

Aus dem Pathologischen Institut des Kantonsspitals St. Gallen
(Chefarzt: Prof. Dr. H. U. ZOLLINGER)

Experimentell erzeugte chronisch-interstitielle Nephritis*

Von
WILLY GEISER

Mit 14 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. April 1957)

A. Einleitung

Der vorliegenden Arbeit lag die Absicht zugrunde, tierexperimentell ein irreversibles distal-tubuläres Nierensyndrom zu erzeugen. LEHR und CHURG^{14,15} gelang es, mit Hilfe eines schwerlöslichen Sulfonamids eine akute seröse interstitielle Nephritis zu produzieren; dies führte uns auf den Gedanken, unser Vorhaben mit der gleichen Substanz zu versuchen. Es handelt sich dabei um das *N₄-Acetyl-Sulfathiazol* (AST), welches in der Form seines wasserlöslichen Natriumsalzes (Natrium-*N₄-Acetyl-Sulfathiazol***, abgekürzt NAST) parenteral appliziert werden kann. Das Salz zerfällt im sauren Milieu rasch unter Bildung eines weißen, schwerlöslichen, feinkristallinen Niederschlages⁵. Dieser besteht aus AST, welches therapeutisch nicht verwendet wird, da es nicht bakteriostatisch wirkt. Es kann hingegen bei Sulfathiazolmedikation im Körper entstehen und in der Niere ausgeschieden werden. Wie die Acetylervariate anderer Sulfonamide verursacht es in den Tubuli bei hoher Konzentration Kristallablagerungen.

Moderne therapeutisch gebrauchte Sulfonamide acetylieren nur noch in geringgradigem Ausmaße, das Elkosin (Sulfaisodimidin) z. B. nach PRIOR und SASLOW¹⁹ nur zu 5%. Sie führen praktisch nicht mehr zu Konkrementen in den Harnkanälchen, besonders wenn gleichzeitig reichlich Flüssigkeit eingenommen wird. Auch das Sulfathiazol wird im Körper nur z. T. acetyliert. Die von uns gebrauchten Einzeldosen (g/kg Körpergewicht) von NAST sind umgerechnet bedeutend höher als jene des Sulfathiazols in der Chemotherapie. Oft betragen sie sogar das Mehrfache einer üblichen Tageshöchstdosis. Wir müssen deshalb betonen, daß unsere Versuche keinen Beweis für die Gefährlichkeit der Sulfonamide darstellen können und wollen. Unser Ziel war einzig und allein die Erzeugung eines distal-tubulären Nierensyndroms während längerer Zeit mit einer hierzu möglichst geeigneten Substanz.

* Mit Unterstützung durch den Schweizerischen Nationalfond zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.

** Für die spezielle Herstellung des im Handel nicht erhältlichen NAST sind wir der Firma Ciba AG., Basel, sehr zu Dank verpflichtet.

B. Methodik

Für unsere Vorversuche verwendeten wir Kaninchen, Meerschweinchen, Albino-ratten und Goldhamster. Die Injektion erfolgte bei den Kaninchen intravenös, bei den übrigen Tieren intraperitoneal in Äthernarkose. Es war unser Bestreben, durch oft wiederholte Applikation schädigender, aber nicht letal wirkender Dosen eine chronische Nierenkrankheit zu erzeugen. Wir lösten das NAST in physiologischer Kochsalzlösung auf. Da die NAST-Schädigung der Nieren durch NaCl gefördert wird^{14,15}, konnten kleinere Dosen angewendet werden, als sie von LEHR und CHURG^{14,15} angegeben wurden. Nach Testversuchen erwiesen sich folgende Injektionsmengen (Einzeldosen) für unser Vorhaben als geeignet: Kaninchen 0,3 (—0,4) g NAST/kg Körpergewicht, Meerschweinchen 0,3 (—0,4) g NAST/kg Körpergewicht, Ratten 0,2—0,3 g NAST/kg Körpergewicht, Hamster 0,15—0,25 (—0,3) g NAST/kg Körpergewicht.

Die Injektion erfolgte bei Kaninchen mit 10%iger, bei Hamstern, Ratten und Meerschweinchen mit 5%iger Lösung. Tiere der gleichen Art zeigten gewisse Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber NAST. So ertrug z. B. ein Meerschweinchen die Dosis von 0,4 g/kg über 40mal ohne Zeichen einer Schädigung, während andere bei gleicher Dosierung schon nach einer oder wenigen Einspritzungen an Urämie zugrunde gingen.

Die Injektionen wurden alle 5—7 Tage, bei einzelnen Serien nur alle 10—14 Tage durchgeführt. Die Tiere erhielten während der Versuche die übliche Nahrung, im allgemeinen auch Wasser ad libitum. Nur bei 2 Zehnergruppen von Ratten wurde hiervon abgewichen. Bei einer Serie kombinierten wir die NAST-Applikation mit einem gleichzeitigen Wasserstoß, bei der anderen mit einer kurzen Durstperiode. Wir hofften, mit diesen Nebenversuchen zeigen zu können, daß die Nierenschädigung auch beim NAST durch reichliche Wasserzufuhr vermindert, durch Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme verstärkt werden kann.

Im ganzen standen 90 Ratten, 60 Goldhamster, 9 Kaninchen und 10 Meerschweinchen im Versuch. Bei einigen Rattenserien bestimmten wir täglich oder wöchentlich den Blutdruck mit Hilfe der plethysmographischen Methode nach BYROM und WILSON⁸ am Schwanz. Werte über 140 mm Hg gelten hier als eindeutige Hypertonie¹¹. Bei den Kaninchen wurde alle 1—3 Wochen die Phenolrotprobe* durchgeführt, welche eine Beurteilung der Tubulusfunktion ermöglicht.

Die Tiere starben meist spontan oder wurden in moribundem Zustand getötet. Einzelne wurden jedoch zwecks Verfolgung von Histologie und Blutchemismus trotz gutem Allgemeinzustand getötet. Im Blutserum bestimmten wir häufig: Rest-N, anorganischen Phosphor, Calcium, seltener die Alkalireserve. Die Hämoglobinmessung wurde meist vernachlässigt, da die erzeugte Nierenkrankheit, wie wir später sehen werden, zu einer erheblichen Urämie und somit zu einer starken Bluteindickung führte, weshalb die Werte nicht zuverlässig sein konnten. Für die sekundäre Anämie konnten jedoch histologische Anhaltspunkte gewonnen werden. Weiter prüften wir oft den Urin mit Esbachschem Reagens qualitativ auf Eiweiß.

Die Niere wurde in jedem Falle histologisch untersucht. Auf eine Darstellung der Epithelkörperchen in Serienschnitten durch die Halsweichteile wurde verzichtet.

Die Sulfonamidkristalle in den Nieren verschwinden bei der üblichen Verarbeitung des Materials; sie werden schon bei kurzdauerndem Kontakt mit alkoholhaltigen Flüssigkeiten, etwas weniger schnell mit Wasser, aufgelöst. ANTOPOI, LEHR, CHURG und SPRINZ³, ENDICOTT und KORNBERG⁹ sowie AUGUSTIN^{4,5} haben

* Die Technik der Phenolrotprobe bei Kaninchen verdanken wir einer mündlichen Mitteilung von Herrn Dr. K. REBER, Medizinische Universitäts-Poliklinik, Zürich.

jedoch gezeigt, daß diese Kristalle mikroskopisch dargestellt werden können, wenn die Nieren auf dem Gefriermikrotom nativ geschnitten und die Schnitte direkt vom Messer auf den Objektträger übertragen werden. Wir haben diese Methode bei einigen Ratten mit Erfolg angewandt.

C. Untersuchungsergebnisse

I. Veränderungen nach einmaliger NAST-Injektion

1. Klinisches. Am Tage nach der Injektion trat bei allen 4 Tierarten fast durchwegs eine deutliche Oligurie auf, selten eine Anurie, worauf aber rasch eine Polyurie folgte. Manchmal bestand in den ersten Tagen eine Makrohämaturie. Die Esbachsche Reaktion wurde oft vorübergehend positiv. Das Körpergewicht blieb annähernd konstant. Nur Tiere, die (besonders bei Überdosierung) nach 4 bis 11 Tagen starben, zeigten einen rapiden Gewichtssturz bis auf 75% des ursprünglichen Wertes. Einige Hamster und Ratten bekamen prämortal eine eitrige oder hämorrhagische Conjunctivitis. Alle Tiere erschienen im moribunden Stadium außerordentlich ausgemergelt und exsikkotisch, der Rücken stark kyphotisch, die Skelettmuskulatur spastisch.

Der *Blutdruck* der Ratten (s. Abb. 1) blieb anfänglich konstant oder sank etwas ab, um dann am 5. Tag meist erheblich anzusteigen. Die Höchstwerte betrugen bis 220 mm Hg und wurden in der Regel am 6. Tag erreicht. Am 9.—10. Tag war der Druck wieder im Bereich der Norm, blieb aber bei einzelnen Tieren weiter etwa 2 Wochen knapp unter dem oberen Normal-Grenzwert. Bei Tieren, die starben, kam die Hypertonie nicht oder nur über kurze Zeit und in geringem Maße zustande.

2. Organveränderungen. Nach einmaliger Injektion sind die makroskopischen und mikroskopischen Befunde bei allen Tierarten grundsätzlich gleicher Art.

a) Nieren. Anfänglich deutlich vergrößert, geschwollen. Oberfläche glatt und rötlichbraun. Kapsel gespannt. Auf Schnitt schon $\frac{1}{2}$ Std nach der Injektion feine,

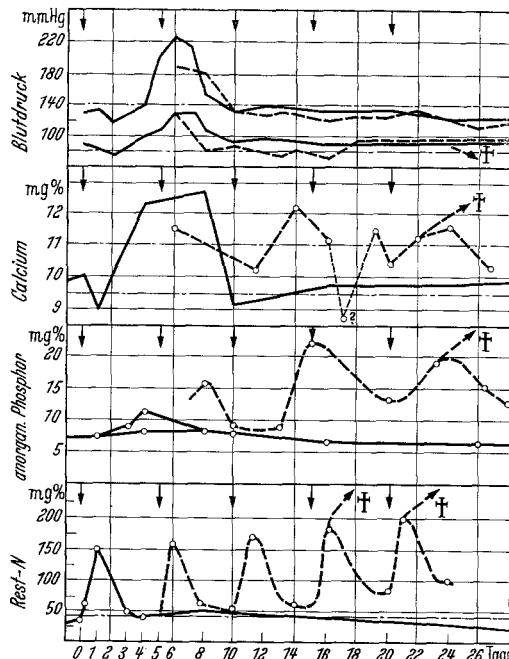


Abb. 1. Verhalten von Blutdruck und Serumwerten bei Ratten nach einmaligen (Kurven ausgezogen) und wiederholten (Kurven gestrichelt) Injektionen von 0,25 g NAST je kg Körpergewicht. Senkrechte Pfeile markieren die Injektionen, strichpunktuierte Linien höchste und kleinste Normalwerte. Beim Blutdruck begrenzen je 2 Kurven die zahlreichen gemessenen Werte nach oben und unten. Das komplizierte Verhalten von Phosphor und Rest-N mußte infolge Vorliegens relativ weniger Werte (6 und 9) schematisch rekonstruiert werden

weißlichglänzende und radiär verlaufende Streifen erkennbar (Abb. 4). Sie liegen zuerst nur in der Papille, dann allmählich auch in der Zona intermedia. Rinden-Mark-Grenze livid verfärbt.

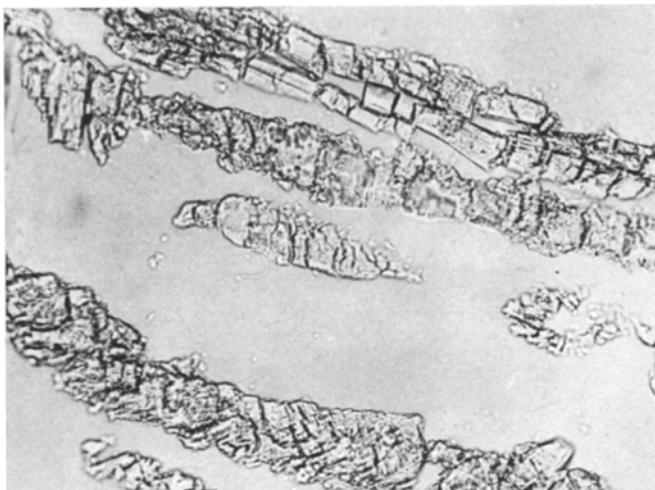


Abb. 2

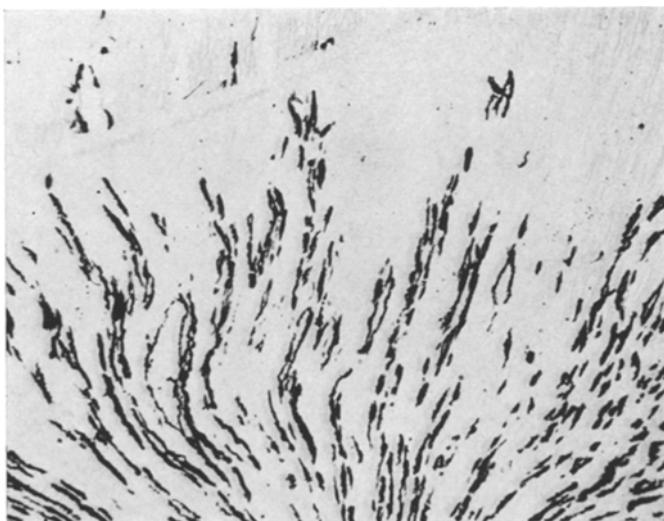


Abb. 3

Abb. 2 u. 3. Intratubuläre Kristallablagerungen von AST 45 Min nach intraperitonealer Injektion. Bei sorgfältiger Hämalaun-Anfärbung ist eine Lokalisation nur in Sammelrohren nachweisbar

Im Nativschnitt anfänglich ausgedehnte Kristallablagerungen in den Sammelrohren (Abb. 2 und 3) mit Verstopfung des Lumens. Kristalle in anderen Tubulusabschnitten nicht eindeutig nachweisbar.

Epithel der verstopften und dilatierten Sammelrohre hochgradig abgeflacht, z. T. herdweise nekrotisch. Umgebendes Interstitium wird ödematos, zeigt Fibrin-exsudation und kleine, frische Blutungen. Allmählich treten im Exsudat poly-

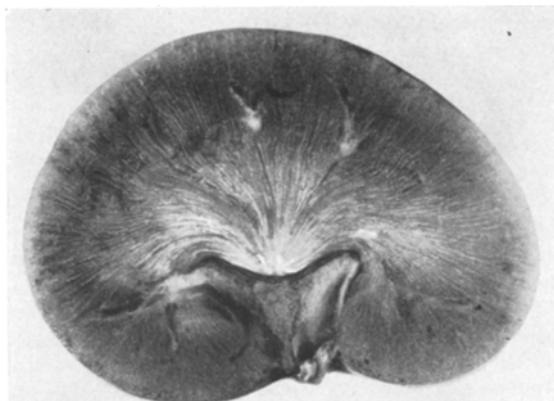


Abb. 4. Kaninchenniere 3 Tage nach Injektion von 0,5 g NAST/kg. Niere groß. [In Papille und Zona intermedia deutliche Kristallstreifen. Livide Zone an Rinden-Mark-Grenze angedeutet erkennbar

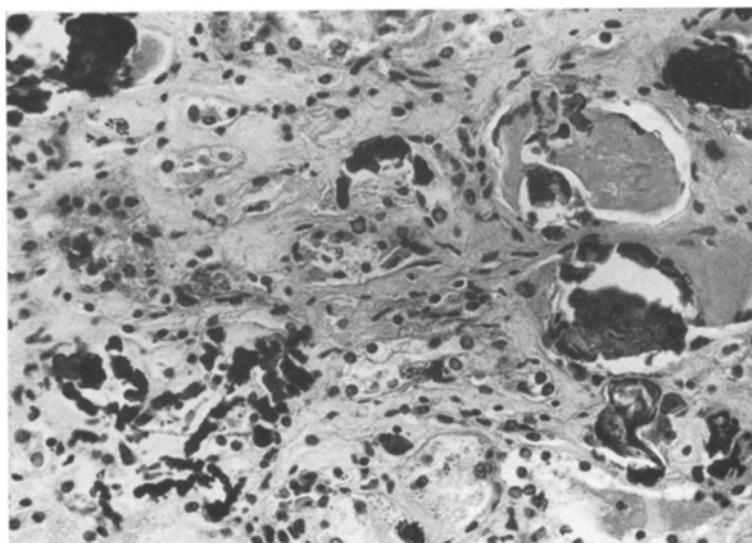


Abb. 5. Intratubuläre und interstitielle Kalkablagerungen in der Niere. Einzelne Tubuli durch Sklerose des Interstitiums hochgradig komprimiert. Epithelien z. T. nekrotisch (Ratte, 1 Tag nach 9. Injektion von 0,2 g/kg)

nucleäre Leukocyten auf. Kristalle nach 3—4 Tagen verschwunden. Die Sammelrohre enthalten jetzt reichlichen, leukocytär durchsetzten Detritus und hyaline Cylinder. Gleichartiger Inhalt auch in den nun ebenfalls erweiterten, höhergelegenen Tubulusabschnitten auftretend. Die Erweiterung der Kanälchen (Nephrohydrose) greift z. T. sogar auf den Kapselraum über. Epithelien von Henleschen

Schleifen und Tubuli contorti zeigen jetzt ebenfalls starke degenerative Veränderungen; Maximum in gewundenen und geraden Mittelstücken. Sekundär kräftige Regenerationstendenz der Epithelien, erkennbar an zahlreichen Mitosen. Nekrotische Epithelien werden in einigen Fällen vom 4. Tag an mit Kalk beladen (besonders bei höheren Dosen). Dieses Phänomen ist vor allem in Tubuli contorti und Sammelrohren erkennbar. Die Kalkablagerungen erweisen sich bei Berliner Blau-Färbung leicht eisenpositiv. Epithelien der Hauptstücke unscharf begrenzt gegenüber dem Lumen, welches vorübergehend zahlreiche Eiweiß-Schollen enthält (Abb. 5). Die herdförmigen entzündlichen Exsudate engen stellenweise die Tubuli stark ein, besonders in Mark und Zona intermedia. Gramfärbung lässt in entzündlichen und nekrotischen Bezirken keine Bakterien erkennen.

Die Glomerula eher klein und wenig durchblutet, ohne entzündliche Veränderungen. Auch die Nierengefäße, besonders Arterien und Arteriolen, frei von entzündlichen Wandläsionen. Ganz selten nur ein sekundäres Übergreifen der Entzündung auf ein Gefäß nachweisbar.

Bei Meerschweinchen und Kaninchen verschwinden die beschriebenen Veränderungen nach etwa 10—12 Tagen vollständig. Bei Ratten und Hamstern wird das Infiltrat gelegentlich vorübergehend lympho-plasmacellulär, worauf nach Tagen oder wenigen Wochen meist ebenfalls residuenfreie Remission eintritt. Nur selten bleiben hier kleine Felder mit gewucherten Fibroblasten, Histiocyten, Lymphocyten und Plasmazellen zurück, wodurch einzelne Tubuli lokal eingeengt, ihre proximalen Abschnitte retrograd dilatiert werden.

b) *Ableitende Harnwege*. Nierenbecken oft etwas erweitert. Im Lumen vorübergehend krümelige, leicht zerdrückbare, weiße Konkremente. Solche hier und da ebenfalls in der Harnblase zu finden. Ureteren schlank.

Histologisch ist die Blasen- und Nierenbeckenschleimhaut infiltratfrei. Letztere zeigt gelegentlich Desquamation oberflächlicher Epithelschichten. Im Lumen Detritus mit relativ wenigen Leukocyten. Grampräparat lässt keine Erreger erkennen.

c) *Übrige Organe*. In *Aorta*, *Myokard*, peripheren *Arterien*, Schleimhaut und glatter Muskulatur des *Magens*, Alveolarwänden der *Lungen* und *Skelettmuskulatur* fallen besonders bei höherer Dosierung in zahlreichen Fällen verschieden starke *Kalkablagerungen* auf (Abb. 13). In der Herz-, Magen- und Skelettmuskulatur, wo die Verkalkungen meist mit Nekrosen verbunden sind, treten um letztere herum oft Leukocyteninfiltrate auf. Im *Myokard* bleiben nach Abheilung kleine Fibroseherde zurück.

Die beschriebenen extrarenalen Verkalkungen erweisen sich ebenfalls als schwach eisenpositiv. In der Magenschleimhaut und in der Lunge bestehen sie nur aus winzigen Konkrementen, die manchmal nur dank der Berliner Blau-Färbung auffallen.

Die Verkalkungen der *Aorta* sind in schweren Fällen bei Ratten schon makroskopisch erkennbar als zarte, zirkuläre und leicht prominente Spangen, die den Aspekt eines Bambusrohres liefern können (LEHR und CHURG^{14,15}). Das Maximum befindet sich im Brustabschnitt. — Zuerst werden die glatten Muskelfasern der Media von der Calcifikation betroffen. Später zerfallen herdweise auch die elastischen Membranen. Veränderungen im Sinne einer *Periarteritis nodosa* können sowohl in der Aorta wie auch in den peripheren Arterien nie nachgewiesen werden.

Leber. Stets entzündungsfrei. Parenchymzellen manchmal geringgradig feintropfig verfettet.

Knochen. Histologisch unverändert.

Milz. Bei Ratten geringgradige oder mäßig starke Hämosiderose, was bei diesen Tieren nichts Abnormes bedeutet. Außerdem geringgradige akute Entzündung der Pulpa.

Lunge. Bei einzelnen Tieren kleine Parenchymblutungen und ein kräftiges Ödem. Letzteres besonders häufig bei starken Myokardveränderungen.

3. Blutbefunde (s. Abb. 1). Alle Tiere zeigten vorübergehend eine deutliche Urämie. Das Maximum des Rest-N wurde nach 1 Tag erreicht und betrug in der Regel über 120 mg-%. Bei Spontantod wurden oft Werte über 400 mg-% gemessen. Am 3.—4. Tag lag der Rest-N-Gehalt wieder im Bereich der Norm.

Der *Calcium*-Spiegel im Serum blieb während der ersten Tage nach der Injektion auf normaler Höhe oder sank etwas ab, um dann vom 3. Tag an deutlich anzusteigen. Bis zum 8. Tage konnten wir Werte über 12 mg-% nachweisen, vom 10. Tag an wieder eine Normocalcämie.

Der anorganische *Phosphor*, ein Maß für die Phosphate, stieg ebenfalls an, erreichte am 4. Tag Höchstwerte um 11 mg-%, um dann allmählich wieder abzusinken.

Die *Alkalireserve* wurde nur bei wenigen Tieren geprüft. Wir fanden Werte bis 30 Vol.-%.

Die *Phenolrotprobe* wurde bei den Kaninchen häufig durchgeführt. Die mehr oder weniger tiefen Ausscheidungsmengen stiegen nach mehreren Tagen immer wieder zur Norm an.

II. Befunde nach vielfach wiederholten NAST-Injektionen bei Kaninchen und Meerschweinchen

Nach jeder neuen Einspritzung traten wiederum die gleichen Veränderungen der Nieren und des Blutchemismus auf wie nach der ersten Injektion. Entweder überlebten die Tiere ohne morphologische oder funktionelle Residuen oder sie starben an einer hochgradigen Urämie. Letzteres trat besonders ein, wenn wir die Einzeldosis zu steigern versuchten, um so die Ausbildung einer chronischen Nierenschädigung zu erzwingen, was aber nicht gelang. Bei einzelnen Meerschweinchen und Kaninchen, die bis 41 bzw. 32 Injektionen erhalten hatten, führten wir die Blut- und Clearance-Untersuchungen viele Monate lang durch. Die gefundenen pathologischen Werte erholteten sich regelmäßig.

Bei den genannten 2 Tierarten war es also unmöglich, das gesteckte Ziel — nämlich die Erzeugung einer chronischen Nierenkrankheit mit distal-tubulärem Syndrom — zu erreichen. Aus diesem Grunde verlegten wir das Hauptgewicht unserer seriennäßigen Versuche auf Ratten und Hamster, bei welchen die Versuche mehr Erfolg versprochen hatten.

III. Befunde nach wiederholten NAST-Injektionen bei Albinoratten und Goldhamstern

Bei total 50 Ratten und 37 Hamstern gelang die Erzeugung einer chronischen Nierenkrankheit. Diese wurde erstmals nach der 4. Injektion deutlich erkennbar. Die Tiere wurden weniger lebhaft und verloren allmählich an Gewicht. Meistens zeigten sie im moribunden Stadium eine deutliche Dyspnoe und etwas seltener eine hämorrhagische oder eitrige (besonders Hamster) Conjunctivitis.

Die Ratten überlebten bei Dosen von 0,2—0,3 g NAST je kg Körpergewicht und Intervallen von 5—14 Tagen durchschnittlich 8—12, die Hamster bei 0,1 bis 0,3 g/kg und gleichen Zeitabständen 15 Einspritzungen. Die höchsten Injektionszahlen betrugen 17 bei Ratten, 40 bei Hamstern.

In zahlreichen Fällen führten wir Rest-N- und bei wenigen Tieren auch *Alkalireserve*-Bestimmungen durch. Dabei stellten wir stets fest, daß die Tiere an Urämie (Rest-N bis maximal 540 mg-%, häufig über 400 mg-%) gestorben waren. Oft bestand eine schwere Acidose (Alkalireserve von 30 Vol.-% und weniger). Erfolgte der Tod nicht spontan, waren die gefundenen Werte viel weniger extrem. Über die Abhängigkeit des Rest-N-Gehaltes von den Injektionen orientiert die Abb. 1.

Der *Blutdruck* überschritt nach mehrfacher Injektion die obere Grenze der Norm praktisch nie mehr, blieb aber nicht selten noch längere Zeit knapp unter ihr (s. Abb. 1).

Die *Esbachsche Reaktion* ergab kurz nach den Einspritzungen geringgradige Eiweißmengen im Urin, wurde aber in der Regel bald wieder negativ.

Die *Hämoglobinbestimmung* nach SAHLI ergab bei den wenigen untersuchten Fällen Werte um 60—70%, also eine Anämie.

Bei Ratten untersuchten wir in mehreren Fällen *Calcium* und anorganischen *Phosphor* im Blutserum. Aus den gefundenen Werten rekonstruierten wir das Ver-

halten dieser Blutbefunde nach mehrmaliger Injektion in der Abb. 1 (gestrichelte Kurven): Es lag eine erhebliche Phosphor- bzw. Phosphatretention und eine geringgradige, aber deutliche Hypercalcämie vor. Bei Spontantod erreichte der Phosphor enorm hohe Werte (bis 44 mg-%).

Morphologische Veränderungen.

a) *Nieren*. Größe und Gewicht allmählich abnehmend. Oberfläche fein bis grobhöckerig (Abb. 6). Die Höcker graugelb. Nierenparenchym von auffallend blasser, graubräunlicher Farbe. Kristallstreifen wenige Tage nach den Injektionen immer wieder verschwindend. Livide Zone an der Rinden-Mark-Grenze zunehmend weniger deutlich ausgeprägt.

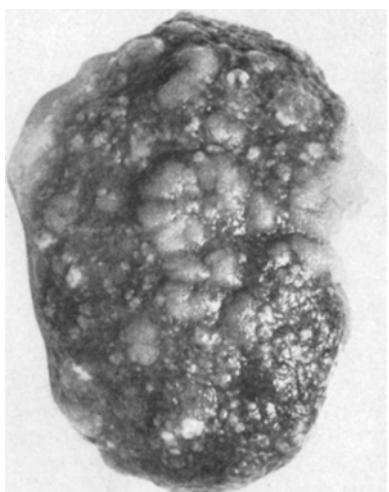
Histologie. Befunde kurz nach den NAST-Verabfolgungen prinzipiell die gleichen wie in Kapitel I beschrieben (besonders Tubulusnekrosen). Von der 4. Injektion an jedoch zusätzliche Ausbildung eines neuen Bildes, das vor allem die früher beschriebenen akut-entzündlichen Veränderungen zunehmend verdrängt.

Abb. 6. Chronisch-interstitielle Nephritis der Ratte (durch NAST). Die hellen Buckel der Rinde entsprechen hochgradig erweiterten Tubuli contorti I. Ordnung (Nephrohydrose). Nieren verkleinert

Glomerula klein und wenig durchblutet, nie hyalin verödet oder entzündet. Kapselraum oft stark erweitert (Abb. 8 und 10). Basalmembran visceral zart oder nur minimal verquollen, parietal ziemlich stark verdickt.

Gewundene Hauptstücke oft hochgradig dilatiert (Nephrohydrose), bedingen die blassen Höcker der Nierenoberfläche (s. Abb. 7). Epithelien z. T. abgeflacht, z. T. stark hypertrophisch. Nicht selten kleine intratubuläre Proliferationsknospen erkennbar. Protoplasma granulär; Zellgrenzen unscharf. Epithelverkalkungen häufiger als nach einmaliger Injektion. Lumen enthält oft hyaline, blasses oder stark färbbare Cylinder, z. T. kleine geformte Eiweißschollen oder Detritus mit Kernmaterial.

Henlesche Schleifen, Mittelstücke und Sammelrohre relativ selten erweitert, viel häufiger stark komprimiert und atrophisch. Sie bilden oft nur noch schmale solide Epithelzellstränge, verschwinden aber nie ganz. Ihre Basalmembran stark verdickt (Abb. 8). Die Atrophie befällt am stärksten die distalen Tubuli (Mittelstücke), wo auch die Epithelverkalkungen ihr Maximum erreichen. Teilweise ver-



kalkte Cylinder füllen oft das restliche Lumen aus. Manchmal sind sie von Fremdkörperriesenzellen umgeben. Wesentliche Epithelverfettungen fehlen. Hingegen

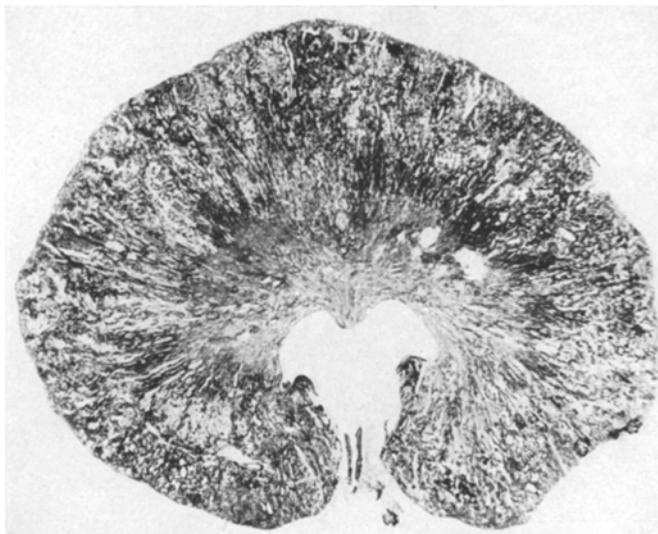


Abb. 7. Schnitt durch Rattenniere bei chronisch-interstitieller Nephritis durch NAST. Nierenbecken etwas erweitert. Sklerose der Papille. Kräftige Infiltrate (dunkel) in Zona intermedia und Rinde. Starke Nephrohydrose

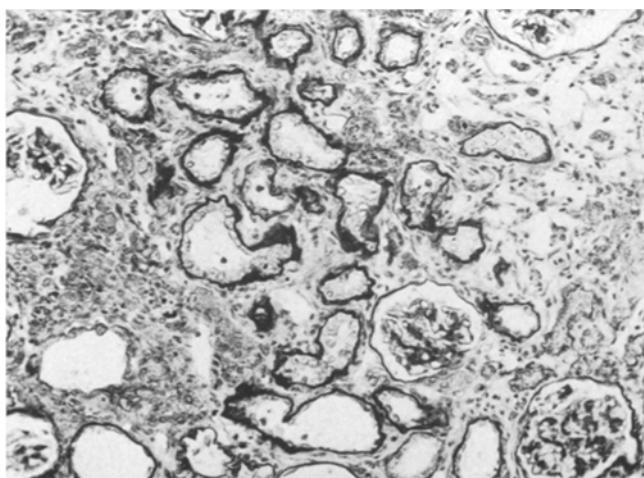


Abb. 8. Chronisch-interstitielle Nephritis bei der Ratte. Verdickung der Basalmembran der komprimierten Tubuli und des parietalen Blattes der Bowmanschen Kapsel. Andere Tubuli und z. T. Kapselraum dilatiert. Kräftige Bindegewebsproliferation im Interstitium (Perjodatfärbung nach HOTCHKISS)

lassen sich kurze Zeit nach den Injektionen noch die in Kapitel I beschriebenen Epithelnekrosen usw. erkennen.

Kalkschollen liegen z. T. auch entlang den Basalmembranen angeordnet oder als rundliche Körper im Interstitium. Sie lassen sich viel häufiger im sudan-

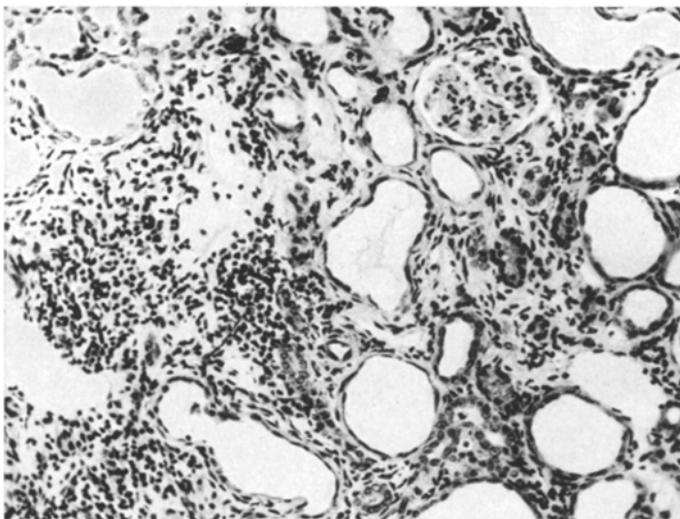


Abb. 9. Chronisch-interstitielle Nephritis (Ratte). Hochgradige Nephrohydrose neben einengten Mittelstücken. Herdförmiges lympho-plasmacelluläres Infiltrat im stark verbreiterten Interstitium der Rinde

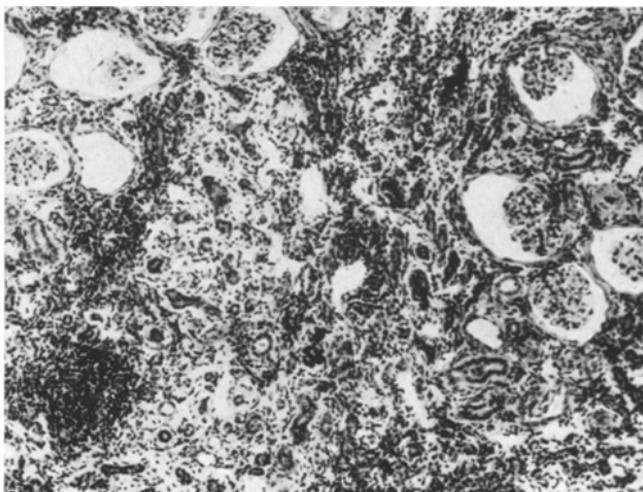


Abb. 10. Hochgradige chronisch-interstitielle Nephritis (Ratte). Kapselräume erweitert. Tubuli komprimiert. Ausgedehnte herdförmige Infiltrate im verbreiterten Interstitium

gefärbten Gefrierpräparat als in den Paraffinschnitten nachweisen. In den letzteren scheinen sie oft herausgelöst zu sein.

Interstitium im allgemeinen kräftig verbreitert durch teils diffuse, teils herdförmige Vermehrung zellreichen, kollagenen Bindegewebes, dessen Faserstruktur

nur schwer erkennbar ist (Abb. 11). Sklerosierung besonders stark in der Papille. Die Bindegewebsproliferation bedingt die Einengung von Sammelrohren, Henleschen Schleifen und Tubuli contorti (besonders distal), nimmt in der Rinde etwas ab. Im Interstitium oft ausgedehnte Infiltrate, die aus Plasmazellen, Lymphozyten und Histiocyten bestehen, am ausgeprägtesten in der Zona intermedia und Rinde liegen und vorwiegend herdförmigen, z. T. auch diffusen Charakter aufweisen. Eosinophile Leukocyten, Monocyten und radiäre Anordnung der Infiltrate können wir nicht erkennen (s. Abb. 9 und 10).

Die Capillaren im allgemeinen komprimiert, eng und schwer erkennbar. Wände der Arterien mit wenigen Ausnahmen (s. unter f) unverändert.

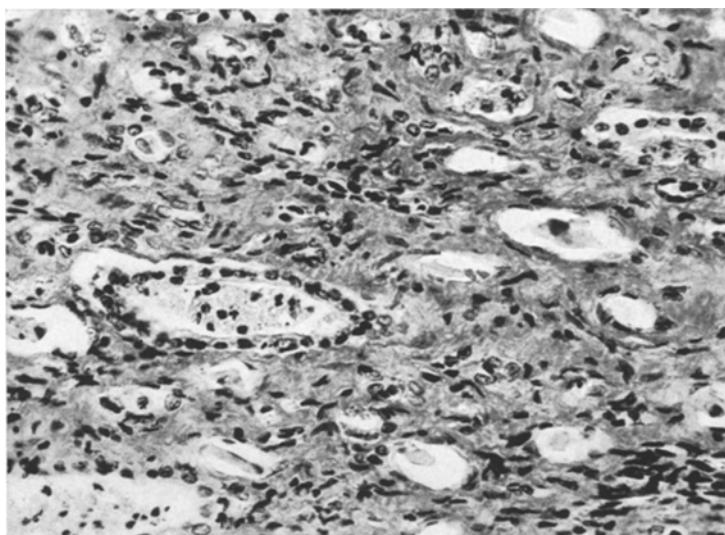


Abb. 11. Chronisch-interstitielle Nephritis (Ratte). Starke Sklerose des peritubulären Bindegewebes. Tubuli und Capillaren meist hochgradig eingeengt. Im Lumen einzelner Kanälchen Detritus (van Gieson)

Außer den eisenpositiven Kalkablagerungen ergibt die Berliner Blau-Färbung auch eine geringgradige bis mäßig starke Hämosiderose von Epithelien und Interstitium, bei Ratten zudem ein ebenfalls braunes, aber eisenfreies Pigment in Tubulusepithelien.

b) *Ableitende Harnwege*. Nierenbecken oft deutlich erweitert, aber frei von wesentlichen entzündlichen Schleimhautveränderungen. Letzteres gilt auch für die Harnblase. Gelegentlich weiche Konkremente und geringgradige Epitheldesquamation in Pelvis renis und Blase wie in Kapitel I beschrieben. Ureteren nie deutlich erweitert.

c) *Herz*. Die leicht eisenpositiven Verkalkungen und Nekrosen der Muskelfasern jetzt viel häufiger und kräftiger. Oft lassen sie sich schon makroskopisch als helle Flecken erkennen. In der Umgebung manchmal ausgedehnte, herdförmige Leukocyteninfiltrate. Entzündliche Herde im Grampräparat bakterienfrei. In einigen Paraffinschnitten Kalk nicht in allen Nekroseherden nachweisbar (siehe Abb. 13).

In wenigen Fällen eine Mediahypertrophie der *Coronararterien* feststellbar, noch seltener ein der *Periarteriitis nodosa* ähnliches Bild (s. unter f). Häufig

hingegen in der Arterienwand ringförmige Muskelfaserverkalkungen, die praktisch immer von Nekrosen und Calcifikation der Myokardfasern begleitet werden.

d) Knochen. Vorwiegend in Epiphyse und Metaphyse von Femur und Tibia ist das blutbildende Mark zwischen den Spongiosabalkchen durch ein fibroblastäres



Abb. 12. Renale Osteopathie (dissezierende Markfibrose oder Fibro-Osteoklasie) infolge des sekundären Hyperparathyreoidismus bei chronisch-interstitieller Nephritis einer Ratte (Compacta der Femurdiaphyse)

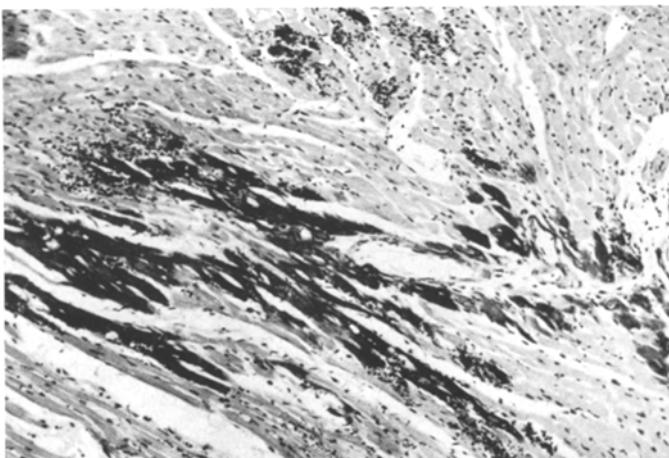


Abb. 13. Verkalkung und Nekrose von Herzmuskelfasern. Die perifokalen Leukocyten-infiltrate scheinen sekundär aufgetreten zu sein (Hamster, 20 Injektionen je 0,2 g/kg)

und an kollagenen Fasern armes Bindegewebe verdrängt, welches die Markräume z. T. vollständig einnimmt. Es enthält keine entzündlichen Infiltrate, hingegen vereinzelte hämosiderinhaltige Phagocyten. Zahlreiche Osteoclasten spalten die Balkchen auf und werden vom fibroblastären Gewebe begleitet. Dieses durchsetzt

auch in breiten Strängen die Compacta der Diaphyse und Metaphyse (Abb. 12). Osteoblasten selten und atrophisch. Osteoidsäume nur selten angedeutet erkennbar.

e) *Aorta*. Die schon früher beschriebenen Mediaverkalkungen sind nun noch kräftiger und zahlreicher ausgebildet. Selten durchsetzt ein Kalkklumpen die ganze Wand, sodaß es zur schleichenden Spontanruptur kommt, welche an einer kräftigen lokalisierten Bindegewebsproliferation in allen Wandschichten erkennbar ist. Bei einer Ratte finden wir in einem derartigen Polster der Intima eine echte Knorpelmetaplasie. Im übrigen ist die Intima stets zart und frei von Lipoiden.



Abb. 14. Adventitiales Granulom nach Wandnekrose einer Mesenterialarterie (sog. „hyper-tonisch bedingte Periarteritis nodosa“) bei einer Ratte. Bei der chronisch-interstitiellen Nephritis durch NAST ein sehr seltener Befund

f) *Periphere Arterien*. In verschiedenen Organen lassen sie immer wieder schalen- oder rinnenförmige, lamelläre Muskelfaserverkalkungen erkennen, die leicht eisenpositiv sind. Intimaveränderungen fehlen.

In wenigen Fällen findet sich eine Mediahypertrophie kleiner Arterien in Herz, Pankreas, Leber, Nieren, Magen- und Darmwand, noch viel seltener in Mesenterium und Herz eine angedeutete bis hochgradige perivaskuläre Granulombildung (Abb. 14). Letztere erinnert an die Periarteritis nodosa des Menschen, läßt jedoch eosinophile Leukocyten vermissen.

g) *Leber*. Parenchymzellen oft geringgradig feintropfig verfettet. Eine leichte bis mittlere Hämosiderose etwa in einem Drittel der Fälle nachzuweisen. Entzündliche Veränderungen fehlen. Nur bei einem einzigen Hamster multiple kleine Nekroseherde, die von einem Leukocytenwall umsäumt werden. Die Äste der Arteria hepatica zeigen in diesem Fall außerordentlich starke Wandverkalkungen. — *Milz*: Follikel atrophisch. Reticulumzellhyperplasie, Fibrosierung und chronisch entzündliche Infiltration der Pulpa. Letztere nicht selten mit kleinen Blutbildungsherden. Fast bei allen Tieren starke Hämosiderose, die auch bei den Ratten gegenüber den Kontrolltieren eindeutig verstärkt ist. — *Magen*: Auf mittlerer Höhe der Schleimhaut oft feine Kalkniederschläge, meist den Grundhäutchen der

Drüsenschläuche angelagert. Weniger häufig Nekrosen und Verkalkungen der Muskulatur erkennbar. — *Dünndarm*: Faserverkalkungen und besonders Konkremente in der Schleimhaut bedeutend seltener als im Magen. — *Peritonealhöhle*: Häufig strangförmige oder flächenhafte fibröse Verwachsungen (Folge der zahlreichen intraperitonealen Injektionen). Bei 2 Tieren Bridenileus. Einige Ratten mit Ascites als Ausdruck der Herzinsuffizienz. Oft finden sich ältere, knötchenartige Injektionsreste in der Serosa, die von einer bindegewebigen Hülle umgeben sind. — *Lunge*: Oft terminales Ödem und Parenchymblutungen. Selten Bronchopneumonie. Typisches hellbraunes Hämosiderin spärlich, hingegen manchmal zahlreiche äußerst feinkörnige und leicht eisenpositive Kalkablagerungen in den Alveolarwänden nachzuweisen. — *Keimdrüsen*: Abgesehen von vereinzelten Kalkmetastasen im Hodeninterstitium unverändert. — *Nebennieren*: Histologisch unauffällig. — *Skelettmuskulatur*: Nur sporadisch untersucht. Bei einzelnen Tieren analoge Veränderungen wie im Myokard.

IV. Wiederholte NAST-Injektion, kombiniert mit Durstperiode oder Wasserstoß

a) Durstversuch. 10 Ratten erhielten alle 10—14 Tage 0,2 g NAST/kg Körpergewicht (5%ige Lösung in physiologischer NaCl). Je etwa 10 Std vor und nach der Einspritzung wurde diesen Tieren das Trinkwasser entzogen.

Ergebnis. Spontantod trat viel früher ein (bei 7 Tieren schon nach 4 Injektionen) als bei den Serien in Kapitel III. Die morphologischen Veränderungen prinzipiell gleich, nur relativ stärker fortgeschritten.

b) Wasserstoßversuch. Bei 10 Ratten injizierten wir alle 10—14 Tage 0,2 g NAST je kg in einer 20mal schwächeren Konzentration, d. h. in 0,25%iger Lösung. Je Injektion ergab sich somit eine Flüssigkeitsmenge von 15—18 cm³, die von den Tieren ohne weiteres ertragen wurde.

Ergebnis. Die Tiere überlebten bedeutend mehr Injektionen (durchschnittlich 15) als diejenigen der Normalserien. Dies, obwohl das Kochsalz, welches nach LEHR und CHURG^{14,15} die NAST-Schäden fördert, nicht verdünnt worden war. Histologische (chronische) Nierenveränderungen, Verkalkungen verschiedener Organe und Markfibrose der Knochen traten viel später, bei 2 Tieren (nach je 19 Injektionen kontrolliert) überhaupt nicht auf.

D. Diskussion

Im Vordergrund unserer Befunde steht die chronische Nierenveränderung. Kurze Zeit nach den einzelnen Injektionen entstehen jeweils Ausgüsse der Sammelrohre durch Acetylsulfathiazol-Kristalle, die nach wenigen Tagen wiederum verschwinden. An den Kontaktstellen der Konkremente — nach Harnrückstauung aber auch in höhergelegenen, kristallfreien Tubulusabschnitten — kommt es zu degenerativen Veränderungen und z. T. Nekrosen der Epithelien, also zu einer akuten Nephrose. Die Rückstauung des Tubulusharns führt zu einer Nephrohydrose, welche sogar den Kapselraum einbeziehen kann. Im Interstitium entsteht schon früh ein Ödem mit Fibrinfäden, in welchem zunehmend polynukleäre Leukocyten auftreten. Anscheinend kommt es zum interstitiellen Austritt von gestautem Tubulusharn, welcher infolge Kontakt mit den Kristallen das Acetyl-Sulfathiazol (AST) in gesättigter Konzentration enthält. Die

AST-Anreicherung wird auch die Ursache für die Epithelschädigung höhergelegener Tubuluspartien sein. Da eine Cystitis, eine wesentliche Pyelitis und bakterielle Erreger nie nachgewiesen werden konnten, die leukozytären Infiltrate zudem nur herdförmig und nicht radiär von der Papillenspitze bis zur Nierenoberfläche angeordnet sind, glauben wir mit Sicherheit eine ascendierende, bakterielle Nephritis ausschließen zu dürfen. Es handelt sich also um eine *akute, abakterielle, interstitielle Nephritis* nach Tubulusverstopfung und bei teilweise nekrotisierender Nephrose. Die temporäre Hypertonie bestätigt diese Diagnose; findet man doch auch bei der menschlichen akut-interstitiellen Nephritis einen erheblichen, vorübergehenden Blutdruckanstieg (ZOLLINGER²⁸).

Durch die wiederholten Injektionen wird eine Remission der akuten Nierenveränderungen verhindert und gleichzeitig die interstitielle Entzündung in ein chronisches Stadium übergeführt. Dabei wird das serofibrinöse und leukozytäre Exsudat durch Fibroblasten organisiert, welche zunehmend kollagenes Hyalin produzieren. Außerdem entstehen kräftige, z. T. diffuse, z. T. herdförmige Infiltrate aus Lymphocyten, Plasmazellen und Histiocyten. Sie finden sich vorwiegend im Bereich von Zona intermedia und Rinden-Mark-Grenze. Durch das neugebildete Bindegewebe werden viele Tubuli hochgradig komprimiert und atrophisch, was teilweise eine außerordentlich starke chronische Nephrohydrose zur Folge hat. Ein vollständiger Untergang von Harnkanälchen ist dagegen nicht zu erkennen.

Die Glomerula sind stets frei von entzündlichen Veränderungen, zeigen nie eine hyaline Verödung, werden aber nicht selten durch die Sklerosierung der Umgebung stark komprimiert.

Epithelverkalkungen der Tubuli und später auch Kalkablagerungen im Interstitium entstehen frühestens 4 Tage nach der ersten NAST-Injektion, also erst nach Beginn der Phosphatretention und Hypercalcämie. Wir nehmen deshalb an, daß sie nicht eine spezifische Sulfonamidschädigung darstellen, sondern in den Rahmen der im gesamten Körper nachgewiesenen Kalkmetastasen gehören.

Die chronisch geschädigten Nieren enthalten oft feinkörniges Hämosiderin in Epithelien und Interstitium, bei Ratten häufig auch ein eisenfreies, braunes, vorwiegend intraepithelial gelagertes Pigment, das sog. Aposiderin. Dieses wurde bei Ratten nach verschiedenartigsten Nierenschädigungen schon öfters beschrieben, z. B. von ISLER¹³ nach Schwefelkohlenstoff-, von TÖNZ²⁵ nach Blei- und von MOLITOR u. ROBINSON¹⁷ nach Sulfanilamid-Versuchen. Es stellt offenbar eine unspezifische Veränderung dar und besteht nach LILLIE¹⁶ aus dem Glykoproteidrest des Hämosiderins.

Wenn wir die morphologische Nierenveränderung nach multipler NAST-Applikation in das nosologische Schema der doppelseitigen

Nierenerkrankungen einzureihen versuchen, so gehört sie fraglos zu der (indirekt) hämatogen entstandenen *nichtneutritigen, chronisch-interstitiellen Nephritis*. Es handelt sich dabei um ein Krankheitsbild, welches besonders ausführlich von ZOLLINGER²⁶ und SPÜHLER u. ZOLLINGER²⁴ beschrieben wurde. In der Humanpathologie sieht man es besonders häufig bei chronischem Analgetica-Abusus²⁹.

Daß es sich bei der von uns erzeugten Nierenkrankheit nicht um eine chronische Pyelonephritis bzw. pyelonephritische Schrumpfniere handeln kann, wie das späte histologische Bild bei oberflächlicher Betrachtung annehmen lassen könnte, wird durch oben erwähnte Argumente bewiesen. Im Spätstadium fehlen in unseren Ratten- und Hamsternieren auch die bei chronischer Pyelonephritis stets vorkommenden hyalin verödeten Glomerula und herdförmigen Narben, in welchen die Parenchymstruktur vollständig verschwunden ist. Die Tubuli sind nicht zerstört, sondern nur oft hochgradig gedrosselt durch die Stroma Verdickung und -schrumpfung. Zudem sind die lympho-plasmacellulären Infiltrate nicht in langen, radiär verlaufenden Streifen angeordnet, sondern mehr herdförmiger Natur und liegen zur Hauptsache in der Zona intermedia und Rinde.

Unsere Diagnose wird durch zahlreiche Befunde gestützt, die alle eine Folge der *Unterfunktion distaler Tubulusabschnitte* sind. Diese Art der Störung ist bei der chronisch-interstitiellen Nephritis besonders typisch. Im Blut kommt es schon sehr früh zu einer Phosphatretention und teilweise initial zu einer geringgradigen Hypocalcämie. Letztere betrachten wir als Folge der wegen Schädigung der distalen Tubuli gestörten Ammoniakbildung und Carboanhydrasewirkung. Diese beiden Stoffwechselvorgänge schützen normalerweise vor großen Basenverlusten in der Niere²⁴. Durch ihren Wegfall kommt es unter anderem zu vermehrter Calcium-Ausscheidung und somit zur vorübergehenden Hypocalcämie, aber auch zur Blutacidose. Sekundär entsteht nun ein *Hyperparathyreoidismus*¹, der sich in einer Decalcifikation des Skelets auswirkt und sich bald im Ansteigen des Blutcalciums ankündigt. Infolge der chronischen Tubulusschädigung erreicht dieses aber keine sehr hohen Werte. Nach ungefähr 4 Injektionen entsteht allmählich das klassische Bild der *renalen Osteopathie* mit dissezierender Markfibrose oder Fibro-Osteoklasie, Osteoporose und allerdings nur minimaler Osteomalacie.

Durch die Kalkausschwemmung aus dem Skelet kommt es im übrigen Organismus zu multiplen *Kalkmetastasen* (über ihre Häufigkeit orientiert Tabelle 1). Sie erfolgen typischerweise mit Vorliebe in säureausscheidenden Organen, wo eine relative Gewebsalkalose entsteht, so in Magenschleimhaut, Lunge und Nieren. Daß die Ablagerung besonders gern auch in nekrotischem oder zumindest geschädigtem Gewebe zustande

Tabelle 1. Häufigkeit von renaler Osteopathie, Kalkmetastasen und hypertonisch bedingten Gefäßveränderungen bei durch NAST verursachter chronisch-interstitieller Nephritis

	Von 34 Ratten	Von 13 Hamstern
Renale Osteopathie	31, d. h. 91 %	11, d. h. 85 %
Kalkablagerungen in Nieren	21, d. h. 62 %	8, d. h. 61 %
Gefäßverkalkungen	12, d. h. 35 %	6, d. h. 46 %
Myokardnekrosen und -verkalkungen	16, d. h. 47 %	8, d. h. 61 %
Hypertonische Gefäßschädigungen	3, d. h. 9 %	2, d. h. 15 %

kommt (z. B. in den geschädigten Tubulusepithelien), ist ebenfalls eine altbekannte Tatsache (lokale Alkalose).

Hingegen ist uns nicht klar, warum die Kalkablagerung so oft im Muskelgewebe von Herz, Arterien, Magen, Darm und Bewegungsapparat erfolgt. — Die Hypertonie scheint für die Gefäßverkalkungen unbedeutend zu sein, da letztere nach einmaliger Injektion schon nach 4 Tagen — also vor dem Blutdruckanstieg — auftreten können.

In allen Kalkablagerungen des Körpers konnte man mit Hilfe der Berliner Blau-Färbung auch einen geringgradigen Eisengehalt nachweisen. Aus technischen Gründen war es uns leider nicht möglich, das Serum-eisen zu bestimmen. Wir vermuten, daß ein renal bedingter Blutabbau diese Eisenablagerungen fördert. Unsere Annahme wird bestätigt durch das Vorliegen einer eindeutig verstärkten Hämosiderose der Milz bei Ratten und Hamstern und durch Hämosiderinablagerungen in Leber und Nieren. — Außerdem fanden wir in den Tubulusepithelien der Ratten oft ein weiteres Blutabbauprodukt, das braune Aposiderin. Hämoglobinbestimmung nach SAHLI ergab in den wenigen untersuchten Fällen eine deutliche Anämie. Diese Befunde entsprechen ziemlich genau den Beobachtungen bei der menschlichen chronisch-interstitiellen Nephritis, bei welcher ebenfalls ein sekundärer Blutabbau mit Hämosiderose parenchymatöser Organe typisch ist.

Bei einzelnen Ratten und Hamstern fand sich eine Hypertrophie der Media kleiner Arterien in verschiedenen Organen, bei anderen Tieren — noch seltener — eine perivasculäre Granulombildung um Coronar- und Mesenterialarterien. Bei Ratten sind diese Gefäßveränderungen schon verschiedentlich als Hypertoniefolgen beschrieben worden (z. B. ¹⁰ und ²⁷), haben also trotz der Ähnlichkeit mit der Periarteriitis nodosa des Menschen nichts mit einer Allergie zu tun. Wir glauben, diese Deutung auch auf die Hamster übertragen zu dürfen, trotzdem hier eine Blutdruckmessung nicht möglich war. Bei Ratten konnten wir nur am 5. bis 8. Tag nach der ersten Injektion eine akute Hypertonie konstatieren, später höchstens noch Werte an der oberen Grenze der Norm. Offenbar genügt dieser einmalige erhebliche Druckanstieg — vielleicht aber auch schon der Normaldruck bei Starrheit des arteriellen Systems

(ausgedehnte Verkalkungen) — für die Ausbildung der sog. hypertonischen Gefäßläsionen.

Die Tatsache, daß im chronischen Stadium der NAST-Schädigung keine Hypertonie mehr nachgewiesen werden konnte, festigt unsere Diagnose und die Ablehnung der chronischen Pyelonephritis. Nach SPÜHLER und ZOLLINGER²⁴ ist ein normaler oder nur präterminalmäßig erhöhter Blutdruck für die abakterielle chronisch-interstitielle Nephritis charakteristisch.

In der Literatur fanden wir nur wenige tierexperimentelle Arbeiten, bei denen ein *Acetylderivat* eines Sulfonamids *wiederholt* verabreicht wurde. Unseren Versuchen entsprechende Arbeiten mit NAST oder AST sind uns nicht bekannt. Außerdem trafen wir überhaupt keine Beschreibungen von Sulfonamidversuchen bei Goldhamstern an.

SOBIN, ARONBERG und ROLNICK²³ verabreichten Ratten während 7—14 Tagen eine Nahrung, welche Na-Acetyl-Sulfapyridin enthielt. Diese Autoren lieferten mit Hilfe der Kossaschen Färbung den spezifischen Beweis, daß die von uns als Kalkablagerungen bezeichneten Konkremente der Niere effektiv aus Kalk bestehen. Auch wiesen sie auf die positive Eisenfärbung der gleichen Niederschläge hin. Sie untersuchten aber nur die Nieren und beschrieben nur das Bild einer *akuten Nephrose* und Entzündung.

ENDICOTT und KORNBERG⁹ führten während eines Monates einen Sulfadiazinfütterungsversuch (1%ige Diät) bei Ratten durch. Sie fanden ungefähr das gleiche histologische Bild der Niere wie wir nach multiplen NAST-Injektionen. Ihre Auffassung über die Pathogenese entspricht im allgemeinen der unsrigen. Hingegen beschrieben sie keine anderen Organe, führten auch keine funktionellen oder chemischen Untersuchungen durch. Allein auf Grund der Nierenhistologie zogen sie die Schlußfolgerung, daß die Hauptstörung in den distalen Tubuli liegen müsse.

Viel häufiger sind Berichte über einmalige hochdosierte Verabreichungen der verschiedensten Sulfonamide. Die Dosen betrugen hier in der Regel mehrere Gramm je kg Körpergewicht, waren also gegenüber therapeutischen Mengen 10—100mal größer. Die erzielten, in der Regel tödlichen Nierenveränderungen entsprachen meist unseren Befunden. Hingegen sind die Ansichten hinsichtlich der Pathogenese oft ganz verschieden von den unsrigen. Ein Grund dafür mag sein, daß nur wenige Autoren eine spezielle Verarbeitung des Materials zwecks Kristalldarstellung anwandten. Einzelne Forscher (ANTOPOL und ROBINSON²) wollten z. B. die makroskopisch erkannten Konkremente in Harnblase und Nierenbecken und eine sekundäre ascendierende Infektion für das ganze Bild verantwortlich machen.

HEUCHEL¹², der vorwiegend menschliche Fälle — aber auch Tierversuche — berücksichtigte, glaubte, daß primär immer ein allgemeiner Gefäßschaden vorliege. Er beschrieb eine fibrinoide Verquellung der

Gefäßwände in verschiedensten Organen sowie eine seröse Hepatitis und Nephritis. Nach diesem Autor sind die intratubulären Kristallausgüsse eine Folge des primären allergischen Gefäßschadens. Die nekrotisierende Nephrose wird als „Arthus-Phänomen der Niere“, die Urämie als Folge der serösen Hepatitis („extrarenales Nierensyndrom Nonnenbruch“) betrachtet. Bei unseren Versuchen konnten wir absolut nichts finden, was die Ansicht HUECHELS stützen könnte. Auch ist uns nicht verständlich, warum eine allergisch bedingte Gefäßerkrankung und Nephritis schon nach einmaliger Injektion auftreten sollte.

LEHR und CHURG¹⁵ sowie SOBIN, ARONBERG und ROLNICK²³ haben unseres Erachtens eindeutig bewiesen, daß in den Tierversuchen die intratubulären Konkremeante als primäre Ursache der Nierenschädigung aufzufassen sind. Auf dem Wege der Löslichkeitsverbesserung durch Natriumbicarbonat bzw. Harnstoff haben sie die intrarenalen Kristallbildung und somit auch die übrigen Nierenläsionen vollständig verhüten können.

Hingegen ist auf Grund der Literatur nicht daran zu zweifeln, daß beim Menschen Sulfonamidschäden allergischer Natur vorkommen. Zahlreiche Autoren beweisen dies zur Genüge (MORE, McMILLIAN und DUFF¹⁸, BAKKENI⁶, BLACK-SCHAFFER⁷ und RICH^{20, 21}).

Medaverkalkungen der Arterien nach Sulfonamidversuchen wurden unseres Wissens erstmals von ANTOPOL, LEHR, CHURG und SPRINZ³ beschrieben. Interessanterweise erwähnt sie jedoch auch RICHARDS²² bei einem menschlichen Fall von glomerulonephritischen Schrumpfnieren im Rahmen ausgedehnter Kalkmetastasen im ganzen Körper. Analog unseren Tierversuchen lag auch dort eine Phosphorretention im Blut und eine renale Osteopathie vor.

LEHR und CHURG¹⁵ stellen das Vorliegen eines sekundären Hyperparathyreoidismus auf Grund der chemischen Untersuchungen und der generalisierten Kalkmetastasen beim akuten NAST-Versuch fest. Jedoch beschrieben sie — wie auch die anderen Autoren, soweit sie uns bekannt sind — bei ihren Sulfonamidversuchen keine Knochenveränderungen im Sinne einer renalen Osteopathie, wie wir sie erzeugen konnten.

Zusammenfassung

Einmalige Injektion von Natrium-Acetyl-Sulfathiazol verursachte bei verschiedenen Tierarten eine akute Nephrose und abakterielle, hämatogene, interstitielle Nephritis mit akutem Hyperparathyreoidismus.

Bei Goldhamstern und Albinoratten gelang es, durch wiederholte intraperitoneale Injektion der gleichen Substanz eine *nichtetritige, chronisch-interstitielle Nephritis* zu erzeugen. Diese wurde von einem ausgeprägten distal-tubulären Nierensyndrom mit typischen Blutbefunden, renaler Osteopathie, generalisierten Kalkmetastasen im Körper, sekundärer Anämie mit Hämosiderose parenchymatöser Organe und einem

charakteristischen Verhalten des Blutdrucks begleitet. Intratubuläre Kristallablagerungen spielten bei der Genese des Krankheitsbildes eine entscheidende Rolle.

Literatur

- ¹ ANDERSON, W. A. D.: Hyperparathyreoidism and renal disease. *Arch. of Path.* **27**, 752 (1939). — ² ANTOPOL, W., and H. ROBINSON: Urolithiasis and renal pathology after oral administration of 2-sulfanilylaminopyridine (= Sulfapyrine). *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **40**, 428 (1939). — ³ ANTOPOL, W., D. LEHR, J. CHURG and H. SPRINZ: Changes in the urinary tract and other organs after administration of three sulfanilamide derivatives. *Arch. of Path.* **31**, 592 (1941). — ⁴ AUGUSTIN, E.: Der histochemische Sulfonamidnachweis in parenchymatösen Organen, insbesondere der Niere. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **10**, 289 (1950). — ⁵ AUGUSTIN, E.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Entstehung und Lokalisation von Nierenschädigungen nach Sulfonamidmedikation. *Arch. Gynäk.* **179**, 220 (1951). — ⁶ BAKKEN, K.: The allergic reaction of the kidney to sulfonamide medication. *J. of Path. a. Bact.* **59**, 501 (1947). — ⁷ BLACK-SCHAFFER, B.: Pathology of anaphylaxis due to sulfonamide drugs. *Arch. of Path.* **39**, 301 (1945). — ⁸ BYROM, F. B., and C. WILSON: Plethysmographic method for measuring systolic blood pressure in intact rat. *J. of Physiol.* **93**, 301 (1938). — ⁹ ENDICOTT, K. M., and A. KORNBERG: A pathological study of renal damage produced by sulfadiazine in rats. *Amer. J. Path.* **21**, 1091 (1945). — ¹⁰ GOLDBLATT H.: Renal origin of hypertension. Springfield: Ch. C. Thomas 1948. — ¹¹ GRIFFITH jr., J. Q.: Indirect method for determining blood pressure in small animals. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **32**, 394 (1934). — ¹² HEUCHEL, G.: Über die Pathogenese des Sulfonamid-Nierensyndroms. *Ärztl. Forsch.* **4**, 629 (1950). — ¹³ ISLER M. U.: Die Nierenveränderungen bei der chronischen Schwefelkohlenstoffvergiftung der Ratte. *Z. exper. Med.* **128**, 314 (1957). — ¹⁴ LEHR, D., u. J. CHURG: Eine Methode zur Erzeugung disseminierter Nekrosen und Verkalkungen im kardiovaskulären System von Albinoratten. *Wien. klin. Wschr.* **1952**, 639. — ¹⁵ LEHR D., and J. CHURG: Human and experimental arteriosclerosis. *J. Mt. Sinai Hosp.* **19**, 106 (1952/53). — ¹⁶ LILLIE, R. D.: Persönliche Mitteilung, bei ISLER¹³ und TÖNZ²⁵ zitiert. — ¹⁷ MOLITOR, H., and H. ROBINSON: Some pharmacological and toxicological properties of sulfanilamide and benzylsulfanilamide. *J. of Pharmacol.* **65**, 405 (1939). — ¹⁸ MOBE, R. H., G. C. Mc MILLAN and G. L. DUFF: The pathology of sulfonamide allergy in man. *Amer. J. Path.* **22**, 703 (1946). — ¹⁹ PRIOR, J. A., and S. SASLAW: Observations on absorption, distribution and excretion of Elkosin (N'-[2,6-dimethyl-4-pyrimidyl]-sulfanilamide) in man. *J. Labor. a. Clin. Med.* **38**, 420 (1951). — ²⁰ RICH, A. R.: The role of hypersensitivity in periarthritis nodosa. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **71**, 123 (1942). — ²¹ RICH, A. R.: Additional evidence of the role of hypersensitivity in the etiology of periarthritis nodosa. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **71**, 375 (1942). — ²² RICHARDS, D. G. B.: Chronic renal disease with secondary hyperparathyreoidism. *Brit. Med. J.* **1951 I**, 167. — ²³ SOBIN, S. S., L. M. ARONBERG and H. C. ROLNICK: The nature of the renal lesion with the sulfonamides and its prevention with urea. *Amer. J. Path.* **19**, 211 (1943). — ²⁴ SPÜHLER, O., u. H. U. ZOLLINGER: Die chronisch-interstitielle Nephritis. *Z. klin. Med.* **151**, 1 (1953). — ²⁵ TÖNZ, O.: Nierenveränderungen bei experimenteller chronischer Bleivergiftung (Ratten). *Z. exper. Med.* **128**, 361 (1957). — ²⁶ ZOLLINGER, H. U.: Die interstitielle Nephritis. Basel: S. Karger 1945. — ²⁷ ZOLLINGER, H. U.: Zur Pathogenese und pathologischen Anatomie der Hypertonie. *Schweiz. med. Wschr.* **1950**, 533. — ²⁸ ZOLLINGER, H. U.: Anurie bei Chromoproteinurie. Stuttgart: Georg Thieme 1952. — ²⁹ ZOLLINGER, H. U.: Chronisch-interstitielle Nephritis bei Abusus von phenacetinhaltigen Analgetica (Saridon). *Schweiz. med. Wschr.* **1955**, 746.