

# Renale Wirkungen von Cyclopentiazid in der Neugeborenenperiode

Von

J. FRENZEL, H. BRÄUNLICH, D. SCHRAMM und L. KERSTEN

Kinderklinik und Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Friedrich-Schiller-Universität, Jena, DDR

(Eingegangen am 19. Dezember 1973)

Bei 1, 7, 14 und 21 Tage alten Säuglingen wurde der Einfluß einer oralen Applikation von 2 mg/kg Cyclopentiazid auf die Geschwindigkeit der renalen Ausscheidung einer gleichzeitig verabreichten elektrolythaltigen Infusionslösung untersucht. Cyclopentiazid ist bei 7 bis 21 Tage alten Säuglingen wirksam, nicht aber am 1. Lebenstag. Die renale Ausscheidung von Natrium wird in einem Ausmaß gesteigert, daß seine verzögerte Ausscheidung im Vergleich zur renalen Elimination der zugeführten Flüssigkeitsmenge beseitigt wird. Cyclopentiazid bewirkt gleichzeitig eine Steigerung des Ionenaustausches und damit eine vermehrte Ausscheidung von Kalium, H-Ionen und Hydrogenkarbonat. Trotzdem wird jedoch die Natrium-Kalium-Relation durch Cyclopentiazid zugunsten des Natriums verschoben. Bemerkenswert ist die Steigerung der renalen Kalziumausscheidung durch Cyclopentiazid in der Neugeborenenperiode.

## EINLEITUNG

In der Neugeborenenperiode gibt es zahlreiche Indikationen für die Anwendung von elektrolythaltigen Infusionslösungen. Bei der parenteralen Ernährung und bei der Verwendung von Infusionslösungen als Medikamententräger erfolgt eine unerwünschte Elektrolytbelastung. Auch bei der Behandlung der metabolischen Azidose Neugeborener mit Natriumhydrokarbonatlösungen wird eine große Natriummenge zugeführt. Bei diesen häufigen Formen der Anwendung von Infusionslösungen in der Neugeborenenperiode sind die Retention von Natrium und zugeführtem Wasser sowie Kaliumverluste häufige un-

erwünschte Wirkungen [22]. Sie sind wegen der funktionellen Unreife der Niere in diesem Lebensabschnitt besonders ausgeprägt: die noch unvollkommen entwickelte hormonelle Regulation des Austausches von Natrium gegen H-Ionen und Kalium führt zu einem überschießenden, dem Natrium-load folgenden Ionenaustausch und damit zur Natrium-Retention und zu Kalium-Verlusten [1, 2, 3, 7, 9, 11]. Die Restriktion des zugeführten Natriums hat eine langsame renale Ausscheidung der infundierten Flüssigkeitsmenge zur Folge.

Es ist notwendig, Möglichkeiten zur Beseitigung oder Verhütung dieser unerwünschten Wirkungen bei der Infusionstherapie in der Neugebore-



nenperiode zu finden. In den meisten Fällen dürfte die Retention von Wasser und Natrium bei der Infusionstherapie durch die Applikation von Diuretika vermeidbar sein. Es liegen auch bereits Erfahrungen mit der Anwendung von Diuretika im Kindesalter vor, aus denen jedoch nicht ersichtlich wird, ob Diuretika in diesem Lebensabschnitt die gleichen Wirkungscharakteristika haben wie im Erwachsenenalter [8, 14, 18, 19, 20]. Nach tierexperimentellen Untersuchungen sind die renalen Wirkungen der Diuretika in der Neugeborenenperiode und im Erwachsenenalter unterschiedlich [5, 6].

An Neugeborenen, die aus therapeutischen Gründen eine Elektrolytlösung infundiert erhielten, wurde der Einfluß einer gleichzeitigen oralen Applikation von Cyclopenthiazid auf die renale Ausscheidung der wichtigsten Harnelektrolyte untersucht. Es sollte festgestellt werden, ob es vertretbar und sinnvoll ist, in der Neugeborenenperiode die Anwendung von Infusionslösungen mit der Applikation eines Diuretikums zu kombinieren.

#### METHODIK

##### *Versuchsablauf, Bestimmungen*

Bei Säuglingen im Alter von 1, 7, 14 und 21 Tagen wurde der Einfluß von Cyclopenthiazid auf die Geschwindigkeit der renalen Ausscheidung von Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, Ammonium, Phosphat, Hydrogenkarbonat und freien Wasserstoff-Ionen untersucht. Säuglingen der genannten Altersgruppen wurde eine Elek-

trolytlösung infundiert, die durch Verdünnung der Infusio electrolytica 153 DAB 71 + 1 mit Aqua destillata hergestellt wurde und folgende Ionen enthält (Mengen-Angaben in mval/1000 ml): Natrium [70], Kalium [2,5], Kalzium [2,5], Magnesium [1,5], Chlorid [51,5], Azetat [25]. Die Säuglinge erhielten 20 ml/kg dieser Lösung über einen Zeitraum von 4 Stunden infundiert. Bei der Hälfte der Säuglinge wurde zu Beginn der Infusion das Diuretikum Cyclopenthiazid in einer Dosierung von 2 mg/kg oral appliziert. Mit der Infusion und mit der Harngewinnung wurde unmittelbar nach einer spontanen Blasenentleerung begonnen. Über die Technik der Harngewinnung bei Neugeborenen wird an anderer Stelle berichtet [7]. Da die Harnproben von den Neugeborenen bei spontaner, willkürlicher Blasenentleerung gewonnen wurden, mußten die ausgeschiedenen Mengen zunächst auf eine einheitliche, möglichst kurze Zeitspanne (1 min) umgerechnet werden. Aus diesen Daten wurden die arithmetischen Mittelwerte der ausgeschiedenen Mengen für 4 einstündige Versuchsperioden ermittelt. Der Versuch wurde mit der Blasenentleerung nach Ablauf der 4-stündigen Versuchsperiode beendet. Die Methodik zur Bestimmung der Harnelektrolyte wurde bereits im Zusammenhang mit vorangegangenen tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen angegeben [7, 12].

#### AUSWERTUNG UND DARSTELLUNG DER BEFUNDE

In den Abbildungen und Tabellen werden arithmetische Mittelwerte mit Standardfehler dargestellt. Alle Mengenangaben sind auf Körpergewicht bezogen und für den Versuchszeitraum von 4 Stunden angegeben. Die Darstellung der ursprünglich berechneten Daten für die 4 1stündigen Perioden



unterbleibt, weil die Ausscheidung der verschiedenen Harnbestandteile gleichmäßig erfolgt und Cyclopentthiazid während der 4stündigen Versuchsperiode gleichbleibende renale Wirkungen hat.

ERGEBNISSE

Während einer 4stündigen Harnsammelperiode scheiden 1 bis 21 Tage alte Säuglinge nur einen Teil der Wasser- und Elektrolytmenge aus, die in diesem Zeitraum appliziert wurde (Abb. 1). Die renale Ausscheidung der zugeführten Ionen erfolgt langsamer als die Ausscheidung der applizierten Flüssigkeitsmenge. Cyclopentthiazid steigert bei 7, 14 und 21 Tage alten Säuglingen die Harnausscheidung, die Ausscheidung osmotisch aktiver Stoffe (Gesamtosmolarität)

wird deutlicher und auch bereits am 1. Lebenstag gesteigert.

Wie Abbildung 2 zeigt, erfolgt die renale Ausscheidung des zugeführten Natriums in der Neugeborenenperiode außerordentlich langsam. Cyclopentthiazid steigert die renale Natriumausscheidung am 1. Lebenstag auf das Doppelte, bei 7, 14 und 21 Tage alten Säuglingen rund auf das 10-fache. Nach der Applikation von Cyclopentthiazid bleibt die renale Natrium-Ausscheidung (Abb. 2) hinter der Zunahme des Harnvolumens zurück (Abb. 1), wenn man von der infundierten Menge ausgeht.

Die renale Kalium-Ausscheidung übertrifft bei Kindern aller Altersgruppen die Zufuhr. Cyclopentthiazid führt zu einer weiteren Steigerung der Kalium-Exkretion im Versuchszeitraum von 4 Stunden (Tabelle I).

Die Natrium-Kalium-Relation im

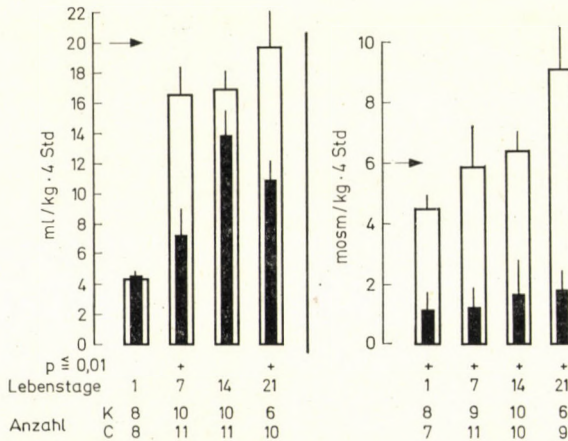


ABB. 1. Einfluß von Cyclopentthiazid (2 mg/kg oral) auf die renale Ausscheidung von Wasser und osmotisch aktiven Stoffen (Gesamtosmolarität) bei 1, 7, 14 und 21 Tage alten Säuglingen während einer 4stündigen Harnsammelperiode.

□ = Cyclopentthiazid (C); ■ = Kontrollen (K); —▶ = zugeführte Menge während der Harnsammelperiode; + = signifikante Veränderungen durch Cyclopentthiazid im Vergleich zu Kontrollen ( $p \leq 0,01$ ). Unter den Kolonnen ist die Anzahl der Säuglinge pro Gruppe angegeben

Harn ist während der Infusion der Elektrolytlösung zu Gunsten des Kaliums verschoben:  $Q_{Na/K}$  ist deutlich kleiner als 1,0. Cyclopenthiiazid führt bei 7, 14 und 21 Tage alten Säuglingen durch seinen Einfluß auf die renale Ausscheidung von Kalium und insbesondere von Natrium zu einer be-

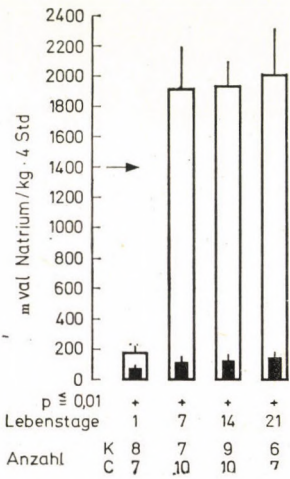


ABB. 2. Steigerung der renalen Natrium-Ausscheidung durch Cyclopenthiiazid (2 mg/kg oral) während einer 4stündigen Harnsammelperiode bei 1, 7, 14 und 21 Tage alten Säuglingen. Symbole s. Legende zur Abbildung 1

trächtlichen Vergrößerung des Natrium-Kalium-Quotienten (Abb. 3).

Die renale Ausscheidung von Kalzium erreicht mit zunehmendem Lebensalter ein größeres Ausmaß. Die Kalzium-Ekretion wird durch Cyclopenthiiazid bei 7, 14 und 21 Tage alten Säuglingen gesteigert (Abb. 4).

Cyclopenthiiazid verändert die renale Chlorid-Ausscheidung am 1. Lebenstag nicht. Es ist hervorzuheben, daß die Zunahme der renalen Chlorid-Ausscheidung am 14. Lebenstag ein

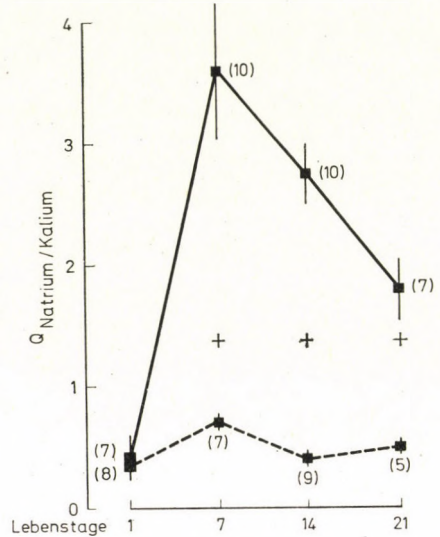


ABB. 3. Veränderung der Natrium-Kalium-Quotienten ( $Q_{Na/K}$ ) der Harnproben von 1, 7, 14 und 21 Tage alten Säuglingen durch Cyclopenthiiazid (2 mg/kg KG oral).  $Q_{Na/K}$  wurde aus den Meßwerten für die renale Ausscheidung von Natrium und Kalium während der 4stündigen Versuchsperiode berechnet. ■—■ = Cyclopenthiiazid; ■---■ = Kontrollen; + = signifikante Veränderung durch Cyclopenthiiazid im Vergleich zu Kontrollen ( $p \leq 0,01$ ). Neben den Meßpunkten ist die Anzahl der Einzelwerte eingetragen

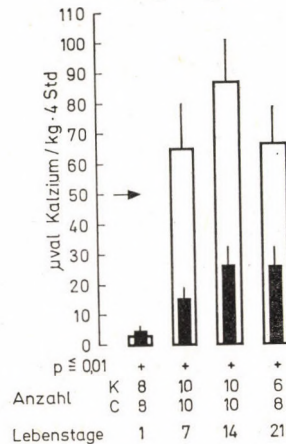


ABB. 4. Einfluß von Cyclopenthiiazid (2 mg/kg KG oral) auf die renale Ausscheidung von Kalzium bei 1, 7, 14 und 21 Tage alten Säuglingen während einer 4stündigen Harnsammelperiode. Symbole s. Legende zur Abb. 1



geringeres Ausmaß hat als bei 7 und 21 Tage alten Säuglingen (Abb. 5).

In Tabelle II ist der Einfluß von Cyclopentthiazid auf die renale Ausscheidung von Ammonium, Phosphat, Hydrogenkarbonat und freien Wasser-

stoff-Ionen dargestellt. Hervorzuheben ist die Zunahme der renalen Ausscheidung von Hydrogenkarbonat und freien H-Ionen nach Applikation von Cyclopentthiazid, wobei Hydrogenkarbonat besonders von 14 Tage alten

TABELLE I

Steigerung der renalen Ausscheidung von Kalium während einer 4stündigen Harnsammelperiode nach oraler Applikation von 2 mg/kg Cyclopentthiazid bei 1, 7, 14 und 21 Tage alten Säuglingen

Zufuhr: 100  $\mu$ val/kg. K = Kontrollen

C = Säuglinge, die zu Beginn der Harnsammelperiode Cyclopentthiazid erhielten.

Hinter den Meßwerten ist die Anzahl der Säuglinge angegeben.

+ = Signifikante Veränderungen durch Cyclopentthiazid im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ).

	Lebensalter in Tagen			
	1 Tag	7 Tage	14 Tage	21 Tage
K	203,8 $\pm$ 40,5 (8)	162,9 $\pm$ 37,5 (8)	299,3 $\pm$ 67,0 (10)	283,0 $\pm$ 67,2 (5)
C	445,5 $\pm$ 37,8 (8)	531,1 $\pm$ 26,4 (11)	702,0 $\pm$ 59,1 (10)	1112,4 $\pm$ 43,4 (10)
p < 0,01	+	+	+	+

TABELLE II

Einfluß von Cyclopentthiazid (2 mg/kg oral) auf die renale Ausscheidung von Ammonium, Phosphat, Hydrogenkarbonat und H-Ionen in freier Form bei 1, 7, 14 und 21 Tage alten Säuglingen. Die ausgeschiedenen Mengen sind in  $\mu$ val/kg KG  $\cdot$  4 Std. angegeben.

Symbole s. Legende zur Tabelle I.

	Lebensalter in Tagen			
	1 Tag	7 Tage	14 Tage	21 Tage
Anzahl der Säuglinge	K 7	6	10	6
	C 8	11	11	10
Ammonium	K 13,59 $\pm$ 0,3	93,94 $\pm$ 16,5	137,5 $\pm$ 22,6	137,9 $\pm$ 17,5
	C 4,48 $\pm$ 1,7	209,20 $\pm$ 22,8	133,3 $\pm$ 19,7	549,1 $\pm$ 19,3
	p < 0,01 +	+		+
Phosphat	K 3,16 $\pm$ 0,7	65,06 $\pm$ 19,8	146,9 $\pm$ 20,2	152,2 $\pm$ 20,3
	C 1,39 $\pm$ 0,4	44,46 $\pm$ 16,6	104,5 $\pm$ 16,1	171,3 $\pm$ 36,4
	p < 0,01			
Hydrokarbonat	K 0,54 $\pm$ 0,02	0,98 $\pm$ 0,39	3,32 $\pm$ 0,16	0,53 $\pm$ 0,15
	C 2,41 $\pm$ 0,17	6,22 $\pm$ 0,32	30,74 $\pm$ 1,65	0,75 $\pm$ 0,48
	p < 0,01 +	+	+	
Freie H-Ionen ( $\cdot 10^{-4}$ )	K 30,0 $\pm$ 0,1	53,1 $\pm$ 0,2	196,1 $\pm$ 0,6	483,4 $\pm$ 18,0
	C 47,5 $\pm$ 0,1	204,8 $\pm$ 6,7	546,4 $\pm$ 18,8	791,1 $\pm$ 13,4
	p < 0,01	+	+	+



Säuglingen vermehrt ausgeschieden wird, bei denen Cyclopenthiazid die

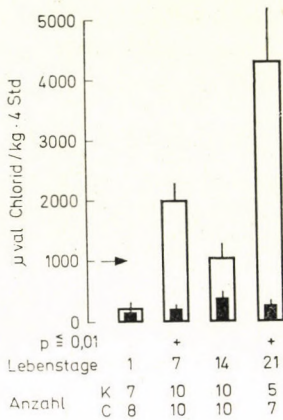


ABB. 5. Steigerung der renalen Chlorid-Ausscheidung durch Cyclopenthiazid (2 mg/kg oral) bei 1, 7, 14 und 21 Tage alten Säuglingen während einer 4 stündigen Harnsammelperiode. Symbole s. Legende zur Abbildung 1

renale Chlorid-Ausscheidung weniger steigert als bei 7 und 21 Tage alten Kindern.

#### DISKUSSION

Nach den vorliegenden Befunden ist Cyclopenthiazid auch in der Neugeborenenperiode wirksam. Dabei steht die Steigerung der renalen Natrium-Ausscheidung im Vordergrund. Die damit verbundene Zunahme der renalen Anionen-Ausscheidung betrifft vorzugsweise das Chlorid. Am 1. Lebenstag steigert Cyclopenthiazid die renale Ausscheidung von Wasser und Ionen nicht wesentlich, wenn die Dosis von 2 mg/kg oral appliziert wird. Auch Furosemid (1 mg/kg i. v.) bewirkt nach den

Untersuchungen von JANOWSKY et al. [10] bei Frühgeborenen am 4. Lebenstag nur eine unwesentliche Steigerung der renalen Ausscheidung von Wasser und Natrium, ist aber bei älteren Kindern diuretisch gut wirksam. Es kann nicht entschieden werden, ob die applizierte Dosis von 2 mg/kg Cyclopenthiazid nicht ausreichend ist, oder ob durch die morphologische und funktionelle Unreife der Niere das Diuretikum am 1. Lebenstag noch nicht wirksam ist. Nach Gabe einer höheren Cyclopenthiazid-Dosis traten bei unseren Neugeborenen Unverträglichkeitserscheinungen auf (leichte Erhöhung der Körpertemperatur, blasse Hautfarbe). Bei vorangegangenen tierexperimentellen Untersuchungen wurde die äquivalente Dosis von Cyclopenthiazid für erwachsene Ratten mit 1 mg/kg und für 5 Tage alte Ratten mit 25 mg/kg bestimmt [5].

Nach den vorliegenden Befunden steigert Cyclopenthiazid in der Neugeborenenperiode die renale Ausscheidung von Kalzium. Auch bei Ratten steigert Cyclopenthiazid die Kalzium-Ausscheidung in der Neugeborenenperiode mehr als im Erwachsenenalter [6]. Auch nach Furosemid wurde eine gesteigerte renale Kalzium-Ausscheidung bei Neugeborenen nachgewiesen [8]. Andererseits konnte bei der chronischen Anwendung von Diuretika als Ausdruck der relativen Kalziumverarmung eine verminderte renale Ausscheidung von Kalzium beobachtet werden [13, 15].

Mit der Hemmung des aktiven Rücktransportes von Natrium durch



das Diuretikum ist eine Steigerung des Austausches von Natrium gegen H-Ionen und Kalium zwangsläufig verbunden. Im Erwachsenenalter wird dieser Austausch bei einem steigenden Natriumangebot durch die eintretenden Hemmungen der Aldosteronfreisetzung limitiert [4]. In der Neugeborenenperiode vollzieht sich ein überschießender, dem Natrium-Angebot folgender Austausch, da die Entwicklung der hormonellen Regulation des Ionenaustausches noch nicht abgeschlossen ist [3, 4, 21]. Daraus resultiert eine intensive Steigerung der renalen Ausscheidung von Kalium und von freien und gebundenen H-Ionen bei der Diuretika-Anwendung im frühen Kindesalter. Trotzdem wird die Natrium-Kalium-Relation durch die gleichzeitige natriuretische Wirkung von Cyclopentiazid günstiger; die Natrium-Kalium-Quotienten werden bei Applikation des Diuretikums auch in der Neugeborenenperiode wesentlich größer.

Nach v. HARNACK und ECKHART [8] führt die Anwendung von Furosemid im Kindesalter bei normaler Ernährung nicht zu einer Kaliumverarmung. REIMOLD et al. [16, 17] weisen darauf hin, daß bei der Anwendung von Hydrochlorothiazid im Kindesalter eine Kontrolle des Kaliumhaushaltes erforderlich ist. Die vermehrt ausgeschiedenen H-Ionen können offenbar nur z. T. abgepuffert werden: Bei 7, 14 und 21 Tage alten Säuglingen, bei denen Cyclopentiazid renal wirksam ist, wird unter dem Einfluß des Diuretikums nicht nur mehr Hydrokarbonat ausgeschie-

den, sondern es sind auch wesentlich mehr freie H-Ionen im Harn nachweisbar.

Abschließend kann festgestellt werden, daß sich Cyclopentiazid zur Beseitigung oder Verhütung einer Natrium-Retention in der Neugeborenenperiode eignet. Neben einer Zunahme der Kalziumausscheidung ist dabei die Gefahr des Hydrokarbonatverlustes in der Neugeborenenperiode besonders zu beachten.

Mit den vorliegenden Untersuchungen sollte vor allem festgestellt werden, ob sich durch die gleichzeitige Gabe von Cyclopentiazid jene Nachteile bei der Anwendung elektrolythaltiger Infusionslösungen vermeiden lassen, die auf einer noch unvollkommenen Entwicklung der Nierenfunktion in diesem Lebensabschnitt beruhen. Wird eine elektrolythaltige Infusionslösung geringer Osmolarität infundiert, so kann die Verweildauer der Lösung verkürzt werden. Es gelingt jedoch nicht, die verzögerte renale Ausscheidung der zugeführten Natrium-Menge im Vergleich zur applizierten Flüssigkeitsmenge zu beseitigen. Durch die gleichzeitige Gabe von Cyclopentiazid zusammen mit der Infusionslösung werden zugeführtes Natrium und zugeführte Flüssigkeitsmenge annähernd mit der gleichen Geschwindigkeit renal ausgeschieden, eine Natrium-Retention tritt nicht ein. Zur Vermeidung einer gesteigerten Ausscheidung von Kalium, H-Ionen und Hydrokarbonat käme eine Blockade des Ionenaustausches im distalen Tubulus in Betracht. Hierzu sind weitere Untersuchungen mit kompetitiv



und nichtkompetitiv wirkenden Hemmern des Ionenaustausches vorgesehen. Ein solches Vorgehen wurde bereits von RICHARDSON [18] im Zusammenhang mit der Vermeidung unerwünschter Wirkungen von Furosemid im Kindesalter angegeben.

## LITERATUR

1. BARNETT, H. L.: Kidney function in young infants. *Pediatrics* **5**, 171 (1950)
2. BARNETT, H. L., VESTERDAL, J., MCNAMARA, H., LAUSON, H. D.: Renal water excretion in premature infants. *J. clin. Invest.* **31**, 1069 (1952)
3. BERLIN-HEIMENDAHL, v. S.: Besonderheiten des Wasser-, Mineral- und Säurestoffwechsels in den ersten Lebenstagen. *Dtsch. med. Wschr.* **69**, 2425 (1964)
4. BRÄUNLICH, H.: Diuretika. In: *Entwicklungspharmakologie* (Hrsg. H. Ankermann), Volk und Gesundheit, Berlin 1973, S. 146.
5. BRÄUNLICH, H., ANKERMANN, H.: Einfluß von Diuretika auf die renale Ausscheidung von Wasser und Ionen bei Ratten verschiedenen Alters; III. *Mitt. Acta biol. med. germ.* **25**, 325 (1970)
6. BRÄUNLICH, M., KERSTEN, L.: Einfluß von Diuretika auf die renale Ausscheidung von Wasser und Ionen bei Ratten verschiedenen Alters; IV. *Mitt. Acta biol. med. germ.* **27**, 149 (1971)
7. FRENZEL, J., SCHRAMM, G., BRÄUNLICH, H., KERSTEN, L.: Die Entwicklung der renalen Flüssigkeits- und Elektrolytausscheidung in den ersten 3 Lebenswochen bei mindergewichtigen Neugeborenen (low birth-weight infants). *Pädiat. u. Grenzgeb. (im Druck)*
8. HARNACK, v. G. A., ECKHART, D.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Arzneimitteldosierung im Kindesalter. V. Diuretika. *Dtsch. med. Wschr.* **90**, 2104 (1965)
9. HUNGERLAND, H., JANOWSKY, M.: Die Wasser- und Elektrolytausscheidung nach Wasserzufuhr bei Säuglingen und Kindern in verschiedenem Hydratationszustand. *Arch. Kinderhk.* **174**, 125 (1966)
10. JANOWSKY, M., CHROMA, M., POPP, M., MARTINEK, J.: Die Reaktion der Frühgeborenen und der Säuglinge auf die Natrium- und Volumendepletion; *Mschr. Kinderheilk.* **118**, 293 (1970)
11. KERPEL-FRONIUS, E., HEIM, T., SÜLYOK, E.: The development of the renal acidifying processes and their relation to acidosis in low birth-weight infants. *Biol. Neonat.* **15**, 156 (1970)
12. KERSTEN, L., BRÄUNLICH, H.: Biologische Normalwerte bei Wistar-Ratten (Jena) verschiedenen Alters. V. Die renale Wasser- und Elektrolytausscheidung. *Z. Versuchstierk.* **10**, 195 (1968)
13. KOPPEL, M. H., MASSRY, S. G., SHINABERGER, J. H., HARTENBOWER, D. L., COBURN, J. W.: *Ann. intern. Med.* **72**, 895 (1970)
14. MONNENS, L.: Diuretika in der Kinderheilkunde; *Maandschr. Kinderheilk.* **36**, 313 (1969)
15. PETERS, G., KOCH-RAMEL, F.: Thiazide diuretics and related drugs; in: *Heffter-Heubners Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. 24, S. 257, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969.
16. REIMOLD, E., GAIGALAT, H.-D., RODECK, H.: Zur Anwendung eines hochwirksamen neuen Diureticums (Hydrochlorothiazid) in der Kinderheilkunde. *Kinderärztl. Prax.* **28**, 112 (1960)
17. REIMOLD, E.: Untersuchungen und klinische Erfahrungen mit Furosemid bei Säuglingen und Kindern. *Arch. Kinderheilk.* **172**, 6 (1965)
18. RICHARDSON, H.: Furosemide in heart failure of infancy. *Arch. Dis. Childh.* **46**, 520 (1971)
19. ROSENKRANZ, A.: Die renale Wasser- und Elektrolytausscheidung unter Furosemid beim Kind. *Wien. med. Wschr.* **114**, 236 (1964)
20. SACREZ, R., GEISERT, J., WILLARD, D.: Place de la thérapeutique diurétique récente dans le traitement de certaines souffrances néonatales. *Ann. Pediat.* **45**, 38 (1969)
21. SÜLYOK, E., HEIM, T., SOLTÉSZ, G., JÁRAI, V.: The influence of maturity on renal control of acidosis in newborn infants. *Biol. Neonat.* **21**, 418 (1972)
22. TRUNIGER, B.: Wasser- und Elektrolyt-fibel. Diagnostik und Therapie des Flüssigkeitshaushaltes. Thieme, Stuttgart 1969. S. 112

DR. J. FRENZEL

Kochstr. 2 69 Jena, DDR