

(Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Stettin
[Direktor: Prosektor Dr. O. Meyer].)

Beitrag zur Frage der Trypaflavinintoxikation der Nieren.

Von

Dr. Hellmuth Lüdtke

Oberarzt in der 2. (Preuß.) Sanitätsabteilung.

(Eingegangen am 8. November 1932.)

Das Trypaflavin, das seit ungefähr 20 Jahren wegen seiner hochwirksamen spaltpilztötenden Eigenschaften zunächst als Antisepticum und später als Chemotherapeuticum in der Medizin weitgehendste Anwendung gefunden hat, haben eine Reihe von Autoren bezüglich seiner chemotherapeutischen Eigenschaften wissenschaftlich bearbeitet. Auf Grund zahlreicher Tierversuche und der Erfahrungen am Krankenbett ist die Indikationsbreite des Trypaflavins, auf die ich später noch etwas ausführlicher eingehen werde, verhältnismäßig groß geworden. In den meisten Arbeiten ist, abgesehen von der peripheren Wirkung, eine genaue pathologisch-anatomische Beschreibung von Schädigungen durch Trypaflavin nicht erwähnt. Ein von diesen Erfahrungen abweichender Fall ist am pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Stettin beobachtet worden. Er verdient es, auf Grund seines eigenartigen Befundes der Vergessenheit entrissen zu werden.

Trotz der von fast allen Autoren hervorgehobenen vorzüglichen chemotherapeutischen Eigenschaften des Trypaflavins wird doch von einigen seine Giftigkeit erwähnt. So beobachtete *Mita* bei wiederholten Einträufelungen einer 1%igen Trypaflavinlösung in den Bindegautsack als deren Folge schwere Entzündungserscheinungen mit dicker Pseudomembranbildung an den Bindegäutern, die sogar mit unangenehmen Komplikationen seitens der Hornhaut einhergingen. *Treuherz* berichtet über zwei Unfälle durch Trypaflavineinspritzung in Blutadern, von denen beim ersten Fall ein Tag nach Einspritzung von 5 ccm einer 0,5%igen Lösung Vergiftungserscheinungen in Form von Schwindel, Frösteln, hochgradiger Atemnot mit grobschlägigem Zittern des ganzen Körpers auftreten. In einem von *Noltenius* veröffentlichten Fall traten nach Einspritzung von 10 ccm 2%igem Trypaflavin bei starker Sonnenhitze als Sensibilitätserscheinungen der Haut schwere Brandblasen an Handrücken und Unterarmen auf.

Auf Grund der klinischen Erfahrung wird von einzelnen Untersuchern als hervorstechendstes Symptom nur vorübergehende Nierenreizung angegeben, die sich in einzelnen Fällen auf Zylinder- und Eiweißausscheidung beschränkte. Lenz fand bei der Sektion von akut mit Acridinen vergifteten Tieren weder makroskopisch noch mikroskopisch deutliche Veränderungen von Nieren, Herzmuskel und Leber. Als erster berichtet Liengme über den pathologisch-anatomischen Befund eines infolge von Trypaflavingaben eingegangenen Tieres. Er fand beträchtliche Blutüberfüllung der Organe, feinen Niederschlag, wahrscheinlich von Trypaflavin, in den geraden Nierenkanälchen, in den Glomeruli und in den Henleschen Schleifen.

Erst in jüngerer Zeit haben Karthagena und F. Ramel über einen Fall einer tödlichen Trypaflavinvergiftung unter dem Bilde der nekrotisierenden Nephrose berichtet. Sie beschreiben einen Fall einer Trypaflavinvergiftung bei Bangscher Krankheit, wo Trypaflavin in einer Konzentration von 8%iger Lösung verabfolgt wurde. Auf Grund ihrer histologischen Untersuchung schildern sie das Bild der nekrotisierenden Nephrose ähnlich dem der Sublimatniere, wenngleich sie auch den hohen Prozentgehalt dieser Lösung bis zu einem gewissen Grad verantwortlich machen. Sie gehen in ihrer Schlußfolgerung sogar soweit, zu fordern, daß die Anwendung des Trypaflavins nur auf schwere, prognostisch ungünstige Erkrankungen beschränkt bleiben müsse.

Der von den letztgenannten Autoren angeführte Fall hat mit meinem eingangs erwähnten manches gemeinsam. Mein Fall ist folgender:

64jähriger Wächter, Franz F., am 15. 8. 29 auf die urologische Abteilung des Städtischen Krankenhauses Stettin aufgenommen. *Vorgeschichte:* April 1929 an Pneumonie erkrankt, 6 Wochen später wiederhergestellt, dienstfähig. Über Gonorrhöe, Lues, Blasen- und Nierenerkrankungen nichts feststellbar. Ende Mai von neuem erkrankt mit stechenden Schmerzen in der Brust links unten und in der linken Nierengegend. Gehäufte Fieberanfälle und stärkere Schmerzen in der linken Nierengegend, so daß Patient im August dem Städtischen Krankenhaus zur Aufnahme überwiesen wurde.

Befund. Herabgesetzter Ernährungszustand, blasses Schleimhäute, keine Ödeme.

Lunge. Über beiden Lungen diffuse bronchitische Geräusche, sonst o. B.

Nieren. Linke Niere druckempfindlich, keine tastbare Geschwulst.

Rechte Niere und Prostata o. B.

Blasenfunktion normal, kein Restharn. Urin I und II dick, trübe, sauer. Spez. Gew. 1020. Eiweiß 5%, kein Zucker. Katheterismus: Blase spült sich schwer klar. Sediment: Leukocyten ++. Gefärbtes Präparat: Stäbchen ++, Leukocyten ++. Wa.R. negativ. Auswurf: Tuberkulose negativ. Hämoglobin 40/100. Blutbild o. B.

Cystoskopischer Befund. Schließmuskelrand etwas wallartig, ohne Geschwulstbildung. Trigonum kaum eingesunken, auf dem Blasenboden und Trigonum viel Sekret. Sonst o. B. Harnleitermündungen o. B. Ureterenkatheterismus links: Harn anfangs trübe, dann klarer. Sediment: Epithelien +, Leukocyten +; gefärbtes Präparat: Leukocyten +, Stäbchen +. Nach 5 Einspritzungen von je 5 ccm Cytotropin in Blutadern die anfangs hohe Temperatur auf 36,4° C abgefallen. Das Allgemeinbefinden bessert sich. Durch Röntgenbefund Steine ausgeschlossen (viel Gas).

Am 24. 8. Ureterenkatheterismus links keine Leukocyten, dagegen Coli ++. Geringer Temperaturanstieg. 14 Trypaflavineinspritzungen von 0,1 g jeden zweiten Tag. Anfang September erneut Temperaturanstieg mit Erbrechen. Rechtsseitiger Ureterenkatheterismus wie links.

Ab 21. 9. Trypaflavin abgesetzt, dafür Buccosperin und Chloraminspülungen verabfolgt. Blase dauernd schwer klar zu spülen. Restharn 100 ccm. Unter erneut auftretendem Erbrechen mit Temperaturanstieg, zunehmenden Schmerzen in der linken Nierengegend und Brustseite (pleuritisches Reiben, Jodanstrich) und zunehmendem Kräfteverfall am 29. 10. Tod.

Klinische Diagnose. Blasen- und Nierenbeckenentzündung (Coli), Pleuritis sinistra.

Anatomische Diagnose. Eitrige Cystitis mit Blasendivertikel. Thrombose beider Nierenvenen. Nierenamyloidose? Parenchymatöse Nephritis? Bronchopneumonische Herde in beiden Lungenunterlappen mit frischer fibrinöser Pleuritis links.

Das Wesentlichste aus dem Sektionsprotokoll sind zwei die Nierenvenen vollständig verschließende, mit der Wand verklebte brüchige Pfröpfe.

Mikroskopischer Befund. Niere: An den größeren und mittleren Gefäßen sklerotische Veränderungen. Glomeruli o. B. Auffallend die überall hochgradigen Veränderungen an den Harnkanälchenepithelien. Kanälchen zum Teil weit, dann stets mit hyalinen Zylindern angefüllt und die Epithelien abgeflacht. Andere eng mit hyalintropfig geschwollenen, teilweise tropfig entmischten Epithelien. In zahlreichen Kanälchen vollkommen abgeschuppte Epithelien; die in der Mitte liegenden zuweilen vollkommen hyalin ohne erkennbaren Kern, die mehr randwärts gelegenen mit zuweilen zusammenfließendem Protoplasma und als innerer Ring der Epithelauskleidung des Harnkanälchens anliegend. Zwischengewebe wässrig gequollen, ohne Zellherde. *Hochgradige degenerative Nephrose.*

Bei der kritischen Betrachtung des vorliegenden Befundes der Nieren können ursächlich für die schweren Schädigungen giftige Bestandteile der erwähnten verabfolgten Arzneimittel und die Nierenvenenthrombose angesprochen werden.

Buccosperin ist eine Mischung, die Balsam, Copiavae, Salol und Urotropin mit Extractus buco enthält. Sämtliche Bestandteile können wohl Nierenreizung bedingen, ja ihre Wirkung beruht zum Teil auf einer leichten Reizung der Niere. Deussen erwähnt, daß durch Buccosperin bisweilen Wärmegefühl oder auch leichte Schmerzen in der Nierengegend ausgelöst werden können. Es sind aber keine Fälle bekannt, bei denen durch Verabfolgung dieses Präparates Nierenschädigungen nachgewiesen wurden.

Chloramin ist chemisch p-Toluol-sulfonchloramid-natrium. Es ist nach Dolds Untersuchungen auf Grund seiner chemischen Konstitution von außerordentlich geringer Giftigkeit. Dobbertin sah bei der Anwendung des Chloramins selbst bei eitrigen und septischen Erkrankungen glänzende Erfolge. Ätzende Erscheinungen an den Schleimhäuten, auch der Nieren, hat er trotz langer Anwendungsdauer nie beobachtet und bezeichnet es auf Grund seiner desinfizierenden und zellaktivierenden Wirkung als ein geradezu physiologisches Antisepticum. Martenstein, der bei der Behandlung des Lupus vulgaris durch Chloramin in 16% der Fälle Eiweiß im Harn nachwies, beschreibt einen Fall, der unter Chloraminbehandlung infolge Nephritis tödlich endete, lehnt aber auf Grund des Befundes einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Chloraminaapplikation und der bestehenden Nephritis ab.

Cylotropin, das aus 2,0 g Urotropin, 0,2 g Coffein und 0,8 g Natr. salic. besteht, hat sich in überaus ausgedehnter und vielfacher Anwendung klinisch glänzend bewährt. Es ist natürlich möglich, daß es in seltenen Fällen durch seinen Urotropinanteil zu Nebenerscheinungen kommt, die wie bei Urotropin sich in Blutharnen äußern. Im allgemeinen sind diese Erscheinungen wohl nicht so sehr von der Größe der Gabe abhängig, als von der Reaktion des Harns und von der individuell bekanntlich sehr verschiedenen Empfindlichkeit der Kranken gegenüber des aus Urotropin sich abspaltenden Formaldehyds. Die parenterale Darreichung des Cylotropins führt sicherlich seltener zu derartigen Reizerscheinungen als die perorale Gabe entsprechender Urotropinmengen, wie *Picard* in besonders darauf gerichteten Versuchen feststellen konnte. *Edelmann* beschreibt einen plötzlichen Tod eines 7jährigen Kindes fünf Tage nach doppelseitiger Bruchoperation und schuldigt allein die Einspritzung von Cylotropin in Blutadern für den plötzlichen Tod an. Er hat aber, wie *Vogt* hervorhebt, die Ursache der Anurie seines Falles nicht erörtert. Ohne anatomischen und mikroskopischen Befund von einem sicheren Cylotropintod zu sprechen, ist nicht gerechtfertigt, da als Ursachen des plötzlichen Todes der Status thymo-lymphaticus, Status hypoplasticus, Luftembolie und Lungenembolie differentialdiagnostisch in Frage kommen.

Als weitere Ursache der Veränderung in den Nieren könnte noch die Thrombose der Nierenvenen in Frage kommen. Es handelt sich auf Grund des histologischen Befundes um hochgradige degenerative Veränderungen der Epithelien der Harnkanälchen, die von einfacher hyalintropfiger Schwellung bis zur vollkommenen Abstoßung und Zerfall derselben geführt haben. Weiter findet sich eine unvollkommene Regeneration der zerstörten Epithelien vom Rande aus. Die bisher im Schrifttum beschriebenen Veränderungen der Nierensubstanz als Folge einer Nierenvenenthrombose setzen den Mangel jeglicher Entzündungs- und Wucherungsvorgänge voraus. In unserem Falle stehen neben degenerativen Veränderungen der Nierenepithelien regenerative Veränderungen im Vordergrund. Das spricht eindeutig dagegen, die Nierenvenenthrombose als Ursache der Nierenparenchymveränderungen anzusehen. Diese Veränderungen sprechen vielmehr dafür, daß irgendeine Giftschädigung die Nieren getroffen hat; denn diese toxischen Schädigungen bedingen Entartungsveränderungen, die bis zum Zerfall der Nierenzellen geführt haben. Bei Nierenvenenthrombosen kommt es dagegen nicht zum Zellzerfall. Als Selbstheilungsversuch finden sich noch regenerative Veränderungen. Da andere Krankheiten als toxische Schädigung gefehlt haben, eine Cystitis aber keine Veränderungen erzeugt, wie sie in unserem Falle gefunden wurde, müssen wir als Ursache dieser anatomischen Veränderungen wohl eine Giftwirkung des Trypaflavins annehmen; zumal die anderen in der Krankengeschichte angegebenen Arzneimittel in normaler Menge und so geringer Zahl verabreicht wurden, daß eine Vergiftung von dieser Seite aus wohl mit Sicherheit auszuschließen ist.

Zusammenfassung.

Beschreibung eines Falles von Vergiftungserscheinungen der Nieren, bei dem nach Ausschluß aller übrigen Einflüsse allein das Trypaflavin ursächlich in Frage kommen dürfte.

Schrifttum.

Bohland: Trypaflavin, ein inneres Antisepticum. Med. Klin. 1919, Nr 46. — Intravenöse Anwendung des Trypaflavins bei Infektionskrankheiten. Dtsch. med. Wschr. 1919, Nr 29. — *Dobbertin*: Chloramin-Heyden, ein physiologisches Antisepticum. Münch. med. Wschr. 1921, Nr 14. — *Dold*: Über Chloramin-Heyden als Desinfektionsmittel. Münch. med. Wschr. 1921, Nr 14. — *Edelmann*: Cylotropintod. Zbl. Chir. 1928, Nr 20 u. 33. — *Karthagena* u. *F. Ramel*: Über eine tödliche Trypaflavinvergiftung unter dem Bilde der nekrotisierenden Nephrose. Klin. Wschr. 1932, Nr 30. — *Lenz, E.*: Zur Toxikologie des Trypaflavins. Schweiz. med. Wschr. 1929, Nr 46. — Untersuchungen über die pharmakologischen Elementarwirkungen in der Acridin- und Acridiniumgruppe. Z. exper. Med. 12 (1921). — *Lewin, Karl*: Trypaflavin und Trypaflavinsilber (Argoflavin) in der Therapie maligner Geschwülste. Ther. Gegenw. 61 (1920). — *Lièngme, A.*: La Toxicité de la Trypaflavine. Schweiz. med. Wschr. 10, Nr 38 (1929). — *Martenstein*: Chloramin-Heyden zur Behandlung der Hauttuberkulose. Klin. Wschr. 3, H. 42. — *Neufeld, F.* u. *O. Schiemann*: Chemotherapeutische Versuche mit Acridinfarbstoffen. Dtsch. med. Wschr. 45, Nr 31 (1919). — *Neufeld, Schiemann* u. *Baumgarten*: Über die chemotherapeutische Wirkung einiger Farbstoffe im Tierversuch gegenüber bakteriellen Infektionen. Aus dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, Berlin. Dtsch. med. Wschr. 46, Nr 37 (1920). — *Noltenius, F.*: Zwei Fälle von Hautschädigung durch Trypaflavin unter intensiver Sonnenbestrahlung. Münch. med. Wschr. 1927, 1497. — *Treuherz, W.*: Über zwei schwere Unfälle mit Trypaflavin. Dermat. Wschr. 1930, Nr 9. — *Vogt*: Bemerkungen zu der Arbeit von *Edelmann*: Cylotropintod. Zbl. Chir. 1928, Nr 33.
