

- Clin. chim. Acta (Amsterdam) 6, 851 (1961). — 94. YOSHINAGA, K., C. ITOH, H. ISHIDA, T. SATO and Y. WADA, Nature (London) 191, 599 (1961). — 95. KELLY, H. M., M. C. PIPER and R. M. WILDER, Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 11, 65 (1936). — 96. GOLDENBERG, M., Amer. J. Med. 10, 627 (1951). — 97. MANGER, W. M., E. V. FLOCK, J. BERKSON, J. L. BOLMAN, G. M. ROTH, E. J. BOLDEN and M. JACOBS, Circulation 10, 641 (1954). — 98. v. EULER, U. S. and G. STROM, Circulation 15, 5 (1957). — 99. VOORHIES, M. L. and L. I. GARDNER, J. Clin. Endocr., Springfield 321, 31 (1961). — 100. v. STUDNITZ, W., Lancet, London 2, 215 (1961). — 101. v. STUDNITZ, W., Clin. chim. Acta (Amsterdam) 6, 526 (1961). — 102. DUCHON, J. and V. GREGORA, Clin. chim. Acta (Amsterdam) 7, 443 (1962). — 103. CARLSSON, A., Pharmacol. Rev., Baltimore 11, Part 2, 490 (1960). — 104. EHRINGER, H. and O. HORNYKIEWICZ, Klin. Wschr. 38, 1236 (1960). — 105. BURBEAU, A., G. C. MURPHY and T. L. SOURKES, Science (Washington) 133, 1706 (1961). — 106. BIRKMEYER, W. and O. HORNYKIEWICZ, Arch. Psychiatr. 203, 560 (1962). — 107. FRIEDHOFF, A. J., L. HEKIMIAN, M. ALBERT and E. TOBACH, J. Amer. Med. Ass. 184, 285 (1963). — 108. NASHOLD, B. S. and N. KIRSHNER, Neurology 13, 753 (1963). — 109. GREER, M. and C. M. WILLIAMS, Neurology 13, 73 (1963). — 110. HORNYKIEWICZ, O., German Med. Monthly 7, 344 (1962). — 111. WEIL-MALHERBE, H., J. Ment. Sc., London 101, 733 (1955). — 112. NADLER, H. L. and D. Y. HSIA, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 107, 721 (1961). — 113. PARE, C. M. B., M. SANDLER and R. S. STOREY, Lancet, London 1, 551 (1957). — 114. HUANG, I., S. TANNENBAUM, L. BLUME and D. Y. HSIA, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 106, 533 (1961). — 115. SMITH, A., A. T. TAYLOR and S. B. WORTIS, N. England J. Med. 268, 707 (1963). — 116. HOFFER, A. and H. OSMOND, Canad. Med. Ass. J. 85, 1309 (1961). — 117. KETY, S. S., Science (Washington) 129, 1528, 1590 (1959). — 118. FRIEDHOFF, A. J. and E. VAN WINKLE, J. Nerv. Ment. Dis. 135, 550 (1962). — 119. TAKESADA, M., Y. KAKIMOTO, I. SANO and Z. KANEKO, Nature 199, 203 (1963). — 120. Hypertension — Chemical and Hormone Factors. A Symposium. Circulation Research 9, 715—805 (1961). — 121. Hypertension — Recent Advances ed. by A. H. BREST and J. H. MOYER, Lea and FEBIGER, Philadelphia (1961). — 122. LUFT, R. and U. S. v. EULER, J. Clin. Invest. 32, 1065 (1953). — 123. TOMOMATSO, R., Y. VEBA, T. MATSUMOTO, T. IKOMA and Y. KONDO, Jap. Heart J. 4, 13 (1963). — 124. BREWSTER, W. R., Jr., J. P. ISSACS, P. F. OSGOOD and T. L. KING, Circulation 13, 1 (1956). — 125. CANOAY, J. J., M. SCHOAF, B. J. DUFFY, JR. and L. H. KYLE, N. England J. Med. 257, 435 (1957). — 126. GAFFNEY, T. E., E. BRAUNWALD and R. L. KOHLER, N. England J. Med. 265, 16 (1961). — 127. SPINKS, A. and J. H. BURN, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 7, 93 (1952). — 128. D'ORIA, A. and J. LEDUC, Arch. Biochemistry 87, 224 (1960). — 129. DENGLER, H. J., H. E. SPIEGEL and E. O. TITUS, Nature (London) 191, 816 (1961). — 130. WURTMAN, R. J., I. J. KOPIN and J. AXELROD, Endocrinology 73, 63 (1963).

Irwin J. Kopin, M. D.  
National Institute of Mental Health  
Bethesda 14, Md./USA

## Beurteilung der aldosteronantagonistischen Wirkung eines Diuretikums<sup>1)</sup>

Von

M. MANN, J. GFELLER und W. SIEGENTHALER

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Zürich (Direktor: Prof. R. Hegglin)

(Der Schriftleitung zugegangen am 20. Dezember 1963)

Die Prüfung einer aldosteronantagonistischen Wirkung eines neuen Diuretikums wird beschrieben. Hohe Werte des  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Quotienten sowie das Verhalten der Aldosteronausscheidung im Urin lassen allein keine Rückschlüsse auf den Wirkungsmechanismus einer diuretisch wirksamen Substanz zu. Die bei zwei beidseits total adrenaletomierten Patienten unter dem Diuretikum erhebliche ansteigende Diurese und Natriurese und die gering vermehrte Kaliurese sprechen in Abwesenheit von Aldosteron gegen eine wesentliche aldosteronantagonistische Wirkung des untersuchten Präparates.

The antagonism of a new diuretic towards aldosterone was tested. High  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  quotients and the urinary excretion of aldosterone alone are not sufficient basis for the evaluation of the action of a diuretic. In two bilaterally and totally adrenaletomized patients, i. e., in the absence of aldosterone, the diuretic caused a marked diuresis and increased sodium excretion, with a slightly increased excretion of potassium. Thus the preparation does not appear to act by antagonising aldosterone.

Dank der in den letzten Jahren erfolgten Entwicklung von wirksamen Diuretika ist es heute möglich, eine große Zahl von oedematösen Patienten erfolgreich zu behandeln (1). An ein neu entwickeltes, diuretisch

wirksames Präparat werden daher immer höhere Anforderungen gestellt. Ein solches Präparat soll sich auszeichnen durch eine starke natriuretische und diuretische Wirkung bei geringer Kaliurese, eine besondere Art des Wirkungseintrittes oder der Wirkungsdauer, eine günstige Applikationsform, oder durch einen speziellen Wirkungsmechanismus, der eine erfolgreiche Behandlung auch bei Patienten ermöglicht, die auf die bisherigen Medikamente refraktär geworden sind. — Der

<sup>1)</sup> Diese Arbeit wurde durch die Hilfe des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung ermöglicht. Die beiden Firmen Farbwerke Hoechst, Frankfurt und Searle, Chicago waren uns bei der Beschaffung von Isotopen behilflich.

gelegentlich vorkommende *sekundäre Hyperaldosteronismus* oedemkranker Patienten stellt ein besonderes therapeutisches Problem in der Behandlung hydropischer Patienten dar. Die Untersuchung auf eine möglicherweise vorhandene aldosteronantagonistische Wirkung ist deshalb bei jedem neuen, in klinische Prüfung gelangenden Diuretikum gegeben.

Wir versuchten daher, die Frage einer allfälligen *aldosteronantagonistischen Wirkung* an Hand des neuen Diuretikums „Fursemid“ bzw. „Lasix“ Hoechst (Abb. 1) so abzuklären, daß sich der dabei verwendete

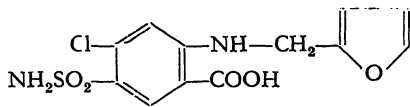


Abb. 1

Konstitutionsformel von „Fursemid“

Modellversuch auch in anderen Fällen zur Klärung des gestellten Problems eignen dürfte. Auf Grund der folgenden Beobachtung wurde uns die Frage gestellt, ob sich konkrete Anhaltspunkte für eine wesentliche aldosteronantagonistische Wirkung dieses Präparates finden lassen. Bei einem an kardialer Stauungsinsuffizienz leidenden und bei einem an dekompensierter Leberzirrhose erkrankten Patienten stellten andere Untersucher (2) unter 75 mg „Fursemid“ per os/Tag eine deutliche Erhöhung des  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Quotienten von 0,04 auf 2,0 bzw. von 0,03 auf 2,0 fest. Unter 75 mg Hydrochlorothiazid per os/Tag erfolgte dagegen nur ein geringer Anstieg des  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Quotienten auf Werte unter 1,0.

#### Natrium-Kalium-Quotient im Urin

Nachdem wir bei einer Anzahl oedematöser Patienten die deutliche *diuretische* und *natriuretische* Wirkung von „Fursemid“ beobachtet hatten, verfolgten wir bei zwei mit „Fursemid“ behandelten hydropischen Leberpatienten das Verhalten des  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Quotienten im Urin (Abb. 2). Der eine dieser Patienten war normokaliämisch, der andere hypokaliämisch. Vor der Behandlung betrug die Natriumausscheidung im 24-Stdn.-Urin 54 mÄq bzw. 127 mÄq, die Kaliumausscheidung 126 mÄq bzw. 41 mÄq. Der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Quotient lag vor Therapiebeginn bei 0,4 bzw. 3,1. Unter 160 mg „Fursemid“ per os/Tag stieg der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Quotient auf 2,4 bzw. 10,0. Während beim normokaliämischen Patienten unter „Fursemid“ somit nicht nur eine Erhöhung der Diurese und Natriurese, sondern auch eine leichte Zunahme der Kaliurese auftrat, fehlte ein solcher Effekt beim hypokaliämischen Patienten. Im letzteren Fall resultierte daraus ein deutlich erhöhter  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Quotient. Diese Beobachtung soll zeigen, wie vorsichtig die Beurteilung des  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Quotienten im Urin hinsichtlich des Wirkungsmechanismus eines Diuretikums erfolgen soll. Hohe Werte des im Urin berechneten  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Quotienten lassen daher allein ohne Kenntnis des Serumkaliums keinen Schluß auf eine aldosteronantagonistische Wirkung zu.

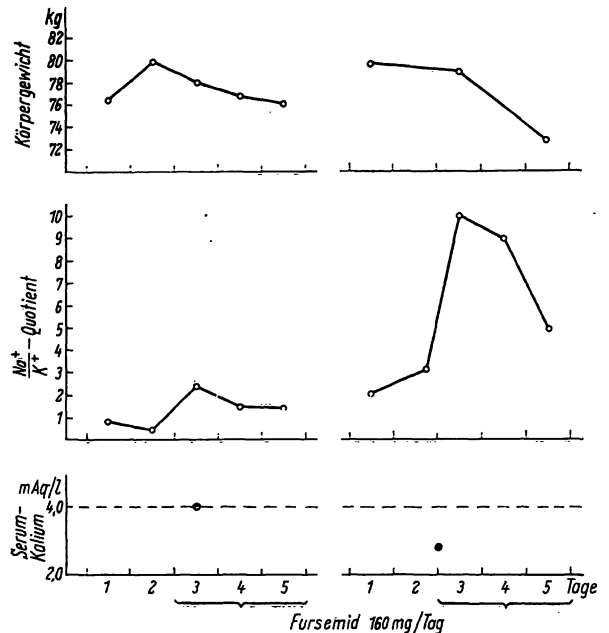


Abb. 2

Verhalten des  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Quotienten im Urin unter „Fursemid“-Behandlung bei einem normokaliämischen und einem hypokaliämischen hydropischen Leberpatienten

#### Aldosteronausscheidung

Auch aus der Aldosteronausscheidung im Urin läßt sich keine Differenzierung in aldosteronantagonistische oder rein saluretische Wirkung vornehmen, wie sich das aus folgenden Beispielen ergibt. Bei einem nicht oedematösen 55jährigen Mann (Abb. 3) und bei einem 54jährigen hydropischen Leberpatienten (Abb. 4) bestimmten wir quantitativ nach der Doppelisotopenmethode von PETERSON (3, 4) im 24-Stdn.-Urin die Ausscheidung des pH-1-Metaboliten, d. h. des 3-Oxo-Konjugates, bei dem es sich wahrscheinlich um ein 18-Aldosteronglukuronid handelt (5).

Analog zu den Beobachtungen bei Verwendung eines bekannten Saluretikums oder eines effektvollen Aldosteronantagonisten (Abb. 5) steigt beim Nichtoedematösen die Aldosteronausscheidung auch unter „Fursemid“ an (Abb. 3). Beim hydropischen Patienten fehlt dagegen wie unter dem Einfluß anderer Saluretika und Aldosteronantagonisten (Abb. 5) eine Zunahme der Aldosteronurie (Abb. 4). Ein sekundärer Hyperaldosteronismus oedematöser Patienten tritt unter diuretischer Behandlung erst dann auf, wenn die Oedeme ausgeschwemmt sind (6, 7). Die Aldosteronausscheidung gesunder Personen einerseits und oedematöser Kranker andererseits verhält sich somit sowohl unter saluretischer wie auch unter aldosteronantagonistischer Behandlung grundsätzlich gleichsinnig. Die Differenzierung eines Diuretikums als Saluretikum oder Aldosteronantagonist ist somit durch Untersuchung der Aldosteronausscheidung *nicht* möglich. — Wir versuchten daher, die Frage einer möglichen aldosteronantagonistischen Wirkung des Diuretikums „Fursemid“ auf anderem Wege abzuklären.

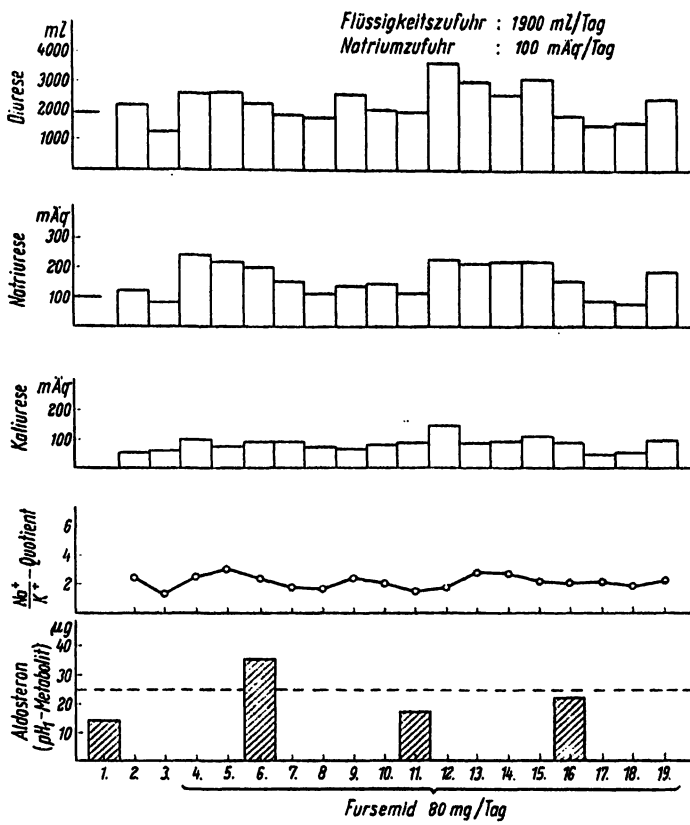


Abb. 3

Aldosteronexkretion unter „Furosemid“ bei einem nicht oedematösen Patienten (O. L. ♂, 55j.) (Methode nach PETERSON)

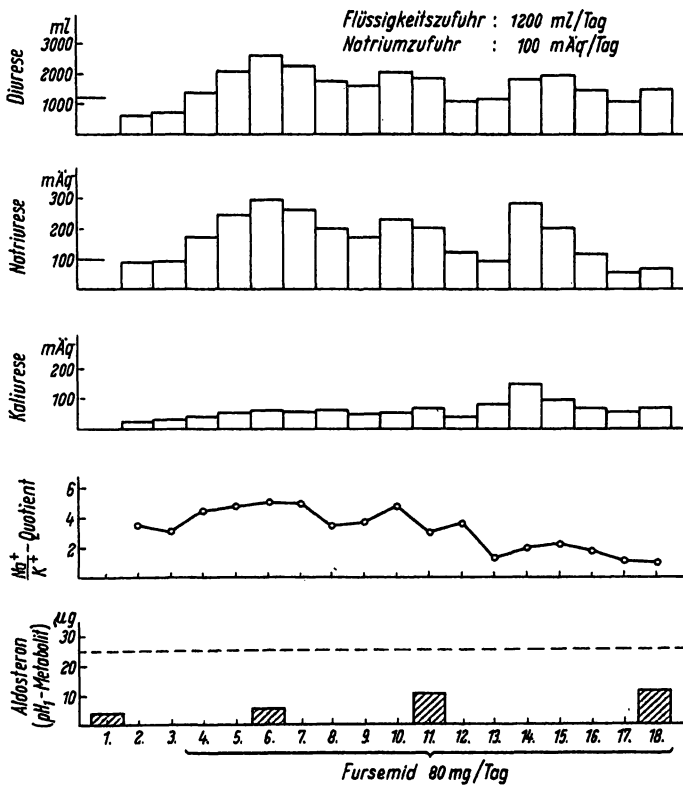


Abb. 4

Aldosteronexkretion unter „Furosemid“ bei einem oedematösen Patienten (A. G. ♂, 54 j., dekomp. Leberzirrhose) (Methode nach PETERSON.)

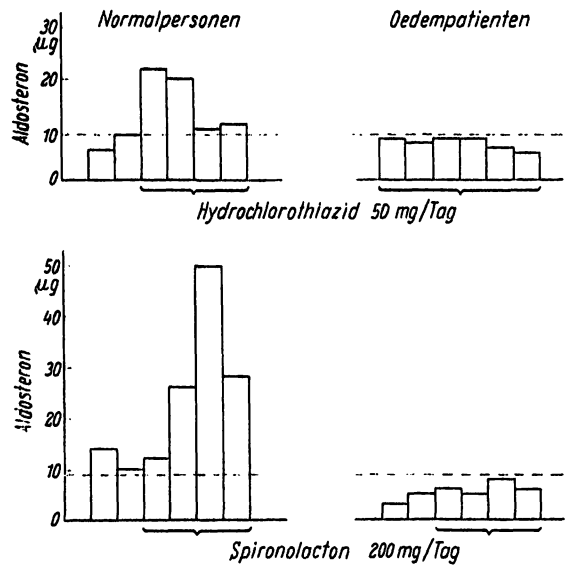


Abb. 5

Tägliche Aldosteronausscheidung beim Nicht-Oedematösen und beim Oedematösen unter einem Saluretikum und unter einem Aldosteronantagonisten (Methode nach NEHER und WERTSTEIN).

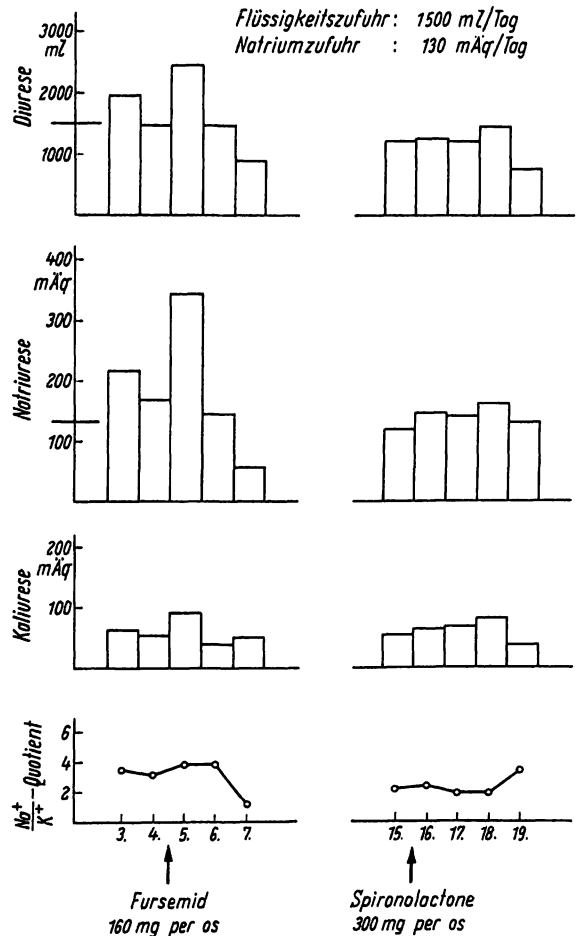


Abb. 6

Diuresis, Natriuresis und Kaliuresis unter „Furosemid“ und Spironolactone bei einem 21 jährigen, bds. total adrenalectomierten, nicht mineralocorticoid substituierten Patienten.

## Verhalten adrenaletomierter Patienten

*Aldosteronantagonisten* sind Stoffe, welche die Wirkungen der Mineralocorticoide selektiv hemmen (8, 9, 10). Sie führen somit nur in Anwesenheit von Mineralocorticoiden, von denen Aldosteron am wirksamsten ist, zu einer vermehrten Natriurese und Diurese und zu einer verminderten Kaliurese. — Wir verabreichten daher das Diuretikum „Fursemid“ zwei wegen *Cushingschem* Syndrom beiderseits total *adrenaletomierten* Patienten, die seit über 4 Wochen nicht mit Mineralocorticoiden substituiert waren. Während der Versuchsdauer waren die Flüssigkeits- und die Natriumzufuhr konstant. Unter 160 mg „Fursemid“ per os als einmalige Dosis trat nun sofort eine deutlich vermehrte Diurese und Natriurese sowie eine gering vermehrte Kaliurese auf (Abb. 6). Dagegen fehlte ein solcher Effekt unter der

beträchtlichen Einzeldosis von 300 mg „Aldactone A“ per os (Abb. 6). Auch der zweite total adrenaletomierte Patient zeigte ein entsprechendes Verhalten.

Im Unterschied zum klassischen Aldosteronantagonisten führt also „Fursemid“ auch beim beiderseits total adrenaletomierten, nicht mineralocorticoid substituierten Patienten zu einer stark vermehrten Diurese, Natriurese und gering erhöhten Kaliurese. Da somit „Fursemid“ auch in Abwesenheit von Aldosteron eine kräftige Diurese und Natriurese bewirkt, kann der wesentliche diuretische Wirkungsmechanismus dieses Präparates *nicht* in einem Aldosteronantagonismus bestehen.

Unseren Laborantinnen Miss AUDREY ALBERGA, Frä. MARIANNE APPENHEIMER und Frä. MAYA FAHRNI, sowie unserer Oberschwester ALICE JUNG sind wir für ihre wertvolle Mitarbeit zu großem Dank verpflichtet.

## Literatur

1. SIEGENTHALER, W. und J. GFELLER, *Mkurse Aerzt. Fortb.* 13, 428 (1963). — 2. Exposé der Farbwerke Hoechst AG. Frankfurt über „Salu 22058“ („Fursemid“). — 3. KLIMAN, B. und R. E. PETERSON, *J. biol. Chemistry* 235, 1639 (1960). — 4. PETERSON, R. E., *The Application of Tritium to the Assay of steroids in Biological Extracts. Symposium on Advances in Tracer Applications of Tritium*, New York (1958). — 5. TAIT, J. F., S. A. S. TAIT und R. UNDERWOOD, *International Symposium on Aldosterone*, Prague, 23—25 August, 1963. — 6. SIEGENTHALER, W., B. TRUNIGER, H. BÄCHTOLD, F. RHOMBERG und G. SIEGENTHALER, *Schweiz. med. Wschr.* 91, 314 (1961). — 7. TRUNIGER, B. und W. SIEGENTHALER, *Klin. Wschr.* 38, 385 (1960). — 8. GANTT, C. L., *Metabolism* 11, 1061 (1962). — 9. KAGAWA, C. M., F. M. STURTEVANT und C. G. VAN ARMAN, *J. Pharm. exp. Therap.* 126, 8162 (1959). — 10. LIDDLE, G. W., *Science* 126, 1016 (1957).

Priv.-Doz. Dr. med. W. Siegenthaler  
Kantonsspital Zürich  
Zürich 6, Schweiz, Rämistr. 100

## KURZMITTEILUNG

Spaltung der Methaqualone-Glucuronsäurebindung durch  $\beta$ -Glucuronidase

Fermentative Aufarbeitung toxikologischen Untersuchungsmaterials

5. Mitteilung: Zur Chemie und Analytik der Schlafmittel\*)

Von

K.-H. BEYER und D. KLINGE

*Aus der Landesanstalt für Lebensmittel-, Arzneimittel- und gerichtliche Chemie Berlin (Direktor: Dr.-Ing. A. Emden)*

(Der Schriftleitung zugegangen am 7. April 1964)

Zahlreiche durch Suicide bzw. Suicidversuche auftretende Vergiftungsfälle (1, 2, 3) mit Methaqualone<sup>1)</sup>

\*) 4. Mitteilung: *Pharmaz. Ztg.* 108, 1374 (1963).

<sup>1)</sup> Methaqualone = 2-Methyl-3-o-tolyl-4(3H)-chinazolinon. Einziger Bestandteil der Arzneispezialitäten *Revonal* (Merck), *Dormigoa* (Scheurich), *Normi-Nox* (Dr. Herbrand), kombiniert mit weiteren Wirkstoffen in *Visinal-Neu* (Stada), *Rebuso* (Ravensberg-Chemie) und *Spasmipront* (Mack).

(International non-proprietary name), einem chemisch neuartigen Schlafmittel, veranlaßten analytische Studien über den Nachweis dieser Verbindung in organischem Material. Wie bereits KÜHN und KEIL (4) berichteten, wird Methaqualone überwiegend *in gebundener Form* im Urin ausgeschieden. Eigene papierchromatographische und spektrophotometrische Untersuchungen bestätigten diesen Befund. Erst nach Säurehydrolyse gelingt es,