

Über die diuretische Wirkung des „Novurit.“

Von Dr. A. v. LAJOS.

Die diuretische Wirkung des Quecksilbers wurde zuerst von JENDRASSIK erkannt und in der Form von Kalomel bei kardialen Ödemen als Diuretikum angewendet. Der Mechanismus dieser Wirkung ist auch heute noch nicht genügend bekannt. JENDRASSIK war der Ansicht, dass das Quecksilber mit einem Teile der Serumalbuminate eine hygroskopische Verbindung eingehe, wodurch die Endosmose im Blute gesteigert wird. Trotz der oft vorzüglichen Wirkung des Kalomels, konnte sich dieses Mittel dennoch nicht in die allgemeine Praxis einführen, da verhältnismässig zu oft Quecksilbervergiftungserscheinungen beobachtet wurden. Bei organischen Quecksilberverbindungen — so vor allem beim Novasurol, dessen diuretische Wirkung SAXL und HEILIG im J. 1920 bei Verwendung dieses Mittels als Antiluetikum zufällig entdeckten — ist dies im allgemeinen weniger zu befürchten. Das Novasurol (Oxymercuri-o-chlorphenoxylessigsäures Natrium + Diäthyl-Malloyl-Ureum), das ca. 33—34% Hg enthält, hat sich bekanntlich als Diureticum, besonders bei kardialen Ödemen, Leberzirrhose, Polyserositis usw. sehr gut bewährt, doch sind auch bei diesem Mittel Hg-Vergiftungen beobachtet worden. BERNHARD berichtet sogar über einen Todesfall nach Novasurol-Injektion. Als weniger giftiges Diureticum hat sich Salyrgan (eine komplexe Verbindung von Salicyl-Allylamid-Quecksilber und essigsäurem Natrium) mit einem Hg-Gehalt von ungef. 36% erwiesen, welches zuerst von BRUNN 1924 als Diuretikum ohne unangenehme Nebenerscheinungen beschrieben wird.

Ein ähnliches Präparat wurde von der pharmaz. Firma „Chinoïn“ in Budapest nach den Angaben ISSEKUTZ' unter dem Namen „Novurit“ in den Handel gebracht.

„Novurit“ ist eine 10%ige Lösung des Natriumsalzes von Trimethyl-Cyclopentan-Karbolsäure-Allylamin-Methoxyl-Quecksilberazetat-Karbonsäure ($C_{16}H_{26}O_6NHgNa$), also eine im Wesentlichen dem Salyrgan ähnliche kamphersaure Hg-Verbindung von anderer Struktur, die überdies auch noch 5% Theophyllin enthält. 1 cm³ entspr. 0,10 g $C_{16}H_{26}O_6NHgNa$ + 0,05 g Theophyllin. Novurit enthält 38,8% Hg, also mehr als Novasurol bzw. Salyrgan. Es ist in Wasser, Alkohol, dünnen Säuren und Alkalien löslich, zeigt eine schwach alkalische Reaktion (Lakmus), $p_H=7,8$. Bei ungf. 180 C° zerfällt es. Die Lösung enthält keine Hg-Ionen und bleibt durch eine Schwefelwasserstofflösung unbeeinflusst, nach Zugabe von Säuren bildet sich aber sofort ein schwarzer Hg-Sulfid-Niederschlag.

Die Verbindung mit Theophyllin hat sich gut bewährt, da dieses als Diuretikum der Puringruppe die Zirkulation der Gewebsäfte und die Permeabilität der Gewebe steigert, wodurch nicht bloss ein Synergismus sondern auch eine beträchtliche Steigerung der Wirkung zu erwarten ist. Diese Annahme wird auch durch die Tierversuche ISSEKUTZ' unterstützt, die zeigten, dass die Diurese bei Verabreichung des kamphersauren Hg-Präparates ohne Theophyllin bloss um 66,81% gesteigert wird, mit Theophyllin hingegen durchschnittlich um 272,1%.

Der Wirkungsmechanismus der organischen Hg-Verbindungen ist heute noch nicht geklärt, es ist noch nicht bekannt, ob sie renal oder extrarenal wirken. Nach der Ansicht von SAXL, HEILIG, NONNENBRUCH u. a. entsteht durch die Wirkung der Hg-Diuretika eine Hyperchlorurie, es würde danach zu einer primären Salzdiurese kommen. ISSEKUTZ ist der Meinung, dass „... die organischen Hg-Verbindungen einerseits mit Hilfe der frei werdenden Hg-Ionen ein Nierenreizung erzeugen können, dass aber andererseits auch das organisch gebundene Hg eine spezifische diuretische Wirkung ausüben könne...“. L. WINTERNITZ u. a. versuchen neuerdings die diuretische Wirkung der Hg-Diuretika auf kolloid-chemischem Wege zu erklären. Sie nehmen an, dass diese Verbindungen das im Organismus aufgestapelte Wasser durch eine Veränderung der kolloidalen Struktur des Zellprotoplasmas und der Gewebsäfte zur Ausscheidung bringen, wobei die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe vermindert und die Spasmen der Kapillaren gelöst werden.

Bei der Behandlung der kardialen Ödeme ist es äusserst

wichtig, die Entlastung des Herzens und somit das Einsetzen der Diurese sobald als möglich zu erzielen. Es ist daher notwendig sich Diuretika zu bedienen, die bei gleichzeitiger Verabreichung von DIGITALIS o. dgl. ein Schwinden der Ödeme nach sich ziehen. Amerikanische Autoren, L. G. RCWNTREE, N. M. KEITH, CH. W. BARRIER, M. WHELAN, I. C. HORSACK u. a. verordnen deshalb vor der Einleitung der Novasurol- bzw. Salyrgan-Behandlung zwei Tage hindurch je 8,0 g Ammonium chloratum täglich. Mit diesem Verfahren gelang es ihnen binnen wenigen Tagen eine erhebliche Gewichtsabnahme zu erzielen und die Dekompensation in kurzer Zeit zu beheben. Diese Ergebnisse werden durch die Untersuchungen von SAXL u. ERLSBACHER bestätigt.

Die Wirkung der Hg-Diuretika wurde auch an unserer Klinik geprüft. Zur Verwendung gelangte ausser den bisher im Handel erhältlichen Präparaten neuerdings auch „Novurit“. Dieses Präparat wurde von BERGER, FAZEKAS, GALGÓCZY auf Grund eingehender Untersuchungen bei kardialen Ödemen, Leberzirrhose, kachektischem Hydrops, Geschwulst-Assites und Luetischer Nephrose, von ROHRBÖCK u. HENSZELMANN auch bei exsudativer Pleuritis und tuberkulöser Peritonitis empfohlen.

Wir verwendeten in 9 Fällen von Herzdekompensation Novasurol, in 27 Fällen Novurit u. zw. letzteres 17-mal bei dekompensierten Herzfehlern, 3-mal bei Carcinosis peritonei, 2-mal bei Peritonitis tbc., 5-mal bei Exsudatum pleuriticum. Beide Präparate wurden stets intragluteal verabreicht.

Bei unseren Untersuchungen beobachteten wir, ob die intragluteale Verabreichung des Novurit nicht etwa lokale Schmerzen verursacht, wann die Diurese beginnt, welchen Grad sie erreicht, wann sie aufhört bzw. ob sie bestehen bleibt und endlich ob das neue Präparat nicht etwa Hg-Vergiftungserscheinungen (Stomatitis, Durchfall) bereitet. Zum Vergleiche wurden die oben erwähnten 9 mit Novasurol behandelten Fälle herangezogen. Unsere diesbezüglichen Ergebnisse sind aus den folgenden Tafeln ersichtlich.

TAFEL I.

No.	Name Alter	Klinische Diagnose	Tagesharn- menge in cm ³ vor der Injektion	Verwendetes Diuretikum	cm ³ Harn pro Tag am Tage der Injektion	cm ³ Harn am Tage nach der Injektion	cm ³ Harn am zweiten Tage der Injektion	Wieder- holung des Diu- retikums	cm ³ Harn pro Tag am Tage der Injektion	cm ³ Harn am Tage nach der Injektion	cm ³ Harn am zweiten Tage der Injektion	Anmerkung
1	B. B. ♀ 37 J.	Insuff. aortae	300—700	Novasurol 2·0 cm ³ i. glut.	3100	1200	600	Novasurol 2·0 cm ³ i. glut.	2000	600	500	
2	Sz. A. ♀ 50 J.	Stenosis et insuff. valv. bicusp. Cirrhosis cardiaca	600—700	„	2000	600	500	—	—	—	—	
3	B. J. ♂ 39 J.	Insuff. valv. semilun. aortae. Myodeg. cordis. Ödema univ.	400—800	„	1000	—	—	—	—	—	—	Kombiniert mit Diuretin
4	Cs. L. ♀ 43 J.	Insuff. bicusp. c. stenosi ostii ven. sin. in stad. incomp. Myo- deg. cordis. Cirrhosis card.	300—500	„	2500	1400	500	Novasurol 2·0 cm ³ in glut.	3200	600	1000	Kombiniert mit Salyrgan, Eu- phyllin, Diuret.
5	Cs. L. ♀ 41 J.	Myodeg. cordis in stad. incomp.	400	„	1000	400	400	—	—	—	—	
6	L. I. ♂ 43 J.	Insuff. valv. bicusp. Insuff. aortae in stad. incomp.	500—700	„	600	—	—	—	—	—	—	
7	B. M. ♀ 42 J.	Insuff. valv. bicusp. in stad. incomp.	400	„	900	—	—	—	—	—	—	
8	Sz. F. ♀ 31 J.	Insuff. valv. bicusp. in stad. incomp. Pneumonia crouposa. Exsud. pleurit. sero-purul. l. d.	300—700	„	900	—	—	—	—	—	—	
9	R. I. ♀ 37 J.	Insuff. valv. bicusp. cum. stenosi. Cirrhosis cardiaca.	500—600	Novasurol 1·0 cm ³ i. glut.	900	900	1400	Novasurol 1·0 cm ³ in glut.	1100	500	800	

TAFEL II.

No.	Name Alter	Klinische Diagnose	Tagesharn- menge in cm ³ vor der Injektion	Verwendetes Diuretikum	Wieder- holung des Diu- retikums			Wieder- holung des Diu- retikums	Anmerkung			
					cm ³ Harn pro Tag am Tage der Injektion	cm ³ Harn am Tage nach der Injektion	cm ³ Harn am zweiten Tage der Injektion		cm ³ Harn pro Tag am Tage der Injektion	cm ³ Harn am Tage nach der Injektion	cm ³ Harn am zweiten Tage der Injektion	
1	K. N. J. ♂ 61 J.	Insuff. aortae cum stenosi, in stad. Incomp. Arterioscler. univ.	206—400	Novurit 1·0 cm ³ i. glut.	5800	900	—	Novurit 1·0 cm ³ i. glut.	1700	1000	800	Noch 2 Novurit-Inj. mit je 3000 cm ³ Diurese
2	B. J. ♂ 32 J.	Tbc. pulm. Bronchitis capillaris. Insuff. bicusp.	500—1200	"	4950	1100	1000	"	4600	900	700	Noch 1 Novurit-Inj. mit 3650 cm ³ Diurese
3	R. A. ♂ 75 J.	Insuff. bicusp. et sten. aortae in stadio incomp.	300—500	"	3600	800	500	"	3200	1400	800	
4	Cs. A. ♂ 48 J.	Insuff. bicusp. Myodeg. cordis in stad. Incomp. Oedema univ.	?	Novurit 2·0 cm ³ in glut.	2100	1800	—	—	—	—	—	
5	Dr. K. M. ♂ 42 J.	Myodeg. cordis. Insuff. bicusp. in stad. incomp.	200—500	"	4400	1200	400	"	1200	400	400	
6	J. J. ♂ 54 J.	Tbc. pulm. Myocarditis chron. in stad. incomp. Oedema univ.	300—600	"	4000	1300	500	Novurit 2·0 cm ³ i. glut.	1200	600	300	
7	B. M. ♂ 51 J.	Insuff. aortae cum stenosi, in stad. incomp. Aneurysma art. anonymae	700—1000	"	3300	1900	1300	—	—	—	—	Die Wirkung stabilisiert sich. Befriedigende Diurese
8	B. M. ♂ 51 J.	"	1300—2500	"	1700	1200	—	—	—	—	—	Die Diurese bleibt bestehen.
9	M. M. ♂ 51 J.	"	?	"	2800	1500	800	—	—	—	—	Nach Diuretici und Digi- taria bleibt die Diurese bestehen
10	S. I. ♂ 60 J.	Myodeg. cordis, in stad. incomp. Insuff. valv bicusp. relativa	?	"	3800	1800	—	Novurit 2·0 cm ³ i. glut.	2100	2500	1800	Beständige Wirkung
11	S. I. ♂ 60 J.	"	600—1300	"	3200	1600	1300	—	—	—	—	
12	M. A. ♂ 60 J.	Insuff. aortae cum stenosi in stad. incomp. Myodeg. cordis	200	"	5200	2500	500	Novurit 2·0 cm ³ in glut.	4000	1000	600	Vorher zwei Tage hin- durch NH ₄ Cl per os.
13	M. J. ♀ 44 J.	Insuff. valv. bicusp. in stad. incomp. c. stenosi ostii ven. sin.	400	"	1500	500	500	"	1800	300	400	Noch 3×2·0 cm ³ Novurit mit einer Diurese von 1400—900—1100 cm ³

Aus unseren Beobachtungen geht hervor, dass die intramuskuläre (intragluteale) Injektion des „Novurit“ entweder gar keine oder bloss ganz geringe Schmerzen verursacht, im Gegensatz zu Novasurol, das intramuskulär bekanntlich oft recht schmerzhaft ist. Die Diurese begann nach Novasurol in 3—4, nach Novurit in $\frac{1}{2}$ —2 Stunden und hielt nach Novasurol 12—24, nach Novurit 24—36 Stunden an. Bei der Verwendung von Novasurol betrug die Tagesharmmenge durchschnittlich 600—3100 cm³, bei Novurit durchschnittlich 1200—6100 cm.³ Bei beiden Präparaten nimmt die Diurese am zweiten Tage nach der Injektion etwas ab u. zw. ist diese Abnahme bei Novasurol stärker. Am dritten Tage sinkt die Diurese wieder auf die Tagesmenge vor der Injektion. Bei Novurit war jedoch öfters eine protrahierte Wirkung, eine Stabilisierung der verstärkten Diurese zu beobachten, was bei Novasurol fehlte. Bemerkenswert ist folgende Beobachtung, die wir besonders bei schweren Fällen von Myodegeneration machen konnten: Gelang es auch mit Hilfe der angewendeten Mittel nicht die Dekompensation zu beheben, oder aber stellte sich nach vorübergehender Kompensation die Dekompensation wieder ein, dann stellte sich bei Wiederholung (nach ca. 7—14 Tagen) der Hg-Behandlung die Diurese in bedeutend schwächerem Grade oder manchmal garnicht mehr ein. Vergiftungserscheinungen waren nach Novurit in *keinem* Falle zu beobachten, nach Novasurol hingegen von 9 Fällen 7-mal.

Die diuretische Wirkung des Novurit konnte durch Verabreichung von je 8.0 g Ammonium chloratum täglich zwei Tage vor der Injektion hindurch verstärkt werden.

TAFEL III.

No.	Name Alter	Klinische Diagnose	Tagesharn- menge in cm ³ vor der Injektion	Verwendetes Diureticum	cm ³ Harn pro	cm ³ Harn am	cm ³ Harn am	Wieder- holung des Diu- retikums	cm ³ Harn pro	cm ³ Harn am	cm ³ Harn am	Anmerkung
					Tag am Tage der Injektion	Tag nach der Injektion	zweiten Tage der Injektion		Tag am Tage der Injektion	Tag nach der Injektion	zweiten Tage der Injektion	
14	B. V. ♀ 60 J.	Insuff. valv. bicusp. in stad. incomp.	300	Novurit 2·0 cm ³ i. glut.	1300	300	400	—	—	—	—	
15	K. A. ♀ 41 J.	Insuff. aortae in stad. incomp.	500	"	3600	300	400	Novurit 2·0 cm ³ in glut.	2300	500	700	
16	M. J. ♂ 55 J.	Incomp. cordis. Polycythaemia rubra. Hypertonia	700	"	2700	1800	2000	—	—	—	—	Die Diurese bleibt bestehen
17	P. M. ♂ 59 J.	Insuff. et sten. aortae in stadio incomp.	800	"	3800	1300	900	Novurit 2·0 cm ³ i. glut.	2700	1000	900	Nach 2×8·0 gr. NH ₄ Cl+ +2·0cm ³ Novurit:6100cm ³
18	H. J. ♀ 40 J.	Carcinosis peritonei. Cahexia majoris gradus.	400	"	1600	600	300	"	1600	400	—	
19	Sz. I. ♀ 64 J.	Carcinosis peritonei. Ascites. Icterus gravis.	?	"	2100	400	300	"	100	—	—	
20	V. P. ♀ 51 J.	Tumor abdom. (Carcinoma coli?) Ascites majoris gradus.	?	"	2700	500	600	"	2200	700	600	Nach 2×8·0 gr. NH ₄ Cl+ +2·0cm ³ Novurit:3200cm ³
21	M. G. ♀ 70 J.	Cirrhosis Laënnec. Peritonitis tbc.	200	"	1200	900	200	"	400	—	—	
22	S. M. ♂ 21 J.	Polyserositis tuberculosa	500	"	2700	500	400	"	1400	—	—	
23	G. M. ♂ 17 J.	Exsud. pleurit. lat. dextr.	?	"	2500	—	—	"	2700	—	—	Die Dämpfung schwindet sehr rasch
24	F. Sz. ♂ 26 J.	Exsud. pleurit. lat. sin.	?	"	2500	—	—	—	—	—	—	"
25	T. D. ♂ 43 J.	Exsud. pleurit. lat. sin.	1800—2000	"	4100	1300	1700	—	—	—	—	"
26	B. J. ♂ 29 J.	Exsud. pleurit. lat. dextr	?	"	3700	700	1100	—	—	—	—	
27	B. I. ♂ 28 J.	"	1300	"	5200	1100	600	Novurit 2·0 cm ³ i. glut.	4700	1100	600	

Bei entzündlichen Erkrankungen in Körperhöhlen sowie bei Aszites als Begleiterscheinung von Geschwülsten verwendeten wir bloss Novurit, so dass uns hier ein Vergleich mit der Wirkung anderer organischen Hg-Präparate nicht möglich ist. Bei pleuritischem Exsudat (5 Fälle) beobachteten wir die Veränderung des physikalischen Befundes neben dem Grade der Diurese. Auch bei diesen Fällen stellte sich die Diurese wie bei ben Herzkranken in $\frac{1}{2}$ —2 Stunden ein. Die täglich entleerte Harnmenge betrug 2500—5200 cm³. In 4 Fällen (23, 24, 25, 26, Tafel II.) setzte die Resorption des Exsudats nach je 2,0 cm³ Novurit sehr rasch ein, auch der physikalische Befund änderte sich dementsprechend, in dem fünften Falle (Tafel II., 27) bestand das Exsudat schon 7 Monate. Der Kranke erhielt schon früher von seinem behandelnden Arzte öfters mit diuretischem Erfolg Novurit, trotzdem erzielten auch wir eine Harnmenge von 5200—4700 cm³ auf 2,0 Novurit. Auch bei tuberkulöser Peritonitis war die Novurit-Wirkung befriedigend, was wesentlich zur Linderung ihrer Beschwerden beitrug, doch standen diese Kranken bloss kurze Zeit in unserer Beobachtung, so dass wir über nähere Angaben nicht verfügen. Die Darreichung von Novurit ermöglicht uns nach der eintretender Diurese bei, mit Aszites verbundenen Bauchgeschwülsten und Carcinosis peritonei die Palpation des Tumors und die Aufstellung der sicheren Diagnose.

Trotz unseren verhältnismässig geringen Erfahrungen dürfen wir sagen, dass unser pharmakologisches Rüstzeug mit dem „Novurit“ um ein vorzügliches Diuretikum reicher geworden ist. Bei Verwendung dieses Präparates stellt sich bei dekompensierten Herzfehlern, bei entzündlichen Erkrankungen in Körperhöhlen, Carcinosis peritonei, Leberzirrhose eine mächtige Diurese ein, deren Wirkungsgrad jenen der Diurese nach Novasurol ungefähr $2\frac{1}{2}$ -mal übertrifft. Die Diurese läuft nach Novurit in ungef. 24—36 Stunden, nach Novasurol in ungef. 12—24 Stunden ab. Bei Novurit sieht man jedoch öfters eine protrahierte Wirkung, eine Stabilisierung der Diurese, was bei Novasurol in keinem Falle beobachtet werden konnte. Novurit besitzt dem Novasurol gegenüber noch zwei nicht genug hoch zu schätzende Vorteile: d. s. die absolute Schmerzlosigkeit bei intralutealer Verabreichung und seine vollständige Ungiftigkeit.

Literatur.

- Berger E.*: Gyógyászat. 1928. 15. sz.
Bernhard M.: Med. Klin. 1922. No. 4.
Brunn: W. Kl. W. 1924.
Fazekas I.: O. H. 1928. 16. sz.
Galgóczy J.: O. H. 1928. 35. sz.
Henszelmann A.: O. H. 1925. 37. sz.
Horsak J. C.: The Journal of Canadian Med. Association 16. k, 181. o.
Issekutz és Végh: O. H. 1928. 45. sz.
Jendrassik E.: O. H. 1890.
Keith N. M., Mhelan M.: The Journal of Clinical Investigation 1926. okt.
The Transactions of the Association of American Physicians. 181. o.
Nonnenbruch: D. M. W. 1926. No. 29.
Rohrböck F.: O. H. 1926. 29. sz.
Rowntree L. G., Keith N. M., Barrier Ch. W.: The Journal of the American Medical Association. 1925. okt.
Saxl und Hellig: W. Kl. W. 1920. No. 2.
Saxl und Ertlsbacher: W. Kl. W. 1929. No. 2.
Winternitz L.: Kl. W. 1928. No. 29.
-