

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. E. UEHLINGER)

Renale Fibroosteoclasie und Osteomalacie bei interstitieller Nephritis

Von

CORNELIA AMMANN

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 22. September 1961)

Die chronischen Nierenerkrankungen mit glomerulärer und tubulärer Insuffizienz weisen, im Zusammenhang mit Calcium- und Phosphat-Ausscheidungsstörungen, häufig Skeletveränderungen auf. Glomeruläre Verödungsprozesse führen über die Einschränkung der Filtrationsquote zur Hyperphosphatämie, tubuläre Schäden, besonders im Bereich des distalen Nephrons, über Anacidogenese zur Acidose, Hypercalciurie und Hypocalcämie. Es ist umstritten, in welchem Maße die Acidose oder aber die Verschiebung der Ca/P-Werte im Serum, sei es unmittelbar, sei es mittelbar über die Nebenschilddrüsen, zu Skeletveränderungen im Sinne der Fibroosteoclasie und Osteomalacie führen. Während über die renale Osteopathie bei chronischer Glomerulonephritis mit Hyperphosphatämie zahlreiche Veröffentlichungen vorliegen, ist über die Häufigkeit und das Ausmaß der renalen Osteopathie bei Störungen im distalen Nephron noch nie über ein größeres einheitliches Beobachtungsgut berichtet worden.

Die Störungen im distalen Nephron (Anacidogenese) sind eine kennzeichnende Begleiterscheinung der chronisch-interstitiellen Nephritis (SPÜHLER und ZOLLINGER). Verantwortlich für die Aufrechterhaltung eines konstanten p_H in der extracellulären Flüssigkeit ist die Rückgewinnung einer genügenden Menge von Natriumionen im distalen Nephron. Die Austauschvorgänge sind von GILMAN und BRAZEAU besonders übersichtlich dargestellt worden. Unter Einsatz einer Carboanhydrase werden in den Tubulusepithelien aus Kohlensäure H-Ionen freigesetzt, in das Tubuluslumen abgegeben und gegen Natrium-Ionen abgetauscht. Das H-Ion verbindet sich im Harn mit dem Kohlensäurerest HCO_3^- zu H_2CO_3 . Die Kohlensäure zerfällt weiterhin in H_2O und CO_2 . Ebenso wird das Binatriumphosphat unter Abtausch eines Natrium-Ions in Natrium-Monophosphat umgewandelt. Eine dritte Abtauschmöglichkeit ergibt sich aus der intracellulären Bildung von NH_3 aus Glutaminsäure und anderen Aminosäuren. Auch NH_3 wird an den Harn abgegeben, verbindet sich mit dem H zu NH_4 und kann nun ebenfalls als Kation eingesetzt werden, und das an das starke Cl-Anion gebundene Na ersetzen, nach folgender Gleichung: $NaCl \rightleftharpoons NH_4Cl$. Störungen dieses Austauschmechanismus führen zu einer schweren renalen Acidose und — allerdings weniger ausgeprägt — durch Abtausch von Calcium gegen Natrium zu einer Hypercalciurie und schließlich Hypocalcämie. Zur Bekämpfung des Calciumverlustes wird das Calcium des Skeletes eingesetzt, in der Regel unter Mitwirkung des Parathormons. Bei unvollständigem Ausgleich verändern sich die Serumwerte von Calcium und Phosphor im Sinne einer Hypocalcämie und Hyperphosphatämie.

Es ist wahrscheinlich, daß diese Störung im Ca/P-Verhältnis die Verkalkung des Skeletes im Rahmen der normalen Erneuerungsvorgänge maßgebend beeinflusst. Der große renale Calciumbedarf verhindert die Verkalkung der neugebildeten Matrixsubstanzen. Das Ergebnis ist die renale Osteomalacie (UEHLINGER).

Zwei eigene Beobachtungen seien nachfolgend in extenso wiedergegeben:

Fall 1. H. Karl, geb. 2. 5. 03, gest. 4. 2. 58 — SN 212/58. Chronische interstitielle Nephritis, schwere renale Osteomalacie und Osteodystrophie (Tabelle 1).

Anamnese. Seit 15 Jahren konsumiert Pat. wegen Kopfschmerzen täglich bis zu 20 Tabletten Saridon, was einem Gesamtkonsum von 27,4 kg Phenacetin entspricht. Im Februar 1953 ist Pat. erstmals in der Med. Universitätsklinik Zürich (damaliger Direktor: Prof. W. LÖFFLER) hospitalisiert wegen eines cerebralen Morbus Buerger mit Thrombose der linken A. cerebri anterior und flüchtiger rechtsseitiger Hemiparese. Hb 81%, Blutdruck 130/70 mm Hg, Urin o.B.

Blutchemismus s. Tabelle 1.

Tabelle 1. *Blutchemische Werte von Fall 1*

	Eiweiß 6,5—7,9 mg-%	Rest-N 20—35 mg-%	Alkalireserve 24—34 mAeq.	Cl 97—107 mAeq.	Na 137—141 mAeq.	K 4,1—5,6 mAeq.	Ca 9,5—10,5 mg-%	Phosphat 2,5—3,5 mg-%	Alkalische P _{ase} 2—4 Bodanski. B
4. 2. 53	5,9	26,4		101,1			10,2	3,2	3,0
17. 2. 53	6,2	23,6							
26. 8. 55	6,5	44,0						2,6	3,8
23. 5. 57	6,2	76,4	13,4	109,4	139,1	4,9	8,2	4,8	3,9
29. 5. 57	6,0	71,2	15,7						
3. 6. 57		77,2	18,3						
4. 6. 57	5,4	63,6	16,6						
14. 6. 57		74,4	14,8		137,8	5,9	8,7	6,0	4,0
19. 6. 57		62,0	15,2						
24. 6. 57		75,6	15,2			5,5			
1. 7. 57	7,2	69,2	14,8					5,4	5,1
21. 1. 58	6,0	136,0	6,3	108,6	131,7	5,8	8,2	8,1	3,7
24. 1. 58		127	6,7	104,9	131,7	4,7			
28. 1. 58	5,4	141,0	6,7	103,5	139,1	4,0			
30. 1. 58	5,7	140,0	25,6						
4. 2. 58	6,0	168,0	4,0	97,0	130,4	6,4	6,2		

In der Tabelle 1 sind zu beachten: 1. Der über 2½ Jahre langsam kontinuierlich ansteigende Rest-N, jedoch ohne ausgesprochen hohe Werte zu erreichen. 2. Extrem hohe präterminale Acidose. 3. Na und Cl an der unteren Grenze der Norm, im Sinne eines „salt-losing“-Syndroms leichteren Grades. 4. Hypocalcämie leichteren Grades, Hyperphosphatämie ausgesprochener, besonders präterminal.

Anfangs 1957 Claudicatio intermittens, zunehmende Arbeitsdyspnoe, Knöchelödeme. Vom 22. 5. bis 5. 7. 57 ist Pat. erneut in der Med. Klinik: präurämischer Zustand, Herzverbreiterung und EKG-Linkstyp, Blutdruck 160/100 mm Hg, Hb 57%, Urin: Erythro +, Leuko ++, Hyposthenurie, Rest-N 76 mg-%, Phenolrotausscheidung von 5—6%. Auf forcierte Flüssigkeitszufuhr Rückgang des Rest-N auf 62 mg-%. Anämie um 60% fixiert. Blutchemische Werte s. Tabelle 1. Anfangs Januar 1958 erneut urämische Symptome: Erbrechen, motorische Unruhe, Verwirrtheit, schmerzhaftes Schluckbeschwerden. Dritte und letzte Hospitalisation in der Med. Universitätsklinik (Prof. P. H. ROSSIER): beim Eintritt am 21. 1. 58 präkomatöser Zustand mit Kussmaulscher Atmung. Leichte motorische Unruhe. Mundhöhle exsiccotisch, Schleimhaut hochrot mit gelbweißen Belägen. Herz nach links verbreitert, über der Herzspitze systolisches Geräusch. Blutdruck 160/90 mm Hg, Puls 88.

Laboratoriumsbefunde. Hb 48%, Leuko 9200, davon Stab 8, Segm. 78, Eosino 3, Mono 7, Lympho 11, Plasma 1.

Urin: spezifisches Gewicht 1007, Reaktion sauer, Erythro +, Sediment: vereinzelt Leukocyten. Blutchemismus s. Tabelle 1.

Verlauf. Auf Infusionen von 3 Liter täglich nur vorübergehende Besserung des Zustandes. Am 3. 2. Anurie und Tetaniezeichen. Eintritt des Todes in starker Acidose.

Klinische Diagnose. Urämie bei chronischer interstitieller Nephritis durch Saridonabusus, Hypertonie, Encephalomalacie links.

Pathologisch-anatomische Diagnose (gekürzt):

Todesursache. Urämie: Pericarditis fibrinohaemorrhagica mit 300 cm³ hämorrhagischem Exsudat, Gastritis haemorrhagica, Lungenödem.

Befunde. Chronische interstitielle Nephritis mit Übergang in Schrumpfnieren.

Renale Hypertonie. Cor bovinum (Gewicht 380 g). Exzentrische Hypertrophie beider Herzkammern, Dilatation beider Vorhöfe. Rezidivierende ältere und frische Hinterwandinfarkte. Allgemeine Arteriosklerose: stenosierende Sklerose der Coronararterien und der A. popliteae beidseits. Linsengroße weiße Encephalomalacie der Stammganglien.

Renale Anämie. Hb 48%.

Renaler sekundärer Hyperparathyreoidismus. Hyperplasie der Epithelkörperchen mit wasserklaren Zellen. Renale Osteomalacie und Osteodystrophie.

Struma diffusa colloides. Progressive Transformation der Nebennierenrinde.

Dem Sektionsprotokoll seien in extenso folgende Angaben entnommen: *Nieren* je 90 g, messen 10:5:3 cm. Oberfläche und Schnittfläche gelbrot, blaß. Rinde 2 mm breit, durch roten Saum scharf von den Markpyramiden abgesetzt. Markpyramiden an der Spitze dunkelbraun verfärbt. Reichlich Nierenbeckenfettgewebe. *Mikroskopisch* sind etwa ein Drittel der Glomerula hyalin verödet, bei einem Teil der übrigen ist die Kapsel verdickt. Die Tubuli sind teils kollabiert, teils erweitert. In der Rindenmarkgrenze bestehen dichte lympho-plasmacelluläre Infiltrate. Die mittleren und größeren Arterien zeigen eine Fibroelastose. Die Vasa afferentia sind normalwandig.

Nebennieren. Starke Verbreiterung und Faltenreichtum der Zona fasciculata.

Epithelkörperchen messen 6:3, 2:3, 6:2,5, 3:3 mm. Interstitielles Fettgewebe fast vollständig durch Drüsengewebe in follikulärer und teils trabeculärer Anordnung ersetzt. Die Parenchymstränge bestehen fast ausschließlich aus kleinen wasserklaren Zellen mit basalständigen Kernen (Abb. 1). Oxyphile Zellen spärlich.

Skelet. Die *Wirbel* zeigen mikroskopisch eine wohlentwickelte Spongiosa. Die Knochenbälkchen sind breit und zu Gittern geschlossen. Die meisten Knochenbälkchen lassen eine deutliche Trennung in eine Innen- und eine Mantelzone erkennen. Die breite Innenzone besteht aus gut verkalkten Lamellen, die Mantelzone aus breiten osteoiden Säumen, die 4—5fache Kernbreite erreichen. Die osteoiden Säume überziehen auf weite Strecken alle Knochenbälkchen. Sie werden nach außen durch eine einreihige Kette von schmalen spindeligen Osteoblasten abgeschlossen. Abschnittsweise ist der Osteoblastenüberzug auf kurzen Strecken unterbrochen. An diesen Stellen dringen Knospen aus Spindelzellen und Osteoclasten in die Knochenbälkchen ein, bilden langgestreckte buchtige Usuren oder höhlen die Knochenbälkchen aus. An den Kontaktflächen des einsprossenden Bindegewebes mit dem Knochen findet man gewöhnlich 2 oder 3 mehrkernige Osteoclasten (Abb. 2). Gelegentlich wird die Usur von einer Osteoidlamelle überbrückt und vom übrigen Mark abgeschlossen. Die Markräume sind zu $\frac{2}{3}$ mit reifem blutbildendem Mark, zu $\frac{1}{3}$ mit Fettmark gefüllt. Besonders auffallend sind zahlreiche Erythronen. Das gleiche Bild bietet der *Beckenkamm*, doch sind sowohl die osteoiden Säume breiter und ausgedehnter als auch die Fibroosteoclasie fortgeschrittener (Abb. 3). Besonders die Corticalis wird über weite Strecken durch fibröse Markknospen aufgesplittet. In den *Rippen* ist das Spongiosanetz deutlich rarefiziert, weitmaschig. Im *Femurkopf* ist die Spongiosa wohl erhalten, zeigt nur spärliche osteoide Säume und fast keine Fibroosteoclasie. Die Markräume enthalten Fettmark. Der *Femurschaft* zeigt eine geringe Ausweitung der Haversschen Kanäle im innersten Drittel, aber keine Fibroosteoclasie noch osteoide Säume. Das *Schädeldach* besteht aus einer sehr breiten Tabula externa, einer halb so breiten Tabula interna und einer engmaschigen Diploe aus breiten lamellären Knochenbälkchen. Einzelne Markräume werden durch Sicheln aus lamellärem Knochen konzentrisch eingengt. In den Markräumen Fettmark, keine osteoiden Säume, keine Fibroosteoclasie.

Epikrise. Der 54 Jahre alt gewordene Patient, der während 15 Jahren wegen Kopfschmerzen täglich bis zu 20 Tabletten Saridon einnimmt, was einer Gesamtmenge von 27,4 kg Phenacetin entspricht, zeigt ab 50. Lebensjahr die Erscheinungen z.T. flüchtiger Zirkulationsstörungen mit Hemiparese, Claudicatio intermittens und Herzinsuffizienz. Er stirbt im 55. Lebensjahr unter den Erschei-

nungen der kardio-renalen Insuffizienz. Terminal beträgt der Rest-N 168 mg-%, die Alkalireserve 4,0 mÄeq./l, Serumcalcium 6,2 mg-% und Serumphosphate 8,1 mg-%. Die *klinische Diagnose* lautet auf Urämie bei chronisch interstitieller Nephritis. Die *Sektion* bestätigt die Diagnose einer chronisch interstitiellen Nephritis mit sekundärem Hyperparathyreoidismus und ausgedehnter renaler Osteomalacie und Osteodystrophie. Diese ist klinisch nicht in Erscheinung getreten.

Fall 2. *M. Gertrud*, geb. 8. 6. 13, gest. 20. 9. 56 — SN 1437/56. Chronische interstitielle Nephritis mit renaler Osteomalacie und Osteodystrophie (Tabelle 2).

Anamnese. 1934 Cystopyelitis. Während 13 Jahren, bis 1954, konsumiert Pat. wegen Kopfschmerzen täglich 30 Tabletten Saridon. Dies entspricht einer Phenacetin-Gesamtmenge von 37 kg. 1955 ist Pat. in der Med. Poliklinik Zürich (damaliger Direktor: Prof. P. H. ROSTER) wegen einer chronischen interstitiellen Nephritis mit Urämie hospitalisiert, wobei folgende Befunde erhoben werden können: Hb 40%, Blutdruck 120/65, Urin: Isostenurie, Reaktion sauer, E —, Z —, Sediment: selten ausgelaugte Erythrocyten, viel Leukocyten, Bakterien. Blutchemische Werte s. Tabelle 2.

Tabelle 2. *Blutchemische Werte von Fall 2*

	Blweiß 6,5—7,9 mg-%	Rest-N 20—35 mg-%	Xanthoprotein 20—30 E Becher	Alkalireserve 24—34 mÄeq./l HCO ₃	Cl 97—107 mÄeq./l	Na 137—141 mÄeq./l	K 4,1—5,6 mÄeq./l	Ca 9,5—10,5 mg-%	P 2,5—3,5 mg-%	Alkalische P.ase 2—4 Bodanski-E
17. 2. 55	6,6		64	16,3						
19. 2. 55		103,6			109,6	143	4,8	9,1	8,6	4,3
25. 2. 55		92,0	48	17,8				9,1	7,1	2,6
31. 2. 55	6,0	72,0			112,2	137	6,3	9,3	7,4	1,9
2. 8. 55	6,5	68,0			112	132	4,6	9,3	6,0	3,5
10. 9. 56		157								
16. 9. 56	7,9	193,2	140	5,8	83,7	128,3	6,0	8,5	14,0	6,5
17. 9. 56		182		18,7	76,3	135,2	2,6		12,3	
18. 9. 56	6,2	198,4		18	82,3	141,3	3,3	6,0	10,3	6,7
19. 9. 56		212,4	220	17,5	79,2	134,8	3,8	6,9	9,2	3,7
20. 9. 56	5,8	192		16,2	77,3	126,7	4,9	6,5		2,8

In obenstehender Tabelle sind zu beachten: 1. Der Rest-N, der zu Beginn der Erkrankung durch die Therapie wesentlich gesenkt werden kann. 2. Die hochgradige Acidose. 3. Das Salzverlust-Syndrom: Na und Cl sinken auf sehr tiefe Werte ab, es besteht hier eine ausgesprochene Salzverlustniere. 4. Mäßige Hypocalcämie, ausgeprägte Hyperphosphatämie.

Wegen der schweren renalen Anämie benötigt die Patientin im letzten Jahr monatliche Bluttransfusionen. Ende Sommer 1956 verstärkte Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Oligurie. Am 10. 9. 56 ist der Rest-N auf 157 mg-% angestiegen.

Am 16. 9. 56 tritt die Pat. in die Med. Universitätsklinik ein (Prof. W. LÖFFLER), wo folgende Befunde erhoben werden: 43jährige Pat. in schlechtem AZ, ansprechbar, aber somnolent, Kussmaulische Atmung, urinöser Mundgeruch. Starke Exsiccose, keine Ödeme. Herz etwas nach links verbreitert, über der linken Lunge feuchte nichtklingende RG, Nierenlogen frei, nicht druckempfindlich. Reflexe nicht gesteigert.

Laboratoriumsbefunde. Hb 48%, Blutdruck 140/40, Leuko 23 500 mit folgender Verteilung: Stab 17, Segm 81, Eosino —, Mono 1, Lympho 1. Urin: Spezifisches Gewicht 1012, Reaktion sauer, E +, Z —, Sediment: Leukocyten ++, ausgelaugte Erythrocyten (+). Blutchemismus s. Tabelle 2.

Verlauf. Trotz Infusionen und Regulation der Elektrolyte kommt die Ausscheidung nicht in Gang. Eintritt des Todes am 20. 9. 56 im urämischem Koma.

Klinische Diagnose. Nephritis interstitialis durch Saridonabusus, Urämie, Cystopyelitis, Stauungspneumonie.

Pathologisch-anatomische Diagnose (gekürzt).

Todesursache. Urämie: urämische Tracheobronchitis, urämisches Lungenödem, urämische Gastritis. Hirnödem.

Befunde. Schwere *chronische interstitielle Nephritis* mit Übergang in Schrumpfnieren und mit Papillennekrosen. Eitrige Cystopyelitis.

Renale Anämie (Hb 48%).

Renaler sekundärer Hyperparathyreoidismus. Mäßige Hyperplasie der Epithelkörperchen. Renale Osteomalacie und Osteodystrophie.

Progressive Transformation der Nebennierenrinde.

Exzentrische Hypertrophie der linken, Dilatation der rechten Herzkammer. Atheromatose der Aorta. Stenosierende Atheromatose der Kranzarterien. Stauungsorgane.

Dem Sektionsprotokoll seien in extenso folgende Angaben entnommen:

Nieren wiegen rechts 80, links 60 g, messen rechts 9:5:2,5, links 7:4:2 cm. Beide Nieren geschrumpft. Oberfläche grob gehöckert, gelbbraun, blaß. Rinde 3 mm breit. In der rechten Niere Papillennekrosen.

Mikroskopisch ist etwa die Hälfte aller Glomerula hyalin verödet. Der Rest zeigt ein stark verdicktes parietales Kapselblatt. In der Rindenmarkgrenze bestehen dichte lympho-plasma-celluläre Infiltrate, die gegen Rinde und Mark ausschwärmen. Im Mark sind die Tubulusepithelien zum großen Teil zerstört. Die Gefäße sind normalwandig. Die *Nebennieren* zeigen eine Verbreiterung der Zona fasciculata zu Lasten der Zona glomerulosa und reticularis.

Epithelkörperchen. Sie messen 6:3, 2:5, 1:2 mm. Mikroskopisch ist das Fettgewebe fast vollständig durch Drüsenparenchym ersetzt. Dieses besteht vorwiegend aus dunklen Hauptzellen und wenig kleinen wasserklaren Zellen. Spärlich oxyphile Zellen.

Skelet. Die *Wirbelspongiosa* ist weitmaschig. Die lamellären Knochenbälkchen sind schlank, weit auseinanderstehend, oft in Teilstücke aufgelöst. Sie werden über lange Strecken oft doppelseitig, manchmal auch nur einseitig von schmalen osteoiden Säumen überzogen, die maximal doppelte Kernbreite erreichen. An zahlreichen Stellen sind die osteoiden Säume über kurze Strecken unterbrochen. Durch die Lücken dringen fibröse Markknospen arrodierend in die Knochenbälkchen ein. Die Arrosionen sind in der Regel flach. Tiefere Usuren mit Tunnelierung der Knochenbälkchen sind ausgesprochen selten. Gelegentlich sind die Usuren über kürzere oder längere Strecken mit Osteoid überzogen (Abb. 4 u. 5). Die Markräume enthalten zur Hälfte blutbildendes, zur Hälfte Fettmark. *Brustbein* und *Rippen* bieten das gleiche Bild wie die Wirbel. *Femurschaft* normal, Haverssche Kanäle nicht ausgeweitet. Keine Fibroosteoclasie, keine osteoiden Säume.

Epikrise. Die 43 Jahre alt gewordene Patientin schluckt wegen Kopfschmerzen während 13 Jahren täglich bis zu 30 Tabletten Saridon. Der Gesamtkonsum an Phenacetin erreicht 37 kg. In den letzten 2 Lebensjahren muß die Patientin wegen fortschreitender chronisch interstitieller Nephritis, renaler Anämie, schwerer Acidose und Urämie mehrfach hospitalisiert werden. Mit Natriumbicarbonat und großen Flüssigkeitsmengen kann die Patientin noch 1½ Jahre arbeitsfähig erhalten werden. Der Rest-N erreicht Werte von 212,4 mg-%, die Alkalireserve beträgt vorübergehend 5,8 mEq./l, terminal sinkt das Serumcalcium auf 6,5 mg-%, und die Serumphosphate steigen auf 14 mg-%. Die *Sektion* bestätigt die Diagnose einer schweren interstitiellen Nephritis mit Übergang in sekundäre Schrumpfnieren. Die Epithelkörperchen sind hyperplastisch, reich an wasserklaren Zellen. Das Skelet zeigt eine mittelschwere renale Osteodystrophie und Osteomalacie. Diese ist klinisch nicht in Erscheinung getreten.

Das gesamte Untersuchungsgut besteht aus 15 Patienten (10 Frauen und 5 Männer) mit chronischer interstitieller Nephritis bei Saridonabusus, die in den Jahren 1955—1958 am Pathologischen Institut Zürich zur Obduktion kamen. Das Todesalter variiert zwischen 30 und 66 Jahren. Das durchschnittliche Todes-

alter beträgt 49 Jahre. Der Phenacetinverbrauch dauerte minimal 2—3 Jahre, maximal 25 Jahre, bei einem täglichen Tablettengenuß von 6—8—30. Der Gesamtkonsum liegt zwischen 1,1 und 68 kg Phenacetin.

In 7 von 15 Fällen hatte anamnestisch eine Cystopyelitis bestanden. Es ist anzunehmen, daß erst die Nierenschädigung durch Phenacetin die ascendierende Entzündung vom Nierenbecken in das Parenchym ermöglicht hat. Über die Krankheitsdauer kann in der Regel nichts Genaues ausgesagt werden, entsprechend dem symptomarmen Verlauf der ersten zwei Stadien der interstitiellen Nephritis, dem der Herdnephritis und dem der Salzverlustniere. In der Mehrzahl der Fälle wird die Nierenmitbeteiligung und Schädigung erst im Stadium der entzündlichen Schrumpfniere mit Hypertonie, erhöhtem Rest-N, renaler Anämie, schwerer Acidose und Störung der Elektrolyte erfaßt.

Tabelle 3. *Geschlecht, Todesalter, Hämoglobin- und Blutdruckwerte und Urinbefunde in 15 Fällen von chronischer interstitieller Nephritis*

SN	♀	Todesalter	Hb	Blutdruck	Urin		
					spez. Gewicht	chemisch	Sediment
324/55	♀	30	63	130/65	1005/1010	E Spur	L —, E —
493/55	♀	53	42	180/120	1003/1010	E +	L ++, E (+)
580/56	♀	53	43	200/120	1007/1010	E +	L +, E +
670/56	♀	41	48	120/80	1007/1010	E —	L +, E (+)
1103/56	♀	46	54	130/80	1015/1021	E + +	L +, E +
1437/56	♀	43	48	175/30	1011/1014	E +	L ++, E + +
704/57	♀	58	66	185/100	1006/1010	E +	L + + +
979/57	♀	56	61	145/80		E Spur	L +, E (+)
1110/57	♀	58	57	175/105	1003/1016	E Spur	L +, E (+)
1312/57	♀	48	42	120/60	1007/1015	E Spur	L + + +
1592/57	♀	46	48	196/110	1005/1010	E Spur	
1645/57	♀	43	50	280/150	1009/1023	E +	L (+), E + +
212/58	♀	55	48	180/100	1006/1012	E +	L + +, E + +
365/58	♀	66	44	180/110		E Spur	L +, E (+)
451/58	♀	44	61	200/160	1007/1015	E +	L +, E +

Die *blutchemischen Werte* sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengestellt. Es handelt sich dabei jeweils um die erste Bestimmung während des letzten Klinikaufenthaltes, also vor Beginn einer Therapie. Hervorzuheben ist der regelmäßig erhöhte *Rest-N*. Er beträgt zwischen 76 und 296 mg-%, der Durchschnittswert liegt bei 158 mg-%. Die Retention ist also nicht hochgradig, aber langfristig. Die Variationen der blutchemischen Werte im Krankheitsverlauf zeigen Tabelle 1 und 2.

Die *Alkaliereserve* bzw. die p_H -Werte sind mit einer einzigen Ausnahme stark erniedrigt. Der Durchschnittswert beträgt 11,7 mAeq./l HCO_3^- , gegenüber einer Norm von 24—34. Die Grenzwerte liegen zwischen 32,6 und 4,0 mAeq./l. Diese schwere Acidose dürfte in erster Linie für den Eintritt des Todes verantwortlich sein.

Die *Calciumwerte* liegen an der unteren Grenze der Norm und leicht darunter. Die Schwankungsbreite ist auffallend gering, sie liegt zwischen 10,8 und 5,7 mg-%. Der Mittelwert beträgt 8,5 mg-%. Bemerkenswert ist, daß trotz der Hypocalcämie keine Tetaniezeichen auftreten, was auf die verstärkte Calcium-Ionisation bei Acidose zurückzuführen ist.

Tabelle 4. *Nierenfunktionsprüfungen und Serumchemismus bei 15 Fällen chronischer interstitieller Nephritis*

SN	Rest-N 20—35 mg-%	Harnstoff- clearance %	Phenol- rottest %	Alkalireserve 24—34 mEq./l	Ca 9,5—10,5 mg-%	P 2,5—3,5 mg-%	Alkalische Phos- phatase 2—4 Bodanski-E	Cl 97—107 mEq./l	Na 137—141 mEq./l	K 4,1—5,6 mEq./l
324/55	149			10,8	10,8	11,0	14,3	98,1	133	7,0
493/55	128	4,5—4,7	5	5,0	6,6	7,4	6,0	108,1	119,5	5,0
580/56	216		5	32,6	9,9			88,0	138	6,2
670/56	186	4,0	0	9,3				106,7	142,2	4,7
1103/56	105,2			15,7	9,6	3,7	6,5	97	139,1	5,5
1437/56	157			5,8	8,5	14	6,5	83	128,3	6,0
704/57	166			12,6	8,6	4,6	5	89,4	129	6,4
979/57	117	7,2—12,2	1 und 3	13,4	9,4	8,0	4,0	85,0	131,7	5,3
1110/57	98		2 und 7	16,5	9,0	5,3	2,8	108,4	136,0	3,8
1312/57	296			10,3	9,7	6,1	2,2	85,4	120	7,5
1592/57	128			9,4	8,6	8,4	2,9	115,6	157,4	7,0
1645/57					9,9				135,6	5,8
212/58	76		5 und 6	6,3	8,2	8,1	3,7	108,6	131,7	5,8
365/58	222				5,7			103,6	132,1	8,0
451/58	125	5—4,3	1 und 3	12,5	5,8	8,4	2,9	108,7	140	4,1

Das *Serum-Phosphat* ist im Durchschnitt stark erhöht (7,7 mg-%). Die Werte schwanken in breiten Grenzen zwischen 3,7 und 14 mg-%. Das Phosphat steigt im Krankheitsverlauf der interstitiellen Nephritis über Monate oder Jahre kontinuierlich an.

Die *alkalische Phosphatase* ist nur in etwa der Hälfte der Fälle leicht erhöht.

Die *Na-Werte* sind in der Mehrzahl der Fälle deutlich erniedrigt, die *Cl-Werte* liegen ebenfalls in etwa der Hälfte der Fälle unter der Norm. Es besteht also in den meisten Fällen ein „salt-losing“-Syndrom. Die vereinzelt festgestellten zu hohen Na- und Cl-Werte sind als Folge der präterminalen ungenügenden Filtration aufzufassen. Auch die meist hohen *Kalium*-Werte sind Ausdruck der terminal globalen Niereninsuffizienz.

Von jedem Fall wurden die Nieren, die Epithelkörperchen und das Skelet (Schädel, Wirbel, Rippe, Sternum, Beckenkamm, Femurkopf und Femurschaft) histologisch untersucht.

Die *Nieren* sind ausnahmslos schwer verändert. Makroskopisch sind sie in der Mehrzahl der Fälle mäßig bis deutlich verkleinert, in 8 Fällen ist ein Übergang in Schrumpfnieren anzunehmen. Die Oberfläche ist glatt, die Schnittfläche blaßbraun. Die Rinde ist meist auf 2—3 mm verschmälert, in 12 von 15 Fällen sind frische Papillennekrosen zu beobachten. Mikroskopisch sind die Glomerula oft zu einem großen Teil hyalin verödet, die übrigen zeigen eine Verdickung der Bowmanschen Kapsel. Von der Rindenmarkgrenze ausgehend, breitet sich ein teils herdförmiges, teils diffuses Infiltrat, bestehend aus Lymphocyten, Plasmazellen und einzelnen eosinophilen Leukocyten, gegen Rinde und Mark aus. Das gesamte Tubulus-system ist meist schwer geschädigt, das Epithel zum Teil zerstört, zum Teil bestehen Regenerate aus flachem Epithel, die eine Zuordnung zu Haupt-, Überleitungs- oder Mittelstück verunmöglichen. Die Lumina sind oft erweitert, oft durch das interstitielle Infiltrat komprimiert. Die Basalmembran ist vielfach

hyalinisiert. Auch das Zwischengewebe in den Papillen ist verbreitert und hyalinisiert. Die Gefäße sind, abgesehen von einer gelegentlichen Atheromatose der größeren Arterienäste, nicht krankhaft verändert.

Die *Epithelkörperchen* weisen schon makroskopisch in 8 von 14 Fällen eine Hyperplasie auf, in zwei Fällen wurde auch ein Adenom festgestellt. Histologisch zeigen sie durchwegs mehr oder weniger ausgesprochene Abweichungen vom Normalbild. Das Fettgewebe ist weitgehend durch Drüsenparenchym ersetzt. In 9 Fällen besteht das typische Bild des sekundären Hyperparathyreoidismus: das

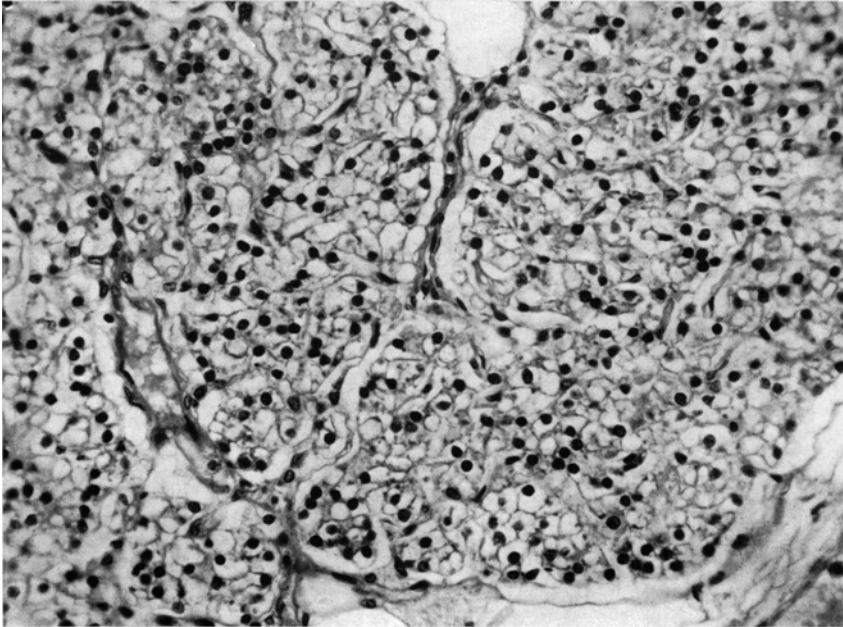


Abb. 1. Fall 1: H. Karl, 55jährig (SN 212/58). Sekundärer Hyperparathyreoidismus bei chronischer interstitieller Nephritis. Diffuse Hyperplasie der kleinen wasserklaren Zellen eines Epithelkörperchens (Maßstab 240:1)

Drüsengewebe zeigt follikuläre und teils tubuläre Anordnung und besteht fast ausschließlich aus kleinen wasserklaren Zellen mit optisch leerem Cytoplasma und kleinen zentral- oder basalständigen Kernen (Abb. 1). Daneben finden sich stets kleine Gruppen inkretorisch weniger aktiver Zellen, mit dunklerem leicht basophilem Plasma. Oxyphile Zellen sind teils reichlich, teils nur spärlich vorhanden. In den übrigen Fällen bestehen dieselben Veränderungen, allerdings weniger ausgesprochen.

Vom *Skelet* standen zur Verfügung Schnitte des Schädels, der Wirbel, der Rippen, des Brustbeines, des Beckenkammes, des Femurkopfes und -schaftes. Die Skeletveränderungen werden in der Besprechung in Beziehung gebracht zur Blutacidose, zu den Verschiebungen im Serum-Calciumphosphat und zu den Veränderungen an den Epithelkörperchen. Im Skelet werden geprüft die Menge des Knochens und die Veränderungen an den Knochenbälkchen in Form der Fibroosteoclasie und Osteomalacie. Von den beiden Osteopathien wurde der Schweregrad geschätzt und die Ergebnisse in Tabelle 5 zusammengestellt.

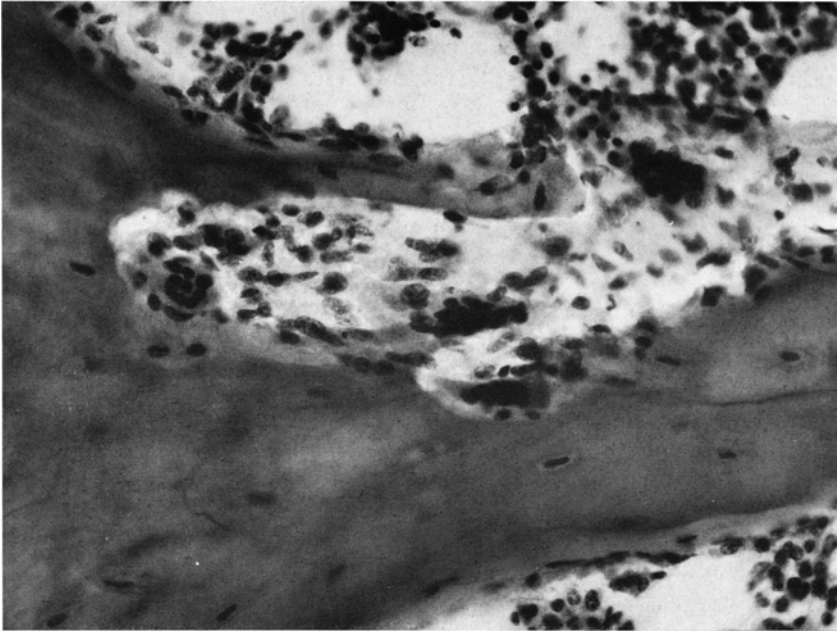


Abb. 2. Fall 1: H. Karl, 55jährig (SN 212/58). Fibroosteoclasie bei sekundärem Hyperparathyreoidismus. Einsprossen von Bindegewebe und Osteoclasten in ein lamellär gebautes Knochenbälkchen eines Wirbels. Breiter (blaßgrauer) osteoider Saum. (Maßstab 300:1)

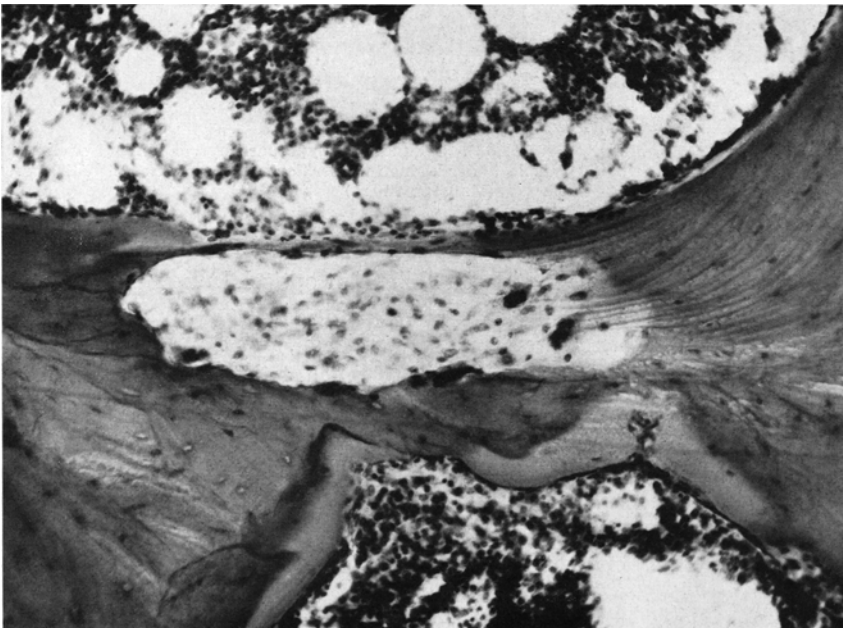


Abb. 3. Fall 1: H. Karl, 55jährig (SN 212/58). Renale Fibroosteoclasie und renale Osteomalacie eines Spongiosabälkchens des Beckenkammes. Tunnelierung desselben, links zwei Osteoclasten kappenförmig zwei spitzen Knochenlamellen aufsitzend. Breite (blaßgraue) osteoide Säume. (Maßstab 160:1)

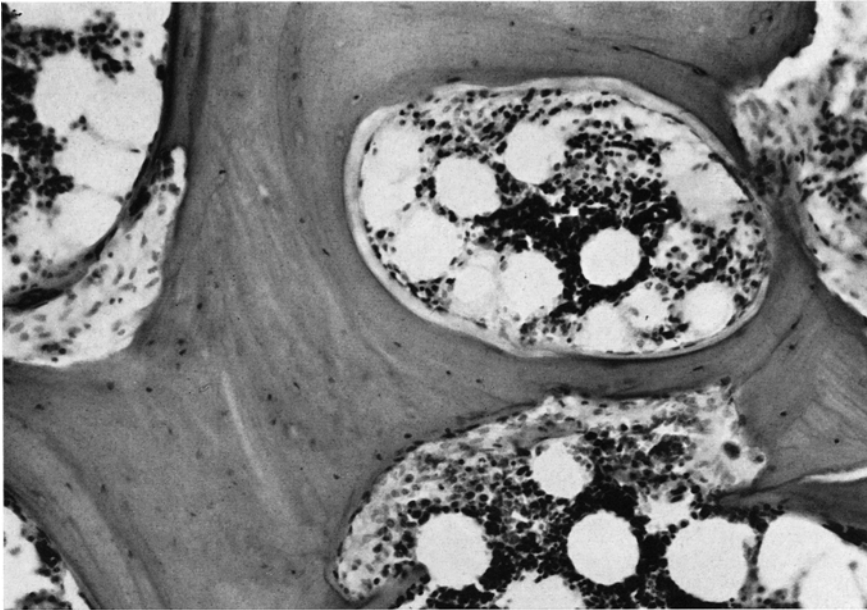


Abb. 4. Fall 2: M. Gertrud, 43jährig (SN 1437/56). Renale Fibroosteoclasie und Osteomalacie eines Spongiosabälkchens des Sternums. (Maßstab 150:1)

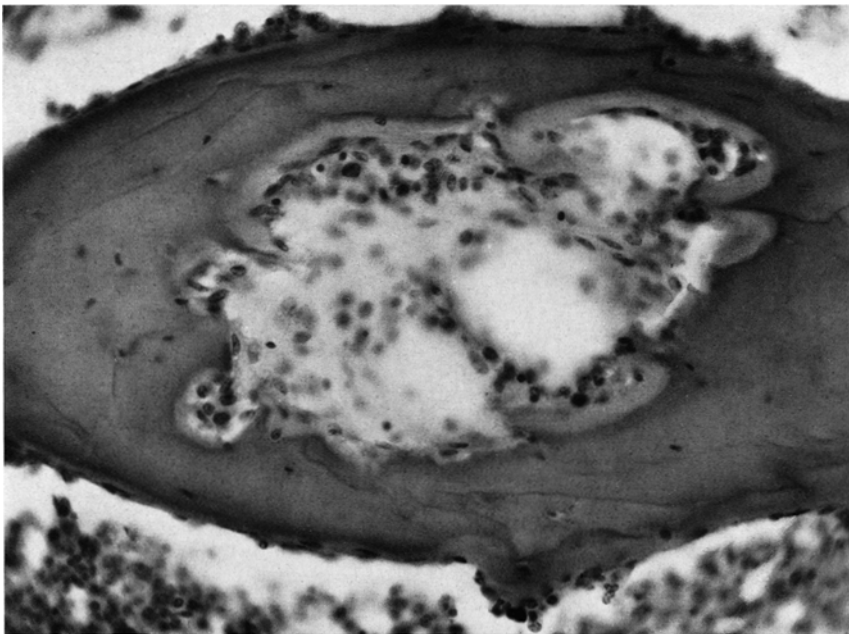


Abb. 5. Fall 2: M. Gertrud, 43jährig (SN 1437/56). Renale Fibroosteoclasie und Osteomalacie in einem lamellären Knochenbälkchen eines Wirbels. Der zentrale osteoclastische Defekt des Bälkchens wird teilweise wieder durch breite osteoide Säume (blaßgraue Bänder) ausgefüllt. (Maßstab 260:1)

Fast alle Fälle zeigen in wechselndem Maße eine Reduktion der Zahl und eine Verschmälerung der Knochenbälkchen.

Tabelle 5

SN		Schädel	Sternum	Wirbel quer	Wirbel längs	Rippe	Femur- schaft	Femur- kopf	Becken
324/55	Osteomalacie								
	Osteoclasie					+		+	
	Markfibrose								
493/55	Osteomalacie			+		+			+
	Osteoclasie		+	+		+			+
	Markfibrose		+						
580/56	Osteomalacie			+					
	Osteoclasie		+	+	+			+	
	Markfibrose								
670/56	Osteomalacie			+					+
	Osteoclasie			+	+	+		+	++
	Markfibrose					+		+	+
1103/56	Osteomalacie					+			
	Osteoclasie		+		+	++			+
	Markfibrose								
1437/56	Osteomalacie		+	+				+	+
	Osteoclasie		+	+	+			+	++
	Markfibrose								+
704/57	Osteomalacie								
	Osteoclasie		+	+	+			+	++
	Markfibrose		+						+
979/57	Osteomalacie								
	Osteoclasie			+	+				+
	Markfibrose								
1110/57	Osteomalacie								
	Osteoclasie		+			+			
	Markfibrose								
1312/57	Osteomalacie								
	Osteoclasie	+	+	+	+	+			+
	Markfibrose								
1592/57	Osteomalacie		+			+			
	Osteoclasie					+			+
	Markfibrose								
1645/57	Osteomalacie		+	+	+	++			+
	Osteoclasie		++	+	+	+			+
	Markfibrose		+	+	+				+
212/58	Osteomalacie			+++	+++	+		+	+++
	Osteoclasie			++	++	++		+	+++
	Markfibrose			+		++			+
365/58	Osteomalacie		+	+	+				+
	Osteoclasie		++	++	++				+
	Markfibrose		+	+	++				+
451/58	Osteomalacie								
	Osteoclasie			+					+
	Markfibrose								

Osteomalacie: + Osteoidsäume vereinzelt, Dicke um $\frac{1}{10}$ des Knochenbälkchens; ++ Osteoidsäume in jedem Gesichtsfeld (mittlere Vergrößerung); +++ Osteoidsäume das ganze Knochenbälkchen umgebend, Dicke bis um $\frac{1}{4}$ des Knochenbälkchens.

Osteoclasie: + 2—4 Arrosionsstellen pro Gesichtsfeld (mittlere Vergrößerung); ++ 6 bis 8 Arrosionsstellen pro Gesichtsfeld; +++ ganze Knochenbälkchen arrosiert.

Markfibrose: + vereinzelt fibröse Herde im Mark.

Die *Fibroosteoclasie* ist am Stammskelet in jedem Falle nachzuweisen (Abb. 2 bis 4). Sie beginnt mit einer Arrosion der Bälkchenbreitseiten durch Osteoclasten. Es bilden sich langgestreckte Howshipsche Lacunen. Häufig breitet sich die Fibroosteoclasie in der Zentralachse des Knochenbälkchens weiterhin aus unter mehr

oder weniger ausgedehnter Tunnelierung desselben. Am Schädel ist die Fibroosteoclasie nur in einem einzigen Fall nachzuweisen und nur in geringem Ausmaße, was auf die Sonderstellung der Schädelkalotte hinweist. Am stärksten ist die Fibroosteoclasie in der Corticalis der Rippen, des Beckenkammes, ferner entlang den Bandscheiben in den Wirbelkörpern nachzuweisen. Leider konnte sie an den Fingerphalangen nicht geprüft werden. Die Fibroosteoclasie ist zu Beginn elektiv subperiostal lokalisiert, hier scheint ihr erster Angriffspunkt zu liegen. Erst bei massiverem Abbau wird die zentrale Spongiosa angegriffen. Dies bedingt die röntgenologisch gute Darstellbarkeit der Fibroosteoclasie. Die subperiostale Resorption tritt nach PUGH im Röntgenbild namentlich am unteren äußeren Rand der Clavicula, an den Fingerphalangen und an dem proximalen Ende der Tibia in Erscheinung. Wo bei den untersuchten Fällen ein Thoraxbild angefertigt wurde, wurde an der Clavicula auf unscharfe Konturen des äußeren Drittels geachtet, und sie fanden sich tatsächlich in 6 von 10 Fällen.

Die *Osteomalacie* zeigt sich in der Anlagerung wechselnd breiter osteoider Säume über mehr oder weniger große Deckflächen (Abb. 2—5). An der Anlagerung osteoider Säume ist nur die Spongiosa des Stammskeletes beteiligt, nicht aber Femurschaft, Femurkopf und Schädel. *Die Osteomalacie zeigt eine wesentlich größere Variabilität als die Fibroosteoclasie in bezug auf ihr Vorkommen und ihre Ausdehnung.* In 6 von 15 Fällen ist sie nicht oder nur in Spuren nachweisbar. Nur in Beobachtung 212/58 ist sie sehr ausgesprochen. Man hat aber gesamthaft doch den Eindruck, daß der Schweregrad Osteomalacie und Osteoclasie einander mehr oder weniger parallel gehen, wie aus Tabelle 5 ersichtlich ist. Eine stärkere Abweichung besteht in 2 Fällen: Fall 704/57 weist eine Fibroosteoclasie von 6 auf, während eine Osteomalacie nicht anzutreffen ist. Der Blutehemismus ist hier folgender: Rest-N 166 mg-%, Alkalireserve 12,6 mEq./l, Calcium 8,6 mg-%, Phosphat 4,6 mg-%, alkalische Phosphatase 5 E. Eine zweite diskordante Beobachtung stellt 1312/57 dar, mit einer Fibroosteoclasie von 6, Fehlen der Osteomalacie, bei folgenden Serumwerten: Rest-N 296 mg-%, Alkalireserve 10,3 mEq./l, Calcium 9,7 mg-%, Phosphat 6,1 mg-%, alkalische Phosphatase 2,2 E.

Eine vergleichende Überprüfung des Serumchemismus, des Funktionszustandes der Epithelkörperchen und der Skeletbefunde soll nun auf die bestehenden Gesetzmäßigkeiten beim Zustandekommen dieser Skeletveränderungen hinweisen.

Der Grad der *Rest-N*-Erhöhung steht in keiner Beziehung weder zur Osteomalacie noch zur Fibroosteoclasie: 76 mg-% wurden beim Klinikeintritt von Fall 212/58 gefunden, der die schwerste Osteomalacie und eine hochgradige Fibroosteoclasie aufweist. 296 mg-% weist Fall 1312/56 auf, der keine Malacie, aber eine mittelschwere Osteoclasie zeigt.

Bei der *Alkalireserve* lassen sich eindeutige Beziehungen zur Osteomalacie erkennen. Alle Fälle mit mittelschwerer bis schwerer Osteomalacie weisen eine hochgradige *Acidose* auf. Es besteht zwischen diesen beiden Prozessen eine weitgehende *lineare Beziehung im Sinne einer umgekehrten Proportionalität* (Abb. 6). Fall 365/58 z.B. mit einer Osteomalacie von 5 (nach Tabelle 6) hat eine Alkalireserve von 4,0 mEq./l, Fall 212/58 weist eine Malacie von 12 auf bei einer Alkalireserve von 6,3 mEq./l. Der einzige Fall, der keine Acidose aufweist, ist 580/56 bei einer Malacie von 1. Nach MACH und RUTISHAUSER begünstigt die Acidose

das Zustandekommen einer Osteomalacie durch die stärkere Ionisierung und renale Ausscheidung des Calciums.

Keine eindeutigen Beziehungen lassen sich dagegen zwischen *Acidose* und *Fibroosteoclasie* erkennen.

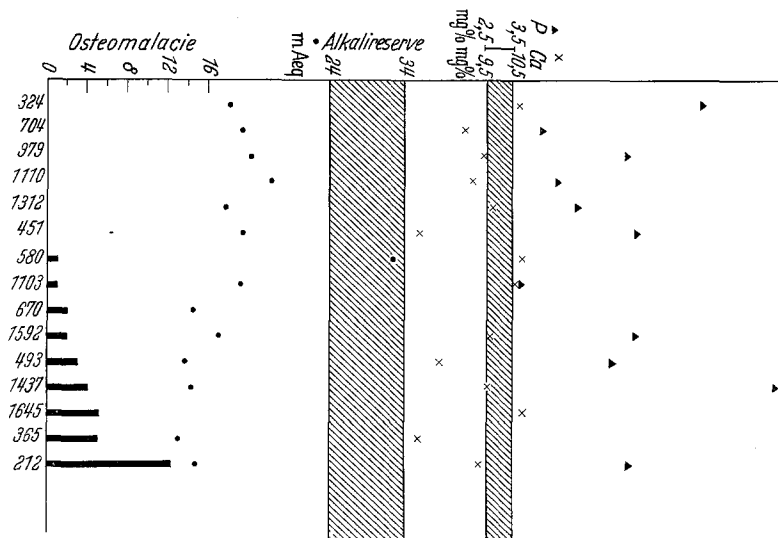


Abb. 6. Vergleichende Darstellung des Schweregrades der Osteomalacie bei chronischer interstitieller Nephritis zu den Serumcalcium- und Phosphatwerten und zur Alkalireserve

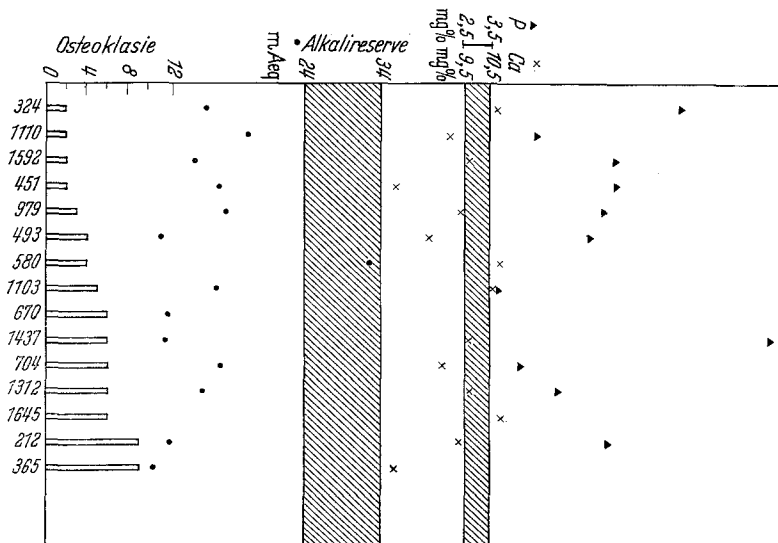


Abb. 7. Vergleichende Darstellung des Schweregrades der Osteoclasie bei chronischer interstitieller Nephritis zu den Serumcalcium- und Phosphatwerten und zur Alkalireserve

Auch zwischen *Serumcalcium*-Werten und Osteomalacie bzw. Fibroosteoclasie lassen sich keine klaren Gesetzmäßigkeiten feststellen, ebenso wenig wie zu den *Phosphat*-Werten (Abb. 7).

Aufschlußreicher ist das *Verhältnis Calciumspiegel/Phosphat Spiegel*. Es beträgt normalerweise um 2:1. Bei unseren Fällen ist dieses Verhältnis, entsprechend dem

Tabelle 6. Vergleichende Aufstellung der Knochenveränderungen und des Serumchemismus bei 15 Fällen chronischer interstitieller Nephritis

SN	Skelet		Serum							
	Osteomalacie	Osteoclasie	Rest-N 20—35 mg-%	Alkalireserve 24—34 mAeq./l HCO ₃	Cl 97—107 mAeq./l	Na 136—141 mAeq./l	K 4,1—5,6 mAeq./l	Ca 9,5—10,5 mg-%	P 2,5—3,5 mg-%	Alkalische P _{ase} Bodanski-E
324/55	—	2	194	10,8	98,1	133	7,0	10,8	11,0	14,3
493/55	3	4	128	5,0	108,1	119,5	5,0	6,6	7,4	6,0
580/56	1	4	216	32,6	88,0	138	6,2	9,9		
670/56	2	6	186	9,3	106,7	142,2	4,7			
1103/56	1	5	105,2	15,7	97	139,1	5,5	9,6	3,7	6,5
1437/56	4	6	157	5,8	83	128,3	6,0	8,5	14	6,5
704/57	—	6	166	12,6	89,4	129	6,4	8,6	4,6	5
979/57	—	3	117	13,4	85,0	131,7	5,3	9,4	8,0	4,0
1110/57	—	2	98	16,5	108,4	136,0	3,8	9,0	5,3	2,8
1312/57	—	6	296	10,3	85,4	120	7,5	9,7	6,1	2,2
1592/57	2	2	128	9,4	115,6	157,4	7,0	8,6	8,4	2,9
1645/57	5	6				135,6	5,8	9,9		
212/58	12	9	76	6,3	108,6	131,7	5,8	8,2	8,1	3,7
265/58	5	9	222	4,0	103,6	132,1	8,0	5,7		
451/58	—	2	125	12,5	108,7	140	4,1	5,8	8,4	2,9

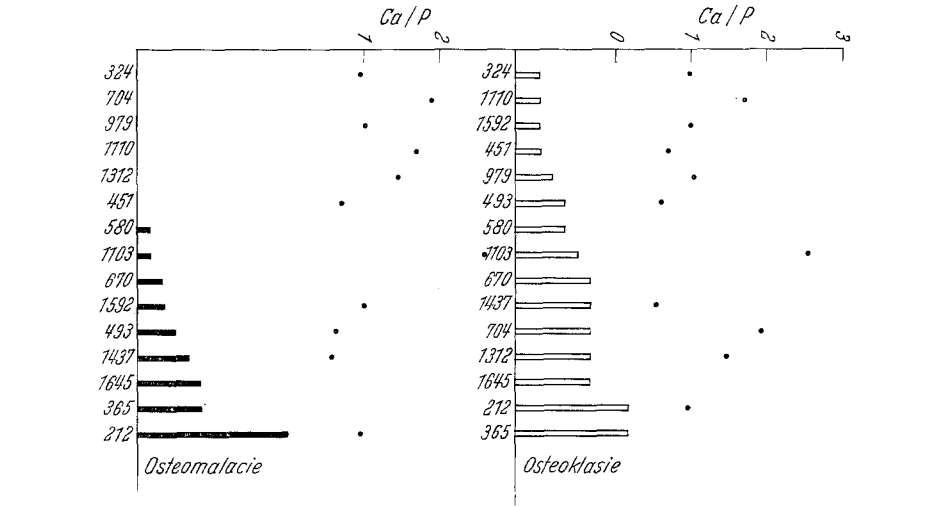


Abb. 8. Vergleichende Darstellung des Ca/P-Quotienten zum Ausmaß der Osteoclasie (oben) und der Osteomalacie (unten) bei chronischer interstitieller Nephritis

Absinken des Calciumspiegels und dem Ansteigen des Phosphatspiegels, in der großen Mehrzahl gestört in Richtung 1:1 und darunter, bis zu 0,6 (Fall 1437/56: Ca 8,5, P 14 mg-%). Am stärksten gestört ist es meistens dort, wo die Osteomalacie ausgesprochen ist (Abb. 8). Offenbar ist für den Knochenaufbau ein günstiges Verhältnis von Calcium zu Phosphat wichtiger als die Serumwerte an sich.

Der Funktionszustand der Epithelkörperchen steht in keinem Zusammenhang mit der Blut-Acidose. Diese kann extrem sein, während der Gehalt an kleinen

wasserklaren Zellen der Nebenschilddrüsen nur geringgradig erhöht ist (z.B. Fall 1437/56 mit einer Alkalireserve von 5,8 mEq./l) und umgekehrt (Fall 704/57 mit einer Alkalireserve von 12,6 mEq./l bei Epithelkörperchen fast ausschließlich aus kleinen wasserklaren Zellen bestehend).

Zu erwarten wäre hingegen eine Parallelität zwischen Hyperplasiegrad der Epithelkörperchen und Serumcalciumspiegel. Hier läßt sich lediglich aussagen, daß, wo die Calciumwerte noch im Bereiche der Norm liegen, die Epithelkörperchenveränderungen nur leichten Grades sind. Auch zu den Serumphosphatwerten ist keine strenge Korrelation festzustellen: Ausgesprochen hohe Phosphatwerte können mit nur leichter morphologisch faßbarer Funktionssteigerung der Nebenschilddrüsen einhergehen, und umgekehrt kann eine ausgesprochene Hyperplasie bei nur leicht erhöhten Phosphatwerten bestehen. Der Phosphatspiegel ist aber in jedem Falle erhöht, und eine geringgradige Hyperplasie der Nebenschilddrüsen ist ebenfalls immer festzustellen.

Eine annähernde Parallelität ist erwartungsgemäß zwischen Epithelkörperchenhyperplasie und Fibroosteoclasie festzustellen, hingegen nicht zwischen Epithelkörperchen und Osteomalacie.

Für das Zustandekommen der Osteomalacie ist also in erster Linie die Acidose verantwortlich, die die Calcium-Ausscheidung zusätzlich zur renalen tubulären Schädigung steigert. Maßgebend ist weiter das gestörte Ca/P-Verhältnis, das offenbar mehr als Calcium- oder Phosphatspiegel an sich Voraussetzung ist für eine normale Mineralisation des Osteoids. Die Fibroosteoclasie hingegen ist weniger eng mit den Serumwerten verknüpft als die Osteomalacie. Dagegen läßt sich anhand des Funktionszustandes der Epithelkörperchen der Grad der Fibroosteoclasie ziemlich gut abschätzen. Die zwei erwähnten diskordanten Fälle, bei denen eine Osteoclasie ohne Malacie besteht, weisen ebenfalls auf die verschiedene Pathogenese der beiden ossären Prozesse (UEHLINGER).

Zusammenfassung

1. Es werden 15 Fälle von chronischer interstitieller Nephritis durch Saridonabusus mit den Symptomen der renalen Anämie, Hypertonie, Rest-N-Steigerung und Elektrolytstörungen im Sinne einer Hypocalcämie, Hyperphosphatämie, schwerer Acidose, Hyponatriämie und Hypochlorämie auf Skeletveränderungen (Osteomalacie und Fibroosteoclasie) überprüft und diese mit den blutchemischen Veränderungen in Beziehung gesetzt.

2. Fibroosteoclasie durch sekundären renalen Hyperparathyreoidismus und Osteomalacie sind regelmäßige, zum Teil sehr ausgeprägte Skelet-Befunde, obwohl sie in keinem Fall klinisch in Erscheinung getreten sind. Die Osteomalacie weist in ihrem Vorkommen und Ausmaß eine etwas größere Variabilität auf als die Fibroosteoclasie.

3. Die Fibroosteoclasie ist abhängig vom Funktionszustand der Epithelkörperchen. Sie ist nicht eindeutig abhängig vom Serumcalcium- und -phosphatspiegel und unabhängig von der Acidose.

4. Die Osteomalacie ist in erster Linie abhängig vom Grad der Acidose, in zweiter Linie von dem gestörten Calcium-Phosphat-Verhältnis (Hypocalcämie/

Hyperphosphatämie und Normocalcämie/Hyperphosphatämie); Calcium- und Phosphatspiegel an sich sowie die Serumwerte der übrigen Elektrolyte (Na, Cl, K) zeigen dagegen keine gesetzmäßigen Beziehungen zur renalen Osteomalacie.

Summary

1. 15 cases of chronic interstitial nephritis associated with phenacetin addiction are presented. The symptoms of renal anemia, hypertension, raised N.P.N. and electrolyte disturbances as manifested in hypocalcemia, hyperphosphatemia, severe acidosis, hyponatremia and hypochloremia are examined for their effect on the skeletal system—osteomalacia and fibroosteoclasia—and brought into relationship with changes in blood chemistry.

2. Both fibroosteoclasia and secondary renal hyperparathyroidism are regular and, at times, even marked skeletal findings despite the fact that they never manifested themselves clinically in any case. Osteomalacia showed a somewhat larger variability in occurrence and extent than did fibroosteoclasia.

3. Fibroosteoclasia is dependent on the functional condition of the parathyroids. It is not unquestionably dependent on serum calcium and phosphate levels and it is not dependent on the acidosis.

4. Osteomalacia is primarily dependent on the degree of acidosis and secondarily the upset calcium-phosphate ratio i.e. hypocalcemia/hyperphosphatemia and normocalcemia/hyperphosphatemia. Neither the calcium or phosphate blood levels in themselves, nor the serum values of the other electrolytes (Na^+ , Cl^+ , K^-) show a regularly defined relationship to renal osteomalacia.

Literatur

- ALBRIGHT, F.: The parathyroids—Physiology and therapeutics. *J. Amer. med. Ass.* **117**, 527 (1941).
- T. G. DRAKE and H. W. SULKOWITCH: Renal osteitis fibrosa cystica; Report of a case with metabolic aspects. *Bull. John Hopk. Hosp.* **60**, 377 (1937).
- , and E. C. REIFFENSTEIN jr.: Parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams & Wilkins Company 1948.
- ANDERSON, W. A. D.: Hyperparathyroidism and renal disease. *Arch. Path. (Chicago)* **27**, 753 (1939).
- CARNOT, P., and A. LAFITTE: Chronic nephritis, hyperparathyroidism and skeletal changes. *J. Amer. med. Ass.* **110**, 1683 (1938).
- CASTLEMAN, B., and T. B. MALLORY: Parathyroid hyperplasia in chronic renal insufficiency. *Amer. J. Path.* **13**, 553 (1937).
- COUVOISIER, B., E. KUHN et E. MARTIN: Ostéomalacie et rein. *Helv. med. Acta* **18**, 503 (1951).
- DENT, C. E.: Rickets and osteomalacia from renal tubule defects. *J. Bone Jt Surg.* **34**, 266 (1952).
- EGER, W.: Über den nephrogenen Hyperparathyreoidismus. *Medizinische* **1952II**, 1120.
- , u. H. VAN LESSEN: Beiträge zu einer funktionellen Deutung der Zelltypen menschlicher Epithelkörperchen. *Beitr. path. Anat.* **114**, 323 (1954).
- FOLLIS jr., A. R., and D. A. JACKSON: Renal osteomalacia and ostitis fibrosa in adults. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **72**, 232 (1943).
- GILMAN, A., and R. BRAZEAU: The role of the kidney in the regulation of acid-base metabolism. *Amer. J. Med.* **15**, 765 (1953).
- GINZLER, A. M., and H. L. JAFFE: Osseous findings in chronic renal insufficiency in adults. *Amer. J. Path.* **17**, 293 (1941).

- HOWARD, J. E., T. R. HOPKINS and T. B. CONNOR: Physiologic responses to intravenous injection of calcium salts into normal, hypoparathyroid and hyperparathyroid persons. *J. clin. Endocr.* **13**, 1—19 (1953).
- JESSERER, H.: Niere und Skelett. *Wien. klin. Wschr.* **65**, 533 (1953).
- MACH, S. R., et E. RUTISHAUSER: Les ostéodystrophies rénales. *Helv. med. Acta* **4**, 423 (1937).
- MUNSON, P. L.: Studies on the role of the parathyroids in calcium and phosphorus metabolism. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **60**, 776 (1955).
- PUGH, D. G.: Subperiosteal resorption of bone—Roentgenologic manifestation of primary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy. *Amer. J. Roentgenol.* **66**, 577 (1951).
- UEHLINGER, E.: D-Avitaminose und renale Osteomalacie. *Schweiz. med. Wschr.* **85**, 521 (1955).
- Pathogenese des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus und der renalen Osteomalacie. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **62**, 368 (1956).
- Hypercalcaemie und resorptive Riesenzellgranulome bei hormonal behandelter Skelettcarcinomatose. (Pseudohyperparathyreoidismus.) *Schweiz. Z. Path.* **20**, 89 (1957).
- Die pathologische Anatomie der interstitiellen Nephritis. In: *Phenacetinabusus und Nierenschädigung* (Symposion in Freiburg i. Br. 25. Januar 1958), herausgeg. von H. SARRE, A. MOENCH u. R. KLUTHE. Stuttgart: Georg Thieme 1958.
- ZOLLINGER, H. U., u. F. SPÜHLER: Die chronisch-interstitielle Nephritis. *Z. klin. Med.* **151**, 1—50 (1953).

Dr. CORNELIA AMMANN, Pathologisches Institut der Universität
Zürich (Schweiz), Schmeltzbergstr. 12