

XXVI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.

Diureseversuche.

Von

Dr. Wilhelm Ginsberg.

(Mit 14 Kurven.)

Es ist bekannt, daß unsere Versuchstiere auf diuretisch wirksame Eingriffe nicht immer gleichmäßig reagieren, sondern daß ein im allgemeinen sicher wirksamer Reiz manchmal ohne Erfolg bleibt. Ferner versagen viele in der Humanmedizin als sicher wirksam geschätzte Diuretika im Tierversuche fast regelmäßig, auch Kaninchen und Hund zeigen Differenzen (Coffein ist beim Kaninchen stets sehr wirksam, beim Hunde fast gar nicht [v. Schroeder]¹⁾, ohne daß bisher ein ausreichender Grund hierfür bekannt geworden wäre. Die Vermutung ist von vornherein nicht von der Hand zu weisen, daß ein Teil dieser Fälle auf die bei diuretischen Versuchen bisher allgemein übliche, meist recht eingreifende Vorbereitung des Versuchstieres bezogen werden könne. Außerdem könnte auch der jeweilige Allgemeinzustand des Tieres eine Bedeutung für die Wirksamkeit der Diuretika haben, welcher beim Menschen sicher eine maßgebende Rolle spielt. Aus dieser Überlegung schien es wünschenswert, an ein und demselben Tiere ohne irgend eine Operation oder Fesselung die Harnausscheidung zu verschiedenen Zeiten bei verschiedenen Zuständen, wie Hunger oder Fütterung, zu studieren und unter denselben Umständen die Wirksamkeit verschiedener Diuretika zu prüfen.

1) W. v. Schroeder, Über die diuretische Wirkung des Coffeins und der zu derselben Gruppe gehörenden Substanzen. Arch. f. exp. Path. und Pharm. XXIV. 1888. S. 98.

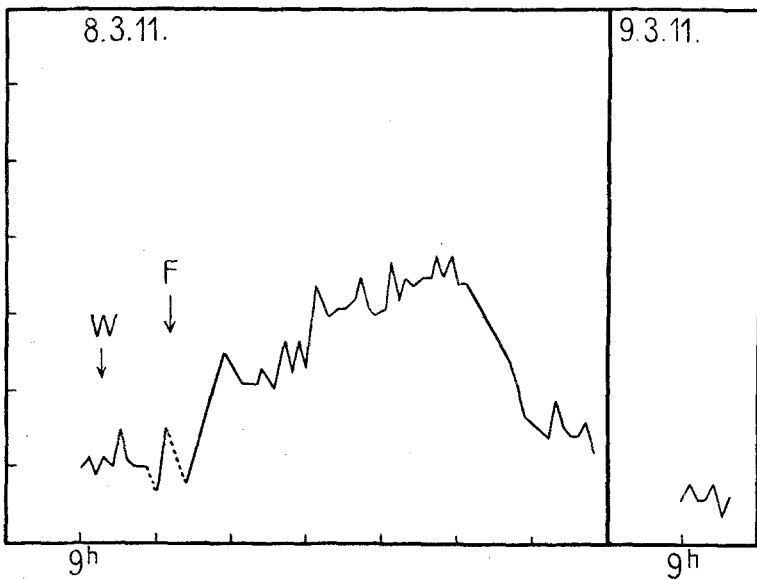
Die Tiere wurden mit der Borodenskosen permanenten Blasen-fistel in der von Schwarz und Wiechowski ¹⁾ beschriebenen Ausführung versehen, bei der eine Kanüle mit Hahn in der Blase zum Einheilen gebracht wird. 8 Tage nach der Operation können die Tiere zu Versuchen benutzt werden. Die Versuche wurden an acht Hunden verschiedener Rasse ausgeführt: 4 Foxterrier, 2 Dackel, 2 Spitze. Während des Versuches ist das Tier nur an eine lange Kette gelegt und vollständig frei beweglich. Zu Beginn jeder Versuchsreihe und auch zwischendurch wird die Funktionstüchtigkeit der Fistel geprüft, indem nach Ablassen des Harnes durch Öffnen des Hahnes 2 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung oder 1 Proz. Borsäure durch die Fistel in die Blase injiziert und sofort wieder in ein in Zehntel geteiltes Meßglas abgelassen werden. Das herausfließende Quantum ist bis auf 0,1 ccm dem injizierten gleich. In den Versuchen wurde der Harn alle 10 Minuten entnommen und gewogen. Der Harn ist oft blutig. Beim nüchternen Tiere (ca. 24 Stunden nach der letzten Fütterung) zeigen die Harnwerte eine große Gleichmäßigkeit an den einzelnen Tagen, die Periodenzahlen stimmen meist völlig überein, wie dies auch Fursenko ²⁾ angibt.

Fütterungsversuche.

Nach Fütterung von Fleisch oder feuchtem Rindsmagen steigt die Diurese an. Die Dauer und Größe dieser Fütterungsdiurese ist annähernd der zugeführten Menge proportional. So war bei einem Hunde (weißer Spitz) nach Fütterung von 300 g Rindsmagen die Harnausscheidung in 10 Minuten nach 5 Stunden von dem Anfangswerte 0,7 ccm auf 3,8 ccm gestiegen, nach 785 g Pferdefleisch in derselben Zeit von 0,8 bis 6,4 nach 1000 g Pferdefleisch in derselben Zeit von 0,8 bis 17,8 ccm; bei einem anderen Hunde (Fox 3) war die zehnminutliche Harnausscheidung nach Verfütterung von 250 g Rindfleisch in 4 Stunden von 0,7 bis auf 2,6 ccm, nach 500 g Wurst in 2½ Stunden von 2,3 bis auf 6,4 ccm, nach 750 g Rindfleisch in 5 Stunden von 1,9 bis auf 12,8 ccm gestiegen.

1) Schwarz und Wiechowski, Verhandlungen der physiol. morph. Ges. in Wien vom 20. I. 1911.

2) Fursenko, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1910. S. 113.

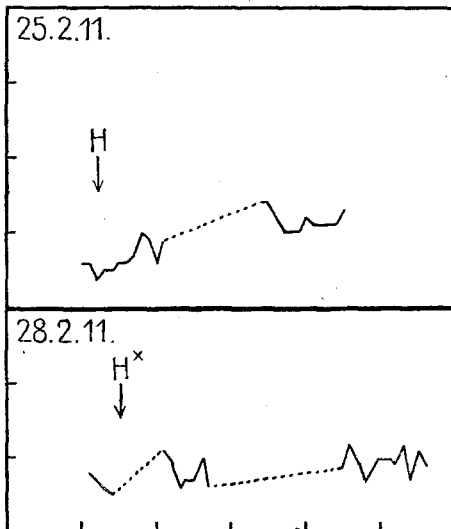


Kurve 1. Weißer Spitz.

W = 20 cm Leitungswasser. F = 300 g Rindsmagen.

Abzissenteile = 100 Min. Ordinatenanteile = 1 cm Harn.

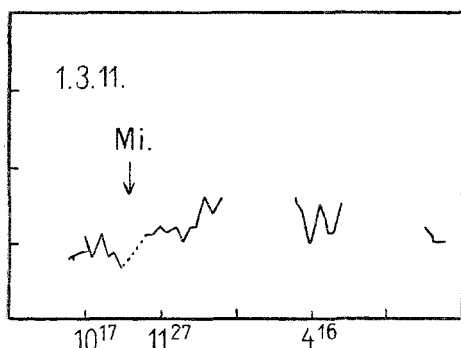
Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen war trockener Hundekuchen nur von geringer Wirkung.



Kurve 2/3.
Weißer Spitz.

H = 100 g. } trockener Hundekuchen (Knorr).
H* = 107 g }

800 ccm Milch mit Semmel ist ohne Wirkung im Vergleich mit Diuresen nach viel geringeren Wassergaben (s. später).

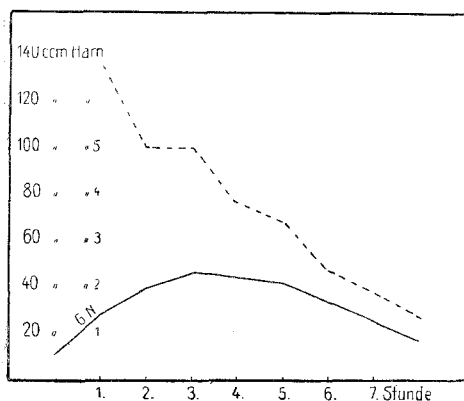


Kurve 4.
Weißer Spitz.

Mi = 800 ccm warme Milch
u. 2 Semmeln.

Abszissenteile = 100 Min.
Ordinatenteile = 1 ccm Harn.

Also kann nicht lediglich der Wassergehalt der Nahrung maßgebend für die Diurese sein. Aus den von Feder ¹⁾ in seinen Stoffwechselversuchen mitgeteilten Zahlen läßt sich ein analoges Verhalten der Diurese nach Fleischfütterung bei seinen Tieren entnehmen. Aus der nachstehenden, nach seinen Zahlen konstruierten Kurve 5 ergibt



Kurve 5.

Hund,
mit 500 g Fleisch gefüttert.
S. 541. 1. Versuch.

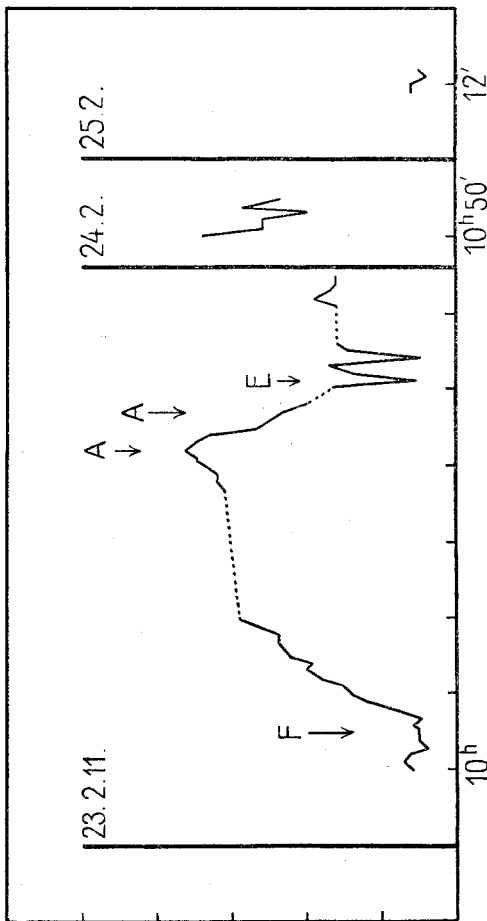
..... ccm Harn in 1 Std.
—— g N. in 1 Std.

sich, daß die Ursache der Fleischdiurese auch nicht im Harnstoff zu suchen ist, da 1. das Maximum der Wasserausscheidung vor dem Maximum der Harnstoffausscheidung liegt, 2. nur wenig Harnstoff auf einmal zur Ausscheidung kommt.

1) Feder, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 17. S. 531. 1881.

Diese Fleischdiurese wird durch Atropin auf Stunden unterbrochen, geht aber dann weiter (siehe auch später Wasserversuche) Kurve 6 und 6a.

Die Harnausscheidung ist, wie erwähnt, für viele Stunden (bis 24 Stunden) regelmäßig. Mit fortschreitendem Hunger fällt sie auf niedrige Werte, bis 0,4 ccm in 10 Minuten (als Beispiel zahlreicher Versuche s. Kurve 5). Viele Hunde nahmen im Hunger, obgleich ihnen Wasser ad libitum zur Verfügung stand, gar kein oder nur wenig Wasser zu sich.



Kurve 6.

Weißer Spitz.

F = 785 g rohes Pferdefleisch.

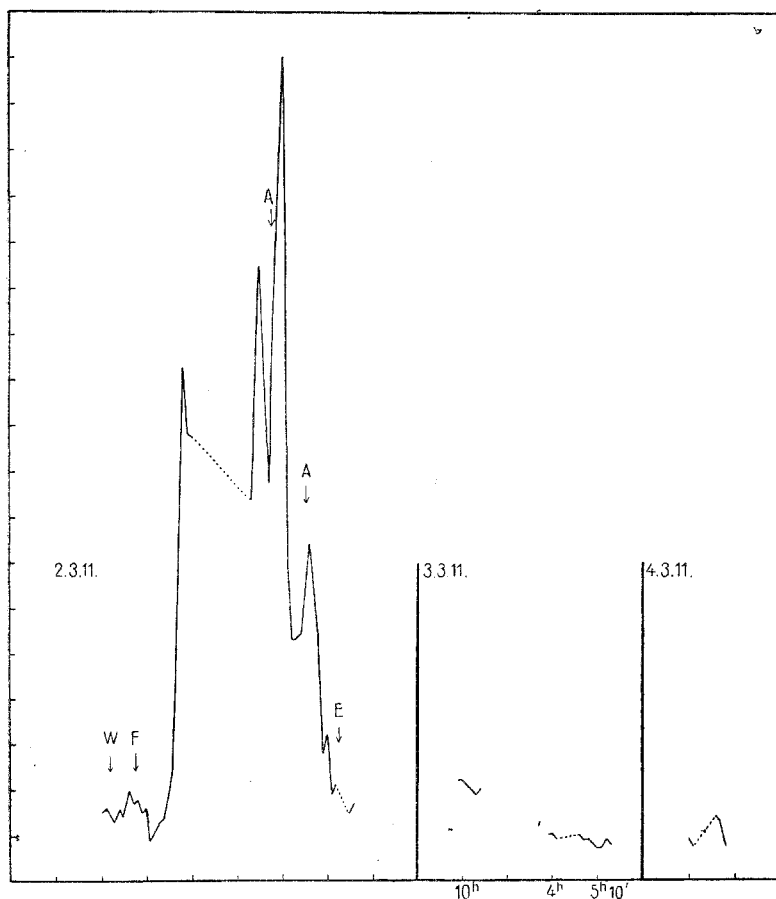
A = 0,002 g Atropin subkutan.

E = Erbrechen.

Abszisse = 100 Min.

Ordinate = 1 ccm Harn.

Bis 25. II. kein Futter, kein Wasser.



Kurve 6a.

Weißer Spitz.

W = 20 cm Leitungswasser. F = 1000 g Rindsmagen.

A = 0,002 g Atropin subkutan. E = Erbrechen von
2 Stück trocken, unveränderten Fleisches. Bis 4. III.

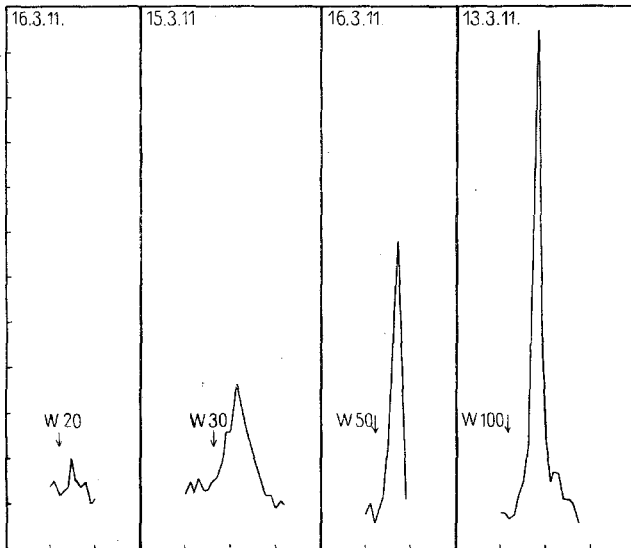
kein Wasser, kein Futter. Abszissentheile = 100 Min.

Ordinatenteile = 1 cm Harn.

Wasserdiarese.

Am nüchternen Tier macht die Zufuhr von selbst geringen Mengen (20 cm) Wasser der Wiener Hochquellenleitung eine deutlich vermehrte Diurese. Die Wirkung verschiedener kleiner Wassergaben differierte annähernd proportional der eingeführten Menge, wie die unten abgebildeten Kurven zeigen. Ein Hund war gegen Wasser

wenig empfindlich, bei ihm wirkten erst große Mengen (300 ccm) (Fox 3). Ebenso wie Leitungswasser wirkten destilliertes Wasser, Karlsbader Mühlbrunnen und Preblauer Wasser. Die Temperatur der eingeführten Flüssigkeit war ohne Einfluß.



Kurve 7.

Weißer Spitz.

W 50 — 20 ccm Leitungswasser per Schlundsonde.

30 — 30 „ aq. dest. „ „

50 — 50 „ Leitungsw. 38° „ „

100 — 100 „ aq. dest. „ „

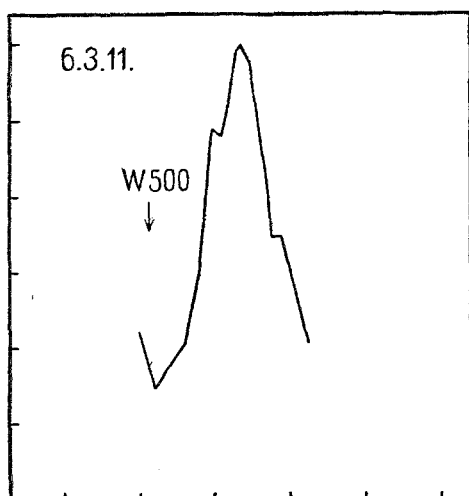
Abszissenteile = 100 Min. Ordinatenanteile = 1 ccm Harn.

Die angegebenen Kurven sind eine Auswahl einer großen Zahl stets im gleichen Sinne ausgefallener Versuche.

Im Hunger wirkt das Wasser viel weniger oder gar nicht diuretisch, so stieg bei einem Hunde (weißer Spitz) die Harnausscheidung nach 500 ccm Leitungswasser nach zweitägigem Fasten nur bis 6 ccm in 10 Minuten (sonst 19 ccm), nach 50 ccm nur bis 1,7 ccm.

Gleiche und größere als die per os sicher wirksame Menge Wasser zeigten, subkutan oder intravenös gegeben, keine Wirkung ¹⁾,

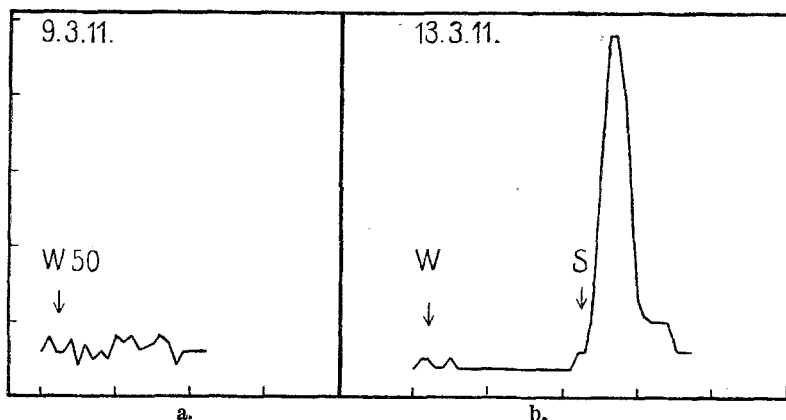
1) Auch diese Versuche wurden wie alle anderen an nicht gefesselten und nicht narkotisierten Tiere angestellt.



Kurve 8.
Weißer Spitz.

W = 500 ccm Leitungswasser ge-
sossen. Letztes Futter 4. III.
Seit 27. II. kein Wasser.

während die gleiche Menge isotonischer (1,5 Proz.) Glaubersalz-
lösung intravenös wirksam war, ein Befund, der nach den Beobach-
tungen von Frey ¹⁾ an Kaninchen über die Wirkung von intravenösen
Einläufen von Wasser oder hypotonischen Kochsalzlösungen zu er-
warten war.

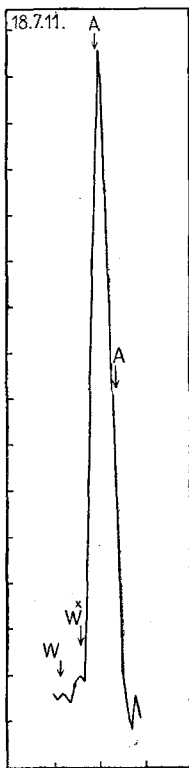


Kurve 9.
a. Weißer Spitz.
W = 50 ccm Leitungswasser 38° subkutan.

b. Fox 2.
W = 50 ccm Leitungswasser 38° intraven. in V-saphena.
S = 50 ccm 1,5% Na₂SO₄-Lösung intravenös.
Abszissenteile = 100 Min. Ordinatenenteile = 1 ccm Harn.

1) Frey, Pflügers Arch. Bd. 112. S. 71. 1906. Ibidem 120. S. 93. 1907.

Dieser Befund zeigt, daß vom Darm aus resorbiertes Wasser wirksamer ist, als direkt in die Blutbahn gebrachtes, daß also die Blutverdünnung nicht die alleinige Ursache der Wasservediurese sein kann. Worauf die bessere Wirksamkeit des vom Darm her resorbierten Wassers beruht, ist nicht ermittelt worden und soll der Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Möglicherweise handelt es sich um die Wirkungen von aus dem Darm oder aus der Leber ausgeschwemmten Substanzen. Es ist zu bemerken, daß die Diurese bei Wassergeben per os (bis auf einen Fall kurz nach der Fütterung) normalerweise erst nach 30 Minuten anzusteigen



Kurve 10.

Dackel.

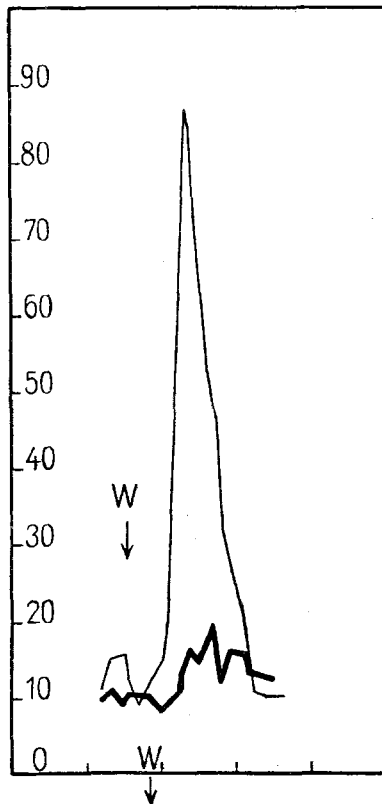
W = 50 ccm Leitungswasser spontan.

W* = 50 ccm per Sonde.

A = 0,002 g Atropin sukutan.

Abszissentheile = 100 Min.

Ordinatentheile = 1 ccm Harn.



Kurve 11.

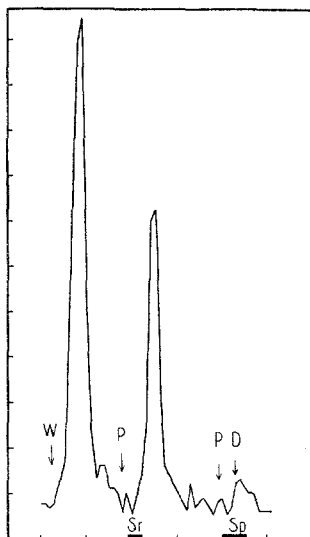
W = 50 Leitungswasser.

— ohne.

— mit 1 mg Atropin.

beginnt. Im Verlauf der Wasserdiurese bringt Atropin einen rapiden Abfall der Diurese hervor. (Kurve 10, Tabelle vom 30. 3., 4. 4., 5. 4., 8. 4.) Nach vorangehender Atropininjektion tritt eine starke Verzögerung der Harnausscheidung ein, wie aus Kurve 11 ersichtlich ist.

Pilokarpin bewirkt beim Hunde einen steilen Wiederanstieg der nach dem Ablaufe einer Wasserdiurese auf normale Werte gesunkenen Harnmengen. Kurve 12.



Kurve 12.

W = 90 ccm aq. dest. per Sonde.

P = 0,002 g Pilokarpin subkutan.

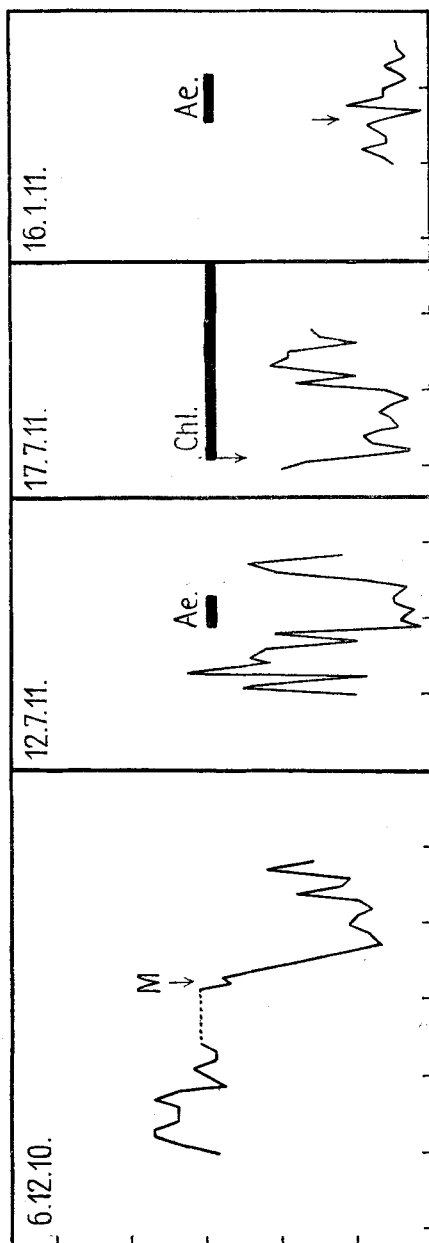
Sp = Speichelfluß.

D = Diarrhoe.

Am Schlusse seien noch einige Versuche über den Einfluß der Narkose erwähnt. Äther, Chloralhydrat und Morphin drücken die normale Harnausscheidung auf ein Minimum herunter. Zu gleichen Ergebnissen kam Thompson¹⁾ für Chloroform plus Morphin. Die Senkung nach Chloralhydrat hält 1½ Stunden an und geht dann, während die Narkose noch lange andauert, auf normale Werte zurück, bei Äther und Morphin erst nach dem Aufhören der Narkose.

1) Thompson, Journ. of physiol. 25. S. 491. 1899.

Kurve 13.



Abszisseiteile = 100 Min. — Ordinatenenteile = 1 ccm Harn.

Aus den mitgeteilten Versuchen ergibt sich die Notwendigkeit, bei Diureseversuchen ohne Narkose zu arbeiten und nüchterne Hunde zu verwenden und nicht in der Verdauung befindliche oder hungernde.

Die Atropin- und Pilocarpinwirkung sowie der auffällige Unterschied in der diuretischen Wirkung des per os und des subkutan zugeführten Wassers sollen den Gegenstand weiterer Untersuchungen bilden.
