Beeinflussung der glomerulären Filtration und tubulären Rückresorption durch Injektion von Schlafmitteln und einigen zentral wirkenden Mitteln (Naphthylamin, Pikrotoxin).

Von

Makoto Koiwa.

(小 岩 誠)

*(Aus der Medizinischen Klinik von Prof. Dr. T. Kato,
Tohoku Reichsuniversität zu Sendai.)*

Es gilt zur Zeit als fast feststehend, dass das Zentrum für den Wasserhaushalt in der Hypothalamusgegend des Zwischenhirnes gelegen ist. Aus diesem Umstand geht klar hervor, dass, wenn in diesem Zentrum des Hirnstammes die Funktionsveränderung eintritt, die Harnbildung irgendwie geändert wird.

In vorliegenden Versuchen habe ich beabsichtigt, darüber ins klare zu kommen, welche Veränderungen die Harnbildung und Harnausscheidung in der Niere dann aufweisen, wenn man das Zentrum für den Wasserhaushalt mit Mitteln, welche direkt am Hirnstamm angreifen, lähmt bzw. reizt. Zu diesem Zweck wurde indem man Kaninchen sog. Stammschlafmittel (Veronal, Luminal), welche angeblich vorzugsweise auf den Hirnstamm einwirken und dessen Funktion dämpfen, oder Pikrotoxin und Naphthylamin, welche beide nach heutigen Anschauungen den Hirnstamm reizen, verabreichte, darüber untersucht, welche Einflüsse oben genannte zentral wirkende Pharmaka auf die glomeruläre Filtration und tubuläre Rückresorption ausüben. Im übrigen wurde behufs Vergleichung über den Einfluss des Schlafmittels (Chloralhydrat), welches auf die Hirnrinde einwirkt, auf die Harnbildung untersucht.

I. Schlafmittel.

Die Zahl der literarischen Angaben über Beziehungen zwischen Schlafmitteln und Diurese ist ziemlich gross.

Schon früher hat Schroeder¹⁾ darüber berichtet, dass die Caffeindiurese durch kombinierte Verabreichung mit Paraldehyd gefördert werde. Frey²⁾ hat die Beobachtung gemacht, dass bei Kaninchen subkutane Injektion von 1 g Urethan oder Chloralhydrat pro kg Körpergewicht die Diurese deutlich hemmt, was sich auch bei total entnervter Niere nachweisen lässt. Frey u. Kumpress³⁾ geben an, dass im Menschenversuch das Veronalnatrium Diurese zu hemmen vermag, während die Wirkung von Chloralhydrat ungeklärt sei. Smith und McCrosky⁴⁾ sahen bei Anwendung von Urethan und Paraldehyd zuweilen Diurese auftreten. Pick u. Moritor⁵⁾ haben an Kaninchen nachgewiesen, dass die Caffeindiurese durch Luminal auffallend gehemmt wird, während die Zufuhr von 2 g Chloralhydrat per os Diurese fördert, in Dosen von 4 g hingegen diese behindert. Buschke⁶⁾ kam auch zu demselben Ergebnis. Fee⁷⁾ hat aber am Hund der Beweis geführt, dass die perorale Zufuhr von 1 g Chloralhydrat pro kg Körpergewicht Diurese hemmt. Kugel⁸⁾ hat beobachtet, dass bei Kaninchen das Luminal auch in kleinen Dosen diuresehemmend wirkt, während die perorale Zufuhr von 0,4–0,5 g Chloralhydrat pro kg Körpergewicht Diurese hervorruft, und dass diese Diurese im tiefen Chloralhydratschlaf mehr gesteigert wird als im leichten, ferner dass die subkutane Injektion von 0,1–0,2 g Veronalnatrium pro kg eine deutliche Diurese auslöst. Bonsmann⁹⁾ hat hervorgehoben, dass beim Hund das Chloralhydrat in einer Dose von 0,2 g pro kg per os zugeführt, insofern die Narkose nicht tief ist, auf die Wasserdiurese nicht hemmend, sondern eher fördernd wirkt. Der genannte Autor¹⁰⁾ gibt des weiteren an, dass Veronal in Dosen von 0,1 g und Luminal in Dosen von 0,05 g pro kg noch Diurese zu hemmen vermag. Walton¹¹⁾ hat entgegen der Lehre der Wiener Schule behauptet, das Paraldehyd sowohl in kleineren ebenso wie in größeren Dosen in ähnlicher Weise wie das Luminal Diurese zu hemmen vermag.

Die Angaben von verschiedenen Autoren über diuretische Wirkungen der Hypnotika stimmen, wie oben angeführt, nur in bezug auf das Luminal, das von Pick¹²⁾ sog. Stammschlafmittel, überein, über die Wirkung der Rindenschlafmittel ist aber eine Einigung bis heute noch nicht erzielt. Hierbei scheint es bis zu einem gewissen Grad auf angewandte Dosen anzukommen.

Oben genannte Autoren haben unter Anwendung von Hypnotika

- 1) Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1888, **24**, 85.
- 2) Frey, Pflüger's Arch, 1907, **120**, 66.
- 3) Frey u. Kumpress, Z. f. d. ges. exp. Med., 1914, **2**, 65.
- 4) Smith u. McCrosky, Journ. Pharm. & exp. Therap., 1925, **24**, 371.
- 5) Pick u. Moritor, Biochem. Ztschr., 1927, **186**, 130.
- 6) Buschke, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, **136**, 43.
- 7) Fee, Jour. Pharm. & exp. Therap., 1928, **34**, 305.
- 8) Kugel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, **142**, 166.
- 9) Bonsmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, **156**, 160.
- 10) Bonsmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1931, **161**, 76.
- 11) Walton, Arch. Internat. Pharm., 1933, **46**, 97.
- 12) Pick, Deutsch. Ztschr. f. Nervenheilk., 1928, **106**, 238.

lediglich die Bestimmung der Harnmenge ausgeführt; es fehlt bis dahin an Untersuchungen, die sich direkt mit intrarenaler Harnbildung befassen. Unter diesem Gesichtspunkt wurde in nachfolgend auszuführenden Versuchen unter Anwendung von Chloralhydrat in kleineren und grösseren Dosen sowie von Veronalnatrium und Luminatrium mit der Kreatininbelastungsmethode darüber untersucht, welche Einflüsse oben erwähnte Hypnotika unter Einwirkung auf das Zentralnervensystem auf die glomeruläre Filtration und tubuläre Rückresorption ausüben. Die Versuchsanordnungen gestalteten sich auf gleiche Weise, wie sie in meiner anderen Mitteilung* beschrieben wurden.

1. Chloralhydrat.

Es wurden von Chloralhydrat als kleinere Dosen 0,15 g pro kg, als grössere Dosen 0,3 g pro kg Körpergewicht injiziert.

Die Ergebnisse, die an 5 gesunden Kaninchen durch subkutane Injektion von 10% iger Chloralhydratlösung in Mengen von 1,5 ccm pro kg gewonnen wurden, sind in Tab. 1 aufgezeichnet.

Bei obigen Dosen gerieten Kaninchen 5–10 Min. später in den Zustand der leichten Hypnose, nicht aber in den Schlafzustand. Immerhin wurde die Betäubung insofern erzielt, als Tiere den taumelnden Gang aufwiesen; ein derartiger Zustand bestand ca. 2 Std. lang fort.

In der 1. Std. erfuhr die Harnmenge, ausgenommen den Versuch 3, eine geringe Zunahme. Die GF wurde mit Ausnahme des Versuchs 3, bei dem eine ganz spärliche Abnahme angetroffen wurde, in allen übrigen Versuchen vermehrt gefunden, diese Vermehrung betrug im Mittel 18,3%. Die RR nahm mit der GF parallel ab und zu, da aber streng genommen die Zunahme der ersteren die der letzteren etwas überstieg, erhöht sich prozentuale RR über den Vorwert hinaus. In der 2. Std. nahm die Harnmenge in allen übrigen Fällen ab, mit Ausnahme des Versuchs 4, wo noch eine geringe Zunahme bestand. Ebenso auch die GF zeigte, ausgenommen den Versuch 4, eine spärliche Abnahme. Ähnliches wurde auch an RR beobachtet; da die Abnahme der RR einigermassen kleiner als die der GF war, überstieg prozentuale RR im grossen und ganzen den Vorwert. Die Kreatininausscheidung erfuhr meistens eine spärliche Zunahme.

Leichte Diuresesteigerung in der 1. Std. dürfte also durch Zunahme der GF bedingt sein, das Ausbleiben erheblicher Diurese beruht sicherlich auf ebenfalls geförderter RR.

* Koiwa: Tohoku Journ. Exp. Med., 1939, 37, 139.

Tabelle 1.
Chloralhydrat (0,15 g pro kg)

Versuchs-Nr. u. Körpergew.	Zeit d. Bestimmung	Harnmenge in 1 Std.		Kreatinin (mg/dl) in		Harn- menge pro Min. (ccm)	GF pro Min.		RR pro Min.		% d. RR zu GF	Innerh. 1 Std. ausgeschiedenes Kreatinin	
		ccm	Diff. (%)	Harn	Plasma		ccm	Diff. (%)	ccm	Diff. (%)		mg	Diff. (%)
1 1,89	Vor	7,0		157,89	2,14	0,12	8,75		8,63		98,6	11,0	
	Nach 1 Std.	8,1	+16	184,21	2,29	0,13	10,45	+19,4	10,82	+19,6	98,7	14,9	+35
	Nach 2 Std.	6,0	-14	200,00	2,30	0,10	8,69	-6,8	8,59	-4,6	98,8	12,0	+9
2 2,01	Vor	9,0		111,11	2,00	0,15	8,33		8,18		98,2	9,9	
	Nach 1 Std.	9,3	+3	148,49	2,31	0,15	9,84	+15,7	9,49	+16,0	98,4	13,8	+39
	Nach 2 Std.	6,3	-30	180,00	2,30	0,10	7,83	-6,0	7,73	-5,5	98,7	11,3	+14
3 1,90	Vor	13,8		107,14	2,00	0,23	12,32		12,09		98,1	14,8	
	Nach 1 Std.	11,0	-20	134,54	2,02	0,18	11,86	-2,9	11,78	-2,6	98,5	14,8	± 0
	Nach 2 Std.	7,0	-49	171,65	2,02	0,12	10,18	-17,4	10,06	-16,8	98,8	12,0	-19
4 2,10	Vor	7,2		160,00	3,00	0,12	6,40		6,28		98,1	11,5	
	Nach 1 Std.	8,6	+19	180,00	2,95	0,14	8,54	+33,4	8,40	+33,7	98,4	15,5	+35
	Nach 2 Std.	7,5	+4	180,00	2,85	0,12	7,32	+14,4	7,20	+14,6	98,4	13,5	+17
5 2,00	Vor	8,8		181,82	3,57	0,15	7,49		7,34		98,0	16,0	
	Nach 1 Std.	10,5	+19	166,67	3,00	0,17	9,44	+26,0	9,27	+26,3	98,2	17,5	+9
	Nach 2 Std.	8,2	-7	176,25	3,50	0,14	7,05	-5,9	6,91	-5,8	98,0	14,4	-10
Durchschnitt		9,2					8,66		8,50		98,2	12,6	
		9,5	+7				10,01	+18,3	9,85	+18,6	98,4	15,3	+24
		7,0	-19				8,21	-4,3	8,10	-3,6	98,5	12,6	+2

Die Ergebnisse, welche an 5 gesunden Kaninchen durch subkutane Injektion von 10% iger Chloralhydratlösung in Mengen von 3 ccm pro kg erhalten wurden, sind aus Tab. 2 zu veranschaulichen.

Bei obigen Gaben gerieten Kaninchen nach 10–15 Min. in tiefen Schlafzustand, der 2–3 Std. fort dauerte.

In der ersten Std. erfuhr die Harnmenge in allen Fällen eine deutliche Abnahme, welche im Durchschnitt 58% (43–70%) betrug. Auch die GF erfuhr ohne Ausnahme eine Abnahme von durchschnittlich 62,0% (43,6–74,3%). Die RR schwankte parallel mit der GF, weil aber die RR im Versuch 1 u. 5 in etwas stärkerem Masse als die GF abnahm, fiel prozentuale RR unter den Vorwert ab. In der Zweiten Std. nahm die Harnmenge weiter in grösserem Masse als in der ersten Std. ab, diese Abnahme belief sich auf durchschnittlich 62% (43–79%). Die GF erfuhr auch eine deutliche Abnahme von durchschnittlich 66,7% (50,7–76,9%). Die RR zeigte das annähernd gleiche Verhalten wie die GF; bei näherer Betrachtung ergab sich, dass zwischen Abnahmen der beiden Grössen ein gewisser Unterschied bestand, so dass prozentuale RR im Versuch 1, 3 u. 4 unter den Vorwert abfiel, während sie im Versuch 2 u. 5 über den Vorwert hinausging. Die Kreatininausscheidung wies in allen Fällen eine deutliche Herabsetzung auf. Derartige auffallende Diuresehemmung ist nämlich offenbar durch erhebliche Abnahme der GF verursacht worden.

Aus alledem unterliegt es nunmehr keinem Zweifel, dass das Chloralhydrat in kleinere Dosen geringfügige Diurese durch Zunahme der GF herbeiführt, während es in grösseren Dosen hingegen eine Verminderung der Harnmenge, ausgelöst durch Abnahme der GF, zuwege bringt.

2. Veronal.

Die Resultate, welche an 5 gesunden Kaninchen durch subkutane Injektion von 10% iger Veronalnatriumlösung in Mengen von 2 ccm pro kg gewonnen wurden, sind in Tab. 3 wiedergegeben. In Gaben von 0,2 g Veronalnatrium pro kg befanden sich Kaninchen nach 15–20 Min. in tiefen Schlafzustand, der 2–3 Std. lang anhielt.

In der ersten Std. erfuhr die Harnmenge in allen Versuchen eine Abnahme von durchschnittlich 48% (40–55%). Die GF erfuhr auch ohne Ausnahme eine Verminderung von durchschnittlich 51,2% (44,9–54,8%). Die RR nahm im Versuch 2, 3 u. 4 in stärkerem Masse als die GF ab, weswegen prozentuale RR unter den Vorwert abfiel, nur im Versuch 1 ging sie ausnahmsweise über das Ursprungsniveau hinaus.

Tabelle 2.
Chloralhydrat (0,3 g pro kg)

Versuchs-Nr. r. Körpergew.	Zeit d. Bestimmung	Harnmenge in 1 Std.		Kreatinin (mg/dl) in		Harn- menge pro Min. (ccm)	GF pro Min.		RR pro Min.		% d. RR zu GF	Innerh. 1 Std. ausgeschiedenes Kreatinin	
		ccm	Diff. (%)	Harn	Plasma		ccm	Diff. (%)	ccm	Diff. (%)		mg	Diff. (%)
1 2,05	Vor	7,4		300,00	3,33	0,12	10,81		10,69		98,9	22,2	
	Nach 1 Std.	4,2	-43	315,78	5,00	0,07	4,42	-59,1	4,35	-59,3	98,4	13,2	-40
	Nach 2 Std.	4,2	-43	375,00	6,00	0,07	4,38	-59,5	4,31	-59,7	98,4	15,7	-29
2 2,11	Vor	10,0		156,35	2,61	0,17	9,94		9,77		98,3	15,6	
	Nach 1 Std.	3,5	-65	245,13	4,26	0,06	3,45	-65,3	3,39	-65,3	98,3	8,6	-49
	Nach 2 Std.	2,7	-73	280,00	4,00	0,04	2,80	-71,8	2,76	-71,7	98,5	7,6	-51
3 1,86	Vor	6,5		214,38	2,65	0,11	8,73		8,62		98,7	13,9	
	Nach 1 Std.	3,6	-45	176,47	2,14	0,06	4,94	-43,4	4,88	-43,4	98,8	6,3	-55
	Nach 2 Std.	3,6	-45	230,77	3,22	0,06	4,30	-50,7	4,24	-50,8	98,6	8,3	-40
4 1,95	Vor	13,0		127,39	2,50	0,22	11,21		10,99		98,0	16,6	
	Nach 1 Std.	3,9	-70	180,00	3,75	0,06	2,88	-74,3	2,82	-74,3	97,9	7,0	-58
	Nach 2 Std.	3,9	-70	156,67	3,33	0,06	2,82	-74,8	2,76	-74,9	97,9	6,1	-63
5 2,11	Vor	12,0		97,56	1,80	0,20	10,84		10,64		98,1	11,7	
	Nach 1 Std.	4,0	-67	50,00	1,00	0,07	3,50	-67,7	3,43	-67,8	98,0	2,0	-83
	Nach 2 Std.	2,5	-79	62,50	1,00	0,04	2,50	-76,9	2,46	-75,2	98,4	1,6	-86
Durchschnitt		9,8 8,5 3,4	-58 -62				10,41 3,84 3,36	-62,0 -66,7	10,31 3,77 3,31	-62,0 -66,5	88,4 98,3 98,4	16,0 7,4 7,9	-57 -54

Tabelle 3.
Veronalnatrium

Versuchs-Nr. (kg Körpergew.)	Zeit d. Bestimmung	Harnmenge in 1 Std.		Kreatinin (mg/dl) in		Harn- menge pro Min. (ccm)	GF pro Min.		RR pro Min.		% d. RR zu GF		Innerh. 1 Std. ausgeschiedenes Kreatinin	
		ccm	Diff. (%)	Harn	Plasma		ccm	Diff. (%)	ccm	Diff. (%)			mg	Diff. (%)
1 1,95	Vor	6,0		194,80	2,31	0,10	8,26		8,16		98,8		11,7	
	Nach 1 Std.	2,7	-55	300,00	3,20	0,04	3,75	-54,6	3,71	-54,5	98,9		8,1	-31
	Nach 2 Std.	2,7	-55	300,00	3,15	0,04	3,81	-53,9	3,77	-53,8	98,9		8,1	-31
2 2,05	Vor	9,6		157,89	3,33	0,16	7,56		7,40		97,9		15,1	
	Nach 1 Std.	5,0	-48	180,00	4,00	0,08	3,60	-52,4	3,52	-52,5	97,8		9,0	-40
	Nach 2 Std.	3,0	-69	235,48	4,00	0,05	2,35	-68,9	2,30	-68,9	97,9		7,1	-53
3 1,89	Vor	6,5		214,28	2,65	0,11	8,73		8,62		98,7		13,9	
	Nach 1 Std.	3,9	-40	200,00	2,70	0,06	4,44	-49,1	4,38	-49,2	98,6		7,8	-44
	Nach 2 Std.	3,6	-45	209,25	2,91	0,06	4,31	-50,6	4,25	-50,7	98,6		7,5	-45
4 2,10	Vor	8,5		250,00	3,33	0,14	10,51		10,37		98,7		21,2	
	Nach 1 Std.	4,8	-43	254,86	3,52	0,08	5,79	-44,9	5,71	-45,0	98,6		12,2	-42
	Nach 2 Std.	4,2	-50	275,24	3,60	0,07	5,35	-49,1	5,28	-49,1	98,7		11,6	-45
5 2,12	Vor	11,1		166,67	2,31	0,18	12,98		12,80		98,6		18,5	
	Nach 1 Std.	5,0	-55	219,96	3,00	0,08	5,86	-54,8	5,78	-54,8	98,6		11,0	-40
	Nach 2 Std.	4,5	-59	230,00	3,10	0,07	5,19	-60,0	5,12	-60,0	98,6		10,3	-44
Durchschnitt		8,3					9,61		9,47		98,5		16,1	
		4,3	-48				4,69	-51,2	4,62	-51,2	98,5		9,6	-39
		3,6	-56				4,20	-56,5	4,14	-56,5	98,5		8,9	-44

In der zweiten Std. nahm die Harnmenge weiter ab, so dass die Abnahme einen Betrag von durchschnittlich 56% (45–69%) erreichte. Die GF erfuhr auch in ähnlicher Weise eine Abnahme von durchschnittlich 56,5% (41,1–68,9%). Da die RR beinahe parallel mit der GF abnahm, zeigte prozentuale RR entweder gleiche Werte wie Vorwerte oder ein wenig Abnahme. Die Kreatininausscheidung wurde in allen Fällen deutlich vermindert gefunden. Die diuresehemmende Wirkung des Veronals ist danach in deutlicher Abnahme der GF zu erblicken.

3. Luminal.

Die Ergebnisse, welche an 5 gesunden Kaninchen durch subkutane Injektion von 10% iger Lösung des betreffenden Mittels in Mengen von 1 ccm pro kg gewonnen wurden, sind in Tab. 4 aufgezeichnet. In Gaben von 0,1 g Luminalnatrium pro kg gerieten Kaninchen nach 15–20 Min. in den Zustand des tiefen Schlafs, der 3–6 Std. lang fortbestand.

In der ersten Std. erfuhr die Harnmenge gegenüber dem Vorwert eine deutliche Abnahme von durchschnittlich 54% (45–70%). Die GF nahm auch ohne Ausnahme ab, diese Abnahme bezifferte sich im Mittel auf 56,1% (43,5–68,6%). Die RR nahm auch ab; prozentuale RR aber liess keine einheitliche Beziehung erkennen, indem sie nämlich im Versuch 1 u. 3 über den Vorwert hinausging, im Versuch 4 u. 5 aber umgekehrt unter denselben abfiel. In der zweiten Std. nahm die Harnmenge weiter ab, so dass hier eine Abnahme von durchschnittlich 66% (52–74%) ermittelt wurde. Die GF erfuhr auch in ähnlicher Weise im Durchschnitt eine Abnahme von 66,6% (58,2–71,5%). Die RR schwankte im Verein mit der GF auf- und abwärts, da indessen ein gewisser Unterschied dazwischen bestand, zeigte prozentuale RR kein ein deutiges Bild, über den Vorwert hinaus- oder darunter herabgehend. Die Kreatininausscheidung wurde deutlich vermindert gefunden.

Nach alledem ist die Behinderung der Diurese durch Luminal auf erhebliche Abnahme der GF zurückzuführen.

Bei der Übersicht über oben geschilderte Daten fällt folgendes auf: bei Anwendung von Chloralhydrat in kleinen Dosen tritt eine geringfügige Diurese durch Zunahme der GF auf, bei der Applikation von grösseren Dosen sowie nach der Injektion von Veronal- und Luminalnatrium treten erhebliche Abnahme der GF und die Diuresehemmung in den Vordergrund, und diese Hemmung spielt sich bei Luminal am ausgesprochensten ab.

Im innigsten Zusammenhang mit Ab- und Zunahme der GF stehen

Tabelle 4.
Luminalnatrium

Versuchs-Nr. u. Körpergew.	Zeit d. Bestimmung	Harnmenge in 1 Std.		Kreatinin (mg/dl) in		Harn- menge pro Min. (ccm)	GF pro Min.		RR pro Min.		% d. RR zu GF	Innerh. 1 Std. ausgeschiedenes Kreatinin	
		ccm	Diff. (%)	Harn	Plasma		ccm	Diff. (%)	ccm	Diff. (%)		mg	Diff. (%)
1 1,95	Vor	10,0		187,50	2,31	0,17	13,54		13,37		98,7	18,7	
	Nach 1 Std.	3,0	-70	300,00	3,53	0,05	4,25	-68,6	4,20	-68,6	98,8	9,0	-53
	Nach 2 Std.	4,8	-52	250,00	3,53	0,08	5,66	-58,2	5,58	-58,3	98,6	12,0	-36
2 2,10	Vor	9,1		171,48	2,14	0,15	12,01		11,86		98,7	15,6	
	Nach 1 Std.	5,0	-45	300,00	4,00	0,08	6,00	-50,0	5,92	-50,0	98,7	15,0	-4
	Nach 2 Std.	3,0	-67	314,96	4,28	0,06	3,68	-69,3	3,63	-69,3	98,6	6,4	-40
3 2,30	Vor	13,0		150,00	2,73	0,22	11,87		11,65		98,1	19,5	
	Nach 1 Std.	6,9	-47	166,67	2,73	0,11	6,71	-43,5	6,60	-43,3	98,4	11,5	-41
	Nach 2 Std.	3,9	-70	187,50	3,33	0,06	3,38	-71,5	3,32	-71,5	98,2	7,3	-62
4 1,96	Vor	10,2		175,89	2,93	0,17	10,20		10,03		98,3	17,9	
	Nach 1 Std.	5,0	-51	213,17	3,75	0,08	4,55	-55,4	4,47	-55,4	98,2	10,6	-41
	Nach 2 Std.	3,4	-67	240,00	4,00	0,06	3,66	-64,1	3,60	-64,1	98,4	8,2	-62
5 2,11	Vor	9,6		250,00	3,75	0,16	10,56		10,40		98,5	24,0	
	Nach 1 Std.	3,9	-59	264,19	4,05	0,06	3,91	-62,1	3,83	-63,2	98,0	10,3	-57
	Nach 2 Std.	2,5	-74	300,00	3,75	0,04	3,20	-70,0	3,16	-70,0	98,7	7,5	-69
Durchschnitt		10,4	-54				11,64	-56,1	11,46	-56,1	98,5	19,1	-39
		4,8	-66				5,08	-66,6	5,00	-66,6	98,5	11,3	-54
		4,5					3,92		3,85		98,5	8,9	

begreiflicherweise der Filtrationsdruck in den Glomerulis sowie die Durchblutung derselben. Es bedarf derzeitig keiner Erörterung, dass oben angeführte Schlafmittel auf die Gefässzentren im Zwischenhirn lähmend wirken, oder einige davon als Herzgift Zirkulationsstörungen hervorrufen, eventuell den Blutdruck zum Absinken bringen.

Über den Einfluss des Chloralhydrats auf den Blutdruck liegen die Beobachtungen von Rohde¹³⁾, Fröhlich u. Pick¹⁴⁾, Yokota¹⁵⁾ und Esveld¹⁶⁾ u. a. vor. Ebenso auch über die Wirkung des Veronals haben Jacobj u. Roemer¹⁷⁾ und Kleist¹⁸⁾ bei verschiedenen Tierarten das Absinken des Blutdrucks konstatiert. Über die Blutdrucksenkende Wirkung des Luminals liegen die Berichten von Impens¹⁹⁾, Gruber u. Baskett²⁰⁾ vor.

Bei Zufuhr von obigen Hypnoticis kommt es nämlich durch kardiovaskuläre Störungen zur Senkung des Blutdrucks und zur Verlangsamung der Blutströmung, was höchstwahrscheinlich eine Herabsetzung der Nierendurchblutung und eine Abnahme der GF zur Folge hat. In jüngster Zeit hat Ito²¹⁾ experimentell nachgewiesen, dass die Blutdruckerniedrigung eine Herabsetzung der GF und eine Abnahme der Harnmenge nach sich zieht. Dennoch ist in neuerer Zeit von Pick¹²⁾ gezeigt worden, dass Paraldehyd und Chloralhydrat, in kleinen Dosen angewandt, vornehmlich auf die Hirnrinde wirken und den Hemmungsmechanismus in der Rinde zur Lähmung bringen, wodurch das Zentrum für den Wasserhaushalt sekundär erregt und Diurese ausgelöst wird. Auch meine Versuchsergebnisse stimmen im grossen und ganzen mit der Anschauung von Pick¹²⁾ überein; es zeigte sich nämlich, dass, obwohl durch Erhöhung der GF zwar die Harnmenge zunahm, doch infolge gleichzeitig eintretender Steigerung der RR nicht so auffallende Diurese angetroffen wurde.

2. Pikrotoxin.

Es gilt wohl als eine gesicherte Tatsache, dass Pikrotoxin auf das Zentralnervensystem vor allem aber auf vegetative Zentren im

13) Rohde, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, **54**, 104.

14) Fröhlich u. Pick, Ibid., 1918, **84**, 250.

15) Yokota, Tohoku Journ. Exp. Med., 1923, **4**, 32.

16) Esveld, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, **147**, 306.

17) Jacobj u. Roemer, Ibid., 1911, **66**, 261.

18) Kleist, Therap. d. Gegenwart, 1904, 354.

19) Impens, Deutsch. med. Wschr., 1912, 945.

20) Gruber u. Baskett, Journ. Pharm. & exp. Therap., 1925, **25**, 219.

21) Ito, Tohoku Journ. Exp. Med., 1936, **29**, 477.

Zwischenhirn einen erregenden Einfluss hat.

Bereits in früher Zeit haben Heubel²²⁾, Luchsinger²³⁾, Gottlieb²⁴⁾ erkannt, dass Pikrotoxin den Krampfanfall hervorruft. In neuester Zeit haben Schrieber u. Perschmann²⁵⁾ darüber berichtet dass, der Angriffspunkt des Pikrotoxins in der Basis des Mittelhirnes gelegen sei. Ferner ist von Hochheim²⁶⁾, Harnack u. Schwedmann²⁷⁾, Barbour²⁸⁾ klargestellt worden, dass Pikrotoxin in das Wärmeregulationszentrum im Zwischenhirn wirkt und die Erniedrigung der Körpertemperatur herbeiführt. Rosenthal²⁹⁾, Tatum³⁰⁾ und Kido³¹⁾ haben dargetan, dass durch Pikrotoxin die zentralbedingte Hyperglykämie auftritt. Rosenthal u. Wallach³²⁾ beobachteten, dass der Körpertemperatursturz und die Hyperglykämie durch Pikrotoxin durch kombinierte Darreichung des Mittels mit Luminal oder Veronal gehemmt werden.

Nach alledem liegt es zwar auf der Hand, dass Pikrotoxin vorzugsweise auf das Zwischenhirn wirkt; die Untersuchungen dennoch, die sich mit Einflüssen dieses Mittels auf die Harnsekretion befassen, liegen überaus wenig vor. Chistoni³³⁾ fand eine Abnahme der Harnausscheidung durch Pikrotoxin; Walton¹¹⁾ berichtete, dass die Diuresehemmung durch Luminal durch kombinierte Verabreichung des Pharmacums mit Pikrotoxin gehemmt werde.

Angesichts dieser Sachlage habe ich beabsichtigt, mir Anhaltspunkte dafür zu verschaffen. Zu diesem Zweck wurde 5 gesunden Kaninchen (Versuch 1–5) 1 ccm einer 1% igen Pikrotoxinlösung pro kg, weiterhin anderen 2 Kaninchen (Versuch 6–7) eine halbe Menge, also 0,5 ccm pro kg injiziert. Da nach Rosenthal²⁹⁾ u. a. der Körpertemperatursturz durch Pikrotoxin 1½–2 Std. nach Zufuhr von Pikrotoxin sein Maximum erreicht, wurde die jeweils ermittelte Temperatur als Index für die Wirkung benutzt und 2 Std. hindurch nach erfolgter Injektion die Grössen von GF und RR bestimmt.

Wie aus Tab. 5 ersichtlich, erfuhr die Harnmenge bei Gaben von 1 ccm pro kg Körpergewicht nach einer Std. in allen Versuchen eine

22) Heubel, Pflüger's Arch., 1874, 9, 263.

23) Luchsinger, Pflüger's Arch., 1878, 16, 510.

24) Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1892, 30, 21.

25) Schrieber u. Perschmann, Pflüger's Arch., 1935, 236, 497.

26) Hochheim, Ztschr. kl. Med., 1894, 25, 16.

27) Harnack u. Schwedmann, Ztschr. klin. Med., 1898, 40, 151.

28) Barbour, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1912, 70, 1.

29) Rosenthal, Ibid., 1925, 106, 233.

30) Tatum, Journ. Pharm. & exp. Therap., 1922, 20, 385.

31) Kido, Kumamoto Igakkai Zassi. 1938, 14, 757.

32) Rosenthal u. Wallach, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1936, 181, 219.

33) Chistoni, Arch. d. Farmac. speriment., 1912, 12, 385.

Tabelle 5.
Pikrotoxin

Versuchs-Nr. u. Körpergew.	Zeit d. Bestimmung	Kör- per- tem- pera- tur	Puls- zahl	Harnmenge in 1 Std.		Kreatinin (mg/dl) in		Harn- menge pro Min. (ccm)	GF pro Min.		RR pro Min.		% d. RR zu GF	Innerh. 1 Std. ausgeschie- denes Kreatinin	
				ccm	Diff. (%)	Harn	Plasma		ccm	Diff. (%)	ccm	Diff. (%)		mg	Diff. (%)
1 2,15	Vor	38,5	204	10,0		120,00	2,31	0,17	8,83		8,66		98,1	12,0	
	Nach 1 Std.	37,4	164	3,0	-70	120,00	2,00	0,05	3,00	-66,0	2,95	-65,9	98,3	3,6	-70
	Nach 2 Std.	37,4	160	3,0	-70	150,00	2,00	0,05	3,75	-57,5	3,70	-57,3	98,7	4,5	-62
2 2,16	Vor	39,2	225	9,0		85,71	1,67	0,16	8,21		8,05		98,0	7,7	
	Nach 1 Std.	37,9	155	4,0	-55	150,00	2,14	0,07	4,91	-40,2	4,84	-39,9	98,6	6,0	-22
	Nach 2 Std.	37,8	165	3,6	-60	200,00	2,14	0,06	5,61	-31,7	5,55	-31,0	98,9	7,2	-6
3 2,20	Vor	38,7	220	10,0		150,00	2,31	0,17	11,04		10,87		98,5	15,0	
	Nach 1 Std.	37,9	176	6,0	-40	200,00	3,00	0,10	6,67	-39,6	6,57	-39,5	98,5	12,0	-20
	Nach 2 Std.	37,5	150	4,2	-58	300,00	2,50	0,07	8,40	-23,9	8,33	-23,4	99,2	12,6	-16
4 1,90	Vor	38,8	202	8,2		103,45	2,00	0,14	7,24		7,10		98,1	8,5	
	Nach 1 Std.	37,5	156	3,6	-56	202,54	2,50	0,06	4,86	-32,9	4,80	-32,4	98,8	7,3	-14
	Nach 2 Std.	37,5	154	3,6	-56	214,28	2,40	0,06	5,36	-26,0	5,30	-25,3	98,9	7,7	-9
5 2,06	Vor	38,7	210	8,4		100,00	1,67	0,14	8,88		8,24		98,3	8,4	
	Nach 1 Std.	37,8	175	4,2	-50	200,00	2,31	0,07	6,06	-27,7	5,99	-27,3	98,3	8,4	± 0
	Nach 2 Std.	37,8	166	6,0	-28	166,67	2,22	0,10	7,51	-1,0	7,41	-1,0	98,7	10,0	+19
6 1,85	Vor	38,5	195	12,0		120,00	2,14	0,20	(0,5 mg pro kg) 11,21		11,01		98,2	14,4	
	Nach 1 Std.	37,8	160	8,4	-30	157,85	2,40	0,14	9,21	-17,8	9,07	-17,6	98,5	13,3	-8
	Nach 2 Std.	37,6	168	6,0	-50	200,00	2,32	0,10	8,62	-23,1	8,52	-22,6	98,8	12,0	-17
7 1,89	Vor	38,2	224	13,2		107,14	2,00	0,22	11,78		11,56		98,1	14,1	
	Nach 1 Std.	37,5	175	9,0	-32	130,43	2,32	0,15	8,43	-38,4	8,28	-28,4	98,2	11,7	-17
	Nach 2 Std.	37,3	180	5,4	-59	214,28	2,32	0,09	8,31	-39,4	8,22	-28,9	98,9	11,5	-18

Abnahme, die sich auf 40–70% bezifferte. Die GF zeigte auch ohne Ausnahme eine Abnahme von 27,7–66,0%. Da die RR in Versuch 1, 2 u. 4 weniger als die GF abnahm, überstieg prozentuale RR den Vorwert, während sie im Versuch 3 u. 5 einen dem Vorwert entsprechenden Wert aufwies. In der zweiten Std. erfuhr die Harnmenge eine Abnahme von 28–70%. Die GF zeigte auch eine Abnahme von 1,0–57,5%. Da die RR in geringerem Masse als die GF abnahm, erhöhte sich prozentuale RR ohne Ausnahme über den Vorwert hinaus. Die Kreatininausscheidung zeigte in allen Fällen eine mässige Abnahme.

Auch im Versuch 6 u. 7, wo 0,5 ccm pro kg der Lösung, also 0,5 mg pro kg Pikrotoxin injiziert wurden, kam man zu annähernd gleichem Resultat, wie in vorheriger Versuchsreihe.

Es hat sich nämlich herausgestellt, dass auch die Reizung vegetativer Zentren durch Pikrotoxin zu erheblicher Abnahme der Harnmenge auf dem Wege der GF-Herabsetzung führt.

Bei der Durchsicht der literarischen Angaben über die Gefässwirkung von Pikrotoxin springen folgende Arbeiten in die Augen: Gessner³⁴⁾, Son³⁵⁾ wollen bei Zufuhr von Pikrotoxin an hinteren Extremitäten des Frosches eine zentralbedingte Gefässkontraktion nachgewiesen haben. Rosenthal²⁹⁾, Tatum³⁰⁾ und Kido³¹⁾ haben hervorgehoben, dass die Hyperglykämie durch Pikrotoxin auf zentraler Reizung des Sympathicus beruht. Kusakari³⁶⁾ erkannte, dass elektrische Reizung der Nn. Splanchnici zu Abnahme der Harnmenge führt und sprach die Vermutung aus, dass dies auf die Steigerung der RR bezogen sein müsse. Nach alledem dürfte die Herabsetzung der GF durch Pikrotoxin dadurch zustande kommen, dass der Sympathicus zentral gereizt und die Konstriktion der Nierengefässe bewirkt wird. Die im vorliegenden Experiment festgestellte Tatsache, dass der Prozentsatz der RR zu GF mehr oder weniger ansteigt, mag auch einen Faktor für die Abnahme der Harnmenge darstellen.

3. Naphthylamin.

Seit Stern³⁷⁾ ist von vielen Autoren, wie Jonescu³⁸⁾, Sacharoff³⁹⁾,

34) Gessner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, 129, 261.

35) Son, Folia Pharm. Japon., 1938, 24, 13.

36) Kusakari, Tohoku Journ. Exp. Med., 1930, 16, 509.

37) Stern, Virchow's Arch., 1889, 115, 14.

38) Jonescu, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, 60, 345.

39) Sacharoff, Ztschr. f. exp. Path. u. Therap., 1910, 7, 225.

Barbour u. Wing⁴⁰⁾, Citron u. Leschke⁴¹⁾ u. a. erkannt worden, dass Tetrahydro- β -Naphthylamin (im folgenden kurz als β -T bezeichnet) zentral auf vegetative Zentren, vor allem auf das Wärmeregulationszentrum wirkt und die Hyperthermie hervorruft.

Das Ziel der vorliegenden Versuche war, darüber ins klare zu kommen, was für einen Einfluss β -T unter Einwirkung auf den Hirnstamm, auf glomeruläre Filtration und tubuläre Rückresorption ausübt. Es wurden zu diesem Zweck 5 gesunden Kaninchen 0,2 ccm 5%iger wässriger Lösung von β -T pro kg subkutan injiziert. Da nach Adachi⁴²⁾ und Shibuya⁴³⁾ die Hyperthermie durch β -T in 2–3 Std. ihr Maximum erreichen soll, wurden hier in 3 Std. nach erfolgter Injektion 3 mal die Bestimmungen von GF und RR ausgeführt, wobei behufs Index für den Wirkungsgrad des Giftes die Körpertemperatur der Versuchstiere gemessen wurde.

Wie aus Tab. 6 erhellt, erfuhr die Harnmenge in der ersten Std., ausgenommen den Versuch 4, im allgemeinen Abnahmen. Die GF nahm ebenso auch in allen übrigen Fällen ab, mit Ausnahme des Versuchs 4, bei welchem eine spärliche Zunahme angetroffen wurde. Die RR hielt auch gleichen Schritt mit der GF; weil aber ein gewisser Unterschied dazwischen vorkam, zeigte prozentuale RR kein eindeutiges Bild, indem diese bald ab-, bald zunahm. In der zweiten Std. nahm die Harnmenge in allen Fällen ab, so dass die Abnahme 25–50% erreichte. Die GF erfuhr ohne Ausnahme eine Abnahme, die 16,0–40,7% betrug. Da die RR in kleinerem Masse als die GF herabgesetzt war, überstieg prozentuale RR in sämtlichen Fällen den Ursprungswert. In der dritten Std. erfuhr die Harnmenge eine Abnahme von 47–63%, sie war also grösser als die in der zweiten Std. Die Abnahme der GF betrug 20,7–36,4%, diese war also stärker vermindert als in der zweiten Std. mit Ausnahme des Versuchs 4. Auch ähnlich wie in der zweiten Std. war die Abnahme der RR kleiner als die der GF, deshalb erhöhte sich prozentuale RR, ausgenommen den Versuch 4, weiter mehr, als in der zweiten Std. Die Kreatininausscheidung nahm im allgemeinen stufenweise ab.

Nach oben erwähnten Ergebnissen wird der Hirnstamm durch β -T gereizt, gleichwohl bleibt die Diurese infolge der Abnahme der GF aus. Dass β -T zentral einwirkt und Gefässkontraktion herbeiführt, ist von

40) Barbour u. Wing, Journ. Pharm. & exp. Therap., 1913 **5**, 105.

41) Citron u. Leschke, Ztschr. f. exp. Path. u. Therap., 1913, **14**, 379.

42) Adachi, Tohoku Journ. Exp. Med., 1932. **20**, 93.

43) Shibuya, Ibid., 1939, **35**, 123.

Tabelle 6.
Tetrahydro- β -Naphthylamin

Versuchs-Nr. (kg) n. Körpergew.	Zeit d. Bestimmung	Kör- per- tem- pera- tur	Puls- zahl	Harnmenge in 1 Std.		Kreatinin (mg/dl) in		Harn- menge pro Min.	GF pro Min.		RR pro Min.		% d. RR zu GF	Innerh. 1 Std. ausgeschie- denes Kreatinin	
				ccm	Diff. (%)	Harn	Plasma		ccm	Diff. (%)	ccm	Diff. (%)		mg	Diff. (%)
1 1,95	Vor	38,9	220	27,0		57,14	2,00	0,45	12,86		12,41		96,5	15,4	
	Nach 1 Std.	39,4	240	22,0	-18	66,67	2,14	0,37	11,52	-10,4	11,15	-10,1	96,8	14,7	-4
	Nach 2 Std.	39,7	312	16,0	-41	100,00	2,50	0,27	10,80	-16,0	10,53	-15,1	97,5	16,0	+4
	Nach 3 Std.	39,7	312	10,0	-63	150,00	2,50	0,17	10,20	-20,7	10,03	-19,2	98,3	15,0	-2
2 2,06	Vor	38,1	200	8,0		115,38	1,67	0,13	8,98		8,85		98,5	9,2	
	Nach 1 Std.	38,3	258	7,5	-6	130,43	1,87	0,12	8,37	-6,8	8,25	-6,8	98,6	9,8	+6
	Nach 2 Std.	38,8	258	6,0	-25	160,00	2,50	0,10	6,40	-28,7	6,30	-28,8	98,4	9,6	+4
	Nach 3 Std.	38,9	232	4,2	-47	200,00	2,45	0,07	5,71	-36,4	5,64	-36,3	98,8	8,4	-9
3 2,15	Vor	38,3	220	11,0		104,86	2,04	0,18	9,25		9,07		98,0	11,5	
	Nach 1 Std.	38,6	258	9,5	-14	146,95	2,73	0,16	8,61	-6,9	8,45	-6,8	98,1	14,0	+22
	Nach 2 Std.	39,1	264	5,5	-50	200,00	2,73	0,09	6,59	-28,7	6,50	-28,3	98,6	11,0	-4
	Nach 3 Std.	39,0	294	5,5	-50	210,11	2,73	0,09	6,93	-25,1	6,84	-24,6	98,7	11,5	+1
4 2,05	Vor	37,8	240	13,0		93,75	2,01	0,22	10,26		10,04		97,8	12,2	
	Nach 1 Std.	37,9	264	17,0	+31	100,21	2,32	0,28	12,64	+23,2	12,36	+23,1	97,8	17,0	+39
	Nach 2 Std.	38,7	300	8,0	-38	162,24	2,67	0,13	6,08	-40,7	5,95	-40,7	97,9	13,0	+6
	Nach 3 Std.	38,7	306	5,0	-61	214,26	2,51	0,08	6,83	-33,4	6,75	-32,8	98,8	10,7	-12
5 2,15	Vor	38,2	246	8,0		96,77	1,83	0,13	8,03		7,90		98,4	7,7	
	Nach 1 Std.	38,6	264	5,0	-37	120,00	2,07	0,08	4,64	-42,2	4,56	-42,3	98,3	6,0	-22
	Nach 2 Std.	39,2	294	5,4	-32	186,36	2,14	0,09	5,73	-28,6	5,64	-28,6	98,4	6,0	-22
	Nach 3 Std.	39,3	294	4,2	-47	150,00	2,00	0,07	5,35	-33,4	5,28	-33,2	98,7	6,3	-18

Stern³⁷⁾, Pick⁴⁴⁾, Amsler u. Pick⁴⁵⁾, Hayama⁴⁶⁾ u. a. mitgeteilt worden. Jonescu³⁸⁾ hat den Nachweis erbracht, dass die Konstriktion der Nierengefäße zentraler Natur ist. Hieraus ist einleuchtend, dass die Herabsetzung der GF sowie die Diuresehemmung durch Injektion von β -T vorwiegend auf der Konstriktion der Nierengefäße beruht.

Schluss.

1. Chloralhydrat, in kleinen Dosen angewandt, wirkt infolge von leichter Erhöhung der GF und RR diuresefördernd.
2. Chloralhydrat in grösseren Dosen, Veronal und Luminal rufen eine deutliche Diuresehemmung durch Herabsetzung der GF hervor. Diese hemmende Wirkung tritt bei Luminal am ausgeprägtesten zutage.
3. Bei Reizung des Hirnstammes durch Piktotoxin oder β -Naphthylamin kommt Diurese nicht zustande, sondern durch Herabsetzung der GF sowie durch Erhöhung des Prozentsatzes der RR zur GF resultiert eine Abnahme der Harnmenge.

Der Mechanismus, durch welchen oben angeführte Befunde gesteuert werden, ist im Text diskutiert.

44) Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, **42**, 399

45) Amsler u. Pick, Ibid., 1920, **85**, 61.

46) Hayama, Folia Pharm. Japon., 1927, **5**, 235.