebenso am 9. Am 10. u. 11. Hunger.
12. 6.	10 " 30 "	—	—	1,0 g Phloridzin subcutan.
	10 " 45 "	—	—	2,0 g Atophan per os.
	11 " 30 "	20 ccm	1,030 g	
	12 " 30 "	14,2 "	1,596 g	
	1 " 30 "	8,0 "	0,864 g	
	3 " 30 "	16,0 "	1,568 g	
	6 " 30 "	16,0 "	1,536 g	
13. 6.	8 " — "	38,0 "	Trommer schw. positiv	
	12 " — "	42,0 "	do.	
	6 " — "	56,0 "	do.	Am 14. Hunger.
15. 6.	8 " 30 "	—	—	1,0 g Phloridzin subcutan.
	9 " 30 "	16,0 ccm	1,632 g	
	10 " 30 "	17,0 "	1,734 g	
	11 " 30 "	19,0 "	1,976 g	
	12 " 30 "	16,0 "	1,600 g	
	3 " 30 "	33,0 "	3,564 g	Dann Futter.

VI. Hündin, 11 000 g. 18. und 19. 7. 1912 Hunger. 20. 7. 250 g Fleisch + 1 Semmel. 21. 7. ebenso. Wasser ad libitum.

Z e i t		Harn- menge	Zucker	B e m e r k u n g e n
22. 7.	9 Uhr — Min.	—	—	1,5 g Phloridzin subcutan (in Carbonat [gelöst).
	12 " — "	58 ccm	5,462 g	
	3 " — "	60 "	5,760 g	Futter wie vorher.
	6 " — "	116 "	6,960 g	
23. 7.	6 " — "	362 "	12,497 g	
	12 " — "	23 "	0,445 g	
	6 " — "	250 "	0,308 g	
24. 7.	6 " — "	236 "	1,345 g	In der nächst. Harnportion kein Zucker mehr. 25. u. 26. 7. Futter wie bisher.
			32,777 g	

Noch: VI. Hündin, 11 000 g. 18. und 19. 7. 1912 Hunger. 20. 7. 250 g. Fleisch + 1 Semmel. 21. 7. ebenso. Wasser ad libitum.

Z e i t		Harn- menge	Zucker	Bemerkungen
27. 7.	9 Uhr — Min.	—	—	1,5 g Phloridzin subcutan und 2,0 g Atophan per os.
	12 " — "	88 cem	3,645 g	
	3 " — "	38 "	3,98 g	
	6 " — "	120 "	6,01 g	
28. 7.	6 " — "	180 "	5,31 g	
	12 " 30 "	160 "	1,08 g	
	6 " — "	350 "	0,938 g	
29. 7.	6 " — "	124 "	kein Zucker	
			20,963 g	

VII. Hündin von Tabelle VI. In der dort folgenden Woche Futter wie bisher 5. 8. 1912. 10200 g.

5. 8.	10 Uhr — Min.	—	—	1,5 g Phloridzin subcutan und 2,0 g Futter. [Atophan per os.
	1 " — "	72 cem	2,276 g	
	5 " — "	192 "	5,664 g	
	7 " 15 "	77,5 "	3,526 g	
6. 8.	6 " — "	118 "	9,558 g	2,0 g Atophan per os. Trommer nur ganz schwach positiv. Trommer negativ.
	10 " — "	45 "	0,832 g	
	1 " — "	101 "	0,171 g (?)	
	4 " — "	37 "	—	
			22,027 g	

VIII. Hündin, 10000 g. 19. 8. 1912 Hunger.

19. 8.	11 Uhr — Min.	—	—	Katheterisirt (in 50 cem 12,5 mg P ₂ O ₅). 10 g Na. phosphor. per os.
	3 " — "	255 cem	300,9 mg	} 565,7 mg
	7 " — "	232 "	264,8 "	
20. 8.	6 " — "	950 "	1045 "	} 1685,5 mg
	9 " — "	320 "	74,8 "	
	11 " — "	ca. 5 "	—	3 g Atophannatrium subcutan.
	4 " — "	440 "	1465,2 "	10 g Na. phosphor.
	6 " — "	60 "	168,6 "	} 1633,8 mg
21. 8.	6 " — "	145 "	333,5 "	
	9 " — "	220 "	298,3 "	} 2265,6 mg

IX. Hündin, 9000 g. 13. 9. 12 Hunger.

Z e i t		Urin- menge	P ₂ O ₅	Bemerkungen
13. 9.	11 Uhr 15 Min.	—	—	Katheterisirt; 5,0 g Na. phosphor. in [100 cem W. subcutan.
	1 Uhr 15 Min. bis 2 Uhr 15 Min.	145 cem	406 mg	
	6 " — "	112 "	251 "	
14. 9.	6 " — "	615 "	381 "	Spontan entleert.
	9 " — "	148 "	79,9 "	
	11 " 25 "	71 "	17,7 "	
15. 9.	11 " — "	468 "	435,2 mg	
16. 9.	9 " — "	1120 "	—	2,0 g Atophannatrium subcutan.
	9 " 30 "	—	—	5,0 g Na-Phosphor in 100 cem Wasser [subcutan.
	12 " 30 "	400 "	724 "	} 942
	3 " 30 "	32 "	218 "	
	6 " 30 "	110 "	144,1 "	
17. 9.	6 " — "	755 "	324,65 "	1451,55 mg
	9 " 30 "	112 "	142,8 "	

X. Hündin a. 9700 g. 21. und 22. 9. 1912 Hunger. Am 23. 9. 1 Liter Milch; Durchfall. 24. 9. 9 Uhr katheterisiert, 11 Uhr 500 ccm W. 25. 9. 9 Uhr 635 ccm Harn. — Am 26. 9. 2 mal 0,2 Atophannatrium subcutan.

Zeit	Menge	Ü	Allantoin
24.—25. 9. 9 Uhr	635 ccm	35,08 mg	168,09 mg
26. 9. 9 "	182 "	37,2 "	146,2 "
27. 9. 9 "	93 "	36,9 "	67,2 "

XI. Hündin b. 8700 g. Am 21. und 22. 9. 1912 Hunger. Am 23. 9. 1 Liter Milch; Durchfall. 24. 9. 9 Uhr katheterisiert. 11 Uhr 500 ccm W. — Das Thier ist in Folge des Hungers sehr elend. — Am 26. 9. 0,25 Atophannatrium subcutan.

24.—25. 9. 9 Uhr	530 ccm	34,67 mg	104,9 mg
26. 9. 9 "	228 "	36,04 "	127,5 "
27. 9. 9 "	178 "	74,25 "	144,2 "

XII. Hündin, 8700 g. Constantes Futter (375 g Fleisch, 1 Semmel).

Zeit	Harnmenge	Ü	Bemerkungen
8.—9. 10. 9 Uhr	610 ccm	240 mg (?)	Urin stark alkalisch.
10. 10. 9 "	570 "	83 "	Urin schwach alkalisch.
11. 10. 9 "	380 "	67 "	0,2 g Atophannatrium subcutan.
12. 10. 9 "	450 "	74 "	

XIII. Hündin, 9000 g. Constantes Futter: 375 g Fleisch und 1 Semmel Mittags 1 Uhr. Wasser ad libitum.

Zeit	Harnmenge	P ₂ O ₅	Bemerkungen
19. 10. 9 Uhr — Min.	410 ccm	1545,7 mg	Von 9—9 Uhr.
20. 10. 9 " — "	380 "	1512,4 "	
21. 10. 9 " — "	—	—	
1 " — "	38 ccm	835,5 mg nach Veraschen	10 g käufl. Natrium glycerino-phosphoricum subcutan (75 W.).
		952,5 mg	
7 " — "	105 "	16,0 " nach Veraschen	
		31 mg	
		—	
22. 10. 9 " — "	350 "	2404,5 mg nach Veraschen	983,5 mg.
		2424,0 mg	
23. 10. 9 " — "	485 "	1527,7 " nach Veraschen	
		1522,0 mg	
24. 10. 9 " — "	265 "	1820 "	
25. 10. 9 " — "	360 "	1638 "	
28. 10. 9 " — "	—	—	26. und 27. 10. Futter wie bisher. Katheterisiert; 1,0 g Atophannatrium (10 W.) u. 10 g Natrium glycerino-phosphoricum (75 W.) subcutan.
1 " — "	22 ccm	588,7 mg nach Veraschen	
		667,8 mg	1378,6 mg.
6 " — "	37 "	789,9 " nach Veraschen	
		782,55 mg	
29. 10. 9 " — "	287 "	1549,8 " nach Veraschen	
		1602,0 mg	
30. 10. 9 " — "	680 "	1504,0 "	
31. 10. 5 " 25 "	525 "	1443,7 "	

XIV. Hündin, 9000 g. Constantes Futter (375 g Fleisch, 1—2 Semmeln).

Datum 1912	Harn- menge	Gesamt- N	N	B e m e r k u n g e n
24. 11.	410 ccm	10,079 g	47,6 mg	Die Harnmenge ist von 9 Uhr bis 9 Uhr vormittags gemessen.
25. 11.	340 "	—	42,8 "	
26. 11.	385 "	9,32 g	44,2 "	
27. 11.	580 "	9,75 g	48,7 "	
28. 11.	430 "	9,86 g	52,6 "	Am 29. um 12 Uhr 1,0 g Na uric. (Kahlbaum) mit einigen Tropfen NaOH in der Wärme in 400 ccm W. (ca. 45°) gelöst; eine geringe Menge geht bei d. subcutanen Injection verloren; um 3 Uhr nochmals 1,0 g in 400 ccm Wasser injicirt; kein Verlust. — Der Harn vom 29. (300 ccm) ist ganz schwach alkalisch und enthält sehr reichliches, beim Kochen sich lösendes Sediment.
29. 11.	300 " (!)	11,68 g	181,4 "	
30. 11.	525 " (!)	9,26 g	70,3 "	
1. 12.	—	—	—	
2. 12.	265 "	12,27 g	97,4 "	1. 12. Durchfall; Urin mit Koth verunreinigt.
3. 12.	295 "	7,37 g	45,4 "	
4. 12.	330 "	8,4 g	85,1 "	
5. 12.	360 "	10,9 g	72,2 "	
6. 12.	335 "	9,81 g	48,7 "	2. 12. Thier hat einen grossen Abscess. Urin vom 8. 12. nicht bestimmt.
7. 12.	365 "	9,4 g	56,6 "	
9. 12.	350 "	10,08 g	76,8 "	
10. 12.	560 "	11,07 g	73,92 "	
11. 12.	390 "	11,97 g	70,8 "	10. 12. Thier hat viel Wasser getrunken.
12. 12.	430 "	10,4 g	82,1 "	
13. 12.	370 "	—	—	
14. 12.	335 "	10,19 g	—	
15. 12.	450 "	9,54 g	42,0 "	18. 12. mit Koth verunreinigt.
16. 12.	420 "	8,7 g	72,2 "	
17. 12.	325 "	10,3 g	53,8 "	
18. 12.	—	—	—	
19. 12.	370 "	9,5 g	46,7 "	20. 12. Abscess fast vollständig geheilt.
20. 12.	365 "	10,6 g	—	
21. 12.	300 "	10,8 g	53,5 "	
22. 12.	290 "	11,6 g	65,5 "	
23. 12.	285 "	11,3 g	64,5 "	Am 23. 12. 2 × 1,0 g Na uric. zu derselben Zeit wie am 29. 11.; vorher (10 Uhr 30 Min.) 1,0 g Atophannatrium subcutan. Urin vom 24. 12. schwach trüb; Reaction: bläut rothes, röthet blaues Lakmuspapier. Urin vom 26. 12. stark ammoniakalisch. Am 27. grosser Abscess.
24. 12.	325 "	7,78 g	168,0 "	
25. 12.	460 "	7,15 g	45,2 "	
26. 12.	410 "	—	—	
27. 12.	370 "	8,4 g	50,9 "	
28. 12.	360 "	9,6 g	77,5 "	