

Aus dem Pathologisch-Bakteriologischen Institut der Stadt Aachen
(Direktor: Prof. Dr. M. STAEMMLER)

Die akuten Nephrosen

II. Mitteilung

Nierenschäden durch Antibiotica

Von

MARTIN STAEMMLER und BERNHARD KARHOFF

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. Januar 1956)

Unter den dem Streptomycin nahestehenden Antibiotica gibt es eine kleine Gruppe, von der wir nach den Erfahrungen beim Menschen wissen, daß sie gewisse, im allgemeinen nicht bedenklich erscheinende Schädigungen der Nieren zur Folge haben können. Es handelt sich um das *Neomycin* und das *Viomycin*. Nach der Antibioticafibel von WALTER und HEILMEYER wurde das Neomycin 1949 von WAKSMAN und LECHER-VALIER aus der Streptomycesart *Streptomyces fradiae* gewonnen. Sein Wirkungsspektrum umfaßt vorwiegend gramnegative Keime sowie einige positive Erreger. Daneben besitzt es eine tuberkulostatische Wirkung. Das Viomycin, von FINLAY, BARTZ und MAYER und ihren Mitarbeitern aus *Streptomyces puniceus*, *floridae* und *vinaceus* isoliert, zeigt vorwiegend gegenüber den Tuberkelbacillen wachstumshemmende Eigenschaften.

Beide Substanzen haben (ähnlich, aber stärker als das Streptomycin) eine beachtenswerte Neurotoxizität gegenüber dem Vestibularis und Cochlearis, die, wie die Erfahrungen im wissenschaftlichen Laboratorium der Grünenthal-Chemie in Stolberg ergeben haben, durch teilweisen Ersatz des Sulfates durch Pantothenat vermieden oder doch herabgemindert werden kann. Daneben wird bei beiden Substanzen über eine *Nephrotoxicität* berichtet, die sich im Auftreten von Albuminurie, Zylindrurie und in Erhöhung des Reststickstoffs zu erkennen gibt, aber bei der Anwendung beim Menschen gewöhnlich reversibler Natur zu sein scheint.

In einer größeren Zusammenstellung der therapeutischen Ergebnisse mit Neomycin weisen WAISBREN und SPINK 1950 besonders auf die günstigen Wirkungen der Substanz gegenüber Proteus-, Coli- und Tuberkelbakterien hin. Sie erwähnen Nierenschäden, die im Tiersversuch an Meerschweinchen und Mäusen von COLENGWORTH und KARLSON festgestellt wurden, und sahen selbst unter 32 Patienten, deren Harn regelmäßig untersucht wurde, 24mal feingranulierte Zylinder und Eiweiß im Harn auftreten. Hämaturie wurde nicht beobachtet. Die Zylinder verschwanden bald nach Absetzung der Therapie, die Harnmenge war in einzelnen

Fällen herabgesetzt, ein wesentlicher Anstieg des Reststickstoffs wurde nicht beobachtet. Bei 5 Personen, die im Laufe der Behandlung starben, konnten die Nieren von BELL untersucht werden. In einem der Fälle wurden Kanälchenschäden festgestellt, die anderen Nieren erwiesen sich als normal. Über eine kleine Reihe von 6 Fällen von Behandlung Tuberkulöser mit Neomycin berichten CARR, PFUETZE, BROWN, DOUGLASS und KARLSON. Alle zeigten deutliche Nierenschäden. Bei einem kam es zum Rest-N-Anstieg von 26 auf 52 mg-% mit Herabsetzung des Harnstoff-Clearancewertes. In einem Todesfall fand BAGGENSTOSS ausgedehnte Nekrosen der Harnkanälchen mit Ansätzen von Regeneration, in den tiefen Abschnitten des Nephrons, besonders den Sammelröhren, sehr reichliche Zylinder. Die Glomerula waren bis auf leichte Endothelproliferationen normal. Auf die Nephrotoxicität von Neo- und Viomycin wurde auch auf dem *30. Congrès Français des Médecine* 1955 hingewiesen.

Im deutschsprachigen Schrifttum liegt ein Erfahrungsbericht über Viomycin bei Behandlung der Lungentuberkulose durch *Renovanz* vor, der auch auf die Nebenerscheinungen eingeht. Es wurde Albuminurie (die nur 2mal den Wert von 1% überschritt) und Zylindrurie beobachtet. Das Sediment enthielt aber regelmäßig auch Erythrocyten und Leukocyten. In 10 von 14 Fällen hörte die Eiweißausscheidung nach Absetzung des Mittels auf. Bei 3 Fällen wird die weiterbestehende Nierenschädigung mit dem Viomycin in Zusammenhang gebracht. In einem tödlich ausgegangenen Fall findet sich eine Amyloidnephrose mit hydropisch-vacuolärer (toxisch bedingter) und hyalintropfiger Entartung der Epithelien nahezu sämtlicher Harnkanälchen (Prof. DOERR, F. U., Berlin). Eine weitere Arbeit aus dem letzten Jahre von WANNER und KAUFMANN aus Arosa stellt die günstigen Wirkungen des Viomycins bei Behandlung der Tuberkulose heraus, betont aber auch die Nierenschäden mit Ausscheidung von Eiweiß, Zylindern, Erythrocyten im Harn. Gelegentlich kam es auch zur Retention von harnpflichtigen Substanzen. Deshalb wird die tägliche, kontinuierliche Viomycintherapie als zu toxisch und daher unbrauchbar bezeichnet, aber eine „intermittierende“ Medikation befürwortet. Bei ihr kommt es nur zu geringgradigen vorübergehenden Nierenstörungen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: Eine gewisse nephrotoxische Wirkung von Neo- und Viomycin kann nach den Erfahrungen des Schrifttums als gesichert angesehen werden. Die Nierenschädigung scheint im allgemeinen nicht sehr schwerwiegend und reversibel. Einzelne anatomische Befunde bei Neomycin (BELL, BAGGENSTOSS) sind im Sinne einer nekrotisierenden Nephrose anzusprechen. Über Viomycin liegen entsprechende Befunde anscheinend nicht vor; der Fall von DOERR ist durch eine Amyloidose kompliziert und daher nur mit Vorsicht zu verwerten.

In Zusammenarbeit mit der Grünenthal-Chemie Stolberg wurden deshalb ausgiebige Tierversuche zur Klärung der Nierenschädigungen durch Neo- und Viomycin vorgenommen, die bezweckten, die Art der Nierenerkrankung festzustellen und die Möglichkeit zu ihrer Vermeidung herauszuarbeiten. Im Laufe der Untersuchung stellte sich heraus, daß die Nierenveränderungen mit *Viomycin* (dem an sich weniger allgemein-toxisch wirkenden Stoff) eindrucksvoller und konstanter waren als die mit Neomycin, so daß in der Hauptsache über die ersteren berichtet werden soll.

Die angewandten Dosen gingen weit über die beim Menschen hinaus. Diese Überdosierung bezweckte, zunächst einmal die groben Schäden zu studieren und so einen Hinweis in der Richtung zu erhalten, wo der Ansatzpunkt des Mittels ist. Das Viomycin wurde in einer Konzentration von 5 % in destilliertem Wasser gelöst und Ratten in einer Menge von durchschnittlich 300 mg/kg in mehreren aufeinanderfolgenden Tagen intraperitoneal eingespritzt. Bei dieser Dosierung gingen in den größeren Versuchsreihen einzelne Tiere am 1. und 2. Tage unter den Zeichen schwerer Allgemeinvergiftung zugrunde. Die übrigen Tiere zeigten zwar auch nach jeder Einspritzung eine Beeinträchtigung ihres Allgemeinzustandes, erholten sich aber in der Regel wieder im Verlauf des Tages. 24 Std nach der letzten Einspritzung wurden die Tiere (soweit sie nicht spontan gestorben waren) nach Verabfolgung verschieden hoher Gesamtmengen getötet, so daß eine gewisse Entwicklungsreihe der Nierenprozesse studiert werden konnte. In einzelnen Fällen wurde versucht, Frühest-Veränderungen festzustellen und Regenerationserscheinungen des Nierengewebes zu verfolgen. Die Protokolle darüber werden in den betreffenden Abschnitten kurz vorgelegt. Die Ernährung der Tiere geschah mit Küchenabfällen (besonders Brot und frischen Gemüseresten) und Wasser. Die Untersuchung des Harnes beschränkte sich auf den Nachweis von Eiweiß.

I. Die vollausgebildete Nierenveränderung durch Viomycin

Makroskopisch sind die Nieren vergrößert. Sie wiegen (statt 1 % des Tiergewichtes) das $1\frac{1}{2}$ fache der Norm. Sie sind von blasser, meist etwas gelblich-glasiger Farbe, gelegentlich ödematos durchtränkt. In einzelnen Fällen findet sich ein stärkeres Ödem im perirenalen Gewebe. Blutungen werden vermißt.

Mikroskopisch ist in diesem Zustand das Charakteristische eine weitgehende Nekrose der Epithelien der Hauptstücke (Abb. 1). Der ganze Inhalt der nach dem PAS-Präparat gut erhaltenen Basalmembran ist in eine feinkörnige oder schollige, kernlose Masse umgewandelt, in der manchmal noch schattenhaft Reste einer tropfigen Einlagerung zu erkennen sind. In einzelnen Kanälchen, wo der Prozeß noch nicht so weit fortgeschritten ist, können Gruppen von Kernen erhalten sein. Oft sind sie in Zerfall oder in Kariolyse. Die Kanälchen erscheinen im Querschnitt verbreitert, die Lichtung ist völlig aufgehoben. Schaltstücke gut erhalten, stellenweise Abhebung des Epithels, die aber wohl meist als Kunstprodukt zu werten ist. In einzelnen Schaltstücken homogene, mit Eosin und der PAS-Färbung rot gefärbte hyaline Zylinder. Glomerula von mäßigem Blutgehalt, Kapselräume frei von Eiweiß, Capillarmembranen nicht verdickt, Kapselepithelien ohne krankhaften Befund.

In den tieferen Rindenschichten, besonders im Bereich der geraden Teile der Hauptstücke in vielen Partien ausgesprochene *hydropische Entartung* der Epithelien, durch die das Cytoplasma aufgequollen und zum Teil wasserklar durchsichtig oder von feinen wenig dicht gefärbten Tröpfchen durchsetzt ist (Abb. 2). Zwischengewebe nicht verbreitert, frei von Ödem oder von Zellinfiltraten. An den Rindengefäßen, besonders auch an den Vasa afferentia kein auffälliger Befund, keine Zunahme der

epitheloiden oder granulierten Zellen. Das Mark ist gewöhnlich durch eine sehr dichte Anfüllung der Schleifen und zum Teil auch der Sammel-

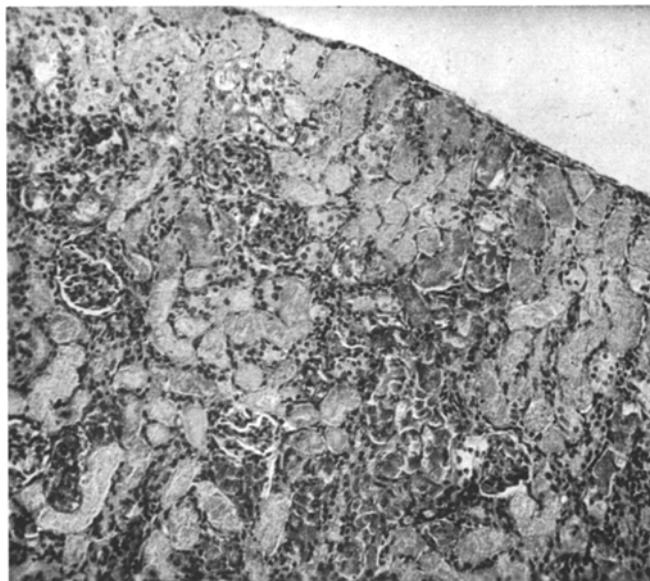


Abb. 1. Versuch E 31 R, Viomycinenschädigung der Niere mit ausgedehnten Nekrosen der Tubuli contorti. PAS-Färbung

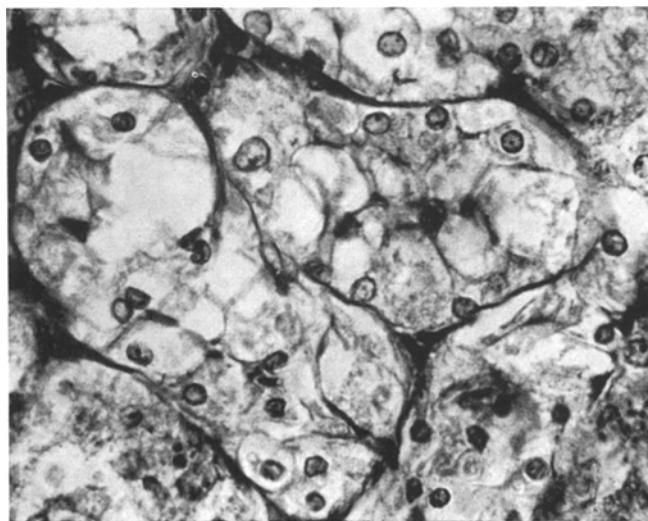


Abb. 2. Versuch E 31 R, Hydropische Entartung der Tubuluszellen in den tieferen Rindenteilen. PAS-Färbung

röhren mit *hyalinen Zylindern* ausgezeichnet. Sie färben sich nach GOLDNER leuchtend rot oder mehr grünlichrot.

Es besteht also eine hochgradige, das ganze System der Contorti einnehmende *Nephronekrose*, die an die Bilder der *Sublimatnephrose* erinnert. Aber sie zeigt doch gegenüber dieser eine Reihe von Unterschieden.

a) Das ist einmal der Befund von *hyalin-tropfigen Einlagerungen* in den Tubuluszellen. Man findet sie meist in solchen Epithelien, die schon Zeichen beginnenden Zerfalls aufweisen, in denen das Cytoplasma

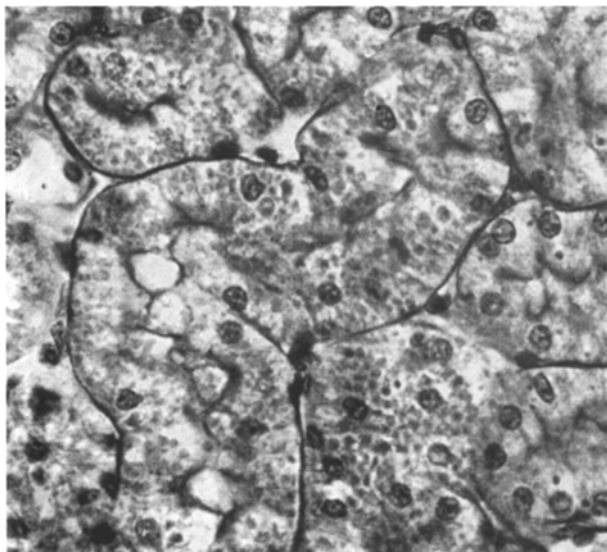


Abb. 3. Versuch E 63, hyalintropfige Speicherung in den Epithelien der Hauptstücke. PAS-Färbung

hydropisch umgewandelt oder in Auflösung begriffen ist. Meist bestehen auch schon Zerfallserscheinungen der Kerne. Die Tropfen färben sich nach GOLDNER leuchtend rot, nach WEIGERT blau, sind also als proteinartige Körper aufzufassen. Diese gleichen Tropfen lassen sich vielfach, wie oben erwähnt, in mehr schattenhafter Form auch in Kanälchen nachweisen, deren Epithel schon völlig nekrotisch ist. In manchen Fällen jüngerer Nierenschädigung (z. B. E 63 mit 3tägiger Versuchsdauer und einer Gesamtmenge von 90 mg Viomycin) lässt sich diese hyalintropfige Einlagerung nur im PAS-Präparat nachweisen (Abb. 3). Die Tropfen sind hier mattrot gefärbt, heben sich dadurch von dem aufgelockerten Protoplasma ab, geben aber noch keine Fibrinreaktion nach WEIGERT und zeigen sich im Goldnerpräparat nur in einem bläß-grünlichen Farbenton. Diese hyalin-tropfigen Einlagerungen sind nun mengenmäßig sehr verschieden stark ausgeprägt. In den Nieren, in denen die grobe Nekrose das Bild beherrscht, werden sie oft vermißt. In früheren Stadien sind sie wesentlich deutlicher und oft in einem

großen Teil der Contorti und in gewissen Teilen der aufsteigenden Schleifenschenkel zu finden.

Sie sind aber nicht auf die Kanälchen beschränkt. In zahlreichen Fällen, vorwiegend späterer Stadien, treten sie auch in den *Glomerula* auf, wie man aus Färbungen nach HEIDENHAIN oder WEIGERT erkennen kann (Abb. 4). Sie liegen dabei gehäuft in den Glomerulumepithelien des visceralen Blattes, im parietalen Blatt habe ich sie nur ein einziges Mal in geringer Ausbildung gefunden. Zum Unterschied gegenüber den

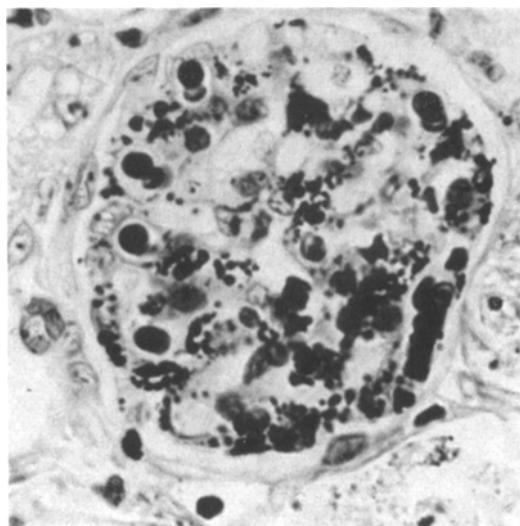


Abb. 4. Versuch E 52, hyalintropfige Speicherung in den Glomerulumepithelien.
Eisenhämatoxylin nach HEIDENHAIN

Kanälchenepithelien sind Zerfallserscheinungen der betreffenden Zellen nie nachzuweisen. Auch ein Übertritt der Tröpfchen in die BOWMANSche Kapsel wird vermißt. Die Capillarendothelien scheinen frei zu sein. In einem Fall zeigten auch die *Sammelröhren* des Markes eine ganz auffallend starke grobkörnige und tropfige Speicherung, die sich sowohl im Weigert- wie im Goldnerpräparat darstellen ließ und mit gewissen Zerfallserscheinungen der Zellen einherging.

Bei *Fettfärbungen* mit Scharlachrot ist gewöhnlich im Bereich der nekrotischen Epithelien eine mattrote Anfärbung erkennbar. In Kanälchen, deren Epithel sich im Zustand fortschreitenden größeren Zellzerfalls mit Abstoßung befindet, tritt eine „fettige Degeneration“ gelegentlich in sehr eindrucksvoller Weise hervor. Man sieht sie besonders in den geraden Teilen der Contorti und den aufsteigenden Schleifenschenkeln.

b) Der zweite Unterschied gegenüber der Sublimatvergiftung besteht in den *Verkalkungsprozessen*. Sie fehlen in den Viomycin-nieren nicht ganz, können manchmal sogar ziemlich ausgedehnt sein, wie Abb. 5 zeigt, lassen aber in der Regel die äußeren Rindenteile frei, die ja gerade bei der Sublimatnephrose eine diffuse Verkalkung aufweisen, und sind mehr nach der Rinden-Markgrenze hin orientiert. So schwere Verkalkungsbilder wie in Abb. 5 sind bei Viomycin ausgesprochen selten. In sehr

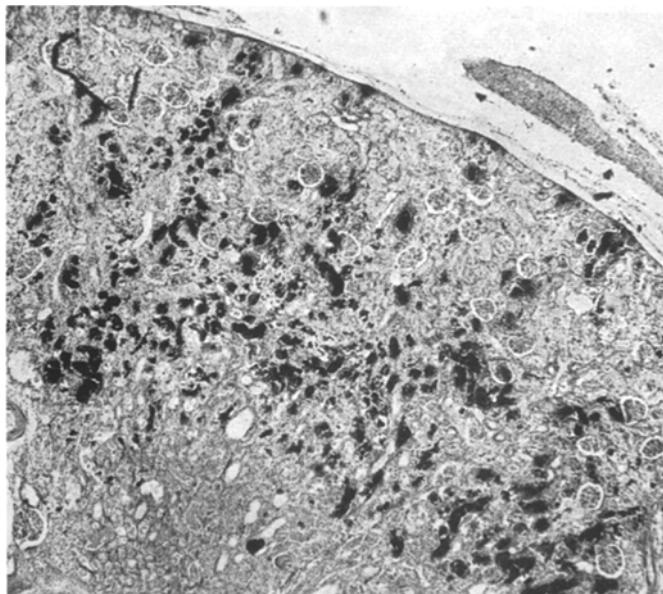


Abb. 5. Versuch E 32, Verkalkungen in der Nierenrinde bei Viomycinschädigung.
Kalkdarstellung nach Kossa.

vielen Fällen ist sogar trotz hochgradiger Nekrose von Kalkablagerungen gar nichts zu sehen.

c) Der dritte Punkt betrifft das Verhalten der *alkalischen Phosphatase*. Während sie beim Sublimattier gut erhalten war, ist sie in der Viomycin-niere hochgradig reduziert (Abb. 6, zu vergleichen mit dem Phosphatasebild aus der früheren Arbeit über Sublimatnephrose). Daß diese Reduktion der Phosphatase nicht etwa an einem methodischen Fehler der Darstellung liegt (Nativschnitt, Methode Gömöri), erkennt man an dem positiven Ausfall der Reaktion in den Gefäßwänden und im Epithel der Nierenpapille.

Es bestehen also gegenüber der Sublimatnephrose 3 wesentliche Unterschiede:

1. die Neigung zu hyalintropfigen Einlagerungen in den Zellen der Tubuli und Glomerula;

2. das Zurücktreten der Verkalkungsprozesse und
3. der starke Rückgang der alkalischen Phosphatase in den Kanälchenepithelien der Rinde.

Übereinstimmung besteht:

1. in der schweren Nekrose der Epithelien der Hauptstücke;
2. in dem guten Erhaltensein der Glomerula, die auch in späteren Stadien keine Veränderungen aufweisen (außer den hyalintropfigen Einlagerungen);

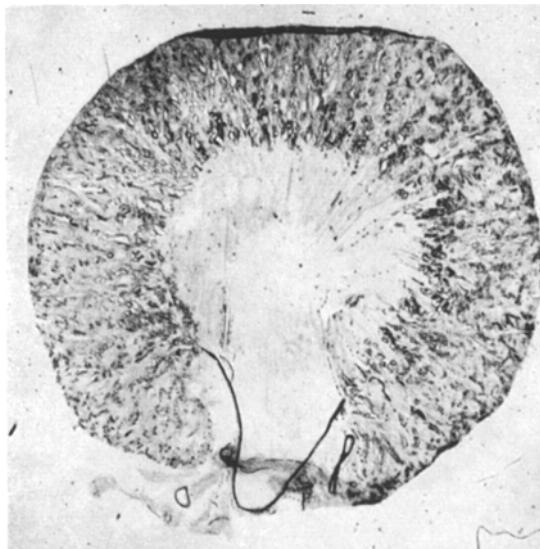


Abb. 6. Versuch E 61, Reduktion der alkalischen Phosphatase bei Viomycin-schädigung der Niere. Reaktion nach GÖMÖRÍ am Nativschnitt

3. in der Bildung sehr zahlreicher Zylinder, die besonders das System der Schleifen ausfüllen.

II. Die Entwicklung der Nierenveränderungen (formale Pathogenese)

Im weiteren wurde versucht, durch Tötung der Versuchstiere in verschiedenen Abständen nach der Viomycineinspritzung (die einmalig oder an mehreren Tagen durchgeführt wurde), die Entwicklung des Krankheitsprozesses in der Niere zu verfolgen.

a) *Kurzversuche mit einmaliger Einspritzung von 100 mg Viomycin in 5%iger Lösung intraperitoneal.* Tötung nach 40 und 80 min (E 70 und E 71).

Der Aufbau der Nieren ist nicht verändert. Keine Störung in der Durchblutung der Glomerula. Keine Eiweißablagerungen im Kapselraum. Als einzigen auffälligen Befund sieht man in den *Epithelien der*

Hauptstücke ziemlich ausgedehnte, nach WEIGERT und mit der PAS-Färbung darstellbare *körnige Einlagerungen* von ganz feinem Korn. Störungen der Plasmastruktur, im besonderen in den stäbchenförmigen Mitochondrien (HEIDENHAIN) sind dabei nicht nachzuweisen. Kernveränderungen fehlen. Die Körnchen liegen in ganz lockerer Verteilung, ohne erkennbare Beziehung zu einer bestimmten Region des Zelleibes in diesem verstreut. Schleifen und Sammelröhren frei. Keine Zylinder, keine Speicherung in den Glomerula.

Das erste was man bei hochdosierter Viomycinbebringung nachweisen kann, ist also offenbar die *Ablagerung einer eiweißartigen Substanz in ganz feinkörniger Form im Epithel der Tubuli contorti*. Läßt man nach einmaliger Einspritzung die Tiere mehrere Tage am Leben, ohne die Injektion zu wiederholen, so bleiben die Körnchen in den Zellen in einem Teil der Hauptstücke noch nachweisbar, sind aber spärlich und unregelmäßig verteilt. Die Epithelien selbst lassen sonst keine Abweichungen von der Norm erkennen. Bei PAS-Färbung treten die Körnchen fein rot getönt hervor, im Goldnerpräparat sieht man gelegentlich blaßgrünlich gefärbte Tropfen. Die Mitochondrien scheinen normal angeordnet, die Phosphatasereaktion im Nativschnitt ist regelrecht.

Es scheint also, als ob sich dieser primäre Speicherungsprozeß über Tage erhalten kann, ohne daß weitere Folgerungen für das Zellleben in den Hauptstücken auftreten. Die einmalige Einspritzung von Viomycin selbst in einer Dosis von 600 mg/kg verursachte also keine größere Nierenschädigung.

b) Versuche mit mehrmaligen Einspritzungen. Als Beispiel diene E 63. Injektion von je 30 mg Viomycin an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Am 4. Tag früh Tötung des Tieres in gutem Zustand.

Die HE-Färbung zeigt bis auf eine hydropische Entartung der tiefen Rindenkanälchen keinen wesentlichen Befund. Die Bürstensäume und die basalen Stäbchen sind gut erhalten und im Heidenhainpräparat darstellbar. Bei Fettfärbung leicht gelbliche Tönung in den hydropischen Tubulusteilen. PAS: sehr *dichtstehende blaßrosa gefärbte Tropfen* in einem großen Teil der Epithelien der *Hauptstücke*. Goldner: Tropfen teils schmutzigrot, teils grünlich gefärbt. Phosphatase noch reichlich vorhanden, aber gegenüber der Norm herabgesetzt. Glomerula frei. Bei Fibrinfärbung noch kein Befund in Glomerula oder Tubuli.

Die *Speicherung hat sich also verstärkt*, die *Phosphatase ist herabgesetzt*, Zellschädigungen nur in Form hydropischer Aufreibung des Cytoplasmas.

E 57 und E 58: 4malige Injektion von im ganzen 140 mg Viomycin. Tötung am 5. Tage.

Die *basale Stäbchenstruktur ist geschwunden* und hat bei Heidenhain-färbung einer grobkörnigen Durchsetzung des Protoplasmas Platz gemacht. Die Epithelien sind sowohl in den basalen wie in den inneren Teilen von kleinen und größeren, zum Teil miteinander konfluierenden Körnchen und Tropfen durchsetzt. Gleichzeitig sieht man hydropische Aufquellung der Zellen, eine sehr ausgesprochene körnige bis tropfige Speicherung im PAS-Präparat und eine Durchsetzung mit schmutzigröten oder größeren hellgrünen Tropfen bei Goldnerfärbung, aber noch keine Fibrinreaktion nach WEIGERT. Im geraden Teil der Contorti sind Einzelzellen oder größere Verbände kernlos und in Abstoßung begriffen. Die Phosphatasereaktion ist jetzt deutlich herabgesetzt.

Vom 5. Versuchstage an (also nach 5 Einspritzungen mit einer Gesamtdosis von etwa 200 mg Viomycin) sind die *Zellnekrosen dann ausgesprochen*. In Versuch E 59 (Ratte von 160 g Gewicht) wogen die Nieren nach der Tötung 2200 mg (statt normal etwa 1600), waren blaßgelblich gefärbt. Im HE-Präparat sehr ausgedehnte Nekrosen der Contorti mit völliger Kernlosigkeit und feinkörnig geronnenem Protoplasma. Tiefe Kanälchen hydropisch umgewandelt, Stäbchenstrukturen aufgehoben. Bei PAS-Färbung und im Goldnerpräparat lassen sich vielfach noch körnige oder tropfige Einlagerungen in den Nekrosen erkennen. Gleiche Tropfenbildungen in den hydropisch aufgequollenen tieferen Kanälchenteilen. Wo sich, besonders in den geraden Teilen der Contorti, Zellen in Nekrose und Abstoßung finden, zeigen sie sehr deutliche körnige Fetteinlagerungen. *Zylinder*, die bis zur Versuchsdauer von 3 Tagen nur vereinzelt zu sehen waren, treten vom 4. Tage an stärker, vom 5. in der Regel in stark gehäufter Zahl auf und verlegen sowohl Schaltstücke wie vor allem Schleifen in Rinde und Mark. Die *Phosphatasereaktion* ist jetzt sehr deutlich *herabgesetzt*, Kalkreaktionen nach KOSSA meist negativ.

Von dieser Zeit an sieht man nun auch *Mitosen*, oft in recht beträchtlicher Zahl. Sie fehlen in den Kanälchen mit vollständiger Epithelnekrose, liegen vorzugsweise in Tubuli, deren Epithel ein etwas entdifferenziertes Aussehen hat, so daß man schwer sagen kann, ob es sich um Teile der Schaltstücke oder um neuepithelisierte Hauptstücke handelt.

Die *Glomerula sind auch jetzt unverändert*. Ganz selten kann man einmal im Kapselraum einzelne nach GOLDNER rötlich gefärbte Körnchen nachweisen. Doch ist ein solcher Befund auch in der normalen Niere der Ratte keine Seltenheit. Irgendwelche größere Veränderungen an den Schlingen sind nicht zu sehen. Auch das PAS-Präparat zeigt nirgends Verbreiterung der Basalmembranen. In anderen Fällen dieser Gruppe, vorwiegend vom 6. Versuchstage an, tritt die oben erwähnte *hyalintropfige Speicherung in den Glomerulothelien* stärker hervor. Sie kann sämtliche oder fast sämtliche Glomerula ergriffen haben und steht

oft in einem ausgesprochenen Gegensatz zu der in diesem Stadium fehlenden oder nur noch in Resten nachweisbaren Speicherung in den nekrotischen Tubuli.

Werden die Einspritzungen jetzt weiter fortgesetzt, so tritt eine auffällige Veränderung des Bildes in den Nieren auf. Das zeigen besonders deutlich die Versuche E 29 und E 36, die 12 Tage mit je 25 mg Viomycin im Versuch standen. Die Nieren waren in diesen Fällen deutlich vergrößert, blaß, von gelblicher Farbe und sahen aus wie von einem Ödem durchtränkt. Harnblase gut gefüllt. Es besteht eine ausgesprochene *Nephrohydrose* mit Erweiterung der Hauptstücke und Abflachung ihres Epithels. Die Bürstensäume fehlen völlig. Nekrosen, Speicherungen und Verkalkungen sind nicht nachzuweisen. Zahlreiche Mitosen in den abgeflachten Epithelzellen. In den oberen Teilen des Markes sind die Schleifen durch sehr reiche Zylinderbildungen sehr weitgehend verstopft. In E 29 ist das Bild ganz ähnlich, nur sind hier einzelne Gruppen von Kanälchen nekrotisch und verkalkt. In den besser erhaltenen Kanälchen, besonders anscheinend in den Schaltstücken und Schleifen, deutliche Epithelwucherungen, die stellenweise bis zur völligen Ausfüllung der Basalschläüche führen. Wir sehen also nebeneinander *Zeichen der Stagnation* des im Glomerulum filtrierten Harnes in den oberen Teilen des Nephron infolge der Zylinderbildungen in den Schleifen und *ausgiebige Regenerationsprozesse*, die sich aus den Zellwucherungen mit Mitosen ablesen lassen. Eine Speicherung ist jetzt nicht mehr nachweisbar, die Epithelien haben in ihrem beim Tode vorliegenden Zustand offenbar ihre *Speicherungsfähigkeit verloren* (oder noch nicht wiedergewonnen). Da man ja nun kaum annehmen kann, daß gerade in diesen beiden Fällen mit länger fortgesetzten Injektionen die Veränderungen der Kanälchenepithelien geringer waren als bei den übrigen Tieren, müssen wir zur Erklärung des vorliegenden Befundes davon ausgehen, daß am 5. oder 6. Tage des Versuches auch hier eine weitgehende Nekrose der Epithelien bestand. Sie hat aber offenbar nicht zum Versagen der Nierentätigkeit und damit zum Tode des Tieres geführt. Trotz weiterer Darreichung des Antibioticums ist es dann zu Regenerationsprozessen in den Tubuli gekommen, die zur Bildung eines ganz neuen Zellbesatzes geführt haben. Diese Zellen sind aber funktionell nicht vollwertig, lassen keine Bürstensäume und keine basale Stäbchenstruktur erkennen, besitzen damit wohl auch noch keine Speicherungsfähigkeit und sind so gleichsam gegen die Aufnahme des Viomycins von der Lichtung der Kanälchen her geschützt. Damit werden sie bei weiterer Injektion des Viomycins nicht mehr geschädigt. Die Weite ihrer Lichtungen ist teils durch die Flachheit ihrer im Regenerationsprozeß noch unfertigen Epithelien, teils durch eine gewisse Sekretstauung in den von Zylindern verlegten Schleifen bedingt. Das zu dieser

Zeit vorliegende *Bild der Niere* ist also ein *Produkt von Regeneration und Nephrohydrose*. Näheres darüber siehe im Abschnitt über Regeneration.

Wenn man versucht, die anatomische Veränderung der Nieren mit dem funktionellen Verhalten der Organe in Parallelle zu stellen, so erscheint doch sehr auffallend, daß trotz ganz weitgehender Nekrose der Hauptstücke eine wesentliche Beeinträchtigung der Funktion offenbar nicht eintritt. Zumindest scheint die Ausscheidung der harnpflichtigen Substanzen nicht wesentlich gestört, es kommt trotz dieser weitgehenden tubulären Nekrose nicht zur Urämie. Ja die Nieren sind sogar trotz weiterer Darreichung des Viomycins zu weitgehenden Regenerationen ihres Zellbestandes fähig, die neugebildeten Epithelien scheinen dann gegenüber dem Viomycin wesentlich unempfindlicher.

Übersicht man diese Versuchsreihe, so sprechen die anatomischen Befunde im ganzen in dem Sinne, daß die eingespritzte *Substanz* durch die *Glomerula zur Ausscheidung kommt*, in den *Epithelien der Tubuli contorti rückresorbiert*, in den *Mitochondrien gespeichert wird*, bei weiterer Anreicherung die *Mitochondrien zerstört* und damit den Untergang der Zellen herbeiführt.

III. Viomycinshaden der Nieren bei einseitiger Ureterunterbindung

Entsprechend der Versuchsanordnung, die in der früheren Arbeit bei der Sublimatvergiftung angewandt wurde, wurde nun bei einer Gruppe von Ratten der linke Ureter unterbunden und dann, nach 2—5tägigem Intervall, die Einspritzung mit Viomycin begonnen und mehrere Tage fortgesetzt. Als Beispiel diene zunächst Versuch E 31.

17. 8. 55 Unterbindung des linken Ureters. Ab 22. 8. an 6 aufeinanderfolgenden Tagen Einspritzung von je 50 mg Viomycin intraperitoneal. 28. 8. früh spontaner Tod des Tieres.

Rechte Niere. Sehr ausgedehnte Nekrose der Hauptstücke ohne Verkalkung. In den tieferen Rindenschichten hydropische Entartung der Zellen mit beginnendem Kernzerfall. In Gruppen besser erhaltener Kanälchen reichliche hyalintropfige Speicherung. Massenhaft Zylinder besonders in den HENLESchen Schleifen. Als auffälligen, einmaligen Befund sieht man in zahlreichen Glomerula und zum Teil auch in intertubulären Capillaren Fibrin thromben, die eine intensive Färbung nach WEIGERT ergeben.

Im ganzen also rechts voll ausgebildetes Bild der Viomycin-niere.

Linke Niere. Keine voll ausgebildeten Nekrosen, aber ziemlich reichliche hyalintropfige Speicherung in den Tubulusepithelien. Fibrin thromben in den Glomerula, auch in der linken Niere, wenn auch in geringerer Zahl als rechts.

Im ganzen ist der *Unterschied im Verhalten beider Nieren sehr deutlich*. Entsprechend war der Befund im E 32 (7 Tage), E 30 (8 Tage), E 35 (9 Tage). Stets zeigt die rechte Niere schwere Nekrosen, zum Teil mit Verkalkungen. Die hyalintropfigen Einlagerungen fehlen in den völlig kernlosen abgestorbenen Epithelien, sie sind deutlich in den besser erhaltenen Tubuli. Auf der unterbundenen linken Seite werden nur hier

und da kleine nekrotische Herdbildungen festgestellt. Auch die hyalintropfige Speicherung ist stets geringer, wenn sie auch nicht ganz fehlt.

In Übereinstimmung mit den Befunden bei Sublimatvergiftung zeigen also die Ureterunterbindungen, daß die *Viomycinschädigung* offenbar *an den Ausscheidungsprozeß der Niere gebunden ist* und sich nicht oder weniger hochgradig entwickelt, wenn durch die künstliche Hydronephrose die Tätigkeit der einen Niere aufgehoben oder doch stark gehemmt wird. Das bestätigt, wie bei den Sublimatversuchen, die Vorstellung, daß die Vorbedingung der Kanälchenschädigung eine Ausscheidung des Viomycins durch die Glomerula und eine Rückresorption mit Anreicherung in den Epithelien der Hauptstücke ist.

IV. Nachweis der Viomycinspeicherung in den Nieren

Bei den Sublimatversuchen war es möglich, durch spektrochemische Untersuchung der Nieren (besonders bei einseitiger Ureterunterbindung) die Ansammlung von Quecksilber in den nicht unterbundenen Organen nachzuweisen und diese Speicherung in den Epithelien der Hauptstücke durch Benutzung von kolloidalen Quecksilberlösungen auch optisch kenntlich zu machen. Entsprechende Untersuchungen sind bei Viomycin nicht möglich. Die chemisch-analytische Methode muß versagen, da das Viomycin nach WALTER und HEILMEYER ein Polypeptid ist und sich chemisch kaum von den Eiweißsubstanzen des Nierengewebes in quantitativer Form abtrennen ließe.

Deshalb wurde versucht, mit einem *biologischen Test* wenigstens schätzungsweise den Gehalt des Nierengewebes an antibiotischer Substanz zu bestimmen. Zu diesem Zweck wurde nach verschiedenen starker und häufiger Injektion des Mittels und in wechselndem Abstand von der 1. Injektion nach Tötung der Tiere die Niere unfixiert auf dem Gefriermikrotom in 80 μ dicke Schnitte zerlegt und diese Schnitte als Testplättchen auf Blut- und Agarplatten gebracht, die unmittelbar danach mit einem Stamm von *Bacillus subtilis* beimpft wurden. Schon nach wenigen Stunden ließ sich auf diese Weise, nachdem die Kulturen einen gewissen Wachstumsgrad erreicht hatten, in der Umgebung der Nierenschnitte eine bakterienfreie Ringzone erkennen, die sich sehr deutlich von der im übrigen stark bewachsenen Platte abhob. Zu Kontrollzwecken wurden Nierenschnitte von normalen Ratten und Schnitte von Leber und Milz von behandelten Tieren benutzt. Das Ergebnis war folgendes:

Stirbt ein Tier kurze Zeit (1—2 Std) nach der 1. Viomycineinspritzung, und es werden von diesem Tier Schnitte von Milz, Leber und Nieren auf die Testplatte gebracht, so geht die Subtiliskultur überhaupt nicht an, oder es finden sich nur ganz vereinzelte Kolonien auf ihr. Die Gewebe sind offenbar so mit dem Antibioticum durchtränkt, daß sie

genügend davon in das Kulturmedium diffundieren lassen, um das Wachstum der Bakterien zu verhindern.

Wartet man nach der Einspritzung 24 Std und setzt dann den Versuch ebenfalls mit Nieren, Leber und Milz an, so ist das Bakterienwachstum um die Leber- und Milzschnitte völlig ungestört, manchmal sogar ge-

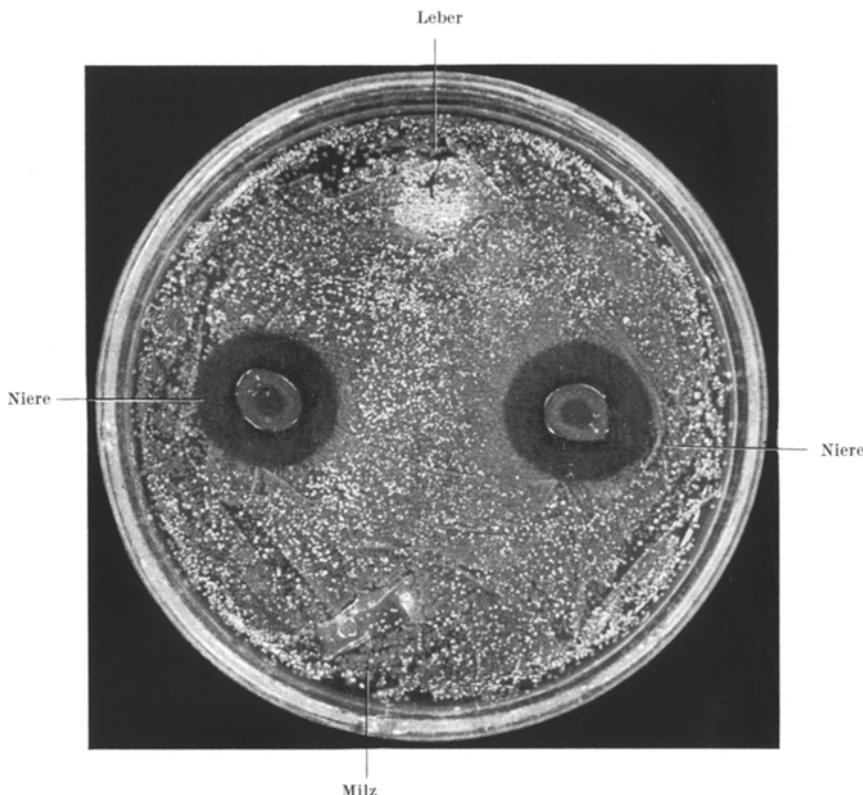


Abb. 7. Versuch Vio IV. Antibakterielle Wirkung von Nativschnitten der Niere nach Viomycininjektion von 3 Tagen Dauer (Leber und Milz ohne Wirkung)

steigert, während sich *um die Nierenschnitte sehr eindrucksvolle bakterienfreie Höfe* bilden (Abb. 7). Es besteht also in diesem Zustand nicht eine allgemeine Anreicherung der Gewebe mit Viomycin; das Blut, das sich ja natürlich in den Gewebsteilen findet, ist ebenfalls ohne Wirkung (der Blutspiegel des Viomycins ist 8 Std nach der Injektion praktisch gleich Null). *Allein die Niere erweist sich als antibiotisch wirksam und zeigt dadurch an, daß sie das Viomycin in ihren Geweben isoliert gespeichert hat.*

Das Ergebnis entspricht also dem der Sublimatversuche, nur daß die Nachweismethode nach der Art des Stoffes modifiziert werden muß.

Anders sind die Ergebnisse bei Versuchen, die über 6 Tage fortgesetzt werden. In ihnen erweist sich nicht nur die Niere sondern auch Leber und Milz als antibakteriell wirksam (Abb. 8). Die Testplatten zeigen breite Höfe um alle Organschnitte. Zu dieser Zeit ist, wie die mikroskopischen Untersuchungen erweisen, die Niere schon hochgradig geschädigt,



Abb. 8. Versuch Vio X. Antibakterielle Wirkung von Nativschnitten von Niere, Milz und Leber nach 6tägiger Viomycininjektion

im Zustand weitgehender Nekrose der Tubuli contorti. Aus diesen Befunden ist wohl der Schluß berechtigt, daß die Speicherung zunächst in den Nieren erfolgt, aber dann, wenn diese durch die Substanz geschädigt und zu weiterer Speicherung nicht mehr fähig sind, auch auf Leber und Milz übergreift.

Weitere Versuche wurden mit der Fragestellung angesetzt, wieviel Tage nach der letzten Einspritzung eine bakteriostatische Wirkung in den Organen erhalten bleibt. Werden 3 Tage lang je 50 mg gespritzt, so ist 4 Tage nach der letzten Einspritzung die Niere noch antibiotisch wirksam, nach 6 Tagen ist die Wirkung nicht mehr nachzuweisen, und

auch die anderen Organe verhalten sich negativ. Es hat also den Anschein, als wenn die Substanz, die zunächst in die Nieren aufgenommen ist, nach einigen Tagen entweder aus dieser wieder ausgeschieden oder in ihr unwirksam gemacht wird. Vergleiche mit den mikroskopischen Präparaten lassen erkennen, daß in diesem Zustand der Unwirksamkeit doch in einzelnen Tubuli und oft in zahlreichen Glomerula hyaline Tropfen noch zur Darstellung zu bringen sind. *Es deckt sich also nicht biologische Wirksamkeit mit Speicherungsbild.*

Wenn wir nun versuchen, irgendwie die anatomische Veränderung mit dem Ergebnis des biologischen Testes in Einklang zu bringen, so ist das, was am meisten Schwierigkeiten macht und so deutliche Abweichungen von der Sublimatschädigung zeigt, das Auftreten der hyalintropfigen Speicherung. Sie ist ganz offenbar das erste, was sich nach der Einspritzung des Mittels einstellt, ohne daß es gelingt, Hinweise für Glomerulusschädigungen zu finden, die einen Durchtritt von Plasma-weiß durch ihre Capillaren erklären könnten und dafür sprächen, daß es sich bei den hyalinen Tropfen um Proteine des Blutplasmas der Ratte handelt.

Nun ist nach WALTER und HEILMEYER das *Viomycin* ein *Polypeptid* mit sehr niedriger Molekulargröße (502). Wir wissen aber, besonders durch die Untersuchungen von TERBRÜGGEN, daß gerade die Polypeptide gern in den oberen Teilen des Nephrons gespeichert werden und hier das Bild der hyalintropfigen Ablagerung geben. Es liegt also der Gedanke nahe, daß die ersten in den Epithelien in Form feinster Körnchen auftretenden Speicherungen aus der antibiotischen Substanz selbst bestehen. In den allerfrühesten Stadien liegen sie scheinbar ohne Beeinträchtigung der Zelle frei im Cytoplasma, können auch wahrscheinlich wieder ausgeschieden und dem Harn beigemengt werden. Die *erste Veränderung*, die sich dann in der *Protoplasmastuktur* herausstellt, ist eine *körnig-tropfige Umwandlung der stäbchenförmigen Mitochondrien*, die sich anscheinend mit der antibiotischen Substanz beladen, aufquellen und gröbere Tropfen entstehen lassen, die sich mit der PAS-Färbung und dem Goldnerpräparat (grünlich oder schmutzigrot) färben. Diese Tropfen nehmen dann (anscheinend bei stärkerer Coacervierung) die Färbbarkeit des Fibrins nach WEIGERT an. Mit dieser Ansammlung hyaliner Tropfen (hyalin umgewandelter Mitochondrien) geht ein Zellverfall einher, der, oft über ein Zwischenstadium der hydroptischen Aufquellung, zur völligen Nekrose führt. In dem nekrotischen Zellmaterial sind oft noch Reste der hyalinen Tropfen nachzuweisen. Sie verschwinden, wenn das Endbild der Nekrose erreicht ist. An dieser Speicherung können sich nun sekundär, stets erst im späteren Stadium, auch die Glomerulothelien beteiligen, ohne daß sich bisher an ihnen aber regressive Veränderungen nachweisen ließen. Die nekrotischen Zellen

der Tubuli zerfallen, werden abgestoßen oder ihr Eiweiß abgeschwemmt und bilden, da der Harnstrom durch die Glomerula anscheinend weitergeht, bei herabgesetzter Filtrationsmenge hyaline Zylinder in den Schleifen, die schließlich hier zu einer Verstopfung der Kanälchen führen und damit das Bild der Nephrohydrose erzeugen können, wenn nicht im Einzelfall der Tod der Tiere vorher eintritt.

Die *hyalin-tropfige Speicherung* stellt also in diesem Sonderfall ein *Vorstadium der Zellnekrose* dar in Form einer schweren Schädigung der Mitochondrien, die sich mit dem Gift beladen, mit ihm zusammen jene Tropfen entstehen lassen und durch die Anreicherung mit antibiotischer Substanz geschädigt werden.

Die Frage, ob die hyalinen Tropfen das gespeicherte Antibioticum selbst darstellen, kann nicht sicher entschieden werden, doch sprechen einzelne Befunde dagegen. Es war davon die Rede, daß nach hochgradiger, über 6 Tage fortgesetzter Vergiftung, nicht nur die Nieren, sondern auch Leber und Milz im Nativschnitt bakteriostatische Wirkung auf der Testplatte erkennen lassen. Die Prüfung, ob man auch in diesen Organen, im besondern im RES, hyaline Tropfenbildung findet, ergab stets negative Befunde. Weder in den Leberzellen selbst, noch in den KUPFFERSchen Sternzellen oder in den Reticulumzellen der Milz war irgendetwas Entsprechendes nachzuweisen. *Es geht also, wie oben schon angedeutet, die antibiotische Wirkung im Testversuch der Ansammlung von hyalinen Tropfen nicht parallel*, woraus wohl der Schluß berechtigt ist, daß die Tropfen mit dem Mittel selbst nicht zu identifizieren sind. Daß auch in den Nieren selbst der Parallelismus zwischen Wirksamkeit und hyaliner Speicherung nicht besteht, wurde oben besonders an den Spätversuchen gezeigt. Immerhin könnten die Verhältnisse so liegen, daß das Viomycin in die Zellen aufgenommen wird, hier mit den Mitochondrien eine Verbindung eingeht, diese zum Aufquellen bringt, sie zerstört, aber allmählich selbst unwirksam wird, so daß es im biologischen Test nicht mehr nachweisbar ist. Wir halten es aber für möglich, wenn auch nicht beweisbar, daß die allerfeinsten, weigertpositiven Körnchen, die sich in den ersten Stadien der Viomycinspeicherung locker verstreut im Zellprotoplasma der Tubulusepithelien finden, aus dem Mittel selbst bestehen, das zunächst von den Zellen aufgenommen wird, dann langsam eine Verbindung mit den Mitochondrien eingeht und mit ihnen zusammen die Bildung der groben hyalinen Tropfen erzeugt und den Zerfall der Mitochondrien hervorruft.

Die praktisch daraus zu ziehende Folgerung würde sein, bei Anwendung des Viomycins zu therapeutischen Zwecken die Dosierung des Mittels so zu wählen und die Intervalle zwischen den einzelnen Darrreichungen so einzustellen, daß die Ausscheidung der bei der Einzelgabe primär in die Zelle aufgenommenen Substanz bis zur nächsten

Injektion erfolgt ist, um so eine Aufspeicherung in den Mitochondrien zu vermeiden.

Die sehr viel geringere Verkalkungsneigung der Viomycinniere könnte mit der stärkeren Einwirkung des Viomycins auf die Phosphatasen zusammenhängen. Die Viomycinniere stellt in dieser Hinsicht ein Gegenstück zur Sublimatniere dar, in der die Phosphatasen keine Verminderung ihrer Aktivität zeigen und die Verkalkung gerade der peripheren Rindenteile das Bild so weitgehend beherrschen.

V. Die Regenerationsprozesse der Viomycinniere

Von besonderem theoretischem und praktischem Interesse sind die *Regenerationserscheinungen*, die sich in der Viomycinniere in ganz besonders ausgeprägtem Grade entwickeln. Als Beispiel soll von Versuch E 75 ausgegangen werden.

Ratte von 200 g Gewicht. 3.—8. 11. 55 (6mal) je 50 mg Viomycin intraperitoneal. 9. 11. Nephrektomie links. Prüfung des Nierengewebes im Nativschnitt auf antibiotische Wirkung mit *Bacillus subtilis* zeigt auf den Platten breite Höfe von Bakteriostase. 24. 11. Tötung der Ratte. Gewicht der rechten Niere 2050 mg. Niere erscheint im ganzen ödematos, Rinde gelblich getrübt.

Mikroskopisch überwiegt in der *linken* Niere die schwere Schädigung der Kanälchen. Ausgedehnte Nekrosen, besonders der Tubuli contorti, deren Epithel zum großen Teil in kernlose zusammengezogene feinkörnige Massen umgewandelt ist, die die gut erhaltenen Basalschläuche ausfüllen. In einzelnen noch nicht so weitgehend geschädigten Kanälchen hyalin-tropfige Speicherung. Sehr ausgesprochene Speicherung fibrinpositiver Substanzen in den Glomerula.

In sehr zahlreichen Kanälchen fällt nun auf, daß zwar die Lichtung mit nekrotischen Massen angefüllt ist, die Wand aber einen ganz feinen, fast endothelartigen, schmalen Epithelbesatz aufweist (Abb. 9). Die Zellen sind kernhaltig, zeigen keine regressiven Veränderungen, aber auch keine Mitosen. Einzelne dieser offenbar neugebildeten Epithelien nehmen eine etwas höhere, selten bis über kubische, Gestalt an. Es liegt hier also offenbar ein *Regenerationsprozeß* vor. Von welchen Zellen er seinen Ausgang nimmt, ob von erhalten gebliebenen Tubuluszellen oder von irgendwelchen „Basalzellen“ ist schwer zu sagen. Merkwürdig ist, daß andere Kanälchen, einzeln oder in Gruppen, ein anderes Bild zeigen. Hier sieht man in ihrem Epithel Mitosen in allen Stadien. Die Zellen, die neugebildet werden, sind von vornherein nicht so endothelartig, sondern höher, plasmareich und können so stark in Wucherung geraten, daß die Lichtungen der Kanälchen völlig von ihnen ausgefüllt werden. Diese Art der Regeneration spielt sich mehr an den tieferen Kanälchenabschnitten, vorwiegend an den Schleifen ab, in denen es primär nicht zum völligen Zelltod gekommen war. Es scheint also der Reiz des Viomycins hier direkt ohne grob nachweisbare Schädigung die Zellen zur Mitose anzuregen und zur Teilung zu bringen. Im Bereich der Rinden-

markgrenze überwiegt diese 2. Art der Zellneubildung so stark, daß eine ganze Zone entsteht, in der die Kanälchen sich in breite Stränge *solider Epithelwucherungen* umgewandelt haben. Das Bild entspricht dem in Abb. 10 dargestellten von Versuch E 79 mit 6maliger Injektion von Viomycin und einer Latenz von 6 Tagen nach der letzten Einspritzung.

Die *rechte Niere* zeigt nichts mehr von Nekrosen, sondern den Zustand weitgehender, teils funktionell vollwertiger, teils unvollständiger

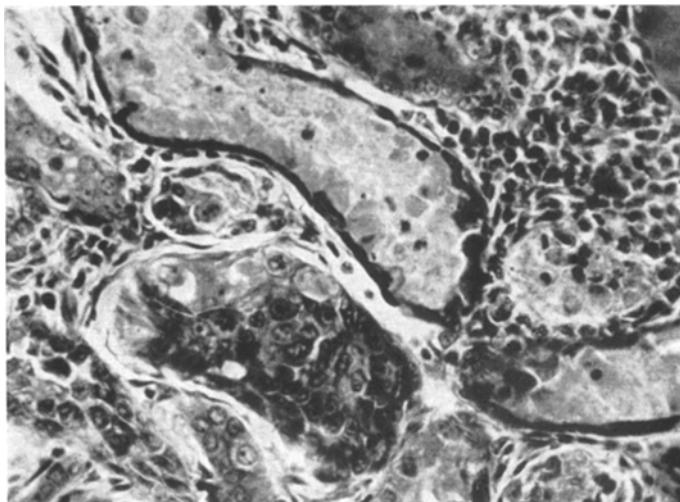


Abb. 9. Versuch E 75 L. Beginnende Regeneration des Tubulusepithels nach 6maliger Einspritzung von Viomycin. Färbung H.-E.

Regeneration, wie sie genauer am nächsten Beispiel beschrieben werden soll.

E. 78: Ratte von 150 g Gewicht. 3.—8. 11. (6mal) je 50 mg Viomycin intraperitoneal. 10. 11. Nephrektomie links. 1. 12. Tötung des Tieres. Rechte Niere 1900 mg, blaß, ödematos, Oberfläche leicht angerauht. Hergewicht 750 mg.

Während die *linke Niere* mikroskopisch wiederum *weitgehende Nekrosen zeigt* und dem Bild von E 75 entspricht, ohne noch wesentliche Speicherungen in Tubuli oder Glomerula erkennen zu lassen, ist in der *rechten Niere* von Nekrosen nichts mehr zu sehen. Glomerula unverändert. Tubuli der Rinde zum großen Teil weit, mit flachem Epithel ausgekleidet, das keinen Bürstensaum, keine Stäbchenstruktur erkennen läßt, sondern mehr einen undifferenzierten funktionslosen Eindruck macht (Abb. 11). So entsteht ein Bild, das an eine *Nephrohydrose* erinnert. Doch ist die Abflachung der Epithelien wohl nicht nur Folge erhöhten Innendrucks, sondern in erster Linie unvollkommener Regeneration, wenn auch die in den Schleifen noch reichlich vorhandenen Zylinder mit zur Erweiterung der höher gelegenen Teile des Nephron

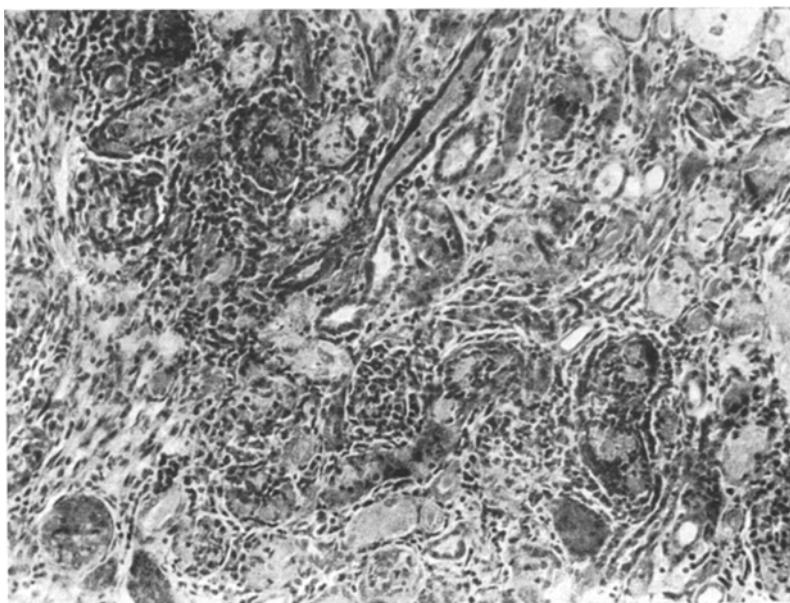


Abb. 10. Versuch E 79 R. Epithelwucherungen in den tieferen Rindenkanälchen nach 6maliger Einspritzung von Viomycin und 6tägigem Zwischenraum nach der letzten Einspritzung. Färbung H.-E.

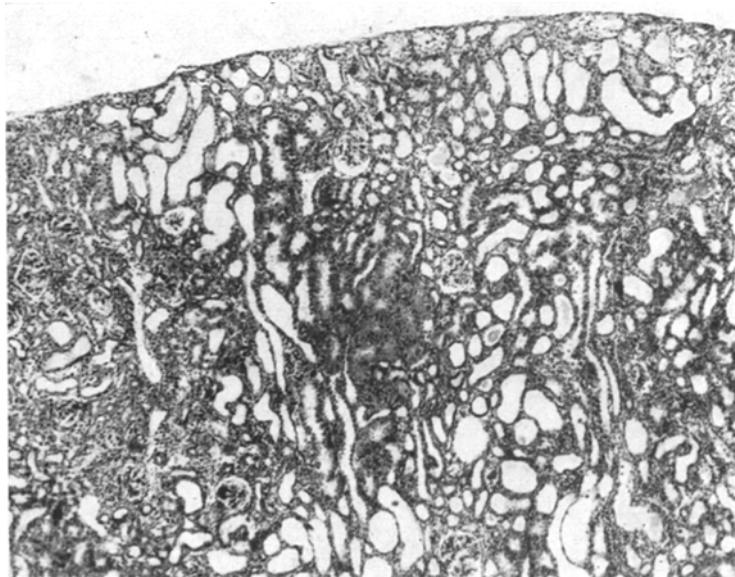


Abb. 11. Versuch E 78 R. Weitgehende Regeneration des Nierengewebes nach 6maliger Einspritzung von Viomycin und Zwischenraum von 23 Tagen nach der letzten Einspritzung bis zur Tötung. Färbung H.-E.

beitragen können. Zwischen diesen Rindenteilen, die die Hauptmasse ausmachen, sieht man, unregelmäßig eingestreut, Gruppen von Harnkanälchen (in Abb. 11 dunkler gefärbt), in denen das Epithel mehr dem der normalen Tubuli contorti entspricht, höher ist, ein fein gekörntes Plasma mit Bürstensaum und Stäbchenstruktur aufweist. Entweder waren diese Gruppen von Tubuli von vornherein vom Untergang verschont geblieben, oder es haben sich einzelne Bezirke zu einer weiter fortgeschrittenen, offenbar funktionell vollwertigen Regeneration herausgebildet.

Über die funktionelle Leistung dieser Nieren kann nach eigenen Feststellungen wenig ausgesagt werden. Das eine ist aber sicher, daß die Tiere trotz der linksseitig ausgeführten Nephrektomie und der schweren Veränderung der rechten Seite einen ganz gesunden Eindruck machten. Jedenfalls zeigen die Versuche, zu wie hochgradiger, teils vollwertiger, teils wohl funktionell unterwertiger Regeneration die Nieren fähig sind, von denen man mit Sicherheit (nach den Befunden der herausgenommenen anderen Seite) sagen kann, daß sie sich in einem Zustand weitgehender Kanälchennekrosen befunden hatten. Und es verdient ganz besonders betont zu werden, daß trotz dieser schweren Nekrose die Funktion aufrechterhalten werden konnte, obwohl die Nephrektomie der anderen Seite doch ohne Zweifel besondere Anforderungen gestellt hatte. Das kann doch wohl nur so erklärt werden, daß für die Ausscheidung der harnpflichtigen Substanzen die Rindenkanälchen keine oder nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen, wie es ja auch heute in der Nierenphysiologie allgemein angenommen wird. Auch bei diesen Spätversuchen sei noch einmal ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die Glomerula (abgesehen von ihrer vorübergehenden hyalin-tropfigen Speicherung) keinerlei krankhafte Veränderungen aufweisen. Sie sind offenbar bis zuletzt voll funktionsfähig gewesen und haben so trotz der schweren Kanälchenschädigung den Ausscheidungsprozeß in ausreichender Weise vollziehen können.

Zusammenfassung

1. Es wird in Versuchen an Ratten die Schädigung der Nieren durch Neomycin und besonders Viomycin geprüft.
2. Bei mehrfacher Einspritzung höherer Dosen entstehen hochgradige Nekrosen der Rindenkanälchen, die sich über ein Vorstadium hyalin-tropfiger Speicherung entwickeln. Auch die Glomerulothelien können sich an dieser Speicherung sekundär beteiligen.
3. Verkalkungsprozesse sind dabei geringer ausgebildet als in der Sublimatniere. Die alkalische Phosphatase der Tubulusepithelien ist stark herabgesetzt.
4. Testversuche mit Bakterienkulturen lassen die Speicherung des Viomycins in den Nieren erkennen.

5. Trotz der hochgradigen tubulären Schädigung bleibt die Funktion der Nieren weitgehend erhalten. Es kommt nicht zur Urämie.

6. Die geschädigten Nierenkanälchen zeigen eine ganz ausgesprochene Neigung zur Regeneration ihres Epithels, wobei aber die funktionelle Wiederherstellung zunächst unvollkommen zu bleiben scheint.

Literatur

BAGGENSTOSS: Zit. nach D. CARR u. Mitarb. — BELL: Zit. nach B. WAISBRENN u. W. SPINK. — CARR, D., K. PFUETZE, H. BROWN, B. DOUGLASS and A. KARLSON: Amer. Rev. Tbc. **63**, 427 (1950). — COLINGWORTH, D. R., u. L. E. JOHNSON: Zit. nach D. CARR u. Mitarb. — FINLAY, A. C. u. Mitarb., BARTZ, Q. R. u. Mitarb., MAYER, L. R. u. Mitarb.: Zit. nach A. M. WALTER u. L. HEILMEYER. — DOERE, W.: Zit. nach H.-D. RENOVANZ. — MOLLARET, P., et R. BASTIN: XXX. Congr. Français des Méd, 1955, S. 21. — RENOVANZ, H.-D.: Ärztl. Wschr. **1955**, 224. — WAISBRENN, B., and W. SPINK: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **74**, 35 (1950). — Ann. Int. Med. **33**, 1099 (1950). — WAKSMAN, S. H., et H. A. LECHEVALIER: Sciences (Paris) **109**, 305 (1949). — WALTER, A. M., u. L. HEILMEYER: Antibioticafibel. Stuttgart: Georg Thieme 1954. — WANNER, J., u. W. KAUFMANN: Schweiz. med. Wschr. **1955**, 339.

Prof. Dr. M. STAEMMLER, Aachen, Städt. Krankenanstalten,
Pathologisch-Bakteriologisches Institut
