

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

Die akuten Nephrosen

I. Mitteilung

Die Sublimatnephrose

Von

MARTIN STAEMMLER

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 7. Juli 1955.)

Unter den akuten Nephrosen haben diejenigen, die auf Schwermetallvergiftungen, im besonderen Quecksilber, zurückzuführen sind, von jeher eine besondere Rolle gespielt. Sie werden nach dem so eindrucksvollen Bild der Nekrose der Harnkanälchen mit Verkalkungen als nekrotisierende Nephrosen, Nephronekrosen oder Kalknephrosen bezeichnet. Wodurch die Nekrose der Epithelien der Harnkanälchen aber zustande kommt, ist umstritten.

Während noch bis vor ungefähr 20 Jahren die Frage erörtert wurde, ob sie einer direkten Giftwirkung ihre Entstehung verdanken (FAHR, HÜCKEL, hier die ältere Literatur), oder ob örtliche Kreislaufstörungen dabei eine wesentliche Rolle spielen (RICKER) ist durch die Untersuchungen aus der BÜCHNERSCHEN Schule (besonders ROHLAND) der Gedanke aufgeworfen, daß die Verarmung des Blutes an Kochsalz, im besonderen die *Hypochlorämie*, mit mangelhafter Ausscheidung von Kochsalz im Harn für die Entstehung der Sublimatnephrose eine wesentliche Bedeutung habe. Wurde doch durch STRAUB und GOLLWITZER-MEYER bei der Sublimatvergiftung eine Transmineralisation im Körper nachgewiesen, wobei das Kochsalz aus dem Blut in die Gewebe überging. Während aber BECHER, in Übereinstimmung mit STRAUB und GOLLWITZER-MEYER die Hypochlorämie als sekundäre Folge der allgemeinen Hg-Schädigung und der Nierenerkrankung anseht, wird sie von BÜCHNER ganz in den Vordergrund gestellt. Er sah bei schwerem Kochsalzverlust durch akutes langdauerndes Erbrechen Erkrankungen der Niere, die mit ihren Nekrosen und Verkalkungen weitgehend denen bei Sublimatvergiftung glichen, und glaubt, daraus schließen zu können, daß auch bei der Sublimatvergiftung selbst die Hypochlorämie die für die Schädigung der Nierenkanälchen entscheidende Rolle spiele. Dieser Gedanke wird dann von RANDEKATH, anscheinend ohne eigene Untersuchungen, übernommen. Vergleiche seine Ausführungen im Abschnitt über Nephrose—Nephritis in BECHERS zusammenfassendem Werk über

Nierenkrankheiten und in seinem mit FRESSEN verfaßten Aufsatz in der Fiat-Review (Bd. 73, S. 80), wo er schreibt: „Die nekrotisierende Nephrose und ihr Folgezustand, die sog. Kalknephrose, sind Ausdruck einer Hypochlorämie und damit einer verminderten Kochsalzausscheidung durch die Nieren.“

Es soll nun hier keinesfalls bestritten werden, daß es bei schwerem Kochsalzverlust zu einer Kalknephrose kommen kann, die auch Ähnlichkeit mit der Sublimatnephrose hat. Das haben in Ergänzung der Befunde beim Menschen experimentelle Untersuchungen von HATANO und LEHNBERG eindeutig gezeigt. Es schien mir aber zur Identifizierung von Sublimatnephrose und hypochlorämischer Nephrose der Beweis notwendig, daß bei der experimentellen Sublimatvergiftung regelmäßig eine Hypochlorämie nachweisbar sei, und daß man durch Hochhaltung oder gar Erhöhung des Kochsalzspiegels im Blut das Eintreten der Sublimatnephrose verhindern könne. Es sei kurz darauf hingewiesen, daß in den Lehrbüchern der Pathologie und der Nierenkrankheiten der Standpunkt von BÜCHNER und von RADERATH im allgemeinen nicht in so entschiedener Form vertreten wird (vgl. HÜCKEL, HAMPERL und BÜCHNER in seiner speziellen Pathologie). BELL sieht in der Konzentrierung des Sublimates in den Epithelien der Tubuli die Ursache der Zellschädigung. Ähnlich äußert sich ALLEN. W. FREY nimmt zu der Frage nicht Stellung, obwohl er die Senkung des Blutkochsalzspiegels und die Transmineralisation erwähnt, die er in der Hauptsache mit dem bei der Sublimatvergiftung des Menschen häufig so starken Erbrechen und mit den Durchfällen in Verbindung bringt.

Im folgenden wird mit Hilfe des Tierexperimentes an Ratten zur Frage der Pathogenese der Sublimatvergiftung Stellung genommen. Die Ratte eignet sich, wie sich im Verlaufe der Versuche herausstellte, deshalb gut zu den Experimenten, weil sie schon auf kleine Sublimatdosen in gleichmäßiger Weise reagiert. Es wurden bei ungefähr 150 Ratten, unter später zu erwähnender Modifikation der Versuchsanordnung, meist je 0,3—0,5 mg in einer 1⁰/₁₀₀igen Lösung einmal intraperitoneal injiziert. Die Tiere gingen in der Regel am 4.—5. Tage zugrunde. Die Durchschnittsdosis betrug 0,3 mg Sublimat auf 100 g Tiergewicht.

1. Versuchsreihe

Fragestellung: Läßt sich mit der oben erwähnten Dosis bei Ratten eine typische Sublimatnephrose erzeugen und wenn ja, wodurch ist sie anatomisch charakterisiert? Als Beispiel des Erfolges diene Abb. 1 mit einer Kalkdarstellung nach KOSSA. Nieren mit so hochgradiger Verkalkung sind von blaßgelbrötlicher Farbe, leicht vergrößert; auf dem Durchschnitt erscheint die Rinde trübe, graugelb, das Mark hebt sich durch seine mehr rote Farbe ab. Das Organ knirscht beim Durchschneiden,

fühlt sich auf der Schnittfläche leicht sandig an und läßt sich mit dem Mikrotommesser nicht ganz leicht bearbeiten (Präparat S 9 von einer 100 g schweren Ratte, die am 4. Tag nach einer Einspritzung von 0,3 mg Sublimat in die Bauchhöhle früh tot aufgefunden wurde. Die Kalkdarstellung zeigt im Übersichtspräparat, daß in erster Linie die Pars labyrinthica der Rinde, aber in sehr starker und gleichmäßiger Ausdehnung, ergriffen ist, während die marknahen Rindenteile und das

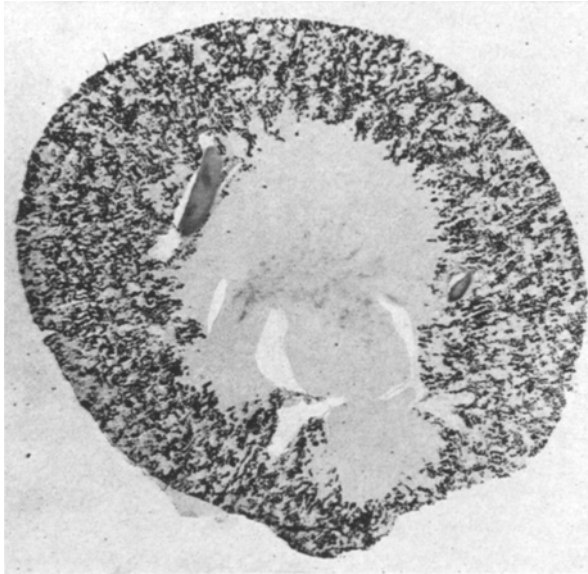


Abb. 1. Versuch S 9, Rattenniere. Kalkreaktion nach Kossa. Kalknephrose 4 Tage nach Sublimatinjektion

Mark selbst völlig frei sind. Die verkalkte Partie setzt sich auffallend scharf gegen die kalkfreie ab. Gleichzeitig sieht man Lücken im Verkalkungsprozeß; sie entsprechen den Glomerula und den Schaltstücken, die stets frei sind. Dem entspricht auch der Befund bei H.-E.-, wie bei Azan- und Goldner-Färbungen. Die Epithelien der Tubuli contorti sind zum großen Teil in kernlose Schollen umgewandelt, die teils der Basalmembran aufsitzen, teils abgestoßen sind. Wo die Verkalkung noch nicht eingetreten ist, ist das Zellplasma lebhaft mit Eosin angefärbt, meist ziemlich grobkörnig, aber stets frei von hyalinen Tropfen. In solchen Kanälchen kann man manchmal noch schattenhafte oder in bröckeligem Zerfall begriffene Kernreste erkennen. In weniger ausgeprägten Fällen (S 23) kann man gelegentlich sehen, daß der Halsteil des Hauptstückes noch gute Kernfärbung zeigt, während im weiteren Verlauf dann die schwere Nekrose eindeutig wird. Die Schaltstücke sind

in ihrem Epithel überall gut erhalten. In den HENLESchen Schleifen und einem Teil der Sammelröhren sieht man in wechselnder Menge feinkörnige oder mehr homogene, im H.-E.-Präparat leuchtend rotgefärbte Cylinder.

Von besonderer praktischer und theoretischer Bedeutung ist das Verhalten der *Glomerula*. Bei Tieren, die nach mehrtägigem Versuchsverlauf am Morgen tot aufgefunden werden, lassen sich gelegentlich feinkörnige Eiweißmassen im Kapselraum und in den von ihm abgehenden Harnkanälchen nachweisen. In solchen Fällen kann auch ein Teil des Glomerulusepithels abgestoßen sein. An wirklich einwandfrei fixiertem, lebensfrisch gewonnenem Material wurden entsprechende Beobachtungen nie gemacht, auch wenn die übrigen Veränderungen denen einer schweren Kalknephrose entsprachen. Die Endothel- und Epithelkerne waren überall gut erhalten, die Capillarwände ließen keine Verdickungen, keine Aufquellungen erkennen und verhielten sich auch bei Sonderfärbungen normal. Man kann also nach unseren Versuchen mit Sicherheit sagen, daß *am Nierenkörperchen eine als primär anzusehende Veränderung nicht nachzuweisen ist*. So sind auch in keinem einzigen Falle mitotische Kernteilungen im Glomerulum nachgewiesen worden, selbst wenn der Versuch sich etwas länger hinzog und in den Kanälchenepithelien Regenerationsprozesse zu erkennen waren.

Zur Kontrolle wurde geprüft, wie sich *postmortale Vorgänge am Glomerulum* auswirken können: An frisch getöteten Ratten wurde eine Niere entfernt, die andere im Kadaver gelassen und erst am folgenden Tage zur Untersuchung herausgenommen. Die postmortalen Veränderungen an den Epithelien der Harnkanälchen entsprachen denen, wie sie von ALLEN von menschlichen Nieren abgebildet sind; die Glomerula zeigten dabei aber ganz regelmäßig, wenn auch nicht in allen Nierenkörperchen, diejenigen Befunde, die gelegentlich auch in nicht frisch fixierten Sublimatnieren festgestellt wurden: Abstoßung von Epithelien, Zellzerfall, Ansammlung von körnigen Eiweißmassen im Kapselraum. Die Befunde deuten darauf hin, wie vorsichtig man in der Beurteilung (auch beim Menschen!) an nicht ganz lebensfrisch fixiertem Material sein muß.

Der Blutgehalt der Glomerula ist wechselnd, im ganzen uncharakteristisch, ebenso der der intertubulären Rindencapillaren. In frühen Stadien sind beide häufig ziemlich blutreich, später erscheinen sie mehr komprimiert und blutarm. In den tiefen Rindenteilen und im Mark besteht in der Regel eine Hyperämie.

Es erscheint uns also nach unseren Versuchen unzweifelhaft, daß *der primär bei der Sublimatvergiftung erkrankte Organteil das Harnkanälchen*, in erster Linie das *Epithel der Hauptstücke* ist. Eine Ansammlung hyaliner Eiweißtropfen ist in diesen nie nachzuweisen gewesen. Die Früh-

bilder entsprachen auch nicht denen einer trüben Schwellung, sondern mehr einer körnigen Eiweißgerinnung. Es liegen also offenbar keinerlei Eiweißspeicherungen vor, wie sie zu erwarten wären, wenn die Capillarmembran der Glomerula in irgendwelcher Weise stärker geschädigt und für Plasmaeiweißstoffe durchgängig geworden wäre. Trotz dieses Unversehrtheitens der Glomerula sind die Kanälchen, sowohl die schwer geschädigten als auch die abwärts von diesen gelegenen, oft in aus-

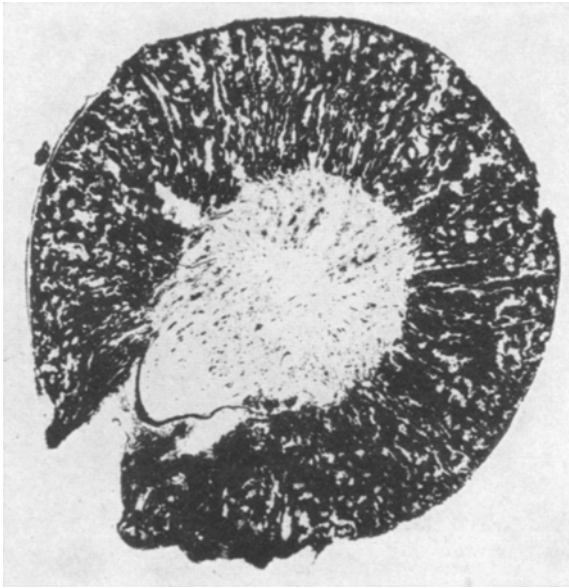


Abb. 2. Versuch Ph 1, Rattenniere. Nephrose nach Sublimatinjektion. Alkalische Phosphatase am Nativschnitt

geprägtester Weise mit *Cylindern* angefüllt, die in der Regel einen homogenen oder feinkörnigen Eindruck machen und keine deutliche Zusammensetzung aus abgestoßenen Epithelien erkennen lassen. *Wie kommt diese Cylinderbildung zustande?* Im allgemeinen wird die Entstehung von Cylindern auf zweierlei Weise erklärt, teils aus Plasmaeiweißstoffen, die durch die Glomerulumcapillaren in das Kanälchensystem übergetreten sind (vgl. Plasmocytomniere!), teils aus solchen, die aus zerfallenen Epithelien herrühren. Bei dem eindeutigen Fehlen von Eiweißsubstanzen im Kapselraum der Glomerula, auch in den Frühstadien der Sublimatvergiftung, wäre die Entstehung der Cylinder aus einer Proteinbeimengung zum Primärharn schwer verständlich. Es muß also nach den übrigen Befunden mehr am Eiweißkörper aus den geschädigten und zerfallenden Epithelien gedacht werden. Dafür spricht auch noch ein besonderer Befund:

Zur Prüfung der Fermentverhältnisse in den Tubulusepithelien wurde am nativen Schnitt die *Reaktion auf alkalische (und saure) Phosphatase* gemacht. Dabei ergab sich als überraschender Befund, daß auch bei schwerer Zellschädigung die alkalische Phosphatase stets in voller Wirkung erhalten ist (Abb. 2). (Die Untersuchung ist einfacher, wenn man Nieren benutzt, in denen zwar die Nekrose schon eingetreten, die Verkalkung aber noch nicht entwickelt ist. Sonst muß der Kalk erst

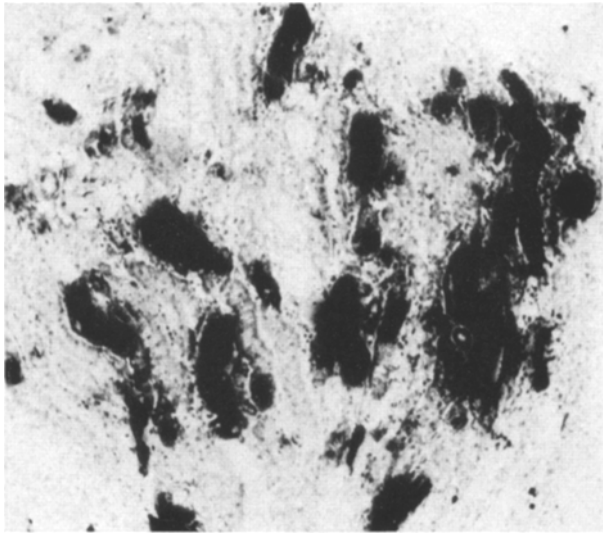


Abb. 3. Ausschnitt aus Abb. 2. Phosphatasereaktion der Cylinder in den Markkanälchen

durch Citronensäure herausgelöst werden, damit nicht die Kalkreaktion eine Phosphatasereaktion vortäuscht.) Auffällig ist nun, daß die *Cylinder* auch im Nierenmark, wo die Epithelien der Kanälchen selbst frei von Phosphatase sind, eine *ausgeprägte Phosphatasereaktion* ergeben, also sich so verhalten, wie das Protoplasma der normalen oder der geschädigten Epithelien der Hauptstücke (Abb. 3). Diese Übereinstimmung in der Fermentreaktion spricht mit Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Cylinder selbst sich aus Eiweiß der zerfallenen Kanälchenepithelien zusammensetzen.

Wichtig erscheint weiterhin das *Ergebnis der Fettfärbungen*. Als Beispiel dienen die Nieren von Versuch S 48 (Tötung am 2. Tage nach der Einspritzung von 0,3 mg Sublimat bei schon stark herabgesetztem Allgemeinzustand). Die Nekrose der Kanälchen ist schon deutlich, die Verkalkung auf die tieferen Rindenschichten beschränkt. Die Epithelien der Hauptstücke erweisen sich, soweit sie schon völlig nekrotisch sind, fettfrei, die besser erhaltenen, aber offenbar auch schon geschädigten lassen eine deutliche Fettbestäubung erkennen. Die Glomerula sind

unbeteiligt. Der Fall zeigte gleichzeitig eine starke Verfettung der Leber. In anderen Fällen (z.B. S 49, Tod am 5. Versuchstage nach 0,3 mg Sublimat) sieht man eine scheinbar ganz unregelmäßige Verfettung in den oberen Rindenschichten, deren Kanälchenepithelien teils noch normal, teils schon schwer geschädigt, aber noch nicht verkalkt sind. Im Gegensatz zu diesen Befunden ist aber festzustellen, daß zahlreiche andere Fälle, sowohl im Frühstadium wie im Zustand weitgehender Nekrose und Verkalkung, völlig fettfrei sind. Besonders auffällig ist, daß man gelegentlich in den Epithelien der Papillargänge, nahe der Spitze der Papille, eine dichte Durchsetzung mit Fetttropfchen findet, ohne daß die Epithelien irgendeine sonstige Veränderung zeigen, und daß das Epithel, das die Oberfläche der Papillenspitze überzieht, sich an dieser Verfettung beteiligt. Schließlich sei erwähnt, daß das Blutplasma in den Capillaren der Glomerula manchmal eine blaßgelbliche Tönung bei Sudanfärbung aufweist, und daß einzelne Wände kleinerer Arterien deutlich von Fettsubstanzen durchsetzt sind, die sich außen von der *Elastica interna* in der Muskulatur finden (Abb. 4).

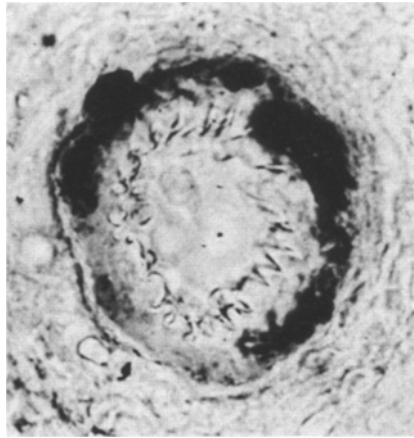


Abb. 4. Versuch S 42, Rattenniere nach Sublimatinjektion. Einlagerung von Neutralfetten in die Wand einer Arterie. Färbung mit Scharlachrot

Die *Deutung dieser Fettbefunde* ist schwierig. Nach RANDEKATH sind Verfettungen in den Nierenepithelien immer Zeichen einer Ausscheidung von Fettstoffen durch die Glomerula am Vehikel von Eiweißsubstanzen. Da in unseren Fällen eine Proteinurie im Sinne eines Durchtrittes von Plasmaeiweißkörpern durch das Glomerulum fehlt, auch nie eine Spur von Fett im Kapselraum eines Nierenkörperchens nachgewiesen werden konnte, ist dieser Weg auch für die Fettsubstanzen unwahrscheinlich. Man hat also mehr den Eindruck der Aufnahme der Fette von den Capillaren aus. Der gelegentliche (aber nicht regelmäßige) Befund von schweren Verfettungen der Leber läßt an eine *Lipämie* denken. Im gleichen Sinne spricht die erwähnte Sudananfärbung des Blutplasmas in den Glomerulumcapillaren und die manchmal recht auffällige Verfettung der Wände einzelner kleinerer Arterien in der Rinde, ein Befund, der sonst bei Ratten nie erhoben wurde. Es kann also offenbar im Verlauf der Sublimatvergiftung zu einer Lipämie kommen, die mit Ablagerung von Neutralfetten im Epithel verschiedener Kanälchenarten

einhergeht. Es liegt kein Anhaltspunkt dafür vor, anzunehmen, daß diese Fette durch die Glomerula ausgeschieden und in den Kanälchen rückresorbiert werden. Nicht ausschließen möchte ich allerdings, daß bei der Entstehung der Verfettungen *örtliche Kreislaufstörungen* in der Niere eine Rolle spielen, die sich im Laufe der Sublimatschädigungen entwickeln, da nach eigenen Erfahrungen in anderen Versuchen das Nierenparenchym der Ratte auf solche Durchblutungsstörungen leicht mit Fettablagerungen antwortet.

Und schließlich die *Verkalkungen*. Sie sind in den Anfangsstadien der Kanälchennekrose noch nicht nachzuweisen, treten aber bei der Ratte schon vom 2. Tage an auf und können zu dieser Zeit sogar schon recht ausgesprochen sein. Sie gehen der Ausbreitung der Nekrose insofern nicht ganz parallel, als ihr Beginn nicht selten im Stratum subcorticale der Rinde liegt und sie sich von hier aus in die äußeren Teile der Rinde ausbreiten. Im Gegensatz hierzu sieht man die Zellnekrosen meist gerade in den äußeren Rindenteilen ihren Anfang nehmen und später erst die tieferen Rindenschichten ergreifen. Verkalkungsprozesse im Glomerulum habe ich nie gesehen. Ebenso scheint mir der Befund von eigentlichen Kalkcylindern in den Kanälchen sehr selten. Besonders die Cylinder im Mark sind stets kalkfrei. Daß Beziehungen der Verkalkungen zu Schädigungen des Dickdarmes bestehen, wie sie von M. B. SCHMIDT angenommen wurden, erscheint für die Ratte unwahrscheinlich, da bei der benutzten Versuchsanordnung Veränderungen der Darmschleimhaut kaum beobachtet werden.

Welche Schlüsse erlauben diese Beobachtungen? 1. Die Vergiftung durch intraperitoneal eingebrachte Sublimatlösung führt bei der Ratte mit großer Regelmäßigkeit zu einer ausgesprochenen Kalknephrose.

2. Die Nierenveränderung ist auf die Rinde beschränkt und besteht in ausgeprägten Fällen in einer fast völligen Nekrose mit Verkalkung der Epithelien der Tubuli contorti. Die Schaltstücke und die HENLEschen Schleifen bleiben frei.

3. Die Glomerula lassen bei der experimentellen Sublimatvergiftung keinerlei krankhafte Veränderungen erkennen.

4. Die Verfettung der Tubulusepithelien ist inkonstant und gehört nicht streng zum Bild der Sublimatnephrose. Der Nachweis von Fettsubstanzen im Blutplasma der Glomerulumcapillaren und die gelegentlich zu beobachtende Verfettung der Wände kleinerer Arterien der Rinde läßt an eine begleitende Lipämie denken, zumal auch die Leber in manchen Fällen eine stärkere Verfettung zeigt.

5. Eindeutige Kreislaufstörungen sind in der Niere wenigstens in den Frühstadien der Erkrankung nicht nachzuweisen.

6. Entzündliche Reaktionen im Zwischengewebe wurden niemals nachgewiesen.

2. Versuchsreihe

Fragestellung: Wie verhält sich bei der Sublimatnephrose der Ratte der Kochsalzspiegel des Blutes? Ist er in irgendwie stärkerer Form gesenkt? Läßt sich durch künstliche Erhöhung des Blutkochsalzspiegels das Auftreten der Sublimatnephrose verhindern?

Es wurde zunächst bei einer Anzahl von Ratten durch mehrfache Herzpunktionen der Kochsalzspiegel des Blutes mit Hilfe der Titration mit Silbernitrat festgestellt (Tabelle 1).

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, bewegt sich der so gemessene Gehalt des Blutes an Kochsalz zwischen 497 und 562 mg-% mit einem Durchschnittswert von 510. Nach der gleichen Methode wird der Kochsalzspiegel am 2. oder 3. Tag nach der intraperitonealen Zuführung von 0,3 mg Sublimat in 1^o/₀₀iger Lösung festgestellt. Er lag zwischen 468 und

Tabelle 1. Blutkochsalzspiegel bei Sublimatvergiftung der Ratte

1	2	3	4
Versuchs-Nr.	NaCl zu Versuchsbeginn	NaCl am Versuchsende	Versuchsdauer Tage
Un 41 (0,3)	532	488	2
Un 43 (0,3)	503	509	2
Un 47 (0,3)	506	471	3
Un 49 (0,3)	509	512	2
Un 51 (0,3)	527	541	3
Un 52 (0,3)	497	524	3
S 64 (0,45)	562	530	4
S 65 (0,45)	529	488	4
S 66 (0,6)	453	523	4
S 67 (0,6)	486	468	4
Durchschnitt	510	505	

541 und betrug im Durchschnitt 505 mg-%. Das Ergebnis der Versuchsreihe zeigt, daß eine *Senkung des Blutkochsalzspiegels nicht oder nur in einzelnen Fällen in geringem Grade stattgefunden hat*. Bei einer gewissen Zahl von Tieren war sogar ein geringer Anstieg festzustellen.

Die mikroskopische Kontrolle der in der Regel am Tage der letzten Blutuntersuchung oder am folgenden Tage spontan verstorbenen Tiere ergab stets eine schwere Sublimatnephrose mit schon ausgesprochener oder in Entwicklung befindlicher Verkalkung der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen. Eine Abbildung der Befunde ist nicht erforderlich, da die Bilder völlig mit denen in Abb. 1 übereinstimmen.

In einer 2. Versuchsreihe wurde ebenfalls vor der Sublimateinspritzung der Kochsalzspiegel im Herzpunktat geprüft. Im Laufe des Injektionstages und der folgenden Tage wurden die Tiere regelmäßig mit Kochsalzlösungen getränkt, gelegentlich auch eine 2%ige Kochsalzlösung intraperitoneal zugeführt. Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ergibt sich aus Tabelle 2. Der Kochsalzspiegel des Blutes zeigt deutliche Tendenz zum Anstieg. Gegenüber dem Ausgangswert dieser Versuchsreihe von 538 ist der Endwert (am 2.—4. Tage) auf 637 mg-% erhöht. *An der Entstehung der Nephrose hat sich durch diese Anreicherung des*

Blutes an Kochsalz nichts geändert. Die Nephrose zeigte mit ihren ausgedehnten Zellnekrosen und Verkalkungen genau das gleiche Bild wie in den früheren Versuchsreihen. Daraus geht eindeutig hervor, daß bei der Sublimatnephrose der Ratte, die mit den ausgedehnten Nekrosen und Verkalkungen einen Grad der Nierenveränderungen zeigt, wie er beim Menschen nur ganz selten beobachtet wird, die *Hypochlorämie keine Rolle* spielen kann. Der Verlauf der Erkrankung zeigt bei den Ratten nun allerdings eine Abweichung gegenüber der menschlichen

Tabelle 2. *Blutkochsalzspiegel bei Sublimatvergiftung der Ratte nach künstlicher Zuführung von NaCl*

Versuchs-Nr.	NaCl Versuchs- beginn	NaCl Versuchs- ende	Versuchs- dauer Tage
S 42	482	585	3
S 45	645	715	4
S 46	532	506	4
S 48	503	706	2
S 49	526	672	5
Durchschnitt	538	637	

Sublimatvergiftung, als es bei ihnen weder zu Erbrechen noch zu Durchfällen noch zu irgendwie größeren peritonealen Exsudaten kommt. Vielleicht liegt in dem durch solche Abscheidungen bedingten Kochsalzverlust beim Menschen die Ursache der Hypochlorämie.

Jedenfalls muß für die Pathogenese der Sublimatnephrose bei der Ratte eine andere Erklärung gesucht werden als die durch Kochsalzmangel, und es taucht wieder die alte Frage auf, ob es sich nicht um eine direkte Giftwirkung durch das in den Glomerulis ausgeschiedene und in den Epithelien gespeicherte Hg handelt.

3. Versuchsreihe

Fragestellung: Wie verläuft die Sublimatvergiftung bei einseitiger Unterbindung des Ureters?

Aus den Darstellungen von ELBE, BELL und ALLEN entnehme ich die Erfahrung, daß *bei einseitiger Ureterunterbindung die betreffende Niere von der Sublimatschädigung verschont bleibt*. Die Ergebnisse wurden in einer größeren Versuchsreihe nachgeprüft und in vollem Umfang bestätigt.

Als Beispiele dienen 2 Versuche mit verschiedenen Zwischenzeiten zwischen der Unterbindung des Ureters und der Zuführung des Sublimates.

a) Versuch Un 33. Männliche Ratte von 135 g Ausgangsgewicht. 18. 9. *Unterbindung des linken Ureters*. 13. 10. 0,5 mg Sublimat intraperitoneal. 16. 10. getötet. Herzpunktion: Kochsalzgehalt des Blutes 486 mg-%. Sektion: Linke Niere: Große Hydronephrose mit etwa 3 cm³ Inhalt. Rechte Niere: Gewicht 800 mg. Bläßgraugelb gefärbt. Harnblase leer.

Mikroskopisch zeigt die *rechte Niere schwerste Nekrose* mit sehr ausgedehnten Verkalkungen der Rinde, entsprechend dem Befund in Abb. 1. *Linke Niere:* Hoch-

gradig hydronephrotisch und atrophisch, Glomerula gut erhalten. Tubuli erweitert. Epithelien abgeplattet, *keine Spur von Nekrose oder Verkalkung* (s. Abb. 5 und 6).

b) Versuch O 116. Männliche Ratte von 190 g Gewicht. 2. 7. 54 Unterbindung des linken Ureters. 7. 7. 0,3 mg Sublimat intraperitoneal. 12. 7. früh tot aufgefunden. Sektion: Nieren je 1,1 g schwer, blaßgelbbraun gefärbt, keine grobe Hydronephrose links.

Mikroskopischer Befund. *Rechte Niere zeigt hochgradige Nekrose und Verkalkung im Stratum labyrinthicum und subcorticale. Linke Niere:* In der im allgemeinen gut erhaltenen Rinde finden sich *kleine Herdbildungen mit Nekrosen und*

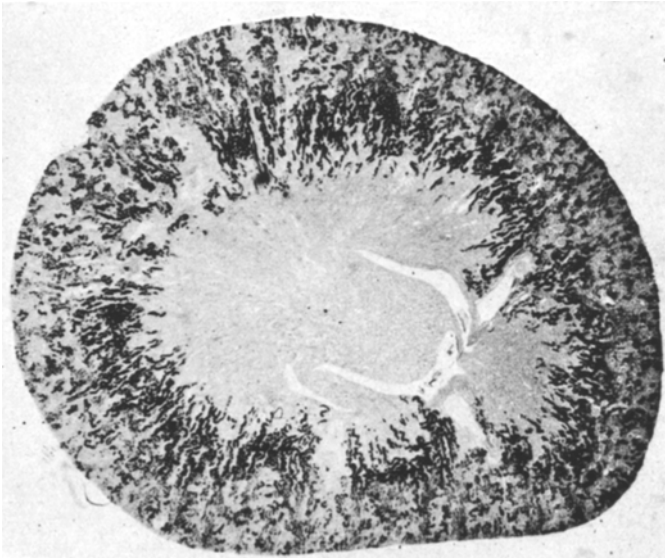


Abb. 5. Versuch Un 33 Rattenniere. Sublimatinjektion 25 Tage nach Unterbindung des linken Ureters. Kalknephrose der rechten Niere (ohne Ureterunterbindung). Kossa-Reaktion

Verkalkungen der Tubulusepithelien (s. Abb. 7). Praktisch ist also die Niere, in der die Unterbindung des Ureters der Sublimatzuführung nur um 5 Tage vorausgegangen war, von der Schädigung schon völlig verschont geblieben.

Es liegt der Gedanke nahe, der auch von BELL ausgesprochen wird, daß für das Verschontbleiben der linken Niere die Störung der Ausscheidung und Speicherung des Sublimats infolge der Unterbindung des Ureters eine Rolle spielt.

Zur Prüfung dieser Frage wurde zunächst folgender Versuch angesetzt:

Versuch Un 59. Ratte von 155 g. 6. 12. 54 2 cm³ Trypanblau intraperitoneal. 7. 12. das gleiche. 8. 12. Herausnahme der linken Niere, danach Einspritzung von 0,3 mg Sublimat intraperitoneal. 9. und 10. 12. je 2 cm³ Trypanblau intraperitoneal. 11. 12. früh tot.

Die linke Niere zeigt eine sehr gut gelungene gleichmäßige Speicherung von Trypanblau im Stratum labyrinthicum. Vereinzelte Farbkörnchen im Kapsel epithel

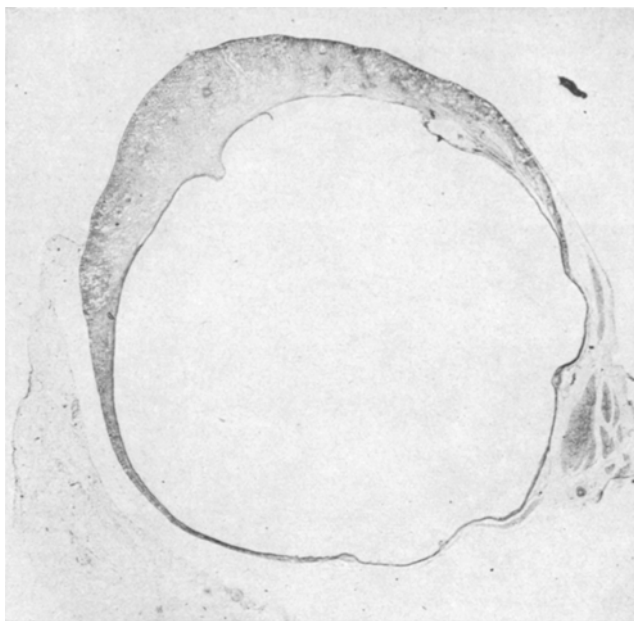


Abb. 6. Versuch Un 33, wie Abb. 5. Linke Niere. Hydronephrose nach Ureterunterbindung. Keine Kalknephrose



Abb. 7. Versuch Un 46. Sublimatinjektion 5 Tage nach Unterbindung des linken Ureters. Linke Niere leichte Hydronephrose. Kleine herdförmige Nekrosen und Verkalkungen

der Glomerula. Markstrahlen im allgemeinen frei, ebenso tiefe Rindenteile und Mark. Keine nachweisbaren Epithelschädigungen. In der rechten Niere ist von

einer körnigen Speicherung des Farbstoffes nirgends mehr etwas zu sehen. Sehr weitgehende Nekrosen der Epithelien (noch ohne Verkalkung) mit diffuser Blaufärbung des Protoplasmas. An dieser sind auch Teile der Markstrahlen beteiligt. Im ganzen kann man sagen, daß sich bei diesem Versuch im Stratum labyrinthicum *Farbstoffspeicherung links* und *Nekrose rechts ziemlich weitgehend decken*, während nach dem Mark zu das Gebiet der Farbspeicherung von der Nekrose überschritten wird. Da aber die zeitlichen Verhältnisse in beiden Nieren nicht ganz gleich liegen, und die rechte Niere mehr Trypanblau erhalten hat, könnten sich daraus die Unterschiede erklären.

Im Versuch Un 60 liegen die Verhältnisse für die linke Niere ähnlich. Rechts ist ein Teil der Tubuli contorti noch gut gespeichert. Dazwischen, besonders im Gebiet der Markstrahlen, sehr ausgedehnte Nekrosen mit Verkalkungen und diffuser Blaufärbung der abgestorbenen Zellen. Man hatte hier also den Eindruck einer etwas unterschiedlichen Lokalisation der Speicherung beider Substanzen. Kombiniert man nun Farbstoffspeicherung mit Ureterunterbindung und Sublimat-einspritzung wie im Versuch Un 46, so sollte man denken, daß auf der unterbundenen Seite auch die Farbstoffspeicherung unterbliebe. Es zeigte aber die linke Niere noch eine beträchtliche (wenn auch gegen die Norm herabgesetzte) Speicherung des Farbstoffes in den Epithelien der Hauptstücke, an der sich gelegentlich auch einige Glomerulumeptithelien beteiligten. Der Farbstoff war also trotz der Unterbindung des linken Harnleiters noch durch die Glomerula ausgeschieden und in den Tubulusepithelien rückresorbiert worden. Auch die rechte Niere zeigte in dem Rest der noch erhaltenen Kanälchen eine deutliche körnige Speicherung, die nekrotischen und verkalkten Tubuli lassen nur eine diffuse bläuliche Anfärbung des Zelleibes erkennen.

Geht man also von der hypothetischen Vorstellung aus, daß die Sublimatschädigung der Niere durch eine Speicherung der Substanz in den Kanälchenepithelien zustande kommt, so bleibt ein Gegensatz insofern bestehen, daß nach Unterbindung des Ureters der Farbstoff in den Kanälchenepithelien noch so weitgehend gespeichert wird, während eine Aufnahme des Sublimats oder mindestens eine stärkere Anreicherung des Sublimates offenbar nicht mehr erfolgte. Diese Ungleichmäßigkeit der Befunde könnte den Gedanken erwecken, daß der Vorgang oder der Weg der Speicherung für Farbstoff und Sublimat doch nicht ganz die gleichen sind, wenn es sich nicht etwa nur um Konzentrationsunterschiede handelt. Im ganzen aber geht aus den Versuchen eindeutig hervor, daß die *Entstehung der Nephrose bei der Sublimatvergiftung von der Ausscheidungsfunktion der Niere abhängig ist*, wobei es zunächst offenbleiben mag, ob man mit den Vorstellungen Filtration — Rückresorption auskommt.

4. Versuchsreihe

Fragestellung: Läßt sich das Hg in den Nieren chemisch nachweisen und sein Gehalt in Parallele zur Schädigung der Niere bringen?

Zu diesen Versuchen wurden Ratten mit einseitiger Ureterunterbindung benutzt. Wenn die Vermutung richtig war, daß das Quecksilber in den Glomerula ausgeschieden und von den Epithelien der Harnkanälchen rückresorbiert und aufgespeichert würde, müßte sich bei den

Tieren mit Unterbindung des linken Harnleiters ein Unterschied im Hg-Gehalt beider Nieren nachweisen lassen. Die Ureterunterbindung lag in der Regel etwa 7 Tage vor der Sublimateinspritzung.

Da im hiesigen Institut die Möglichkeit einer quantitativen Untersuchung auf Hg nicht besteht, wurde diese in freundlicher Weise von Dr. NORDMEYER im *Staatlichen Material-Prüfungsamt in Dortmund* auf spektrochemischem Wege nach Veraschung des Gewebes durchgeführt. Das Ergebnis ist in Tabelle 3 wiedergegeben. Dabei wurden jeweils

Tabelle 3. Hg-Gehalt der Nieren bei einseitiger Ureterunterbindung

1		2	3	4	5	6
Versuchs-Nr.		Hg-Gehalt γ	Mittlerer Fehler des Mittelwertes	Gewicht der Trockensubstanz mg	Prozentgehalt der Asche an Hg	Grad der Nephrose
Un 41	R	14,0 (?)	1	0,1135	12	+++ Ø
	L	< 1,5		0,0524	< 3	
Un 42	R	11,9	2,0	0,0518	23	++++ Ø
	L	< 1,5		0,0385	< 4,1 %	
Un 43	R	27,5	7,2	0,0756	37	+++ Ø
	L	< 1,5		0,0415	< 3,6	
Un 47	R	43,3	8,6	0,0732	60	++++ Ø
	L	2,2	0,5	0,0570	4	
Un 49	R	13,4	2,9	0,0630	21	++ (Kalk Ø) Ø
	L	4,0	1,0	0,0587	7	
Un 51	R	23,6	3,2	0,1769	14	++++ Ø
	L	5,6	0,6	0,0632	9	
Un 52	R	28,8	3,9	0,0901	32	++++ Ø
	L	7,8	0,7	0,0951	8	

4—7 Untersuchungen beider Nieren durchgeführt und daraus in Spalte 2 der Tabelle die Mittelwerte aufgezeichnet. Die Meßgenauigkeit zeigte eine Fehlergrenze von 5%. Spalte 3 enthält den mittleren Fehler des Mittelwertes, Spalte 4 das Gewicht der getrockneten Niere in Milligramm, Spalte 5 den Prozentgehalt der Trockensubstanz an Hg und Spalte 6 in grober Kennzeichnung den Grad der Kalknephrose im histologischen Präparat.

Der Gehalt der Asche an Hg zeigt auf der rechten (nicht unterbundenen) Seite Schwankungen zwischen 12 und 60% und beträgt im Durchschnitt rund 25%. Für die linke Seite (mit Ureterunterbindung) schwanken die Zahlen zwischen 3 und 9% und betragen im Durchschnitt etwa 6%. Die mikroskopische Untersuchung ergab völlig einheitlich eine schwere Kaknephrose der rechten Niere (nur Un 49 R machte insofern eine Ausnahme, als hier zwar eine ausgedehnte Nephrose, aber keine Ver-

kalkung bestand), während die linke Niere stets frei von Nekrosen und Verkalkungen war. Die gefundenen Werte entsprechen in der Größenordnung ungefähr denen von SCHIMERT und WANADSIN, scheinen allerdings in unseren Versuchen noch höher zu liegen.

Wie schon aus den Farbstoffeinspritzungen nach Ureterunterbindung hervorging und aus allen Versuchen über experimentelle Hydro-nephrose bekannt ist, stellt die Niere ihre Ausscheidungs- und Speichere-funktion mit dem künstlichen Abschluß des Harnleiters nicht so-fort ein. Filtration und Rückresorption sind aber gegenüber der Norm stark herabgesetzt. Der Prozentgehalt der Organasche an chemisch nachweisbarem Hg beträgt in unseren Fällen auf der unterbundenen Seite im Durchschnitt knapp $\frac{1}{4}$ des Gehaltes der rechten Niere. Diese Menge reicht offenbar nicht aus, um eine Schädigung der Epithelzellen herbeizuführen.

Über den Ort der Speicherung des Sublimates kann natürlich aus den chemischen Untersuchungen keine Aussage gemacht werden. Entsprechend den Erfahrungen mit Farbstoffen liegt es am nächsten, an die Mitochondrien der Tubulusepithelien zu denken. REBER bestätigt diese Vorstellung nach eigenen Versuchen, in denen er den Speicher-apparat der Epithelien durch Eiweiß oder Rohrzucker blockiert, und weist auf die Versuche von MOORE, GOLDSTEIN und CANOWITZ sowie die von LIPPMAN, FINKLE und GILETTE hin.

5. Versuchsreihe

Fragestellung: Läßt sich das gespeicherte Hg in den Nierenzellen optisch zur Darstellung bringen? Versuche dazu liegen von REBER mit Hilfe der Färbung nach HAND vor.

Wir gingen von dem Gedanken aus, kolloidale Quecksilberlösungen zu injizieren und die Metallteilchen dann im Dunkelfeld nachzuweisen.

Die Schwierigkeit besteht darin, haltbare kolloidale Hg-Lösungen herzustellen. Durch die Freundlichkeit von Oberassistent Dr. WANNAGAT vom Anorganisch-chemischen Institut der TH in Aachen wurde ich auf die Methode von SAUER und STEINER aufmerksam gemacht, die darin besteht, daß man zu einer Mischung von 100 cm³ Gummi arabicum 1:1000, 5 cm³ 2n-Natronlauge und 3 Tropfen konz. Hydrazinhydrat unter ständigem Umschütteln 100 cm³ Quecksilberchloridlösung 0,04 molar zufügt. Es entsteht so ein Quecksilbersol, das verhältnismäßig feinteilig ist, aber auch nur eine beschränkte Lebensdauer besitzt, so daß die Lösung zu jedem Versuch frisch hergestellt werden muß.

Spritzt man von dieser Lösung etwa 1 cm³ intrakardial oder intraperitoneal, so gelingt es, bei richtiger Abpassung der Versuchszeit, die *Quecksilberteilchen im Dunkelfeld in den Epithelien der Hauptstücke*

durch ihr Aufleuchten zur Darstellung zu bringen, wie das aus Abb. 8 hervorgeht. Sobald es zur Verbindung des Hg mit dem Eiweiß der Zellen gekommen ist, ist der Nachweis des Metalls im Dunkelfeld nicht mehr möglich. Es versteht sich von selber, daß eine genaue Lokalisation des Hg in den Mitochondrien bei dieser Versuchsanordnung nicht möglich ist. Es sei deshalb auf die Arbeit von REBER hingewiesen, mit dessen Ergebnissen unsere Befunde insofern gut übereinstimmen, als

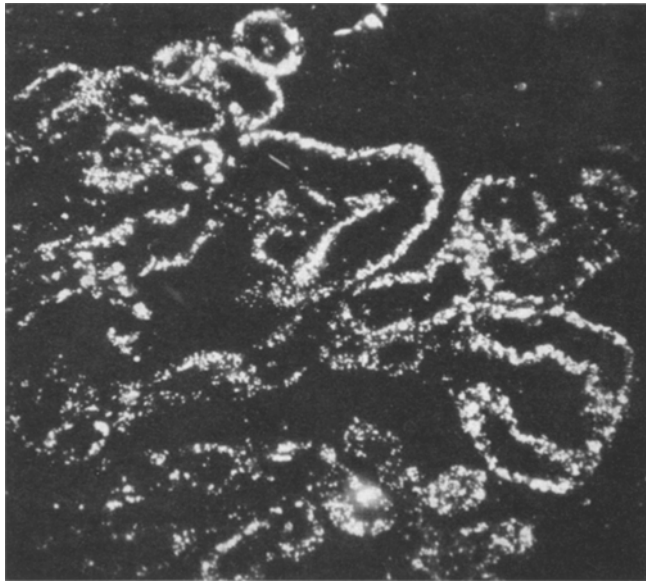


Abb. 8. Versuch Q 6. Injektion von kolloidaler Quecksilberlösung. Speicherung des Metalls in den Epithelien der Hauptstücke. Dunkelfeldaufnahme des ungefärbten Präparates

die Speicherung an denjenigen Orten im Nierengewebe erfolgt, die später auch die schweren Nekrosen und Verkalkungen aufweisen.

Damit scheinen die Befunde abgerundet. Die Ergebnisse lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Bei intraperitonealer Einspritzung von Sublimat in Lösung von 1:1000 und in einer Menge von 0,3 mg je 100 g Tiergewicht entsteht bei Ratten regelmäßig eine schwere nekrotisierende Nephrose mit stärkster Neigung zur Verkalkung (Kalknephrose).
2. Die Glomerula bleiben dabei völlig unverändert. Sie stellen zwar wahrscheinlich den Weg dar, auf dem das Sublimat in den Kanälchenapparat hineinkommt, doch ist die Konzentration des Giftes in ihnen offenbar zu gering, um ihre Zellen oder Membranen zu schädigen. Eine Glomerulonephrose tritt also nicht ein.

3. Das Sublimat wird von den Epithelien der Hauptstücke resorbiert und aufgespeichert und erreicht dabei die Konzentration, die zu einer Coagulationsnekrose der Zellen führt.

4. Größere Verschiebungen des Kochsalzgehaltes des Blutes sind bei der Sublimatnephrose der Ratte nicht nachzuweisen. Eine Hypochlorämie tritt nicht ein. Künstliche Anreicherung des Blutes an Kochsalz vermag die Entstehung der Sublimatnephrose nicht zu verhindern.

5. Die Tatsache, daß einseitige Unterbindung des Ureters die betreffende Niere vor der Sublimatnephrose schützt, deutet darauf hin, daß das Gift auf dem Wege des Glomerulumfiltrates in das Kanälchensystem hineingelangt.

6. Durch spektrochemische Untersuchungen der Nieren läßt sich die Anreicherung des Quecksilbers auf der Seite ohne Ureterunterbindung, durch Verwendung kolloidaler Quecksilberlösung seine Speicherung in den Epithelien der Hauptstücke nachweisen.

Literatur

- ALLEN, A.: The kidney. New York 1952. — BECHER, E.: Nierenkrankheiten, Bd. 2, S. 96. 1947. — BELL, E. T.: Renal diseases. Philadelphia 1950. — BÜCHNER, F.: Verh. dtsh. path. Ges. **1938**, 348, 350. — Spezielle Pathologia, S. 31. 1955. — ELBE, A.: Virchows Arch. **182**, 445 (1905). — FAHR, TH.: In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VI/1. 1925. — FREY, W.: Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. VIII, S. 493. 1951. — HAMPERL, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, 20. u. 21. Aufl. 1954. — HATANO, S.: Beitr. path. Anat. **102**, 316 (1939). — HÜCKEL, R.: In KAUFMANN, Pathologische Anatomie, 9. u. 10. Aufl., Bd. 2. 1941. — LEHNBERG, O.: Beitr. path. Anat. **105**, 476 (1941). — LIPPMAN, W., RD. FINKLE and D. GILETTE: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **77**, 68 (1951). — MOORE, RA., S. GOLDSTEIN and A. CANOWITZ: Arch. of Path. **8**, 930 (1929). — PETRI, E.: Vergiftungen. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. X. 1930. — RANDEATH, E.: In BECHER, Nierenkrankheiten, Bd. 2, S. 125. 1947. — RANDEATH, E., and O. FRESSEN: Fiat Rev. **73**, 80 (1953). — REBER, K.: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **16**, 755 (1953). — RICKER, G., u. FÖLSCH: Med. Klin. **1913**, 1253. — ROHLAND, R.: Klin. Wschr. **1936**, 825. — SAUER, E., u. D. STEINER: Kolloid-Z. **73**, 42 (1935). — SCHMERT, P., u. B. WANAD-SIN: Klin. Wschr. **1950**, 330. — STRAUB, H., u. KL. GOLLWITZER-MEYER: Dtsch. med. Wschr. **1925**, 642. — ZOLLINGER, H. U.: Die interstitielle Nephritis, S. 107. 1945.

Prof. Dr. M. STAEMMLER,
Pathologisch-Bakteriologisches Institut der Stadt Aachen