Zur experimentellen Charakterisierung neuer Diuretica

Autor(en): **Gross, F. / Plummer, A. / Zeugin, H.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **15 (1959)**

PDF erstellt am: **28.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307422

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

D. K. 615.761

Aus den Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung
und der Ciba Pharmaceutical Products Inc. Summit, N. J.

Zur experimentellen Charakterisierung neuer Diuretica

Von F. Gross, A. Plummer und H. Zeugin

Die therapeutische Anwendung von Substanzen, die der Pharmakologe unter dem Begriff «Diuretica» zusammenfaßt, stellt insofern einen Sonderfall dar, als dadurch die intakte Funktion eines Organes beeinträchtigt wird, das im allgemeinen nicht primär für den pathologischen Zustand verantwortlich ist, der behoben werden soll. Während das Ziel therapeutischen Handelns in der möglichst weitgehenden Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit eines geschädigten Organs oder Systems besteht, bedeutet die Gabe eines Diureticums einen Versuch, den erwünschten Effekt auf Umwegen zu erreichen. Der durch verschiedene, meist extrarenale Ursachen bedingten Ansammlung von Flüssigkeit und Elektrolyten in Form von Ödemen oder Transsudaten soll dadurch entgegengewirkt werden, daß in der Niere diejenigen Mechanismen gehemmt werden, die der Konservierung von Elektrolyten, vor allem von Natrium und Chlor dienen. Daraus geht aber auch hervor, daß die Bezeichnung Diuretica, das heißt Stoffe, die die Harnmenge steigern, der Wirkung der meisten für die Ödembehandlung verwendeten Substanzen nicht voll entspricht, sondern daß diese besser als Pharmaka zu definieren sind, welche die Ausscheidung von Natrium, eventuell Kalium als Kationen und von Chlor und Bicarbonat als Anionen fördern, wobei aus osmotischen Gründen sekundär auch die entsprechende Menge Wasser mitgeht (*Pitts* 1958). Die zunehmenden Kenntnisse der Nierenfunktion erlauben heute auch eine bessere Charakterisierung diuretisch wirkender Substanzen im Hinblick auf ihren Angriffsort und auf ihren Wirkungsmechanismus und geben damit eine Voraussetzung zu differenzierter Anwendung bei verschieden bedingten Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes und für zusätzliche Maßnahmen, die notwendig sein können, um einen optimalen Effekt zu erzielen oder um unerwünschte Nebenwirkungen zu verhindern.

Unter den Substanzen, welche durch Hemmung der tubulären Rückresorption von Natrium zu vermehrter Ausscheidung von Elektrolyten und von Wasser führen, besitzen heute die Sulfonamide die größte Bedeutung und sind sowohl wegen ihrer Wirkungsintensität, ihrer geringen Toxizität und der Einfachheit ihrer Anwendung im Begriff, die meisten anderen Diuretica inklusive der Quecksilberderivate ganz oder teilweise zu verdrängen. Nachdem klargestellt worden war, daß das erste als Diureticum angewendete Sulfonamid, das Acetazolamid, die Carboanhydrase hemmt und dadurch den Austausch von Natrium gegen Wasserstoffionen in den Nierentubuli beeinträchtigt (4, 12), lag die Vermutung nahe, daß dem diuretischen Effekt anderer Sulfonamidderivate ein gleicher Wirkungsmechanismus zugrunde liegen würde. Dies ist jedoch nicht der Fall, sondern die Untersuchungen über Chlorothiazid (*Beyer* 1958, *Pitts* 1958, *Pitts* u. Mitarb. 1958a, 1958b) und neuerdings über Hydrochlorothiazid haben ergeben, daß diese Verbindungen auch andere Vorgänge beeinflussen, die im Dienste der tubulären Resorption von Natrium, Chlor und Bicarbonat stehen. Die Untersuchungen mit Hydrochlorothiazid, über die im folgenden berichtet wird, befassen sich nicht mit der Analyse seines Wirkungsmechanismus, sondern geben einen Überblick über Befunde, die im akuten pharmakologischen Versuche und bei verschiedenen experimentell hervorgerufenen pathologischen Zuständen erhoben wurden und die geeignet sind, ein Diureticum qualitativ und quantitativ zu charakterisieren. In weiteren experimentellen Arbeiten berichten *Renzi* u. Mitarb. (1959), *Plummer* u. Mitarb. (1959) und *Chart* u. Mitarb. (1959) über Hydrochlorothiazid.

A. Akute Wirkungen

An Ratten ruft Hydrochlorothiazid im Bereich zwischen 0,04 mg/kg und 2,5 mg/kg eine mit der Dosis zunehmende Mehrausscheidung von Flüssigkeit und von Natrium hervor (*Chart* u. Mitarb. 1959). Verglichen mit Chlorothiazid ist die Wirkungsintensität der hydrierten Verbindung bezogen auf die Natriumausscheidung etwa 20mal höher. Dieser Faktor ist bis zu einem gewissen Grade abhängig von der Ausgangssituation im Elektrolythaushalt, die zum Zeitpunkt der Gabe des Diureticums vorliegt. Werden die Tiere mit 0,2% Kochsalzlösung vorbehandelt (5% des Körpergewichtes per os), so sind die diuretische und natriuretische Wirkung relativ stärker als bei Gabe einer gleichen Menge von 0,9% Kochsalzlösung, obwohl entsprechend der größeren Zufuhr absolut mehr Kochsalz ausgeschieden wird (*Renzi* u. Mitarb. 1959).

Am *Hund* läßt sich auch ohne vorherige Gabe von Flüssigkeit und Kochsalz mit steigenden Dosen von Hydrochlorothiazid eine Zunahme

der Harnmenge und der Natriumausscheidung erzielen (Abb. 1), die sich sowohl im 6 Stunden-Versuch als auch bei Beurteilung der Ausscheidung während 24 Stunden nachweisen läßt. Im Gegensatz zu den die Carboanhydrase hemmenden Diuretica, bei denen entsprechend ihrem Wirkungsmechanismus Bicarbonat das mit dem zusätzlich ausgeschiedenen Natrium eliminierte Anion darstellt, ist unter Hydrochlorothiazid Chlor das hauptsächliche Anion, so daß im Urin nicht nur Natrium vermehrt

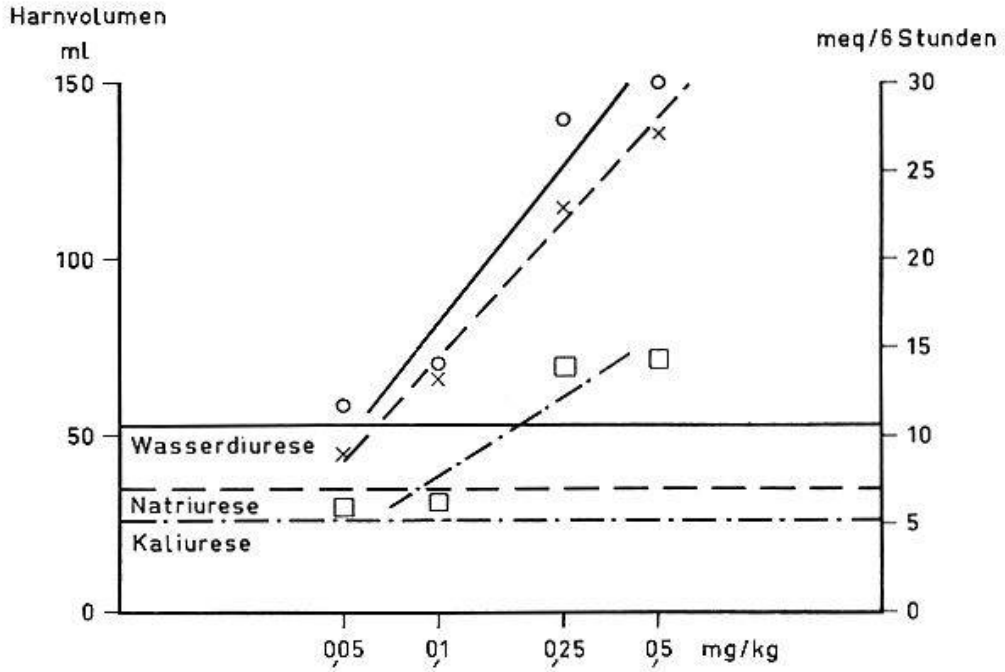

Abb. 1. Ausscheidung von Flüssigkeit, Natrium und Kalium unter Einwirkung steigender Dosen von Hydrocholorothiazid am nicht narkotisierten Hund. Es wurde die Harnmenge während 6 Stunden nach Gabe des Präparates gesammelt und analysiert. Durchschnittswerte aus je drei Versuchen.

ist, sondern Kochsalz. Bei höheren Dosen steigt auch die Kaliumkonzentration im Harn an, jedoch im allgemeinen nicht so stark wie diejenige von Natrium. Es tritt somit beim intakten Tier eine von der Dosis abhängige negative Bilanz von Wasser, Natrium, Kalium und Chlor auf, wobei sich bei Fortdauer der Behandlung ein neues Gleichgewicht einstellt (s. unten).

In vergleichenden Untersuchungen fanden *Plummer* u. Mitarb. (1959), daß am Hund Hydrochlorothiazid die Natriumausscheidung 4,4mal stärker fördert als Chlorothiazid, diejenige von Chlor dagegen um das 9,4fache. Daraus ergibt sich die Bedeutung, die dem Chlorid als Anion bei der durch Hydrochlorothiazid ausgelösten Diurese zukommt. Die gleichen Autoren stellten für Hydrochlorothiazid auch eine Verlängerung der Wirkungsdauer gegenüber der nicht hydrierten Verbindung fest.

Wesentlich deutlicher als beim intakten Tier mit ausgeglichener Flüs-

sigkeits- und Kochsalzbilanz kommt eine diuretische und natriuretische Wirkung bei Vorliegen einer Kochsalzretention zum Ausdruck. Nebennierenlose Hunde lassen sich mit Tagesdosen von 0,7 mg Cortexonacetat während Monaten und Jahren in einem gut kompensierten Zustand halten. Dabei besteht eine leichte Retention von Kochsalz und Flüssigkeit, ohne daß es zur Ausbildung manifester Ödeme kommt. Erhalten nebennierenlose Tiere, die unter dieser Behandlung und in Bezug auf Ernährung, Flüssigkeits- und Salzzufuhr unter genau kontrollierten Bilanzbedingungen stehen, während eines Tages 2mal 1 mg/kg Hydrochlorothiazid per os, so steigt die Harnmenge an und die Kochsalzausscheidung nimmt stark zu. Diese Zunahme ist nicht nur Folge des größeren Urinvolumens, sondern es kommt zu einem Anstieg der Elektrolytkonzentration im Harn (Abb. 2). Kalium wird zwar auch vermehrt

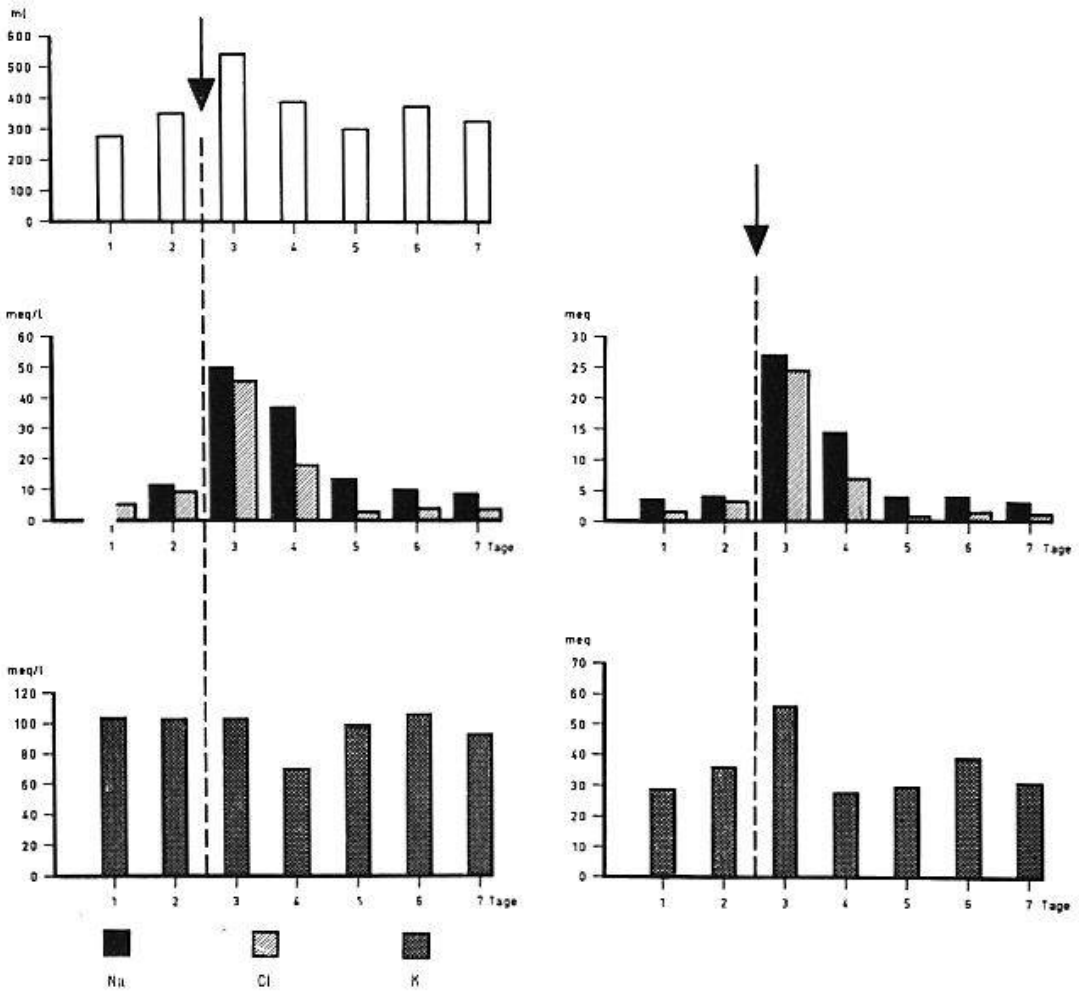

Abb. 2. Nebennierenloser Hund, täglich mit 0,7 mg Cortexonacetat in öliger Lösung behandelt. Tägliche Natriumaufnahme 15 mAeq. Wirkung von 2×1 mg/kg Hydrochlorothiazid per os im Abstand von 10 Stunden appliziert (Pfeil) auf Harnvolumen (oben), Natrium-, Chlor- und Kaliumausscheidung während 24 Stunden. Links Konzentration in mAeq/l, rechts absolute Werte in mAeq pro 24 Stunden. Abszisse: Zeit in Tagen. Durchschnittswerte aus Versuchen an 4 Tieren.

ausgeschieden, jedoch bleibt die Konzentration gleich, so daß die Kaliurese nur eine Folge der Diurese ist. Die lange Wirkungsdauer von Hydrochlorothiazid geht aus der noch am 2. Tage nach seiner Verabreichung deutlich erhöhten Kochsalzausscheidung hervor. Im Gegensatz dazu ergibt sich für Kalium zu diesem Zeitpunkt eine vorübergehende Abnahme.

Diese Befunde zeigen, daß sowohl am intakten Tier als auch bei Vorliegen einer Kochsalzretention Hydrochlorothiazid in niedrigeren Dosen und in erheblich stärkerem Maße die Ausscheidung von Natrium fördert als diejenige von Kalium, während bei Dosen, die über den für eine maximale Natriurese erforderlichen liegen, auch die Kaliumausscheidung zunimmt. Aus dem Verhalten des nebennierenlosen mit Cortexon behandelten Tieres geht hervor, daß offenbar die retinierten Elektrolyte in besonders intensiver Weise eliminiert werden. Auf Grund von klinischen Erfahrungen bei kochsalzarm ernährten Patienten ist anderseits zu vermuten, daß bei Natriummangel mehr Kalium ausgeschieden wird und daß sich offenbar die beiden Kationen bis zu einem gewissen Grade gegenseitig vertreten können (*Krück* 1959). Daraus ist zu folgern, daß Hydrochlorothiazid die Natriumausscheidung nur solange begünstigt als genügend Natrium im Organismus vorhanden ist und daß unter seiner Einwirkung bei Natriumentzug die Gefahr einer Kaliumverarmung besteht, besonders wenn hohe Dosen gegeben werden.

B. Beeinflussung pressorisch oder hypotensiv wirkender Stoffe

Vom Chlorothiazid ist beschrieben, daß es die blutdrucksteigernde Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin im akuten Versuch am narkotisierten Hund leicht abschwächt (*Beavers* und *Blackmore* 1958). Hydrochlorothiazid ruft am narkotisierten Hund nach einmaligen Gaben bis zu 9 mg/kg i. v. keine direkte Blutdrucksenkung hervor und beeinflußt auch den durch Noradrenalin ausgelösten Blutdruckanstieg nicht sicher, während eine gewisse Verstärkung der drucksenkenden Wirkung von Hydralazin (Apresolin) nachweisbar ist (*Barrett* u. Mitarb. 1959). Dagegen hat mehrtägige Vorbehandlung mit Hydrochlorothiazid einen deutlicheren Effekt. Erhalten Hunde täglich peroral 5 mg/kg Hydrochlorothiazid, so ist nach einer Woche die am nicht narkotisierten, trainierten Tier durch Injektion von Noradrenalin, Adrenalin oder Hypertensin auslösbare Blutdrucksteigerung abgeschwächt und gleichzeitig die durch Injektion eines Ganglienblockers (Ecolid) hervorzurufende Drucksenkung etwas verstärkt (Abb. 3). Bei der Beurteilung dieses Befundes ist zu berücksichtigen, daß im Gegensatz zum narkotisierten Tier ganglienblockierende Substanzen am wachen Hund nur zu unbedeutender Abnahme des Blutdruckes führen. Hydrochlorothiazid

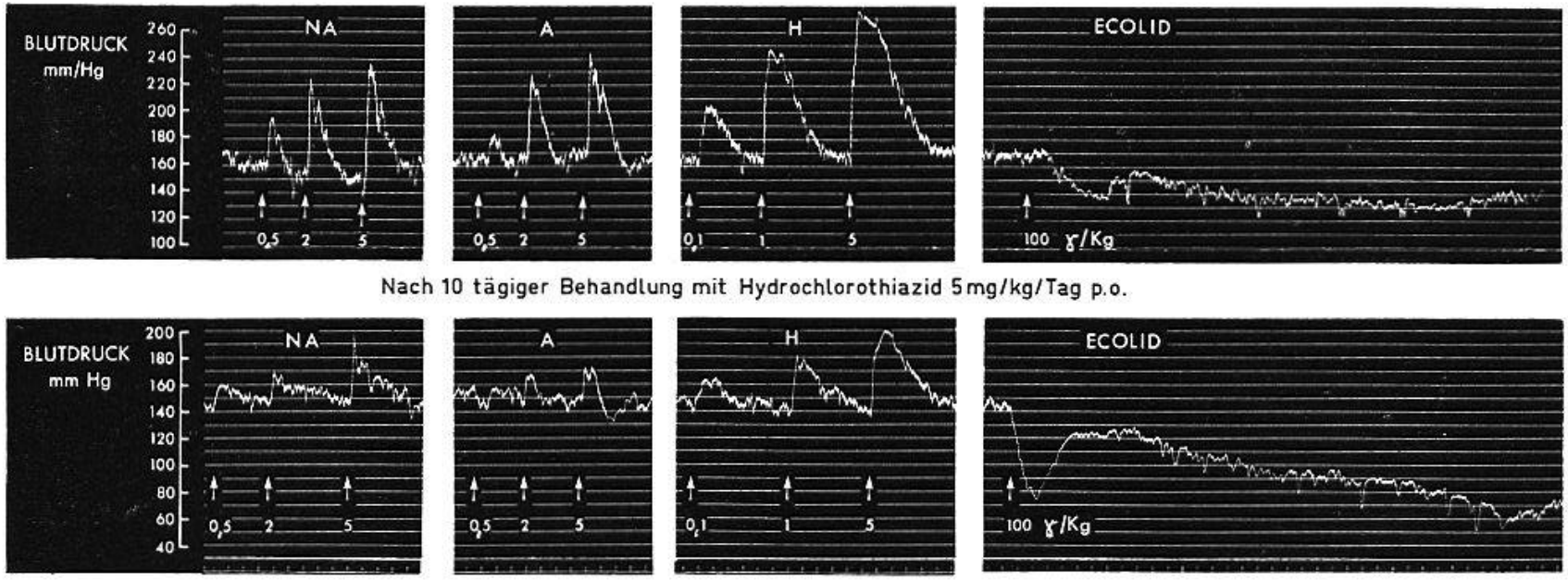

Abb. 3. Hund, nicht narkotisiert. Wirkung von Noradrenalin (NA), Adrenalin (A), Hypertensin (H) und Ecolid vor (oben) und am Ende (unten) einer 10tägigen Behandlungsperiode mit täglich 5 mg/kg Hydrochlorothiazid per os. Alle auf den Kurven angegebenen Dosen in γ/kg.

vermag somit am intakten Tier mit normalem oder erhöhtem Ausgangsblutdruck die Ansprechbarkeit des arteriellen Systems auf pressorische und depressorische Reize zu verändern. Bisher steht nicht fest, worauf dieses Verhalten zurückzuführen ist, insbesondere liegen noch keine Befunde über die Elektrolytverteilung in den Geweben nach länger dauernder Anwendung von Hydrochlorothiazid oder der nicht hydrierten Verbindung vor.

C. Wirkung bei verschiedenen experimentell pathologischen Zuständen

Die pharmakologische Analyse neuartiger Substanzen am intakten Tier erlaubt häufig keine oder nur ungenügende Rückschlüsse auf ihre Wirkung bei pathologischen Zuständen, bei denen sie zur Anwendung gelangen soll. Um zusätzliche Angaben in dieser Richtung machen zu können, sind Untersuchungen bei verschiedenen experimentell erzeugten pathologischen Veränderungen zweckmäßig, die im Hinblick auf ihre Symptomatik Parallelen zu den Spontanerkrankungen des Menschen besitzen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß Ätiologie und Pathogenese in den meisten Versuchsanordnungen abweichend von den Verhältnissen beim Menschen sind und daß außerdem artspezifische Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf pathogene Reize und deren Beeinflussung direkte Vergleiche erschweren. Verschiedene zu Ödembildung und zu Hochdruck führende Versuchsanordnungen wurden im Hinblick auf ihre Beeinflußbarkeit durch Hydrochlorothiazid untersucht.

1. Mit Ödembildung einhergehende Zustände

a) *Ascites am Hund.* Durch Drosselung der vena cava inf. läßt sich am Hund bei gleichzeitiger Gabe von 200 mAeq. Kochsalz pro Tag im Futter Ascites hervorrufen. Hydrochlorothiazid, in der allerdings sehr hohen Dosis von 50 mg 2mal täglich, führte unter diesen Bedingungen zu einer starken Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Flüssigkeit, während die Kaliumausscheidung nur gering anstieg. Als Folge davon nahm das Körpergewicht von 17,5 kg innerhalb von 4 Tagen um 2,5 kg ab, das heißt um etwa die Hälfte des durch den Ascites bedingten Gewichtsanstieges. Eine Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes trat nicht auf, insbesondere auch keine Abnahme der Kaliumkonzentration im Plasma (*Chart* u. Mitarb. 1959).

b) *Experimentelle Nephrose.* An Ratten führt tägliche Gabe eines Aminonucleosid-Derivates (6-dimethylaminopurin, 3-amino-d-ribose) zu schweren Nierenschädigungen, die in ihrer Symptomatik und den tubulären Veränderungen weitgehende Ähnlichkeit mit der Lipoidnephrose des Menschen aufweisen (*Frenk* u. Mitarb. 1955, *Singer* 1957, *Fiegelson*

u. Mitarb. 1957, *Das Gupta* und *Giroud* 1958). Das Bild ist charakterisiert durch Proteinurie, Hypoproteinämie, Hypercholesterinämie, Ödeme, Ascites und eine gesteigerte Sekretion von Aldosteron (*Das Gupta* und *Giroud* 1958). Bei täglicher subkutaner Injektion von 17,5 mg/kg Aminonucleosid während 8 Tagen und bei gleichzeitiger Gabe von 1% Kochsalzlösung als Trinkflüssigkeit treten vom 8. Tage an starke Ödeme auf. Wird vom 6. Tage an, das heißt zu einem Zeitpunkt, zu dem schon eine gewisse Schädigung der Nierentubuli vorliegt, die Behandlung mit Hydrochlorothiazid begonnen, so läßt sich trotz Zunahme der Diurese die Flüssigkeitsretention zunächst nicht verhindern und das Gewicht der Tiere steigt in fast gleicher Weise an wie das unbehandelter Kontrolltiere (Abb. 4). Vom 9. Tage an schreiten bei diesen jedoch die Ödembildung und die Gewichtszunahme weiter fort, während die Tiere, die Hydrochlorothiazid erhalten, sogar etwas an Gewicht abnehmen und sich in einem wesentlich besseren Allgemeinzustand befinden. Trotz der in beiden Gruppen vorliegenden gleich schweren tubulären Nierenschädigungen vermag somit Hydrochlorothiazid noch die Ausscheidung zu fördern, ohne allerdings die Flüssigkeitsretention vollständig aufheben zu können. Es wird zu untersuchen sein, ob sich bei weniger schweren Nierenveränderungen ein deutlicherer Effekt erreichen läßt.

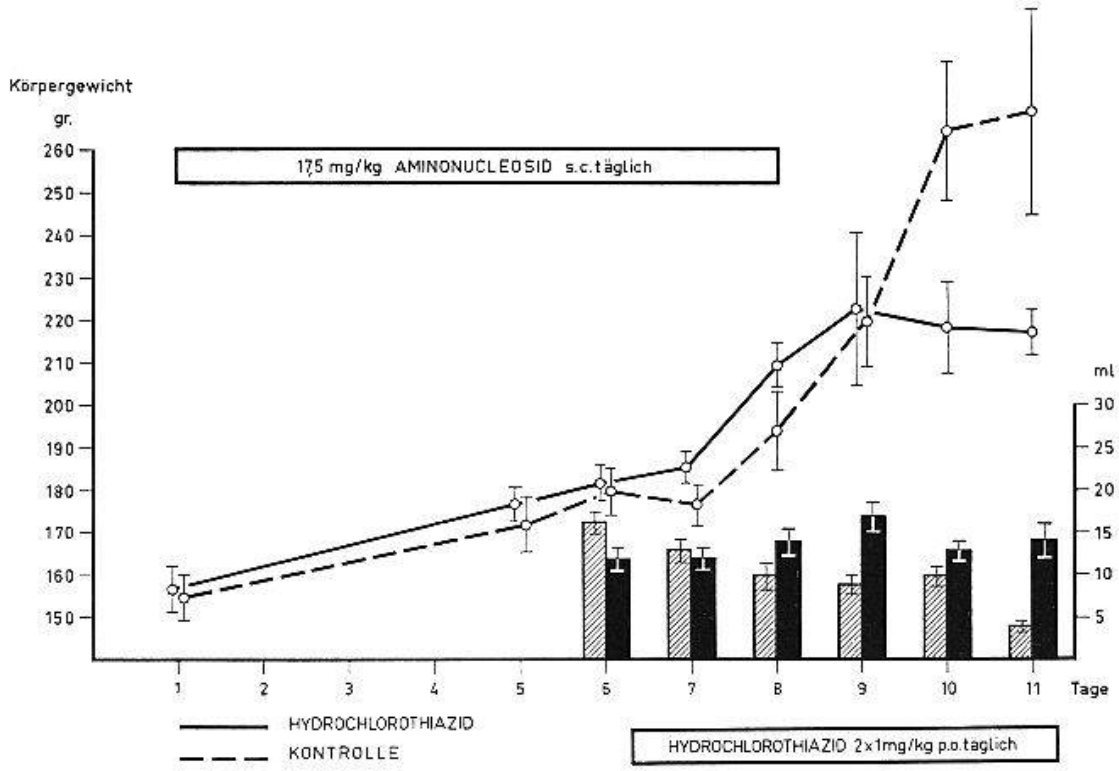

Abb. 4. Einfluß von Hydrochlorothiazid auf die durch Aminonucleosid hervorgerufene Nephrose an der Ratte. Behandlung mit Hydrochlorothiazid vom 6. Tag an. Vom 8. Versuchstag an stärkere Ausscheidung und vom 9. Tag an geringere Ödembildung in der behandelten Gruppe.

c) *Eklampsie-ähnliches Syndrom.* Ratten, die während 3–4 Wochen hohe Dosen von Cortexon und Kochsalz erhalten, reagieren auf dreimalige Injektion von 15 mg/kg Renin in sechsstündigem Abstand mit starkem Blutdruckanstieg, Ödembildung und Hämorrhagien (*Masson* u. Mitarb. 1951). Dieser Zustand wurde als Eklampsie-ähnliches Syndrom bezeichnet, dürfte aber mit der Schwangerschaftseklampsie pathogenetisch nichts gemeinsam haben. Die Blutungen sind ebenso wie die extravasale Flüssigkeitsansammlung wahrscheinlich auf eine akute Zunahme der Kapillarpermeabilität unter dem Einfluß von Renin zurückzuführen, wobei die gleichzeitige starke Blutdrucksteigerung den Austritt von Plasma in das Gewebe fördert. Erhalten die durch Cortexon und Kochsalz gegenüber Renin sensibilisierten Tiere Hydrochlorothiazid, so wird weder die Ödemausbildung verhindert noch das Allgemeinbefinden verbessert. Dagegen gelingt es, wie frühere Untersuchungen von *Renzi* und *Gaunt* (1953) gezeigt haben, die Folgen der Reningabe durch Vorbehandlung mit einem blutdrucksenkenden Mittel wie Hydralazin abzuschwächen oder aufzuheben.

Der der Ödembildung zugrunde liegende Mechanismus ist also nicht gleichgültig für den Erfolg der Anwendung eines Diureticums. Im vorliegenden Fall fördert auch bei Anwesenheit von Hydrochlorothiazid die durch Renin hervorgerufene akute Drucksteigerung den Austritt von Plasma in das Gewebe und ein allgemeines subcutanes Ödem entwickelt sich in gleicher Weise wie ohne Anwendung des Diureticums. Abzuklären bleibt, ob sich bei der Wahl anderer Versuchsbedingungen auch bei diesem Zustand ein Effekt mit Hydrochlorothiazid erzielen läßt.

d) *Entzündliches Ödem.* An der Rattenpfote ruft Injektion einer 1 %igen Lösung von Dextran eine anaphylaktoide Entzündung hervor, die mit Schwellung, Rötung und lokaler Temperatursteigerung einhergeht. Durch Vorbehandlung oder durch gleichzeitige Gabe von Hydrochlorothiazid mit dem auslösenden Agens gelang es nicht, die entzündliche Reaktion in ihrer Intensität zu beeinflussen oder in ihrer Dauer zu verkürzen. Auch bei dieser Form des lokalen Ödems ist eine gesteigerte Kapillarpermeabilität als Ursache der extravasalen Ansammlung eiweißreicher Flüssigkeit anzunehmen, jedoch fehlt hier die zusätzliche hämodynamische Komponente, welche bei dem durch Renin ausgelösten Ödem vorhanden ist.

D. Experimenteller Hochdruck

Es wurde bereits auf die klinischen Erfahrungen hingewiesen, nach denen Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid bei wiederholter Gabe in einem bestimmten Prozentsatz von Patienten mit Hypertonie eine blut-

drucksenkende Wirkung besitzen können. Im Hinblick auf die saluretische Wirkung des Präparates lag es nahe, diesen Effekt zunächst bei denjenigen Formen experimenteller Hypertension zu prüfen, für die vermehrte Zufuhr von Kochsalz eine Voraussetzung darstellt. Dies ist sowohl bei der Überdosierung von Cortexon der Fall als auch bei der chronischen Blutdrucksteigerung infolge Nebennierenregeneration (*Skelton* 1956).

a) *Cortexon-Hochdruck.* Hohe Dosen von Cortexonacetat (3 × 50 mg/kg als Kristallsuspension in wöchentlichem Abstand) führen bei gleichzeitiger Gabe von 1% Kochsalzlösung als Trinkflüssigkeit an der unilateral nephrektomierten Ratte innerhalb von 3–4 Wochen zu Hochdruck. Bei Tieren, die von Beginn des Versuches an täglich 2 × 5 mg/kg Hydrochlorothiazid erhalten, ist der Anstieg des Blutdruckes deutlich verlangsamt, während er nach Absetzen der Behandlung rasch zunimmt und innerhalb einer Woche gleiche Werte wie bei den unbehandelten Kontrolltieren erreicht (Abb. 5). Ist bereits ein Hochdruck ausgebildet, so gelingt es zwar, durch Gabe von Hydrochlorothiazid eine gewisse Drucksenkung, jedoch keine Normalisierung zu erzielen. Die Trinkmenge und damit die Kochsalzaufnahme änderte sich in unseren Versuchen weder bei Anwendung des Präparates von Beginn des Versuches an noch bei Gabe nach 3 Wochen bei bereits bestehendem Hochdruck, so daß der Einfluß des Präparates auf die Hochdruckentwicklung nicht auf eine verminderte Kochsalzaufnahme zurückgeführt werden kann. Es ist vielmehr anzunehmen, daß Hydrochlorothiazid durch seine saluretische Wirkung der beim Cortexon-Hochdruck auftretenden Retention von Kochsalz und der Anhäufung von Natrium in verschiedenen Geweben entgegenwirkt (10). Vorläufig fehlt aber noch der experimentelle Beweis für diese Auffassung.

b) *Hochdruck bei Nebennierenregeneration.* Unilateral nephrektomierte Ratten, denen eine Nebenniere vollständig, die andere bis auf die Kapsel entfernt wird, entwickeln einen Hochdruck, wenn sie Kochsalzlösung als Trinkflüssigkeit erhalten (*Skelton* 1955). Tägliche Gabe von 5 mg/kg Hydrochlorothiazid vermindert den Druckanstieg im Vergleich zu den Kontrolltieren, ohne ihn vollständig aufzuheben. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß bei den behandelten Tieren auch die Trinkmenge und damit die Aufnahme von Kochsalz niedriger war als bei den Kontrolltieren. Obwohl in anderen Versuchen gezeigt werden konnte, daß eine in diesem Umfang verminderte Salzaufnahme ohne Einfluß auf die Entwicklung des Hochdruckes ist, kann doch eine Beteiligung dieses Faktors an der geringeren Drucksteigerung nicht ausgeschlossen werden (*Renzi* u. Mitarb. 1959).

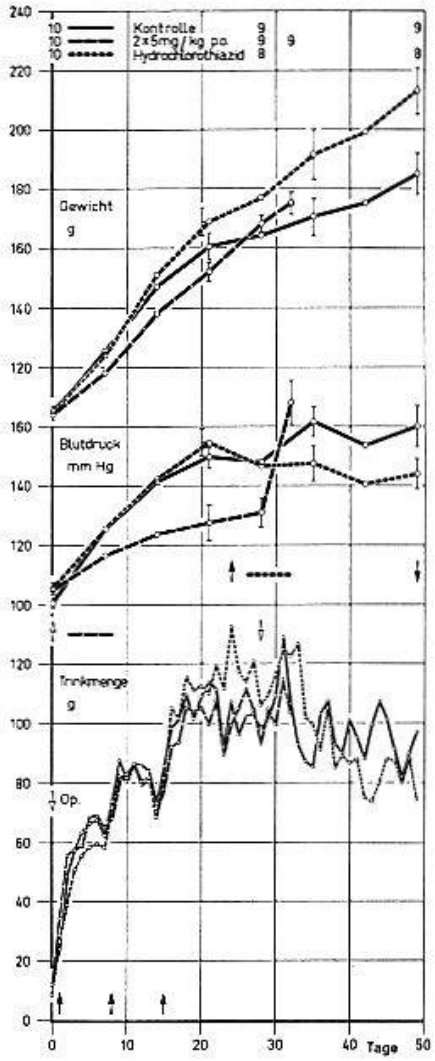

Abb. 5. Einfluß von Hydrochlorothiazid (2 × 5 mg/kg täglich per os) auf den Cortexonhochdruck der Ratte. Eine Gruppe (——) erhielt das Präparat von Beginn des Versuches an (weiße Pfeile), eine zweite (. . . .) 3 Wochen nach Versuchsbeginn (schwarze Pfeile). Nach Absetzen der Hydrochlorothiazidbehandlung in der 1. Gruppe steigt der Druck auf gleiche Werte an wie bei unbehandelten Kontrollen. Von oben nach unten: Gewicht in g, Blutdruck in mm Hg, Trinkmenge (1% NaCl-Lösung) in g.

Im Gegensatz zu diesen beiden Formen des Corticoidhochdruckes wird die durch Überdosierung von Cortisol an der Ratte auslösbare Hypertension durch Hydrochlorothiazid nicht beeinflußt (*Chart* u. Mitarb. 1959). Bei der nach Klammerung einer Nierenarterie ausgelösten renalen Hypertension ließ sich ebenfalls kein Effekt auf den Hochdruck erzielen (*Bein*). Bei diesen beiden Versuchsanordnungen ist die zusätzliche Gabe von Kochsalz für die Manifestierung eines Hochdruckes nicht erforderlich. Bei der renalen Hypertension führt schwerer Natriumentzug allerdings auch zu einem Druckabfall, jedoch läßt sich eine so weitgehende Natriumverarmung offenbar bei Anwendung mittlerer Dosen von Hydrochlorothiazid nicht erreichen.

Hydrochlorothiazid ist somit in der Lage, bei verschiedenen experimentell hervorgerufenen Zuständen, die entweder mit Ödembildung einhergehen oder zu einer andauernden Steigerung des Blutdruckes führen, das im Vordergrund stehende pathologische Symptom zumindest partiell zu hemmen. Wie zu erwarten, ist die Substanz jedoch nicht bei allen experimentellen Formen von Ödem oder Hochdruck in gleicher Weise wirksam. Der ihr zukommende diuretische und saluretische Effekt wird vielmehr nur dann zur erwünschten Wirkung führen, wenn das extravasal gelegene Salz und Wasser in genügender Weise mobilisiert werden können und wenn eine Natriumretention von pathogenetischer Bedeutung für den erhöhten Blutdruck ist.

Zusammenfassung

Es wird über verschiedene pharmakologische und experimentell pathologische Versuchsanordnungen berichtet, die sich für die quantitative und qualitative Wirkungsanalyse eines neuen Diureticums – im vorliegenden Falle Hydrochlorothiazid – eignen. Hydrochlorothiazid führt an der Ratte und am Hund zu einer teilweise von der Ausgangssituation abhängigen Steigerung der Ausscheidung von Wasser, Natrium, Chlor und in geringerem Maße von Kalium. Bei einigen mit Ödemen einhergehenden Zuständen (experimentelle Nephrose der Ratte, Ascites beim Hund) fördert es die Flüssigkeitsausscheidung, während es bei anderen (entzündliches Ödem, Eklampsie-ähnliches Syndrom) unwirksam ist. Hydrochlorothiazid hemmt die Entwicklung einer chronischen Hypertension, wenn dafür eine Kochsalzretention von pathogenetischer Bedeutung ist, ist aber bei anderen Formen wirkungslos.

Résumé

Les auteurs présentent divers tests de pathologie pharmacodynamiques et expérimentaux permettant d'analyser l'action d'un nouveau diurétique – en l'occurence l'hydrochlorothiazide – au point de vue quantitatif et qualitatif. Chez le rat et le chien, l'hydrochlorothiazide provoque une élimination d'eau, de sodium, de chlore et – dans une plus faible mesure – de potassium, augmentation qui dépend en partie de la situation au début de l'expérience. Dans certains états œdémateux (néphrose expérimentale du rat, ascite du chien), l'hydrochlorothiazide stimule l'élimination de liquide, alors qu'il est inactif contre d'autres œdèmes (œdème inflammatoire, syndrome éclamptiforme). L'hydrochlorothiazide inhibe le développement de l'hypertension chronique, si celle-ci est en rapport avec une rétention de chlorure de sodium, alors qu'il est inactif dans les autres formes d'hypertension.

Riassunto

Gli Autori riferiscono su alcune serie di esperimenti farmacologici e di patologia sperimentale che permettono una analisi quantitativa e qualitativa dell'azione di un nuovo diuretico, l'idroclorotiazide. Questo preparato provoca nel ratto e nel cane un aumento dell'eliminazione di acqua, sodio, cloruro ed in misura minore anche di potassio, aumento che in parte dipende dalle condizioni di partenza. In alcuni casi caratterizzati da edemi (nefrosi sperimentale del ratto, ascite del cane) favorisce l'eliminazione dei liquidi, mentre in altri (edema infiammatorio, sindrome eclamptiforme) è inefficace. L'idroclorotiazide inibisce l'insorgenza di una ipertonia cronica nei casi in cui la ritenzione idrosalina è patogeneticamente importante, mentre è senza efficacia in altre forme.

Summary

Hydrochlorothiazide was investigated pharmacologically in various acute experiments and under certain experimentally produced pathological conditions. In the rat and the dog the substance has a strong diuretic, natriuretic, and a less pronounced kaliuretic activity depending partially on the initial electrolyte-water balance. In various states of experimentally induced edema (aminonucleoside nephrosis in the rat, ascites in the dog) hydrochlorothiazide diminishes fluid retention while it is inactive in other conditions accompanied by edema formation, e.g. the anaphylactoid edema produced by dextran in the rat or the eclampsia-like syndrome in the same animal. The hypertensive reaction to adrenaline, noradrenaline or hypertensin in the dog may be reduced after prolonged pretreatment with hydrochlorothiazide which also inhibits the development of experimental hypertension in situations where sodium retention is known to be an important factor in pathogenesis. An antihypertensive effect, however, is not demonstrable in other forms of experimental hypertension.

1. *Barrett, W. E., Rutledge, H., Sheppart, H.*, und *Plummer, A. J.*: J. Toxicol. appl. Physiol. 1959. – 2. *Beavers, W. R.*, und *Blackmore, P.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **98**, 133 (1958). – 3. *Bein, H. J.*: Persönliche Mitteilung. – 4. *Berliner, R. W.*, und *Orloff, J.*: Pharmacol. Rev. **8**, 137 (1956). – 5. *Beyer, K. H.*: Ann. N.Y. Acad. Sci. **71**, 363 (1958). – 6. *Chart, J. J., Renzi, A. A., Barrett, W.* und *Sheppard, H.*: Schweiz. med. Wschr. **89**, 325 (1959). – 7. *Das Gupta, D.*, und *Giroud, O. J. P.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **98**, 334 (1958). – 8. *Fiegelson, E. B., Drake, J. W.*, und *Recant, L.*: J. Lab. clin. Med. **50**, 437 (1957). – 9. *Frenk, S., Antonowicz, I., Craig, J. M.*, und *Metcoff, J.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **89**, 424 (1955). – 10. *Gross, F.*, und *Schmidt, H.*: Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **233**, 311 (1958). – 11. *Krück, F.*: Dtsch. med. Wschr. **84**, 1216 (1959). – 12. *Maren, T. H., Mayer, E.*, und *Wadsworth, B. C.*: Bull. Johns Hopk. Hosp. **95**, 199 (1954). – 13. *Masson, G. M. C., Corcoran, A. C.*, und *Page,*

I. H.: J. Lab. clin. Med. **38,** 213 (1951). – 14. *Pitts, R. F.:* Amer. J. Med. **24,** 745 (1958). – 15. *Pitts, R. F., Gurd, Ruth S., Kessler, R. H.,* und *Hierholzer, K.:* Amer. J. Physiol. **194,** 125 (1958a). – 16. *Pitts, R. F., Krück, F., Lozano, R., Taylor, D. W., Heidenreich, O. P. A.,* und *Kessler, R. H.:* J. Pharmacol. exp. Ther. **123,** 89 (1958b). – 17. *Renzi A. A.,* und *Gaunt, R.:* Amer. J. Physiol. **175,** 313 (1953). – 18. *Renzi, A. A., Elert, J. J.,* und *Gaunt, R.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) (im Druck). – 19. *Richterich, R.:* Experientia (Basel) **14,** 458 (1958). – 20. *Singer, Bertha:* Endocrinology **60,** 420 (1957). – 21. *Skelton, F. R.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **90,** 342 (1955). – 22. *de Stevens, G., Werner, L. H., Halamandaris, A.,* und *Ricca, S.:* Experientia (Basel) **14,** 463 (1958).

Diskussion:

F. Rintelen (Basel): Bekanntlich bewirkt das heterozyklische Sulfonamid Diamox auf dem Wege über eine Carboanhydrase-Hemmung eine gelegentlich recht ausgesprochene Senkung des intraocularen Druckes und stellt eine wesentliche Bereicherung unserer therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung des Glaukoms dar. Es würde mich interessieren, ob bei den neuen Diuretica vom Typus des Esidrex ähnliche Wirkungen auf das Auge bekannt geworden sind. Nach dem Mechanismus der Wirkung dieser Substanzen scheint dies von vornherein wenig wahrscheinlich. In einigen wenigen Glaukomfällen, wo wir versuchsweise statt Diamox 50 mg Esidrex pro die gaben, konnte keine Wirkung auf den intraocularen Druck festgestellt werden.

F. Gross (Basel): Auf Grund verschiedener uns mitgeteilter Berichte ist die Wirkung von Hydrochlorothiazid auf den Augeninnendruck nicht mit derjenigen des Acetazolamid zu vergleichen. Dies dürfte mit seiner praktisch fehlenden Wirkung auf die Carboanhydrase in vivo zusammenhängen.

H. Wirz (Basel): Es ist immer noch fraglich, ob die diuretische Wirkung überhaupt mit der Carboanhydrase-Hemmung in Zusammenhang steht. Diuretische Aktivität und Carboanhydrase-Hemmung gehen nicht parallel.

F. Gross (Basel): Nach *Beyer* ist die in vitro festgestellte Hemmung auf die Carboanhydrase nicht maßgebend für den in-vivo-Effekt auf die Bicarbonatausscheidung.