Über die Verteilungs- und Ausscheidungsverhältnisse des Urotropin im menschlichen Körper und deren Verwendung zur Differentialdiagnose des Hydrocephalus (nach Ibrahim).

Von

Dr. Walther Usener,

ehem. Assistenzarzt am städtischen Säuglingsheim.

(Aus dem städt. Säuglingsheim zu Dresden [Dir. Arzt: Professor Dr. Rietschel].)

(Eingegangen am 21. April 1913.)

Der Übergang des Urotropin (Hexametylentetramin) in die verschiedenen Körperflüssigkeiten und Sekrete bei interner Darreichung ist seit dessen Einführung in die Therapie durch Nicolaier Gegenstand wiederholter Untersuchungen geworden.

Hervorzuheben sind: für die Ausscheidung in den Urin die klinischen Arbeiten von Nicolaier¹⁾, Suter²⁾, Götzl und Salus³⁾, Cammidge⁴⁾, His⁵⁾ u. a., die experimentellen Arbeiten von Stern⁶⁾, dessen Schülern⁷⁾ u. a.⁸⁾ für den Übergang in die Galle experimentelle Untersuchungen an Hunden von Sterns Schülern Knick und Pringsheim⁹⁾; für den Übergang in den Liquor cerebrospinalis Arbeiten von Cushing und Crowe¹⁰⁾, Hald¹¹⁾ und Ibrahim¹²⁾; für den Übergang in das Blut die Arbeit von Hald¹¹⁾, in die Frauenmilch die Erwähnung der Tatsache bei Hald¹¹⁾.

Nach Durchführung meiner Hauptversuche sind noch die Arbeiten von Weinrich¹³⁾ (für den Liquor cerebrospinalis) und von Rieder¹⁴⁾ (für die Frauenmilch) erschienen.

Die quantitativen Bestimmungen von Hald für die Verhältnisse im Liquor cerebrospinalis ergänzen und bestätigen z. T. die experimentellen Versuche von Quincke und von Falkenhayn und Naunyn über Strömungswege und Zeiten der Cerebrospinalflüssigkeit. Nach interner Darreichung von Urotropin ist für Sekretion und Resorption, gemessen an der abfallenden Urotropinkonzentration im Liquor ein regelmäßiger Ablauf der Ausscheidung zu finden. Dieser weist vielleicht auf eine gesetzmäßige, zugleich die Druckverhältnisse regulierende Liquorströmung, zum mindesten aber auf einen kontinuierlichen Stoffaustausch zwischen Liquor einerseits und Blut- und Lymph-

system andererseits hin. Die Tatsache, daß unter einer großen Zahl untersuchter Arzneistoffe Urotropin allein konstant übergeht, bildet nach Hald einen Beweis für die Annahme, daß der Liquor das Produkt einer spezifischen Sekretion ist. Die Übereinstimmung in diesen Befunden veranlaßte Ibrahim zu dem Versuch, auf sie eine differentialdiagnostische Methode zur Unterscheidung zwischen den akuten und chronischen (stationären) Formen des Hydrocephalus zu begründen. Wenn er mit großer Wahrscheinlichkeit die Entstehung des Hydrocephalus auf ein Mißverhältnis zwischen Sekretion und Resorption (auf eine Störung in der Regulation der Liquorströmung) zurückführen durfte, so mußte er annehmen, daß bei dem akuten Hydrocephalus eine Verzögerung der Resorption zu finden sei, die bei dem chronischen nicht mehr vorhanden sein konnte. Danach erwartete er, daß sich das Urotropin beim akuten wachsenden Hydrocephalus über eine gewisse beim gesunden Kind festzustellende Normalzeit hinaus chemisch im Lumbalpunktat nachweisen ließe, bei dem chronisch abgelaufenen nicht. Seine Annahme konnte er in — vorerst mit Vorbehalt mitgeteilten — Untersuchungen an 17 gesunden und 6 an Hydrocephalus erkrankten Kindern bestätigen.

Auch diese positiven Befunde können nicht über den hypothetischen Charakter der Voraussetzungen Ibrahims täuschen, durch den die Deutung der Resultate kompliziert wird und erst auf Grund weiterer Kontrollversuche wahrscheinlicher gemacht werden kann. Es wird darüber noch zu sprechen sein. Zum Ausbau einer einheitlichen Methodik war es wünschenswert, die Beziehungen der Ausscheidungsdauer zur Höhe der Urotropindosis, zum Alter und Gewicht des Kindes zu verfolgen. Es war weiter zu untersuchen, ob der normale Ablauf durch anderweitige Erkrankungen eine Störung erleiden könnte: außer Nierenerkrankungen, auf die Ibrahim in diesem Sinn hingewiesen hat, waren Störungen der Stoff- und Wasserbilanz infolge Ernährungsstörungen in Betracht zu ziehen. Es war endlich noch zu untersuchen, ob nicht die Sekretion des Urotropin in den Liquor unter pathologischen Verhältnissen primär gestört und dadurch die Resorption erst sekundär verzögert sein könnte. In der Richtung dieser Fragen sollen die folgenden Untersuchungen die Sekretions- und Resorptionsbedingungen für das Urotropin in allen erreichbaren flüssigen Medien des Körpers am gesunden und kranken Kind feststellen und an einigen Erkrankungsfällen der Hirnhäute einen Beitrag zu der Fragestellung Ibrahims geben.

I. Methode des chemischen Urotropinnachweises.

Für den chemischen Urotropinnachweis kommt nach Hald und Ibrahim an erster Stelle die Schryversche Methode in Frage. Die Methoden von Nicolaier und Crowe sind weniger sicher und geben nur qualitative Ausschläge. Nach Hald läßt sich mit der Schryverschen Methode bei Vergleich mit den Farbausschlägen abgestufter wäßriger Urotropinlösungen annähernd quantitativ die vorhandene Urotropinkonzentration in Liquor und Serum bestimmen, „wenn auch die Werte durchgängig etwas zu hoch sind“.

Eine exakte quantitative Methode hat Schröter¹⁵⁾ (an Sterns Poliklinik) für den Urin ausgearbeitet. Es sind zu deren Anwendung größere Mengen (50 ccm) Urin erforderlich, so daß sie für Untersuchungen am Säugling nicht anwendbar ist, ebenso wenig für den Liquor und andere nur spärlich erreichbare Körperflüssigkeiten.

Zu den folgenden Untersuchungen ist die Schryversche Methode ausschließlich unverändert in der von Ibrahim angegebenen, wenig modifizierten Anordnung verwendet.

2—3 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit werden mit einem Tropfen verdünnter Essigsäure aufgeköcht, sofort gekühlt und filtriert; dann werden von dem Filtrat mit Aq. dest. je 3 ccm von 3 Verdünnungen (1 : 20, 1 : 10, 1 : 5) hergestellt, diesen je 0,6 ccm frisch bereitete und filtrierte 1 proz. Phenylhydrazinchlorhydratlösung zugesetzt, das Ganze 10 Minuten lang in ein kochendes Wasserbad gegeben und wieder abgekühlt. Zuletzt werden je 0,3 ccm frisch bereitete 5 proz. Ferricyanalkiumlösung und dann je 1,2 ccm konzentrierte Salzsäure zugesetzt. Bei Anwesenheit von Formaldehyd (das mit Phenylhydrazin in der Hiltze aus dem Urotropin abgespalten wird) tritt Rotfärbung ein, anderenfalls bleibt die gelbe Farbe der Ferricyanalkiumlösung bestehen. Das Vorkochen mit verdünnter Essigsäure (nach Ibrahim) hat nach verschiedenen Kontrollproben keinen wesentlichen Vorteil, aber auch keinerlei Nachteil.

Erweitert ist die Ibrahimsche Anordnung nur insofern, als in allen Fällen neben den 3 Verdünnungen auch das unverdünnte Sekret untersucht wurde, um in der Endphase der Ausscheidung noch geringe Mengen nachweisen zu können. Es bieten sich dabei einige Schwierigkeiten. Im Urin die Farbe, die allerdings beim Säugling selten so störende Intensität hat wie beim Erwachsenen. Dann kann man ohne Schaden für die Reaktion mit Bleiacetat entfärben. Im unverdünnten Liquor soll nach Hald, wenn er stark eiweißhaltig ist, eine Zartrosafärbung auftreten können, die einer Urotropinlösung von weniger als 1 : 4 000 000 entspricht. Da ich mehr eiweißarme Punktate untersucht habe, so habe ich dies Verhalten nur ausnahmsweise beobachtet. Es tritt eine Zartrosa- (zwischen rosa und bläulich opalisierende) Färbung

ein, die von der reinen Rosafärbung der dünnsten Urotropinlösung sicher unterscheidbar und als negativ zu bezeichnen ist. Die Untersuchung auf Eiweißgehalt geht schon aus klinischem Interesse der jeweiligen Urotropinreaktion voraus. Es wird dann, wenn Eiweiß vorhanden ist, am besten nach dem Aufenthalt im Wasserbad nochmals filtriert und die Mengen der dann noch hinzukommenden Reagentien dem Filterverlust angepaßt. Bei der Untersuchung der Milch gab der Gehalt an Casein und Fett und die weiße Farbe meist schwierig zu deutende Farbnuancen, so daß nach unbefriedigenden Vorversuchen ausschließlich Molke, die durch Tiefenkühlung und scharfes Zentrifugieren gewonnen war, Verwendung fand. Molke, Blutserum und eiweißreiche Exsudate können in gleichem Grade wie der Liquor unverdünnt eine opalisierende Hellrosafarbe geben. Auch hier ist Ausfällen des Eiweiß und nochmaliges Filtrieren vor der Endreaktion wünschenswert. Stark eiweißreiches Serum ist wegen der fast vollständigen Gerinnung beim Kochen unverdünnt nicht zu verwenden. Es muß die Entnahme der Blutprobe z. Zt. der Verdauungsperiode vermieden, andernfalls eine Verdünnung 1:1 verwendet werden.

Ibrahim hat von einer quantitativen Bestimmung des Urotropingehalts (nach Vorgang von Hald) für seine Methode abgesehen. Da es für diese nur auf Vergleichswerte in der Dauer der Ausscheidung ankam, hat er als maßgebend den positiven oder negativen Ausfall der Farbreaktion (bei der Verdünnung 1:10, im Zweifelsfalle bei der Verdünnung 1:5) angenommen. Für die Zwecke einer klinischen Methode sind solche Angaben als ausreichend anzusehen. Für die vorliegenden Untersuchungen hat sich daneben eine quantitative Bestimmung als wünschenswert ergeben, weil durch sie erst die Vergleichswerte deutlicher zum Ausdruck kommen und annähernde Verhältniszahlen für die einzelnen Sekrete zu gewinnen waren.

Die Angabe Halds, daß bei Vergleich mit wäßrigen Standardlösungen die Werte für Serum und Liquor zu hoch seien, wurde in Vorversuchen und fortlaufenden Kontrollen nachgeprüft, diese vergleichende Untersuchung auch auf Urin, Molke und Exsudate ausgedehnt und quantitativ festgelegt. Die Resultate sind in den Vergleichswerten auf Tabelle I und II zusammengestellt. Auf der ersteren ist eine Anordnung nach den Farbausschlägen und den zugehörigen für jedes Medium etwas verschiedenen ausfallenden Konzentrationen getroffen. Mit den Zahlen 1—4 sind die Intensitätsgrade der Farbreaktion von hellrosa bis tiefbordeauxrot identisch. Auf der zweiten

ist nach der Stufenfolge der Konzentration die für jedes Medium eintretende Farbreaktion notiert. Aus dieser Zusammenstellung ist zu entnehmen:

1. Der Vergleich mit einer wäßrigen Standardlösung läßt keine exakte quantitative Angabe, sondern nur Grenzwerte ermitteln. Ein nahezu gleichwertiger Farbton bleibt innerhalb einer mehr oder weniger größeren Breite von Konzentrationsstufen der gleiche.

Die auf den Tabellen verzeichneten Grenzwerte sind das Resultat zahlreicher Untersuchungen (für Wasser über 30, für Liquor und Molke 12—15 Untersuchungen usw.). Öfter wurde die Skala von Standardlösungen doppelt hergestellt. Die dabei auf die gleiche Konzentration fallenden Farbreaktionen sind durchaus nicht immer völlig gleich, auch bei genauester Gleichförmigkeit der Methodik. Die auf Tabelle I in Klammern angegebenen Werte sind die selten eintreffenden Grenzwerte für den Übergang vom helleren zum dunkleren Farbton. Bei den stärkeren Verdünnungen tritt meist die deutliche Farbreaktion erst nach $\frac{1}{4}$ Stunde ein, bei den stärkeren Konzentrationen dagegen ist sie oft nur in den ersten Minuten und beim Eintropfen der Salzsäure rein und deutlich, um dann bald rotbraun bis braun zu werden. Den dabei erzielten quantitativen Bestimmungen haftet immer etwas Subjektives an, wenn man sich nicht durch Übung auf diese Schwankungen einstellt. Befolgt man aber dabei ein genaues Schema, so erhalten wenigstens die Vergleichswerte eine annähernde Genauigkeit.

2. Der direkte Vergleich der Farbe bei einer Körperflüssigkeit mit einer wäßrigen Standardlösung gibt zu hohe Werte. Die Angabe Halds hierüber wird bestätigt; dazu kommt noch, daß jedem Medium (Urin, Liquor, Serum, Molke, Exsudat) bestimmte modifizierende Farben-
nuancen zukommen: dem Urin mehr gelbrote-ziegelrote, dem Liquor ein reineres oder mehr Bordeauxrot, der Molke und dem Serum ein purpurähnlicher Farbton.

3. Urotropin ist in wäßriger Lösung zwischen den Konzentrationsgrenzen 1 : 5 000 000 und 1 : 3000 ziemlich genau nachweisbar, Grenzen, die mit geringen Unterschieden für die untersuchten Körperflüssigkeiten nach oben und unten hin etwas eingeschränkt sind. Es war für den Farbausschlag gleichgültig, ob als Ausgangssubstanz Urotropin oder Formaldehydlösung zur Untersuchung kam; es kann also die Kontroverse, ob das Urotropin im Urin (und anderen Körperflüssigkeiten) als solches oder z. T. als Formaldehyd vorhanden ist, unberücksichtigt bleiben.

Aus diesen Voruntersuchungen wurde die angewandte Methodik und die Anlage der weiteren Tabellen abgeleitet. Es wurde versucht, die bezeichneten Fehlerquellen für die quantitativen Angaben möglichst zu verringern, so daß, wenn auch die Zahlen über Konzentra-

Tabelle I.

An nähernd quantitative Nachweisbarkeit des Urotropin in Wasser, Urin, Liquor cerebrosphinalis, Molken, Blutserum und einer Formaldehydlösung in Wasser.

	Wasser	Urin		Liquor cerebrosphinalis	Frauenmilch-Molken		Blutserum		Wäßrige Formaldehydlösung
		nicht verdünnt	1:10 verdünnt		nicht verdünnt	1:10 verdünnt	1-5 verd. 1:5 6-9 verd. 1:2	1:10 verdünnt	
1. Unbestimmtes									
Hellrosa	(1)	1:600000 bis (1:500000)	1:500000 bis 1:400000	1:500000 bis (1:400000)	1:200000 bis 1:100000	1:500000	1:500000 bis 1:200000	1:500000 bis 1:400000	1:600000
2. Hellrosa	1	1:500000 bis (1:500000)	1:300000 bis 1:200000	1:400000 bis 1:100000	1:100000 bis 1:50000	1:100000	1:100000 bis 1:50000	1:200000 bis 1:50000	1:400000 bis 1:50000
3. Rosarot	1-2	1:500000 bis (1:100000)	1:400000	1:500000 bis 1:200000	1:400000	1:400000	1:400000 bis 1:200000	1:400000 bis 1:100000	1:500000 bis 1:100000
4. Himbeerwasserrot	2	1:100000 bis 1:50000	1:200000 bis 1:50000	1:100000 bis (1:50000)	1:200000 bis 1:100000	1:200000	1:200000	1:200000 bis 1:50000	1:100000 bis 1:50000
5. Kirschsafrot . .	2-3	1:40000 bis 1:10000	1:200000 bis 1:10000	1:50000 bis 1:20000	1:80000 bis 1:40000	1:80000	1:50000 bis 1:20000	1:40000 bis 1:10000	1:40000 bis 1:10000
6. Himbeersafrot .	3	1:10000 bis 1:6000	1:10000 bis 1:20000	1:10000	1:40000	1:10000	1:10000	1:20000 bis (1:10000)	1:10000 bis 1:5000
7. Bordeauxrot . .	3-4	1:5000 bis (1:3000)	1:10000 bis 1:4000	1:6000	1:10000	1:5000	1:5000	1:3000	1:3000
8. Tiefbordeaux- bis violetrot	4	1:3000	1:5000	1:5000	1:5000	1:5000	1:5000	1:2000 bis 1:5000	1:2000 bis 1:5000
9. Dunkel-kupferrot bis gelbbraun . .	1	1:2000 bis 1:200	1:5000 bis 1:200	1:5000 bis 1:200	1:2000 bis 1:200	1:2000	1:2000 bis 1:200	1:5000 bis 1:200	1:2000 bis 1:200

Tabelle II.

Verhältnis der Farbausschläge bei abgestuften Urotropinmengen in Wasser, Urin, Liquor cerebrospinalis, Molke und Blutserum.

Urotropin- konzentration	Wasser	Urin		Liquor cerebrospinalis.		Molke		Blutserum	
		1:10	1	1:10	1 bis 1:5	1:10	1	1:10	1:2 bis 1:5
unverdünnt	—	—	—	—	(1)	—	(1)	—	(1)
1:500000	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
1:400000	1	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
1:300000	1	1	(1)	1	1	(1)	(1)	(1)	(1)
1:200000	1	1	1	1	1	(1)	(1)	1	(1)
1:100000	1	1	1—2	1	1	1	(1)	1	1
1:50000	1(—2)	1	1—2	1—2	1—2	1	1	1	1
1:40000	1—2	1—2	2	1—2	1—2	1—2	1—2	1—2	1—2
1:20000	1—2	2	2—3	2	1—2	1—2	(1)—2	2	1—2
1:10000	(2)	2	3	2	2	2	2	2	2
1:5000	2	2	3	2(—3)	2—3	2—3	2	2	2—3
1:2000	2—3	2—3	3	2—3	2—3	(2)—3	3—4	3	(2)—3
1:1000	(2)—3	3	3—4	3	3	3	3—4	3(—4)	3
1:500	3—4	3—4	4	3—4	3—4	3—4	4	!	4
1:200	4	!	!	!	!	!	!	!	!
bis 200	!	!	!	!	!	!	!	!	!

tionen absolut nicht dem wirklichen Wert entsprechen mögen, diese doch unter sich ohne wesentlichen Fehler vergleichbar sind. Notiert sind, soweit dies die Übersichtlichkeit nicht beeinträchtigte, die Farbausschläge nach den 4 Verdünnungen und daneben die Konzentration. Diese ist ermittelt zum großen Teil aus direktem Vergleich mit Standardlösungen des gleichen Mediums, wobei auch das unverdünnte Sekret mit der Standardlösung des gleichen unverdünnten Sekrets, das verdünnte mit entsprechenden Verdünnungen verglichen wurde; zum anderen Teil aus den durch die Tabelle 1 und 2 festgelegten Vergleichswerten. Die quantitative Angabe ist zur Vereinfachung der Tabellen durch einen Mittelwert, der aus den Grenzwerten der Einzelbestimmungen berechnet ist, ausgedrückt. Diese Mittelwerte stehen dem Durchschnitt der Grenzwerte der Verdünnungen 1:10 bis 1:5 nahe, welche Ibrahim mit gutem Recht als für die qualitative Entscheidung maßgebend bezeichnen konnte. In den Endphasen muß das unverdünnte Sekret entweder allein oder mit der Verdünnung 1:5 zusammen der Mittelwert abgeben. Die so gewonnenen Angaben über Konzentration stehen, auf gleichmäßiger Basis gewonnen, den wirklichen einigermaßen nahe, können und sollen aber nicht als quantitative Bestimmungen in absolutem Sinne gelten.

II. Übergang des Urotropin in die flüssigen Medien des menschlichen Körpers.

Untersucht ist der Übergang des Urotropin in Urin, Liquor cerebrospinalis, Liquor hydroceles und Pleurapunctat des Säuglings, in Blutserum und Milchmolke von Ammen, indirekt durch letztere in den Urin des Brustkinds. Mit Rücksicht auf die Ibrahimsche Methode, werden die Vorgänge des Übergangs in Urin und Liquor cerebrospinalis eingehendere Darstellung finden.

1. Übergang in den Urin.

Im wesentlichen erfolgt die Ausscheidung des Urotropin aus dem Körper durch die Nieren. Es stellt so die fortlaufende Untersuchung des Urins einen Maßstab für die Bedingungen dar, welche bei der Retention des Urotropin im Körper bestimmend sein müssen und ist ein Abbild für die Schnelligkeit der Ausscheidung, ihrer Abhängigkeit von der Höhe der Dosis, von Alter und Gewicht des Kindes und einer vielleicht vorhandenen Beeinflussung durch Krankheiten. Ein weiteres Moment kommt hinzu: wenn sich zeigen ließe, daß die Urotropinausscheidung im Urin ein regulärer, nur in geringen Grenzen von besonderen Faktoren abhängiger und weiter, daß Übergang und Ausscheidung im Liquor cerebrospinalis ein diesem paralleler und gleichartiger Vorgang ist, so war es denkbar, daß unter Verhältnissen einer pathologischen Liquorströmung beim Hydrocephalus diese Beziehung verändert gefunden und für die Diagnostik verwendbar sein würde.

Die auf Tabellen III und IV enthaltenen Befunde sind aus einer größeren Untersuchungsreihe unter Auslassung aller unwichtigen Intervalluntersuchungen am gleichen Kinde und derjenigen Fälle, die nur den Wert von Duplikaten haben, so zusammengestellt, daß sie die Vergleichswerte veranschaulichen. Untersucht wurde jeder mitgeteilte Fall eine Stunde und in 24stündigem Intervall nach der Einzeldosis oder nach der letzten Dosis so lange, bis das Resultat negativ war. Die Reihenfolge der Fälle ist nach steigenden Dosen, dann nach steigendem Alter als den ausschlaggebenden Faktoren geordnet; daneben sind Trinkmenge und Körpergewicht notiert. Die Ermittlung der täglichen Urinmengen mußte bei der großen Zahl fortlaufender Untersuchungen mit Rücksicht auf die Anforderungen der Klinik unterbleiben. Bei der überwiegenden Anzahl der in Reparation befindlichen und der gesunden (Brust)kinder müssen normale Urinmengen angenommen werden, die den annähernd normalen Trinkmengen entsprechen.

Für die kranken Kinder ist das Fehlende durch die Angabe fortlaufender Beobachtung einer Verminderung der Urinmenge wenigstens ergänzbar gewesen.

Tabelle III enthält die Urotropinkonzentrationen im Urin nach einmaliger Gabe von 0,25 bis 1,0 (letzteres in 2 Dosen à 0,5 innerhalb einer Stunde gegeben) und zwar 1, 48 (resp. 30) und 72 Stunden nach der Darreichung untersucht; Tabelle IV enthält die Urotropinkonzentrationen nach $8 \times 0,25$ in sechsstündigem Intervall gegeben und untersucht 48, 72 und 96 Stunden nach der letzten Einzeldosis. Ergänzend sind zu vergleichen die Angaben nach 0,25 Urotropin (Tabelle V, Fälle 9 bis 16), die Konzentration eine Stunde nach der letzten Einzeldosis nach $8 \times 0,25$ (Tabelle VI) und die nach minimalsten Gaben 0,5 bis 2,0 mg (Tabelle IX).

Als regelmäßige Beziehungen in diesen Befunden sind folgende abzulesen:

1. Die Konzentration im Urin steigt mit der Höhe der Urotropindosis. Die Zahlenverhältnisse sind nicht rechnerisch genau: das liegt daran, daß an der oberen und unteren Grenze die Genauigkeit der Methode nachläßt und daran, daß das Alter einen modifizierenden Einfluß hat (vgl. 2). In den für den Säugling normalen Dosen 0,025 bis 0,25 betrug das Konzentrationsverhältnis das Zehnfache (1: 100 000 bis 1: 150 000 gegenüber 1: 10 000 bis 1: 15 000).

2. Bei gleicher Dosis nimmt die Urotropinkonzentration mit zunehmendem Alter langsam ab. Eine Erklärung dafür würde man zunächst in der für den Säugling bekannten Tatsache der mit dem Alter allmählich zunehmenden Urinmenge suchen, die in einem bestimmten Verhältnis zu Trinkmenge (Stoff- und Wasserbilanz) Wachstum und Körpergewicht stehend zu denken ist. Doch verdient in den Befunden eine weitgehende Unabhängigkeit vom Körpergewicht hervorgehoben zu werden. Demzufolge ist zu sagen, daß die Verteilung des Urotropin im Körper, die Größe der Retention und Ausscheidung nicht vom Gewicht (der Körpermaße), sondern wesentlich von Alter und Wachstum abzuhängen scheint.

3. Der Ablauf der Urotropinausscheidung ist um so früher erreicht, je kleiner die Dosis ist. Ein Einfluß des Alters macht sich insofern geltend, als nach einmaliger Dosis die Nachweisbarkeit um so früher erlischt, je älter das Kind ist, während nach wiederholten Dosen eine größere Konstanz im Endablauf eintritt. Dabei sind auch die Differenzen in den Konzentrationen zwischen verschiedenen

Tabelle III.

Übergang verschieden großer Mengen (0,025—1,0) Urotropin in Urin und Dauer der Ausscheidung im Urin.

Personalien u. klinischer Befund				Befund am ersten Tag			Befunde an den folgenden Tagen					
Klinische Diagnose	Chemisch-mikroskop. Urinbefund	Alter in Monaten	Urotropin-Dose	Trinkmenge pro Tag	Gewicht in g	Ungefähre Menge im unverdünnt. Urin	Urinverdünnung			Ungefähre Menge im unverdünnt. Urin	Urin-verd.	1
							1:20	1:10	1:5			
Befund nach 1 Stunde												
Befund nach 30 Stunden (2. Tag)												
Befund am 3. Tag												
1. Pr. ♂. Ammenkind	—	2	0,025	600	3500	1 1: 1—2 2: 1:100000	—	—	—	—	o	o
2. Isr. ♀. Blanzstörung . . .	—	4	0,025	840	3900	1 1 1—2 2 1:150000	—	—	—	—	o	o
3. Ang. ♀. Frühgeburt	—	1½	0,05	600	2700	1 1—2 2: (2)—3 1: 60000	—	—	(1) 1	1:1000000	—	—
4. Albr. ♀. Dyspepsie repar. .	—	4	0,05	780	2650	1 1—2 2 2—3 1: 80000	—	—	—	1 1:2000000	—	—
Befund nach 1 Stunde												
Befund nach 48 Stunden												
Befund nach 72 Std.												
5. Wach. ♂. Ammenkind	—	1½	0,1	700	3900	2: 2—3 2—3 3 1:18000	—	—	—	(1) 1:3000000	—	—
6. Kl. ♂. Decomposition rep.	—	1	0,2	700	3010	2—(3) 2—3 3 3: 1:15000	—	—	(1) 1	1:1000000	—	—
7. Irrg. ♂. Frühgeburt	—	3½	0,1	900	3300	2 2: 2—3 3 1:18000	—	—	—	(1) 1:3000000	—	—
8. Fing. ♂. Frühgeburt	—	3½	0,2	900	3640	2 2—3 (3) 3: 1:16000	—	—	—	1 1:2000000	—	—
9. Sieg. ♂. Dyspepsie in Repar.	—	3½	0,1	720	3380	2 2 2—3 3 1:18000	—	—	—	(1) 1:3000000	—	—
10. Feuer. ♂. Dyspepsie repar. .	—	3½	0,2	780	3580	2 2—3 (3) 3: 1:16000	—	—	—	1 1:2000000	—	—
11. Naumb. ♂. Furunkulose . . .	—	4½	0,1	780	4200	2 2 2—3 3 1:20000	—	—	—	—	—	—
12. View. ♂. Dyspepsie repar. .	—	4½	0,2	760	3270	2 2—3 (3) 3: 1:16000	—	—	—	1 1:2000000	—	—

13. Ksch. ♂. Bilanzstörung . . .	—	6	0,1	700	4700	(2)	2	2!	2—3	1:25000	—	—	—	—	—
14. Wl. ♂. Ammenkind . . .	—	6	0,2	620 +Brei	6500	2	2!	2—3	3	1:18000	—	—	—	—	—
15. Lo. ♀. Ammenkind . . .	—	1	2×0,5	600	3800	(3)	3	3	4	1:5000	1	1—2	2	1—2	2 1:250000
16. Han. ♂. Ammenkind . . .	—	1	2×0,5	600	3250	(3)	3	3	4	1:5000	1	1—2	2	2—3	1:80000 1:250000
17. Hain. ♂. Methnährschaden . .	—	1 ^{1/2}	2×0,5	600	3400	(3)	3	3	4	1:5000	1	1—2	1—2	2—3	1:90000 1 2 1:400000
18. Wl. ♂. Ammenkind . . .	—	2 ^{1/2}	2×0,5	820	4800	(3)	3	3	4	1:5000	1	1	1—2	2	1:100000 — 1 1:2000000
19. Friedr. ♂. Bronchitis in Repar. E + Leuc.	—	3	2×0,5	780	2200	(3)	3	3	4	1:5000	—	1	(2)	2!	1:200000 1 1—2 1:500000
20. Eifr. ♀. Dyspepsie repar. . .	—	3	2×0,5	600	3500	(3)	3	3	4	1:5000	(1)	1	1—2	2	1:100000 — 1 1:2000000
21. La. ♂. Dyspepsie repar. . .	—	3	2×0,5	600	3500	(3)	3	3	4	1:5000	(1)	1	1!	2	1:150000 — 1 1:2000000
22. Hei. ♀. Ammenkind. . . .	—	3	2×0,5	600	3600	(3)	3	3	4	1:5000	(1)	1	1	2	1:200000 — 1 1:2000000
23. Ma. ♂. Chron. Ekzem . . .	—	4	2×0,5	720 +Brei	4500	(3)	3	3	4	1:5000	—	(1)	1	1—2	1:400000 — —
24. Riek. ♂. Exsud. Diathese . .	—	5	2×0,5	700	4200	(3)	3	3	4	1:5000	—	(1)	1	(2)	1:500000 — —
25. Lang. ♂. Ammenkind . . .	—	5	2×0,5	1000	5700	(3)	3	3	4	1:5000	—	(1)	1	1—2	1:400000 — —
26. Feu. ♂. Dyspepsie repar. . .	—	5 ^{1/2}	2×0,5	600	4200	(3)	3	3	4	1:5000	—	(1)	1	1—2	1:400000 — —
27. Bo. ♂. Pneumonie repar. . .	—	7 ^{1/2}	2×0,5	780	5000	(3)	(3)	3	(4)	1:6000	—	(1)	1	1—2	1:400000 — —
28. He. ♂. Furunkulose . . .	E + Leuc.	8	2×0,5	640 +Brei	5200	2—3	(3)	3	(4)	1:10000	—	(1)	1	1—2	1:400000 — —
29. Fei. ♂. Hydrocephalus . .	—	9	2×0,5	720 +Brei	6000	2—3	(3)	3	(4)	1:10000	—	(1)	1	1—2	1:400000 — —
30. Schie. ♂. Pneumonie rep. . .	—	9	2×0,5	600 +Brei	6800	2—3	(3)	3	(4)	1:10000	—	—	1	1	1:600000 — —

Altersstufen etwas geringer. Bemerkenswert ist, daß diese Differenz bei der Untersuchung nach einer Stunde viel weniger in die Erschei-

Tabelle IV. Endphase der Ausscheidung des

Klinischer Befund: a) normaler Ablauf	Chem. mikroskop. Urinbefund	Alter in Mo- naten	Trink- menge	Körper- gewicht
1. Knö. ♂. Ammenkind	—	1 $\frac{1}{2}$	400	2200
2. Jac. ♂. Ammenkind	—	3 $\frac{3}{4}$	400	3400
3. Wi. ♂. Ammenkind	—	1	500	4000
4. Ga. ♂. Ammenkind	—	1	700	4200
5. Psch. ♀. Frühgeburt. Pemphigus	—	1	600	2500
6. Wern. ♂. Ammenkind	—	1	600	3600
7. Wandsch. ♂. Dyspepsie. Pyelitis	E + Leukocyten. Zylinder sehr wenig Urin	1	400	2850
8. Henk. ♀. Dyspepsie repariert	—	1 $\frac{1}{2}$	700	3250
9. Len. ♂. Bilanzstörung. Cystitis	E + Leukocyten. Menge normal	2	500	3200
10. Fi. ♂. Mehlährschaden. Durchfälle, dann repariert	(Anfangs wenig Urin)	3	700	4000
11. Jah. ♀. Exsudat. Diathese. Geheilte Pyelitis	—	3	600	4000
12. wie 11, interkurrent leichte Grippe, akute Cystitis	E + Leukocyten. Wenig Urin	3 $\frac{1}{2}$	780	4000
13. Fehrm. ♀. Decomposition. Pyelocystitis	E + Leukocyten. Sehr wenig Urin	3 $\frac{1}{2}$	4—500	2900
14. Lo. ♀. Meningitis. Hydrocephalus . . .	E + Sedimentmenge normal	3 $\frac{1}{2}$	600	3800
15. wie 14, gebessert	—	4	700	3900
16. Gr. ♂. Dyspepsie und Cystitis repariert .	—	4	700	4500
17. Fen. ♂. Dyspepsie in Reparation	—	4 $\frac{1}{2}$	780	3300
18. Henn. ♂. Hydrocephalus acut. (Krämpfe) .	—	4 $\frac{1}{2}$	720	3200
19. Lach. ♂. Krämpfe	—	5	600	5200
20. Helb. ♂. Angina. Pyelocystitis gebessert .	E + Leukocyten. Menge normal	5	700	5100
21. Scho. ♀. Dyspepsie. Pyelocystitis . . .	E + Leukocyten. Wenig Urin	5	500	5600
22. Henn. ♂. Hydrocephalus. Cystitis und Durchfälle gebessert	E + Leukocyten. Menge normal	5	780	3400
23. Lo. ♀. Meningitis. Durchfälle (vgl. 14, 15) Wiederaufnahme (nach 2 Monaten)	—	5 $\frac{1}{2}$	900	4500
24. Bo. ♂. Ekzem Meningitis serosa	—	6	700	4600
25. Lo. ♀. Meningitis. Durchfälle (vgl. 14, 15, 23), (terminal Fieber)	—	7	700	4500
26. Fei. ♂. Hydrocephalus	—	7	720	4200
27. Ba. ♂. Bronchitis (Hydrocephalus) . . .	—	10	720	5300
b) Fälle mit verzögerter Urinausscheidung:				
28. Steinbr. ♀. Decomposition. Enterocolitis. Pyelitis	E + Leukocyten. Menge stark vermindert	3 $\frac{1}{4}$	500	2200
29. Pahlm. ♀. Frühgeburt. Decomposition. Pyelonephritis. 6—2 Tage ante exitum. [Sektion: Nephritis beiderseits. Nierenabscesse]	E + viel Leukocyten und Zylinder. Menge stark vermindert	1 $\frac{1}{2}$	420	2300
30. Lö. ♀. Decomposition. Pyelonephritis (25. III.—17. IV. †) 28. III.	E + Leukocyten. Zylinder. Menge stark vermindert	5	600	3900
Urinbefund wesentlich besser. Pneumonie (paravertebral) 7. IV. [Sektion: beiderseits Pyelonephritis]	E + Leukocyten. Menge wenig	5 $\frac{1}{2}$	720	3700

nung tritt als nach 48 bis 72 Stunden. Man muß annehmen, daß die anfängliche Ausscheidungsgröße maximal und der wachsenden Funktions-

Urotropin im Urin (nach $8 \times 0,25$ in 48 Stunden).

nach 48 Stunden				Befund nach der letzten Urotropindosis nach 72 Stunden				nach 96 Stunden			
Urinverdünnung				Berechnung der Konzentration im unverd. Urin zirka	Urinverdünnung				Berechnung der Konzentration im unverd. Urin zirka	Urinverdünnung	Berechnung der Konzentration im unverd. Urin zirka
1:20	1:10	1:5	1		1:20	1:10	1:5	1		1:5	1
1-2	2-3	3	3	1:20 000	—	—	1!	2!	1:200 000	—	—
1(-2)	2(-3)	(3)	3	1:30 000	—	—	1	(2)	1:400 000	—	—
1	2-3	3	3	1:25 000	—	—	(1)	1-2	1:500 000	—	—
1	2-3	3	3	1:25 000	—	—	1	1-2	1:400 000	—	—
1-2	2-3	3	3	1:20 000	—	—	1!	2	1:250 000	—	—
1(-2)	2(-3)	(3)	3	1:30 000	—	—	(1)	1-2	1:500 000	—	—
1-2	2!	2-3	3	1:25 000	—	—	1!	2	1:250 000	—	—
1	2	2-3	3	1:40 000	—	—	1	1-2	1:400 000	—	—
1	2	(3)	3	1:40 000	—	—	1	1-2	1:400 000	—	—
1	2	3	3	1:30 000	—	—	(1)	1	1:1000 000	—	—
1	1-2	2!	3	1:50 000	—	—	(1)	1	1:1000 000	—	—
1	2	3	3	1:30 000	—	—	(1)	1!	1:500 000	—	—
1-2	2	2-3	3	1:25 000	—	—	1!	2	1:250 000	—	—
1	1-2	2!	3	1:50 000	—	—	(1)	1!	1:800 000	—	—
1	1-2	2	2-3	1:80 000	—	—	—	1	1:2000 000	—	—
1	1-2	2	3	1:60 000	—	—	(1)	1	1:1000 000	—	—
1	1-2	2	3	1:60 000	—	—	(1)	1	1:1000 000	—	—
1	1-2	2	3	1:60 000	—	—	(1)	1(-2)	1:700 000	—	—
(1)	1	2	2-3	1:100 000	—	—	—	1	1:2000 000	—	—
(1)	1	2	2-3	1:100 000	—	—	(1)	1	1:1000 000	—	—
(1)	1-2	2	2-3	1:100 000	—	—	(1)	1-2	1:500 000	—	—
1	1-2	2	2-3	1:80 000	—	—	—	1	1:2000 000	—	—
1	1-2	2	3	1:60 000	—	—	—	1	1:2000 000	—	—
1	1-2	2	3	1:60 000	—	—	—	1	1:2000 000	—	—
1	1-2	2	2-3	1:80 000	—	—	—	1	1:2000 000	—	—
1	1-2	2-3	3	1:50 000	—	—	—	1	1:2000 000	—	—
(1)	1	1-2	2	1:200 000	—	—	—	(1)	1:5000 000	—	—

2	2-3	(2-3)	3!	1:15 000	1	1-2	2	2!	1:100 000	1	1-2	1:400 000
2	2-3	(2-3)	3!	1:15 000	1	1-2	2	2(-3)	1:100 000	1	2	1:300 000
1	1-2	2-3	3	1:40 000	—	1	1-2	2(-3)	1:150 000	(1)	1	1:1000 000
1	1!	2!	2-3	1:80 000	—	—	(1)	1!	1:1500 000	—	—	—

größe der Niere proportional ist; bei wiederholten Dosen tritt zudem ein Ausgleich der retinierten Urotropinmengen ein. Es wird darüber unter Kumulation ausführlicher zu sprechen sein.

Auf Grund der so gefundenen Gesetzmäßigkeiten können (innerhalb der Grenzen der Methode) die besonderen Ausscheidungsbedingungen im Urin unter pathologischen Verhältnissen verstanden und gedeutet werden. Für diese wurde wegen der erreichbaren größeren Konstanz der Vergleichswerte nur die Endausscheidung nach 8 in sechsstündigem Intervall gegebenen Dosen à 0,25 herangezogen (s. Tabelle IV). Die Fälle 7, 9, 12, 13, 14, 20, 21, 22 stellen mehr weniger leichte Ernährungsstörungen dar mit gleichzeitiger Erkrankung der Harnwege (Pyelocystitis, in Fall 7 wurden vorübergehend auch Zylinder gefunden). Die Konzentrationen in den letzten Tagen der Ausscheidung weichen bei diesen Fällen insofern ab, als sie etwas höher gegenüber Vergleichsfällen desselben Alters sind. Für einen Teil war die klinische Beobachtung verminderter Harnmenge sicher, sei es, daß die Kinder auffallend selten und wenig näßten, sei es, daß es jedesmal besonders langer Zeit bedurfte, bis überhaupt und dann geringe Mengen Urin aufgefangen waren. Es sind dies gerade die Kinder (7, 12, 13), bei denen auch die Konzentrationserhöhung erheblicher ist, die vermehrte Stühle hatten und bei denen eine verminderte Menge hochgestellten Urins und gleichzeitig gesteigerte Wasserausscheidung im Darm (Durchfälle), vielleicht auch durch die Atmung als Ursache der höheren Konzentration anzunehmen das nächstliegende ist. Bei allen ist aber, wie im Normalfall, die Ausscheidung nach 96 Stunden beendet.

Eine sichere Verzögerung der Ausscheidung scheinen die Fälle 28, 29, 30 aufzuweisen. Die Urinmenge ist klinisch bedeutend vermindert, es bestehen starke Durchfälle, nach 96 Stunden finden sich noch Urotropinkonzentrationen, die denen nach 72 Stunden im Normalfall entsprechen. Die geringe Zahl dieser Beobachtungen erlaubt noch keine bindenden Schlüsse, aber es müßte hier vielleicht doch von einer Verzögerung der Gesamtausscheidung, wie sie Ibrahim für Nephritis vermutete, gesprochen werden. An sich könnte man die Frage aufwerfen, ob eine Nierenerkrankung, die so erheblich ist, daß sie die vitale Funktion der Niere wesentlich hemmt, mit dem Leben des Säuglings überhaupt vereinbar gedacht werden kann. Alle 3 Kinder sind tatsächlich gestorben. Dem klinischen und dem Sektionsbefund nach bestand bei Fall 28 keine Nephritis. Weiter zeigt Fall 30 nur einige Tage nach der Aufnahme die Verzögerung, während 8 Tage später und zwar

6 bis 8 Tage vor dem Tode trotz des für Nephritis unzweideutigen klinischen und Sektionsbefundes keine Verzögerung mehr vorlag. Es scheint danach, daß für diese Fälle die Stoffwechselstörung eher die primäre Ursache der Verzögerung sein wird, als die Störung der Nierenfunktion; ein gewiß nicht uninteressanter Befund. Von vornherein war nicht zu erwarten, daß beim Säugling Nephritisfälle, wie sie Ibrahim im Auge hatte, zur Beobachtung kommen würden. Es bleibt deshalb seine Fragestellung für das ältere Kind noch offen, wenn auch für dieses die Wahrscheinlichkeit einer Bestätigung nicht groß ist.

2. Übergang in den Liquor cerebrospinalis.

Für den Übergang in den Liquor cerebrospinalis konnten analoge Regeln, wie die für den Urin gefundenen, erbracht werden. Auf Tabelle V und VI sind (mit Ausnahme weniger ganz gleichlautender Befunde am selben Kind) alle Versuche mitgeteilt. Ähnlich wie für die Urinausscheidung ist zuerst auf Tabelle V der Übergang steigender Einzeldosen Urotropin (0,025 bis 1,0) je eine Stunde nach ihrer Darreichung dargestellt und auf Tabelle VI die Urotropinkonzentration 1 und 72 Stunden nach der letzten Einzeldosis von $8 \times 0,25$ (wieder in sechsstündigem Intervall) gegeben.

Im Liquor ist Urotropin nach einmaliger Darreichung in Dosen von 0,025 ab gut nachweisbar. Nach den Versuchen und Berechnungen des indirekten Übergangs durch die Frauenmilch (s. Tabelle VIII) gehen sogar noch kleinere Mengen Urotropin (von 1 bis 1,5 mg ab) in den Liquor deutlich über. Es ist auffallend, daß die hier gefundenen Konzentrationen nach Aufnahme zwischen 1 und 25 mg Urotropin wenig differieren. Zur Erklärung muß in erster Linie an die Ungenauigkeit in den Farbabstufungen an der oberen und unteren Grenze, das heißt, sowohl bei den stärksten, sowie schwächsten Konzentrationen erinnert werden. Vergleicht man aber diese Befunde damit, daß bei gleichem Alter (Fälle 1 und 25 der Tabelle V) die Verhältniszahlen der Konzentrationen im Liquor 22: 1, im Urin 30: 1 und bei dem gleichen Kind (Tabelle V, Nr. 11 und 20) bei 0,25 gegenüber 1,0 Urotropin im Liquor 1,6: 1 und im Urin 3: 1 beträgt, vergleicht man die sehr hohen Konzentrationen, die Hald bei ähnlichen Dosen und höherem Alter gefunden hat, so kann man wenigstens die Vermutung aussprechen, daß in den Liquor stets relativ viel Urotropin gleich im Anfang der Verteilung im Organismus übergeht. Es ist aber einschränkend nicht zu vergessen, daß einerseits besonders im ersten Halbjahr die Trink-

Tabelle V. Übergang von Urotropin in den Liquor cerebrospinalis und gleichzeitige Mengen im Urin.

Klinische Diagnose:	Chem.- mikrosk. Urin-Befund	Alter in Monaten	Uro- tropin- dosis	Trinkmenge pro Tag	Körper- Gewicht	Befund nach 1 Stunde in					Berechnung der Konzentration im unverdün- tem Urin circa
						Liquor cerebrospinalis					
						Liquorverdünung					
						1:20	1:10	1:5	1		
1. Isr. ♂. Bilanzstörung	—	4	0,025	840	3900	—	—	(1)	1	1:200000	1:150000
2. Albr. ♂. Dyspepsie repariert . .	—	4	0,05	780	2850	(1)	(1)	1	1	1:1000000	1:80000
3. Wach. ♂. Ammenkind	—	1½	0,1	700	3000	(1)	1	1	1—2	1:500000	1:18000
4. Kl. ♂. Decomposition repar. . .	—	1	0,2	700	3010	1	1	1—2	2	1:200000	1:15000
5. Sieg. ♂. Dyspepsie in Repar. . .	—	3½	0,1	720	3380	(1)	1	1	1—2	1:500000	1:18000
6. Feuer. ♂. Dyspepsie repariert . .	—	3½	0,2	780	3590	1	1	1—2	2	1:200000	1:15000
7. Ksch. ♂. Bilanzstörung	—	6	0,1	700	4700	(1)	1	1	1—2	1:500000	1:25000
8. Wi. ♂. Ammenkind	—	6	0,2	620 + Brei	6800	1	1	1—2	2	1:200000	1:18000
9. Lo. ♂. Ammenkind	—	1	0,25	600	3900	1	1	2	2	1:150000	1:10000
10. Hai. ♂. Melnährschaden	—	1½	0,25	660	3400	1	1	2	2	1:150000	1:12000
11. Wi. ♂. Ammenkind	—	2½	0,25	820	4800	1	1	2	2	1:150000	1:15000
12. Frie. ♂. Bronchitis gebessert . .	—	3	0,25	700	2200	1	1	2	2	1:150000	1:15000
13. Eifr. ♂. Dyspepsie repariert . .	—	3	0,25	600	3500	1	1	2	2	1:150000	1:15000
14. Maz. ♂. Chron. Ekzem.	—	4	0,25	720 + Brei	4500	1	1	2	2	1:160000	1:15000
15. Helb. ♂. Furunculose	(E + Leuko- cyten)	8	0,25	660 + Brei	5200	1	1	2	2	1:160000	1:18000
16. Schie. ♂. Pneumonie repar. . .	—	9	0,25	680 + Brei	6800	1	1	2	2	1:160000	1:18000
17. Lo. ♂. Ammenkind	—	1	2 × 0,5	600	3900	1	1—2	2	3	1:80000	1:5000
18. Hau. ♂. Ammenkind	—	1	2 × 0,5	600	8250	1	1—2	2	3	1:80000	1:5000
19. Hai. ♂. Melnährschaden	—	1½	2 × 0,5	660	3400	1	1—2	2	3	1:80000	1:5000
20. Wi. ♂. Ammenkind	—	2½	2 × 0,5	820	4800	1	1—2	2	3	1:90000	1:5000
21. Frie. ♂. Bronchitis in Repar. . .	(E + Leuko- cyten)	3	2 × 0,5	700	2200	1	1—2	2	3	1:90000	1:5000
22. Eifr. ♂. Dyspepsie repariert . .	—	3	2 × 0,5	600	3500	1	1—2	2	3	1:90000	1:5000
23. La. ♂. Dyspepsie repariert . . .	—	3	2 × 0,5	600	3500	1	1—2	2	3	1:90000	1:5000
24. Heid. ♂. Ammenkind	—	3	2 × 0,5	600	3600	1	1—2	2	3	1:90000	1:5000
25. Maz. ♂. Chron. Ekzem.	—	4	2 × 0,5	720 + Brei	4500	1	1—2	2	3	1:90000	1:5000
26. Rick. ♂. Exsud. Diathese	—	5	2 × 0,5	700	4200	1	1—2	2	3	1:90000	1:5000
27. La. ♂. Ammenkind	—	5	2 × 0,5	1000	5700	1	1—2	2	3	1:90000	1:5000
28. Feu. ♂. Dyspepsie repariert . . .	—	5½	2 × 0,5	600	4200	1	1—2	2	3	1:90000	1:5000
29. Bo. ♂. Pneumonie repariert . . .	—	7½	2 × 0,5	780	5000	1	1	2	3	1:100000	1:6000
30. Helb. ♂. Furunculose	(E + Leuko- cyten)	8	2 × 0,5	660 + Brei	5200	1	1	2	3	1:100000	1:10000
31. Feig. ♂. Hydrocephalus	—	9	2 × 0,5	720 + Brei	6000	1	1	2	3	1:100000	1:10000
32. Schie. ♂. Pneumonie repar. . . .	—	9	2 × 0,5	600 + Brei	6800	1	1	2	3	1:100000	1:10000

Tabelle VI. Konzentrationsverhältnisse in Urin und Liquor cerebrospinalis 1, 48 und 72 Stunden nach der letzten Dosis (nach $8 \times 0,25$ Urotropin in 2 Tagen).

Klinische Diagnose	Körpergewicht Alter in Monaten Trinkmenge Sekret	Urotropinkonzentration in Urin und Liquor cerebrospinalis (nach der letzten Dose) nach:				
		1 Stunde	48 Stunden	72 Stunden		Verhältnis der Konzentration in zu Urin Liquor
		Berechnung der Konzentration in unverd. Sekret	Berechnung der Konzentration im unverd. Sekret	Urin- und Liquor- Verdünnung	Berechnung der Konzentration im unverd. Sekret	
1. Knö ♂ Ammenkind	2200 1 ^{1/2} 400	Urin Liquor 1:5000 ○	1:20000	—	1:200000	10:1
2. Ja ♂ Ammenkind	3400 3/4 400	Urin Liquor 1:5000 1:50000	1:8000 ○	—	1:200000 1:400000	10:1
3. Ja ♂ Ammenkind	3600 1 500	Urin Liquor 1:5000 ○	1:40000	—	1:400000	10:1
4. Ca ♂ Ammenkind	4200 1 600	Urin Liquor 1:6000 1:60000	1:30000 ○	—	1:400000 1:400000	10:1
5. Pseh. ♀ Frühgeburt	2500 1 1/2 600	Urin Liquor 1:5000 ○	1:15000	—	1:200000	10:1
6. Wi ♂ Ammenkind	4000 1 500	Urin Liquor 1:6000 1:60000	1:40000 ○	—	1:500000	—
7. We ♂ Ammenkind	3600 1 500	Urin Liquor 1:6000 1:60000	1:30000 ○	—	1:500000	—
8. He ♀ Dyspepsie repariert	3250 1 1/2 600	Urin Liquor 1:6000 1:60000	1:40000 ○	—	1:400000	—
9. He ♀ Dyspepsie geheilt	3400 1 3/4 700	Urin Liquor 1:6000 ○	1:30000	—	1:400000	—
10. Leu ♂ Bilanzstörung. Pyelocystitis (E+ Leucocyten)	3200 2 400	Urin Liquor 1:6000 1:70000	1:30000 ○	—	1:250000	—
11. Fi ♂ Mehlährschaden. Dyspepsie gebessert	4000 3 700	Urin Liquor 1:7000 1:70000	1:30000 ○	—	1:1000000	—
12. Jah ♀ Exsud. Diathese. Cystitis (E+ Leucocyten)	4000 3 1/2 780	Urin Liquor 1:7000 ○	1:30000	—	1:500000	—
13. Feu ♂ Dyspepsie in Repara- tion	3300 4 1/2 780	Urin Liquor 1:7000 1:80000	1:60000 ○	—	1:1000000	—
14. Heb ♂ Angina Pyelitis	5100 5 700	Urin Liquor 1:7000 1:80000	1:50000 ○	—	1:500000	—
15. Lö Decomposition Pyelo- cystitis Pneumonie	5 600	Urin Liquor 1:7000 ○	1:40000	—	1:1000000	—
16. Sta ♂ Pneumonie Pyelo- cystitis	7500 18 900 + Brei	Urin Liquor 1:8000 1:90000	1:40000 ○	—	1:5000000	—

menge und analog die Größe der Urinausscheidung (insbesondere die Wasserausscheidung) in einem schnelleren Tempo ansteigt als das Nierenwachstum (d. h. die Funktionsgröße der Niere für Produkte des Stoffwechsels), und andererseits, daß die Zahlen von Hald auf wäßrige Standardlösungen bezogen und deshalb die von ihm angegebenen Konzentrationen zu hoch sind.

Die gesetzmäßigen Beziehungen, die für den Liquor ganz ähnlich wie für den Urin aus den Befunden abzuleiten sind, lassen sich folgendermaßen formulieren:

1. Die Konzentrationen im Liquor nehmen mit steigender Dosis zu. Die Zunahme ist derjenigen der Urotropinkonzentration im Urin unter gleichen Bedingungen annähernd proportional.

2. Bei gleicher Dosis nimmt die Konzentration mit höherem Alter langsam ab. Diese Beziehung zum Alter ist indessen beim Liquor wesentlich geringer ausgeprägt als beim Urin. Nach 0,25 Urotropin ist bei einer Altersdifferenz von 8 Monaten das Verhältnis der Konzentrationen 15:16, nach 1,0 Urotropin wie 4:5, während im Urin die gleichen Differenzen 1:2 und 5:9 betragen. Zur Erklärung kann z. T. an die relative Größe des kindlichen Schädels, z. T. an die stärkere Zunahme der Urinmenge erinnert werden.

3. Das prozentuale Verhältnis der Konzentrationen im Urin zu denen im Liquor ist für mittlere Dosen auf etwa 10:1 anzugeben. Bei einmaligen kleinen Dosen ist das Verhältnis schwankend und wird durch die von allen Faktoren stärker abhängige Urinkonzentration stärker verschoben. Nach $1 \times 0,25$ ist es am konstantesten, ebenso nach den cumulierenden Dosen $8 \times 0,25$ in sechsstündigem Intervall gegeben.

4. Die Ausscheidung aus dem Liquor ist nach cumulierenden Dosen ($8 \times 0,25$) im wesentlichen nach 72 Stunden beendet, parallel der Urinausscheidung, die mit 96 Stunden abgelaufen ist. Nur bei den Säuglingen im ersten Lebensmonat waren nach 96 Stunden noch Spuren nachweisbar, auch hier betrug das Konzentrationsverhältnis zu dem im Urin 10:1.

3. Cumulation des Urotropin im Körper.

Von Cumulation im eigentlichen Sinn spricht die Klinik dort, wo aus der spezifischen Affinität eines Arzneistoffes zu einem bestimmten Organ oder Organsystem eine elektive gehäufte Bindung zugleich mit einer ebenso gesteigerten Wirkungsgröße hervorgeht (z. B. Digitalis),

allenfalls noch dort, wo die besondere Art der Einverleibung im Verhältnis zur Resorptions- und Ausscheidungsmöglichkeit eine unerwartete (u. U. toxische) Anhäufung im Körper verursacht (z. B. Quecksilber intramuskulär gegeben). Crowe glaubte für das Urotropin insbesondere bei Meningitis eine solche Affinität zu den Leukozyten im Liquor gefunden zu haben, daß er eine echte Cumulation des Urotropin bei Meningitis annimmt. An eine andere Form der Cumulation denkt Ibrahim beim Hydrocephalus, wenn er es für möglich hält, daß infolge einer Resorptionsstörung Urotropin mehr oder länger im Liquor zurückgehalten wird. Hald glaubt jede Cumulation bei Meningitis und beim Gesunden ablehnen zu müssen, und geht sogar soweit, zu behaupten, daß die im Liquor auftretende Konzentration jeweilig nur von der letzten Dosis abhängt.

Inzwischen sind Weinrich für den Liquor und Rieder für die Frauenmilch dieser Anschauung von Hald gefolgt. Während ihre Resultate, soweit Verschiedenheit der Methodik und des Versuchsplanes einen Vergleich zulassen, mit den meinen im wesentlichen nahe übereinstimmen, kann ich ihnen hierin ebenso wie Hald für normale Verhältnisse nur insoweit folgen, als der Tatsache der Cumulation praktisch nur eine engbegrenzte Bedeutung zukommt.

Aus den von Hald mitgeteilten Beispielen läßt sich ein Gegenbeweis schwer erbringen, da Dosis, Zeitdauer zwischen den Einzeldosen und Zeitintervall der Lumbalpunktion nach der letzten Dosis nicht einheitlich durchgeführt sind. Zwei Versuche am selben Individuum (allerdings unter pathologischen Verhältnissen einer otogenen Meningitis) wären allein vergleichbar (Nr. 6 und 7 seiner Tabelle). Da findet sich

Konzentration:

(6) nach $5 \times 0,5$ innerhalb 36 Stunden 4 Stunden nach der	
letzten Dosis	1: 20 000
(7) nach $8 \times 0,5$ innerhalb 64 Stunden 4 Stunden nach der	
letzten Dosis	< 1: 20 000
	> 1: 40 000

Eine Erklärung dafür, daß 8 gleiche Dosen eine fast gleiche Konzentration wie 5 Dosen ergeben, kann zunächst darin gefunden werden, daß 8 Dosen gegenüber 5 Dosen eine Steigerung der Konzentration gar nicht mehr verursachen könnten. Nun ist aber die Konzentration nach 8 Dosen eher geringer als die nach 5. Das ist voraussichtlich daraus zu verstehen, daß bei den 5 Dosen ein 7stündiges, bei den 8 Dosen ein 8stündiges Intervall vorliegt, ein Unterschied, der ohne weiteres noch nicht vernachlässigt werden dürfte.

Die zum Beweise der Cumulation unter normalen Verhältnissen auf Tabelle VII mitgeteilten Befunde sind an Kindern ausgeführt, die dazu peinlich nach Alter, Gewicht, Trinkmenge und Gesundheitszustand vergleichbar ausgesucht sind. Es sind extreme Intervallunterschiede (12, 6, 1 Stunde) gewählt. Die Konzentration bei zwölfstündigem Intervall entspricht der bei einfacher Dosis, es liegt keine Cumulation vor; die Konzentration bei 6stündigem Intervall ist dagegen doppelt, die nach 1stündigem Intervall dreifach so stark als die nach 12stündigem Intervall. Nach 8 Dosen in 6stündigem Intervall ist die Konzentration etwas mehr als doppelt so stark als wie nach der Einzeldosis.

Tabelle VII.

Cumulation des Urotropin in Urin und Liquor cerebrospinalis unter gleicher Dosis ($3 \times 0,25$) und bei 12-, 6- und 1stündigem Intervall.

Urotropin 3×0,25 in	Klinische Verhältnisse				Konzentration in Urin und Liquor cerebr.					
	Klin. Diagnose	Alter in Mo- naten	Tägliche Trink- menge	Körper- gewicht	Secret.	Verdünnung				Berechn. der Kon- zentration
						1:20	1:10	1:5	1	
12 stün- digem Intervall	1. Pl. Frühgeburt	5	840	3960	Urin	2	2!	(3)	3!	1:16000
	2. Ste.									
	Bilanzstörung repariert an der Amme	3	840	4710	Urin Liquor	2 1	2! 1!	(3) 2	3! 2!	1:15000 1:150000
6 stün- digem Intervall	3. Ing. Früh- geburt	5	840	3820	Urin	2!	(3)	3	3—4	1:8000
	4. Se. Ammen- kind	3	880	4640	Urin Liquor	2! 1	(3) 1—2	3 2	(4) 3!	1:8000 1:80000
1 stün- digem Intervall	5. Fen. Dyspep- sie geheilt	5	840	3940	Urin	(3)	(3)	3	4	1:6000
	6. Pr. Ammen- kind	3	900	4920	Urin Liquor	(3) 1!	3 2	3 2!	4 3!	1:5000 1:60000

Untersuchungen über Ausscheidungsvorgänge und Cumulation leicht wasserlöslicher Stoffe beim Menschen liegen nicht sehr zahlreich vor. Bekannt sind verschiedene Typen: die Jodausscheidung (nach Anten¹⁶) und die Borsäureausscheidung (nach Sonntag und Rost¹⁶). Bei Jod ist nach 12 Stunden die Hälfte, nach 35 bis 40 Stunden der Rest ausgeschieden, bei Borsäure ist die Hälfte nach 12 Stunden, der Rest dagegen erst nach 5 bis 9 Tagen ausgeschieden. Nach einmaliger Dosis (3,0) ist bei Borsäure die Ausscheidung in 5 bis 9 Tagen, nach wiederholter Darreichung der gleichen Einzeldosis am selben Tag erst nach 18 bis 19 Tagen abgelaufen (Rost). In schönen Versuchen hat

weiter Bürgi¹⁷⁾ die cumulierende Wirkung der Narcotica in refracta dosi im Vergleich zu einer einmaligen hohen Dosis nachgewiesen. In der Erklärung dafür legt er gemäß dem Plan seiner Versuche den Hauptwert auf die Beziehung zwischen Medikament und Hirnzelle und die daraus resultierenden Wirkungen. Es werden aber auch bei der Disorption wasserlöslicher Narcotica ähnliche Vorgänge der höheren Anfangsausscheidung bei hohen Dosen, und der Cumulation bei wiederholten kleineren Dosen, d. h. bei der hohen Dosis ein relativ größerer Verlust durch die Urinausscheidung neben den von Bürgi bezeichneten Ursachen mitspielen. Die Genauigkeit derartiger Untersuchungen ist nur durch quantitative chemische Analyse zu erreichen; unsere Methode läßt nicht mehr als eine annähernde Darstellung der Vorgänge zu, wobei wir nicht die ausgeschiedenen Mengen, sondern nur das absteigende Verhältnis der Konzentrationen angeben können, die allerdings in einer fortlaufenden Beziehung zu den abnehmenden, im Körper noch vorhandenen Restmengen stehen.

Wenn uns für bestimmte Arzneistoffe mit regulärer Ausscheidungsphase etwa wie der des Jod das Prozentverhältnis der ausgeschiedenen Menge oder der im Körper verbliebenen Restmenge nach bestimmten Zeiten bekannt wäre, so würden wir annähernd für wiederholte Dosen die Grenzen der Cumulation berechnen können. Wir entnehmen aus solchem Versuch, daß praktisch einer Cumulation im Körper sehr enge Grenzen gesetzt sind. So habe ich für die Grunddosis 1,0 unter Annahme verschiedener steigender Restmengen (die dem Typus verschiedener Stoffe oder verschiedenen Zeitintervallen entsprechend gedacht sind) bestimmt, bei welcher Dosis und in welcher Höhe Cumulation möglich ist:

Bei der Einzeldosis 1,0 und einer Restmenge von	steigt die Menge bei der dritten Dosis auf	und kann die Cumulation nicht mehr betragen als
$\frac{1}{10} = 0,1$	1,11	1,11 ··· (3. Dose)
$\frac{1}{4} = 0,25$	1,31	1,33 ··· (5. Dose)
$\frac{1}{3} = 0,33 \dots$	1,43	1,499 ··· (7. Dose)
$\frac{1}{2} = 0,5$	1,75	1,99 ··· (9. Dose)
$\frac{2}{3} = 0,66 \dots$	2,11	2,99 ··· (14. Dose)
$\frac{3}{4} = 0,75$	2,31	3,99 ··· (21. Dose)
$\frac{4}{5} = 0,8$	2,95	4,99 ··· (22. Dose)

Schon diese einfache Berechnung, die den wirklichen Verhältnissen nur annähernd entsprechen und da durch besondere Affinitäten, vielleicht auch durch eine Höchstgrenze der Ausscheidungskraft der Niere

modifiziert sein wird, beweist, daß bei den üblichen Verordnungen der Praxis mehr als eine Verdoppelung (in seltensten Fällen Verdreifachung) der gegebenen Einzeldosis als Cumulation gar nicht erwartet werden kann. Dem wird dann die Steigerung der Urinkonzentration entsprechen. Größere Nachtpausen vermindern zudem die Cumulation.

Den schon hervorgehobenen Befunden (Tabelle V, VI, VII) entsprechend, stellt sich das Verhältnis der Cumulation folgendermaßen beim Urotropin dar:

Die Konzentration beträgt bei einer Einzeldosis 0,25 und 6stündigem Intervall:	nach 1 Dose:	nach 3 Dosen:	nach 8 Dosen:
im Urin:	1 : 15 000	1 : 8000	1 : 7000
im Liquor:	1 : 150 000	1 : 80 000	> 1 : 80 000 < 1 : 70 000
Die Verhältniszahlen sind annähernd:	1	1,8	2,0 (1,8 — 2,2)

Die berechneten Verhältniszahlen nähern sich unabweisbar den unter Annahme einer Restmenge 0,5 berechneten Werten (1 : 1,75 : 1,99). Es wäre daraus etwa soviel zu folgern, daß nach der sechsten Stunde, die auf jede Einzeldosis folgt, ungefähr soviel ausgeschieden ist, als die Hälfte der Menge entspricht, die bald nach der Darreichung im Körperblut zur Ausscheidung aus den Nieren bereit ist. Die bis dahin ausgeschiedene Menge bleibt nach Berechnung unter Zugrundelegung von Normalurinmengen hinter der Hälfte der Einzeldosis zurück. Dem entsprechend beträgt auch die Ausscheidungsdauer nach $1 \times 0,25$ etwa 48 bis 72 Stunden, nach $8 \times 0,25$ aber 72 bis 96 Stunden. Wir verstehen damit auch die Eingangs angeführten Protokolle von Hald insoweit, als es nicht mehr auffallend scheint, daß innerhalb der Fehlergrenzen der Methodik von der fünften zur achten Dosis eine Konzentrationssteigerung dem Nachweis entgehen, und daß sich eine Abnahme der Konzentration bei 8stündigem gegenüber 7stündigem Intervall sehr wohl bemerkbar machen kann.

Mit Cumulation hängt es höchstwahrscheinlich zusammen, wenn wir bei wiederholten Einzeldosen größere Konstanz des Ausscheidungsablaufs und Unabhängigkeit vom Alter beobachteten als bei größeren Einzeldosen. Da die letzteren die Funktionsgrenze der Niere maximal beanspruchen, ergibt auch die Konzentration bei größeren Altersunterschieden größere Differenzen. Nach cumulierenden Dosen nähert sich die Restmenge einer gewissen der Grenze der möglichen Cumu-

lation entsprechenden Größe, bei der an sich schon, noch mehr bei der nur relativen Genauigkeit der Methode der Nachweis der Unterschiede sich verwischt. Die für das Urotropin gefundene Größe der Cumulation ist gering. Die dabei beobachteten Vorgänge legen es aber nahe, für die Untersuchung der Ausscheidungsphasen cumulierende Dosen zu verwenden.

4. Übergang in die Frauenmilch.

Daß das Urotropin auch in die Frauenmilch übergeht, hat zuerst Hald ohne Mitteilung eigener Versuche erwähnt. Ich konnte die Verhältnisse an der Milch von 12 Ammen und dem Urin (z. T. dem Liquor) von 21 Brustkindern und 3 im Allaitement mixte mit der gleichen Frauenmilch ernährten Kindern verfolgen. Die Befunde (Tabelle VIII) haben durchaus gleichmäßige Verhältnisse, insbesondere keine Abhängigkeit von Alter und Gewicht, Lactationsperiode und Geburtenzahl ergeben. Die Frauen bekamen die verzeichneten einmaligen Urotropindosen (1,0—2,0—3,0) ca. 3—3½ Stunden vor dem Anlegen und unmittelbar nach Entleerung der Brust am Ende der vorausgegangenen Stillzeit. Es wurde dann von der Amme der Urin und die erste abgespritzte Milchprobe gleicherzeit, vom Kinde der Urin (z. T. Liquor) eine Stunde nach der ersten Brustmahlzeit untersucht. Nach weiteren 24 Stunden wurde nochmals der Urotropingehalt festgestellt. Das Verhältnis zwischen der Konzentration im Urin zu der in der Milch ist wie 4:1 bis 3:1. Es scheint also wenigstens gleich anfangs, wie auch aus den Urinkonzentrationen der Kinder hervorgeht, in die gesamte erste Brustmilchmenge relativ mehr Urotropin überzugehen wie in den Liquor. Für die Untersuchung der Urine der Brustkinder ist jeweilig die Trinkmenge angegeben, aus der nach der Konzentration in der Frauenmilch die aufgenommene Urotropinmenge annähernd berechnet werden kann. Spuren sind nachweisbar nach 0,8 mg (Kind 1) deutlichere Reaktionen sind nach 1,3 mg (Kind 4), 2,5 mg (Kind 8), 4 mg (Kind 6) usw. vorhanden. Diese Reaktionen bei so geringen Mengen waren auffallend, ich konnte aber die annähernde Richtigkeit der Befunde durch Darreichung geringster Mengen (0,5—1—2 mg) in einer stark verdünnten Teelösung kontrollieren und bestätigen (Tabelle IX). Auch bei der Milch ist ein Aufsteigen der Konzentration mit der Höhe der Dosis zu finden. Nach 24 Stunden sind je nach der Höhe der Dosis in der Milch noch mehr weniger geringe Mengen, im Urin der Kinder entsprechend geringere nachweisbar.

Tabelle VIII. Übergang von Urotropin in Frauenmilch und auf das Brustkind übergelassene Mengen
(nachgewiesen in Urin und Liquor cerebrosinalis).

Amme und deren Körper- gewicht	Befund der Urotropinkonzentration										nach 24 Stunden	
	am ersten Tage (nach 1 Stunde)					bei den Brustkindern					Amme	
	Sekret	Verdünnung	Konzentra- tionsberech- nung zirka	Name des Kindes	Trink- menge	Sekret	Verdünnung	Konzentra- tionsberech- nung zirka	Sekret	Amme	Sekret	Brustkind
1. Bo. 72,7 kg	Urin Molke	2-3 1-2	3-4 2	1. Bo. 2. Nie. 3. Jae. 4. Till.	50 80 80 80	Urin Liquor Urin	(1) — —	1 (1) —	1. Urin Molke	1-5	1. Urin Liquor 2. Urin	1-5 1
2. Jü. 56,8 kg	Urin Molke	2-3 1-2	3-4 2	5. Mitt. 6. Hau. 7. Som. 8. Lo.	110 130 120 80	Urin Urin Urin Urin	(1) — — (1)	1 (1) — —	2. Urin Molke	1-5	3. Urin 4. Urin Liquor	(1) (1) —
3. Mitt. 60 kg	Urin Molke	2-3 1-2	3-4 2	9. Hau. 10. La. 11. Titt. 12. Mtl.	110 120 130 110	Urin Urin Urin Urin	(1) — — (1)	2 (1) — —	3. Urin Molke	1-5	5. Urin Molke	—
4. Han. 58,4 kg	Urin Molke	2-3 1-2	3-4 2	13. Wi. 14. Hei. 15. Lie. 16. Ge.	130 120 110 110	Urin Urin Urin Urin	(1) — — (1)	2 (1) — —	4. Urin Molke	1-5	6. Urin 7. Urin 8. Urin	—
5. Lo. 62,3 kg	Urin Molke	2-3 1-2	3-4 2	17. Wach. 18. La. 19. Müll. 20. Frie.	100 120 100 70	Urin Urin Urin Urin	(1) — — (1)	2 (1) — —	5. Urin Molke	1-5	9. Urin Molke	—
6. Hau. 43,3 kg	Urin Molke	2-3 1-2	3-4 2	21. Mitt. 22. Bo. 23. Presb. 24. Zölln.	70 80 40 50	Urin Urin Urin Urin	(1) — — (1)	2 (1) — —	6. Urin Molke	1-5	10. Urin Molke	—
7. La. 62 kg	Urin Molke	2-3 1-2	3-4 2			Urin Urin Urin Urin	(1) — — (1)	2 (1) — —	6. Urin Molke	1-5	11. Urin Molke	—
8. Wi. 66 kg	Urin Molke	2-3 1-2	3-4 2			Urin Urin Urin Urin	(1) — — (1)	2 (1) — —	6. Urin Molke	1-5	12. Urin Molke	—
9. Ge. 65,6 kg	Urin Molke	2-3 1-2	3-4 2			Urin Urin Urin Urin	(1) — — (1)	2 (1) — —	6. Urin Molke	1-5	13. Urin Molke	—
10. Wach. 57,6 kg	Urin Molke	2-3 1-2	3-4 2			Urin Urin Urin Urin	(1) — — (1)	2 (1) — —	6. Urin Molke	1-5	14. Urin Molke	—
11. La. 60 kg	Urin Molke	2-3 1-2	3-4 2			Urin Urin Urin Urin	(1) — — (1)	2 (1) — —	6. Urin Molke	1-5	15. Urin Molke	—
12. Mitt. 65 kg	Urin Molke	2-3 1-2	3-4 2			Urin Urin Urin Urin	(1) — — (1)	2 (1) — —	6. Urin Molke	1-5	16. Urin Molke	—

Säuglinge, die von den Ammen 3-8 abgedrückte Frauenmilch erhielten.

Tabelle IX. Nachweisbarkeit geringster Mengen Urotropin (0,0005—0,002 per os) im Urin.

Name	Urotropin-dosis	Alter in Monaten	Tägliche Trinkmenge	Körpergewicht	Urotropinkonzentration im Urin				
					Verdünnung				Berechnung der Konzentration im unverdünnt. Urin zirka
					1:20	1:10	1:5	1	
1. Ana. ♂	0,0005	2	600	2980	—	—	1	1	1:800000
2. Scho. ♂	0,001	2	720	3310	—	(1)	1	1	1:700000
3. Ma. ♂	0,002	2½	660	2900	—	(1)	1	1	1:500000

Ergänzend möchte ich besonders auf die Untersuchungen von Rieder hinweisen, der nach einem etwas anderen Plan vorgehend die Milch der einzelnen Stillphasen innerhalb 24 Stunden nach einmaliger Dosis verfolgt und die Gesamtmenge der Ausscheidung in 24 Stunden berechnet hat. Seine Resultate stehen, soweit sie vergleichbar sind, den meinen ganz nahe.

Hinweisen möchte ich noch darauf, daß nach 1,0 Urotropin bei der Amme sich im Urin die gleiche Konzentration findet wie beim Säugling nach 0,25. Es sind die üblichen, sich also auch in der Wirkung gleichstehenden Einzeldosen. Für das spätere Kindesalter wird die entsprechende Dosis also auf 0,5 bis 0,75 anzusteigen haben.

5. Übergang von Urotropin in das Blutserum.

Bei einigen Ammen fand sich Gelegenheit, bei der Blutentnahme für die Wassermannsche Reaktion eine Untersuchung des Blutserums auf Urotropin mit der in Urin und Milch gleichzeitig zu verbinden (s. Tabelle X). Das Verhältnis der Urotropinkonzentration im Blutserum zu der im Urin ist etwa wie 2:1.

Hald hat (ohne Mitteilung der Protokolle) das Verhältnis Serum zu Liquor auf 2:1 (einmal 4:1) angegeben. Dies Konzentrationsverhältnis scheint für den Liquor außerordentlich hoch. Ich habe leider nicht Gelegenheit gehabt, seine Angabe am Erwachsenen oder Säugling nachzuprüfen. Wenn es statthaft wäre, die Befunde am Säugling durch Vermittelung der Konzentration des Urin bei diesem und beim Erwachsenen umzurechnen, so müßte das Verhältnis auf 20:1 angegeben werden. Da wir schon beim Säugling eine größere Konstanz des Übergangs in den Liquor fanden, mag dies Verhältnis zu niedrig sein. Wahrscheinlich ist aber eine solche Berechnung unstatthaft, weil das Wachstum des Schädels im ersten Lebensjahr ebensoviel beträgt wie im

ganzen weiteren Leben, das Wachstum des übrigen Körpers dagegen sehr viel größer ist. Dadurch ändern sich die Verhältnisse für die Verteilung von Medicamenten im Körper, soweit sie nicht durch das Wachstum des spinalen Teiles ausgeglichen werden.

Tabelle X.

Übergang von Urotropin in Blutserum und Vergleich mit Urin und Milch der Amme, Urin und Liquor cerebrospinalis des Brustkindes.

Amme, Urotropin- dosis	Sekret	Urotropinkonzentration am 1. Tage (nach 1 Stunde)					Urotropinkonzentration nach 24 Stunden				
		Verdünnung				Berechnung der Konzentrat. ungefähr	Verdünnung				Berechnung der Konzentrat. ungefähr
		1:20	1:10	1:5	1		1	1:10	1:5	1	
1. Mi. 3,0 Urotropin	Blutserum	3!	4	4	!	1:3000	1	1!	1—2	2—3	1:40000
	Molke	2	2!	2—3	3	1:20000	—	—	1	(2)	1:300000
	Urin	3	3	4	!	1:5000	—	1	1—2	2—3	1:80000
	Urin des Kindes	(1)	1	(2)	2	1:200000	—	—	(1)	1	1:900000
2. Uhl. 2,0 Urotropin	Blutserum	2—3	3!	3—4	!	1:5000	o	o	o	o	o
	Molke	1—2	2!	(3)	3!	1:30000	o	o	o	o	o
	Urin	2—3	3	4	!	1:10000	o	o	o	o	o
	Urin des Kindes	—	1	1!	(2)	1:300000	o	o	o	o	o
3. Ho. 2,0 Urotropin	Blutserum	2—3	3!	3—4	!	1:5000	o	o	o	o	o
	Molke	1—2	2!	(3)	3—4	1:25000	o	o	o	o	o
	Urin	2—3	3	4	!	1:10000	o	o	o	o	o
	Urin des Kindes	—	1	1—2	2	1:250000	o	o	o	o	o
4. Se. 2,0 Urotropin	Blutserum	2—3	3!	3—4	!	1:5000	—	1	1!	2	1:100000
	Molke	1—2	2!	(3)	3!	1:30000	—	—	(1)	1	1:700000
	Urin	2—3	3	4	!	1:10000	—	(1)	1!	1—2	1:250000
	Urin des Kindes	—	1	1!	2	1:250000	o	—	—	1	1:2000000
	Liquor d. Kindes	—	—	(1)	1	1:2500000	o	o	o	o	o

6. Übergang des Urotropin in Pleurapunctat und Liquor hydroceles.

Bei einem Kinde mit schwerer Pneumonie konnte in dem Exsudat vor Urotropingabe nur eine leichte Opalescenz, nach $2 \times 0,5$ Urotropin dieses in erheblicher Konzentration nachgewiesen werden (s. Tabelle XI). Das Konzentrationsverhältnis war im Vergleich zum Urin wie 1:12.

Ebenso konnte in 2 Fällen der Übergang von Urotropin in den Liquor hydroceles festgestellt werden (s. Tabelle XII). Das Konzentrationsverhältnis zum Urin betrug (nach kumulierenden Dosen) 1:4. Auch hier wird, wie im Liquor cerebrospinalis, ein kontinuierlicher Stoffaustausch zwischen der Hydrocelenflüssigkeit und dem Blut- und Lymphsystem der Wandung, wenn nicht ein kontinuierlicher Flüssig-

keitaustausch angenommen werden müssen: In der kurz vorher durch Punktion völlig entleerten Hydrocele testis war nämlich die gleiche Konzentration vorhanden wie in der ebenso großen von ihr isolierten und nicht punktierten Hydrocele funiculi spermatici des gleichen Kindes.

Tabelle XI. Übergang von Urotropin in ein Pleuraexsudat.

Fink. ♂ Pleuropneumonie	Befund der Konzentration				
	Verdünnung				Berechnung im unverdünnt. Sekret zirka
	1:20	1:10	1:5	1	
Pleurapunctat vor Urotropingabe	—	—	—	(1)	—
Pleurapunctat nach : Urin	(3)	3	(4)	4	1:5000
2×0,5 Urotropin : Punctat	2	2(—3)	2—3	(3)	1:6000

Tabelle XII. Übergang von Urotropin in den Liquor hydroceles.

Klinische Diagnose		Befund der Urotropinconc.			
		Verdünnungen			Berechnung im unverdünnt. Sekret zirka
		1:20	1:10	1:5	
1. Schn. Bilanzstörung Hydrocele funiculi spermatici + Hydrocele testis (non communicans)	Punctat der Hydr. testis vor Urotropin	—	—	(1)	(1)
	Urin	(3)	3	3—4	4
	Punctat der Hydrocele testis	(2)	2—3	3	!
	Punctat der Hydrocele funic. spermat.	(2)	2—3	3	!
2. Ti. Bilanzstörung Hydrocele testis nach 3×0,25 Urotropin 3 Tage lang	Urin	(3)	3	(4)	4
	Punctat der Hydrocele testis	(2)	2—3	3	(4)?

III. Vergleichende Untersuchungen des Übergangs der Salicylsäure in Körperflüssigkeiten.

Das Verhalten des Urotropin allen untersuchten flüssigen Medien des Körpers gegenüber ist ein außerordentlich regelmäßiges und konstantes. Wir haben an sich Gründe genug, den Liquor cerebrospinalis als das Produkt einer spezifischen Sekretion zu betrachten. Aber man muß sich fragen bei der konstanten Nachweisbarkeit des Urotropin in allen anderen Sekreten, ob Hald recht hat, den Übergang in den Liquor zum Beweis von dessen spezifischem Sekretcharakter heranzuziehen; ob nicht eine besondere allgemeine chemische Affinität des Urotropin vorliegen kann, bei der auch die den Liquor secernierende

Tabelle XIII. Übergang von Salicylsäure (3,0 und 6,0) in die

Amme:		Sekret:	Nach direkter Untersuchung:									
			Ammenmilch						Urin des Kindes:			
			Std. 9	12	3	9	12	3	9 ¹ / ₂	12 ¹ / ₂	3 ¹ / ₂	6 ¹ / ₂
Nach 2 × 1,5 Aspirin:												
1 La.	Kind: { La. Titt.	Milch	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Urin										
		Urin										
2 Wi.	Kind: { Wi. Lie.	Milch	—	—	?	—	?	?	—	—	?	Spur
		Urin										?
		Urin										?
3 Uhl.	Kind: Uhl.	Milch	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Urin										
4 Hai.	Kind: Hai.	Milch	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Urin										
Nach 2 × 3,0 Aspirin:												
5 Uhl.	Kind: Uhl.	Milch	—	—	Spur ?	—	—	Spur ?	—	—	—	—
		Urin										
6 Hai.	Kind: Hai.	Milch	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Urin										
7 Wi.	Kind: { Wi. Ing. Zöll.	Milch	—	Spur ?	Spur ?	—	Spur ?	Spur ?	—	—	Spur +	Spur +
		Urin									+	+
		Urin									+	+
		Urin									+	+
8 Pr.	Kind: { Pr. Fi.	Milch	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Urin										
9 Nie.	Kind: Nie.	Milch	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Urin										
10 Bo.	Kind: Bo.	Milch	—	Spur ?	—	—	Spur ?	—	—	—	Spur ?	—
		Urin										
11 Jä.	Kind: { Jä. Mö.	Milch	—	Spur +	Spur ?	—	Spur ?	Spur ?	—	Spur ?	Spur ?	Spur +
		Urin										
		Urin										
12 Ge.	Kind: { Ge. Ho.	Milch	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Urin										
	Urin											

1) Die Zahlen 9, 12, 3 und 9^{1/2}, 12^{1/2}, 3^{1/2}, 6^{1/2} bezeichnen die Zeit der Entnahme des Sekrets.

Frauenmilch (nach 3, 6, 9 Stunden¹⁾) und in den Urin des Brustkindes.

Nach Untersuchung aus dem Ätherextrakt:										Untersuchung nach 24 Stunden Ätherextrakt			
Ammenmilch						Urin des Kindes:				direkt	Milch	Molke	Urin d. Kindes
Milch			Molke			9 ¹ / ₂	12 ¹ / ₂	3 ¹ / ₂	6 ¹ / ₂				
Std. 9	12	3	9	12	3								
Nach 2 × 1,5 Aspirin:													
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
						o	o	o	o	o	o	o	o
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	—	—	—	—
						o	o	o	o	—	—	—	—
—	—	—	—	—	?	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	?	—	—	—	—	—	—	—	—
Nach 2 × 3,0 Aspirin:													
o	—	—	o	—	+	o	+	+	+	—	—	—	—
o	—	—	o	—	Schwach +	—	—	+	+	—	—	—	—
—	+	+	—	+	+	—	—	+	+	—	Spur +	Spur +	—
						—	Spur +	+	+	—	—	—	—
						—	—	+	+	—	—	—	—
—	—	?	—	?	?	—	—	—	—	—	—	—	—
—	(+)	(+)	—	(+)	(+)	—	—	(+)	(+)	—	—	—	—
—	Spur	Spur ?	—	Spur	Spur ?	—	—	—	—	—	—	—	—
—	(+)	+	—	(+)	+	—	(+)	(+)	+	—	Spur +	Spur +	Spur + Spur +
—	(+)	(+)	—	(+)	(+)	—	—	Spur ? (+)	Spur ? (+)	—	—	—	—

Zelle dem Urotropin gegenüber keine Auswahl in negativem Sinne treffen kann. Wir kennen etwas Ähnliches, freilich chemisch unmittelbarer Verständliches bei dem Verhalten der Bromsalze im Körper durch die Untersuchungen von Wyss¹⁵, aus denen hervorgeht, daß Brom und Chlor in weitgehendem Maße im Körper vertretbar sind und infolgedessen chlorarme Kost bei Brommedikation zu einer erheblichen Aufspeicherung von Brom im Körper führt und umgekehrt. Ein analoges Verhalten werden wir von jeder spezifischen Zelle körperfremden Substanzen gegenüber annehmen müssen, je nach dem Grade der Affinität nach der negativen und positiven Seite hin.

Es war lehrreich, dem konstanten Verhalten des Urotropin die Salicylsäure in analogen Vergleichsversuchen gegenüberzustellen. Meine Resultate sind in typischen Befunden auf den Tabellen XIII und XIV aufgestellt. Die Salicylsäurereaktion wurde nach gleicher Vorbehandlung der Sekrete mit verdünnter Eisenchloridlösung direkt, wo positive Reaktionen fehlten, mittels eines von Fehling¹⁹ angewandten Verfahrens an dem Ätherextrakt vorgenommen.

Nach Thiemich¹⁸ geht in die Frauenmilch Jod, Brom und Salicylsäure in unschädlichen Mengen, Quecksilber in Spuren über; nach Magnus¹⁶ lassen sich in der Frauenmilch Äther, Chloroform, Alkohol Blei, in geringen Mengen Antipyrin und Salicylsäure, irregulär Arsen, Quecksilber, Jod, nachweisen. Salicylsäure in der Frauenmilch haben Fehling¹⁹ nach Gaben bis 3,0 in geringen Mengen im Ätherextrakt des Urins des Brustkindes, und zwar nicht wie im Urin der Frau bald nach der Aufnahme, sondern erst nach Stunden, Pauli²⁰ nach Gaben bis zu 12 g gefunden. Nach Hald gehen in den Liquor in größeren Mengen Alkohol, Chloroform und Aceton (bei Diabetes), am konstantesten Urotropin unregelmäßig Jod und Brom, gar nicht beim Menschen (wohl aber beim Hund) Salicylsäure über. Nach eigenen früheren Untersuchungen⁸ ist die Salicylausscheidung nach 72 bis 96 Stunden im Urin abgelaufen, in die Galle geht sie konstant über, wobei ihre Nachweisbarkeit parallel der im Urin erlischt.

Für den Übergang der Salicylsäure in die Frauenmilch und indirekt in den Urin des Kindes (Tabelle XIII) habe ich ganz irreguläre Verhältnisse gefunden. Es mußten hier Milchproben (und entsprechend der Urin des Kindes) von jeder Stillphase des gleichen Tages untersucht werden, da der Übergang der Salicylsäure erst später eintritt und auch die Dauer der Nachweisbarkeit von Interesse war. Nach 3,0 Aspirin habe ich bei 3 Ammen und deren Kindern auch im Äther-

Tabelle XIV.

Übergang von Salicylsäure in Urin, Liquor hydroceles und Liquor cerebrospinalis beim Säugling.

Klinische Diagnose		Salicylreaction mit 1—2 Tr. verdünnter (1 : 19) Eisenchloridlösung.				
		Urin	Liquorhydrocelles		Liquor cerebrospinalis	
			direkt	aus Äther- extrakt	direkt	aus Äther- extrakt
1. Schn.	Hydrocele testis Hydrocele funiculi, spermat.	++	Spur?	+	o	o
Bilanzstörung repariert nach je $3 \times 0,25$ Aspirin 4 Tage lang			Spur?	+	o	o
Nach $3 \times 0,25$ Aspirin. 5 Tage lang		++	o	o	—	(10 cbcm)
2. Ti. Bilanzstörung repariert nach $3 \times 0,25$ $3\frac{1}{2}$ Tage lang		++	Spur?	+	—	(12 cbcm)
3. Eng. Dyspepsie repariert nach je $3 \times 0,25$ Salol 3 Tage lang		++	o	o	—	(8 cbcm)
4. So. Dyspepsie repariert nach je $3 \times 0,25$ Salol 3 Tage lang		++	o	o	—	(10 cbcm)

extrakt keine Spur, bei einer Amme (Nr. 2) schon bei direkter Untersuchung Spuren nachweisen können. Nach 6,0 Aspirin, einer Dose, die bei allen Ammen mit einer Ausnahme (10), toxische Erscheinungen (Schwindel, Mattigkeit bis zu soporösen Zuständen, Arbeitsunfähigkeit bis zu Bettlägerigkeit) hervorrief, fand ich ebenso ganz individuell verschiedene Reaktionen. Bei Amme 7 (der gleichen wie 2) und 11 sind direkt mäßige, dagegen sichere und erheblichere Mengen im Ätherextrakt nachzuweisen, bei anderen (5, 9) geringe Mengen im Ätherextrakt, bei einer dritten Gruppe (6, 8, 10, 12) war auch die Reaktion im Ätherextrakt völlig negativ oder so undeutlich, daß sie als negativ zu bezeichnen war. Es sind Unterschiede, die mit der Aufnahme des Medikaments nicht zusammenhängen, da auch Erbrechen in keinem Fall bestand. Dort, wo die Reaktionen positiv sind, bestätigt sich der schon von Fehling erhobene auffallende Befund, daß die Salicylsäure erst spät nach 5 bis 6 Stunden in der Milch erscheint. Bei der Untersuchung nach 24 Stunden waren in der Milch der Ammen, die 6,0 Aspirin bekommen hatten, nur bei den beiden 7 und 11 (bei 11 auch im Urin des Kindes) Spuren zu finden.

Für den Übergang der Salicylsäure in den Liquor cerebrospinalis habe ich ebenso wie Hald, negative Resultate auch im Ätherextrakt erhalten (Tabelle XIV).

In den Liquor hydroceles geht Salicylsäure in mäßigen Mengen (im Ätherextrakt nachweisbar) über (Tabelle XIV).

Es wird demnach die Salicylsäure entgegen dem Verhalten des Urotropin, nur in einem Teil der flüssigen Medien überhaupt und in diesen z. T. mit individuellen Schwankungen ausgeschieden.

IV. Verhalten des Urotropins im Liquor unter pathologischen Verhältnissen.

Ibrahim hat als Ursache für die Entstehung des Hydrocephalus eine Störung des Verhältnisses zwischen Sekretion und Resorption im Liquor angenommen. Er will drei Möglichkeiten unterscheiden:

1. Die Schädigung (Verminderung) der Resorption,
2. Die erhebliche Steigerung der Sekretion, mit der die Resorption nicht gleichen Schritt hält,
3. Die Hypersekretion, gleichzeitig mit Schädigung der Resorption.

Schon aus theoretischen Gründen ist noch eine vierte Möglichkeit, eine erhebliche Resorptionsstörung, der gegenüber die Sekretion sich nicht einstellt, zu nennen. Denn es ist ebensowohl denkbar, daß das angenommene Mißverhältnis beim Hydrocephalus sich auf eine Abnahme der Sekretion, wie auf eine Besserung der Resorption hin ausgleicht. Die von Ibrahim unter 2 und 3 angegebenen Möglichkeiten könnten auch als Stufen des gleichen Vorgangs vereinigt werden, wenn es erlaubt ist, die experimentellen Versuchsergebnisse von Falkenhayn und Naunyn am Tier auf die Verhältnisse am Menschen zu übertragen. Diese besagen, daß einer künstlichen Steigerung der Sekretion eine Steigerung der Resorption alsbald folgt. Entscheidend muß nach diesen Andeutungen für unseren Plan sowohl eine Untersuchung der Sekretion als der Resorption werden.

Es scheint, daß Ibrahim an anderer Stelle, wo er davon spricht, „daß bei gestörter Resorption eine Cumulation (des Urotropin) zu erwarten sei“, an eine pathologische Cumulation d. h. Konzentrationssteigerung durch Aufspeicherung im Liquor selbst denkt. Einer solchen Annahme gegenüber würde der oben erörterte Vorgang nur eine Verzögerung der Zeitdauer der Ausscheidung bedeuten.

Noch eines weiteren Punktes in den Voraussetzungen Ibrahims muß gedacht werden: er nimmt für den wachsenden Hydrocephalus schlechthin eine verzögerte Resorption (und Urotropinausscheidung) an. Gewiß können alle Erscheinungen während des akuten Verlaufs vorerst nicht anders als durch eine Störung der Dissorptionsverhältnisse

bedingt gedacht werden; ob hauptsächlich oder primär die Resorption vermindert oder die Sekretion gesteigert ist, soll vorweg gar nicht beurteilt werden. Aber schon für den weiteren Verlauf des gleichen Falls, beim Übergang aus dem akuten in das chronische Stadium (dem Reizerscheinungen, Druckerscheinungen fehlen) ist es denkbar, daß, wenn auch noch ein fortschreitendes Schädelwachstum nachweisbar ist, sich doch die anfänglichen Störungen zwischen Sekretion und Resorption soweit ausgeglichen haben, daß sich eine Verzögerung der Urotropinausscheidung nicht mehr findet, das anfänglich erhebliche Mißverhältnis durch das gleichzeitige Schädelwachstum vielleicht auch durch eine Verminderung der Hirnmasse kompensiert ist.

Demnach ist der Plan für die nachfolgenden (leider nicht zahlreichen) Untersuchungen bei Erkrankungen der Hirnhäute aufgebaut auf die gefundenen normalen Verhältnisse der Liquorsekretion und Resorption, auf die regelmäßigen Beziehungen zwischen Liquorresorption und Urinausscheidung. Untersucht wurde die Sekretion nach 0,25 Urotropin, wo sie negativ oder gestört war, nach wiederholten gleichen Dosen, die Resorption nach den kumulierenden Dosen $8 \times 0,25$ in sechsstündigem Intervall gegeben. Entscheidend ist die Durchführung der vergleichenden Untersuchung der Liquor- und Urinkonzentration. Dadurch werden alle Mißverhältnisse markanter und entgingen auch geringere Störungen dem Nachweis nicht, soweit die Leistungsfähigkeit der Methodik überhaupt reichte. Wichtig ist, daß dadurch in der Ausscheidungsendphase wiederholte Lumbalpunktionen vermieden werden konnten, denn wir wissen nicht, ob diese nicht einen modifizierenden Einfluß auf Resorption oder Sekretion haben können.

1. Sekretionsstörungen.

Der Übergang von 0,25 Urotropin bei 4 Fällen von Hydrocephalus in akutem Zustande (Krämpfe, erhöhter Druck der Cerebrospinalflüssigkeit, Fontanellenspannung, Reflexsteigerung) oder Meningitis serosa acuta gestaltet sich ganz normal (s. Tabelle XV, I, Fall 1—4). In späteren Phasen der Erkrankung, im Zustand der Besserung, ist bei 3 der untersuchten Kinder das Resultat das gleiche gewesen.

Erhebliche Störung der Sekretion, d. h. starke Verminderung der Urotropinkonzentration, findet sich dagegen bei den 4 Fällen von Meningitis (3 Meningitis tbc., 1 Meningitis mit Hydrocephalus int. etext) auf Tabelle XV (II. Fall 1—4) verzeichnet. Bei 2 von den 3 Kindern mit Meningitis tbc. mit klinisch typischem Krankheitsbild ist eine

Tabelle XV.

Sekretionsstörungen in Liquor-cerebrospinalis.

Klinische Verhältnisse	Urotropin- dosis	Zeitpunkt der Unter- suchung	Berechnete Urotropinkonzentration im		Verhältnis- zahl Urin : Liqu.
			Liquor cerebr.	Urin	
I. Fälle von Hydrocephalus.					
1. La. ♂, 6 Monate alt, 30. III. bis 21. IV. Krämpfe, Infektion	0,25	31. III.	1 : 160 000	1 : 16 000	10 : 1
2. Bo. ♂, 6 Monate alt, 26. III. bis 2. V. 6. V. bis 17. VI, Meningitis serosa	0,25 0,25	28. III. 25. V.	1 : 160 000 1 : 160 000	1 : 16 000 1 : 18 000	10 : 1 9 : 1
3. Fei. ♂, 7 Monate alt, 19. III. bis 8. VI. Hydrocephalus	0,25 0,25 0,25	21. III. 12. V. 30. V.	1 : 160 000 1 : 160 000 1 : 160 000	1 : 16 000 1 : 18 000 1 : 18 000	10 : 1 9 : 1 9 : 1
4. He. ♂, 4 Monate alt, 12. II. bis 20. IV. Hydrocephalus	0,25 0,25	20. III. 6. IV.	1 : 150 000 1 : 160 000	1 : 15 000 1 : 16 000	10 : 1 10 : 1
II. Fälle von Meningitis.					
1. Pa. ♂, 10 Monate alt, Meningitis tuberc. Hydrocephalus, 1. bis 5. IV. †	0,25 4 × 0,25 8 × 0,25	2. IV. 3. IV. 4. IV.	— 1 : 800 000 1 : 180 000	1 : 16 000 1 : 8 000 1 : 6 000	— 100 : 1 30 : 1
2. We. ♂, Meningitis tuberc. Hydrocephalus	0,25 8 × 0,25		1 : 2 000 000 1 : 500 000	1 : 20 000 1 : 8 000	100 : 1 62 : 1
3. Lo. ♀, Meningitis, Hydro- cephalus ext. et int., 27. III. bis 22. V., ge- bessert entlassen	{ 0,25 4 × 0,25 0,25	11. V. 15. V. 21. V.	1 : 750 000 1 : 200 000 1 : 200 000	1 : 15 000 1 : 8 000 1 : 15 000	50 : 1 25 : 1 13 : 1
{ 16. VI. bis 9. VII., Rezidiv, Besserung, dann Exitus letal		23. IV. 3. VII. 7. VII.	1 : 2 000 000 — 1 : 2 000 000 1 : 600 000	1 : 15 000 1 : 15 000 1 : 5 000 1 : 8 000	130 : 1 — 400 : 1 75 : 1
		9. VII. { Hirnpunktat	1 : 600 000 1 : 600 000	1 : 80 000	7,5 : 1
		48 Stunden nach 8 × 0,25			
	4. Schi. ♀, Meningitis tuberc. 7. bis 9. VIII., †, 1 Jahr alt	0,25	8. VIII.	1 : 2 000 000	1 : 20 000

erhebliche Verminderung der Konzentration nach der Minimalgabe vorhanden (100:1 anstatt 10:1), bei dem dritten ist überhaupt kein Urotropin übergegangen. Bei wiederholten Gaben von 0,25 in 6stündigem Intervall steigt indessen die Konzentration langsam, so daß sie einmal 62:1, beim andern 30:1 nach 8 Dosen als Verhältnis zwischen Urin

und Liquor erreicht. Diese Annäherung an das normale Konzentrationsverhältnis (10:1, von dem es noch weit entfernt bleibt) kann bei den wiederholten Gaben sowohl durch die aus klinischem Grunde häufiger (1—2 mal täglich) notwendigen Lumbalpunktionen bedingt sein, als auch ohne das durch die Steigerung der Blutkonzentration allmählich zustande kommen. Jedenfalls bedeuten die höchsten Konzentrationen noch eine starke Verminderung des Urotropinübergangs in den Liquor. Leider starben alle drei Kinder so früh, daß der weitere Verlauf (die Resorptionsdauer) nicht mehr verfolgt werden konnte. Es gelang dies nur bei Kind 3, einer chronischen Meningitis. Beim Übergang der Minimalgabe (0,25) ist hier das Konzentrationsverhältnis anfangs 50:1, nach vorübergehender Besserung 13:1. Nach der Pause eines Monats ist das Konzentrationsverhältnis unter zunehmender Verschlechterung 130:1, einmal ist gar kein Urotropin im Liquor vorhanden, nach $2 \times 0,25$ ist das Verhältnis 400:1 und die Konzentration im Liquor ist gleich der nach der einmaligen Gabe 0,25. Die Ausscheidungsphase gestaltet sich dann so, daß eine Stunde nach den üblichen 8 cumulierenden Dosen das Konzentrationsverhältnis 75:1 beträgt, nach Verlauf von 48 Stunden die Konzentration genau die gleiche wie vordem geblieben ist, während das Konzentrationsverhältnis nun subnormal (7,5:1) erscheint. Hervorzuheben ist, daß in diesem Fall nur die notierten Lumbalpunktionen gemacht wurden, da klinisch die Lumbalpunktion nicht häufiger indiziert war. Auf das klinische Verhalten dieses Kindes wird unter Resorption einzugehen sein.

2. Resorptionsstörungen.

Von den 7 untersuchten Fällen ist einer (1) klinisch kaum als Erkrankung der Hirnhaut zu deuten, 2 sind Fälle von Meningitis serosa (2,6), einer ist der schon unter Sekretionsstörungen erwähnte Meningitisfall, 3 sind mehr oder weniger acuteinsetzende fortschreitende Hydrocephali (3, 4, 7); stationäre Hydrocephali kamen nicht zur Beobachtung.

1. Fall (1) ♂ 6 Monate alt. Krämpfe, dann: Rhinopharyngitis Pyelocystitis Dekomposition. 3 Monate Brust, dann Halbmilchmischung. Seit 3 Monaten mit längeren Intervallen Krämpfe. Gewicht 5200. Fontanelle etwas gespannt; allgemeine klonisch tonische Krämpfe, keine mechanische und elektrische Überregbarkeit, Lumbalpunktion, Überdruck, Liquor klar sedimentfrei. Untersuchung auf Urotropinresorption. Nach 8 Tagen krampffrei, dann Fieber, Infektionen, Gewichtsstürze, Exitus. Sektion: Emphysema bullos. Anämie, Leberverfettung.

Tabelle XVI:

Verzögerte Utropinausscheidung im liquor cerebrosinalis unter pathologischen Verhältnissen
(nach $8 \times 0,25$ in 48 Stunden).

Klin. Befund	Sekret	Chem.- mikroskop. Be- funde	Urotropinkonzentration in Urin und Liquor:																								
			nach 1 Stunde				nach 72 Stunden				nach 96 Stunden																
			Verdünnung				Berechnung d. Konzent.				Verdünnung				Berechnung d. Konzent.												
	1:20	1:10	1:5	1		1:20	1:10	1:5	1		1:20	1:10	1:5	1		1:20	1:10	1:5	1		1:20	1:10	1:5	1			
1. Lach. ♂ 6 Mon. alt. 30. III.—21. IV. Krämpfe-Infektionen, Decomposition	Urin Liquor	— E Spur +, kein Sediment	3	3	3	4	—	—	(1)	1	1:8000	—	—	(1)	1	1:1000000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			1	1—2	2	3	—	—	—	—	1:80000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
			(3)	3	3	4	—	—	(1)	1	1:8000	—	—	(1)	1	1:1000000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2. Bors. ♂ 6 Mon. alt Meningitis serosa 26. III.—2. V. Men. serosa Eccein 6. V.—17. VI. Pneumonie-Empyem Retinitis pigmentosa	Urin Liquor	— E wenig +, kein Sediment	(3)	3	3	4	—	—	(1)	1	1:8000	—	—	(1)	1	1:1000000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Urin Liquor	— E wenig +, kein Sediment	1	1—2	2	3	—	—	(1)	1	1:80000	—	—	(1)	1	1:750000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
			(3)	3	3	4	—	—	(1)	1	1:8000	—	—	(1)	1	1:1000000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
			0	0	0	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
3. Ba. ♂ 10 Mon. alt Hydrocephalus Ra- chitis Bronchitis	Urin Liquor	— E wenig +, kein Sediment	2—3	3	3	4	—	—	(1)	1	1:3000	—	—	(1)	1	1:1000000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
			0	0	0	0	—	—	—	—	0	—	—	1	1—2	2	1:200000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
			2—3	3	3	4	—	—	(1)	1	1:9000	—	—	(1)	1	1:1000000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4. Fei ♂ 7 Mon. alt 19. III.—8. VI. Hydrocephalus	Urin Liquor	— E wenig +; klar kein Sediment	1	2	2!	3	—	—	—	—	1:60000	—	—	1	1—2	1:800000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
			(3)	3	3	4	—	—	(1)	1	1:8000	—	—	(1)	1	1:1000000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
			1	1—2	2	3	—	—	(1)	1	1:80000	—	—	1	1—2	1:200000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
			(3)	3	3	4	—	—	(1)	1	1:8000	—	—	(1)	1	1:1000000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
			0	0	0	0	—	—	(1)	1	0	—	—	(1)	1	1:2000000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
			0	0	0	0	—	—	(1)	1	0	—	—	(1)	1	1:2000000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

	Urin	(3)	3	4	1:8000	—	—	—	1	1:1000000	—	—
d) 2. VI. bis 4. VI.	Liquor E wenig, + klar, kein Sediment	o	o	o	o	—	—	—	—	—	o	o
5. Lo. ♂ 3½ Mon. alt. Frühgeburt. Meningitis chron. Hydrocephalus int. ex terno.	Urin klar, E wenig +, kein Sediment	(3)	3	4	1:8000	—	—	(1)	1	1:1000000	—	—
a) 28.III. b) 30.III.	Liquor kein Sediment	1	1-2	3	1:70000	—	—	1	1	1:900000	o	o
b) 6. IV. bis 8. IV.	Urin klar, E wenig +, kein Sediment	(3)	3	4	1:8000	—	—	—	1	1:2000000	—	—
c) 14. V. bis 16. V.	Liquor klar, E wenig +, kein Sediment	o	o	o	o	—	(1)	1	1-2	1:750000	o	o
e) 14. V. bis 16. V.	Liquor klar, E wenig +, kein Sediment	(3)	3	4	1:8000	—	—	—	1	1:2000000	—	—
d) 5. VII. b) 7. VII.	Urin klar bernsteing. E wenig +, Lymphocyten	o	o	o	o	—	(1)	1	2	1:500000	—	1:2000000
a) 10. V. bis 12. V.	Urin Liquor trüb, E stärker +, Lymphocyten,	(3)	3	4	1:8000	—	—	(1)	1	1:1000000	o	o
b) 20. V. bis 22. V.	Urin Liquor klar, E wenig +, kein Sediment	1	1-2	3	1:80000	—	(1)	1	2	1:400000	o	o
6. Verm. ♀ 2 Mon. alt. Colicystopycelitis (Pyæmie). Meningitis serosa. Neuritis optica.	Urin Liquor klar, E wenig +, kein Sediment	2-3	3	4	1:3000	—	—	(1)	1	1:1000000	o	o
7. Herm. ♂ 4 Mon. alt. Hydrocephalus.	Urin Liquor klar, E wenig +, kein Sediment	o	o	o	o	—	—	—	(1)	—	o	o
a) 22.III. b) 25.III.	Urin Liquor klar, E wenig +, kein Sediment	(3)	3	4	1:8000	—	—	1	11	1:800000	—	—
b) 29.III. bis 2. IV.	Urin Liquor klar, E wenig +, kein Sediment	1	2	3	1:60000	—	1	2	2-3	1:150000	(1)	1:1000000
c) 9. IV. b) 11. IV.	Urin Liquor klar, E wenig +, kein Sediment	(3)	3	4	1:8000	—	—	(1)	1	1:1000000	—	—
	Urin Liquor klar, E wenig +, kein Sediment	o	o	o	o	—	—	1	2	1:500000	—	1:2000000
	Urin Liquor klar, E wenig +, kein Sediment	(8)	3	4	1:8000	—	—	(1)	1	1:1000000	—	—
	Urin Liquor klar, E wenig +, kein Sediment	o	o	o	o	—	—	—	(1)	—	—	—

Die Urotropinausscheidung aus dem Liquor verläuft normal.

2. Fall (2) ♂ 6 Monate alt. Ekzem Meningitis serosa (?); später: Pneumonie, Empyem, Retinitis pigmentosa. 2 Monate Brust, dann Halbmilchmischung, Neigung zu Obstipation seit dem 4. Monat Ekzem.

a) Impetiginöses Ekzem an Gesicht und Armen. Am folgenden Tag früh isolierte Krämpfe, abends 41,6, Benommenheit, starke Fontanellenspannung am dritten Tag 38,8 geringe Besserung keine Krämpfe, Lumbalpunktion, Überdruck, Punctat klar o. Bes. Am 4—10. Tag erste Untersuchung auf Urotropinresorption. Geheilt entlassen.

b) Wiederaufnahme mit 8 Monaten. Pneumonie, dann Empyem mit 3 Wochen geheilt. Kind dann auffallend still, fixiert nicht. Befund des Augenarztes: Papille blässer als normal, l. mehr wie r. Graue Schatten um die Papille, undeutliche Gefäßkonturen Pigmentablagerungen im Augenhintergrund (Lues?). Wassermann bei Mutter und Kind negativ. Zweite Untersuchung der Urotropinresorption. Nach 14 Tagen entlassen. Sehfähigkeit gebessert, bei späteren Nachuntersuchungen zunehmend gebessert.

Bei der ersten Untersuchung ist die Urotropinausscheidung deutlich verzögert, das Konzentrationsverhältnis direkt umgekehrt (1:1,3), bei der zweiten ist das Verhältnis normal.

3. Fall (6) ♀ 2 Monate alt Coli-Cystopyelitis (Colipyämie?). Meningitis serosa acuta. Bis zur Aufnahme Brustnahrung. Seit 5 Tagen unaufhörlich unruhig, seit heute früh apathisch und trinkt nicht mehr an der Brust. Völlig bewußtloses Kind, trinkt nicht, 39,5 Temperatur, tiefe toxische Atmung, Bronchitis, Durchfälle, Urin enthält sehr viel Eiweiß, etwas Zucker, massenhaft Leukocyten Bact. coli, keine Cylinder. Bald nach Aufnahme gehäufte protrahierte Krämpfe, Lumbalpunktion, Überdruck, Punctat trüb, enthält mehr Eiweiß als normal und Lymphocyten. Untersuchung des Urotropinverhaltens im Liquor. Nach 3—4 Tagen und im Verlauf der ersten 14 Tage langsame Besserung erst der Krämpfe und des Fiebers dann der Durchfälle, nicht der Pyelocystitis. Kind aber dauernd still apathisch. Nach 1½ Monaten unter Amme Besserung des Allgemeinzustandes, jetzt wird aber deutlich, daß das Kind nicht fixieren kann. Befund des Augenarztes: Pupillen weiter als normal, Reaktion deutlich vermindert, folgt nicht auf mittelstarke Lichteindrücke. Augenhintergrund schwer festzuhalten, sehr blaß und abnorm gefäßreich. Papillen blaß, ihre Konturen verwaschen. Beginnende Sehnervenatrophie. Nach dem Ausland entlassen. 10 Tage vorher zweite Untersuchung auf Urotropin.

Bei der ersten Untersuchung des Ausscheidungsablaufs besteht deutliche Verzögerung, und das Konzentrationsverhältnis beträgt 1:2,5; bei der zweiten liegt normales Verhältnis vor.

4. Fall (5) ♀ 3½ Monate alt. Frühgeburt, Spasmophile Diathese, Meningitis chronica, Hydrocephalus int. et ext. 14 Tage Brust, dann Halbmilchmischung. Seit Anfang des 4. Monats isolierte Krämpfe (Kopf oder Extremitäten). Seit 8 Tagen Erbrechen bei jeder Flasche, Neigung zu Obstipation. a) Länge 56 cm, Gewicht 3750 g. Schädelumfang 41,5, Thoraxumfang 36,5, Fontanelle ge

spannt. Gesichtsausdruck ängstlich gespannt. Facialis und Peroneusphänom. + Elektrische Erregbarkeit KÖZ 5, AnÖZ 1,8 Milliampère. Krämpfe anfangs isoliert, bald allgemeine klonische, tonische, öfter am Tag, oft bis zu 10 Minuten lang. Lumbalpunktion wenig erhöhter Druck. Punctat o. Bes. Erste Untersuchung der Urotropinresorption im Liquor. Nach 8 Tagen Wiederholung. Nach 4 Tagen Nachlassen der Krämpfe; elektrische und mechanische Übererregbarkeit nicht mehr vorhanden. Nach 4 Wochen Schädelumfang 42 cm; gleichzeitige Schädelpunktion ergibt einen blutfarbstoffhaltigen Liquor. In der 7. bis 8. Woche wiederholte Untersuchungen zur Urotropinsekretion und dritte Untersuchung der Urotropinresorption. Ende der 8. Woche Schädelumfang 42,5, Brustumfang 39 cm, Gesamt ernährungszustand gut. Reflexe gesteigert, psychisch nichts Abnormes. Auf besonderen Wunsch entlassen. b) Wiederaufnahme mit 6 Monaten. Inzwischen 4 Wochen in Ziehpflge, trank gut, war aber immer still. Seit 3 Tagen erst wieder Krämpfe und Erbrechen, Kopfumfang 45 cm, Brustumfang 39 cm. Augen tiefliegend, Gesicht auffallend blaß, Reflexe nicht wesentlich gesteigert. Pirquet —, Pyelocystitis Rhinopharyngitis (Di—). Häufiges Erbrechen. Wiederholte Untersuchungen zur Urotropinsekretion im Liquor. Vierte Untersuchung des Resorptionsvorgangs. Fiebersteigerungen, Erbrechen. Leicht soporöser Zustand, trinkt aber. Nach 1½ Wochen ergibt Hirnpunktion links 3 cm blutigen Liquor, der nach Zentrifugieren gelösten Blutfarbstoff behält, im Sediment finden sich Erythrocyten zum Teil mit vermindertem Tinktionsvermögen und reichlich Leukocyten und Lymphocyten, rechts ist der Befund ähnlich. Gleichzeitige Lumbalpunktion fördert bernsteingelben Liquor mit etwas erhöhtem Eiweißgehalt und Sediment (Lymphocyten und Leukocyten 1 : 3). Das Lumbalpunktat bleibt in Kulturen steril. Kultur aus dem Hirnpunktat ergibt Kokken. Nach 2½ Wochen Exitus letalis. Sektion: Meningitis purul. Hydrocephalus int. et externus.

Schon während der ersten Krankheitsperiode, die den Allgemeinerscheinungen nach eine Besserung erhoffen und das Vorliegen einer Meningitis nicht erwarten ließen (Verdacht auf Pachymeningitis haemorrhagica?) besteht dreimal eine Verzögerung der Resorption, so daß das Konzentrationsverhältnis der Norm gegenüber als umgekehrt zu bezeichnen ist (zuerst 1 : 1,1 dann 1 : 2,7, dann 1 : 4; im letzteren Fall ist sogar nach 96 Stunden noch Urotropin im Liquor nachweisbar). Dem Verhalten der Resorption zur Zeit der dritten Untersuchung entspricht eine Verminderung der Sekretion, d. h. eine Verminderung des Übergangs des Urotropin in den Liquor. Es ist aber dies Verhalten der Sekretion 2 Tage vor der Entlassung annähernd normal. Einer fortschreitend zunehmenden Störung der Resorption entspricht also eine geringe und wechselnde Störung der Sekretion. Nach der Wiederaufnahme ist die Resorption so gut wie vollständig gestört, die Sekretion ist ebenfalls bedeutend vermindert. Die gleiche Konzentration im Liquor findet sich 48 Stunden später, während kein Urotropin mehr gegeben war, wie die-

jenige unter kumulierenden Dosen (8 in 6stündigem Intervall). Da unterdessen das Urotropin aus dem Urin ausgeschieden wird, sinkt das Konzentrationsverhältnis natürlich in paradoxer Weise von 75 : 1 auf 7,5 : 1 und hält sich voraussichtlich, wenn eine weitere Untersuchung nicht durch den eingetretenen Tod unmöglich geworden wäre, noch wie bei den früheren Untersuchungen bis zur Umkehr (zuletzt 1 : 4) verschoben gezeigt.

Es folgen 3 Hydrocephalusfälle:

5. Fall (3) ♂ 10 Monate alt, Hydrocephalus, Rachitis, Bronchitis. Vater lungenkrank. Kind immer kränklich. Seit 2 Monaten fühlt es sich heiß an (Fieber ?) Kopfumfang 43 cm, Fontanelle weit offen, erheblich gespannt, Gewicht 5300 g. Reflexe gesteigert. Anfangs 39°—38° Fieber, nach einigen Tagen fieberfrei. Pirquet. — Für Lues kein Verdacht (Mutter?). Untersuchung der Liquorausscheidung in den ersten Tagen. Liquor unter starkem Druck, enthält Spur Eiweiß, kein Sediment. Anfangs dauernd still, matt und wenig Teilnahme, dann nach 1½—2 Monaten (im Walderholungsheim) zunehmend munterer, Reflexe normal, Fontanelle nicht mehr gespannt. Nach 3 Monaten in gutem Allgemeinzustand entlassen.

Bei der Prüfung der Urotropinausscheidung war Urotropin auch nach 96 Stunden noch im Liquor nachweisbar; nach 72 Stunden war das Konzentrationsverhältnis zum Urin 5 : 1.

6. (Fall 4) ♂ 7 Monate Frühgeburt. Hydrocephalus, Bronchitis. Keine Brust, Milchkügelchen. Seit dem vierten Monat begann der Kopf unverhältnismäßig zu wachsen. Seitdem war auch das Kind immer unruhig. Länge 60 cm, Gewicht 4000. Kopfumfang 45 cm, Brustumfang 33 cm. Großer Kopf, spitzes Gesicht, annähernd normale, etwas tiefliegende Augenstellung. Keine mechanische und elektrische Übererregbarkeit, Reflexe normal, keine erhebliche Schädelrachitis, geringe Thoraxrachitis. In den ersten Tagen erste Untersuchung der Urotropinresorption im Liquor. Liquor klar sedimentfrei, Überdruck. Nach Verlauf von 8 Tagen 38,3, am folgenden Tag 40°. Rhinopharyngitis, Bronchitis, Lumbalpunktat mit Überdruck, enthält mehr Eiweiß als zuerst und Lymphocyten. Auf diesen Tag fällt zufällig die zweite Untersuchung der Urotropinausscheidung im Liquor. Der chemisch-mikroskopische Befund ist 2 Tage später schon wieder normal. Bronchitis, Kind still, oft apathisch. Nach einem Monat ist der Kopfumfang ebenso 45 cm. Nach 7 Wochen dritte Untersuchung der Urotropinausscheidung im Liquor. Bei der Punktion Überdruck, Punktat normal. Kopfumfang 45. Psychisches Verhalten bisher unverändert. Seit der letzten Punktion aber zunehmende Besserung des Allgemeinzustandes und des psychischen Verhaltens: das Kind wird lebhafter, greift zu, beginnt zu lachen, versucht den mäßig vergrößerten Kopf zu heben und zu halten, lacht, wird aufmerksam. Nach 10 Wochen vierte Untersuchung der Urotropinausscheidung im Liquor. Kopfumfang zur gleichen Zeit 45,5 cm, Brustumfang 44 cm, Länge 65. Reflexe normal, keine Fontanellenspannung. Wird entlassen. Bei poliklinischer Beobachtung weiter körperlich und psychisch befriedigende Entwicklung.

Bei diesem Kinde war die Sekretion (Tab. XV, I : 4) in allen Untersuchungsperioden normal. Die Resorption ist bei den ersten 2 Untersuchungen verzögert, zuerst wenig 1 : 1,25, dann unter akuten Erscheinungen erheblicher 1 : 5, wobei auch nach 96 Stunden noch Urotropin im Liquor nachweisbar bleibt. Bei der dritten Untersuchung, zu einer Zeit, wo das psychische Verhalten sich zu bessern beginnt, ist das Konzentrationsverhältnis 2 : 1, also wesentlich gebessert, und ist bei der letzten völlig normal geworden, so daß nach 72 Stunden Urotropin im Liquor nicht mehr vorhanden ist.

7. (Fall 7) ♂ 4 Monate alt. Hydrocephalus. Großvater mütterlicherseits Paralyse. Mutter vorübergehend geistig nicht normal, ebenso einer ihrer Brüder. 2 Monate Brust, 1 Monat Allaitement mixte, dann Halbmilch. Seit einigen Tagen Unruhe, seit gestern kurzdauernde lebhafte Krämpfe Gesicht und Arme, kein Fieber. Unmittelbar nach der Aufnahme und dann täglich nach Dauer und Häufigkeit zunehmende Krämpfe. Gesteigerte Reflexe, Fontanellenspannung, keine mechanische und elektr. Übererregbarkeit. Schädelpunktion negativ, Lumbalpunktion ohne Druck, Liquor, normal sistiert nach 4 cm, die langsam tropfen. Unter Chloral Besserung. Kopfumfang 39, nach 14 Tagen 39,5. Kind ruhig, apathisch, keine Krämpfe. Nach 6 Wochen erste Urotropinuntersuchung auf Resorptionsstörung. Drucksteigerung, Punktat reichlich und normal. Cystis. Nach einer Woche Wiederholung der Untersuchung. Bei der Punktion Drucksteigerung, normales Punktat, Kopfweite 41 cm. Nach einer weiteren Woche dritte Untersuchung der Urotropinausscheidung. Keine Drucksteigerung, Kopfweite 41,5. Entlassung. Nach weiteren 2 Wochen Kopfumfang 42 cm; nach weiteren 4 Wochen (mit 7 Monaten) Kopfweite 43 cm. Seit der zweiten Punktion Besserung des psychischen Verhaltens, das dann auch während der poliklinischen Beobachtung befriedigend fortschreitet, so daß eine Störung nicht mehr festzustellen ist.

Auch hier in diesem Falle hatte die Untersuchung der Sekretion anfangs und zuletzt normales Verhalten gezeigt. Die Resorption des Urotropin ist aber anfangs stark verzögert (Konzentrationsverhältnis 1 : 5,5) und nach 96 Stunden ist Urotropin noch nachweisbar, bei der zweiten Untersuchung ist auch nach 96 Stunden noch Urotropin vorhanden, das Konzentrationsverhältnis nach 72 Stunden aber besser (1 : 2). Bei der dritten Untersuchung ist die Resorption völlig normal und mit 72 Stunden schon abgeschlossen.

Als zusammenfassendes Resultat lassen sich aus diesen wenigen Untersuchungen noch keine weitgehenden Schlüsse ziehen; insbesondere nicht für die engerbegrenzte Fragestellung Ibrahims. Vergleicht man die verschiedenen untersuchten Erkrankungsformen untereinander und mit den normalen Befunden, so läßt sich vorläufig so viel sagen:

a) für die Sekretion:

1. Bei Meningitis serosa und Hydrocephalus finden sich normale Konzentrationen des Urotropin im Liquor. Wenn aus klinischen Gründen dennoch Steigerung der Sekretion (und nicht ausschließlich Resorptionsstörung) als Ursache der Erkrankung angenommen werden müßte, so ist vorerst zu sagen, daß entweder die Methode nicht ausreicht, feinere quantitative Veränderungen zum Ausschlag zu bringen oder (wahrscheinlicher), daß das nur vermehrte Sekret ein biologisch-chemisch dem normalen gleichwertiges ist.

2. Bei Meningitis tubercul. ist eine deutliche, z. T. erhebliche Verminderung des Übergangs des Urotropins vorhanden. Es ist wahrscheinlich, daß wenn nicht häufigere Punktionen indiciert gewesen und ausgeführt wären, die Konzentration bedeutend niedriger, vielleicht unverändert geblieben wäre, wie dies bei der Meningitis mit Hydrocephalus wirklich der Fall war.

b) Für die Resorption: Eine Störung der Resorption liegt mehr oder weniger in allen Fällen und allen Erkrankungsformen vor:

1. Bei Hydrocephalus und Meningitis serosa besteht sie anfangs regelmäßig unter akuten Erscheinungen und Exacerbationen; sie klingt aber sehr bald ab, scheint also reparabel. Wieweit dieses Abklingen ein therapeutischer Erfolg der etappenweise wiederholten Lumbalpunktionen ist, wofür auch klinische Beobachtung spricht, ist nicht zu entscheiden.

2. Bei Meningitis besteht eine erhebliche Störung der Resorption, die in dem einen Fall, soweit zu beurteilen, zur Aufhebung der Resorption fortschreitet.

Sichere Schlußfolgerungen zu ziehen ist insbesondere so lange nicht möglich, als uns hinreichendes Wissen darüber fehlt, welcherart der Vorgang der Sekretion des Liquor ist und ob dieser Vorgang (was nach unseren Befunden unwahrscheinlich wird) unter normalen und pathologischen Verhältnissen der gleiche bleibt, weiter wie Liquorströmung und Druckregulierung zustande kommen und ob die Vorgänge dabei unter pathologischen Verhältnissen, insbesondere durch die Resorptionsstörung gegenüber dem normalen verändert sind. Des weiteren wird streng zu sondern sein zwischen Folgerungen, die wir aus der Beobachtung des Übergangs und der Ausscheidung des Urotropin im Liquor für die Diagnostik und denen die wir für die Theorie der Liquorsekretion und Resorption ziehen dürfen. Meines Erachtens ist es nur soweit

erlaubt, den Vorgang der Dissorption des Urotropin im Liquor mit der des Liquor selbst zu identifizieren, als mit Sicherheit auch der Liquor als Produkt der gleichen biologisch nicht gestörten Zelle zu betrachten ist. Eine Steigerung ihrer Funktion braucht nicht schon eine Störung der Funktion im pathologischen Sinn zu sein, wenn sie nicht als eine dauernde erkannt wird. Dort aber, wo der Übergang des Urotropin gestört ist, wo auch das Sekret pathologisch wird und sich dem Exsudatcharakter nähert, werden alle Rückfolgerungen zweifelhaft, da wir nicht wissen, ob dieses Exsudat der spezifischen Zelle oder auch dem Ependym der Ventrikel entstammt. In letzterem Falle müssten wir allerdings nach Analogie mit anderen serösen Exsudaten (Pleura, auch Peritonealexsudat nach Nicolaier) eine höhere Konzentration erwarten. Jedenfalls scheint nicht nur das Sekret, sondern auch der Vorgang der Sekretion bei Meningitis pathologisch verändert zu sein; die Resorption ist wesentlich gestört. Es ist nur eine Täuschung durch das letztere, wenn Crowe an eine pathologische Cumulation des Urotropin bei Meningitis glaubte.

An eine pathologische Veränderung des Dissorptionsvorgangs bei Meningitis infolge einer mehr-weniger ausgedehnten, dauernden Schädigung der betreffenden Zellen oder Verlegung der Strömungswege ist auch deshalb zu denken, weil bei einem im Verlauf einer Meningitis entstandenen Hydrocephalus mit normalem Liquor doch veränderte Dissorptionsbedingungen vorliegen und in wechselndem Grade nachweisbar sein können. Vielleicht kommt dies bei den z. T. abweichenden Befunden in dem von Weinrich mitgeteilten Fall in Betracht. Ich weise aber besonders darauf hin, daß Vorgänge dieser Art nur durch gleichzeitige Untersuchung der Sekretions- und Resorptionsverhältnisse sicher festzustellen sein werden.

Die 3 untersuchten Hydrocephalusfälle bestätigen die Annahme Ibrahims, daß beim akuten und wachsenden Hydrocephalus eine Verzögerung der Resorption vorliege. Die angewandte Methode der vergleichenden Liquor- und Urinuntersuchung gestattet die Aufnahme des Befundes auch dort, wo die Verzögerung eine verhältnismäßig geringe ist. Wir konnten leicht verfolgen, wie schon gegen Ende des akuten Stadiums die Wendung zu normaler Ausscheidungsdauer eintritt.

Literaturverzeichnis.

1. Nicolaier, Centralbl. f. med. Wissensch. 1894, Nr. 51; Der ärztliche Praktiker 1897; Zeitschr. f. klin. Medizin 38. 1899.
2. Suter, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 15. I. 1901.

154 W. Usener: Über die Verteilungs- und Ausscheidungsverhältnisse usw.

3. Götzl und Salus, Prager med. Wochenschr. 1901.
4. Cammidge, Lancet 1901.
5. His, Therap. d. Gegenw. 1901.
6. Stern, Zeitschr. f. klin. Medizin 1902; Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **59**. 1908.
7. Reche, Antiseptische Beeinflussung des Harns usw. Inaug.-Diss. Breslau 1902. Sachs, Wiener klin. Wochenschr. 1902. Bruck, Exper. Untersuchungen über Urotropin usw. Inaug.-Diss. Breslau 1903.
8. Usener, Experimenteller Beitrag zur inneren Desinfektion. Inaug.-Diss. Bonn 1904.
9. Knick und Pringsheim, Deutsches Archiv f. klin. Med. **101**. 1911.
10. Cushing und Crowe, John Hopkins Bull 1901 und 1908; Crowe ebenda 1909.
11. Hald, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **64**. 1911.
12. Ibrahim, Med. Klin. 1910. Verh. d. 28. Ges. f. Kinderheilk. Karlsruhe 1911.
13. Weinrich, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1912, Nr. 1.
14. Rieder, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1912, Nr. 2.
15. Schröter, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **64**. 1910/11.
16. Magnus in Krause u. Garré Allgem. Ther. innerer Krankh.
17. Bürgi, Deutsche med. Wochenschr. 1910, H. 1 und 2.
18. Thiemich, Monatsschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkolog. 1899 und in Feers Kinderheilk. 2. Aufl.
19. Fehling, Archiv f. Gynäkolog. **27**. 1886.
20. Pauli, Übergang von Salicylsäure in die Milch. Inaug.-Diss. Berlin 1879.

Göttingen, Kirchweg 24.