Über die Wirkung kombinierter Diuretica.

Von

K. Schlosser, Assistent am Jennerspital.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bern [Prof. Dr. Bürgi].)

(Eingegangen am 4. Juli 1913.)

Die Arbeiten Bürgis und seiner Schüler über die Wirkung von Narkotikakombinationen haben Bürgi veranlaßt, gewisse Regeln aufzustellen, nach denen sich die Arzneimittelgemische potenzieren oder bloß addieren müssen. Bürgi hat, obwohl experimentell zunächst vollständig von den Verhältnissen ausgehend, die bei den narkotischen Arzneien vorliegen, doch schon von Anfang an die gefundenen Resultate und die aus ihnen abgeleiteten Schlüsse auch auf andere Arzneigruppen angewendet.

Die Untersuchungen der Narkotikakombinationen zeigen, daß sich zwei oder mehr Narkotica immer dann in ihren Wirkungen potenzieren, wenn sie verschiedenen Arzneigruppen angehören. Es wurde daraus geschlossen, daß eine Potenzierung nur dann eintritt, wenn trotz im großen und ganzen gleichartiger Wirkungen die pharmakologischen Angriffspunkte der einzelnen Glieder des Gemisches verschieden sind.

Diese Auffassung Bürgis ist eigentlich nicht hypothetischer Natur, denn die verschiedenartigen Wirkungen, durch die sich die verschiedenen Narkoticagruppen auszeichnen, können schließlich nur durch die Verschiedenheit des pharmakologischen Angriffspunktes erklärt werden. So fand Zeelen¹⁾, daß die einzelnen Opiumalkaloide bei Kombination nur additives Verhalten zeigen und Katzenelson und Saradschian konstatierten dasselbe bei Verwendung von Kombinationen aus der großen Gruppe der Narkotica der Fettreihe. Andererseits führten die Kombinationen von Morphinum mit einem Narkoticum der Fettreihe, Scopolamin mit einem Narkoticum der Fettreihe, Brom mit Morphinum oder einem Narkoticum der Fettreihe, wie durch die Arbeiten von Lindemann, Hauckold, Rappoport und Klammer bewiesen worden ist, zu einer Wirkungspotenzierung. Ähnliches fand dann Blessing wiederum auf dem medizinisch-chemischen Institut der

¹⁾ Diese Angaben werden durch die neueren Untersuchungen von Issekutz und Straub nicht entkräftet (siehe Bürgi, Med. Klin. 1912).

Universität Bern bei verschiedenen Desinfektionsmittelkombinationen (Phenol, Formol und Sublimat), Tsuzuki an Trypanosomenmitteln auf dem hygienischen Institute Berns, Moldovskaja über die Kombination Pilocarpin-Physiostigmin in ihrer Wirkung auf die Darmmuskulatur. Andere Arbeiten, die ebenfalls das gleiche beweisen, können aus verschiedenen Gründen vorläufig nicht angeführt werden.

Bürgi macht außerdem in verschiedenen Publikationen aufmerksam auf einige Arbeiten Krawkows sowie auf das den Ophthalmologen wohlbekannte, besonders wirksame Gemisch von Cocain und Atropin. Alle diese Tatsachen schienen ihm für die Richtigkeit des von ihm aufgestellten oben erwähnten Gesetzes zu sprechen. Eine Erklärung dieser von ihm gefundenen Regel sucht er in der Receptorenlehre von Ehrlich. Die Verschiedenheit des pharmakologischen Angriffspunktes läßt sich dieser Theorie nach zurückführen auf eine Verschiedenheit der in den Zellen vorhandenen Arzneimittelrezeptoren, und Bürgi nahm an, daß die Potenzierung der Wirkung bei verschiedenen Angriffspunkten der Glieder des Gemisches bedingt sei durch das gleichzeitige Inkrafttreten zweier chemischer Reaktionen. Wir wollen auf diese Anschauung hier nicht mehr genauer eintreten. Bürgi hat, nachdem er diese Hypothese aufgestellt, selber zu verschiedenen Malen betont, daß die tatsächlich vorhandene Gesetzmäßigkeit ihm wichtiger erscheine als die Hypothesen, die man daran anknüpfen kann, und daß es selbstverständlich möglich sei, andere Erklärungen zu versuchen. Außerdem hat er die Receptorenlehre insofern weiter gefaßt, als er auch eine Zellsubstanz, die eine rein physikalische Lösung des Arzneistoffes ermittelte, einen Receptor nannte.

Es ist also nach den Untersuchungen Bürgis zu erwarten, daß sich zwei oder mehr im allgemeinen gleichartig wirkende Medikamente in ihren Wirkungen immer nur dann potenzieren, wenn sie zu chemisch und pharmakologisch verschiedenen Gruppen gehören resp. verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben. Die Experimente Bürgis haben zwar auch verschiedene neue Einzeltatsachen festgestellt, aber wenn diese allein zu Recht bestehen würden, könnte man doch nicht von der Auffindung eines Gesetzes reden, das eine Weiterforschung auf einem bestimmten Wege gestattet. Man müßte dann im Gegenteil wieder auf die Anschauung zurückkommen, die z. B. aus den Arbeiten Zehls hervorgehen, daß nämlich bei Kombination verschiedener Medikamente bald eine Verstärkung, bald eine bloße Addition, bald eine Abschwächung der Einzelwirkungen zustande komme, ohne daß sich die Einzelbeobachtungen in irgendeine Regel zusammenfassen ließen. Wir brauchen auch auf diese Frage nicht einzugehen, da Bürgi sie eben im Zusammenhange besprochen hat (Med. Klinik 1912). Aber wir möchten doch bemerken, daß man eine Gesetzmäßigkeit nur dann

finden kann, wenn man in seiner Forschung planmäßig vorgeht. Die verdienstvollen Untersuchungen von Zehl stehen zudem keineswegs in eigentlichem Widerspruch mit den Bürgischen Resultaten, um so weniger als Bürgi niemals behauptete, eine Kombination von Arzneien mit verschiedenen pharmakologischen Angriffspunkten führe unter allen Umständen zu einer Potenzierung. Die Kompliziertheit der Wirkung, die den meisten Arzneien eigen ist, bringt es mit sich, daß bei der Kombination nicht immer dieses einfache Gesetz zur Geltung kommen kann. Es ist auch von Bürgi oft genug hervorgehoben worden, daß die von ihm gefundene Gesetzmäßigkeit nur den einen Grund für eine Steigerung der Wirkung durch Kombination angibt. Er selber hat bekanntlich noch einen zweiten gefunden. Er konstatierte nämlich, daß das Nacheinander zweier oder mehrerer Einzelwirkungen auch potenzierend wirkt, und er hat niemals bestritten, daß bei Kombination noch andere, unbekannte Momente eingreifen können, die unter Umständen sogar zu einer Abschwächung der Wirkung Anlaß geben könnten.

Von den andern Theorien, die eventuelle Potenzierungen durch Kombinationen zu erklären suchten, wollen wir hier nur die Aktivations- und Sensibilisierungstheorie sowie die Theorie der erhöhten Lipoidlöslichkeit von Fühner erwähnen. Die ersten zwei Theorien brauchen wir nicht zu besprechen, da sie in keinem prinzipiellen Gegensatz zu den von Bürgi gefundenen Tatsachen stehen. Fühner hat in seinen ersten diesbezüglichen Publikationen angegeben, daß zwei Narkotica der Fettreihe sich gegenseitig in ihrer Lipoidlöslichkeit verstärken können und daß sich daraus die Potenzierung durch Kombination ableiten lasse. Als dann aber Bürgi und seine Schüler sowie Madelung gezeigt hatten, daß eine Potenzierung bei gleichzeitiger Verwendung verschiedener Narkotica nicht zustande komme, sondern nur wenn man Narkotica aus verschiedenen Gruppen vereinigt, und Fühner diese Tatsachen selbst hatte bestätigen müssen, erklärte er die Erhöhung der Lipoidlöslichkeit durch Kombination bei den Narkotica der Fettreihe als zu geringfügig, aber als maßgebend für die Potenzierung bei der Kombination von Morphinum mit einem Narkoticum der Fettreihe.

Wir wollen die von Fühner gefundenen Tatsachen in keiner Weise in Frage ziehen, aber wenn ihnen wirklich, was wir bezweifeln, quantitativ die Bedeutung zukommt, die Fühner ihnen zuschreibt, so stellen sie doch nur einen Einzelfall dar und sind durchaus nicht geeignet, einen gangbaren Weg auf dem Gebiete der Arzneikombination zu zeigen. Sie versagen so ziemlich in dem Momente, wo man andere Arzneimittelgruppen kombinieren will als die Narkotica. Auch hier müssen wir wieder auf die Publikationen Bürgis verweisen.

Ich habe mich nun, einer Anregung Bürgis folgend, entschlossen,

die pharmakologische Bedeutung der Arzneimittelkombination an einer andern Arzneimittelgruppe, nämlich an den Diureticis zu studieren. Wir hielten es für vorteilhaft, eine Gruppe zu wählen, die ein Studium am intakten Tier gestattet. Man kann freilich sagen, daß die in diesem Falle vorhandenen Verhältnisse zu kompliziert seien, um eindeutige Schlüsse zu gestatten. Das wurde Bürgi auch schon wegen seiner Untersuchung der Narkotikakombination vorgeworfen. Aber erstens hat es geradezu ein großes Interesse, diese natürliche Kompliziertheit zum Gegenstande der wissenschaftlichen Forschung zu machen. Man verfolgt damit am besten das natürliche Endziel des pharmakologischen Studiums, nämlich die Erfüllung der praktischen Arzneimittelbehandlung des Menschen, und man kann gerade infolge der Kompliziertheit des Organismus eine Vielheit der pharmakologischen Angriffspunkte und damit der Wirkungen erwarten, die man bei einfachern Organismen häufig vermissen wird.

Die Untersuchung ein- oder mehrzelliger niedriger Organismen kann unter Umständen zur Lösung einzelner Fragen ganz zweckmäßig sein, aber meistens führt sie nicht zu Schlüssen, die sich auf den Menschen übertragen lassen. Die Untersuchung isolierter Organe ist nicht eine Untersuchung an einfachen Gebilden, sondern ein Experiment mit einem komplizierten, aus seinem natürlichen Zusammenhang gerissenen Objekt, und ihre Resultate können nur mit Vorsicht zu weiteren Schlüssen verwendet werden. Daß die Resorptionsverhältnisse bei Medikation am intakten Tier schwer kontrollierbar sind, soll nicht bestritten werden. Wir wissen auch gerade aus den Bürgischen Untersuchungen, daß sie für die Wirkungspotenzierung nicht gleichgültig sind. Die Dauer, die von der Arzneiapplikation bis zur Wirkung verstreicht, läßt sich aber messen und gibt uns einen gewissen Aufschluß auf die Resorptionszeit, und Bürgi hat immer darauf achten lassen, daß bei Kombination zweier Medikamente die Zeitpunkte der Einfuhr ein Zusammenfallen der zwei Wirkungen zur Folge haben mußten. Natürlich geben die aus seinen Untersuchungen hervorgegangenen Resultate keinen direkten Aufschluß über die von den Zellen aufgenommenen Arzneimengen, wohl aber, was viel wichtiger ist, über die Stärke der Wirkung.

Wollte man nun, gestützt auf die von Bürgi gefundene Regel, die Diuretica kombinieren, so standen einem im großen und ganzen folgende Gruppen zur Verfügung:

a) Die spezifischen Diuretica,

die fast ausschließlich aus der Gruppe der Methylxanthine bestehen. Sie wirken — wir stützen uns hier auf die Untersuchungen von v. Schröder, Gottlieb und Magnus — direkt sekretionserregend auf das Nierenparenchym.

b) Die Diuretica salina.

Sie wirken zum Teil durch Veränderung der osmotischen Verhältnisse im Blute, zum Teil ebenfalls spezifisch, jedenfalls aber in einer verschiedenen Art wie die Diuretica specifica, wie unter anderem aus der Verschiedenartigkeit des gelieferten Urins hervorgeht.

c) Das Kalomel resp. die Quecksilberdiuretica im allgemeinen.

Diese erzeugen, nach noch nicht veröffentlichten Untersuchungen von Fräulein Belenky, die am medizinisch-chemischen Institut Bern gemacht worden sind, eine reine Wasserdurese. Aus diesen Untersuchungen, wie auch aus den bekannten Beobachtungen und Experimenten von Jendrassik und aus den Untersuchungen Cohnsteins geht ebenfalls mit Sicherheit hervor, daß das Quecksilber wiederum einen ganz andern Angriffspunkt hat als alle andern Diuretica. Dies gilt auch, wenn sich die Flecksederschen Untersuchungen schließlich als maßgebend herausstellen sollten¹⁾.

Die Diuretica aquosa, die keine eigentlichen Diuretica sind, sowie die Diuretica acria, die Nierenentzündung hervorrufen können, ließen sich nicht in den Bereich unserer Untersuchungen ziehen.

Außerdem ließen sich die Quecksilbersalze zu Kombination nicht leicht verwenden, weil sie in ihren Wirkungen durch jede Narkose und durch jeden kleineren Eingriff sogleich beeinträchtigt werden (Bürgi, Schargorodsky). Wir haben aus diesem Grunde nur die salinischen und die eigentlich spezifischen Diuretica zu Kombinationszwecken verwendet. Es waren dabei folgende Kombinationsmöglichkeiten vorhanden:

1. Gleichzeitige Einfuhr mehrerer salinischer,
2. gleichzeitige Einfuhr mehrerer spezifischer,
3. gleichzeitige Einfuhr salinischer und spezifischer Diuretica.

Die erste Art dieser drei Kombinationen war bereits untersucht. Ruschhaupt fand, daß $\text{Na}_2\text{Cl} + \text{Na}_2\text{SO}_4$ gleichzeitig infundiert sich nicht beeinflussen. Die absoluten Mengen waren dieselben, als wenn nur eines der Salze allein gegeben wurde.

Es schien uns daher in erster Linie nur notwendig, die Kombinationsarten 2. und 3. zu untersuchen. Es schien also geboten, die Wirkungen der Kombination von spezifischen Diuretica unter sich sowie mit spezifischen und salinischen zu prüfen. Um nicht einfach nach dem allgemeinen Eindruck zu urteilen, wie es früher auf diesem Gebiet Sitte war, sondern um möglichst genaue Zahlen zu erhalten, sind wir von einer Methodik ausgegangen, die sich der von Bürgi bei den Narkotica

¹⁾ Die Resultate der Arbeit von Belenky wurden von Bürgi mitgeteilt bevor die Flecksederschen Untersuchungen publiziert waren.

angewendeten sehr eng anschließt. Wenn wir zwei Diuretica miteinander kombinieren wollten, so haben wir zuerst für jedes einzelne Diureticum die minimal-diuretische Menge am Kaninchen festgestellt. Hierauf bestimmten wir dieselbe Menge bei der Kombination. Wenn man einzig und allein von diesem Gesichtspunkte ausgeht, so müssen also wiederum, wenn x die minimal-diuretische Menge für das eine und y die gleiche Menge für das andere Medikament darstellen würde, bei einfacher additiver Wirkung $\frac{1}{2}x + \frac{1}{2}y$ die minimal diuretische Menge für das Gemisch darstellen. Sind von dem Gemisch noch geringere Mengen wirksam, so würden wir die Potenzierung bewiesen haben. Außerdem kann auch die Menge des gelieferten Urines als maßgebend betrachtet werden. Es könnte also z. B. möglich sein, daß $\frac{1}{2}x + \frac{1}{2}y$ die minimal diuretische Menge des Gemisches darstellt, daß diese Menge aber ungleich stärker diuretisch wirkt als x oder als y allein. Wenn man die Kompliziertheit der Verhältnisse, die bei der Diurese vorliegen, berücksichtigt, begreift man ohne weiteres, daß beide Momente zusammengenommen maßgebend sein müssen. Einerseits ist es nämlich schwer, die minimal-diuretische Menge festzustellen, und zwar nicht nur wegen der tatsächlich vorhandenen individuellen Verschiedenheiten, sondern weil die kleinen Unterschiede in der Diurese mit Rücksicht auf die Fehler der Methodik nicht immer der Medikamentwirkung zugeschrieben werden können. Findet man z. B., daß die stündliche Urinmenge vor der Medikation 2 ccm und nach der Medikation 3 ccm beträgt, so läßt sich daraus nicht schließen, daß das Medikament gewirkt hat, doch ist auch der gegenteilige Schluß unberechtigt. Anderntheils kann die Größe der Diurese, die durch ein Medikament hervorgerufen wird, nicht nur auf die Medikamentwirkung zurückgeführt werden, denn sie hängt doch ganz sicher auch ab von der zur Diurese disponiblen Flüssigkeitsmenge.

Es ist bekannt genug, daß die Tiere häufig nicht zur Diurese zu bringen sind, wenn es für sie unzweckmäßig ist, einen weitem Wasserverlust zu erleiden. Aus diesen und andern Überlegungen, die wir nicht anführen wollen, geht zur Genüge hervor, daß Zahlen, die man bei der Anwendung von Diureticis erhält, immer mit der notwendigen Kritik verwendet werden müssen. Das Aufstellen von möglichst genauen Zahlen ist trotzdem notwendig. Aber man kann sie schließlich nur in ihrer Gesamtheit und verbunden mit kritischen Überlegungen richtig verwenden.

Wir haben schon erwähnt, daß wir ausschließlich Kaninchen als Versuchstiere benützt haben. Der Urin wurde nur an männlichen Tieren durch Katheterisieren gewonnen. Die Tiere fasteten einen Tag vor dem Versuch. Die in der Blase retinierte Menge wurde am Anfang des Experimentes durch Katheterisieren vollständig entfernt.

Hierauf katheterisierten wir alle Stunden und ließen dabei den Katheter 5 Minuten lang liegen. Diese Methode hat sich auf dem pharmazeutischen Institut Berns schon in verschiedenen andern Versuchsreihen bewährt. Zur operativen Methode wollten wir nicht übergehen, 1. weil wir möglichst intakte Tiere haben wollten und 2. weil wir hie und da dasselbe Tier zu Vergleichsversuchen anzuwenden beabsichtigten. Ich lasse hier meine Resultate folgen.

Versuche mit Magnesiumsulfat.

I. Versuch.

Einem 1600 g schweren Kaninchen werden 0,3 g MgSO_4 pro kg Körpergewicht injiziert. Schon während der Injektion traten die Augen des Versuchtieres stark heraus. Wie es losgebunden war, bemerkte man, daß die Extremitäten schlaff gelähmt waren. Bewegungslos und rasch atmend lag es noch eine halbe Minute da. $1\frac{1}{2}$ Minuten nach der Einspritzung trat der Exitus ein.

II. Versuch.

Einem 1700 g schweren Kaninchen werden 0,2 g MgSO_4 pro kg Körpergewicht eingespritzt. Nach der Injektion trat eine Lähmung der vorderen Extremitäten ein, die ungefähr nach einer Minute wieder zurückging.

Normale Diurese	3,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion . . .	16 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion . . .	2 „

III. Versuch.

Einem 1600 g schweren Kaninchen werden 0,15 g MgSO_4 pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	0,6 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	1 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	4,5 „

IV. Versuch.

Ein 2000 g schweres Kaninchen bekommt 0,1 g MgSO_4 pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	4,5 ccm
Diurese nach 1 Stunde	7,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	4,5 „

Versuche mit Coffeinum natrio-salicylicum.

20 Minuten vor der Injektion wurden 0,5 g Urethan pro kg Körpergewicht injiziert, um einen Gefäßkrampf zu vermeiden, wie er durch Coffein verschuldet werden kann.

V. Versuch.

Einem 1950 g schweren Kaninchen werden 0,03 g Coffein pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	1,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	24 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	3,7 „

VI. Versuch.

Ein 2050 g schweres Kaninchen bekommt 0,02 g Coffein pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	6 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	24 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	11,5 „

VII. Versuch.

Einem 2000 g schweren Kaninchen werden 0,01 g Coffein pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	3 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	6,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	4,5 „

VIII. Versuch.

Einem 1800 g schweren Kaninchen werden 0,005 g Coffein pro kg Körpergewicht verabreicht.

Normale Diurese	1,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	2 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	1,5 „

Versuche mit einem Gemisch von Magnesiumsulfat und Coffeinum natrio-salicylicum.

20 Minuten vor der Injektion 0,5 g Urethan pro kg Körpergewicht.

IX. Versuch.

Ein 1800 g schweres Kaninchen bekommt 0,15 g MgSO₄ + 0,02 g Coffein pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	6,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	14,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	6 „

X. Versuch.

Einem 1800 g schweren Kaninchen werden 0,1 g MgSO₄ + 0,03 g Coffein pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	1,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	9 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2,5 „

XI. Versuch.

Einem 2000 g schweren Kaninchen werden 0,1 g MgSO₄ + 0,02 g Coffein pro kg Körpergewicht eingespritzt.

Normale Diurese	3,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	10 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	8 „

XII. Versuch.

Ein 1500 g schweres Kaninchen bekommt 0,1 g MgSO₄ + 0,01 g Coffein pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	3 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	14 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	4,5 „

XIII. Versuch.

Einem 1800 g schweren Kaninchen werden 0,1 g MgSO₄ + 0,005 g Coffein pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	4 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	24 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	6 „

XIV. Versuch.

Einem 2200 g schweren Kaninchen werden 0,1 g MgSO_4 + 0,002 g Coffein
pro kg Körpergewicht verabreicht.

Normale Diurese	1 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	3,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2,5 „

XV. Versuch.

Einem 2200 g schweren Kaninchen werden 0,08 g MgSO_4 + 0,004 g Coffein
pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	1,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	21 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	6,5 „

XVI. Versuch.

Ein 2200 g schweres Kaninchen bekommt 0,08 g MgSO_4 + 0,004 g Coffein
pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	0,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	13 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2,5 „

XVII. Versuch.

Einem 1900 g schweren Kaninchen werden 0,08 g MgSO_4 + 0,003 g Coffein
pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	1,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	3 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2 „

XVIII. Versuch.

Einem 1400 g schweren Kaninchen werden 0,05 g MgSO_4 + 0,005 g Coffein
pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	2 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	9 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	1 „

XIX. Versuch.

Ein 2200 g schweres Kaninchen bekommt 0,05 g MgSO_4 + 0,004 g Coffein
pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	3,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	8 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	3 „

XX. Versuch.

Ein 1600 g schweres Kaninchen bekommt 0,05 g MgSO_4 + 0,003 g Coffein
pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	5,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	18,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2,7 „

XXI. Versuch.

Ein 1300 g schweres Kaninchen bekommt pro kg Körpergewicht dieselben
Dosen wie im XX. Versuch, aber kein Urethan.

Normale Diurese	2 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	2,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2,5 „

Dasselbe Gemisch einmal mit und einmal ohne Urethan wirkt verschieden
stark, was dem Coffeingefäßkrampf zugeschrieben werden muß.

XXI. Versuch a.

Einem 2100 g schweren Kaninchen werden 0,025 g MgSO_4 + 0,003 g Coffein einverleibt.

Normale Diurese	11,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	31 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	7 „

Versuch b.

Einem 1700 g schweren Kaninchen werden 0,025 g MgSO_4 + 0,002 g Coffein eingespritzt.

Normale Diurese	1 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	15,5 „

Versuch c.

Einem 2200 g schweren Kaninchen werden 0,01 g MgSO_4 + 0,001 g Coffein pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	3,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	13,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2,0 „

Versuche mit Natriumsulfat.

XXII. Versuch.

Einem 1950 g schweren Kaninchen werden 0,2 g Na_2SO_4 pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	3 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	6,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2,5 „

XXIII. Versuch.

Einem 1800 g schweren Kaninchen werden 0,1 g Na_2SO_4 pro kg Körpergewicht eingespritzt.

Normale Diurese	4,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	3 „

XXIV. Versuch.

Ein 1900 g schweres Kaninchen bekommt 0,05 g Na_2SO_4 pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	4,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	3,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2,5 „

**Versuche mit einem Gemisch von Na_2SO_4 und
Coffeinum natrio-salicylicum.**

20 Minuten vor der Injektion 0,5 g Urethan.

XXV. Versuch.

Ein 1700 g schweres Kaninchen bekommt 0,1 g Na_2SO_4 + 0,005 g Coffein pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	3 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	17 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	3,5 „

XXVI. Versuch.

Ein 1700 g schweres Kaninchen erhält 0,1 g Na_2SO_4 + 0,005 g Coffein
pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	15,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	12 „

XXVII. Versuch.

Einem 1900 g schweren Kaninchen werden 0,08 g Na_2SO_4 + 0,005 g Coffein
pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	2,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	8,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	1,5 „

XXVIII. Versuch.

Einem 1700 g schweren Kaninchen werden 0,05 g Na_2SO_4 + 0,005 g Coffein
pro kg Körpergewicht eingespritzt.

Normale Diurese	4 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	14 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	4 „

XXIX. Versuch.

Ein 1600 g schweres Kaninchen bekommt 0,05 g Na_2SO_4 + 0,005 g Coffein
pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	3 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	8,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	8 „

XXX. Versuch.

Ein 1900 g schweres Kaninchen erhält 0,1 g Na_2SO_4 + 0,004 g Coffein
pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	2,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	6 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	3,5 „

XXXI. Versuch.

Einem 1900 g schweren Kaninchen werden 0,08 g Na_2SO_4 + 0,004 g Coffein
pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	4 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	11 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	3,5 „

XXXII. Versuch.

Einem 1900 g schweren Kaninchen werden 0,05 g Na_2SO_4 + 0,004 g Coffein
eingespritzt.

Normale Diurese	2 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	5,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2 „

XXXIII. Versuch.

Einem 1600 g schweren Kaninchen werden 0,05 g Na_2SO_4 + 0,003 g Coffein
injiziert.

Normale Diurese	2,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	8 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	3 „

XXXIV. Versuch.

Einem 1850 g schweren Kaninchen werden 0,025 g Na₂SO₄ + 0,003 g Coffein eingespritzt.

Normale Diurese	1,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	10 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	5,5 „

XXXV. Versuch.

Ein 1900 g schweres Kaninchen bekommt 0,025 g Na₂SO₄ + 0,002 g Coffein.

Normale Diurese	20 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	16 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	3,5 „

Versuche mit Theocino-natrio-aceticum.

20 Minuten vor der Injektion 0,5 g Urethan pro kg Körpergewicht.

XXXVI. Versuch.

Einem Kaninchen werden 0,02 g Theocin pro kg Körpergewicht eingespritzt.

Normale Diurese	1 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	16,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	8 „

XXXVII. Versuch.

Einem Kaninchen werden 0,01 g Theocin pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	3,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	7 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	12 „

XXXVIII. Versuch.

Einem 2100 g schweren Kaninchen werden 0,005 g Theocin pro kg Körpergewicht einverleibt.

Normale Diurese	1 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	24 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	7 „

XXXIX. Versuch.

Einem 1600 g schweren Kaninchen werden 0,004 g Theocin pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	1 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	1,5 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	1 „

Versuche mit einem Gemisch von Coffein und Theocin.

XL. Versuch.

Einem 1850 g schweren Kaninchen werden 0,004 g Coffein + 0,004 g Theocin pro kg Körpergewicht eingespritzt.

Normale Diurese	2 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	4 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	2,5 „

XLI. Versuch.

Einem 1700 g schweren Kaninchen werden 0,004 g Coffein + 0,004 g Theocin pro kg Körpergewicht injiziert.

Normale Diurese	1 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	2 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	1 „

XLII. Versuch.

Ein 1700 g schweres Kaninchen bekommt 0,005 g Theocin + 0,005 g Coffein
pro kg Körpergewicht.

Normale Diurese	4 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	25 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	8,5 „

XLIII. Versuch.

Einem 1700 g schweren Kaninchen werden 0,005 Theocin + 0,005 g Coffein
pro kg Körpergewicht einverleibt.

Normale Diurese	1,5 ccm
Diurese 1 Stunde nach der Injektion	18 „
Diurese 2 Stunden nach der Injektion	17 „

Das Magnesiumsulfat, das Natriumsulfat, das Coffein und das Theocin wurden intravenös, das Urethan subcutan injiziert.

Über die Versuche ist im speziellen noch das Folgende zu sagen. Die diuretischen Substanzen wurden alle intravenös verabreicht, und zwar gaben wir die in den Versuchstabellen angegebenen Mengen Na_2SO_4 und MgSO_4 in 10proz. Lösung, das Coffein und das Theocin in 2%. Die verwendeten Flüssigkeitsmengen wurden also mit abnehmenden Substanzmengen geringer. Die Resultate wurden dadurch nur um so beweisender. Da es sich meistens um die Injektion von 1 bis höchstens 2 ccm Flüssigkeit handelte, hielten wir uns für berechtigt, die verwendeten Flüssigkeitsmengen nicht weiter zu berücksichtigen. Parallelversuche mit physiologischer Kochsalzlösung haben übrigens die Unwirksamkeit oder die relative Unwirksamkeit dieser Flüssigkeitsmengen für die Diurese ergeben.

Das MgSO_4 zeigte in Versuch 1 und 2 seine bekannte toxische Wirkung. 0,3 g pro kg Körpergewicht wirkten tödlich, in kleineren Mengen aber trat die diuretische Wirkung stark zutage. Das Coffein und das Theocin, sowie die mit Coffein vorgenommenen Kombinationen wurden immer unter Urethannarkose gegeben, um den die diuretische Wirkung aufhebenden Gefäßkrampf zu beseitigen. Wurde dies unterlassen, so war die Wirkung eine unsichere oder ausbleibende.

Wenn wir die erhaltenen Resultate richtig beurteilen wollen, so müssen wir die in der Einleitung besprochenen zwei Vergleichsmomente gleichmäßig berücksichtigen, nämlich die minimal-diuretisch wirkende Menge und die Quantitäten gelieferten Urines. Sicher steht erstens, daß die Kombinationen der zwei von uns angewendeten Methylxanthine Coffein und Theocin nur eine Additionswirkung verursachen. So z. B. bewirkt 0,005 Theocin allein gegeben eine Steigerung von 1 ccm auf 24 ccm und in der Kombination mit 0,005 Coffein eine Steigerung von 1,5 auf 18 ccm und von 4 auf 25 ccm. Dieses Resultat ist mit dem von Ruschhaupt an den salinischen Diuretica gewonnenen in Parallele zu setzen.

Ganz anders verhielten sich die Kombinationen zwischen einem Diureticum salinum und einem Diureticum specificum. Als letzteres verwendeten wir ausschließlich das Coffeinum n.-s., als ersteres das MgSO_4 und das Na_2SO_4 . 0,1 g MgSO_4 läßt sich noch einigermaßen als die minimal diuretisch wirkende Menge betrachten, wenn auch gesagt werden muß, daß diese Menge nicht von besonderer Wirksamkeit war (Steigerung der Diurese von 0,5 auf 7,5 ccm). Die minimal diuretisch wirkende Menge des Coffeins beträgt 0,01. Auch diese Menge ist nicht mehr besonders wirksam. Sie hat die stündliche Diurese nur von 3 auf 6,5 ccm gesteigert.

Wir können also 0,1 MgSO_4 als D_m und 0,01 Coffein D_c bezeichnen, wobei D die minimal diuretische Menge bedeutet. Bei Kombination dieser beiden Substanzen erhielten wir mit 0,01 MgSO_4 + 0,001 Coffein noch eine Steigerung der Diurese. Hie und da allerdings waren auch etwas größere Mengen nicht besonders wirksam. Wenn wir von diesen Mengen ausgehen können, so würde das heißen, bei Kombination wird $\frac{1}{10} D_m + \frac{1}{10} D_c$ zu D , wir würden dadurch eine Potenzierung bis auf das Fünffache nachgewiesen haben. Nun ist freilich zu bemerken, daß eine genaue mathematische Ausdrucksweise hier vielleicht doch nicht statthaft ist, da die Wirkungen doch etwas schwankende sind und aus geringen Vermehrungen der Urinmenge nicht gar zu viel geschlossen werden darf. Die zahlenmäßig ausgedrückte Potenzierung ist aber eine so hohe, daß die Potenzierung an sich, die bei Kombination dieser zwei Diuretica zustande kommt, nicht bestritten werden kann. Das Faktum der Potenzierung wird aber deutlicher, wenn man auch die Mengen des gelieferten Urins in Berücksichtigung zieht. Wir haben gesehen, daß die minimal-diuretischen Mengen von MgSO_4 und von Coffein für sich allein gegeben die Diurese nur wenig steigern. Andererseits ging bei der Kombination 0,05 MgSO_4 + 0,003 Coffein die Diurese von 5,5 auf 18,5 ccm, durch 0,08 MgSO_4 + 0,004 Coffein von 1,5 auf 21 ccm, durch 0,025 MgSO_4 + 0,003 Coffein von 11,5 cm auf 31 ccm.

Allerdings war eine solche Zunahme der Diurese auch bei Kombination nicht immer konstant, und es ist ja bei der Kompliziertheit des diuretischen Vorganges, der von so vielen schwer kontrollierbaren Momenten abhängig ist, nicht zu erwarten, daß die Resultate so genau übereinstimmen. Jedenfalls sieht man aber doch mit Bestimmtheit aus den zwei berücksichtigten Momenten, daß die Kombination dieser zwei heterogenen Diuretica nicht nur zu einer Addition, sondern zu einer Potenzierung der Wirkung führten.

Über die Kombination von Na_2SO_4 mit Coffeinum natrio-salicylicum läßt sich Ähnliches sagen. Die minimal diuretischen Mengen betrugen hier 0,2 Na_2SO_4 und 0,01 Coffein. Bei Kombination waren noch 0,025 Na_2SO_4 + 0,003 Coffein wirksam, also $\frac{1}{8} D_n + \frac{1}{3} D_c = D$. Das

entspricht einer Potenzierung um etwas mehr als das Doppelte. Auch hier ist die Potenzierung noch augenscheinlicher, wenn wir, abgesehen von der minimal-diuretischen Menge, auch noch die tatsächlich gelieferten Urinmengen in Betracht ziehen. 0,2 Na_2SO_4 steigert für sich allein gegeben die Diurese von 3 auf 6,5 ccm. Bei Kombination 0,025 Na_2SO_4 + 0,003 Coffein stieg die Diurese von 1,5 auf 10 ccm (1).

Wir möchten noch bemerken, daß die angegebenen Resultate nicht die einzigen sind, die wir erhalten haben, und daß Kontrollversuche die Richtigkeit der in Zahlen wiedergegebenen Experimente bestätigt haben. Unterschiede der individuellen Empfindlichkeit und der Disposition störten im ganzen auffallend wenig.

Wir haben also immer dann eine Potenzierung erhalten, wenn wir salinische Diuretica mit einem spezifischen Diureticum vereinigt haben. Die gleichzeitige Einfuhr zweier spezifischer Diuretica führt ebenso wie in den Versuchen von Ruschhaupt diejenige zweier salinischer Diuretica nur zu einer einfachen Addition der Einzeleffekte. Da es nun als sicher angesehen werden kann, daß die salinischen und spezifischen Diuretica verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben, haben wir damit einen neuen, wesentlichen Beitrag für die Richtigkeit der von Bürgi aufgestellten Kombinationsregel geliefert. Gleichzeitig hoffen wir aber auch einen wertvollen Beitrag für die Pharmakotherapie geleistet zu haben, denn es ist unsern Resultaten nach mit Sicherheit anzunehmen, daß man auch beim Menschen durch eine Vereinigung heterogener Diuretica in vielen Fällen eine starke Steigerung des diuretischen Effektes erzielen wird.

Zusammenfassung.

1. MgSO_4 und Na_2SO_4 bewirken mit Coffein zusammen intravenös gegeben eine stärkere Diurese, als der einfachen Addition der beiden Einzelwirkungen nach zu erwarten wäre.

2. Coffeinum natrio-salicylicum und Theocin bewirken in Kombination eine Diurese, die nicht stärker ist, als der Addition der zwei Einzeleffekte nach zu erwarten steht.

Nachtrag.

Bürgi hat in seinem Vortrag am Kongresse für innere Medizin in Wiesbaden nicht die sämtlichen hier wiedergegebenen Zahlen benützen können, gerade die überzeugendsten fehlten noch. Inzwischen sind die hier angeführten experimentellen Resultate durch klinische Versuche von Strauß bestätigt worden.

Literaturverzeichnis.

- Belenky, Chemisch-physikalische Untersuchungen des Urines bei der Quecksilberdiurese (Dissertation Bern).
- Blessing, Die gegenwärtigen Methoden der Antiseptik usw. Ergebnisse der ges. Zahnheilkunde Jahrg. 2, S. 242.
- Bürgi, 1. Die Wirkung von Narkoticakombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 1 u. 2; 2. Verhandl. d. Kongresses f. innere Medizin 1911; 3. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8, 523; 4. Zeitschr. f. allg. Physiol. 14, 39; 5. Med. Klin. 1912, 50 u. 51.
- Cohnstein, Über den Einfluß einiger edler Metalle (Quecksilber, Platin und Silber) auf die Nierensekretion. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 30.
- Fühner, 1. Pharmakologische Untersuchungen über die Mischnarkose; 2. Über gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussung wäßriger Lösungen von Äther-Chloroform, Phenol u. a. Bericht d. deutschen chem. Gesellschaft 42, 5; 3. Zur Theorie der Mischnarkose. Deutsche med. Wochenschr. 2, 1910; 4. Pharmakologische Untersuchungen über Mischnarkose. Münch. med. Wochenschr. Nr. 4. 1911.
- Hauckold, Über die Beeinflussung von Narkoticis durch Scopolamin. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 7, 743.
- Jendrassik, Quecksilberdiurese. Deutsches Archiv f. klin. Med. 38.
- Katzenelson, Über die Wirkung gleichzeitig gegebener Narcotika der Fettreihe bei subcutaner Injektion. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8, 555.
- Krawkow, vielfach referiert in den Arbeiten Bürgis.
- Klammer, Über die Verstärkung der Wirkung eigentlicher Narkotica durch Bromsalze (siehe gleiche Zeitschrift).
- Lindemann, Versuche über die Morphium-Urethannarkose. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 7, 725.
- Madelung, Über Mischnarkose und kombinierte Narkose. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 62, 409.
- Magnus, Über Diurese. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 64, 68, 396; 65, 210 233, 248.
- Moldowskaja, Über die Wirkung der Physostigmin-Pilocarpin-Kombination auf den Darm (unveröffentlicht).
- Rapport, Über die Opium-Urethankombinationen. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 9, 39.
- Saradschian, Über die gegenseitige pharmakol. Beeinflussung zweier Narkotica der Fettreihe bei intravenöser Injektion. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8, 536.
- Schargorodsky, Über die diuretische Wirkung des Quecksilbers. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 9, 562.
- v. Schröder, Über die diuretische Wirkung des Coffeins und der zu derselben Gruppe gehörenden Substanzen. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. 22, 39; 24, 85.
- Strauß, H., Über Kombinationswirkung von Medikamenten bei der Behandlung der Herz- und Nierenwassersucht. Therap. Monatshefte 1913, Heft 3.
- Tsuzuki, Die Kombinationstherapie der Trypanosomeninfektionen. Zeitschr. f. Hyg. 68, 364.
- Zeelen, Über die Wirkung kombinierter Opiumkalkaloide. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 8, 586.
- Zehl, Zeitschr. f. allg. Physiol. 8, 140.