

(Aus der 1. med. Klinik und Stadtklinik der Universität in Athen.)

Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen der Nieren bei akuter Sublimatvergiftung¹.

Von

Priv.-Doz. Dr. B. A. Photakis und Em. Nikolaidis.

Da die Veränderungen der Nieren bei Vergiftung mit HgCl_2 so, wie sie in der medizinischen Literatur dargestellt werden, die dabei auftretenden klinischen Symptome nicht völlig erklären, untersuchten wir an Hunden die durch diese Vergiftung hervorgerufenen funktionellen und pathologisch-anatomischen Veränderungen der Nieren.

Bevor wir auf die Beschreibung der Resultate eingehen, welche wir bei diesen experimentellen Untersuchungen erzielten, halten wir es für nötig, kurz das anzuführen, was bis heute über diese Frage bekannt ist.

Histologisch wird bei der akuten Vergiftung durch HgCl_2 in den davon handelnden Arbeiten eine schwere Nekrose der Nierenepithelien beschrieben.

Andererseits werden als Folgen dieser Vergiftung unter anderen klinischen Erscheinungen Hämaturie, Oligurie oder Anurie angeführt.

Ebenso bilden die häufigen psychisch-nervösen Störungen bei dieser Vergiftung, welche bisweilen von Azothämie begleitet ist, ein klinisches Symptom. So bemerken wir in der Literatur, daß bei der Vergiftung mit HgCl_2 die Azothämie in auffallender Weise wächst, 6,57 g% (*Cade, Florence und Horenas*), 6,9 g% (*Millian*), 6,21 und 7,02 g% (*Hehard und Leblanc*), 7,05 g% (*Constantinesco und Ilie*), 7,06 g% (*Faure*), 8,11 und 11—12,50 g% (nach anderen).

Diese Azothämie ist eine Folge der Oligurie bzw. Anurie, welche behoben wird, wenn die Diurese wiederhergestellt wird. Bekanntlich wird diese Azothämie meist durch eine Verstopfung der Harnkanälchen hervorgerufen. Es handelt sich um eine Schädigung der Sekretionsfähigkeit des Nierenparenchyms selbst — im Gegensatz zu der mittelbaren Sekretionshemmung infolge vorhergegangener Gefäßveränderung, der die parenchymatöse Sekretionsstörung, die Stickstoffretention folgen.

Ob wirklich diese qualitative Veränderung des Parenchyms imstande ist, die Vermehrung des Harnstoffes im Blute hervorzubringen, hat man Grund, in Zweifel zu ziehen. Obwohl nun eine Entscheidung zwischen den beiden Ansichten durch eine eingehende histologische Untersuchung der Nieren zu erbringen wäre, ergibt sich aus der Kritik der histologischen Befunde, welche die verschiedenen Verfasser anführen, daß sie bei ihren Versuchen diese Frage zu wenig beachtet haben. Vielmehr hat vor

¹ Mitteilung in der Athener Medizinischen Gesellschaft am 26. V. 1928.

allem das klinische Bild die verschiedenen Beobachter und Forscher interessiert, welche sich bisher mit der Insuffizienz der Nieren infolge von Vergiftung beschäftigt haben.

Während nun alle Autoren übereinstimmend schreiben, daß die Veränderungen der Nieren allein in der Nekrose der Epithelien der Harnkanälchen bestehen, wurden eventuelle Veränderungen des Gefäßsystems völlig vernachlässigt, aus deren alleiniger Untersuchung man die klinisch beobachtete pathologische Funktion des betreffenden Organs erklären könnte.

Diese Gedanken führten uns zu der Erkenntnis, daß die Symptome und das pathologisch-anatomische Bild bei diesen Vergiftungen einander in vielen Punkten nicht entsprachen, denn weder die beobachtete Hämaturie, noch die Azothämien stehen im richtigen Verhältnis zu den bisher bekannten Veränderungen der Nieren.

Da jede pathologische Funktion irgendeines Organes ein physiologisches Beispiel hat, muß uns die Physiologie der Nieren selbst als Führerin bei unseren Untersuchungen dienen. Wie wir aus der Physiologie wissen, sind die Bestandteile des Harnes einerseits Produkte der Sekretion des Nierenparenchyms, andererseits Resultat der Filtration durch die Gefäßwände (Malpighische Körperchen). So wissen wir aus der pathologischen Physiologie, daß die Anurie durch eine Störung der Sekretions- und Filtrationsfunktion der Niere hervorgerufen wird.

Während nämlich physiologisch die Urinbestandteile die durchgängigen Nierenmembranen (die Harnkanälchen und die Malpighischen Körperchen) passieren können, ist bei einer Schädigung dieser beiden Wege (Veränderungen der Harnkanäle und Malpighischen Körperchen) die Sekretions- und Filtrationsfähigkeit der Nieren pathologisch verändert und Oligurie, Anurie und Azothämie das Resultat derselben. Ist aber eine dieser Funktionen aufgehoben, so tritt keine Anurie auf, außer, wenn wir annehmen, daß alle Lumina der Harnkanälchen verstopft sind, was fast niemals bei einem Nierenleiden beobachtet wurde. Daraus schließen wir, daß, wenn die durch Vergiftung mit HgCl_2 herbeigeführten Nierenveränderungen sich nur auf das sezernierende Nierenparenchym beschränkten, keine Anurie vorhanden sein dürfte.

Diese Umstände haben uns veranlaßt, außer den schon bekannten Parenchymveränderungen der Niere nach anderen bisher noch nicht bekannten Filtrationsgebieten zu forschen, d. h. in den Nierengefäßen, und zwar in den Malpighischen Körperchen, da bekanntlich auch bei anderen Vergiftungen, z. B. durch Phosphor, Ricinus, Poleiöl, Hämorrhagien und Nekrosen in den sekretorischen Organen, zu denen vor allem die Niere gehört, auftreten können, gleichzeitig mit Schädigungen in den Endothelien der Capillargefäße, die sich klinisch als Hämaturie äußern.

Wir halten es nicht für zweckmäßig, uns hier mit den parenchymatösen Veränderungen der Niere zu beschäftigen, die ja von vielen Pathologen untersucht und klar beschrieben wurden, und die auch wir in unseren Präparaten völlig bestätigt fanden, wir werden uns vielmehr in diesen experimentellen Untersuchungen mit den Gefäßveränderungen der Nieren beschäftigen, von denen wir keine klare Vorstellung haben.

Unsere Experimente wurden an 18 Hunden ausgeführt. Das Quecksilber wurde ihnen immer in Form von HgCl_2 intravenös gegeben. Die verabreichte Dosis stand im Verhältnis zu dem Gewicht des Hundes, so daß bei einigen von ihnen $0,01 \text{ HgCl}_2$ 1 kg Körpergewicht, bei anderen $0,01 \text{ HgCl}_2$ 2 kg Körpergewicht entsprach. Das HgCl_2 wurde in der Spritze gelöst, welche wir vorher mit 5–10 ccm H_2O gefüllt hatten; nach der völligen Lösung machten wir die intravenöse Einspritzung.

Die zu dem Experiment verwandten Hunde können in 2 Kategorien eingeteilt werden:

1. Versuchstiere, welche nur einige Minuten oder auch einige Stunden nach der Einspritzung noch lebten und dann verendeten, ohne uriniert zu haben, und

2. in solche, welche nach der Einspritzung einige Tage lebten und dann verendeten oder auch noch weiterlebten und Harn abließen. Ruhrartige Erscheinungen waren in gleicher Weise bei beiden Kategorien vorhanden.

Diese Einteilung haben wir nach den klinischen Erscheinungen unternommen, welche die Tiere nach der intravenösen Einspritzung von $0,02$ – $0,17 \text{ HgCl}_2$ darboten.

Histologisch beobachteten wir an den Nieren der Hunde bzw. 1. Kategorie folgendes: Hyperämie der Nieren mit Hämorrhagien in den Malpighischen Körperchen und in den Harnkanälchen. Die Untersuchung der Capillargefäße der Niere und besonders der Malpighischen Körperchen zeigte, daß die Endothelzellen derselben nekrobiotische Veränderungen (Schwellung, Schrumpfung, Nekrose) aufwiesen. Dazu wurden auch Rupturen in den Capillargefäßen beobachtet. Diese Gefäßveränderungen erklären die beobachteten Hämorrhagien vollständig (per diapidesin oder per rhexin). Das Parenchym zeigte die bekannten, von verschiedenen Beobachtern geschilderten nekrobiotischen und nekrotischen Veränderungen.

Die 2. Kategorie wurde wieder geteilt: a) in Hunde, welche 2–5 Tage nach der Einspritzung verendeten und b) in solche, welche nach 10 Tagen von uns getötet wurden. Die Nieren der Hunde der ersten Gruppe zeigten eine grauweiße Farbe, Anämie, Nekrose der Kanälchenepithelien mit Wiederherstellungserscheinungen derselben. Einige Malpighische Körperchen zeigten Schrumpfungen mit Überfärbung durch basische Farbstoffe, bekanntlich ein Zeichen der Ablagerung von Calcium auf

nekrotischem Gewebe. Dagegen zeigten die Nieren der Hunde der zweiten Gruppe eine tiefrote oder rote Färbung und Hyperämie der Gefäße. Die Endothelzellen waren meistens normal.

Das gesund gebliebene Parenchym zeigte Regeneration und im allgemeinen Wiederherstellungsprozesse der abgestorbenen und abgefallenen Epithelien. Dieser tätig fortschreitende Prozeß wird von einer leichten Hyperämie der Capillargefäße begleitet, der die obenerwähnte tiefrote oder rote Färbung des Organs zuzuschreiben ist.

Infolge dieser experimentellen Befunde der Nierenveränderungen zogen die Gefäßveränderungen unsere Aufmerksamkeit auf sich, welche wir bei den Nieren der 1. Kategorie beobachteten. Bezüglich der Gefäßveränderungen der Nieren bei solchen Vergiftungen bemerken wir nun, daß *Oberling* (Arch. d'Anat. path. 1924) bei der allgemeinen Beschreibung der Nierenveränderungen bei den verschiedenen Nierenkrankheiten anführt, daß bei Vergiftungen mit HgCl_2 die Malpighischen Körperchen, außer einem einfachen hyperämischen Zustand, keine anderen Veränderungen zeigen. Die Hämaturie schreibt er in diesen Fällen den Rupturen der Capillargefäße des Parenchyms zu.

Vor ihm untersuchten *Askanazy* und *Nakata* (1919) die Veränderungen der Nieren in 15 Fällen von Vergiftung mit HgCl_2 , und alle ihre Befunde werden durch unsere Versuche auch vollständig bestätigt, nur mit dem Unterschiede, daß sie im ersten Stadium der Vergiftung nach 24 Stunden Hyperämie ohne Hämorrhagie antrafen, während wir auch Hämorrhagien beobachteten. Über eventuelle Veränderungen der Nierengefäße wird in der obengenannten Arbeit nichts Wesentliches erwähnt.

Unsere Beobachtungsergebnisse unterscheiden sich von denen der Verfasser, die vor uns darüber gearbeitet haben dadurch, daß wir nicht nur einfache Hyperämien und Hämorrhagien beobachteten, sondern, wie oben erwähnt, auch Veränderungen der Capillargefäße der Nieren und besonders der Malpighischen Körperchen, welche die eingetretenen Hämorrhagien durch Gefäßberstungen erklärten. Zwar können Hämorrhagien ohne Veränderung der Gefäße vorkommen, aber sind dann diapedesischer Natur und stammen nicht von einer Berstung der Gefäßwand.

Unsere Resultate fördern ferner die aufgeworfene Frage, ob zu den „Nephrosen“, zu welchen nicht nur alle durch Störung des Stoffwechsels der Epithelzellen der Nieren hervorgerufenen morphologischen Veränderungen, die nicht von entzündlichen Elementen begleitet werden, sondern auch die nekrotischen bzw. nekrobiotischen, gehören, auch die Nierenveränderungen infolge von Sublimatvergiftung und die nicht entzündlichen Veränderungen der Malpighischen Körperchen zu zählen sind.

Diese Ausdehnung des Begriffes der „Nephrose“ auf die nicht entzündlichen Veränderungen der Malpighischen Körperchen hat zuerst *Fahr*

vorgeschlagen, der die „Nephrose“ in „Malpighionephrose“ ändern wollte, die jedoch von *Aschoff*, *Herxheimer*, *Loehlein* und andere abgelehnt worden ist.

Aus diesen Befunden kommen wir zu folgenden Resultaten:

1. Das Quecksilber schädigt nicht nur, wie fast von allen Autoren angenommen wird, die sekretorischen Epithelien der Nieren, sondern auch ihr Gefäßsystem.

2. Solche Veränderungen dürfen nicht mehr, wie bisher, „toxisch-parenchymatöse Nephritiden“ oder „nekrotische Nephrosen“ benannt werden, sondern sind als „Malpighionephrosen“, oder besser „Angionephrosen“ zu bezeichnen.

I. Kategorie.

Nr.	Tage	Gewicht kg	Dosis cg	Tod	Bemerkungen
1	1. III. 1927	7	0,04	5 Min.	Krämpfe, Tod.
2	7. III. 1927	15	0,10	2 „	„ „
3	15. III. 1927	17	0,17	10 „	„ „
4	1. IV. 1927	10	0,10	15 „	„ „
5	8. IV. 1927	10	0,10	24 St.	Speichelfluß, dysenterische Entleerungen, Koma, Tod.
6	9. IV. 1927	8	0,04	7 „	desgl.
7	17. IV. 1927	7	0,07	8 „	desgl.
8	26. IV. 1927	11	0,05	10 „	desgl.

II. Kategorie.

1	1. IV. 1927	14,0	0,07	24 St.	
2	8. IV. 1927	7,0	0,04	3 Tage	
3	15. IV. 1927	4,48	0,04	2 „	
4	17. IV. 1927	5,0	0,025	5 „	
5	21. IV. 1927	6,0	0,027	5 „	
6	17. V. 1927	6,50	0,03	5 „	
7	17. V. 1927	10,20	0,05	11 „	Von uns getötet.
8	17. V. 1927	10,0	0,04	—	Lebt und
9	2. VI. 1927	8,0	0,04	5 „	wird nach 15 Tagen (s. Nr. 9) wieder eingespritzt
10	2. VI. 1927	12,0	0,05	11 „	Von uns getötet.

Literaturverzeichnis.

¹ *Achard, F. Saint Giront*, Soc. méd. des Hôp. **1912**, 1000. — ² *Marcel, M., Faure, Beaulieu*, Soc. méd. **1912**. — ³ *Milian, Mougenc de Saint Avid*, Paris méd. **1917**, 212. — ⁴ *Livierato, S.*, Soc. méd. des Hôp. Paris **1918**, 339. — ⁵ *Achard*, Paris méd. **1922**, Nr 27. — ⁶ *Bernard, E.*, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1924**. — ⁷ *Constantinesco et Ilie*, Paris méd. **1924**, 209. — ⁸ *Schauffard*, Semaine méd. **1905**. — ⁹ *Heineke*, Beitr. path. Anat. **45**. — ¹⁰ *Rathery*, Arch. Mal. Reins. *Ambard et Papin*, Arch. Mal. Reins **1**, Nr 3, 317. — ¹¹ *Askanazy und Nakata*, Korresp.bl. Schweiz. Ärzte **1919**, Nr 3. — ¹² *Oberling*, Arch. d'anat. path. **1924**.