

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

## Die akuten Nephrosen

### IV. Mitteilung

#### Tubuläre Schädigung und Wiederherstellung

Von

MARTIN STAEMMLER

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. September 1956)

In der II. Mitteilung über akute Nephrosen (STAEMMLER und KARHOFF) wurden die Nierenschädigungen durch Antibiotica, im besonderen durch Viomycin besprochen und dabei festgestellt, daß es nach mehrmaligen Einspritzungen von hohen Dosen des Mittels (im Durchschnitt je etwa 300 mg/kg) zu ausgedehnten Nekrosen im Bereich der Hauptstücke kommt, die eine gewisse Ähnlichkeit mit den Schäden durch Sublimat aufweisen. Sie unterscheiden sich von diesen durch die starke Neigung zu hyalin-tropfigen Speicherungen in den Epithelien der Tubuli und Glomerula, durch den starken Schwund der Phosphatasen und durch einen gewissen Gegensatz zwischen dem „klinischen“ und dem anatomischen Befund. Die Versuchstiere scheinen trotz der schweren Schädigung der Nieren in ihrem Gesamtfinden und in der Funktion des Ausscheidungsorgans meist nicht wesentlich beeinträchtigt, so daß es (im Gegensatz zur Sublimatvergiftung) nur selten und meist nur in den ersten Tagen der Einspritzungen zum Spontanod der Versuchstiere kam. Auffällig war weiterhin die starke Neigung zu Regenerationsprozessen im Nierengewebe, die bei Hg-Vergiftungen zwar auch bekannt sind (vgl. HEINEKE), aber in unseren Versuchen mit diesem Gift, in denen die Tiere in der Regel am 4.—6. Tage starben, nicht entfernt in dem Maße beobachtet werden konnten. Im Gegensatz dazu setzten die Regenerationsvorgänge bei den Viomycintieren gelegentlich schon in den letzten Tagen der Einspritzungsserie ein, so daß sie am Tötungstag (dem 7. Tag nach Beginn der Viomycin-Serie) schon recht deutlich sein konnten, bei anderen Tieren aber noch kaum zu erkennen waren.

Es wurde nun in der folgenden Untersuchung in erster Linie die Frage geprüft, wieweit sich auf der Höhe der Viomycin-Vergiftung *Funktionsstörungen der Niere* nachweisen lassen, wieweit diese, wenn sie bei den einzelnen Tieren in unterschiedlicher Stärke auftreten, mit den geweblichen Veränderungen zur Deckung zu bringen sind und wieweit es zum Ausgleich der Funktionsstörungen im Laufe der Regenerationsprozesse kommt.

Es ist im Rahmen der Arbeitsgelegenheiten einer städtischen Prosektur nicht möglich, die ganze Reihe der funktionellen Prüfungen zur Anwendung zu bringen. So mußte im besonderen auf die Clearance-Untersuchungen verzichtet werden. Die wichtigsten Hinweise lieferten die Feststellung des Reststickstoffs im Blutserum der Tiere, die Indikan- und Xanthoprotein-Reaktion. Gelegentlich konnte mit Hilfe der wissenschaftlichen Abteilung der Grünenthal-Chemie in Stolberg der Gehalt des Harnes an Aminosäuren und Phosphaten geprüft werden. Daneben wurde der Menge, dem spezifischen Gewicht, dem Eiweiß- und Zuckergehalt des Harnes Aufmerksamkeit geschenkt. Auf weitere biologische Prüfungen wird in den Abschnitten III.—V. eingegangen.

### I. Die Blut- und Nierenbefunde auf der Höhe der Viomycin-Schädigung

Neun Ratten wurden an 6 aufeinanderfolgenden Tagen mit Dosen von 300/mg/kg Viomycin intraperitoneal gespritzt. Am 7. Tage werden die Tiere getötet oder herzkpunktiert.

Von den 9 Tieren zeigten 7 eine Erhöhung des Rest-N auf 90 bis 160 mg-% (Durchschnitt 120). Stets ist bei diesen Tieren die Indikan-Reaktion des Blutes stark positiv. Zwei Tiere (R 28 und 29) hatten nur einen Anstieg auf 60 und 65 mg-%, ebenfalls mit deutlicher, wenn auch nicht so starker Indikan-Reaktion. Die Harnmenge war in allen diesen Fällen nicht eindeutig herabgesetzt, zum Teil sogar gegenüber Normaltieren vermehrt. Untersuchung auf Eiweiß im Harn ergab stets nur eine leichte Trübung, niemals eine quantitativ nachweisbare Ausscheidung. Reaktion auf Zucker negativ.

Von den feingeweblichen Veränderungen der Nieren mögen 2 Beispiele kurz angeführt werden:

R 68. Ratte von 125 g Gewicht. 27. 6. bis 2. 7. 56 je 40 mg Viomycin intraperitoneal. 3. 7. Tötung. Blut: Rest-N 147,3, Indikan + + +, Xanthoprotein-Reaktion deutlich positiv, Gewicht der Nieren zusammen 1420 mg, Organe blaß, sonst unauffällig.

**Mikroskopisch.** Sehr ausgedehnte Nekrosen der Epithelien der Hautstücke, die als zusammengesinterte Massen die Basalschläuche ausfüllen. Starke hyalintropfige Speicherung (z. T. mit Zellzerfall) in den noch erhaltenen Tubulus-Epithelien, mäßige Speicherung in Glomerulum-Zellen. Hydropische Entartung der graden Teile der Hauptstücke und der Schleifen. Sehr zahlreiche Zylinder in den tieferen Rindenteilen und im Mark. Kaum Regenerationserscheinungen im Epithel, ganz vereinzelte Mitosen.

R 28. Ratte von 115 g Gewicht. 17.—23. 5. 56 je 35 mg Viomycin intraperitoneal. 24. 5. Tötung. Blut: Rest-N 64,9, Indikan + +. Gewicht der Nieren zusammen 1900 mg, groß, blaß.

**Mikroskopisch.** Zahlreiche Hauptstücke mit scholligen nekrotischen Massen ausgefüllt. Basalschläuche in einem Teil völlig von Epithel entblößt. Ein nicht unbedeutender Teil der Kanälchen zeigt schon eine flache Auskleidung mit undifferenziert ausschenden Epithelzellen, die z. T. Mitosen enthalten. In den tieferen Rindenteilen sind die Regenerationsprozesse schon ausgeprägt. Hyalin-tropfige Speicherung gering, zahlreiche Zylinder in Rinde und Mark.

Zusammenfassend ist zunächst einmal in beiden Nieren mit Ausnahme der hyalin-tropfigen Speicherung ein wesentlicher krankhafter Befund

an den Glomerula nicht nachzuweisen. Weitaus die stärksten Veränderungen finden sich im Bereich der Hauptstücke und bestehen, wie früher gezeigt, in sehr ausgedehnten Epithelnekrosen mit Zerfall und Abstoßung der Zellen. Und wenn man nun die beiden Befunde von R 68 und R 28 miteinander vergleicht, so scheint der Gehalt an Rest-N und Indikan im Blut insofern eine gewisse Parallele zu den histologischen Veränderungen zu zeigen, als bei 68 die Nekrosen ausgesprochenener und frischer erscheinen, während in R 28 schon eine gewisse Zellneubildung vorliegt. Ganz ähnlich waren die Verhältnisse bei R 11 (mit einem Rest-N von 100,8) und R 29 (mit einem solchen von 60,1 mg-%).

Besonders eindrucksvolle Bilder zeigen diejenigen Tiere, die am Ende der Viomycin-Serie (also nach 5—6 Einspritzungen) spontan, offenbar an den Folgen einer Urämie, gestorben sind. Die Zahl dieser Tiere ist nicht groß (3 aus der ganzen Serie von über 120 Einzelversuchen). Es soll als Beispiel R 98 angeführt werden. Blutuntersuchungen konnten hier nicht vorgenommen werden, da das Tier am Morgen nach der letzten Injektion tot gefunden wurde. Die mikroskopische Untersuchung ergab den früher beschriebenen hochgradigen Schaden der Tubuli contorti, wobei die gewundenen Teile völlig kernlos, nekrotisch waren, während sich in den tieferen Rindenteilen eine auffällige hydropische Entartung der Epithelien nachweisen ließ. Keinerlei Regenerationserscheinungen. Ähnlich war das Bild in R 97 und R 25.

Bei der Viomycin-Vergiftung, die zum Spontanod der Versuchstiere am Ende der ersten Injektionsreihe führt, ist als bemerkenswert das noch völlige Fehlen von Regenerationsprozessen im tubulären Apparat festzustellen.

Im Anschluß daran sollen noch die *Ergebnisse von Kurzversuchen* vorgelegt werden. Die Frage ist: In welchem Verhältnis stehen die Rest-N-Werte und die histologischen Befunde bei kürzeren Versuchszeiten (nach 2-, 3-, 4- und 5maliger Einspritzung) und damit geringeren Dosen der zugeführten Substanz?

Die Blutwerte waren folgende: Nach 2 Injektionen (R 62) — 22,4 (Ind. 0); nach 3 Injektionen (R 107—109) — 54,1 (Ind.  $\pm$ ); nach 4 Injektionen (R 65) — 45,4 (Ind.  $+$ ); nach 5 Injektionen (R 67, 110—112) — 171,2 (Ind.  $+++$ ).

Es seien von diesen Versuchen 3 Beispiele im histologischen Bild verglichen: R 108 (Rest-N 33,6, Ind. 0), R 111 (Rest-N 196, Ind.  $+++$ ) und R 112 (Rest-N 67,2, Ind.  $+$ ).

R 108 erschien wohl das Protoplasma der Hauptstückepithelien aufgelockert, leicht hydropisch, Zellkerne aber überall erhalten. Keine hyalin-tropfige Speicherung, keine Zylinder, keine Nekrosen, keine Regenerationsprozesse.

Ganz anders ist das Bild in R 111: Allerschwerste Nekrosen der Hauptstückepithelien, auch in ihren tieferen, geraden Abschnitten, starke hyalin-tropfige

Speicherung in den noch nicht völlig kernlosen Tubuluszellen, wenig in den Glomerula, deutlich auch in Markkanälchen. Dichte Ausfüllung der Markröhren mit Zylindern, die sich nach WEIGERT positiv färben. Zahlreiche Mitosen in Rindenepithelien, aber noch keine Bildung neuer Zellbesätze.

Im Gegensatz dazu sind in R 112 nur einzelne Kanälchen oder Gruppen von solchen völlig nekrotisch, die Mehrzahl zeigt nur Schwellung und hyalin-tropfige Speicherung der Epithelien. Keine wesentlichen Zylinder, spärliche, aber deutliche Mitosen.

Nimmt man noch die anderen Versuche dieser Reihe als Vergleichskontrollen, so kann man einen ganz eindeutigen Parallelismus zwischen dem Blutbefund und den Nieren feststellen: Bis zu einem Rest-N bis zu etwa 50 mg-% mit fehlender oder nur ganz schwach angedeuteter Indikan-Reaktion ist das Bild der Kanälchen nur ganz wenig verändert und beschränkt sich auf Schwellung, körnige oder hydropische Beschaffenheit der Epithelien. Bei einem Rest-N von etwa 80 mg-% (z.B. R 107 mit 72,8) treten neben den oben beschriebenen Veränderungen einzelne oder in Gruppen beieinanderliegende Kanälchennekrosen auf. Die hydropische und hyalin-tropfige Veränderung ist stärker ausgeprägt. Zylinder sind erst in spärlicher Zahl zu sehen. Indikan-Reaktion nur schwach positiv. Jenseits von 100 mg-% kann man mit schweren, große Teile des Kanälchenapparates einnehmenden Nekrosen rechnen, die bis zu einem Ausmaß gehen, daß kaum noch Hauptstücke als normal angesehen werden können. Was nicht völlig kernlos ist, zeigt meist ausgesprochene hyalin-tropfige Speicherung und hydropische Entartung des Protoplasmas. Indikan-Reaktion jetzt stark positiv.

Die Azotämie mit dem Anstieg der aromatischen Stoffwechselprodukte im Blut geht also in dieser Versuchsreihe dem Grad der Tubulus-Schädigung parallel. Wo in einer Serie bei gleichmäßiger Zufuhr von Viomycin im Einzelfall der Rest-N nicht zum Anstieg gekommen ist, da wird auch sicher bei der mikroskopischen Untersuchung der Nieren nur eine geringfügige Schädigung der Nieren gefunden. Zunächst wird man also sagen: *Die Azotämie scheint irgendwie mit dem Kanälchenschaden zusammenzuhängen.*

Läßt sich für die Entstehung dieser Azotämie nun aus den Untersuchungen eine Erklärung geben?

Als erstes ist auszuschließen, daß etwa der *Gehalt des Blutserums an Viomycin* selbst, das ja ein Polypeptid ist, zu einer solchen Erhöhung des Rest-N führt. Setzt man im Reagensglas zum Blutserum das Antibioticum hinzu, so steigt der Rest-N des Serums entsprechend an.

Es wurde daher in einer Reihe von Versuchen mit Testplatten von *Bacillus subtilis* geprüft, ob das Blutserum der vorbehandelten Tiere 24 Std nach der letzten Einspritzung noch Viomycin enthält und wie groß diese Menge etwa ist. Dabei zeigte sich im Loch-Test-Versuch ganz eindeutig ein Ring gehemmten Bakterienwachstums, der anzeigt,

daß im Serum Viomycin enthalten ist. Die Menge ist aber so gering, nur nach  $\gamma$ -Werten einzuschätzen, daß sie keinesfalls ausreichen würde, um den Rest-N des Blutes wesentlich ansteigen zu lassen. Dieser Anstieg (mit der Erhöhung des Indikans im Blut) ist also sicher nicht durch den Viomycin-Gehalt des Blutes selbst bedingt, sondern offenbar Folge des Kanälchenschadens.

Kann er vielleicht als *Ergebnis erhöhter Eiweißresorption aus den zerfallenen Tubuluszellen* angesehen werden? Das würde also etwa dem Begriff der „*extrarenalen Azotämie*“ entsprechen, wenn auch in diesem Sonderfall die Nieren selbst der Ort des erhöhten Eiweißzerfalls wären.

Zur Prüfung dieser Frage wurde folgende Versuchsreihe angesetzt: Mehreren Ratten wird die linke Niere herausgenommen, in nativem Zustand mit dem Gefriermikrotom zerkleinert und der Brei wieder in die Bauchhöhle eingespritzt. Andere Ratten erhielten den Brei von 2 Nieren einer anderen Ratte intraperitoneal injiziert. Prüfung des Rest-N in verschiedenen zeitlichen Abständen von der Injektion ergab nie einen Anstieg im Blutserum. Die Werte lagen vielmehr zwischen 28 und 36 mg-%, zeigten also nicht einmal die Tendenz zum Anstieg. Indikan-Reaktion stets negativ. Die Resorption von Nierengewebe führt also bei normalen Ratten nicht zur Azotämie. Damit ist natürlich noch kein zwingender Beweis für die Viomycintiere gegeben, bei denen ja nicht normale Nieren die Eiweißzerfallsprodukte auszuschcheiden haben, sondern diese Ausscheidung in den geschädigten Nieren selbst gestört sein könnte. Aber jedenfalls lassen sich zunächst aus diesen Versuchen keine Anhaltspunkte für eine solche „extrarenale Azotämie“ gewinnen.

Daraus ergibt sich die weitere Fragestellung: *Ist die Erhöhung des Rest-N Folge mangelhafter Ausscheidung des Harnstoffs durch die Tubuli* (wie sie von E. und J. FREY, SPÜHLER, HEINTZ und Mitarbeitern angenommen wird, während andere, z.B. VAN SLYKE und DOLE und H. SMITH die Ausscheidung des Harnstoffs für eine reine Aufgabe der Glomerula halten), *oder handelt es sich um eine erhöhte Rückdiffusion der stickstoffhaltigen Produkte durch die Wand der schwer geschädigten Kanälchen*, an die HOLTEN und REHBERG, FERRO-LUZZI, VAN SLYKE und DOLE, MÖLLER und Mitarbeiter, BELL und ALLEN in erster Linie denken (Darstellung des Schrifttums in der Arbeit von HEINTZ, GÖRLITZ und SCHNEIDER).

Die Frage ist zunächst mit morphologischen Methoden nicht zu klären. Es ergab sich aber vielleicht die Möglichkeit, aus den Blutbefunden im Zustand der Wiederherstellung der Nierengewebe Rückschlüsse in dieser Hinsicht zu ziehen.

Damit wird das Problem der *Regeneration der Tubulus-Epithelien* angeschnitten, das in den weiteren Abschnitten mit Variierung der Versuchsanordnung verfolgt werden soll.

Über Regeneration der Nieren liegt natürlich eine Anzahl von Einzelmitteilungen und zusammenfassenden Darstellungen vor. Die älteren sind in der Monographie von TILP, die neueren im Handbuchbeitrag von v. MÖLLENDORFF besprochen. Die Mehrzahl betrifft Reaktionen des Nierengewebes bei örtlichen Zerstörungen (Verletzungen, Infarkten, Abscessen, Tuberkeln). Ihr Ergebnis kann dahin zusammengefaßt werden, daß es bei diesen Prozessen im umgebenden Nierengewebe höchstens zu Regenerationsanläufen kommt, die aber keine funktionelle Bedeutung haben. Sehr viel wichtiger sind die Wiederherstellungsprozesse, die man nach diffusen Schädigungen der Epithelien bei erhaltenen Basalschläuchen beobachtet. Sie sind am Menschen bei der Sublimatvergiftung von HEINEKE, im Experiment von RIBBERT und von v. MÖLLENDORFF studiert worden. Hier finden sich auch Hinweise auf funktionelle Leistungen, z. B. nach Speicherungen von Farbstoffen. Im ganzen ist aber das Problem der Wertigkeit der Regenerate gerade im neuen Schrifttum kaum erörtert worden.

Nach den oben wiedergegebenen ersten Versuchsprotokollen von R 68 und 28 hat man den Eindruck, daß die Wiederherstellung einer noch ganz flachen und primitiven Epitheltapete in den Kanälchen mit dem Absinken des Rest-N in Verbindung steht, und zwar in einem Stadium der Regeneration, in dem man sich zwar schon eine gewisse Abdichtung der Basalschläuche vorstellen könnte, aber der Gedanke noch fernliegt, daß diese flachen Zellagen selbst schon imstande seien, die Ausscheidung des Harnstoffs auszuführen.

Um der Bedeutung der Regeneration für die Überwindung des Viomycinschadens näherzukommen, wurde in der nächsten Versuchsreihe die Tötung oder Herzpunktion der Tiere in verschiedenen Abständen nach der letzten Viomycin-Einspritzung vorgenommen.

## II. Die Blut- und Nierenbefunde in der Phase der Regeneration

Gehen wir von den Werten der Blutuntersuchung aus, so findet sich (nach 5- oder 6maliger Viomycin-Einspritzung) bei einem Intervall von 2 Tagen nach der letzten Injektion ein Durchschnittswert (aus 11 Einzelfällen) für den Rest-N von 87,6 mg-%, wobei aber die Schwankungen so groß sind, daß sich die Werte zwischen 28,6 und 212,8 bewegen. Von den 11 Tieren zeigten 6 Zahlen von 85 und mehr, 5 liegen zwischen 28,6 und 53,7. Die Indikan-Reaktion war auch bei den Tieren mit niedrigem Rest-N positiv, wenn auch in schwacher Form. — Auffallend hoch waren die Werte am 3. und 4. Tage nach Beendigung der Viomycin-Reihe. Sie betrugen im Durchschnitt 150,8 mg-% (12 Einzelwerte), wobei sich eine Gruppe jüngerer Tiere durch besonders hohen Anstieg (bis auf 302) auszeichnete. Auch hier waren wieder 3 Tiere, in denen der Wert von 70 mg nicht erreicht wurde. In einem Fall betrug er sogar nur 22,4. Die Indikan-Reaktionen waren bei hohem Rest-N stets stark, bei mittleren schwach positiv, bei niederen Werten negativ.

In diesem Stadium der frühen Regeneration sind also die Blutwerte für Harnstoff und Indikan auffallend ungleichmäßig, im allgemeinen

noch hoch (so daß die Durchschnittswerte noch deutlich über der Norm liegen), aber in einzelnen Fällen schon der Norm entsprechend, obwohl doch nach den oben angeführten Befunden angenommen werden muß, daß sie auf der Höhe des Viomycinschadens beträchtlich erhöht waren.

Bei Latenz von 7 Tagen (3 Fälle) betrugen die Zahlen für den Rest-N 17,9, 17,9 und 28,0. Die Indikan- und Xanthoprotein-Reaktionen waren negativ. Das war auch der Fall, wenn die Viomycin-Einspritzungen nicht abgesetzt, sondern weiter fortgeführt wurden. Als Beispiele führe ich an: R 83, 13 Injektionen, Tötung am 14. Tage nach der ersten Einspritzung. Rest-N 22,4, Indikan negativ. — R 84, 15 Injektionen, Tötung am 16. Tage nach der ersten Einspritzung. Rest-N 22,4, Indikan negativ. — R 73, 19 Injektionen, Tötung am 20. Tage nach der 1. Injektion. Rest-N im Blut 28, Indikan negativ.

Zur Frage der Beziehung der Ausscheidungsstörung zum morphologischen Bild der Nieren seien kurz 2 Tierpaare einander gegenübergestellt.

a) Aus dem 2tägigen Intervall: R 113, Ratte von 90 g Gewicht, 5 Einspritzungen. Rest-N 212,8, Indikan stark positiv — und R 74, Ratte von 135 g, 6 Einspritzungen. Rest-N 28,6, Indikan schwach positiv.

b) Aus dem 3- bis 4tägigen Intervall: R 120, Ratte von 95 g, 5 Injektionen. Rest-N 302,4, Indikan stark positiv, und R 39, Ratte von 150 g, 6 Injektionen. Rest-N 22,4, Indikan angedeutet.

*Mikroskopische Befunde* zu diesen Versuchen: R 113: sehr ausgedehnte Nekrose der Hauptstücke, gewundene Teile völlig kernlos mit zerfallenen Zellmassen angefüllt. Keine Mitosen oder sonstige Zeichen von Regeneration. Nur in den marknahen Rindenteilen sind schon Mitosen festzustellen. Hier ist auch ein Teil der Kanälchen schon mit einer flachen neugebildeten Zelltapete ausgekleidet. Im ganzen entspricht das Bild aber mehr dem einer sehr frischen Viomycin-Schädigung. — Dagegen sind in R 74 völlig kernlose Kanälchen nirgends zu sehen. Ein Teil der Contorti hat eine flache, offenbar neu gebildete Epithelauskleidung, in anderen hat man mehr den Eindruck, daß der degenerative Prozeß nicht bis zur völligen Nekrose gegangen ist. R 120 entspricht weitgehend dem Bild von R 113. Die Mehrzahl der Hauptstücke ist mit völlig nekrotischen, zerfallenen Zellmassen ausgefüllt. In relativ wenigen ist es zur Bildung einer flachen neuen Zellschicht gekommen. Dagegen zeigt die Rinden-Markgrenze schon ein recht deutliches Bild regenerativer Zellwucherung, wobei zahlreiche Basalschläuche dicht mit kernhaltigen Zellen ausgefüllt sind, während andere nur eine Auskleidung mit einer schmalen Schicht indifferenten Zellen zeigen. Also schwere Viomycin-Nephrose mit sehr unvollständiger Regeneration im Bereich der gewundenen Hauptstücke. — Im Gegensatz dazu zeigt R 39 das ganz ausgesprochene Bild der Regenerationsnieren: Kernlose Rindenkanälchen fehlen vollständig. Weitaus die meisten Tubuli contorti sind mit einem noch indifferenten flachen oder kubischen Epithel ausgekleidet, dessen Zellplasma mehr basophil, wenig gekörnt ist und keinen Bürstensaum zeigt. Zahl der Mitosen mäßig. Größere Gruppen von Tubuli, deren Epithelbesatz die eosinophile Beschaffenheit der Epithelien der Hauptstücke zeigt, wenn auch Bürstensaum und basale Stäbchenstruktur noch undeutlich sind. Keine groben Zellanhäufungen in den Kanälchen der Rinden-Markgrenze. Keine Zylinder,

nirgends Zeichen frischen Zellzerfalls oder hyalin-tropfiger Speicherung. Also im ganzen ein Bild weitgehender Zellneubildung, aber noch sehr unvollkommener Ausdifferenzierung.

Diesem letzten Typus (R 39) entsprechen auch die 3 Nieren mit 7tägigem Intervall zwischen Injektion und Tötung, wenn auch mit gewissen Unterschieden. R 31 und R 79 (mit Rest-N-Werten von 17,9 und 28 und negativer Indikan-Reaktion) lassen in der Rinde noch zahlreiche, wenig ausdifferenzierte, wenn auch vollständig mit Epithel ausgekleidete Kanälchen erkennen, während man bei R 30 (Rest-N 17,9, Indikan negativ) schon eine gewisse Mühe hat, die Niere von einer normalen, nichtgeschädigten zu unterscheiden. Nur eine Minderzahl der Kanälchen zeigt noch ein Epithel in einem indifferenten Zustand.

Verfolgt man nun die Regenerationsprozesse weiter durch die nächsten Wochen, so sind nach 10 Tagen (R 4, linke Niere) zunächst noch die Bilder unvollständiger Ausreifung der neu gebildeten Epithelien vorherrschend, zwischen denen man aber immer wieder Inseln weiter fortgeschrittener Ausreifung der neuen Zellen erkennt. Gelegentlich sind Reste von Nekrosen, z. T. in Verkalkung, in der Lichtung der Kanälchen, eingehüllt oder abgehoben von gewucherten Epithelien, zu sehen. Im gleichen Fall R 4 zeigte die rechte Niere (die linke war 10 Tage nach der Viomycin-Serie herausgenommen worden) 48 Tage nach der Viomycin-Schädigung ein wesentlich weiter fortgeschrittenes Bild. Hier war an den Epithelien der Hauptstücke auch der Bürstensaum (besonders im PAS-Präparat) schon deutlich entwickelt. Als Zeichen früherer Schädigung waren nur noch kleine Inseln narbiger Schrumpfung mit Atrophie der Kanälchen und interstitiellen Infiltraten von Lymphocyten zu sehen, die sich auch sonst immer wieder bei schon weit fortgeschrittener Wiederherstellung nachweisen lassen.

R 45 (18 Tage nach der Viomycin-Serie) zeigt eine recht weitgehende und scheinbar vollständige Regeneration mit spärlichen Narbenherdchen. Interessant ist in diesem Fall, daß eine Trypanblau-Einspritzung schon eine recht deutliche Speicherung in den Rindenkanälchen erkennen ließ, aus der sich die Narbenfelder, aber auch einige weitere Bezirke, die sich bei gewöhnlichen Färbungen nicht deutlich von dem Rest der Rinde unterschieden, ausgespart oder doch nur unvollständig mit Farbstoffkörnchen gefüllt erwiesen. Es ging also der morphologische Befund mit dem funktionellen offenbar nicht ganz parallel. In R 34 (26 Tage) ist die Niere von einer normalen nicht mehr zu unterscheiden. Interessant ist aber (darauf wird noch näher eingegangen), daß die nach linksseitiger Nephrektomie vom 27. Tage an durchgeführte 2. Viomycin-Serie mit 6 Einspritzungen keinerlei schädigende Wirkung in der rechten Niere hervorgebracht hatte. Das Bild bleibt dann in allen weiter untersuchten Fällen das gleiche (R 35 mit einem Intervall von 34, R 18 mit 44, R 24

mit 52 und R 19 mit 101 Tagen). Den Nieren ist nicht mehr anzusehen, daß sie einen Viomycin-Schaden durchgemacht haben. Auf die funktionelle Reparation wird noch eingegangen.

*Zusammengefaßt* sehen wir also ein ganz ausgezeichnetes Wiederherstellungsvermögen der Nieren nach so schwerer Schädigung der Kanälchen, wie sie sich nach 5- bis 6maliger Einspritzung von Viomycin regelmäßig bei Ratten erzeugen läßt. Die Störungen der groben Funktionen, nachweisbar an den hohen Werten des Rest-N im Blut und den positiven Reaktionen aus Indikan und Xanthoprotein, sind mit dem 7. Tage nach Beendigung der 1. Injektionsreihe abgeschlossen. Die Prüfung der Harnmenge hatte dabei folgende Ergebnisse: Auf der Höhe der Schädigung besteht eine gewisse Oligurie (etwa auf die Hälfte der Norm), im Stadium der noch unvollständigen Regeneration tritt an ihre Stelle eine Polyurie. Die Harnmenge ist gegenüber Kontrollen verdoppelt. Das spezifische Gewicht des Urins ist deutlich verringert. Eiweiß- und Zuckerausscheidung negativ. An einer Probe wurde im Laboratorium der Grünenthal-Chemie Stollberg die Ausscheidung von Phosphaten und Aminosäuren geprüft. Ihre Konzentration im Harn war halb so groß wie in den Kontrollen. Da aber die Harnmenge die doppelte war, muß die Gesamtausscheidung der Phosphate und Aminosäuren als normal angesehen werden. Dem Abfall der Rest-N-Werte parallel geht eine *Neubildung der Epithelien der Hauptstücke, die offenbar in 2 Phasen verläuft*. In der 1. wird der Basalschlauch mit einer flachen Tapete neu gebildeter, wenig differenzierter Zellen ausgekleidet (Abb. 1). Diese Phase ist mit dem 10. Tage abgeschlossen. Natürlich verläuft sie nicht bei allen Tieren gleichmäßig. Sie beginnt gelegentlich schon am 4. oder 5. Tage der 1. Viomycin-Reihe, so daß sie dann am Tage der Tötung schon deutlich zu erkennen ist. Bei anderen Tieren (vor allem anscheinend bei jüngeren) ist auch am 2. oder 3. Tage nach Beendigung der Viomycin-Reihe noch nicht viel von Regeneration zu sehen. Das sind dann die Tiere mit besonders hohen Rest-N-Werten, die der Gefahr des Todes durch Urämie ausgesetzt sind. In der 2. Phase kommt es, auch in etwas wechselnd raschem Ablauf, zur Ausreifung der neu gebildeten Epithelien, die langsam ihre normale Form und Färbbarkeit annehmen und wieder Bürstensaum und basale Stäbchenstruktur erkennen lassen. Dieser Prozeß scheint im allgemeinen nach 20 Tagen abgeschlossen zu sein, wenigstens soweit er sich mit den gewöhnlichen färberischen Methoden nachweisen läßt (Abb. 2 und 3).

Zur Prüfung der *Funktionsfähigkeit des Regenerates* wurden 3 weitere Versuchsreihen angesetzt: In der 1. wird den Tieren in verschiedenen Abständen nach der letzten Viomycin-Einspritzung Trypanblau (meist 2mal 2 cm<sup>3</sup> einer 1%igen Lösung) intraperitoneal injiziert, um die Speicherungsfähigkeit der Tubulusepithelien zu prüfen. — Die 2. bestand

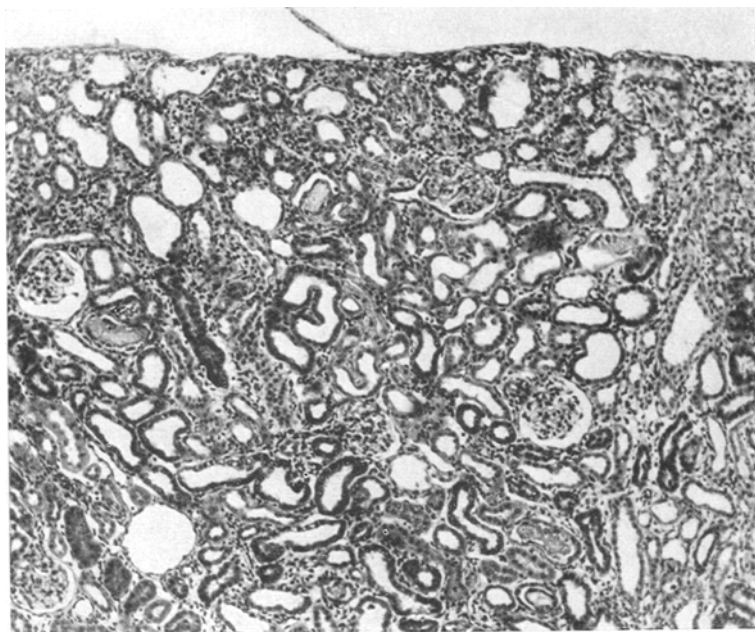


Abb. 1. R 4 links. Regeneration der Niere nach Viomycin-Schädigung. Phase 1, 10 Tage nach Ende der Viomycin-Serie

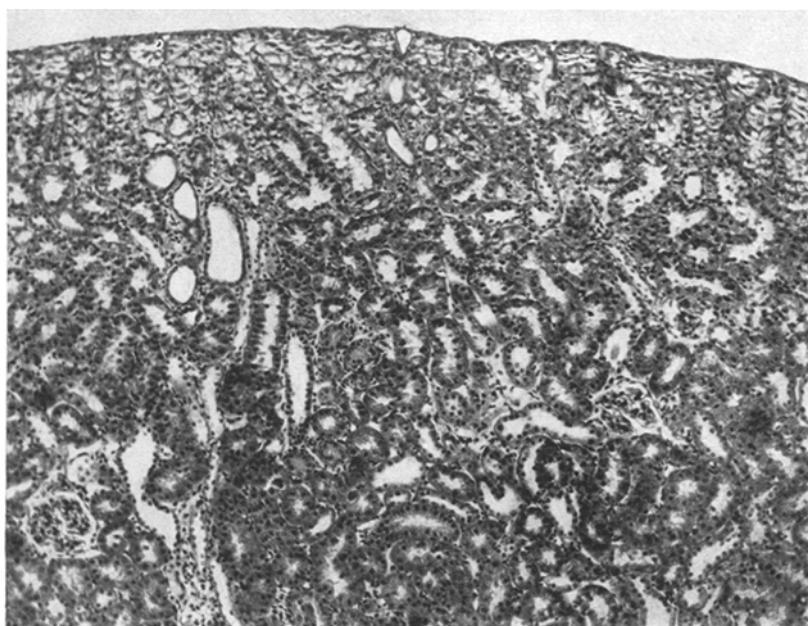


Abb. 2. R 37. Regeneration der Niere, Phase 2. 18 Tage nach Abschluß der Viomycin-Reihe

darin, daß in wechselnden Abständen von der 1. Viomycin-Serie eine 2. Reihe von Einspritzungen gleicher Art vorgenommen wurde, um festzustellen, ob die Empfindlichkeit gegen das Mittel sich geändert hat. Da nach unseren Versuchen in der 2. Mitteilung (mit Dr. KARHOFF) festgestellt worden war, daß das Viomycin in den Nieren gespeichert wird, konnten auch hieraus Hinweise auf die Resorptionsfähigkeit der neu gebildeten Epithelien gewonnen werden. — In einer 3. Reihe er-

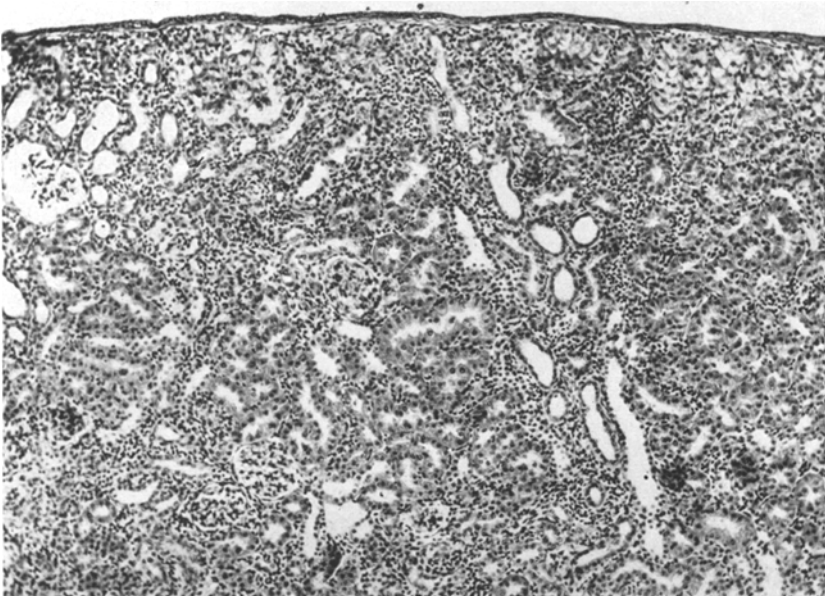


Abb. 3. R 45 links. Regeneration der Niere. Übergang von Phase 1 zu Phase 2. Ausreifung der Kanälchen. 18 Tage nach Ende der Viomycin-Reihe

folgten nach variierten Abständen von der Viomycin-Serie Injektionen von Sublimat in den früher veröffentlichten Dosen. Auch aus den Ergebnissen dieser Versuche mußten sich Hinweise auf die Aufnahmefähigkeit der regenerierten Zellen für Fremdstoffe ergeben.

### III. Viomycin-Schädigung und Trypanblau-Speicherung

Die Zahl der Versuche betrug 20. Als Abstände wurden die Zeiten angerechnet, die zwischen der letzten Viomycin-Einspritzung und der Injektion des Farbstoffes lagen, sie betrugen 0—53 Tage. In einem Teil der Fälle wurde am Ende der Versuche die Untersuchung des Blutes auf Rest-N, Indikan und Xanthoprotein vorgenommen, nachdem in Kontrollen festgestellt worden war, daß die Trypanblau-Injektion selbst auf die Blutwerte keinen Einfluß hatte.

Wird nach einer Viomycin-Serie von 4—6 Einspritzungen am 7. Tage das Trypanblau injiziert und das Tier am folgenden Tage getötet (R 66 und 69), so zeigt sich, daß die nekrotischen, die basalen Schläuche anfüllenden Massen in diffuser Weise bläulich angefärbt sind. Gelegentlich sieht man eine Blaufärbung der noch erhaltenen Kerne, eine Speicherung fehlt völlig oder ist höchstens einmal in einem einzelnen Kanälchen nachzuweisen, das irgendwie der Nekrose entgangen ist. Die Bilder entsprechen denen von SUZUKI bei Chrom- und Sublimatvergiftung und Speicherung von Carmin. Dieser völlig negative Befund der Farbstoffaufnahme hält sich nur etwa 2 Tage. Am 3. (R 76) überwiegt noch weitgehend die Nekrose mit der Diffusfärbung der abgestorbenen Teile. Der ganze äußere Rindenteil ist praktisch farblos. Nur in den tiefen Rindenschichten treten schon einzelne kleine Gruppen von Kanälchen auf, deren Epithel eine feinkörnige blaue Granulierung erkennen läßt. Es handelt sich offenbar um gerade Teile der Hauptstücke, die wohl nicht so schwer geschädigt waren und sich deshalb rasch wieder erholt hatten. Der Rest-N im Blut betrug bei dem Tiere 100,8 mg-%, die Indican-Reaktion war deutlich positiv.

Nach 7 Tagen (R 80) ist, wie im vorigen Abschnitt schon dargestellt wurde, von nekrotischem Material nichts mehr zu sehen (Rest-N 39,2, Indican schwach positiv). Sämtliche Kanälchen sind reepithelisiert, die Mehrzahl mit flachem, einzelne schon mit höherem Zellbesatz ausgekleidet. In den Epithelien der letzteren Kanälchen ist schon eine deutliche, wenn auch noch feinkörnige und nicht sehr dichte Farbstoffspeicherung zu erkennen. Im ganzen ist aber die Aufnahme des Trypanblau noch sehr unvollkommen. Das gleiche Bild sehen wir nach 10 Tagen (R 95) Rest-N 33,6, Indican fast negativ). Die Epithelisierung ist hier schon überall erreicht, das Epithel aber durchweg flach, nur einzelne Kanälchen lassen körnige Farbstoffspeicherungen in geringer Menge erkennen. In anderen Fällen mit 10tägigem Intervall sind die Befunde aber schon deutlich anders. So zeigt R 52 im H.-E.-Präparat neben der Hauptmasse der Kanälchen in unausgereifter Regeneration Gruppen von Tubuli, deren Epithel schon deutlich eosinophil und feinkörnig ist und im Speicherpräparat schon eine beträchtliche Ansammlung von Farbstoffkörnchen erkennen läßt. In den nächsten Tagen wandelt sich das Bild dann immer mehr in der Richtung der weiteren Ausdifferenzierung der Kanälchenepithelien mit voller Speicherung des Farbstoffes (R 12 mit Zwischenraum von 14 Tagen). In R 56 (18 Tage) sind nur noch schmale Streifen unvollkommen differenzierter Kanälchen mit mangelhafter Speicherung anzutreffen. Dasselbe zeigt R 45 (rechte Niere, 21 Tage nach Beendigung der Viomycin-Serie) (Abb. 4). Nach 24 Tagen (R 32) kann sowohl das gewebliche Bild wie das Speicherbild von dem einer normalen Niere kaum noch unterschieden werden.

Der Prozeß der Regeneration ist nach etwa 20 Tagen im allgemeinen abgeschlossen. Die Epithelien der Hauptstücke haben ihre Funktion der Speicherung wieder zurückgewonnen. Die *Wiederherstellung des Nierengewebes* durchläuft also 2 *Phasen*, die *Phase der Neubildung der Zellauskleidung* und die der *Wiederherstellung der Funktion der Kanälchen*, wenigstens soweit diese in der Farbstoffspeicherung zu fassen ist. Das Absinken der Rest-N-Werte im Blut spätestens am 7. Tage nach Be-

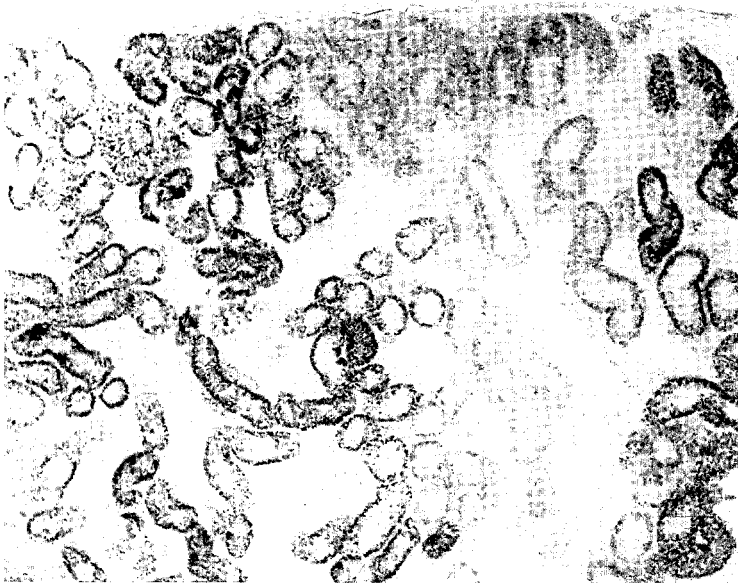


Abb. 4. R 45 rechts. Regeneration der Niere. Phase 2, 21 Tage nach Beendigung der Viomycin-Reihe. Trypanblau-Speicherung in den Hauptstücken. Einzelne Gruppen von Tubuli ohne Speicherung

endigung der Viomycin-Serie und das Negativ-Werden der Indican-Reaktion sind somit offenbar an den Zellersatz, nicht an die Zellfunktion gebunden. Das spricht mit Wahrscheinlichkeit dafür, daß für den Rückgang des Rest-N die Abdichtung der Basalschläuche durch einen lebenden Zellbesatz von größerer Bedeutung ist als irgendeine exkretorische Leistung dieser Zellen.

Eine solche ist mit den Mitteln der Morphologie ja sehr schlecht zu erfassen. Wir haben es durch *Injektionen mit Phenolrot* versucht, von dem man weiß, daß der Farbstoff durch die Kanälchenepithelien, nicht durch die Glomerula ausgeschieden wird. Die Versuche haben ergeben, daß bei einem Zwischenraum von 7 Tagen nach der Viomycin-Serie, im Gegensatz zu Kontroll-Ratten, der in die Bauchhöhle eingespritzte Farbstoff trotz hoher Dosierung nicht im Harn erscheint, daß also

offenbar in dieser Phase, in der das Blut schon normale Rest-N-Werte zeigte und der Epithelsaum der Kanälchen wiederhergestellt war, sich eine aktive exkretorische Funktion der Tubulusepithelien nicht nachweisen ließ.

#### IV. Viomycin-Doppelserien

Nach Durchführung einer Injektionsreihe von Viomycin mit den üblichen Dosen wird in verschiedenen Abständen vom letzten Einspritzungstag an eine 2. Injektionsreihe durchgeführt. Fragestellung: Ist am Ende dieser 2. Serie der Rest-N im Blut wieder erhöht? Wird die Indican-Reaktion wieder positiv? Und wie ist am Ende dieser 2. Serie das mikroskopische Bild der Niere? Nach dem Ergebnis der früher erwähnten Langversuche mit bis zu 19 Viomycin-Einspritzungen war zu erwarten, daß, wenigstens nach kurzem Intervall, eine erneute Schädigung der Niere durch das Gift nicht eintreten würde.

R 44. Ratte von 125 g Gewicht, 25.—31. 5. 56 6 Injektionen von je 35 mg Viomycin intraperitoneal. Intervall von 4 Tagen. 4.—9. 6. gleiche Injektionsreihe, Tötung am 11. 6. Blutbefunde: Rest-N 28, Indican und Xanthoprotein negativ. Die mikroskopische Untersuchung der Niere ergibt eine im ganzen noch unvollständige Regeneration der Rinde. Tubuli zwar überall mit Epithel ausgekleidet, Zellbesatz aber flach. Einzelne Inseln mit weiter ausgereiftem Epithel. Nirgends Zeichen frischer Viomycin-Schädigung. Das Bild der Niere entspricht einer Regeneration mit einem Intervall von 9—10 Tagen. Das heißt, es hat nicht nur keine Schädigung durch das Viomycin stattgefunden, die Regeneration ist sogar im Sinne der Ausreifung der Kanälchen trotz der neuen Einspritzungsreihe fortgeschritten.

Das gleiche sehen wir in R 92, bei einer Ratte von 165 g Gewicht, die vom 10. bis 15. 6. (6mal) mit je 40 mg Viomycin intraperitoneal gespritzt wurde. 2. Serie im Abstand von 7 Tagen nach Abschluß der 1. Reihe vom 22.—27. 7. Tötung am 28. 7. Blutbefunde: Rest-N 22,4, Indican und Xanthoprotein negativ. Das mikroskopische Bild der Niere entspricht nicht dem 7., sondern etwa dem 13. Tag. Auch hier Fortschreiten der Ausreifung des Regenerates trotz der 2. Einspritzungsreihe.

Noch deutlicher wird das Bild, wenn bei R 54 am 10. Tage nach der 1. Viomycin-Reihe die linke Niere herausgenommen wird. Sie zeigt das Bild einer noch ziemlich unvollkommenen Regeneration mit kleineren Komplexen ausgereifterer Kanälchen. Nach der 2. Serie, die sich an die linksseitige Nephrektomie anschloß, ist die Ausreifung wesentlich weiter fortgeschritten, Zeichen frischer Viomycin-Schädigung sind nicht nachzuweisen. Blutbefunde am Schluß der 2. Reihe: Rest-N 22,4, Indican negativ.

Anders liegen die Verhältnisse bei R 10, Ratte von 155 g Gewicht. 21.—26. 2. 56 je 50 mg Viomycin intraperitoneal. Am Abschluß der Reihe Herzpunktion: Rest-N 112 mg-%. 6. 3. Nephrektomie links. Die Epithelisierung der Kanälchen ist überall durchgeführt, die Epithelzellen machen aber noch einen unausgereiften Eindruck. Das Bild entspricht dem 8.—9. Regenerationstag. 12.—18. 3. 2. Viomycin-Serie (also im Abstand von 14 Tagen nach Abschluß der 1. Reihe). 19. 3. Tötung, Rest-N im Blut 78,4. Das mikroskopische Bild der rechten Niere zeigt teils Kanälchen mit unausgereiftem Epithel, denen der linken Niere entsprechend. In ihnen sind frische Schäden nicht nachzuweisen. In den Kanälchen mit weiter fortgeschrittener Reifung des Epithels deutliche frische Zellnekrosen, die aber noch auf einzelne Kanälchengruppen beschränkt sind.

Sehr ausgesprochen sind dann diese frischen Nekrosen bei R 5 mit einem Abstand von 47 Tagen zwischen Abschluß der 1. und Beginn der 2. Viomycin-Serie. Der Rest-N betrug jetzt bei der Tötung des Tieres 168 mg-%. Die Nieren erwiesen sich als weitgehend regeneriert und ließen als Zeichen der 1. Schädigung nur kleine narbenartige Reste in der Rinde erkennen. Daneben fanden sich aber in den Tubuli mit voll ausgereiften neuen Epithelien sehr ausgedehnte, offenbar frische Nekrosen, die auf die 2. Viomycin-Reihe zu beziehen waren.

Das Ergebnis ist also eindeutig: Nach kurzem Intervall, wenn die Wiederherstellung des Zellbesatzes noch unvollkommen ist und die Epithelien nach ihrer Form und Färbbarkeit offenbar ihre Funktionsfähigkeit noch nicht zurückgewonnen haben, vermag eine neue Viomycin-Reihe sie nicht zu schädigen, ja nicht einmal die weitere Ausreifung der neu gebildeten Epithelzellen zu verhindern. Das ist die Phase, in der die Fähigkeit zur Trypanblau-Speicherung noch nicht oder nur sehr unvollkommen erreicht war. Der Schutz der Zellen gegen weitere Schädigung liegt also offenbar in der Unfähigkeit zu resorptiver Funktion, zur Aufnahme des durch die Glomerula ausgeschiedenen Viomyeins.

Schwieriger wird die Beurteilung in solchen Fällen, in denen nach der 2. Einspritzungsreihe bei der Tötung des Tieres der Höhepunkt der Schädigung überschritten und schon wieder eine Regeneration in Gang gekommen ist. Man hat sogar, wie in R 35, gelegentlich den Eindruck, als ob die Regeneration jetzt rascher einsetzt und die Abdichtung der Kanälchen so rasch erfolgt, daß schon am Tage nach der letzten Injektion der 2. Reihe der Rest-N im Blut keine eindeutige Steigerung mehr anzeigt (33,6 mg-%), während die Indican- und Xanthoprotein-Injektionen noch schwach positiv waren. Wenn dadurch auch gewisse Unstimmigkeiten im Ablauf einzutreten scheinen, so gibt doch eine Gegenüberstellung der durchschnittlichen Blutwerte einen guten Anhalt:

Der Rest-N am Ende der 2. Viomycin-Reihe betrug bei einem Intervall von 1—10 Tagen nach Abschluß der 1. Reihe im Durchschnitt 27,0 mg-%: er betrug bei einem Intervall von 14—47 Tagen im Durchschnitt 82 mg-%.

### V. Viomycin mit Sublimat

Fast noch überzeugender sind die Ergebnisse, wenn nach verschiedenen Abständen vom Abschluß der 1. Viomycin-Reihe eine einmalige Einspritzung von 0,3 mg Sublimat auf 100 g Rattengewicht vorgenommen und das Tier dann (wenn es nicht spontan stirbt) am 5.—7. Tage getötet wird. Bei einem Intervall von 1—10 Tagen betrug der Rest-N im Blut im Durchschnitt 33, bei einem solchen von 14—44 Tagen 112 mg-%.

Als Beispiele dienen R 53 und R 46.

R 53, Ratte von 120 g Gewicht. 4.—9. 6. 56 je 35 mg Viomycin intraperitoneal. 18. 6. Nephrektomie links. Noch ziemlich unvollkommene Regeneration. Epithelsaum zwar wiederhergestellt, aber flach, Cytoplasma noch nicht eosinophil, kein

Bürstensaum, keine Stäbchenstruktur. — 19. 6. 0,4 mg Sublimat intraperitoneal. 25. 6. Tötung. Blut: Rest-N 44,8, Indican negativ. Das mikroskopische Bild der rechten Niere entspricht der linken. Eine wesentliche Ausreifung ist nicht erfolgt. Keine Zeichen frischer Sublimatnephrose.

R 46, Ratte von 180 g Gewicht. 25.—31. 5. 56 je 50 mg Viomycin intraperitoneal. 18. 6. Nephrektomie links. Mikroskopisch: Bild gut ausgereifter Regeneration. Die Niere erscheint fast normal. 19. 6. 0,5 mg Sublimat intraperitoneal. 23. 6. Tötung. Blutbefund: Rest-N 168. Indican und Xanthoprotein stark positiv. Mikroskopisches Bild der rechten Niere: schwerste Kalknephrose.

Es ist also auch die Entstehung der Sublimatnephrose davon abhängig, daß die Epithelien der Harnkanälchen sich in einem Zustand der Speicherungsfähigkeit befinden. Ist diese Funktion noch nicht wiederhergestellt, so bleibt die Niere von der Sublimatschädigung verschont. Damit ist zugleich erneut bewiesen, daß die Sublimatnephrose zu den Speicherungsnephrosen zu rechnen ist. Selbst wenn man nach kurzen Abständen von der Viomycin-Reihe die Sublimatdosen beträchtlich erhöht (R 86 mit 1,0, R 87 mit 1,5 mg Sublimat bei Tieren von 140 und 100 g Gewicht), d.h. Mengen nimmt, die das 5fache der sonst tödlichen Dosis betragen, bleibt die Niere ganz unbeschädigt und die Tiere sterben nicht spontan, sondern wurden am 7. Tag nach der Sublimat-Einspritzung getötet. Der Rest-N des Blutes betrug bei ihnen 22 und 48 mg-%. Dieses Ergebnis entspricht wohl den Beobachtungen von SARRE, daß nach nicht-tödlichen Sublimat-Injektionen sich die späteren Dosen sehr stark steigern ließen, ohne daß es zur Ausbildung einer nekrotisierenden Nephrose kam. Wahrscheinlich war es infolge der 1. Einspritzung zu einer Epithelschädigung mit nachfolgender unvollständiger Regeneration gekommen, so daß das später eingespritzte Sublimat von den Zellen nicht mehr resorbiert wurde.

### Zusammenfassung

1. Es wird erneut gezeigt, daß mehrfache Einspritzungen von Viomycin in Dosen von 300 mg/kg bei Ratten eine schwere Nephrose mit ausgedehnten Nekrosen der Hauptstücke hervorrufen. Dabei steigt regelmäßig der Rest-N des Blutes beträchtlich an, die Indican- und Xanthoprotein-Reaktionen im Blut werden positiv.

2. Auf die Nekrosen folgt sehr rasch eine weitgehende Regeneration des Kanälchenepithels. Diese Regeneration verläuft in 2 Phasen. Die 1. Phase besteht in einer Neuauskleidung der erhalten gebliebenen Basalschläuche mit einer einfachen Lage flacher, indifferenter Epithelien, die noch nicht die Fähigkeit zur Speicherung von Trypanblau und zur Ausscheidung von Phenolrot besitzen. Der Prozeß ist mit dem 7.—10. Tage nach Ende der Viomycin-Serie abgeschlossen: Phase des reinen Epithelersatzes. Mit ihrem Abschluß ist der Rest-N auf die Norm abgesunken, die Indican-Reaktion ist negativ oder nur noch ganz schwach positiv.

Diese Blutbefunde sprechen dafür, daß die Rest-N-Steigerung durch eine Rückdiffusion des Harnstoffes durch die von ihrem Epithel entblößten Kanälchenwände zustande kommt.

3. In der 2. Phase kommt es zur Ausreifung der neu gebildeten Epithelien zu funktionsfähigen Zellen, die ihre volle Speicherungsfähigkeit wiedererlangen: Phase der funktionellen Ausreifung des Regenerates. Sie ist mit dem 15.—20. Tag abgeschlossen. Die Niere zeigt wieder ein normales Bild, höchstens sind kleine Narbenherdchen als Reste der Schädigung übriggeblieben.

4. In der Phase des reinen Epithel-Ersatzes ist die Niere gegen Gifte, die sie durch resorptive Aufnahme in die Epithelien schädigen, geschützt. Eine neue Viomycin-Serie wie Injektionen von Sublimat bleiben unwirksam, sogar wenn sie in stark erhöhter Dosis verabfolgt werden. Nach Abschluß der 2. Phase tritt wieder die volle Empfindlichkeit gegen die entsprechenden Gifte ein, eine eigentliche Gewöhnung kommt also nicht zustande.

### Literatur

- ALLEN, A. C.: The kidney. New York 1951. — BECHER, E.: Physiologie der Harnsekretion, Niereninsuffizienz, Anurie, die Nephrosen. In E. BECHER, Nierenkrankheiten, Bd. 1, 1944, Bd. 2, 1947. — BELL, E. T.: Renal diseases. Philadelphia 1951. — FAHR, TH.: Morbus Brightii. In E. BECHER, Nierenkrankheiten, Bd. 1. 1944. — FERRO-LUZZI, G.: Z. exper. Med. **92**, 382 (1953). — FREY, E. u. J.: Die Funktionen der gesunden und kranken Niere. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1950. — GREMELS, H.: Die Filtrations-Reabsorptionstheorie der Nierenfunktion. In E. BECHER, Nierenkrankheiten, Bd. 1. 1944. — HETNEKE, H.: Beitr. path. Anat. **45**, 197 (1909). — HEINTZ, R., F. GÖRLITZ u. E. SCHNEIDER: Untersuchungen über die renale Harnstoff- und Inulinausscheidung. Klin. Wschr. **1956**, 1227. — HEINTZ, R., H. LOSSE u. H. BARTH: Ärztl. Forsch. **7**, 401 (1953). — HOLTEN, C., u. P. REHBERG: Acta med. scand. (Stockh.) **74**, 479, 538 (1931). — JORES, L.: Virchows Arch. **221**, 14 (1916). — LUBARSCH, O.: Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VI/1, S. 579. Berlin: Springer 1925. — MOBERG, E.: Kompensatorische Nierenhypertrophie. Acta path. scand. (Københ.) Suppl. **31** (1936). MÖLLENDORFF, W. v.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. 7, S. 143. Berlin: Springer 1930. — MÖLLER, J., u. E. AUT: Dtsch. Arch. klin. Med. **202**, 240 (1955). — MÖLLER, J., u. W. REX: Z. klin. Med. **150**, 103 (1952). — RIBBERT, H.: Arch. Entw.mechan. **18**, 267 (1904). — SARRE, H.: Klinik der Nierenkrankheiten. 3. Freiburger Symposion. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — SLYKE, D. VAN, and V. DOLE: J. Clin. Path. **2**, 273 (1949). — SMITH, H.: The kidney. Oxford 1951. — SPÜHLER, O.: Zur Physiopathologie der Niere. Bern 1946. — STAEMMLER, M.: Virchows Arch. **328**, 1 (1956). — STAEMMLER, M., u. B. KARHOFF: Virchows Arch. **328**, 481 (1956). — SUZUKI, T.: Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena: Gustav Fischer 1912. — THOREL, CH.: Dtsch. Arch. klin. Med. **77**, 29 (1903). — Zbl. Path. **18**, 113 (1907). — TILF, A.: Regenerationsvorgänge in der Niere des Menschen. Jena: Gustav Fischer 1912. — WIRZ, H.: Pathologische Physiologie und Klinik der Nierensekretion. 3. Freiburger Symposion. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.

Prof. Dr. MARTIN STAEMMLER, Aachen,

Pathologisch-Bakteriologisches Institut der Städtischen Krankenanstalten