

Intravitale Trypanblau-Speicherung in den Epithelzellen des proximalen Nierentubulus nach Sublimat-Intoxikation und anschließender L-Thyroxin-Behandlung

H. Schulte-Wissermann und E. Straub

Universitäts-Kinderklinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. U. Köttgen)

Eingegangen am 4. Januar 1973

Intravital Uptake of Trypan Blue in the Epithelial Cells of the Proximal Renal Tubule Following Sublimate Intoxication and Subsequent Treatment with L-Thyroxine

Summary. Quantitative analysis of the Trypan blue reabsorption rate is a very sensitive method of determining the overall reabsorptive capacity of the renal tubules. The ability of the epithelial cells of the proximal tubule to take up and store the dye following *intra-vitam* administration was lost to a considerable extent in Sprague-Dawley rats with acute mercury-induced tubular lesions. If L-thyroxine is given after experimental induction of sublimate poisoning, this functional defect is promptly and completely returned to normal. Healthy rats treated with L-thyroxine show an increased Trypan blue content in the proximal tubular cells compared with control groups. These findings are discussed with reference to the favorable effect of L-thyroxine therapy in acute renal failure; this treatment stimulates various renal partial functions and therefore increases the survival rate.

Zusammenfassung. Nach Sublimat-Vergiftung (i. S. eines experimentellen Modells für das akute Nierenversagen mit Sprague-Dawley-Ratten als Versuchstiere) büßen die Epithelzellen des proximalen Tubulus das Speicherungsvermögen für Trypanblau (Intravitalfärbung), deren quantitative Bestimmung als äußerst empfindliche Methode zur Feststellung der resorptiven Kapazität dienen kann, zu einem erheblichen Teil und anhaltend ein. Unter der — erst nach Abschluß der HgCl_2 -Intoxikation eingeleiteten — L-Thyroxin-Behandlung gleicht sich dieser funktionelle Defekt rasch und vollständig aus. Gesunde Tiere zeigen eine gegenüber der Norm deutlich gesteigerte tubulo-epitheliale Aufnahme und Ablagerung des Farbstoffs unter der L-Thyroxin-Applikation. Die Befunde werden in Beziehung zu Ergebnissen gesetzt, wonach die L-Thyroxin-Therapie verschiedene Nierenpartialfunktionen stimuliert und den Verlauf des akuten Nierenversagens günstig beeinflusst.

Gemeinsames und entscheidendes Merkmal des „akuten Nierenversagens“ (aNV) ist, unabhängig vom ätiologischen Ausgangspunkt, die morphologische und funktionelle Alteration des proximalen Tubulusepithels [6, 9, 19, 27, 32, 35, 36, 39].

Die Qualität der kausalen Noxe, d.h. die spezielle Ätiologie, ist für die Pathogenese des aNV nicht entscheidend. Sowohl Zirkulationsstörungen, die eine Hypoxidose des für O_2 -Mangel sehr empfindlichen proximalen Tubulusepithels bedingen, als auch Intoxikation durch direkt auf die (zudem das Nierengift konzentrierenden oder sezernierenden) proximalen Tubulusepithelzellen einwirkende Substanzen (z.B. Sublimat) [17, 25, 32, 37, 38, 46] führen u.a. zur Störung der quantitativ bedeutendsten, über 75% der renalen O_2 -Konsumption beanspruchenden [6, 10, 11] tubulären Leistung, nämlich der Natriumrückresorption.

Obligat und unmittelbar ursächlich für die Oligurie/Anurie ist im aNV eine anhaltende Verminderung des Glomerulumfiltrats infolge präglomerulärer Vasoconstriction [1, 2, 6, 8, 10, 15, 22, 30, 34, 39, 44]. Zum Verständnis dieses Phänomens sowie der funktionellen Beziehung zwischen Drosselung der Glomerulumfiltration einerseits und der tubulären Läsion andererseits hat wesentlich die Theorie des sog. „Thurau-Mechanismus“ beigetragen [6, 8, 34, 44, 48]. Durch Thurau und Schnermann wurde nachgewiesen, daß nach Maßgabe der jeweiligen (physiologischerweise deutlich hypotonen, bei tubulärer Natrium-Rückresorptionsinsuffizienz aber stark hypertonen „frühdistalen“) intratubulären Natriumkonzentration im juxtaglomerulären Apparat Renin freigesetzt und lokal Angiotensin II bereitgestellt wird. Die Angiotensinaktivität steuert den Tonus der afferenten Arteriole und damit die Glomerulumfiltration, also auch den Verlust von Natrium aus dem Extracellularraum in den Primärharn. Es besteht demnach ein natrium-spezifischer Rückkopplungsmechanismus, der die — bei aNV in erster Linie gefährdete — Natriumkonservierung und damit die Erhaltung des Flüssigkeitsbestandes des Organismus zur Aufgabe hat und dabei zwangsweise die Retention harnpflichtiger Substanzen in Kauf nimmt.

Da die funktionelle Kapazität des proximalen Tubulusepithels also im aNV den limitierenden Faktor für die Nierentätigkeit darstellt, hatte es nahegelegen, nach einem Wirkstoff zu suchen, der die tubuläre Leistung zu steigern vermag.

In tierexperimentellen Untersuchungen ist nun gezeigt worden, daß L-Thyroxin, welches sowohl am normalen Tier als auch am nierengesunden oder nierenkranken Menschen verschiedene nephrotrope Effekte entfaltet [1, 7, 21, 26, 40—43, 49, 52] und z.B. die Maxima des tubulären Transfers für PAH (Tm_{PAH}) und Glucose (Tm_G) erhöht [13, 20, 21, 43], den Verlauf des akuten Nierenversagens günstig beeinflusst. So konnte am aNV-Modell der sog. Sublimate nephrose die Letalität für Kaninchen von 10/12 auf 2/12 und für Mäuse von 100% auf 59% bzw. von 43% auf 15% gesenkt werden [41]. Renaler Plasmastrom und Glomerulumfiltrat sowie Diurese stiegen bei gesunden wie bei Sublimat-vergifteten Tieren unter der L-Thyroxin-Behandlung deutlich an [42, 43], während die Urinausscheidung des Natriums auf niedrige Werte absank [42]. Der direkte Eingriff des Schilddrüsenhormons in die Funktion des *proximalen* Tubulusepithels, nach obigem Postulat im Sinne der Förderung der Natrium-Rückresorption, kann damit aber noch nicht als bewiesen gelten.

Wir stellten uns in dieser Untersuchung die Aufgabe, am Normaltier sowie am Modell der sog. Sublimate nephrose den Einfluß von L-Thyroxin auf das Leistungsniveau des proximalen Tubulusapparats, repräsentiert durch das Ausmaß der tubulären Rückresorption von Trypanblau, zu studieren. Der zur Intravitalfärbung geeignete Farbstoff wird in die Tubuluszelle eingeschleust und dort in granulärer und einer der quantitativen Bestimmung zugänglichen Form gespeichert.

Material und Methodik

Ratten. Verwendet wurden 77 gesunde, männliche Albinoratten (Inzuchtstamm Sprague-Dawley) mit einem Körpergewicht von 260—450 g. Während der Versuchsdauer einschließlich einer 5tägigen Vorperiode wurden die Tiere paarweise in automatischen Stoffwechsel-Käfigen gehalten und mit „altromine“-R-Trockenfutter und Leitungswasser *ad libitum* ernährt.

Sublimat. Quecksilber-di-chlorid ($HgCl_2$) Die Substanz wurde in 0,25% iger reiner wäßriger Lösung subcutan (Rückenhaut) injiziert.

L-Thyroxin. L-Thyroxin-Natrium (Fa. Dr. Georg Henning, Berlin; $C_{15}H_{10}J_4$ — $NNaO_4$, Molekulargewicht 798,86; H_2O -Gehalt: 7,53% in Pulverform; L-Trijodthyroninanteil: 0,3%) wurde als 0,005% ige neutrale wäßrige Lösung subcutan (Rückenhaut) injiziert; 1 ml Injektionsflüssigkeit enthielt demnach 50 μg L-Thyroxin, berechnet auf freie Aminosäure.

Trypanblau. Dieser Farbstoff (Fa. Merck) wurde als 0,5% ige isotonische Lösung subcutan auf beide Leistenbeugen verteilt.

Versuchsansatz

50 Ratten wurden einer definierten Sublimat-Intoxikation unterzogen, und zwar nach folgendem Schema: 1. Tag 0,2 mg; 2. Tag 0,3 mg; 3. Tag 0,5 mg; 4. Tag 0,8 mg/100 g Körpergewicht. (Die Dosis mußte so gewählt werden, daß einerseits möglichst viele Tiere für die histologische Untersuchung überlebten, andererseits aber deutliche Läsionen am Tubulusepithel zu gewärtigen waren). Das sich über 4 Tage erstreckende Intoxikationsschema entspricht einer *dosis letalis minima* von 15–20%. Vorzeitig eingegangene Tiere wurden durch neu in die Versuchsreihe genommene (und in identischer Weise behandelte) Tiere ersetzt. Während der Vergiftungsperiode selbst wurden jeweils 2 Tiere nach 2 und 4 Tagen durch Entbluten (Herzpunktion) getötet. Anschließend wurden 3 Gruppen gebildet, wobei in Gruppe „S“ keine weiteren therapeutischen Maßnahmen, in Gruppe „S/T₇“ 7 Tage lang, in Gruppe „S/T₂₁“ 21 Tage lang subcutane L-Thyroxin-Injektionen in einer Dosierung von 5 µg/100 g Körpergewicht erfolgten, *beginnend 24 Stunden nach der letzten Sublimatanwendung*. Zusätzlich wurden zwei weitere Kollektive angesetzt, wobei ohne vorherige Sublimatvergiftung in Gruppe „T₇“ 7 Tage lang in Gruppe „T₂₁“ 21 Tage lang subcutane L-Thyroxin-Injektionen vorgenommen wurden. 5 Ratten dienten ohne Vor- und Nachbehandlung als Kontrolltiere (Gruppe „K“).

Nach Beendigung der Sublimatvergiftung bzw. nach eventuellem Beginn der L-Thyroxin-Applikation (s. oben) wurden jeweils 2 Tiere der Gruppen „S“, „S/T₇“ und „T₇“ am 3., 5., 8.; 14.; 22.; 28. und 36. Tag durch Entbluten (Herzpunktion) getötet, in den Gruppen „S/T₂₁“ und „T₂₁“ (längerfristige L-Thyroxin-Therapie) am 14., 22., 28. und 36. Tag. Jeweils 10 Std *ante mortem* waren den Tieren 5 ml/100 g Körpergewicht der 0,5%igen Trypanblaulösung subcutan verabreicht worden.

Die Intravitalfärbung war methodisch so angelegt, daß bei den Kontrolltieren eine Farbstoffspeicherung in etwa $\frac{2}{3}$ aller im histologischen Präparat systematisch ausgezählten proximalen Tubulusquerschnitte (PTQ) erreicht wurde. Die 8 µ dicken, in 10%igem gepuffertem Formalin fixierten Nierenschnitte wurden mit Kernechtrot kurz gegengefärbt. Stets durch denselben Untersucher wurden pro Präparat 300 PTQ beurteilt und nach der Methode von Lapp und Schaffé [26] in die Kategorien „stark“, „mittelgradig“, „schwach“ und „nicht“ speichernd rubriziert. Einzelne nekrotische PTQ, wie sie fast ausschließlich im Bereich der geraden Segmentstücke als den für Sublimat empfindlichsten proximaltubulären Strukturen lokalisiert waren, blieben von der Registrierung ausgeschlossen; die Auszählung betraf die gewundenen Anteile des Tubulus contortus I.

Ergebnisse

Als Normal- und Bezugswert der tubulären Farbstoffresorption diente das Mittel aus Bestimmungen an 5 Kontrolltieren: im Durchschnitt ließen 64% der proximalen Tubulusquerschnitte (PTQ) eine Trypanblauspeicherung erkennen (Abb. 1 und 2); der Anteil der speichernden an der Gesamtzahl der ausgezählten PTQ schwankte von Tier zu Tier in den engen Grenzen zwischen 60,3 und 66,0%. Bei der Differenzierung in „schwach“, „mittelgradig“ und „stark“ speichernde PTQ ergab sich eine charakteristische Relation, wobei die „schwach“ speichernden PTQ mit 30% den größten, die „stark“ speichernden PTQ mit 15% den geringsten Anteil an der Gesamtzahl der ausgezählten PTQ ausmachten (Abb. 1). Dieses „Speicherungsdiagramm“ zeigte für alle Kontrolltiere gute Übereinstimmung.

Bereits während der Vergiftung mit Sublimat setzte ein abrupter Abfall im Speicherungsvermögen ein (Abb. 1 und 2). 5 Tage nach Beendigung der Intoxikation konnten im Mittel nur noch 39% speichernde PTQ konstatiert werden. Dabei ging dieser Speicherungsverlust bezeichnenderweise im wesentlichen zu Lasten der „mittelgradig“ und „stark“ speichernden PTQ, die bereits am 3. Tag

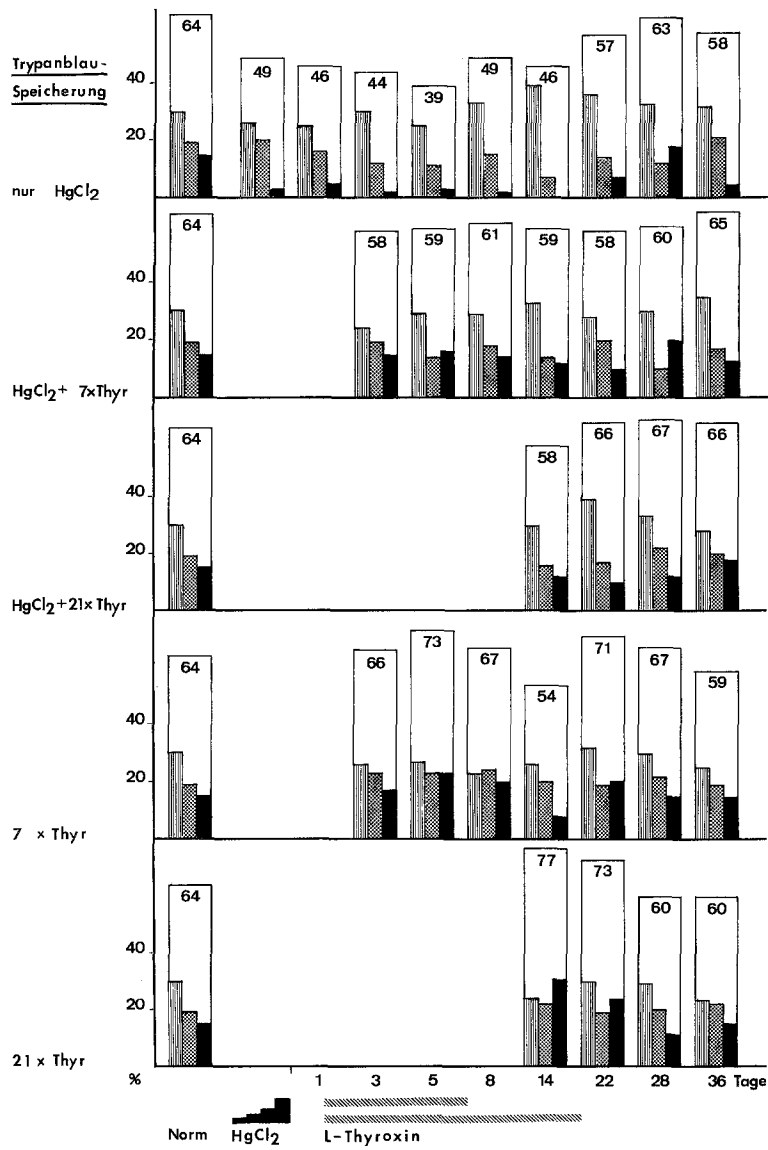


Abb. 1. Trypanblau-speichernde proximale Tubulusquerschnitte (PTQ) — Mittelwerte der einzelnen Gruppen (Angabe in Prozent bei 300 beurteilten PTQ pro Tier; s. Text). □ Trypanblau-speichernde PTQ insgesamt, ▨ „schwach“-speichernde PTQ, ▩ „mittelgradig“-speichernde PTQ, ■ „stark“-speichernde PTQ

nach Abschluß der Sublimatzufuhr um durchschnittlich 60% des Ausgangswertes (auf einen 14%igen Anteil an den Gesamt-PTQ) abgenommen hatten (Abb. 3). Am 14. Tag nach Aussetzung der Intoxikation betrug die Relativzahl der „mittelgradig“ und „stark“ speichernden PTQ noch 7% (Abb. 3). Die Gesamtzahl der

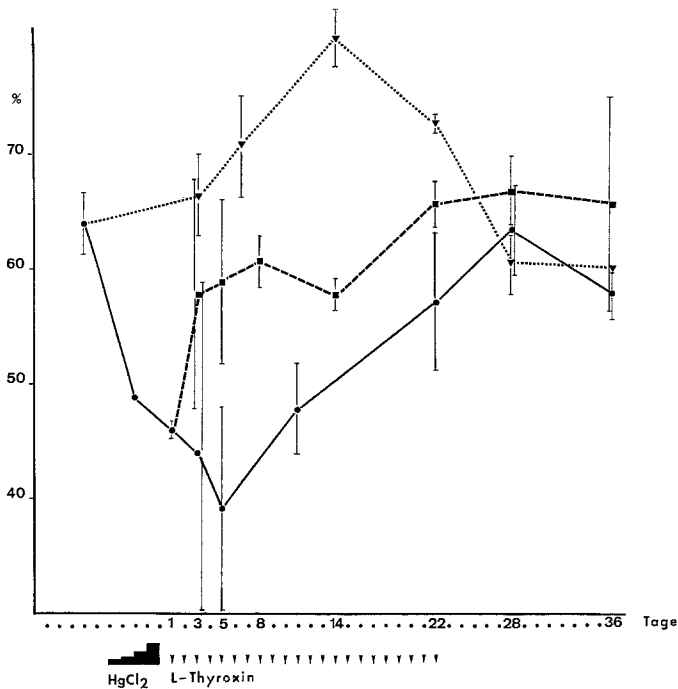


Abb. 2. Trypanblau-speichernde proximale Tubulusquerschnitte (PTQ) — Summe aller speichernden PTQ; Mittelwerte der einzelnen Gruppen (Angabe in Prozent bei 300 beurteilten PTQ pro Tier; s. Text). •—• Gruppe „S“: spontaner Verlauf der Sublimatvergiftung, ■—■ Gruppe „S/T₂₁“: Sublimatvergiftung mit anschließender 21tägiger Thyroxinbehandlung, ▼----- Gruppe „T₂₁“: alleinige (21tägige) Thyroxinbehandlung (bei Normaltieren)

Trypanblau enthaltenden PTQ hatte zwar wieder zugenommen, jedoch ausschließlich durch Vermehrung von PTQ mit „schwacher“ Trypanblaubeladung (Abb. 1). 36 Tage nach abgeschlossener exogener Tubulusschädigung war noch immer ein gewisser Speicherungsdefekt zu erkennen, indem bei normaler Gesamtzahl speichernder PTQ viele „schwach“ und sehr wenig „stark“ speichernde PTQ angetroffen wurden (Abb. 1 und 3).

Hiervon völlig verschieden war das resorptive Verhalten des vorgeschädigten Tubulusepithels unter der L-Thyroxin-Applikation. Bald nach Aufnahme der L-Thyroxin-Therapie entsprach nämlich durchweg sowohl die Prozentzahl der überhaupt Trypanblau führenden PTQ als auch der relative Anteil der „stark“ und „mittelgradig“ speichernden PTQ weitgehend jener von Normaltieren (Abb. 1—3). Lediglich in der Konstellation des „Speicherungsdiagramms“ war eine gewisse Veränderung zu erkennen, insofern als die „stark“ speichernden PTQ gegenüber den „mittelgradig“ speichernden z.T. sogar überwogen (Abb. 1). Beim Vergleich der Gruppen mit 7tägiger und 21tägiger L-Thyroxinbehandlung konnte ein sicherer Unterschied nicht festgestellt werden. Man gewann allerdings den Eindruck, daß das Nierenparenchym von Sublimat-vergifteten Tieren mit länger-

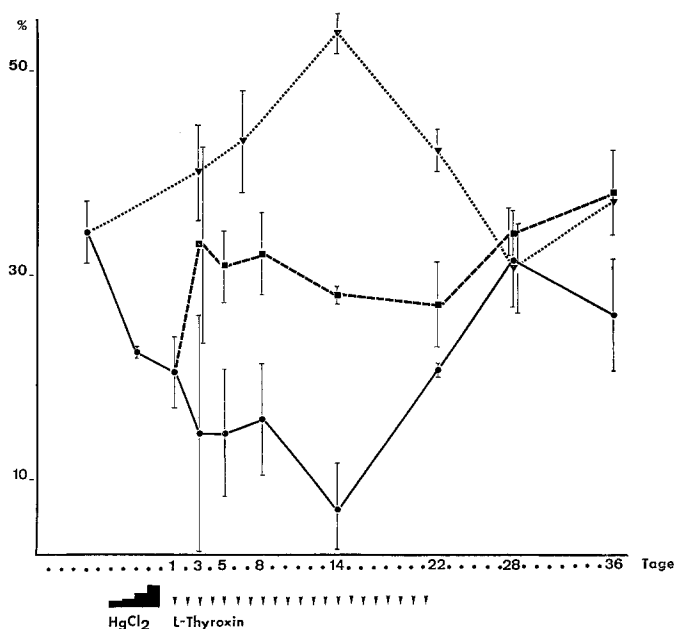


Abb. 3. Trypanblau-speichernde proximale Tubulusquerschnitte (PTQ) — Summe der „mittelgradig“ und „stark“ speichernden PTQ; Mittelwerte der einzelnen Gruppen (Angabe in Prozent bei 300 beurteilten PTQ pro Tier; s. Text). ●—● Gruppe „S“: spontaner Verlauf der Sublimatvergiftung, ■—■ Gruppe „S/T₂₁“: Sublimatvergiftung mit anschließender 21tägiger Thyroxinbehandlung, ▼—▼ Gruppe „T₂₁“: alleinige (21tägige) Thyroxinbehandlung (bei Normaltieren)

dauernder L-Thyroxin-Therapie sich rascher erholte als mit kurzfristiger L-Thyroxinbehandlung, da hier die „Speicherungsdiagramme“ zwischen dem 22. und 36. Tag denen der Normaltiere wesentlich mehr angeglichen erschienen (Abb. 1).

Unter ausschließlicher L-Thyroxin-Anwendung nahm der Prozentsatz Trypanblau speichernder PTQ durchweg zu (Abb. 1 und 2), und zwar durch Erhöhung des relativen Anteils von „mittelgradig“ und „stark“ speichernden PTQ. Nach 14tägiger L-Thyroxin-Zufuhr waren sogar mehr „stark“ speichernde PTQ als „schwach“ speichernde PTQ vorhanden (Abb. 1). Die Gesamtzahl von „mittelgradig“ und „stark“ speichernden PTQ betrug in diesem Zeitraum 53% aller ausgezählten PTQ (Abb. 3). Wurde die L-Thyroxin-Anwendung abgebrochen, so verminderte sich jeweils die Trypanblauspeicherung zunächst deutlich, und zwar vorwiegend auf Kosten der bis dahin übernormal vertretenen „stark“ speichernden PTQ. In einer darauffolgenden Phase nahm das Speichervermögen nochmals zu, um sich 14 Tage nach Beendigung der L-Thyroxin-Applikation zu normalisieren (Abb. 1—3).

Um zum Zwecke des anschaulichen Vergleichs in einem *einzigem* Parameter („Speicherungsintensität“) *beide* Bestimmungsgrößen zu berücksichtigen, summierten wir die Produkte, die ihrerseits gebildet waren aus a) der absoluten Zahl der in eine bestimmte Kategorie fallenden PTQ (aus der Gesamtzahl von 300

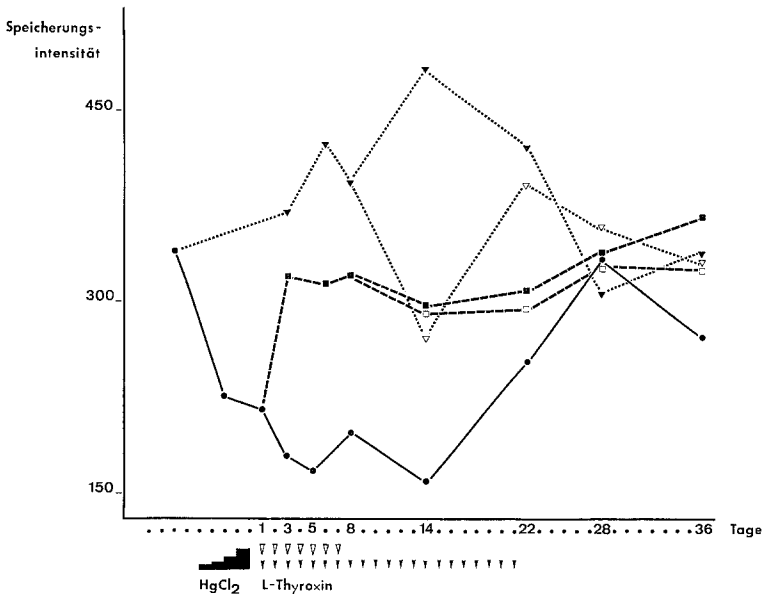


Abb. 4. „Speicherungsintensität“. Mittelwerte der einzelnen Gruppen. Einzelwerte (pro Tier) errechnet durch Bildung des Produktes aus a) der absoluten Zahl der in eine bestimmte Speicherungs-Kategorie fallenden proximalen Tubulusquerschnitte (PTQ) aus 300 beurteilten PTQ und b) dem Faktor 1 für „schwach“, Faktor 2 für „mittelgradig“ und Faktor 3 für „stark“ speichernde PTQ (s. Text). ●—● Gruppe „S“: spontaner Verlauf der Sublimatvergiftung, ■—□ Gruppe „S/T₇“: Sublimatvergiftung mit anschließender 7tägiger Thyroxinbehandlung, ■—■ Gruppe „S/T₂₁“: Sublimatvergiftung mit anschließender 21tägiger Thyroxinbehandlung, ▽—▽ Gruppe „T₇“: alleinige 7tägige Thyroxinbehandlung (bei Normaltieren), ▼—▼ Gruppe „T₂₁“: alleinige 21tägige Thyroxinbehandlung (bei Normaltieren)

ausgezählten PTQ) und b) der jeweiligen „Maßzahl“ der Trypanblaufärbung, d. h., die Zahl der „schwach“ speichernden PTQ wurde mit Faktor 1, der „mittelgradig“ speichernden PTQ mit Faktor 2 und der „stark“ speichernden PTQ mit Faktor 3 multipliziert. Auch bei dieser rechnerischen Bearbeitung der Daten wird die L-Thyroxin-bedingte Aktivierung deutlich (Abb. 4, Tabelle 1).

In Tabelle 1 sind hinsichtlich einiger Parameter die Einzelwerte, erhalten am 3., 5., 8., 14. und 22. Tag, als Gruppen-Mittelwert aufgeführt (in dem genannten Zeitraum ist eine gewisse Konstanz der Meßergebnisse gegeben). Der Prozentsatz der Farbstoff enthaltenden PTQ, ferner der prozentuale Anteil „mittelgradig“ und „stark“ speichernder PTQ an der Gesamtzahl der beurteilten PTQ sowie die „Speicherungsintensität“ verhielten sich durchweg beim Vergleich zwischen den Kollektiven „S“ (spontaner Verlauf nach Sublimatintoxikation), „S/T“ (L-Thyroxin-Behandlung nach Sublimat-Intoxikation) und „T“ (ausschließliche L-Thyroxin-Applikation) signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$), während die Kollektive „K“ (Kontrollen) und „S/T“ keine signifikante Differenz aufweisen (gegenüber „S“ *versus* „S/T“: $p < 0,01$). Der L-Thyroxin-Effekt tritt *per se* auch deutlich bei der Gegenüberstellung der Kollektive „K“ und „T“ hervor ($p < 0,05$).

Tabelle 1

	Prozentzahl aller speichernden PT Q	Prozentzahl „mittelgradig“- plus „stark“- speichernder PT Q	„Speicherungs- intensität“ (s. Text)
„K“ = Kontrollen	63,3 %	34,9 %	338,6
„S“ = Sublimatvergiftung, (spontaner Verlauf)	47,0 %	14,3 %	192,2
„S/T“ = Sublimatvergiftung mit anssl. Thyroxinbehandlung	60,2 %	30,0 %	310,2
„T“ = alleinige Thyroxin- applikation	71,6 %	44,5 %	444,6

Mittelwerte aus allen Versuchstieren 3.—22. Tag nach Beendigung der Sublimatvergiftung bzw. Beginn der L-Thyroxinbehandlung (s. Text).

Diskussion

Die Aufnahme des Farbstoffs Trypanblau in die proximale Tubulus-Epithelzelle ist ein aktiver, O₂-konsumierender Prozeß, der intakte Zellmembranen sowie unbeschädigte Mitochondrien voraussetzt [25, 26]. Die Rückresorption aus dem Primärharn erfolgt durch Pinocytose. Der Farbstoff bleibt in der proximalen Tubulus-Epithelzelle liegen. Das Ausmaß der Speicherung von Trypanblau in den Hauptstücken ist quantitativ abhängig von der angebotenen Farbstoffmenge, von der seit Injektion vergangenen Zeit und — letztlich entscheidend — vom resorptiven Funktionszustand der proximalen Tubulus-Epithelzelle.

Da wir die Farbstoffmenge und die Frist zwischen Trypanblau-Applikation und Gewinnung des histologischen Untersuchungsmaterials standardisierten, i. ü. die glomeruläre Filtrationsrate nach Experimenten von Staemmler [37] einen nur unbedeutenden Einfluß auf die celluläre Farbstoffeinlagerung hat, kann letztere im wesentlichen als Maß der resorptiven Tubuluszellfunktion gelten.

Staemmler hatte durch Unterbindung eines Ureters eine Hydronephrose erzeugt und die Speicherung von Trypanblau im Vergleich zur verschonten kontralateralen Niere nur unerheblich reduziert gefunden.

In den ersten Tagen nach Beginn der Sublimatvergiftung kam es zu einer starken Verminderung der tubulären Rückresorption für Trypanblau (Abb. 1 und 2), also in jener Phase, in der sich das aNV manifestiert. 8 Tage nach Abschluß der Sublimat-Intoxikation zeichnete sich im „Speicherungsdiagramm“ eine gewisse spontane Reparatur ab, sichtbar an der Zunahme von „schwach“ speichernden proximalen Tubulus-Querschnitten (PT Q), was eine Erhöhung des Gesamtprozentsatzes der speichernden PT Q bedeutete (Abb. 1 und 2). Zimmermann [50] sowie Opitz u. Mitarb. [28], die die Tubuluszellfunktion nach temporärer Ischämie untersuchten, haben diese relative Vermehrung der farbstoffspeichernden Tubulus-Epithelzellen in der Reparationsphase in ähnlicher Weise gefunden. Die hier gegebenen zeitlichen Verhältnisse bezüglich der (beim Menschen im allgemeinen polyurischen) Erholungsphase stimmen mit den klinischen Erfahrungen überein.

Die „schwach“ speichernden PTQ entsprechen flachem, regenerierendem Epithel mit noch geringerem Resorptionsvermögen.

28—36 Tage nach der letzten Sublimat-Injektion (ohne nachfolgende Thyroxin-Applikation) war bei der differenzierenden Beurteilung der tubulären Trypanblaufärbung noch immer ein „Speicherungsdefekt“ erkennbar (Abb. 1—3). Lapp und Schafé [25] berichten über eine mehrere Wochen nach Sublimatvergiftung nachweisbare Minderung der tubulären Farbstoffspeicherung bei inzwischen vollständig normalisiertem anatomischen Bild. Diese Autoren heben deshalb hervor, daß die Prüfung der Farbstoffspeicherung „die empfindlichste Methode ist, um eine Einschränkung der funktionellen Leistung der Hauptstückepithelien sichtbar zu machen“.

Eindeutig anders als bei spontanem Verlauf verhielt sich die Farbstoff-Speicherung, wenn nach Beendigung der Sublimat-Intoxikation eine Behandlung mit L-Thyroxin durchgeführt wurde. Die Verringerung der Prozentzahl speichernder PTQ blieb aus (Abb. 1 und 2); insbesondere war der Anteil „stark“ speichernder PTQ nicht sicher vermindert (Abb. 1 und 3). Es scheint, daß es unter der Einwirkung von L-Thyroxin zu einer Verschiebung kommt in der Weise, daß aus einem Teil „mittelgradig“ speichernder PTQ „stark“ speichernde und aus einem Teil „schwach“ speichernder PTQ „mittelgradig“ speichernde werden. Die während der ersten 14 Tage zu beobachtende Zunahme der „schwach“ speichernden PTQ spiegelt vermutlich, wie bei Sublimatvergiftung ohne Nachbehandlung, die epithelialen Heilungsprozesse wider; offenbar erfolgen diese jedoch beschleunigt, da 14 Tage nach Abschluß der Vergiftung die resorptive Kapazität der Tubulus-Epithelzellen fast wieder normalisiert war (Abb. 1).

Daß durch L-Thyroxin der Funktionszustand der Tubulus-Epithelzellen gewissermaßen auf eine höhere Ebene gestellt wird, bestätigen die Versuche mit alleiniger L-Thyroxingabe. Das „Speicherungsdiagramm“ wurde derart verschoben, daß die „schwach“ speichernden PTQ zahlenmäßig abnahmen, die „mittelgradig“ und „stark“ speichernden PTQ aber zunahmen. Die entgegengesetzte Tendenz zeigte sich in der Phase nach Absetzen der Medikation (Abb. 1). Es ist denkbar, daß es unter der L-Thyroxin-Applikation zu einer Depression der hypophysären Thyreotropin-Inkretion und damit der Eigenproduktion von Schilddrüsenhormonen gekommen ist, die sich in der Folge ausgleicht.

Untersuchungen an Kaninchen, bei denen eine Erhöhung des Maximums des tubulären Transfers für PAH (Tm_{PAH}) und für Glucose (Tm_G) nach L-Thyroxingabe gefunden wurde [43] sowie auch ältere Befunde über eine positive Beeinflussung der tubulären Sekretions- und Rückresorptionskapazität (s.o.) finden unter einem methodisch andersartigen Aspekt in den vorliegenden Ergebnissen eine Bestätigung. Erwähnt seien in diesem Zusammenhang Mitteilungen, wonach hat gezeigt werden können, daß die proximalen Tubuluszellen thyreoidektomierter Tiere oft atrophisch sind [12].

Inwieweit die unter L-Thyroxingaben vermehrte Nierendurchblutung zur Verbesserung der Tubulus-Zelleistung beiträgt bzw. eine Voraussetzung oder doch ein förderndes Element „direkt tubulotroper Effekte“ wie der Steigerung der Natrium-Rückresorption und anderer tubulärer Transporte darstellt, ist nicht endgültig zu entscheiden. Die Begünstigung reparativer Vorgänge am Tubulus-

epithel durch Thyroxinbehandlung darf jedenfalls als bewiesen und die positive Rolle des erhöhten Nierenplasmastroms als wahrscheinlich gelten [42, 43].

Die früher entwickelte Hypothese [42, 43], wonach die Erhöhung von renalem Nierenplasmastrom und glomerulärer Filtrationsrate unter Thyroxinbehandlung zumindest teilweise auf einer funktionellen Stimulierung der proximal-tubulären Rückresorptionskapazität für Natrium (i. S. des Thureau-Mechanismus; s.o.) beruht, ist mit den vorliegenden Befunden vereinbar. Die Resultate ergänzen die Befunde, wonach der Verlauf des akuten Nierenversagens durch L-Thyroxin günstig beeinflußt werden kann [41—43].

Literatur

1. Aas, K., Blegen, E.: The renal blood flow and the glomerular filtration rate in congestive heart failure and some other clinical conditions. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **1**, 22 (1949).
2. Biber, Th. U. L., Mylle, M., Gottschalk, C. W.: Micropuncture study of kidney function in rats with experimental tubular necrosis. *Proc. 2nd Int. Congr. Nephrol.* **1963**, 21 (1964).
3. Bohle, A.: Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **49**, 54 (1965).
4. Bohle, A., Jahnecke, J.: Vergleichende histometrische Untersuchungen an biotisch und autotisch gewonnenem Nierengewebe mit normaler Funktion und bei akutem Nierenversagen. *Klin. Wschr.* **42**, 1 (1964).
5. Bradley, S. E.: In: Werner, S. C., *Thyroid* p. 615, 764, New York: Harper & Row 1962.
6. Buchborn, E., Edel, H.: Akutes Nierenversagen. In: *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. VIII, Teil 2. Berlin-Heidelberg-NewYork: Springer 1968.
7. Corcoran, A. C., Page, I. H.: Specific renal functions in hyperthyroidism and myxedema (effects of treatment) *J. clin. Endocr.* **7**, 801 (1947).
8. Cortney, M. A., Nagel, W., Thureau, K.: A micropuncture study of the relationship between flowrate through the loop of Henle and sodium concentration in the early distal tubule. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **287**, 286 (1966).
9. Darmady, E. M., Stranack, F.: Microdissection of the nephron in disease. *Brit. med. Bull.* **13**, 21 (1957).
10. Deetjen, P., Kramer, K.: Na-Rückresorption und O₂-Verbrauch der Niere. *Klin. Wschr.* **38**, 680 (1960).
11. Dole, V. P., Emerson, K., Phillips, R. A., Hamilton, P. B., Slyke, D. D. v.: The renal extraction of oxygen in experimental shock. *Amer. J. Physiol.* **145**, 337 (1946).
12. Early, H., Leblond, C. P.: Identification of the effects of thyroxine mediated by the hypophysis. *Endocrinology* **54**, 249 (1954).
13. Eiler, J. J., Althausen, T. L., Stockholm, M.: The effect of thyroxine on the maximum rate of transfer of glucose and diodrast by the renal tubules. *Amer. J. Physiol.* **140**, 699 (1944).
14. Farah, A., Kruse, R.: The relation of mercurial diuresis to cellular protein-bound sulfhydryl changes in renal cells. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **130**, 13 (1960).
15. Flanigan, W. J., Oken, D. E.: Renal micropuncture of the development of anuria in the rat with mercury-induced acute renal failure. *J. clin. Invest.* **44**, 449 (1965).
16. Ford, R. V., Owens, J. C., Curd, G. W., Moyer, J. H., Spurr, C. L.: Kidney function in various thyroid states. *J. clin. Endocr.* **21**, 548 (1961).
17. Freeman, R. B., Maher, J. F., Schreiner, G. E., Mostofi, F. K.: Renal tubular necrosis due to nephrotoxicity of organic mercurial diuretics. *Ann. intern. Med.* **57**, 34 (1962).
18. Gottschalk, C. W., Mylle, M.: Micropuncture study of the mammalian urinary concentrating mechanism: evidence for the counter current hypothesis. *Amer. J. Physiol.* **196**, 927 (1959).
19. Hager, E. B., Hampers, C. L., Bailey, G. L., Merrill, J. P.: Acute renal insufficiency: the spectrum. *Ann. Surg.* **168**, 224 (1968).
20. Handley, C. A.: Effect of thyroxine and dinitrophenol on renal functions. *Fed. Proc.* **9**, 281 (1950).

21. Hlad, C. J., Bricker, N. S.: Renal function and I^{131} clearance in hyperthyroidism and myxedema. *J. clin. Endocr.* **14**, 1539 (1954).
22. Hollenberg, N. K., Epstein, M., Rosen, S. M., Basch, R. I., Oken, D. E., Merrill, J. P.: Acute oliguric renal failure in man: evidence for preferential renal cortical ischemia. *Medicine (Baltimore)* **47**, 455 (1968).
23. Huth, F., Lacerda, P. R. S.: Elektronenmikroskopische Befunde an der Kaninchenniere im Schock. *Beitr. path. Anat.* **137**, 65 (1968).
24. Kyono, K., Sugiyama, S., Amano, S.: Die Lehre von der Vitalfärbung. Kyoto 1938.
25. Lapp, H., Schafé, K.: Morphologische, histochemische und Speicherungsuntersuchungen über den Verlauf der Sublimatnephrose bei der Ratte. *Beitr. path. Anat.* **123**, 77 (1960).
26. Mackay, E. M., Sherrill, J. W.: Influence of thyroid activity upon renal function. *J. clin. Endocr.* **3**, 462 (1943).
27. Oliver, J., MacDowell, M., Tracy, A.: The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury, renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J. clin. Invest.* **30**, 1317 (1951).
28. Opitz, E., Rotter, W., Hilscher, W.: Über die „Wiederbelebenszeit“ der Rattenniere. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **37**, 336 (1954).
29. Papper, S., Lanerestremere, R. G.: Certain aspects of renal function in myxedema. *J. chron. Dis.* **14**, 495 (1961).
30. Pedersen, F., Baumoe, B. O., Berthelsen, H. C., Christiansen, P., Kemp, E., Ladefoged, J., Winkler, K.: Renal blood flow and mean circulation time for red cells and plasma in acute renal failure. *Proc. 2nd Conf. Europ. Dia. Transpl. Ass.* p. 77, 1965.
31. Phillips, R. A., Hamilton, P. B.: Effect of 20, 60 and 120 minutes of renal ischemia on glomerular and tubular function. *Amer. J. Physiol.* **152**, 523 (1948).
32. Rother, K. O.: Experimentelle Nierenkrankheiten. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XVI/4. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.
33. Rotter, W., Lapp, H., Zimmermann, H.: Pathogenese und morphologisches Substrat des „akuten Nierenversagens“ und seiner Erholungszeit. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 669 (1962).
34. Schnermann, J., Nagel, W., Thureau, K.: Die frühdistale Natriumkonzentration in Rattennieren nach renaler Ischämie und hämorrhagischer Hypotension. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **237**, 296 (1966).
35. Schreiner, G. E.: Acute renal failure. In: Black, D. A.K., *Renal disease*, 2nd ed., p. 309. Oxford: Blackwell Sci. Publ. Edinburgh 1967.
36. Smith, H. W.: *The kidney*. New York: Oxford Univ. Press 1951.
37. Staemmler, M.: Die akuten Nephrosen. I. Mitt.: Die Sublimatnephrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **328**, 1 (1956).
38. Staemmler, M.: Die akuten Nephrosen. IV. Mitt.: Tubuläre Schädigung und Wiederherstellung. *Virchows Arch. path. Anat.* **330**, 139 (1957).
39. Straub, E.: Das akute Nierenversagen. *M Schr. Kinderheilk.* **118**, 648 (1970).
40. Straub, E., Jost, R.: Thyroxin-Behandlung bei chronischer Niereninsuffizienz. *M Schr. Kinderheilk.* **119**, 213 (1971).
41. Straub, E.: Einfluß von Thyroxin auf den Verlauf des akuten Nierenversagens. I. Mitt.: Einfluß der L-Thyroxin-Applikation auf die Letalität von Kaninchen und Mäusen mit manifestem akutem Nierenversagen (Untersuchungen am Modell der sog. Sublimatnephrose). *Z. ges. exp. Med.* **154**, 177 (1971).
42. Straub, E.: Einfluß von Thyroxin auf den Verlauf des akuten Nierenversagens. II. Mitt.: Einfluß der L-Thyroxin-Applikation auf Plasmaspiegel und renale Ausscheidung verschiedener Substanzen bei Kaninchen mit manifestem akutem Nierenversagen (Untersuchungen am Modell der sog. Sublimatnephrose). *Z. ges. exp. Med.* **155**, 32 (1971).
43. Straub, E.: Einfluß von Thyroxin auf den Verlauf des akuten Nierenversagens. III. Mitt.: Einfluß der L-Thyroxin-Applikation auf die Glomerulumfiltration, den effektiven Nierenplasmastrom und die tubuläre Sekretions- und Rückresorptions-Kapazität von Kaninchen mit toxischem Nierenschaden (Untersuchungen am Modell der sog. Sublimatnephrose). *Z. ges. exp. Med.* **155**, 56 (1971).
44. Thureau, K., Schnermann, J.: Die Natriumkonzentration an den Macula-densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche). *Klin. Wschr.* **43**, 410 (1965).

45. Trebbin, H., Jahneke, J., Lang, Th., Bohle, A.: Beitrag zur Frage nach den Beziehungen zwischen der Weite der Harnkanälchenlichtungen und der Breite des Interstitiums beim akuten Nierenversagen. *Klin. Wschr.* **40**, 575 (1962).
46. Troen, P. H., Kaufmann, S. A., Katz, K.H.: Mercuric bichloride poisoning, *New Engl. J. Med.* **244**, 459 (1951).
47. Tucker, H. S., Chitwood, J. L., Parker, C. P.: Pituitary myxedema; report of 3 cases. *Ann. intern. Med.* **32**, 52 (1950).
48. Wirz, H.: Der osmotische Druck in den corticalen Tubuli der Rattenniere. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **14**, 353 (1956).
49. Yount, E., Little, M.: Renal clearance in patients with myxedema. *J. clin. Endocr.* **15**, 343 (1955).
50. Zimmermann, H.: Experimentelle histologische, histochemische und funktionelle Untersuchungen zur Frage der Nierenschädigung nach temporärer Ischämie. *Beitr. path. Anat.* **117**, 65 (1957).
51. Zollinger, H. U.: Anurie bei Chromoproteinurie. Stuttgart: Thieme 1952.
52. Zondek, H., Wolfsohn, G.: Renal function in myxedema. *Schweiz. med. Wschr.* **79**, 623 (1949).

Dr. med. Hermann Schulte-Wissermann
Prof. Dr. med. Eberhard Straub
Universitäts-Kinderklinik
D-6500 Mainz, Langenbeckstraße 1
Bundesrepublik Deutschland