VI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber den Einfluss einiger edlen Metalle (Quecksilber, Platin und Silber) auf die Nierensecretion.

Von

Dr. Wilhelm Cohnstein
aus Berlin.

Ausgehend von der Thatsache, dass ärztliche Erfahrung die diuretische Wirkung des Calomels bei hydropischen Zuständen sicher festgestellt hat, unternahm ich es, den Versuch zu machen, die Wirkung dieser Substanz auf die Harnsecretion des gesunden Thieres zu studiren, sowie einige dem Quecksilber nahestehende edle Metalle, Platin und Silber, in gleicher Beziehung zu untersuchen. Es ist ja kaum zu erwarten, dass ein Verständniss für die diuretische Wirkung des Calomels gewonnen werden wird, wenn es nicht gelingt, die Erscheinung am Thiere einer experimentellen Analyse zu unterziehen. Von verschiedenen Seiten ist nun die Angabe gemacht worden, dass am gesunden Menschen und Thier eine Vergrösserung der Harnmenge durch Calomel nicht bewirkt werden kann, demgemäss dasselbe als ein Diureticum anzusehen sei, welches nur bei hydropischen Zuständen seine harntreibende Wirkung entfalte. Der Nachweis der Unrichtigkeit dieser Angaben bildete für mich den Ausgangspunkt meiner Versuche. Es gelang mir, mit Quecksilber und ebenso mit Platin und Silber diuretische Wirkungen am Thier hervorzurufen, über die ich in Nachstehendem berichten will.

Die Metalle wurden den Thieren in Form von Verbindungen, welche Eiweiss nicht fällen, subcutan oder intravenös eingeführt.

Als Versuchsthier benutzte ich fast ausschliesslich männliche Kaninchen, welchen seit 15—20 Stunden das Futter entzogen war, wobei den Beobachtungen v. Schroeder's zufolge eine sehr regelmässige Harnsecretion eintritt. Der Harn wurde entweder durch Glascanülen, welche in die Ureteren eingebunden waren, oder

durch Abdrücken in der von v. Schroeder¹⁾ angegebenen Art gewonnen.

Ich beginne mit den mit Platin ausgeführten Versuchen.

Platin.

Sehe ich von den älteren Experimenten von Gmelin²⁾, Höfer³⁾ und Jung⁴⁾ ab, so enthält die Literatur nur in der Arbeit von Kebler⁵⁾ eine mit einem Eiweiss nicht fällenden Präparate nach modern-wissenschaftlichen Methoden ausgeführte Untersuchung über die Wirkung des Platins auf den thierischen Organismus.

Kebler benutzte das Platin in der Verbindung des Natriumplatinchlorids (erhältlich durch Neutralisiren einer Lösung von Platinchlorid mit kohlensaurem Natron) und gab das Mittel stets intravenös, da nach seiner auf einen Gmelin'schen Versuch gestützter Ansicht das Metall vom Unterhautzellgewebe sehr schlecht resorbirt wird. — Aus den Kebler'schen Protokollen ist als für die vorliegende Frage wichtig nur folgender Satz über die Wirkungserscheinungen des Platins hervorzuheben: „Platin erzeugt oft reichliche Harnabsonderung“. — Sehe ich von diesem recht allgemein gehaltenen Ausdruck ab, so enthält die gesammte Literatur nur noch in der von Höfer nach Platin bei sich und einigen seiner Patienten beobachteten Erhöhung der Diurese eine Angabe über die Einwirkung des Metalls auf die Harnsecretion. Ich benutzte zu meinen Versuchen das nach Kebler's Angabe hergestellte Natriumplatinchlorid, und zwar in einer Lösung, deren Gehalt 5 mg Pt in 1 ccm betrug.

Versuch 1. Männliches Kaninchen von 1650 g Körpergewicht.

		Harn in g pro Stunde
10 h. 30 m. bis 11 h. 30 m.	1,50 g Harn	1,50
11 h. 30 m. Thier aufgebunden		
11 h. 55 m. 2,5 mg Pt in die V. saphena sinistr.		
Thier abgebunden.		
11 h. 30 m. bis 11 h. 55 m.	0,61 g Harn	1,47
11 h. 55 m. bis 12 h. 30 m.	5,70 g =	8,31
12 h. 30 m. bis 2 h. — m.	6,41 g =	4,28
2 h. — m. bis 4 h. — m.	6,36 g =	3,18
4 h. — m. bis 5 h. — m.	2,90 g =	2,90

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXII. S. 39 und Bd. XXIV. S. 85.

2) Versuche über die Wirkung des Strontian, Baryt u. s. w. Tübingen 1824.

3) Gaz. méd. de Paris 1840. Observat. et recherch. expér. sur la platine. Paris 1841.

4) Inaug.-Diss. Tübingen 1841.

5) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. IX. S. 137.

Versuch 2. Männliches Kaninchen von 1250 g.

		Harn in g pro Stunde
10—12 h.	3,56 g Harn	1,73
12 h. 5 mg Pt subcutan		
12—2 h.	2,38 g Harn	1,19
2—4 h.	1,79 g =	0,89
4—6 h.	26,17 g =	13,08
6—8 h.	7,16 g =	3,58

Alle nach Einführung des Platin gewonnenen Harne enthielten Eiweiss.

Versuch 3. Männliches Kaninchen von 1540 g.

		Harn in g pro Stunde
9 h. 30 m. bis 11 h. 30 m.	1,82 g Harn	0,91
11 h. 30 m. 5 mg Pt subcutan.		
11 h. 30 m. bis 1 h. 30 m.	1,75 g =	0,87
1 h. 30 m. bis 3 h. 30 m.	8,54 g =	4,27
3 h. 30 m. bis 5 h. 30 m.	5,44 g =	2,72

Alle Harne nach Platin eiweisshaltig.

Versuch 4. Männliches Kaninchen von 1400 g.

		Harn in g pro Stunde
10—12 h.	3,01 g Harn	1,50
12 h. 10 mg Pt subcutan		
12—2 h.	1,14 g Harn	0,57
2—4 h.	0,56 g =	0,28
4—6 h.	8,96 g =	4,48
6—8 h.	6,55 g =	3,27

Alle Harne nach Platin eiweisshaltig.

Versuch 5. Männliches Kaninchen von 1550 g.

		Harn in g pro Stunde
9 h. 45 m. bis 11 h. 45 m.	6,04 g Harn	3,02
11 h. 45 m. 10 mg Pt subcutan.		
11 h. 45 m. bis 1 h. 45 m.	3,43 g =	1,71
1 h. 45 m. bis 4 h. — m.	2,33 g =	1,08
4 h. — m. bis 5 h. — m.	26,30 g =	15,20
5 h. 50 m. bis 9 h. 50 m.		
anderen Tages	77,05 g =	4,80

Alle Harne nach Platin eiweisshaltig.

Aus den obigen Versuchen folgt, dass kleine, subcutan oder intravenös eingeführte Platinmengen eine Vermehrung der Harnsecretion bewirken. Da ceteris paribus bei den hungernden Kaninchen ein allmähliches weiteres Absinken der Harnmenge zu erwarten ist,

bedeuten die gefundenen Steigerungen bis auf das $7\frac{1}{2}$ fache eine durch das Platin verursachte Diurese. Letztere liefert trotz der oft beträchtlichen relativen Zunahme des Harns meist nur eine sehr mässige absolute Mehrausscheidung, besitzt also einen nicht grossen diuretischen Effect. Schon der erste nach Einführung des Platin gewonnene Harn ist meist eiweisshaltig, was rasche Schädigung der Niere documentirt. Bis zum Eintritt der Diurese pflegen bei subcutaner Application mehrere Stunden zu vergehen, welche offenbar die langsame Resorption beansprucht, da nach intravenöser Einführung die diuretische Wirkung rasch eintritt.

Die zur Hervorrufung einer Diurese geeignetste Menge beträgt circa 7 mg Pt pro Kilo Kaninchen. Vergrössert man die Platinmenge weiter, so tritt meist keine Diurese ein, sondern die Harnmenge nimmt ab bis zu völliger Anurie. Dies demonstrieren die beiden folgenden Versuche.

Versuch 6. Männliches Kaninchen von 1580 g.

		Harn in g pro Stunde
8 h. 35 m. bis 11 h. 5 m.	2,17 g Harn	0,86
11 h. 5 m. 25 mg Pt subcutan.		
11 h. 5 m. bis 1 h. 35 m.	0,12 g =	0,05
1 h. 5 m. bis 4 h. — m.	kein =	0,0

Die Anurie hält bis zum folgenden Tage an. Um 9 h. 30 m. werden einige Tropfen Harn entleert.

Versuch 7. Männliches Kaninchen von 1350 g.

		Harn in g pro Stunde
9 h. 50 m. bis 11 h. 50 m.	4,02 g Harn	2,01
11 h. 50 m. 50 mg Pt subcutan.		
11 h. 50 m. bis 1 h. 50 m.	0,55 g =	0,28
2 h. 45 m.	Thier stirbt unter Krämpfen.	

Silber.

In der gesammten mir zur Verfügung stehenden Literatur fand ich nur sehr spärliche Angaben über den Einfluss des Silbers auf die Harnsecretion. Dieses scheint um so auffallender, als über wenige Metalle seit Jahrzehnten mehr physiologisch und klinisch gearbeitet worden ist, als gerade über das Silber.¹⁾ Diejenigen Forscher²⁾,

1) Die ältere Literatur siehe bei Krahmer, Das Silber als Arzneimittel betrachtet. Berlin 1845. Die neuere siehe bei Gähtgens, Univ.-Progr. Giessen 1890.

2) So z. B. v. Rozsahégyi, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. IX. S. 289. Bogoslowky, Virchow's Archiv. Bd. XLVI. S. 409. Mayencon u. Bergeret, Journ. de l'Anat. et de la Physiol. IX. p. 389 u. A.

welche ihr Augenmerk auf die Nierenwirkung des Silbers richteten, haben im Allgemeinen eher eine Abnahme, als eine Zunahme der Harnmenge constatiren zu müssen geglaubt. Letztere finde ich nur in einigen älteren Schriften von Angelus Sala¹⁾, Autenrieth²⁾ und Kopp³⁾ erwähnt.

Nach dem Vorgang von Ball⁴⁾, Ronget⁵⁾, Gähtgens u. A. benutzte auch ich zu meinen Versuchen eine Auflösung von Chlorsilber in unterschwefligsaurem Natron, welche sich zur Injection sehr gut eignet. Dass das in ihr enthaltene unterschwefligsaure Natron in mässiger Dose ohne Einfluss auf den Organismus, und als das einzige in ihr wirksame Agens das Silber anzusprechen ist, haben Jacobi⁶⁾ und Aronowitsch⁷⁾ überzeugend nachgewiesen.

Die von mir benutzte Silberlösung enthielt 5 mg Ag im Cubikcentimeter.

Es mögen nun einige Versuchsprotokolle folgen. Dieselben sind nach steigenden injicirten Silbermengen geordnet.

Versuch 8. Männliches Kaninchen von circa 1400 g.

		Harn in g pro Stunde
9 h. 30 m. bis 12 h. — m.	4,10 g Harn	1,64
12 h. 5 mg Silber subcutan.		
12 h. — m. bis 2 h. 30 m.	12,94 g =	5,18
2 h. 30 m. bis 5 h. — m.	4,20 g =	1,68
5 h. — m. bis 9 h. 30 m.		
anderen Tages	38,44 g =	2,32

Versuch 9. Männliches Kaninchen von circa 1700 g.

		Harn in g pro Stunde
10 h. 30 m. bis 12 h. 30 m.	5,54 g Harn	2,72
12 h. 30 m. 5 mg Silber subcutan.		
12 h. 30 m. bis 3 h. 30 m.	21,69 g =	7,23
3 h. 30 m. 5 mg Silber.		
3 h. 30 m. bis 6 h. 30 m.	15,46 g =	5,15

1) Opera omnia. 1647. Cap. 21.

2) Dissert. Tübingen 1829. S. 50.

3) Denkwürdigkeiten der ärztlichen Praxis. 1839. Bd. III. S. 190.

4) Gaz. méd. de Paris 1865. p. 620.

5) Arch. de physiol. norm. et pathol. 1873. p. 333.

6) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VIII. S. 198.

7) Dissert. Würzburg 1881.

Versuch 10. Männliches Kaninchen von circa 1600 g.

		Harn in g pro Stunde
9 h. 30 m. bis 12 h. — m.	6,18 g Harn	2,48
12 h. 10 mg Silber subcutan.		
12 h. — m. bis 2 h. 30 m.	22,06 g =	9,02
2 h. 30 m. bis 5 h. — m.	5,30 g =	2,12
5 h. — m. bis 9 h. 30 m.		
anderen Tages	22,42 g =	1,26

Versuch 11. Kaninchen von circa 1300 g.

		Harn in g pro Stunde
9 h. 30 m. bis 11 h. 45 m.	3,62 g Harn	1,64
11 h. 45 m. 10 mg Silber subcutan.		
11 h. 45 m. bis 4 h. — m.	49,37 g =	11,60
4 h. — m. bis 5 h. 30 m.	2,90 g =	1,94

Versuch 12. Kaninchen von 1850 g.

		Harn in g pro Stunde
11 h. — m. bis 12 h. — m.	1,54 g Harn	1,54
12 h. 10 mg Silber subcutan.		
12 h. — m. bis 2 h. 55 m.	19,16 g =	6,39
2 h. 55 m. bis 4 h. 25 m.	9,09 g =	6,06
4 h. 25 m. bis 9 h. 10 m.		
anderen Tages	22,3 g =	1,42

Versuch 13. Männliches Kaninchen von 1700 g.

		Harn in g pro Stunde	
11 h. 10 m. bis 12 h. 20 m.	4,54 g Harn	3,90	
12 h. 20 m. 25 mg Silber subcutan.			
12 h. 20 m. bis 3 h. — m.	31,34 g =	11,04	Kein Eiweiss
3 h. — m. bis 4 h. 30 m.	14,70 g =	9,80	Albumin Spur
4 h. 30 m. bis 9 h. 15 m.			
anderen Tages	19,25 g =	1,12	Albumin, Cylinder

Die bei Anwendung von Silber zu Tage tretenden Erscheinungen tragen einen sehr ähnlichen Charakter wie die durch Platin bewirkten. Auch nach Silber lässt sich der Eintritt einer Diurese beobachten, welche einige Stunden anhält und nur sehr mässige Grade erreicht. Als für die Diurese günstigste Dose ist etwa 7—12 mg Silber pro Kilo zu bezeichnen. Grössere Dosen leisten nicht mehr, geben im Gegentheil zum Auftreten von Eiweiss im Harn und Verminderung des letzteren Veranlassung. Nach 20 mg pro Kilo sah ich bald rasche Verringerung der Harnsecretion mit reichlichem Erweiss.

Der Unterschied der durch Platin und Silber bewirkten Diuresen besteht darin, dass letzteres Metall auch bei subcutaner Einführung rasch das Maximum der Wirkung hervorruft, was wohl auf schnellerer Resorption beruht, und ferner in dem Umstande, dass Silber viel weniger schädlich auf die Niere einwirkt, so dass erst bei grösseren Dosen Eiweiss im Harn erscheint, während bei Platin dies schon bei kleinen eintritt.

Quecksilber.

Schon die älteren Aerzte ¹⁾ wussten, dass den Quecksilberverbindungen, speciell dem Calomel, eine harntreibende Wirkung zukomme. Diese Erfahrung war aber in Vergessenheit gerathen, und so kann man mit Recht Jendrassik ²⁾, welcher im November 1885 durch Zufall bei einem mit Calomel behandelten Hydropiker Zunahme der Harnmenge und Schwinden der Oedeme beobachtete, als den Neuentdecker dieser Wirkung des Quecksilbers bezeichnen. Seit dieser neuesten Empfehlung hat man nicht aufgehört, das Mittel in Krankenhäusern zu versuchen und nachzuprüfen, so dass zur Zeit die klinische Literatur ³⁾ über die nach Calomel, Sublimat, Hydrargyr. amidobichlorat. u. s. w. zu beobachtende Diurese stattlich angewachsen ist.

Sehr wenig zahlreich sind im Gegensatz hierzu die Arbeiten von Autoren, welche eine experimentelle Analyse der Calomeldiurese versucht haben, was wohl darin seinen Grund haben wird, dass es Keinem gelungen ist, am Thier acut die Erscheinung hervorzurufen. Zwar stösst man beim Durchlesen der über die allgemeinen physiologischen Wirkungen des Quecksilbers angestellten Experimente ⁴⁾ gelegentlich auf Bemerkungen wie „Zunahme der Harnsecretion“ und Aehnliches, aber derartige allgemein gehaltene Bemerkungen können nicht als Antwort auf eine Frage von so hohem praktischem Interesse angesehen werden, und so erschienen weitere Versuche nothwendig.

Es ist allerdings von einigen Autoren der Versuch gemacht worden, durch künstliche Durchblutung der überlebenden Niere Aufschluss über die Entstehungsweise der Calomeldiurese zu erlangen. Von diesen Versuchen darf ich hier absehen, da v. Schroeder seiner

1) Siehe z. B. van Swieten, Comment. in Hermanni Boerhave's Aphorismos. Lugd. Batav. 1772. Joh. Hoffmann, Diss. Argentoratensis 1766. Weitere ältere Literatur vgl. bei Corradi, Annal. univ. di medic. 1887. p. 60.

2) Calomel als Diureticum. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. XXXVIII. S. 499.

3) Die neuere Literatur siehe bei Jendrassik. Ebenda. Bd. XLVII. S. 226.

4) Vgl. z. B. Saikowskij, Virchow's Archiv. Bd. XXXVII. S. 346. Heilborn, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VIII. S. 361 u. A.

Zeit die Werthlosigkeit dieser Methode für die Beurtheilung quantitativer Secretionsverhältnisse der Niere hinreichend dargethan hat.¹⁾

Ich benutzte zu meinen Versuchen eine Auflösung von Calomel in unterschwefligsaurem Natron, von welcher 1 ccm 5 mg Hg enthielt.

* Versuch 14.²⁾ Männliches mittelgrosses Kaninchen.

		Harn in g pro Stunde
10 h. 15 m. bis 1 h. — m.	4,38 g Harn	1,32
1 h. 0,01 Hg ₂ Cl ₂ subcutan.		
1 h. — m. bis 4 h. 20 m.	26,89 g =	8,04
4 h. 20 m. bis 7 h. — m.	4,79 g =	1,26
7—10 h. anderen Tages	14,49 g =	0,97

* Versuch 15. Männliches Kaninchen von 1800 g.

		Harn in g pro Stunde
10—1 h.	3,66 g Harn	1,22
1 h. 0,02 Hg ₂ Cl ₂ subcutan.		
1—4 h.	22,39 g Harn	7,46
4—7 h.	6,14 g =	2,05
7 h. 0,01 Hg ₂ Cl ₂ subcutan.		

Das Thier bekommt in der Nacht dünne, blutige Durchfälle und wird am nächsten Tage todt gefunden.

* Versuch 16. Männliches Kaninchen von 1500 g.

3 h. 1,5 Urethan in 30 ccm Wasser per os. Nach Fixirung des Thieres werden Canülen in die Ureteren eingeführt.

	Harn in 10 Min.
3 h. 51 m. bis 4 h. 1 m.	0,15 g Harn
4 h. 1 m. bis 4 h. 11 m.	0,13 g =
4 h. 11 m. bis 4 h. 21 m.	0,16 g =
4 h. 22 m. 0,01 Hg ₂ Cl ₂ in die Jugularis	
4 h. 40—50 m.	9,21 g =
4 h. 50 m. bis 5 h.	4,47 g =
5 h. 0—10 m.	2,75 g =

1) Vgl. v. Schroeder l. c. J. Munk hat zuerst die für andere Zwecke vortreffliche Durchblutungsmethode zum Studium der Secretionsverhältnisse benutzt.

Die Anschauung v. Schroeder's wird durch die neueste, die Secretion der überlebenden Niere behandelnde Arbeit von Jacobj und v. Sobieranski vollständig bestätigt. Trotz eines im Verhältniss zu dem von Munk benutzten ausserordentlich vervollkommenen Apparates gelang es ihnen doch nur in äusserst seltenen Fällen, wenige Cubikcentimeter einer Flüssigkeit zu gewinnen, welche wirklich als Harn gelten kann.

2) Die mit einem * bezeichneten Versuche sind von Herrn Prof. v. Schroeder angestellt worden, dem ich für die freundliche Ueberlassung derselben meinen besten Dank sage.

	Harn in 10 Min.
5 h. 10—20 m.	2,08 g Harn
5 h. 20—30 m.	1,65 g =
5 h. 30—40 m.	1,82 g =
5 h. 40—50 m.	1,10 g =
5 h. 50 m. bis 6 h.	1,10 g =
6 h. 0—10 m.	0,8 =
6 h. 10—20 m.	0,8 g =
6 h. 30 m.	5 mg Hg ₂ Cl ₂ intravenös.
6 h. 40 m. bis 7 h.	0,45 g Harn in 10 Min. = 0,22 g.

Alle Harne eiweissfrei. Die Nieren erwiesen sich bei der mikroskopischen Untersuchung als normal.

Es waren in diesem Versuch ausgeschieden:

von 4 h. 40 m. bis 6 h. 20 m.	25,78 g Harn
Nach der Norm erwartet	1,50 g =
Ueberschuss	24,28 g Harn
Stärkste Steigerung der Harnmenge	1:61,4.

Versuch 17. Männliches Kaninchen von 1500 g.

- 5 h. 10 m. 0,08 Morph. hydroch. subcutan.
 6 h. 30 m. Einführung der Canülen in die Ureteren, in die Jugularis u. s. w. beendet.

	Harn in g pro 10 Min.
6 h. 45—55 m.	1,01 g Harn
6 h. 55 m bis 7 h. 5 m.	0,87 g =
7 h. 5—15 m	0,87 g =
7 h. 18 m.	4 mg Hg intravenös.
7 h. 20—30 m.	3,09 g =
7 h. 30—40 m.	5,95 g =
7 h. 40—50 m.	5,96 g =
7 h. 50 m.	4 mg Hg intravenös.
7 h. 50 m. bis 8 h.	4,71 g =
8 h. 0—10 m.	4,03 g =
8 h. 10—20 m.	3,27 g =
8 h. 30 m.	0,02 Coffein intravenös.
8 h. 20—30 m.	5,17 g =
8 h. 30 m.	0,02 Coffein intravenös.
8 h. 30—40 m.	2,92 g = Beendet.

Es wurden ausgeschieden:

von 7 h. 20 m. bis 8 h. 20 m.	27,01 g Harn
erwartet nach der Norm	5,52 g =
Ueberschuss	21,49 g Harn
Stärkste Steigerung der Harnmenge	1:6,6.

Die mitgetheilten Versuche demonstrieren den Charakter der Calomeldiurese beim gesunden Kaninchen. Bei der grossen Empfindlichkeit dieser Thiere gegen Quecksilber lässt sich kaum eine reichlichere Diurese mit Calomel erzielen, ohne ein baldiges Zugrundegehen der Thiere durch die heftigen, nach einigen Stunden eintretenden Durch-

fälle zu bewirken. Wie ersichtlich, zeigt die durch Calomel bewirkte Diurese viel Uebereinstimmung mit der durch Platin und Silber hervorgerufenen. Wie beim Silber tritt auch hier das Maximum der Diurese rasch ein, sowohl bei subcutaner wie intravenöser Application. Eine Schädigung der Niere scheint durch Quecksilber weniger leicht als durch Platin und Silber stattzufinden.

Durch die oben aufgeführten Versuche glaube ich den sicheren Nachweis dafür geliefert zu haben, erstlich dass durch Calomel auch am gesunden Kaninchen eine Diurese bewirkt werden kann, sowie weiter, dass dem Silber und Platin eine ähnliche Wirkung zukommt. Es steht demnach das Quecksilber in seiner diuretischen Wirkung nicht isolirt da, sondern wie es in manchen anderen physiologischen Wirkungen mit Platin und Silber Uebereinstimmung zeigt, so auch in dieser. Die durch die genannten edlen Metalle hervorgerufene Diurese verläuft bei allen in sehr ähnlicher Weise. Dieselbe ist ihrer Grösse nach als eine nur mässige zu bezeichnen, besonders wenn man der ungeheuren diuretischen Effecte gedenkt, welche sich mit Coffein und Theobromin am Kaninchen erzielen lassen.

Es musste nun weiter meine Aufgabe sein, die beobachteten Erscheinungen einer Analyse zu unterziehen. Die grosse Uebereinstimmung der durch die in Rede stehenden Metalle bewirkten Diurese gestattet es, die Frage nach dem Grunde derselben gemeinsam zu behandeln. Trotzdem es mir nicht gelungen ist, die Entstehungsweise der Metalldiurese klarzulegen, sei es mir doch gestattet, dasjenige, was ich darüber ermittelt habe, mitzutheilen.

Ich suchte zuerst die Frage zu beantworten: Sind Kreislaufveränderungen an der Erscheinung ursächlich betheiligt? — Zu dem Zweck stellte ich Versuche mit Silber, Platin und Quecksilber an chloralisirten Thieren an, da man annehmen darf, dass Chloralhydrat in hinreichender Dose sowohl die vasomotorischen Centren, als auch die Gefässwände so weit lähmt, dass eine Beeinflussung durch ein anderes Gift nicht wahrscheinlich erscheint.

Versuch 18. Kaninchen von 1800 g.

- 9 h. 30 m. 1,5 Chloral in 30 ccm Wasser per os.
 11 h. 30 m. Es werden Glascanülen in die Ureteren eingebunden.
 12 h. Operation beendet.

	Harn in g pro 10 Min.
12 h. 5—15 m.	1,87 g Harn
12 h. 15—25 m.	1,84 g =
12 h. 25—35 m.	1,72 g =
12 h. 35—45 m.	1,68 g =

12 h. 50 m.	5 mg Silber in die Jugularis.	
12 h. 59 m. bis 1 h. 9 m.	1,82 g Harn	
1 h. 9 m. bis 1 h. 19 m.	2,07 g	=
1 h. 20 m.	5 mg Silber in die Jugularis.	
1 h. 21—31 m.	1,59 g Harn	
1 h. 31—41 m.	1,14 g	=
1 h. 41—51 m.	0,64 g	= Beendet.

Versuch 19. Männliches Kaninchen von 1300 g.

9 h. 50 m.	1,0 Chloral subcutan.	
9 h. 50 m. bis 10 h. 50 m.	3,72 g Harn	
10 h. 50 m.	7 mg Hg subcutan.	
10 h. 50 m. bis 11 h. 50 m.	3,70 g	=
11 h. 50 m. bis 12 h. 50 m.	3,28 g	=

Versuch 20. Kaninchen von 2000 g.

10 h.	1,5 Chloral in 15 Wasser per os.	
11 h.	Operation beendet. Canüle in die Ureteren und die Vena saphena.	
11 h. 20—30 m.	0,25 g Harn	
11 h. 30—40 m.	0,28 g	=
11 h. 40—50 m.	0,31 g	=
11 h. 50 m.	5 mg Hg intravenös	
11 h. 50 m. bis 12 h.	0,33 g Harn	
12 h. 0—10 m.	0,30 g	=
12 h. 10—20 m.	0,20 g	=
12 h. 20 m.	0,04 Coffein intravenös.	
12 h. 20—30 m.	0,71 g Harn	
12 h. 30—40 m.	1,0 g	=
12 h. 40—50 m.	1,52 g	=

Versuch 21. Männliches Kaninchen von 1200 g.

10 h. 20 m.	1,0 Chloral subcutan.	
10 h. 20—50 m. ($\frac{1}{2}$ Stunde)	0,11 g Harn	
10 h. 50 m. bis 11 h. 20 m. ($\frac{1}{2}$ Stunde)	0,25 g	=
11 h. 20 m.	2,5 mg Platin in die Ven. saphena.	
11 h. 20 m. bis 11 h. 50 m. ($\frac{1}{2}$ Stunde)	0,26 g Harn	
11 h. 50 m. bis 12 h. 20 m. ($\frac{1}{2}$ Stunde)	0,43 g	=
12 h. 20 m.	0,1 Chloral intravenös.	
12 h. 25 m.	0,05 Coffein in die V. saphena (als Coff. natrobenzoic.).	
12 h. 25—55 m.	2,57 g Harn	
12 h. 55 m. bis 1 h. 25 m.	2,79 g	=

Versuch 22. Männliches Kaninchen von 1400 g.

10 h. 30 m.	1,5 Chloral subcutan.	
10 h. 30 m. bis 11 h. — m.	1,25 g Harn	
11 h. — m. bis 11 h. 30 m.	1,02 g	=

11 h. 30 m.	2,5 mg Platin in die Saphena sinistra.
11 h. 30 m. bis 12 h.	0,85 g Harn
12 h. 0—30 m.	1,22 g =
12 h. 30 m.	0,04 Coffein intravenös.
12 h. 30 m. bis 1 h.	4,02 g Harn
1 h. 0—30 m.	3,37 g =

Aus allen diesen Versuchen geht hervor, dass die durch Platin, Silber und Quecksilber bewirkte Diurese durch Chloralisierung der Thiere verhindert wird. Es wird dadurch wahrscheinlich, dass irgend eine Kreislaufsänderung, deren Eintritt die Chloralisierung vorbeugt, als Ursache der Diurese anzusehen ist. Am Ende der Versuche habe ich den Thieren Coffein gegeben, welches beträchtliche Steigerung der Harnmenge hervorrief, woraus folgt, dass die Nieren der Coffein-diurese gegenüber sich normal verhielten.

Weiter führte ich Versuche an Thieren aus, denen ich die Nerven der einen Niere in bekannter Weise durchriss. Es musste sich bei dieser Versuchsanstellung zeigen, ob es sich bei der in Frage stehenden Erscheinung um eine directe Wirkung auf die Niere oder eine durch die Nervenfasern vermittelte Beeinflussung des Organs handelte.

Von derartigen Versuchen sei folgender aufgeführt.

Versuch 23.

Mittelgrosses Kaninchen erhält um 4 h. 0,08 Morph. hydrochl. subcutan.
4 h. 45 m. Operation beendet. Nerven der linken Niere durchrissen.
Cantilen in die Ureteren und die Jugularis.

Zeit	Harn aus dem rechten Ureter in g	Harn aus dem linken Ureter in g	Bemerkungen
5 h 10 m bis 5 h 20 m	0,13	0,44	5 mg Silber in die Jugularis
5 h 20 m bis 5 h 30 m	0,19	0,44	
5 h 30 m bis 5 h 40 m	0,25	0,33	
5 h 40 m	—	—	
5 h 40 m bis 5 h 50 m	0,36	0,13	
5 h 50 m bis 6 h — m	0,47	0,18	5 mg Silber
6 h — m	—	—	
6 h — m bis 6 h 10 m	0,88	0,29	
6 h 10 m bis 6 h 20 m	0,95	0,11	5 mg Silber
6 h 20 m bis 6 h 30 m	0,92	0,11	
6 h 30 m	—	—	
6 h 30 m bis 6 h 40 m	1,40	0,27	
6 h 40 m bis 6 h 50 m	1,07	0,20	
6 h 50 m bis 7 h — m	1,00	0,31	5 mg Silber
7 h — m	—	—	
7 h — m bis 7 h 10 m	1,31	0,42	Beendet
7 h 10 m bis 7 h 20 m	0,84	0,26	

Von 5 h. 40 m. bis 7 h. 20 m. aus dem rechten

Ureter erhalten	= 9,20 g Harn
Nach der Norm erwartet	= 1,90 g =
Ueberschuss	= + 7,30 g Harn

Von 5 h. 40 m. bis 7 h. 20 m. aus dem linken

Ureter erhalten	= 2,28 g Harn
Nach der Norm erwartet	= 4,00 g =
Ueberschuss	= - 1,72 g Harn

Steigerung der Harnmenge des rechten Ureter 1:4,84

= = = = linken = 1:0,57

Dieser, sowie die ähnlichen Versuche scheinen dafür zu sprechen, dass die Nervenleitung nicht unterbrochen sein darf, wenn anders in der Niere durch die genannten Metalle eine Zunahme der Secretion stattfinden soll.

Sowohl die Versuche am chloralisirten Thier, wie diejenigen mit Durchreissung der Nierennerven setzen die Metaldiurese in einen gewissen Gegensatz zu der durch Coffein hervorgerufenen. Während Chloralirung des Thieres, sowie Durchreissung der Nierennerven den Eintritt der Coffeindiurese begünstigt, wird die diuretische Wirkung der edlen Metalle durch beide Maassnahmen aufgehoben.

Weiter habe ich dann Versuche angestellt über das Verhalten des Blutdruckes nach kleinen Dosen der drei genannten edlen Metalle.

Alle bisherigen Beobachter geben übereinstimmend an, dass nach Einführung von Verbindungen des Platins, Silbers und Quecksilbers ein continuirliches Absinken des Blutdruckes erfolgt. Dem entgegen muss ich auf Grund meiner Versuche bemerken, dass ich bei Kaninchen nach sehr kleinen Dosen fast regelmässig eine, wenn auch nur geringe Zunahme des arteriellen Druckes gesehen habe. Von derartigen Versuchen führe ich einen auf, bei welchem gleichzeitig die Harnsecretion bestimmt wurde.

Versuch 24. Männliches Kaninchen von 3000 g.

9 h. 50 m. 0,12 Morph. hydrochl. subcutan.

10 h. 30 m. Operation beendet. Canülen in den Ureteren, der linken Saphena und der Carotis.

11 h. 5—15 m. 0,55 g Harn	mittl. Druck in der Carotis	114 mm
11 h. 15—25 m. 0,48 g =	= = = = =	115 =
11 h. 25—35 m. 0,42 g =	= = = = =	115 =
12 h. 5 m. 10 mg Silber intravenös.		
12 h. 5—15 m. 1,83 g Harn	mittlerer Druck	120 mm
12 h. 15—25 m. 1,33 g =	= = =	123 =

12 h. 25 m.	5 mg Silber intravenös.			
12 h. 25—35 m.	1,45 g Harn	mittlerer Druck	120 mm	
12 h. 35—45 m.	1,45 g	=	=	109 =
12 h. 45—55 m.	1,18 g	=	=	98 =
12 h. 55 m.	0,04 Coffein intravenös.			
12 h. 55 m. bis 1 h. 5 m.	2,88 g Harn.			

Wenn auch in obigem Versuch gleichzeitig mit der Zunahme der Harnsecretion eine Steigerung des arteriellen Druckes beobachtet wird, so erscheint es mir doch wenig wahrscheinlich, dass diese geringe Drucksteigerung, die zudem nicht lange anzuhalten pflegt, Ursache der grösseren Harnausscheidung ist.

Indem ich von der von Jendrassik (l. c.) gegebenen Erklärung der Calomeldiurese absehe, welche die letztere auf durch das Quecksilber geänderte Diffusionsverhältnisse des Wassers zwischen Blut und Geweben zurückführt, da dieselbe von der Voraussetzung ausgeht, dass die Diurese nach Calomel nur bei hydropischen Zuständen eintreten kann, sind zum Schluss noch einige Worte über die üblichste Meinung bezüglich der Ursache der Calomeldiurese zu bemerken, über die Anschauung nämlich, welche die Erscheinung als durch eine directe Einwirkung des Quecksilbers auf die Nierenepithelien hervorgerufen ansieht.

Trotzdem diese Anschauung sehr viel für sich zu haben schien und speciell für die Quecksilberdiurese auch von zahlreichen Forschern¹⁾ vertreten wurde, glaube ich mich dennoch auf Grund meiner Versuche berechtigt, an der Richtigkeit der genannten Theorie zu zweifeln. Aus den mitgetheilten Versuchen ergibt sich, dass es nicht gelingt, an Thieren nach Chloralisierung oder Durchreissung der Nierenerven durch die betreffenden Metalle Polyurie zu erzeugen. Da kein Grund vorliegt, anzunehmen, dass sich die Nierenepithelien unter dem Einfluss der Chloralvergiftung oder der Nierennervendurchreissung wesentlich verändern, so glaube ich aus den genannten Experimenten den Schluss ziehen zu dürfen, dass die Metaldiurese nicht als durch Epithelreiz bewirkt angesehen werden darf.

Ganz anders verhält es sich mit der Erklärung der bei chronischen oder stärkeren acuten Vergiftungen eintretenden Anurie. Dass diese durch Einfluss auf die Epithelien der Niere hervorgerufen werde, erschien bereits a priori sehr wahrscheinlich. Als nun aber auch die

1) Biegánski, Archiv f. klin. Med. Bd. XLIII. S. 177. Rosenheim, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. XIV. S. 170. Stintzing, Archiv f. klin. Med. Bd. XLIII. S. 206. Cohn, Dissert. Berlin 1887. Fürbringer, Deutsche med. Wochenschr. 1887. Brugnatelli, Annal. univ. di med. 1887. p. 33 u. A.

mikroskopisch-chemische Untersuchung des Harns in allen Fällen derartiger Vergiftungen Eiweiss, massenhafte Leukocyten, Cylinder u. s. w. nachweisen liess, und als die histologische Untersuchung der Nieren die typischen Bilder der Metallnephritis (Quellung und Trübung der Epithelien der Tubuli contorti, Kernverlust, Rundzelleninfiltration, Verstopfung der Harncanälchen durch Cylinder u. s. w.) erkennen liess, da waren Zweifel an der oben genannten Erklärung nicht mehr gestattet. Ob die genannten Epithelveränderungen wirklich — wie Mayençon und Bergeret¹⁾ wollen — auf einer Imprägnirung der Epithelien mit dem betreffenden Metall und dadurch bedingter Desquamation beruhen, wage ich nicht zu entscheiden.

1) Journ. de l'Anat. et de la Physiol. IX. p. 389.