

Aus der Medizinischen Universität klinik Zürich
(Direktor: Prof. Dr. W. LÖFFLER).

Experimentelle Nierenschädigung durch Methyltryptophane.

Von

W. BOLLAG und B. J. KOSZEWSKI.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. September 1953.)

In den letzten Jahren wurde eine ganze Anzahl von Vitamin- und Aminosäureantagonisten beschrieben. Diese Substanzen weichen in ihrer chemischen Struktur meist nur wenig von den betreffenden Vitaminen oder Aminosäuren ab. Ihr antagonistischer Effekt beruht wahrscheinlich darauf, daß sie das Vitamin oder die Aminosäure aus einem biologischen System verdrängen können, ohne jedoch ihre Wirkung zu haben. Bisher wurden die Antivitamine und Antiaminosäuren hauptsächlich an niederen Organismen, wie Pilzen, Hefen und Bakterien getestet (zusammenfassende Darstellungen bei WOOLEY, McILWAIN, DITTMER u. a.); bei einigen wurde auch die Wirkung auf das Wachstum von Ratten untersucht (DU VIGNEAUD und Mitarbeiter, DYER).

Kürzlich wurde von FARBER und POPPER, GOLDBERG, CHAIKOFF und DODGE und BOLLAG über spezifische histologische Veränderungen am Pankreas berichtet, die durch ein Methioninderivat, das Aethionin hervorgerufen wurden. Wir haben in der Folge weitere Aminosäureantagonisten untersucht, ob sie auf irgendwelche Organe einen selektiven Einfluß ausüben. FILDES und RYDON konnten am bakteriologischen Test zeigen, daß Methyltryptophane eine antagonistische Wirkung zum Tryptophan haben. Im folgenden berichten wir über unsere Versuche an Ratten, die mit 4-dl-Methyltryptophan und 5-dl-Methyltryptophan behandelt wurden.

Versuchsanordnung. Sämtliche Untersuchungen wurden an 120—150 g schweren weißen Ratten durchgeführt. Die Aminosäuren wurden den Tieren während verschieden langen Perioden in Form einer Suspension von 10 mg/cm³ physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal verabreicht. 10 Tiere erhielten 4-dl-Methyltryptophan und 6 Tiere 5-dl-Methyltryptophan¹. 12 weiteren Tieren wurde, um Vergleiche zu ermöglichen, das natürlich vorkommende dl-Tryptophan in hohen Dosen injiziert.

Die Ratten erhielten eine Nahrung mit 15% Proteingehalt. Wasser wurde ad libitum gegeben. Irgende welche Zwischenfälle haben sich während der Versuchsdauer nicht ereignet. Die Tiere wurden jeweils in Äthernarkose getötet und sofort seziert. Histologisch untersucht wurden Lungen, Herz, Leber, Milz, Dickdarm, Pankreas, Parotis, Geschlechtsdrüsen, Nieren, Nebennieren, Thyreoidea, Hypo-

¹ 4- un 1 5-dl-Methyltryptophan wurde uns freundlicherweise von der Firma Hoffmann-La Roche & Co. Basel, zur Verfügung gestellt.

physe. Die Gewebsstücke wurden gewöhnlich in Paraffin eingebettet. Im Bedarfsfalle haben wir auch Gefrierschnitte angefertigt. An Färbungen wurden außer Hämalaun-Eosin noch Membranfärbung nach KIMMELSTIEL, MASSONSche Trichromfärbung, WEIGERTsche Fibrinfärbung, van Gieson- sowie Sudan-III-Färbung verwendet.

Versuche mit 4-dl-Methyltryptophan.

Von den 10 Tieren, die im Versuche standen, bekamen 2 eine tägliche Dosis von 25 mg während 30 bzw. 50 Tagen, 4 eine solche von 50 mg während 25, 30, 45 und 65 Tagen und weitere 4 100 mg während 20 Tagen. Äußerliches Aussehen verriet nichts Besonderes. Die Tiere, die 25 mg pro die bekamen, zeigten eine leichte Gewichtszunahme, diejenigen, die 50 und 100 mg erhielten, wiesen Gewichtsverluste bis zu 40% auf.

Makroskopische Sektionsbefunde. Von den inneren Organen zeigten einzig die Nieren gewisse Abweichungen von der Norm. Bei den Tieren, die 100 mg 4-dl-Methyltryptophan täglich erhielten, waren diese deutlich granuliert und zeigten eine blasse, gescheckte Oberfläche. In 2 Fällen bestand eine ausgesprochene Schrumpfung der Nieren mit großen, dunklen, atrophen Bezirken und blassen hypertrophischen Herden. Auch bei den Tieren, die 50 mg pro die bekamen, war eine Granulierung der Nierenoberfläche erkennbar. Hingegen zeigten die Tiere, die 25 mg während 30 bzw. 50 Tagen bekamen, normale, unveränderte Nieren.

Mikroskopische Befunde. In histologischer Hinsicht zeigten die Tiere, die kleine Dosen von Methyltryptophan erhielten, keine namhaften Veränderungen an den Nieren. Sowohl die Glomeruli wie die Tubuli zeigten eine gute Kernfärbung. Einzig das Epithel weniger Hauptstücke war geschwollen und von körnigem Aussehen, während sich im Lumen einzelner Schaltstücke sowie HENLEScher Schleifen amorphe, stark eosinophile Zylinder nachweisen ließen. Einzelne Glomeruli zeigten in der Membranfärbung eine Verdickung des Grundhäutchens sowie eine gewisse Verbreiterung des Mesangiums. Die Veränderungen waren herdförmig und erreichten auch in dem Falle, der während 50 Tagen behandelt wurde, kein großes Ausmaß. Das interstitielle Gewebe war durchwegs zart und infiltratfrei. Die anderen Organe zeigten bei der mikroskopischen Untersuchung vollkommen normale Struktur.

Bei den Tieren, die 50 mg Methyltryptophan pro die erhielten, zeigten die Nieren schon nach kurzer Zeit (25 Tage) im Bereiche der Rinde verschiedene große, infarktähnliche Verdichtungen, in denen das Interstitium verbreitert und stellenweise geringgradig lymphocytär infiltriert war (Abb. I). Die Glomeruli, die in diesen Bezirken lagen, waren klein, zellreich und zeigten nur wenige bluthaltige Capillarschlingen. Eine Infiltrierung mit polynukleären Leukocyten ließ sich jedoch nirgends nachweisen. Die BOWMANSche Kapsel war meistens kollabiert, gelegentlich konzentrisch verdickt. Das Epithel war durchwegs zart, einschichtig. Halbmondbildung ließ sich nirgends erkennen. Die Tubuli im Bereich der Verdichtungen waren meistens klein und geschrumpft. Gelegentlich enthielten sie kolloidartige eosinophile Zylinder im Lumen. Einzelne Tubuli wiederum waren enorm erweitert, wobei die Ektasie bis in die Papillenspitze reichte. In den erweiterten Kanälchen befanden sich blasse körnige Massen sowie Zelldetritus. Das Epithel war in ihnen auf weite Strecken abgeschilfert. Eine Verfettung des Epithels oder Epithelnekrosen ließen sich nirgends nachweisen. Die distalen, in die Papillenspitze reichenden Abschnitte der Tubuli waren gelegentlich mit polymorphkernigen Leukocyten ausgefüllt. In den Sammelröhren waren stellenweise präformierte, blaß-eosinophile Zylinder vorhanden, die das Lumen der Tubuli völlig verlegten

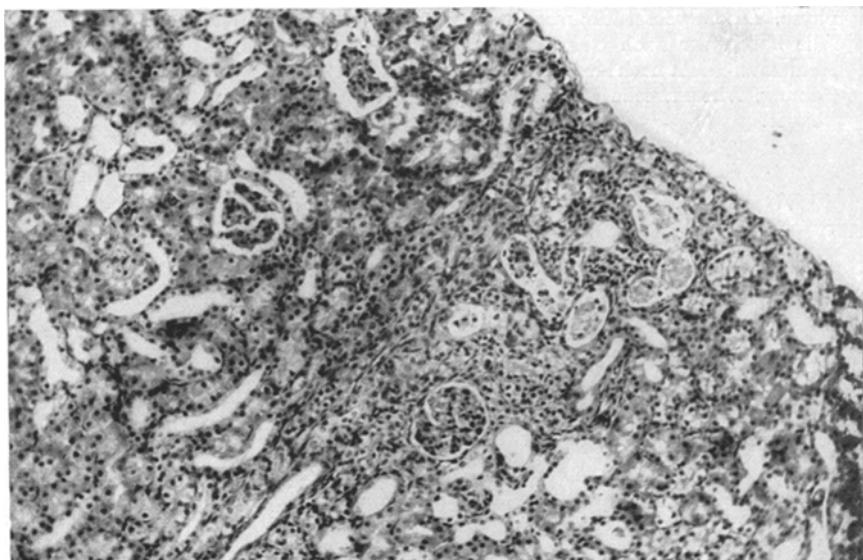


Abb. 1. Nierenrindenbezirk einer Ratte, die während 25 Tagen 50 mg 4-dl-Methyltryptophan täglich erhielt. Infarktähnliche Verdichtung mit verbreitertem Interstitium.

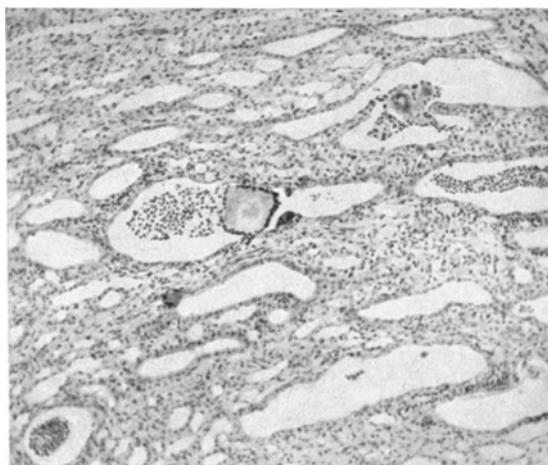


Abb. 2. Mark der Niere einer Ratte, die während 20 Tagen mit 100 mg 4-dl-Methyltryptophan täglich injiziert wurde. Beachte den Leukocytenmantel um den Eiweißzylinder, der das Lumen des Sammelröhrenchens verlegt.

und von einem Leukocytenmantel umgeben waren (Abb. 2). An diesen Stellen zeigte die Tubuluswand eine kissenartige Wucherung von Epithel sowie Fibrinausschwitzungen (Abb. 3). Die Zylinder selber ergaben keine fibrinpositive Reaktion. Das Interstitium in der Umgebung solcher Gebilde war geringgradig lymphocytär infiltriert. Auch wenige in der Rinde gruppenweise nebeneinanderstehende Glomeruli waren enorm erweitert. Sie waren leer oder zeigten blaß-eosinophile, körnige

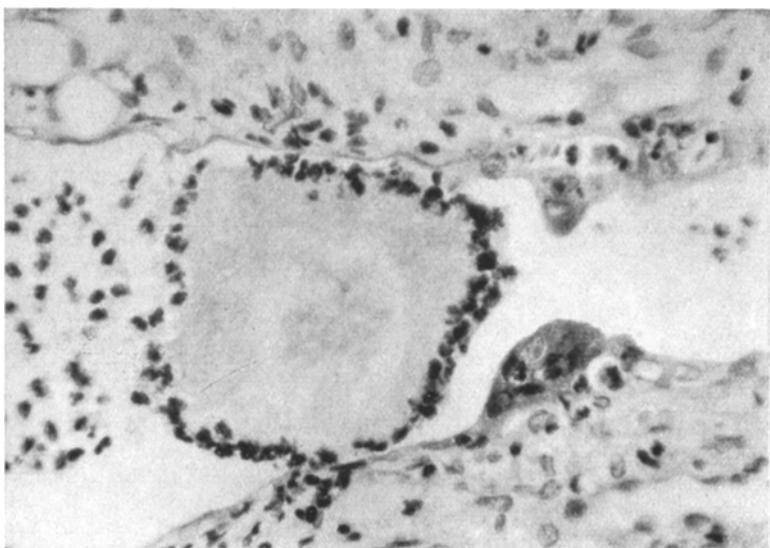


Abb. 3. Stärkere Vergrößerung von Abb. 2. Kissenartige Wucherung des Tubulusepithels unterhalb des Zylinders.

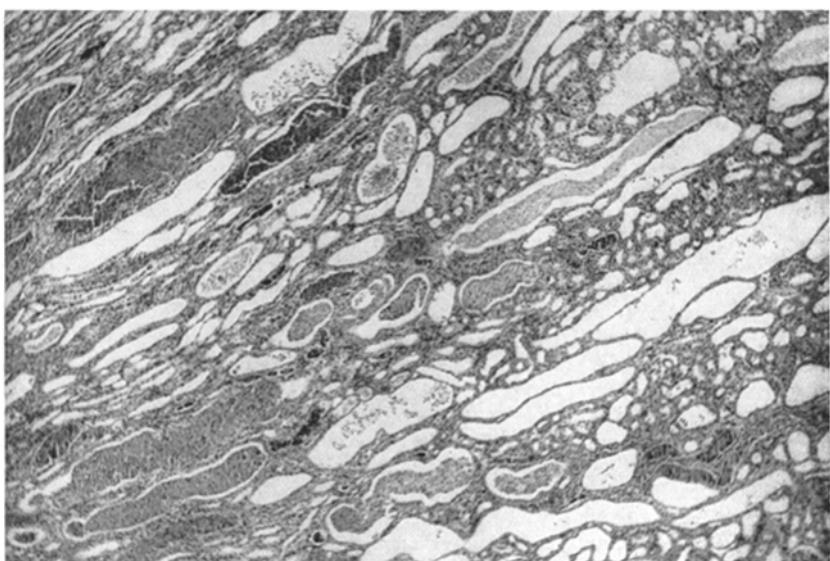


Abb. 4. Übersichtsaufnahme aus dem Mark der Niere einer Ratte, die während 20 Tagen mit täglichen intraperitonealen Injektionen von 100 mg 4-dl-Methyltryptophan behandelt wurde. Viele Ektasien der Tubuli mit Zylinderbildung und Leukocytenansammlung im Lumen.

Eiweißmassen im Kapselraum. Die Capillarschlingen, falls sie im Schnitt ange troffen wurden, waren blutleer, an dem Gefäßpol zusammengepreßt. Das Nierenbecken war durchwegs zartwandig, infiltratfrei.

Die cystischen Erweiterungen der Tubuli sowie Glomeruli waren zahlreicher in den Fällen, die während langer Zeit mit Methyltryptophan behandelt wurden. Im großen ganzen waren jedoch die Veränderungen quantitativ nicht sehr stark ausgebildet, so daß auf weiten Strecken das Nierenparenchym noch völlig intakt war. An anderen Orten gingen die Veränderungen nicht darüber hinaus, was sich mit Injektionen von 25 mg 4-dl-Methyltryptophan erzielen ließ: Verbreiterung des Mesangiums, Verdickung der Grundmembran in den Glomeruli, hyaline Zylinder in den Schaltstücken. Die übrigen Organe zeigten bei der histologischen Untersuchung keine Abnormitäten, außer kleinen Lymphocytenherden um die Zentralvenen der Leberläppchen.

Die Nierenveränderungen waren stärker ausgesprochen in den Fällen, die 100 mg 4-dl-Methyltryptophan erhielten, obschon die Behandlung nur 20 Tage dauerte. Große Rindenbezirke waren hier befallen, atrophische Glomeruli mit blutleeren Schlingen aufweisend. Wenige Glomeruli waren auch bindegewebig-hyalin umgewandelt, mit konzentrisch verdickter BOWMANScher Kapsel. Viele zeigten eine ektatische Erweiterung, wobei der Kapselraum entweder leer war, oder körnige, blaß-eosinophile Massen enthielt. Die Tubuli waren häufig atrophisch, drüsähnlich und enthielten stark eosinophile homogene Zylinder. Stellenweise waren auch Kalkzylinder vorhanden. Die cystisch erweiterten Kanälchen waren zahlreicher als in den oben beschriebenen Fällen, indem viele Tubuli Ektasien aufwiesen mit Zylinderbildung und Leukocytenansammlung im Lumen (Abb. 4). Das Interstitium war häufig verbreitert und lymphocytär infiltriert, wobei die Infiltrate sich vorwiegend in der Nähe der ektatisch erweiterten Kanälchen befanden. Aber auch hier waren die Veränderungen ausgesprochen herdförmig, so daß große Nierenbezirke noch intaktes oder nur wenig verändertes Nierenparenchym (s. oben) aufwiesen. An den übrigen Organen konnte nichts Pathologisches festgestellt werden. Einzig in der Leber waren jeweils zentral gelegene Lymphocyteninfiltrate vorhanden.

Versuche mit 5-dl-Methyltryptophan.

Da die histologischen Veränderungen sich weitgehend mit denen deckten, die wir bei den mit 4-dl-Methyltryptophan behandelten Ratten beobachtet haben, können wir uns hier kurz fassen. Bei den 2 Ratten, die während 60 Tagen mit 25 mg 5-dl-Methyltryptophan täglich behandelt wurden, ließen sich an den Nieren keine Abnormitäten feststellen. In der Dosierung von 50 mg während 60 Tagen waren zahlreiche Zylinder in den Schaltstücken und in den HENLESchen Schleifen vorhanden. Vereinzelte Tubuli waren auch erweitert. Einzelne Glomeruli zeigten Verdickung der Capillarmembran sowie gewissen Zellreichtum. Eine Infiltrierung mit polymorphkernigen Leukocyten oder atrophische Prozesse in den MALPIGHISchen Körperchen ließen sich jedoch nicht nachweisen. Mit der Steigerung der Dosis von 5-dl-Methyltryptophan auf 100 mg, womit 2 Tiere während 35 bzw. 40 Tagen behandelt wurden, trat eine Zunahme der Veränderungen auf. Es waren jetzt zahlreiche cystische Erweiterungen von Tubuli und Glomeruli vorhanden, daneben Atrophie von Tubuli sowie Glomeruli. Das interstitielle Gewebe war stellenweise verbreitert und gelegentlich spärlich lymphocytär infiltriert. In qualitativer und quantitativer Hinsicht entsprachen die Veränderungen denjenigen, die sich mit täglichen Injektionen von 50 mg 4-dl-Methyltryptophan erzielen ließen.

Versuche mit dl-Tryptophan.

Von den 12 Tieren, die im Versuch standen, bekamen 6 Ratten 50 mg und weitere 6 100 mg täglich, während 10, 20 und 40 Tagen. Keines von den Tieren zeigte irgendwelche Abnormitäten während der Versuchsdauer, abgesehen von

der stärker als bei Vergleichsratten ausgeprägten Gewichtszunahme. Bei der histologischen Untersuchung waren die inneren Organe unverändert. In den Nierentubuli ließen sich gelegentlich hyaline Zylinder feststellen. Dieser Befund war jedoch bedeutungslos, da gleiche Veränderungen auch spontan vorkommen, ohne daß die Tiere behandelt zu werden brauchen. Das Tubulusepithel war auch unverändert.

Besprechung der Befunde.

Die beschriebenen histologischen Veränderungen weisen mit aller Deutlichkeit darauf hin, daß die Behandlung der Ratten mit 4-dl-Methyltryptophan bzw. 5-dl-Methyltryptophan eine Nierenschädigung nach sich zieht. Das histologische Bild war variabel und zeigte eine Abhängigkeit von der Dosierung. Dabei war jedoch nicht die Gesamtmenge, sondern die jeweils verwendete Tagesdosis für die Intensität der Befunde maßgebend.

Die erste sichtbare Veränderung, die sich mit täglichen Injektionen von 25 mg 4-dl-Methyltryptophan erzeugen ließ, bestand darin, daß nach gewisser Zeit in den HENLESCHEN Schleifen, sowie in den Schaltstücken homogene hyaline Zylinder auftraten, die das Lumen der Kanälchen verlegten. Diese Erscheinung war begleitet von einer leichten Glomerulonephrose (Verdickung der Grundmembran, Verbreiterung des Mesangiums) einzelner Glomeruli sowie trüber Schwellung der Hauptstücke. Die Veränderungen, die als herdförmige Glomerulotubulonephrose bezeichnet werden können (ZOLLINGER, FRENCH und RANDE-RATH), waren nicht stark ausgesprochen und auch bei Fortsetzung der Behandlung über 50 Tage kamen sie nicht über dieses Stadium hinaus.

Mit der Steigerung der Tagesdosis auf 50 mg nahm die Zahl und die Größe der Zylinder zu. Als Folge davon kam es zu einer Atrophie der befallenen Tubuli, wobei auch die dazugehörigen Glomeruli alle Inaktivitätszeichen von Kollaps der Schlingen bis zur Atrophie und partiellen Verödung durch die bindegewebig verdickte BOWMANSche Kapsel zeigten. An anderen Stellen, wo die Verlegung der Tubuli durch Zylinder im Bereich der unteren Abschnitte des Nephrons erfolgte, trat wiederum eine ausgesprochene Ektasie der Tubuli auf, die dann von körnigen Eiweißmassen, Zelldetritus oder Leukocyten ausgefüllt waren. Die cystische Erweiterung der Nephrone schien mechanisch bedingt zu sein, da sich im Bereich der Sammelröhren häufig koagulierte Eiweißmassen fanden, die das Lumen völlig verlegten. Als Zeichen von vitaler Reaktion zeigte die Tubuluswand an diesen Stellen eine „Spornbildung“ aus gewucherten Epithelien mit Fibrinbeimengung. Die Zylinder selber waren von einem Leukocytenmantel umgeben, wohl ein Resorptionsversuch des Organismus gegenüber dem Fremdkörper. Sowohl die Ektasien wie auch die Atrophien waren jedoch herdförmig, so daß große Abschnitte der Nieren intakt blieben oder nur geringgradige

Veränderungen im Sinne von Glomerulotubulonephrose zeigten. Das interstitielle Bindegewebe war im Bereich der befallenen Bezirke verbreitert und ließ gelegentlich kleine Rundzellinfiltrate erkennen.

Die Steigerung der Tagesdosis auf 100 mg bewirkte eine weitere Zunahme der Veränderungen. Die cystischen Erweiterungen der Tubuli und der Glomeruli waren jetzt zahlreich und standen im Vordergrunde des Geschehens (Abb. 4). Große Rindenbezirke waren atrophisch und es kam in einigen Fällen zur Ausbildung von regelrechten Schrumpfnieren.

Mit 5-dl-Methyltryptophan ließen sich dieselben Resultate erreichen, nur brauchten wir zur Erzielung des gleichen Ergebnisses eine ungefähr doppelt so große Tagesdosis wie mit 4-dl-Methyltryptophan.

Die histologischen Befunde, die hier beschrieben wurden, waren einzigartig und wichen stark von dem ab, was bis jetzt bei den Ratten auf experimentellem Wege erzielt wurde (ZOLLINGER; EHRICH, FORMANN und SEIFER; WHIPPLE; BAXTER und COTZIOS; AUGUSTIN; HEYMANN und LUND).

Wie HEYMANN und LUND berichtet haben, ist es nicht schwer, bei diesen Tieren eine Nephrose zu erzeugen, indem man ihnen nephrotoxisches Serum in hoher Dosierung einspritzt. Nach EHRICH und Mitarbeitern, die diese Resultate nachgeprüft haben, bewirkt das nephrotoxische Serum in der Tat in hoher Dosierung eine Lipoidnephrose; die kleinen Dosen hingegen führen zu einer intracapillären sklerosierenden Glomerulonephritis. Eine diffuse hämorrhagische Nephritis, wie sie von der menschlichen Pathologie bekannt ist und die sich mit nephrotoxischem Serum bei Kaninchen erzielen läßt (MASUGI), wurde bei Ratten nicht beobachtet, eine Erscheinung, die wahrscheinlich auf besondere anatomische Eigenschaften der Rattenniere zurückzuführen ist. ZOLLINGER hat kürzlich hervorgehoben, daß sich die Niere der Ratten durch eine außerordentlich dünne und elastische Kapsel auszeichnet. Diese Eigenschaft bedingt, daß bei diesen Tieren keine low nephron nephrosis auftritt. Erst durch Ersetzen der natürlichen Kapsel durch eine plastische und nachträgliche Hämolyse ist es ihm gelungen, eine Hämaglobinnephrose mit Zylinderbildung, interstitiellem Ödem und degenerativen Tubulusveränderungen zu erzeugen [ZOLLINGER (3)].

Unsere Befunde stellen jedoch etwas Verschiedenes dar, als bei ihnen weder so ausgesprochene degenerative Veränderungen wie bei der Lipoidnephrose (EHRICH, FORMANN und SEIFER; HEYMANN und LUND; BELL) auftraten, noch das Interstitium in solchem Grade befallen war (Ödem, Rundzellinfiltrate), wie es bei der low nephron nephrosis der Fall ist (LUCKE, KOSCEWSKI und KAISER). Die Nieren zeichneten sich nur anfänglich durch degenerativ-atrophische Veränderungen aus, da es frühzeitig als Folge der exzessiven Proteinurie mit Zylinderbildung zu

ausgesprochener Ektasie zahlreicher Nephrone kam. Die cystischen Erweiterungen von Tubuli und Glomeruli standen sogar in den fortgeschrittenen Fällen im Vordergrunde des pathogenetischen Geschehens, so daß man von einer intrarenalen Hydronephrose, oder wie man diese Prozesse jetzt nennt, einer *Nephrohydrose* sprechen kann (EHRICH; SPÜHLER).

Der Nierenprozeß schien durch die massive Proteinurie bedingt zu sein. Dem histologischen Befund nach läßt sich sagen, daß nicht die toxische, sondern die mechanische Komponente, im Sinne einer Lumenverlegung durch die ausgeschiedenen Eiweißmassen für die Pathogenese entscheidend war. Bestand das Hindernis in der Rinde im Bereich der proximalen Tubulusteile, so trat eine Atrophie des betreffenden Abschnittes auf. War die Obstruktion mehr peripher gelegen (Abb. 2, 3), so entstand eine cystische Erweiterung des Nephrons. Die Interstitiumverbreiterung, die geringgradigen Rundzellinfiltrate sowie die Schrumpfungserscheinungen in den Nieren scheinen sekundärer Natur zu sein.

Wollen wir die menschliche Pathologie zum Vergleich ziehen, so läßt sich einzig in der Myelomniere ein Analogon zu den oben beschriebenen Veränderungen finden. Wie EHRICH seinerzeit betonte, tritt bei dem multiplen Myelom fast regelmäßig eine Nephrohydrose auf (SPÜHLER; ARMSTRONG; LICHTENSTEIN und JAFFÉ). Die BENCE-JONES-sche Proteinurie führt nämlich häufig zur Entstehung von Zylindern, die nicht abgebaut werden können und das Lumen der Kanälchen völlig verlegen. Oberhalb der Zylinder sind dann die Tubuli vielfach erweitert und mit granulärem Eiweiß ausgefüllt. Auch die glomerulären Kapselräume sind teilweise stark erweitert. Außerdem finden sich alle Übergänge zur Atrophie und Narbenbildung, alles Veränderungen, die in unseren Versuchen wiederzufinden waren.

Es erhebt sich somit die Frage, ob die Behandlung der Ratten mit 4-dl-Methyltryptophan und 5-dl-Methyltryptophan nicht zur Entstehung von pathologischen Eiweißkörpern führte, die dann im Harn ausgeschieden wurden und präcipitierten.

Die Proteinurie, die im Tubulus als Fällung zu sehen war, stellte etwas Besonderes dar. Die Niederschläge konnten weder aufgelöst noch abgebaut werden, und einzig durch die Leukocytensammlung im Tubuluslumen wurde ein Abbauvorgang eingeleitet (Abb. 2, 3, 4). Die Zylinder bildeten eine mechanische Sperre für die Niere und führten in der Folge entweder zur Atrophie oder zur cystischen Erweiterung zahlreicher Nephrene.

Das herdförmige Auftreten der Schädigungen, das sogar in den Schrumpfnieren noch beibehalten wurde, spricht gegen eine entzündliche Genese der hier beschriebenen Veränderungen. Es ließ sich keine Infiltration der Glomeruli mit Leukocyten feststellen und die gering-

gradigen interstitiellen Infiltrate, die im Spätstadium auftraten, sowie die Leukocytenansammlungen in den peripheren Abschnitten der ekta-tischen Tubuli sind, wie wir oben ausgeführt haben, als Resorptions-erscheinungen zu deuten.

Die Annahme, daß abnorme, durch die Einführung von unnatürlichen Aminosäuren entstandenen Eiweißkörper zu der Nierenschädigung führten, wird noch dadurch bekräftigt, daß es uns nicht gelang, durch die Behandlung mit dem natürlich vorkommenden dl-Tryptophan eine Nierenschädigung herbeizuführen. Dabei verwendeten wir durchwegs hohe Einzel- und Gesamt doses, die falls diese Mengen von Tryptophan für den Körper schädlich wären, zu einer Nierenschädigung hätten führen müssen. SHAMBOUGH und CURTIS konnten mit Phenylalanin und Tyrosin, also natürlich vorkommenden Aminosäuren, ebenfalls keine Nierenveränderungen feststellen. Auch in den Versuchen mit Hydrolysaten von Casein, dem tierischen Protein, das Eingang in die Therapie gefunden hat, ließen sich weder bei Ratten (FRIMMER, LANG und PETERS), noch beim Menschen (HOPPS und CAMPBELL; CURRERI, HIBMA und COHEN), irgendwelche anatomisch faßbaren Schädigungen der Nieren feststellen.

Viele Indizien sprechen somit in der Richtung, daß die Behandlung mit Methyltryptophanen zur Bildung von abnormen Bluteiweißkörpern führte, die ausgeschieden, eine Nierenschädigung bedingten. Eine endgültige Entscheidung ist jedoch nicht möglich, solange keine quantitativen Blut- und Urinuntersuchungen mit Berücksichtigung der Elektrophorese und Chromatographie vorliegen. In weiteren Versuchen soll versucht werden, diese Hypothese zu stützen, wobei auch andere Tier-species, als Ratten berücksichtigt werden sollen.

Zusammenfassung.

Es wird über Versuche an Ratten berichtet, die mit 4-dl-Methyltryptophan und 5-dl-Methyltryptophan behandelt wurden. Tägliche Injektionen von 25, 50 bzw. 100 mg führten regelmäßig eine Nierenschädigung herbei. Mit kleinen Tagesdosen ließ sich nach einiger Zeit eine herdförmige Glomerulotubulonephrose erzielen. Größere Mengen führten zu atrofischen Prozessen sowie cystischen Erweiterungen einer Anzahl von Nephronen. In fortgeschrittenen Fällen standen die Ektasien von Tubuli und Glomeruli im Vordergrunde des pathologischen Geschehens, so daß man von einer Nephrohydrose sprechen konnte. Die Pathogenese dieser Art von Nierenschädigung wird diskutiert.

Literatur.

- ARMSTRONG, J. B.: J. Clin. Invest. **28**, 768 (1949). — AUGUSTIN, E.: Arch. Gynäk. **179**, 311 (1951). — BAXTER, J. H., and G. C. COTZIOS: J. of Exper. Med. **89**, 643 (1949). — BELL, E. T.: Renal diseases. Philadelphia: Lea & Febiger 1947. —

BOLLAG, W.: Biochim. et Biophysica Acta **9**, 193 (1952). — CURRERI, A. R., O. V. HIBMA and P. P. COHEN: J. Amer. Med. Assoc. **128**, 732 (1945). — DITTMER, K.: Ann. New York Acad. Sci. **52**, 1274 (1950). — DYER, H. M.: J. of Biol. Chem. **124**, 519 (1938). — EHRICH, W.: Z. klin. Med. **121**, 398 (1932). — EHRICH, W. E., C. W. FORMANN and J. SEIFER: Arch. of Path. **54**, 463 (1952). — FARBER, E., and H. POPPER: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **74**, 838 (1950). — FILDES, P., and H. N. RYDON: Brit. J. Exper. Path. **28**, 211 (1947). — FRENCH, A. J.: Arch. of Path. **49**, 43 (1950). — FRIMMER, M., K. LANG u. T. PETERS: Z. exper. Med. **116**, 279 (1950). — GOLDBERG, R. D., I. L. CHAIKOFF and A. H. DODGE: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **74**, 869 (1950). — HEYMANN, W., and H. Z. LUND: Pediatrics **7**, 691 (1951). — HOPPS, H. C., and J. A. CAMPBELL: J. Labor. a. Clin. Med. **28**, 1203 (1943). — JAFFÉ, R.: Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Berlin: Springer 1931. — KOSZEWSKI, B. J., u. K. KAISER: Schweiz. med. Wschr. **1951**, 1149. — LICHTENSTEIN, L., and H. L. JAFFÉ: Arch. of Path. **44**, 207 (1947). — LUCKÉ, B.: Mil. Surgeon **99**, 371 (1946). — MASUGI, M.: Beitr. path. Anat. **91**, 82 (1933). — McILWAIN, H.: Ann. Rep. Progr. Chem. **41**, 230 (1944). — RANDERATH, E.: Erg. Path. **32**, 91 (1937). — SHAMBOUGH, N. F., u. G. M. CURTIS: Biochem. Z. **187**, 437 (1937). — SMITH, H. W.: The Kidney. New York: Oxford Univ. Press 1951. — SPÜHLER, O.: Zur Physiopathologie der Niere. Bern: Huber 1946. — DU VIGNEAUD, V., H. MCKENNIS, S. SIMMONDS, K. DITTMER and G. B. BROWN: J. of Biol. Chem. **159**, 385 (1945). — WHIPPLE, G. H.: J. of Exper. Med. **87**, 547 (1948). — WOOLEY, D. W.: (1) Physiologic. Rev. **27**, 308 (1947). — (2): A study of antimetabolites. New York: Wiley 1950. — ZOLLINGER, H. U.: (1) Die interstitielle Nephritis Basel: S. Karger 1945. — (2): Helvet. med. Acta **12**, 23 (1945). — (3) Helvet. chir. Acta **18**, 146 (1951).

Dr. W. BOLLAG, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital, Zürich.