

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau
[Direktor: Prof. Dr. M. Staemmler].)

Experimentelle Bleischrumpfnieren.

Von
W. Eger.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 16. Februar 1937.)

Um dem Wesen der menschlichen Schrumpfniere näher zu kommen, wurde auch das Tierexperiment zu ihrer Erforschung mit herangezogen. Es gibt eine Reihe von Stoffen und Methoden, mit denen man versuchte, Schrumpfniere beim Tier zu erzeugen. Am häufigsten wurde das Uran verwandt, nachdem man die toxische Wirkung dieses Metalles auf die Nieren entdeckt hatte.

Als einer der ersten untersuchte *Suzuki* im einzelnen in einer eingehenden Arbeit die Wirkung des Urans auf die Nieren im Tierversuch. Die Veränderungen, die dabei auftraten, spielten sich fast ausschließlich an den Tubuli contorti ab. Sie zeigten die typischen Bilder, die für die Nephrose kennzeichnend sind. Bei chronischer Vergiftung gelang es ihm, Schrumpfniere zu erzeugen, die nach seinen Angaben durchaus als tubuläre aufzufassen sind. An den Glomeruli sah er dabei fast keine Veränderungen. Sie traten nur in ganz wenigen Fällen auf und bestanden in geringer hyalintropfiger Entartung der Capillarendothelen und Quellung der Capillarschlingen. Gefäßschädigungen rief die Uranvergiftung dabei nicht hervor. Diese Versuche sind von zahlreichen Autoren wie *Smith, Gil y Gil, Schleyer, Hedinger* und *Takayasu, Christian und O'Hare, Ophius, Vasiliadis* u. a., teilweise mit anderer Fragestellung wiederholt worden. Die Ergebnisse bezüglich der Nierenveränderungen waren immer im wesentlichen dieselben: bei akuter Vergiftung Nephrose und bei chronischer nephrotisch-tubuläre Schrumpfniere fast ohne jede Beteiligung der Glomeruli. Nur *Baehr* fand regelmäßige Veränderungen der Glomeruli, wenn er Uran in genügend hoher Konzentration direkt in die Nierenarterie spritzte. Außer Uran benutzte *Suzuki* bei seinen Versuchen Chrom und Sublimat. Andere verwandten weiterhin noch Wismut, Arsen, Kantharidin und Jod, wobei sie teilweise eine besondere Methode der Applikation anwandten. Der Erfolg blieb im wesentlichen derselbe wie beim Uran, wenn auch bei chronischer Vergiftung mit diesen Mitteln die Stärke und Ausbreitung der Schrumpfung nicht dieselben Ausmaße erreichte. Vor allen Dingen brachten diese Versuche keine Änderung in der Form und Art der Nierenerkrankung.

Einen ganz anderen Weg zur Erzeugung von Schrumpfniere im Tierexperiment beschritt *Domagk* mit seiner Röntgenbestrahlung der Nieren. Aber auch bei dieser Methode stand die Schädigung der Epithelen im Vordergrund. *Domagk* sah einige Zeit nach der Bestrahlung herdförmigen Untergang der Hauptstücke. Er betont ausdrücklich, daß die Glomeruli gut erhalten waren und konnte diesen Befund auch in späteren Stadien erheben, wo es schon zu ausgedehnten narbigen Prozessen gekommen war. Die Schrumpfung der Niere führte er auf den Untergang der geschädigten Tubuli zurück. Nur in Fällen hochgradiger Schrumpfniere fand *Domagk* auch Hyalinisierung der Glomeruli. Dann war es allerdings nicht mehr

zu entscheiden, ob die Glomeruli- oder die Epithelveränderungen das Primäre der Erkrankung darstellten. Man mußte aber nach dem Ablauf der einzelnen Stadien der Röntgenschädigung annehmen, daß es sich auch hier in jedem Fall um eine tubuläre Schrumpfniere handelte.

Fast dasselbe erreichte *Schmidtman* mit einer ganz anderen Methode. Sie sah regelmäßig bei Cholesterin- und Lecithinfütterung bei Kaninchen und Ratten, denen die Milz extirpiert war, Schrumpfniere entstehen. Auch sie hebt die gut erhaltenen Glomeruli in den Narbengebieten hervor und führt die Entstehung der Schrumpfniere auf Schädigung der Tubuli zurück.

In letzter Zeit haben *Adams*, *Egloff* und *O'Hare* durch intravenöse Injektion von Radiumemanation bei Hunden tubuläre Schrumpfniere erzeugt. Sie konnten allerdings auch Gefäßveränderungen feststellen, die sie aber als eine sekundäre Erscheinung betrachteten.

Zu erwähnen wären noch die Versuche von *Orofino*, der durch Unterbindung der Nierenvenen Schrumpfniere tubulärer Art hervorrief. Ähnliche Ergebnisse erzielte *Maatz* durch kurzdauernde Abklemmung der Nierenarterie.

Während bei den eben angeführten Tierexperimenten die Form der Nierenerkrankung und ihr Ausgang in Schrumpfung ziemlich eindeutig und übereinstimmend beschrieben werden, herrscht über die tierexperimentellen Veränderungen der Nieren bei chronischer Bleivergiftung durchaus keine einheitliche Meinung. Schon die Tatsache, daß einige (*Rosenstein*, *Heubel*) das Auftreten von stärkeren Nierenveränderungen im Tierexperiment überhaupt abstreiten, zeigt, wie unklar die Ergebnisse sind. *Legge* und *Goadby* stellten dasselbe nach zweijähriger Versuchsdauer an Katzen fest.

Die Untersucher, die eindeutige Veränderungen beschrieben, kann man in zwei Gruppen einteilen. Die einen fanden ausgesprochene Gefäßerkrankungen mit geringer Beteiligung der Tubuli, die anderen nur Schädigungen der Harnkanälchen ohne jede Gefäßbeteiligung. Zwischen beiden stehen diejenigen, die beides in mehr oder weniger starkem Ausmaße an den Nieren sahen. *Hoffa* gehört mit seinen Befunden an Meerschweinchen zur ersten Gruppe. Er beschrieb Intimaverdickungen der größeren Gefäße, Zerreißungen der geschädigten Gefäßwand und als Folge davon interstitielle Blutungen. In verschiedenen Schichten der Blutgefäße kam es zu fortschreitenden Degenerationserscheinungen und Verdickungen, die zur Einengung des Gefäßlumens und sogar bis zum vollständigen Verschluß führten. Blutungen in die Glomeruluskapseln mit Kompression der Glomeruli waren häufige Befunde. Die Tubuli beteiligten sich nur ganz wenig an dem Erkrankungsprozeß. *Hoffa* sah demnach in der Gefäßerkrankung das Primäre der Nierenveränderung bei Bleivergiftung und zog daraus den Schluß, daß die Schrumpfniere bei Bleivergiftung vasculärer Art seien. Demgegenüber betont *Jores* ausdrücklich, daß er bei seinen Versuchen an Kaninchen niemals Gefäßveränderungen gesehen habe. Er konnte nur Läsionen des Epithels finden, also rein nephrotisch-tubuläre Prozesse. Die Epithelien zeigten dabei trübe Schwellung des Protóplasmas mit Übergang in eine feinkörnige und hyalintropfige Entartung und gingen unter den Zeichen schwerer Kernschädigung allmählich zugrunde.

Ähnliche Beschreibungen geben *Charcot* und *Gombault*, *Prevost* und *Binet*, *Hirsch*, *Coen* und *D'Ajutulo*, *Ophüls* u. a. Daneben erwähnt *Petroff* vereinzelt Intimaverdickungen, *Ophüls* hyalintropfige Infiltration der kleinen Blutgefäße, *Rühl* Verfettungen der Endothelien kleiner und mittlerer Arterien, *Coen* und *D'Ajutulo* hyaline Entartung von Capillaren, gleichzeitig eine karyokinetische Proliferation des Endothels in den Gefäßen. Von diesen Untersuchern wird aber die

parenchymatöse Veränderung in den Vordergrund gestellt und die Gefäßerkrankung nur als Begleit- und Folgeerscheinung aufgefaßt.

Weiter wird mehrfach die Ablagerung eines gelblichbräunlichen Pigments in den Epithelien und im Zwischengewebe erwähnt, das teilweise als Blutpigment angesehen wird (*Jores, Ophüls*). Häufig werden Ablagerungen von Konkrementen beschrieben. Es sind nach *Jores* kugelige Gebilde, die teilweise Schichtung zeigen, hell und stark lichtbrechend, manchmal total verkalkt sind. *Jores* meint, daß außer Kalk noch andere Salze, vielleicht Urate bei der Bildung der Konkremente eine Rolle spielen. *Prevost* und *Binet* ziehen in Erwagung, ob es Kalkinfarkte oder Harnsäuredepots sein könnten. Jedenfalls ist die Art der Ablagerung ungeklärt.

Über Bindegewebswucherungen und ausgesprochene größere Schrumpfungsprozesse bei der experimentellen Bleischrumpfniere liegen nur wenige Angaben vor. *Kobert* bestreitet, daß durch Bleivergiftung bei Tieren überhaupt eine deutliche Schrumpfung der Nieren auftreten könne. *Jores* sah bei seinen Versuchen in einem Falle einen einzelnen Schrumpfungsherd, *Ophüls* bei einem seiner Meerschweinchen, das er 3 Jahre im Versuch hatte, Granulierung der Oberfläche mit Verschmälerung der Rinde und *Hoffa* auch einmal eine ganz feine Granulierung. Ebenso konnten *Fasoli*, *Maier* und *Charcot* und *Gombault* erst nach lange fortgesetzten Versuchen hin und wieder eine feine Granulierung erzielen. Wie es scheint, kommt es also beim Tier nur zu Vorstufen der Schrumpfung (*Flury*).

Im Gegensatz dazu ist bei der menschlichen Bleivergiftung die Schrumpfniere kein seltener Befund. Granulierung der Oberfläche und Verkleinerung des Organs deuten dann schon makroskopisch auf die Schrumpfung hin. Histologisch sind vor allen Dingen die Gefäßveränderungen auffallend. Sie zeigen in der Regel das Bild der malignen Sklerose *Fahrts*. Diese Gefäßveränderung hält man heute allgemein für das Primäre der Erkrankung. *Fahr*, der die maligne Nephrosklerose auf toxische Schädigungen zurückführt, sieht im Blei eines der Gifte, das diese Arterienveränderungen hervorrufen kann. Die Besonderheit der Bleischrumpfniere gegenüber der gewöhnlichen malignen Nephrosklerose besteht darin, daß die gewundenen Harnkanälchen erweitert sind. Der Befund ist aber nicht regelmäßig zu erheben.

Bei eigenen Tierversuchen mit chronischer Bleivergiftung, die an jungen Ratten zu anderen Zwecken durchgeführt wurden, fielen an den Nieren erhebliche Veränderungen auf. Sie sollen als ein Beitrag zur experimentellen Erzeugung von Bleischrumpfnieren im folgenden mitgeteilt werden. Es wurden zwei Versuchsreihen mit 17 und 9 Ratten angesetzt. Die Tiere wurden in Einzelkäfigen gehalten und mit der üblichen Stallkost gefüttert. Das Anfangsgewicht der Ratten betrug durchschnittlich 60—80 g. Den Ratten der ersten Versuchsreihe (B) gaben wir neutrales Bleiacetat in 1%iger Lösung subcutan zunächst 1 ccm täglich, den Tieren, die wir uns länger im Versuch halten wollten, $\frac{1}{2}$ ccm. Nach etwa 14 Tagen traten subcutane Abscesse und Hautnekrosen auf, die mit zunehmender Dauer des Versuches starke Ausdehnung annahmen. Ein Teil der Tiere ging nach einer Versuchsdauer von etwa einem Monat spontan zugrunde, ein Teil wurde getötet, bei den übrigen wurden die Injektionen nach Auftreten der Abscesse solange abgesetzt, bis sich die Tiere wieder etwas erholt

hatten. Es wurde ab und zu mit den Dosen bis auf $\frac{1}{4}$ ccm zurückgegangen und immer wieder ausgesetzt, wenn es der Zustand der Tiere erforderte. Auf diese Weise wurden die Ratten unter einer chronischen

Tabelle 1. Versuchsreihe mit Bleiacetat (1%ig) (täglich $\frac{1}{4}$ —1 ccm).

Tier	Zeit	Nierenveränderungen			
		makroskopisch		mikroskopisch	
	Monat	Größe	Granulierung	Ablagerung	Narbenbildung
B 8	$\frac{1}{2}$	normal	0	0	0
B 9	$\frac{1}{2}$	"	0	0	0
B 10	$\frac{1}{2}$	"	0	+	0
B 13	$\frac{3}{4}$	"	0	+	0
B 18	1	"	0	+	0
B 17	$1\frac{1}{4}$	"	0	++	0
B 16	$1\frac{1}{2}$	"	0	+++	0
B 15	$1\frac{1}{2}$	"	0	++	0
B 14	$1\frac{1}{2}$	"	0	++	0
B 12	$1\frac{1}{2}$	"	0	+++	0
B 11	$1\frac{1}{2}$	"	0	++	0
B 7	3	verkleinert	++	+++	++
B 6	4	"	+++	+++	+++
B 20	$7\frac{1}{2}$	normal	+++	+++	+++
B 21	$7\frac{1}{2}$	vergrößert, einseitig Hydronephrose	+++	+++	+++
B 22	8	normal, einseitig Hydronephrose	+++	+++	+++

Tabelle 2.
Versuchsreihe mit Bleiessig (20fache Verdünnung) (täglich $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ ccm).

Tier	Zeit	Nierenveränderungen			
		makroskopisch		mikroskopisch	
	Monat	Größe	Granulierung	Ablagerung	Narbenbildung
BL 5	$\frac{3}{4}$	normal	0	+	0
BL 3	1	"	0	+	0
BL 1	1	"	0	++	0
BL 2	$1\frac{1}{2}$	vergrößert	0	+++	0
BL 8	2	normal	0	++	0
BL 6	$2\frac{1}{4}$	vergrößert	0	+++	0
BL 4	$2\frac{1}{4}$	"	+	+++	+
BL 7	$3\frac{1}{2}$	"	++	+++	+
BL 9	$4\frac{1}{2}$	"	++	+++	++

Bleivergiftung gehalten. Die längste Versuchsdauer betrug 8 Monate (s. Tabelle). Die zweite Versuchsreihe (BL) wurde mit basischem Bleiessig (spez. Gew. 1,24) in 10facher, später in 20facher Verdünnung angesetzt und davon subcutan 1 ccm verabreicht. Es traten auch hier Nekrosen und Abscesse auf, jedoch in noch stärkerem Maße. Im übrigen wurde dieselbe Versuchsanordnung angewandt wie oben. Beide Versuchsreihen zeigten dieselben Ergebnisse.

Aus den gesamten Versuchen sollen 3 Fälle als Beispiele angeführt werden und zur näheren Beschreibung dienen. Sie sollen vor allen Dingen verschiedene

Entwicklungsstufen und Stadien aufzeigen, die die Nieren bei der Bleivergiftung durchmachen.

Fall 1. B 16. Männliche Ratte. Versuchsdauer $1\frac{1}{2}$ Monate. Anfangsgewicht 30 g. Endgewicht 50 g. Am Ende des Versuches getötet. Sektion: Ausgedehnte Defekte der Haut am Bauch und an den Flanken. Subcutane Nekrosen mit Bleiinkrustationen. Milz vergrößert. Nieren und übrige Organe makroskopisch unverändert.

Histologischer Befund der Nieren: Glomeruli und Gefäße unverändert. In den Tubuli contorti und den dünnen geraden Schenkeln

Abb. 1. Vollständige Ausstopfung eines geraden Harnkanälchens mit Bleiablagerungen an der Rinden-Markgrenze. Häm.-Eos.

der Henleschen Schleife an der Rindenmarkgrenze finden sich grünlich durchscheinende, kugelige Konkremente, die teilweise konzentrische Schichtung aufweisen.

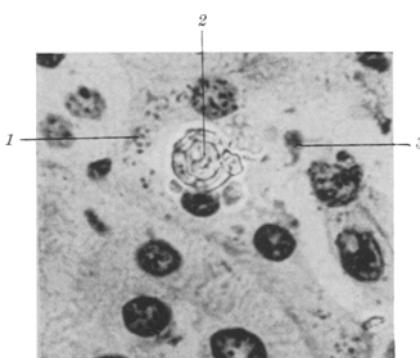


Abb. 2. 1 Hyalintropfige Infiltration des Epithels eines Harnkanälchens. 2 Bleiablagerung. 3 Kerentrümmer. Weigertsche Fibrinfärbung.

den Kernen bestehen in blasiger Auftreibung, Pyknose und Kernzerfall (Abb. 2).

Fall 2. BL 9. Männliche Ratte. Versuchsdauer 4 Monate. Anfangsgewicht 80 g, Endgewicht 145 g. Am Ende des Versuches getötet. Sektion: Nekrosen der Haut. Ausgedehnte subcutane Bleiablagerungen. Milz vergrößert, bräunlich gefärbt.

In den gewundenen Harnkanälchen liegen sie vereinzelt oder in Gruppen, in den geraden Kanälchen können sie sich zu Haufen zusammenballen und zur vollständigen Ausfüllung und Verstopfung der Tubuli führen (Abb. 1). Hin und wieder sind die Konkremente gerade beim Eintritt ins Nierenbecken zu beobachten. Die Epithelien der Tubuli um die Ablagerungen herum stoßen sich teilweise ab, zum anderen Teil zeigen sie grobkörnige Auflockerung und Zerfall des Protoplasmas. In den Epithelien eingeschlossen hyaline Tropfen (Abb. 2) oder ein gelblichbräunliches, tropfig abgelagertes Pigment. Die hyalinen Tropfen färben sich mit Weigerts Fibrinfärbung verschieden intensiv blau, zeigen unterschiedliche Größe und keine bestimmte Anordnung im Zelleib. Die Veränderungen an

Nieren leicht vergrößert, von graugrüner Farbe, mit fein granulierter Oberfläche. Übrige Organe ohne Befund.

Histologischer Befund der Nieren: Glomeruli und Gefäße unverändert. Die Ablagerungen haben gegenüber Fall 1 an Menge zugenommen, färben sich mit Hämatoxylin nun intensiv blau und liegen jetzt auch hin und wieder im Interstitium. Veränderungen an den Epithelien der Harnkanälchen wie bei Fall 1 nur in stärkerem Ausmaß. Stärkerer Epithelzerfall, dazu stellenweise Erweiterung der Tubuli contorti und kleinste, über die Nieren verstreute Narben (Abb. 3). Das Epithel der erweiterten Harnkanälchen ist abgeflacht. Im Lumen liegen häufig abgestoßene Epithelien und kugelige Konkremente. In den Narben ebenfalls Konkremente und massenhaft gelblichbräunliches Pigment. Die Narben bestehen aus zusammengesunkenen Kanälchen mit Epithelresten, einwuchernden jungen Bindegewebszellen und sind durchsetzt von spärlichen Lymphocyten.

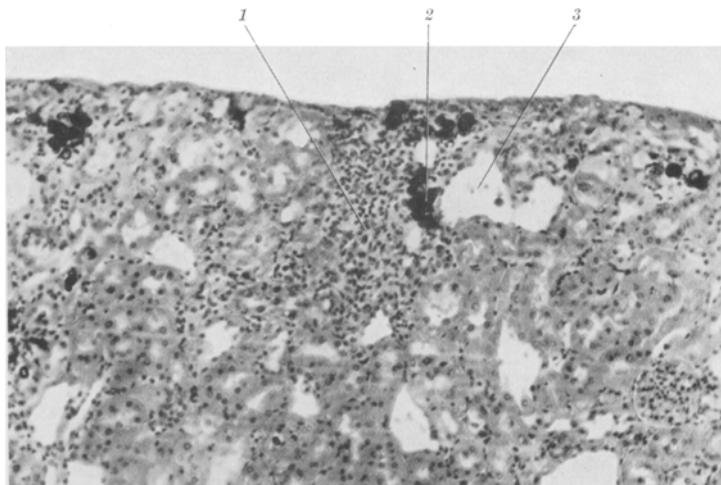


Abb. 3. Beginnende Nierenschrumpfung. 1 Kleine Narbe mit leichter Einziehung der Oberfläche. 2 Bleiablagerungen. 3 Erweitertes Harnkanälchen. Häm.-Eos.

Fall 3. B 6. Männliche Ratte. Versuchsdauer 4 Monate. Anfangsgewicht 60 g. Endgewicht 95 g. Getötet. Sektionsbefund: Allgemeine Abmagerung und Kachexie. Subcutane Nekrosen und Bleiablagerungen. Das Herz erscheint vergrößert, die Nieren deutlich verkleinert, graugrünlich verfärbt, diffus und ziemlich grob granuliert. Milz vergrößert, bräunlich gefärbt.

Histologischer Befund der Nieren (Abb. 4). Breite Narbengebiete wechseln mit Gruppen erheblich erweiterter Kanälchen ab, denen an der Oberfläche Einziehungen mit Vorwölbungen entsprechen. Die Glomeruli sind in allen Teilen der Niere, auch in den Narbengebieten gut erhalten. Verödung, hyaline Entartung derselben ist nirgends anzutreffen. Ebenso sind die Gefäße völlig unversehrt. Wieder bieten die Epithelien der Harnkanälchen die stärksten Veränderungen. Die Bilder sind im wesentlichen dieselben wie bei Fall 1 und 2. Nur überwiegen bei weitem die krankhaften Prozesse das noch erhaltene normale Parenchym. Wieder massenhaft gelblichbräunliches Pigment mit Fetttröpfchen in den Epithelien. Die groben Ablagerungen verhalten sich wie in Fall 1 und 2.

Zusammenfassend wäre also zu sagen, daß bei der Sektion der Tiere, die nur kürzere Zeit im Versuch standen, mit freiem Auge an den Nieren

keine Veränderungen zu bemerken sind (s. Tabelle). Nach längerer Dauer kann man zunächst eine Vergrößerung des Organs mit graugrüner Verfärbung und einer feinen Granulierung feststellen. Die Granulierung des Organs wird am Schluß des Versuches ganz ausgeprägt und deutlich (Abb. 5) und geht dann in 2 Fällen mit einer erheblichen Verkleinerung der Niere einher. In zwei der am längsten durchgeföhrten Versuche sind daneben einseitige Hydronephrosen mit Parenchymabschluß aufgetreten.

Mikroskopisch findet man zunächst an den Gefäßen und an den Glomeruli auch bei stärkster Allgemeinveränderung der Niere nichts,

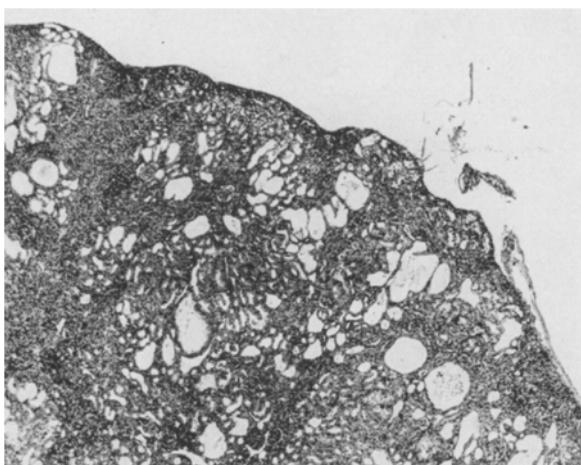


Abb. 4. Übersicht. Vollständig ausgebildete Schrumpfniere. Breite Narben abwechselnd mit Gruppen erweiterter Harnkanälchen. Grobe Granulierung der Oberfläche. Häm.-Eos.

was auf eine krankhafte Beteiligung des Gefäßapparates hindeuten könnte. Es ist im Gegenteil immer wieder auffallend, wie gut die Glomeruli auch in den Narbengebieten erhalten sind. Die Veränderungen spielen sich im wesentlichen nur an den Harnkanälchen ab. Im Anfang der Vergiftung ist der Befund in letzteren noch ziemlich gering. Am auffälligsten sind in den Harnkanälchen die groben Ablagerungen, die zunächst im Hämatoxylinpräparat eine grünlich durchsichtige Farbe zeigen, im übrigen kugelige Gestalt und vereinzelt konzentrische Schichtung aufweisen. Man trifft sie in Gruppen geordnet in den gewundenen Harnkanälchen vielfach unmittelbar unter der Nierenkapsel und in den geraden Harnkanälchen am Übergang von Rinde und Mark. Manchmal scheinen sie zur Verstopfung des Kanälchens zu führen (Abb. 1). Die Ablagerungen nehmen mit der Dauer des Versuches an Menge zu und färben sich mit Hämatoxylin dann intensiv blau und man findet sie auch dann ab und zu im interstitiellen Bindegewebe liegen. Die Epithelien der Harn-

kanälchen um die Ablagerungen sind mit hyalinen Tropfen angefüllt (Abb. 2). Dieser Befund nimmt mit der Länge des Versuches und der Stärke der Allgemeinveränderungen an der Niere ebenfalls zu. Nun konnten wir bei Kontrolltieren, denen andere Lösungen (Aluminium- und Phosphorsalzlösungen) während derselben Zeitdauer gespritzt wurden, und die davon ebenfalls wie die Bleitiere ausgedehnte subcutane Abscesse und Nekrosen bekamen, dieselbe hyalintropfige Infiltration der Nierenepithelien, aber sonst keine Veränderungen erzielen. Wir möchten also diesem Befunde keine große Bedeutung beimessen. Wesentlich erscheint uns dagegen das Verhalten der Kerne. Auftriebung, Pyknose, Kernzerfall treten als sichere Zeichen einer Erkrankung der Tubulusepithelien auf, die mit grobem Zerfall des Protoplasmas, Zerstörung des Bürstensaumes und Abstoßung von Epitheliien einhergeht. Auffallend ist ferner in den Epitheliien ein gelblichbräunliches Pigment, das keinerlei Farbreaktion zeigt.

Mit dem Fortschreiten der Vergiftung nehmen die gesamten Veränderungen zu. Es treten jetzt kleine Narben auf, meist im Zusammenhang mit Konkrementen, die dann innerhalb der Narbe liegen. Die Narben bestehen aus zusammengefallenen Harnkanälchen mit Epithelresten, gewucherten Endotheliien und Fibroblasten, durchsetzt von wenigen Lymphocyten. Zu stärkerer entzündlicher Infiltration kommt es nicht. In dem narbigen Gewebe lagert sich massenhaft das gelblich-bräunliche Pigment ab. Diese Narbenbildung geht mit gruppenartiger Erweiterung von daran angrenzenden gewundenen Harnkanälchen einher. Schreitet der Prozeß weiter, dann nimmt in den ausgeprägten Fällen nun einerseits die Narbenbildung, andererseits die Erweiterung der Harnkanälchen so zu, daß normale Tubuli fast nicht mehr gefunden werden. Die Veränderungen bieten im einzelnen dieselben Bilder, wie sie schon oben beschrieben wurden (Abb. 1—4).

Wie ist die Entstehung der Veränderung und der Ablauf des ganzen Geschehens aus den gewonnenen Bildern zu erklären? Das Blei wird zunächst von den Glomeruli ausgeschieden, ohne daß die Glomeruli selbst dabei geschädigt werden. In den gewundenen Harnkanälchen fällt das Blei aus und bildet die Konkremeante. Ein Teil der Konkremeante bleibt liegen, ein anderer wandert weiter, gelangt in die geraden Harnkanälchen und führt mitunter zur vollständigen Verstopfung einzelner Tubuli recti. Ein dritter Teil wird in das Nierenbecken ausgeschieden. Die Anwesenheit des Bleies in den Tubuli hat eine Schädigung des Epithels mit Nekrose zur Folge, wie sie sich in den oben beschriebenen Bildern darstellt. Die Gruppe der geschädigten Harnkanälchen fällt zusammen, es kommt zur Einwucherung von Bindegewebe, also zur Narbenbildung. Liegt die Narbe unter der Kapsel, verursacht sie eine kleine Einziehung (Abb. 3). Mit diesem Augenblick entsteht eine feine Granulierung an der Nierenoberfläche, die schon mit bloßem Auge zu erkennen ist

(s. Tabelle). Durch das Zusammenfallen von Harnkanälchen, die Konkremente enthalten, und die bindegewebige Wucherung scheinen die Konkremente jetzt auch im interstitiellen Gewebe zur Ablagerung zu kommen. Sie färben sich nun mit Hämatoxylin dunkelblau. Man wird das wohl darauf zurückzuführen haben, daß sie sich nun mit Kalksalzen inkrustieren. Die zu gleicher Zeit auftretenden Erweiterungen einzelner Tubuli dürften durch die Verlegung des Lumens mit Konkrementen und abgestoßenen Epithelien zustande kommen. Die erweiterten Kanälchen buckeln stellenweise die Nierenoberfläche vor und verstärken damit die Granulierung. In diesem Stadium sind die Epithelien geschwollen, so

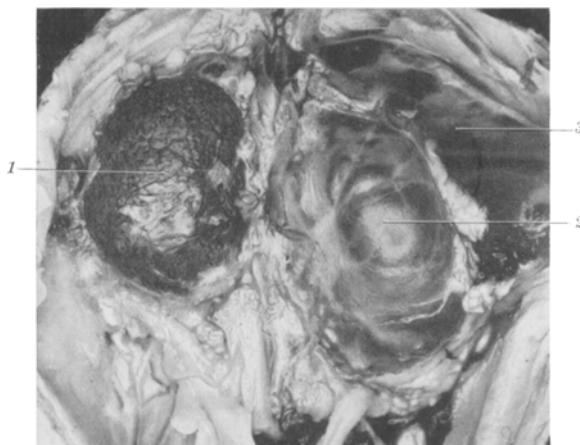


Abb. 5. Schrumpfniere mit einseitiger Hydronephrose. 1 Niere mit deutlicher Granulierung der Oberfläche. 2 Hydronephrose. 3 Milz.

daß es zu einer Vergrößerung des Organs kommt (s. Tabelle). Beim Fortschreiten des Prozesses bilden sich größere Narben, andererseits nimmt auch die Erweiterung der Kanälchen zu. Überwiegt der Narbenprozeß, dann kommt es zu einer Schrumpfung und Verkleinerung der Niere. Die Erweiterung der Kanälchen kann aber so stark sein, daß der durch die Narben bedingte Größenverlust und die Schrumpfung wieder ausgeglichen wird. Man findet dann die Niere zwar diffus grob granuliert, aber nicht verkleinert (Abb. 5, s. Tabelle).

In 2 Fällen sehen wir außer der Schrumpfniere der einen Seite eine Hydronephrose der anderen. Das Nierenparenchym ist vollkommen verschwunden, die ganze Niere in einen mit Flüssigkeit gefüllten Sack umgewandelt, der in seiner äußeren Form noch deutlich die Niere erkennen läßt (Abb. 5). Die Wand des Sackes ist papierdünn. Die histologische Untersuchung der Wand ergibt einen schmalen Saum von Nierenparenchym, in dem wieder die noch gut erhaltenen Glomeruli auffallen.

An der Innenseite des Nierenbeckens bezeichnet ein Grübchen deutlich die Abgangsstelle des Ureters. Eine Erweiterung des Ureters ist makroskopisch nicht festzustellen. Die Einführung einer Haarsonde vom Grübchen her in den Ureter oder umgekehrt vom Ureter ins Nierenbecken gelingt nicht. Der Ausgang des Nierenbeckens, das Grübchen und der anschließende Teil des Ureters wurden zur Untersuchung in Serien geschnitten. Man sieht im Schnitt eine deutliche Erweiterung des Uretereiles, der unmittelbar am Nierenbecken ansetzt (Abb. 6). Das darauf folgende Stück des Ureters ist stark verändert. Blei mit Kalk inkrustiert hat sich im Lumen des Ureters unter und im Epithel abgelagert und zu einer vollständigen Verlegung geführt. Die Ablagerungen unter dem Epithel wölben sich gegen das Lumen vor und führen zur Einengung.

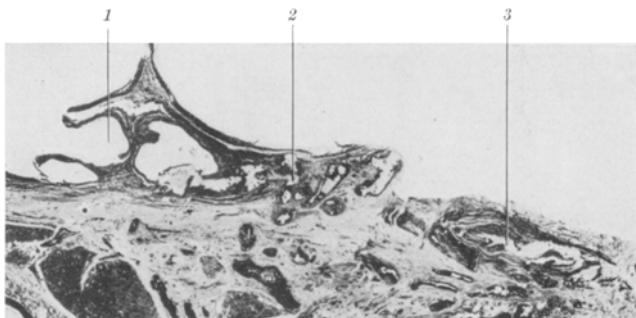


Abb. 6. Übersicht. Abgangsstelle des Ureters vom Nierenbecken. 1 Erweiterter Anfangsteil des Ureters. 2 Durch Ablagerungen zerstörtes Ureterstück. 3 Normaler Ureter.

Die Ablagerungen im Lumen haben das Epithel weitgehend zerstört, so daß nur noch ganz geringe Reste um die Ablagerungen vorhanden sind. Riesenzellbildungen deuten auf Resorptionserscheinungen hin. Der Ureter unterhalb dieses Stücks ist gut erhalten und unverändert.

Es ist demnach durch das Ausscheiden von Bleikonkrementen ins Nierenbecken zu Ablagerungen im Anfangsteil des Ureters gekommen. Ein Teil der Ablagerungen wurde wahrscheinlich resorbiert, gelangte auf dem Lymphwege in und unter das Epithel und führte zu einer Zerstörung der epithelialen Auskleidung des Ureters. Dieser Zerstörungsprozeß und die Ablagerung der Konkremente im Lumen verursachten eine vollständige Verlegung des Abflusses und damit die Hydronephrose.

Nach der histologischen Beschreibung kann über die Form der Nierenkrankung kein Zweifel sein. Es handelt sich um eine Nephrose, die im Spätstadium der Bleivergiftung in eine tubuläre Schrumpfniere übergeht. Wenn wir nun unsere Ergebnisse mit den bisher gefundenen anderer Autoren vergleichen, so möchten wir im Gegensatz zu *Hoffa*, *Coen* und *D'Ajutulo* u. a. noch einmal betonen, daß sich keinerlei Beteiligung der Glomeruli und Gefäße findet. Wir können den Befund von *Jores* nur

bestätigen, der weder in den Nieren, noch in anderen Organen erkrankte Gefäße sah. Warum es zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen kommt, kann man aus den vorliegenden Versuchen nicht sagen. Ob dabei eine verschiedene Empfindlichkeit der Tiere eine Rolle spielt, erscheint fraglich. Es werden nämlich bei der gleichen Tierart ganz unterschiedliche Befunde in bezug auf die Gefäßbeteiligung erhoben. Auffallend ist, daß die Veränderungen an den Gefäßen und ihre Form von den einzelnen Beobachtern ganz verschieden angegeben werden, so daß man eigentlich darüber kein klares Bild bekommt. Im übrigen beschreiben außer den Gefäßveränderungen die meisten Untersucher eine erhebliche Beteiligung der Tubuli und stellen diese Erkrankung in den Vordergrund, legen also selbst auf die Befunde an den Gefäßen kein so großes Gewicht. Hoffa ist eigentlich der einzige, der fast nur ausschließlich Gefäßveränderungen sah und sie als das Primäre hinstellte. Im übrigen hat man den Eindruck, daß in den Fällen, wo eine Gefäßveränderung beschrieben wird, sie sich als Folge der tubulären Schädigung der Niere zeigt. Es geht jedenfalls aus diesen Versuchen nicht eindeutig hervor, daß Blei die Nierengefäße von Tieren primär schädigen kann. Nach Jores und der vorliegenden Versuchsreihe ist es jedenfalls bei Ratten vollkommen abzulehnen.

Daß die Nierenschrumpfung im Tierexperiment bei Bleivergiftung sehr selten ist, kann durch die vorliegenden Versuche nicht bestätigt werden. Narbenprozesse treten regelmäßig auf, wenn es gelingt, die Tiere länger als 3 Monate im Versuch zu halten. Es bleibt dann nicht bloß bei den Vorstufen der Schrumpfung, sondern es kommt auch zur Bildung von ausgesprochenen Schrumpfnielen.

Wie schon oben ausgeführt wurde, sind die beschriebenen Ablagerungen auch von anderen Untersuchern häufig gefunden worden. Ebenso wurde eingangs ausführlich dargelegt, wofür man sie hielt, und was man dahinter vermutete. Wir konnten zunächst feststellen, daß die Konkremente sich in Salzsäure auflösten, in Schwefelsäure bröcklich zerfielen und dabei am Rand einzellige Kristalle bildeten. Die Kalkreaktion nach von Kosa fiel in frischen Fällen zunächst negativ aus. Bei der Fixierung mit Almkvistscher Flüssigkeit färbten sie sich braunschwarz. Am Alkohol fixierten Material war die Eisenreaktion negativ. Wir müssen demnach annehmen, daß es sich um Blei handelt, da die Almkvistsche Reaktion spezifisch für Blei ist (*Romeis*). In späten Stadien der Vergiftung scheinen sich die Konkremente mit Kalksalzen zu inkrustieren.

Diese groben Ablagerungen von Blei dürften nicht allein durch die toxische Wirkung, sondern auch durch das mechanische Moment der Verstopfung bei der Entstehung der Bleischrumpfniere eine Rolle spielen. Darin unterscheidet sich auch die Bleiniere von den Schrumpfnielen, die auf andere Weise im Tierexperiment erzeugt wurden. Dort erzielte man nur nephrotische Veränderungen und damit nephrotische Schrumpfnielen. Bei der Bleiniere kommt aber außer diesen Prozessen hinzu, daß

die Erweiterung, die Verödung und der Ausfall von Kanälchen durch mechanische Verstopfung und Verlegung erfolgt. Diesem Faktor möchten wir keine entscheidende, aber doch eine wesentliche Bedeutung beimessen.

Welche Beziehungen ergeben sich nun zwischen der menschlichen Bleischrumpfniere und den angestellten Versuchen? Wir haben gesehen, daß es im Tierexperiment bei der Bleivergiftung zu einer Nephrose kommt, und die daraus entstehende Schrumpfniere als eine tubuläre bezeichnet werden muß. Es konnte ferner festgestellt werden, daß Gefäßveränderungen dabei nicht auftreten und sie, wenn sie bei anderen Untersuchern auftreten, als sekundäre Erscheinungen aufgefaßt werden müssen. Dagegen findet man regelmäßig bei der menschlichen Bleischrumpfniere Gefäßveränderungen immer von derselben typischen Art und führt auf sie die Schrumpfung zurück. Die Bleiniere des Menschen ist als vasculäre Schrumpfniere festgelegt. Dem Blei wird dabei die Rolle eines Gefäßgiftes zugeschrieben. Hier bestehen also Gegensätze, die sich zunächst nicht erklären lassen. Es dürfte über Vermutungen nicht hinausführen, wollte man aus einer Ähnlichkeit, die im morphologischen Bild der Tubulusveränderungen bei Mensch und Tier zu finden sind, irgendwelche Erklärungen und Schlüsse ableiten. Man kann also mit Hinblick auf die menschliche Schrumpfniere nur das eine sagen: es ist durch das Tierexperiment nicht erwiesen, daß Blei auf die Nierengefäße als Gift wirkt, sie primär schädigt und zu einer vasculären Schrumpfniere führt. Immerhin muß man natürlich mit Schlußfolgerungen aus den dargelegten Tierversuchen schon deshalb vorsichtig sein, weil die Mengen des eingeführten Giftes sich mit denen beim Menschen nicht vergleichen lassen.

Zusammenfassung.

1. Durch starke chronische Bleivergiftung kann man bei Ratten Schrumpfniener erzeugen.
2. Die Schrumpfniener entstehen durch Schädigung der Epithelien der Harnkanälchen, sind also tubulärer Art. Daneben spielt beim Untergang der Harnkanälchen ihre Verstopfung mit Bleikonkrementen eine gewisse Rolle.
3. Gefäß- und Glomerulusveränderungen wurden nicht beobachtet.

Literatur.

- Adams, L. J., W. C. Egloff and S. P. O'Hare:* Arch. of Path. 15, 465 (1933). — *Baehr:* Beitr. path. Anat. 55 (1913). — *Charcot et Gombault:* Arch. Physiol. norm. et path. 13 (1881). — *Christian:* Arch. int. Med. 8, 468 (1911). — *Christian u. O'Hare:* J. med. Res. 1913. Ref. Zbl. inn. Med. 1913. — *Coen u. D'Ajutulo:* Beitr. path. Anat. 3, 449 (1888). — *Domagk:* Beitr. path. Anat. 77. — *Fahr:* Handbuch von Henke-Lubarsch, Bd. 6, 1, S. 425. 1925. — *Fasoli:* Riforma med. 1903, No 17/18. — *Flury:* Handbuch für experimentelle Pharmazeutik von Heffter-Heubner, Bd. 3, I, S. 3. —

Gayler, J.: Inaug.-Diss. Tübingen 1887. — *Gil y Gil*: Beitr. path. Anat. **72**, 621 (1924). *Heineke*: Verh. dtsch. path. Ges. **1905**, 72. — *Heubel*: Pathogenese und Symptom der chronischen Bleivergiftung. Berlin 1871. — *Hirsch*: Inaug.-Diss. Leipzig 1896. — *Hoffa*: Inaug.-Diss. Freiburg 1883. — *Jores*: Beitr. path. Anat. **31**, 183 (1902). — *Kaufmann*: Die Sublimatintoxikation. Breslau 1888. — *Kobert*: Lehrbuch der Intoxikationen, 2. Aufl., 1906, S. 361. — *Legge u. Goadby*: Bleivergiftung und Bleiaufnahme. Berlin: Julius Springer 1932. — *Maatz*: Frankf. Z. **46** (1934). — *Maier*: Virchows Arch. **90**, 455. — *Michaud, L. u. R. Girod*: Schweiz. med. Wschr. **1935 I**, 188. — *Ophäls, W.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **10**, 37 (1912/13). — *Orofino, A.*: Ann. ital. Chir. **11**, F 8, 924 (1932). Ref. Zbl. Path. **57**, 13 (1933). — *Penetti, G.*: Arch. internat. Pharmacodynamie **30**, 254 (1925). — *Petri*: Handbuch von Henke-Lubarsch Bd. 10, S. 96. 1930. — *Petroff, Th.*: Inaug.-Diss. Würzburg 1905. — *Prevost et Binet*: Rev. méd. Suisse rom. **1889**, 606. — *Rühl*: Arch. f. exper. Path. **140**, 269 (1929). — *Romeis*: Taschenbuch der mikroskopischen Technik, 13. Aufl., S. 980. Berlin 1932. — *Rosenstein*: Virchows Arch. **39**. — *Schmidtmann*: Verh. dtsch. path. Ges. Danzig **1927**. — *Sclayer, Hedinger u. Takayasu*: Dtsch. Arch. klin. Med. **91**, 1 (1907). — *Smith*: Arch. int. Med. 8, 477 (1911). — *Suzuki*: Zur Morphologie der Nierensekretion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Jena: Gustav Fischer 1912. — *Vassiliadis, H.*: Ann. d'Anat. path. **10**, No 6, 703 (1933).
