

eine intraperitoneale Infusion von Kollidon (7%) in einer Dosis von je $\frac{1}{5}$ Blutmenge. 24 Std nach der letzten Kollidongabe wurden die Tiere getötet und die so in vivo mit Kollidon „gewaschene“ Niere (Abb. 2) mit der vorher entnommenen Niere histologisch verglichen. Es zeigte sich hierbei eindeutig, daß die granulären Farbstoffeinlagerungen bei der operativ entfernten Niere ganz wesentlich ausgeprägter waren als bei der „gewaschenen“ Niere. Kontrolltiere mit gleicher Farbstoffbehandlung, die synchron mit den Tieren des Hauptversuchs getötet wurden, aber ohne Kol-

lidondurchspülung, zeigten entweder keinen oder einen nur sehr geringen spontanen Farbstoffschwund.

Von prinzipieller Bedeutung ist bei diesen Versuchen, über die in den experimentellen Einzelheiten noch an anderer Stelle zu berichten sein wird¹, die Tatsache, daß Kollidon den Farbstoffabtransport aus der Zelle bewerkstelligen kann, so daß man berechtigt ist, von einer Zellsanierung durch Kollidon zu sprechen.

¹ Die ausführlichen Versuchsprotokolle mit weiteren Abbildungen insbesondere bezüglich der granulären Speicherung erscheinen von SCHUBERT, OSTERTAG und FRIZ in Z. exper. Med.

Erwiderung auf SIKORSKI'S Bemerkungen zu meiner Arbeit: ZUR MODIFIZIERTEN CHEDIAK-REAKTION NACH SIKORSKI.

(Diese Z. 1950, S. 418 und 690.)

Von

Dr. med. habil. K. SCHLIRF, Oldenburg,

Leitender Arzt des Landes-Hygiene-Instituts.

Ich sehe an dieser Stelle von einer besonderen Stellungnahme zu den Ausführungen des Herrn Dr. SIKORSKI über meine kurze Veröffentlichung in dieser Zeitschrift ab.

Ich möchte nur bemerken, daß die Trockenblutteste, von denen der Fließpapiertest der wissenschaftlich am meisten umstrittene ist, reine Laboratoriumsmethoden sind, die in die Hand bzw. unter die Aufsicht des geschulten Serologen, nicht aber in die Hand des Arztes „mit Literaturkenntnissen“ gehören.

Auch Herr SIKORSKI sollte von einem Serologen billigerweise voraussetzen, daß er für die exakte Durchführung

seiner serologischen Untersuchungen die volle Verantwortung übernimmt.

Im übrigen verweise ich auf die eingehenden Ausführungen in der demnächst in der „Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten“ erscheinenden Arbeit „Erfahrungen und Ergebnisse einer Chediak-Aktion“, sowie auf die im hiesigen Institut durchgeführten Untersuchungen der Volontärärztin G. GUSZAHN, die die Ergebnisse ihrer „Untersuchungen über die Trockenblutmethoden zum Luesnachweis“ der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg als Doktordissertation vorgelegt hat.

KURZE WISSENSCHAFTLICHE MITTEILUNGEN.

EINE EINFACHE METHODE DES QUANTITATIVEN NACHWEISES DER PARA-AMINOSALICYLSÄURE IM HARN.

Von

KARLHEINZ HEROLD.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz (Direktor: Prof. Dr. K. VOIT).

(Eingegangen am 27. September 1950.)

In der Literatur wurden für den exakten quantitativen Nachweis der p-aminosalicylsäure (PAS) im Harn bei Kranken, die mit diesem Medikament behandelt werden, die nachstehenden Proben angegeben:

1. PAS-Nachweis nach RAGAZ: 1 cm³ eines 1:100 verdünnten Urins wird in einem Reagensglas mit 2 cm³ p-Toluolsulfonsäure in 20%iger wäßriger Lösung, 6 cm³ Aqua dest. und 1 cm³ gepuffertem Ehrlich-Reagens mit einem p_H-Wert von 3,9 versetzt und gut gemischt. Die sofort maximal entstehende gelbe Farbe bleibt mehrere Stunden konstant. Das gepufferte Reagens gewährleistet eine optimale Intensität der stark p_H-abhängigen Farbreaktion.

Für die Colorimetrie kann irgendein Colorimeter, am besten das Pulfrich-Photometer oder ein photoelektrisches Gerät verwendet werden. Eine Kontrolllösung mit dem entsprechenden Untersuchungsmaterial wird als Kompensationslösung verwendet oder aber deren Extinktion von den erhaltenen Werten subtrahiert. Bei Verwendung der gleichen Reagentien sind die Leerwerte recht konstant und brauchen nicht für jede Bestimmung neu ermittelt werden.

2. PAS-Nachweis nach DICKENSON und KELLY: Zu 10 cm³ Harn gibt man 5–10 Tropfen einer 10%igen Calciumchloridlösung und dann Ammoniak bis p_H 8. Das Filtrat wird mit 10%iger HCl auf p_H 2 gebracht und mit 2 Tropfen einer 10%igen Eisenchloridlösung versetzt. Der colorimetrische Vergleich mit entsprechender PAS-Standardlösung ergibt den Gehalt in Milligrammprozent.

LENT und GOECKE teilen die Beobachtungen mit, daß PAS-haltiger Urin mit Ehrlich-Reagens (p-Dimethylaminobenzaldehyd) versetzt, eine „anscheinend positive“ Aldehyd-

reaktion auf Urobilinogen ergab. Die sich bildende Färbung war jedoch nicht rot, wie bei der Anwesenheit von Urobilinogen, sondern gelb-rot. Nach den Untersuchungen von RAGAZ und LENT handelt es sich bei diesem Farbniederschlag um eine SCHIFFSche Base, welche beim Zusammentritt von PAS und Ehrlich-Reagens entsteht.

Die Beobachtung von LENT und GOECKE konnten wir in zahlreichen Nachuntersuchungen bestätigen.

Wir beobachteten weiter, daß die Intensität der Färbung abhängig war von der Höhe der täglichen PAS-Dosis und der Zeitspanne, welche von der PAS-Aufnahme bis zur Durchführung der PAS-Probe mit Ehrlich-Reagens vergangen war.

Nach peroraler Zuführung einer konstanten Menge PAS und bei in stündlich durchgeführten Urinuntersuchungen mit Ehrlich-Reagens konnten wir bei allen Versuchspersonen eine Gesetzmäßigkeit im Ausfall der Farbreaktionen feststellen.

Die anfangs helle gelbliche Färbung nahm bei späteren Untersuchungen der ausgeschiedenen Urinmenge immer mehr an Intensität zu bis schließlich eine fast orange-rote Färbung auftrat, die sich bei weiteren Untersuchungen im Verlauf von einigen Stunden wieder mehr und mehr aufhellte.

Diese Beobachtung konnten wir in zahlreichen Nachuntersuchungen zu einer orientierenden und brauchbaren Methode zum quantitativen Nachweis der PAS im Urin ausbauen.

Um diese Probe so einfach wie möglich zu gestalten und auch, um haltbarere Vergleichsmöglichkeiten der einzelnen Farbreaktionen zu erhalten, haben wir aus weißem Filtrierpapier, welches in Ehrlich-Reagens getränkt worden war, Reagenspapier hergestellt. Tropft man nun auf das getrocknete Reagenspapier Lösung von PAS-Substanz, injizierbares PAS oder auch Urin eines mit PAS Behandelten auf, so färbt sich das Papier je nach PAS-Gehalt der Flüssigkeit mehr oder weniger gelb bis braun-rot. Bei PAS-freiem Urin bleibt das Papier weiß. Nur in der Peripherie des aufgetropften Fleckes zeigt sich ein schmaler, zarter, gelb-grüner Saum. Um gut vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, muß man die Tropfengröße möglichst gleich groß halten. Hierzu empfiehlt sich die Verwendung einer Tropfpipette oder — wie wir es gemacht haben — eine 1 cm³ Rekordspritze mit einer Kanüle Nr. 16,

aus welcher sehr leicht gleichmäßig große Tropfen ausgetropft werden können.

Aus reiner PAS-Substanz, welche in 100 cm³ Urin gelöst wurde, haben wir Testfärbungen in folgenden Konzentrationen angefertigt: 2500, 2000, 1500, 1250, 1000, 800, 600, 300, 150, 100, 80, 40, 20 mg-%.

Vergleichende Untersuchungen mit Aqua dest. und Urin als Lösungsmittel zeigten praktisch übereinstimmende Ergebnisse, so daß die Testfärbungen auch mit Aqua dest. angesetzt werden können.

Nach einer einmaligen Gabe von 3 g PAS haben wir bei zahlreichen bettlägerigen Versuchspersonen in regelmäßigen Zeitabständen Urinuntersuchungen vorgenommen. Bei allen Fällen zeigten sich bis auf kleine individuelle Abweichungen übereinstimmende Ergebnisse. Als Beispiel ist Fall H. G. wiedergegeben.

Tabelle 1. Fall H. G.

Zeit in Stunden	Ausgeschiedene Urinmenge in cm ³	Konzentration im Vergleich mit Testfärbungen in mg-%	Ausgeschiedene PAS-Menge in mg
1	60	80	48
2	40	600	240
3	40	2500	1000
4	20	1250	250
5	25	800	200
6	50	500	250
7	70	300	210
8	55	150	82,5
Summe:			2280,5 = 76 %

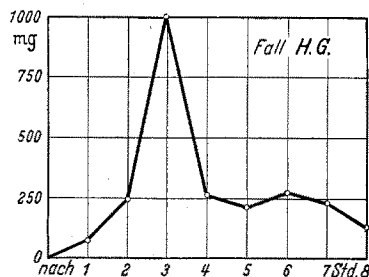


Abb. 1. PAS-Ausscheidung im Urin in Milligramm nach einer einmaligen Gabe von 3 g PAS.

Bereits 15 min nach der PAS-Aufnahme konnten im Urin im Vergleich mit den Testfärbungen und nach Umrechnung auf die ausgeschiedene Urinmenge 3–10 mg PAS nachgewiesen werden. Etwa 3 Std nach der PAS-Aufnahme wurden die höchsten PAS-Werte gemessen. Der PAS-Gehalt betrug hier über 500–1200 mg. Bei weiteren Untersuchungen in stündlichen Abständen fielen die PAS-Werte dann wieder steil ab und verloren sich im Laufe der nächsten 12–24 Std wieder vollkommen aus dem Urin.

Innerhalb von 8 Std werden so durch die Nieren 70 bis 80% der zugeführten PAS-Menge wieder ausgeschieden, was den Ergebnissen von RAGAZ, STEINLIN und WILHELMI vollkommen entspricht.

Die Untersuchungen wurden mit Aminox (Farbwerke Höchst), Pasalon (Bayer, Leverkusen), Aminacyl (Wander, Bern) und PAS liquid. (Burgthal, Schöppenstedt) durchgeführt. Mit allen Präparaten wurden übereinstimmende Ausscheidungsergebnisse erzielt.

Zusammenfassung. Mitteilung eines einfachen quantitativen Nachweises der PAS im Urin bei Kranken, die mit diesem Medikament behandelt werden. Auf mit Ehrlich-Reagens präpariertem Filtrierpapier wird PAS-haltiger Urin aufgetropft. Der entstehende Farbniederschlag ist je nach PAS-Gehalt mehr oder weniger gelb bis braun-rot verfärbt. Diese Färbung wird mit selbst angefertigten Testfärbungen verglichen und der PAS-Gehalt in der ausgeschiedenen Urinmenge bestimmt.

Literatur. DICKENSON and KELLY: Lancet 1949, No 6548, 349. — GOECKE: Tbc.artz 4, 219 (1950). — LENT: Med. Klin. 1950, Nr 34, 1059. — RAGAZ: Schweiz. med. Wschr. 1948, Nr 50, 1213. — STEINLIN u. WILHELMI: Schweiz. med. Wschr. 1948, Nr 50, 1219.

ÜBER DIE NEUROTOXISCHEN SCHÄDEN BEI DER STREPTOMYCINBEHANDLUNG.

Von

KURT JATHO.

Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Köln
(Direktor: i. V. Prof. Dr. L. B. SEIFERTH).

(Eingegangen am 20. September 1950.)

Bei der medikamentösen Therapie aller Erscheinungsformen der Tuberkulose steht das Streptomycin heute an erster Stelle. Streptomycin zeichnet sich neben seiner eindeutig positiven Wirkung bei der Behandlung der Tuberkulose durch eine isoliert toxische Nebenwirkung auf den Cochlear- und Vestibularapparat aus. Der uneingeschränkten Dosierung des Streptomycins sind damit Grenzen gesetzt. Seit der Einführung des Streptomycins in Deutschland wurden über 50 Patienten der Kölner Universitäts-Kinder- und Medizinischen Klinik während und nach der Streptomycinbehandlung auf Hör- und Gleichgewichtsschäden untersucht. Je nach Art der tuberkulösen Erkrankung wurde Streptomycin intramuskulär, intralumbal oder kombiniert (intramuskulär und intralumbal) verabfolgt. Die bei diesen Patienten täglich zugeführten Streptomycinmengen betrugen:

1. Bei der intramuskulären Behandlung 50 mg/kg = 0,5 bis 1,2 g je nach Körpergewicht.
2. Bei der kombinierten Behandlung anfangs intramuskulär höchstens 0,1 g/kg, intralumbal höchstens 0,1 g als Tagesdosis unabhängig vom Körpergewicht.
3. Bei der intralumbalen Behandlung 0,1 g unabhängig vom Körpergewicht.

Gegen Ende der Behandlung, die sich in einigen Fällen über einen Zeitraum von 11 Monaten erstreckte, betrugen die täglichen Streptomycindosen bei allen Applikationsformen nur noch die Hälfte oder ein Drittel der Anfangsdosis.

Schädigungen am Vestibularapparat äußerten sich als Unter- oder Unerregbarkeit und wurden mittels der kalorischen Prüfung am Krankenbett nachgewiesen. Hinsichtlich des Zeitpunktes des Beginns und der Schwere dieser Schädigungen ergaben sich bei den 3 Behandlungsarten gewisse Unterschiede:

Bei der intramuskulären Applikation war am Ende der Behandlung nach Zuführung von insgesamt 30–40 g Streptomycin nur in sehr wenigen Fällen eine ganz geringe Herabsetzung der Vestibularfunktion festzustellen, die nach Abschluß der Behandlung jedoch wieder zurückging.

Die intralumbale und kombinierte Behandlung führte bei der oben angegebenen Dosierung dagegen ausnahmslos bei allen Patienten zu einer Vestibularisschädigung. Bei der kombinierten Anwendung setzte die vestibuläre Untererregbarkeit durchschnittlich nach 35 Behandlungstagen und bei einer Gesamtmenge von 35 g Streptomycin ein. Nach durchschnittlich 55 Tagen und bei 55 g war in den meisten Fällen die vestibuläre Funktion erloschen. Mit der intralumbalen Behandlung ließ sich die Vestibularisstörung zeitlich etwas hinausschieben. In 4 von 10 Fällen konnte ein Funktionsausfall vermieden werden. Die geringen in den Liquorraum eingebrachten Streptomycinmengen wirkten also unverhältnismäßig toxischer als die höheren intramuskulären Dosen.

Subjektive Beschwerden, wie Schwindel und Gleichgewichtsstörungen, wurden von Kindern nie, von Erwachsenen nur in einigen Fällen geäußert. Im Stadium der vestibulären Untererregbarkeit berichteten einige Erwachsene übereinstimmend über eigenartige Sehstörungen: Nach Kopfbewegungen und schnellen Lageänderungen schien sich das Gesichtsfeld in der Richtung der ausgeführten Bewegung fortzubewegen. Gegenstände konnten nicht sofort fixiert werden. Im Laufe der weiteren Behandlung bildeten sich diese mitunter als sehr unangenehm empfundenen Erscheinungen wieder zurück, bzw. es trat Gewöhnung ein.

Als Folge der Vestibularisschädigung traten bei allen Kindern ataktische Gangstörungen auf. Da nach spätestens 7–8 Monaten trotz fortbestehenden Vestibularisausfalls diese Störungen zurückgingen, wurde mit Rücksicht auf einen günstigen Heilungsverlauf die Streptomycindosierung nicht weiter reduziert und damit auf die Erhaltung der Funktion des Vestibularapparates bewußt verzichtet.

Cochlearisstörungen traten gegenüber den häufigen Vestibularisschäden zahlenmäßig weit in den Hintergrund. Hörstörungen traten nur bei der kombinierten Behandlungsform in Erscheinung, vor allem dann, wenn der intralumbale Anteil 100 mg und mehr betrug. In der Regel konnte die Schädigung