

Aus dem Pathologischen Institut des Kantonsspitals St. Gallen  
(Direktor: PD Prof. Dr. H. U. ZOLLINGER)  
Arbeit unter Leitung von PD Prof. Dr. H. U. ZOLLINGER

## Zur Morphologie und Funktion experimentell erzeugter Röntgennieren\*

Von

LEONARDO BIANCHI

Mit 21 Textabbildungen in 29 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 22. Dezember 1960)

Erstaunlich früh — schon 1 Jahr nach der Publikation RÖNTGENs 1895 — hat sich die Röntgentherapie von der Diagnostik abgezweigt, indem DESPAIGNES die neuentdeckten Strahlen zur Behandlung des Magencarcinoms anwandte. Doch nicht lange dauerte es, bis Röntgenschäden tiefliegender Organe zur Vorsicht mahnten (WALSH) und Anlaß zu zahllosen experimentellen Arbeiten zum Studium der Strahlenwirkung gaben.

Durch LINSER und BAERMANN, LINSER und HELBER wurde das Augenmerk erstmals auf die Nierenschäden gelenkt. In einer ersten Untersuchungswelle nach der Jahrhundertwende ging es um die Streitfrage der Strahlenempfindlichkeit der Nieren. Diese Periode wurde mit dem experimentellen Beweis der relativ hohen Strahlensensibilität dieses Organs durch SCHULZ und HOFFMANN abgeschlossen (s. dagegen HEINEKE, BUSCHKE und SCHMIDT, LOMMEL, KRAUSE und ZIEGLER, HEYMANN, PETERS). Im Jahre 1922 wurden EMMERICH und DOMAGK erneut zu Experimenten angeregt, nachdem ein 9jähriges Mädchen nach Abdominalbestrahlung an einer schweren Glomerulumerkrankung gestorben war. Die Feststellung der Autoren, daß analoge Glomerulumschäden beim Kaninchen nicht erzeugt werden konnten, löste eine zweite Untersuchungswelle aus. Die Vielfalt der Befunde deckte erstmals die ganze Problematik des Strahlenschadens auf und entfachte endlose Diskussionen unter Röntgenologen und Histologen. Bei Durchsicht der neueren Literatur bestätigt sich die Beobachtung von EMMERICH und DOMAGK weitgehend: Beim Menschen wird über vorwiegend glomeruläre Schäden berichtet; über die Hauptlokalisation der Strahlenveränderung beim Tier werden jedoch gegensätzliche Ansichten geäußert.

Der vorliegenden Arbeit liegt die Absicht zugrunde, anhand von Tierversuchen die Frage der Hauptlokalisation des Röntgenschadens zu prüfen und Vergleiche mit früheren Resultaten, sowie mit Befunden am Menschen anzustellen. Die funktionellen Prüfungen sind zur Bestätigung und Erweiterung des morphologischen Befundes ausgeführt worden.

### A. Methodik

Bei weiblichen und männlichen Kaninchen wurden in Numal-Narkose beide Nieren subcutan verlagert, die Einheilung der Organe abgewartet, anschließend ein- oder doppelseitig bestrahlt<sup>1</sup>. Im Versuch standen insgesamt 32 Tiere. Über Bestrahlungsart, Dosis und Zeitpunkt der Nierenhistologie (autoptisch und bioptisch) orientiert Tabelle I.

\* Mit Unterstützung durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.

<sup>1</sup> Herrn Privatdozent Dr. K. HOHL, Chefarzt des Röntgeninstitutes am Kantonsspital St. Gallen, danke ich für seine Ratschläge und die Überlassung der Apparate. Gleichzeitig bin ich seiner technischen Assistentin Frl. C. EGGMANN für ihre tatkräftige Mithilfe zu großem Dank verpflichtet.

Tabelle 1. *Bestrahlungsplan*

Gruppe	Zahl Tiere	Hartbestrahlt (250 kV)		Weichbestrahlt (60 kV)		Nierenhistologie	
		einseitig	doppelseitig	einseitig	doppelseitig	frühestens	spätestens
I	1		2000			33 Tage	7 Monate
	1		3000			2 $\frac{1}{2}$ Monate	
	1	4000				1 Monat	
	1	5000				1 Monat	
	1	6000				16 Tage	
	1	8000				22 Tage	
	1	9000				9 Tage	
II	2				3000	15 $\frac{1}{2}$ Monate	17 $\frac{1}{2}$ Monate
	2				4000	12 $\frac{1}{2}$ Monate	20 Monate
	9				5000	1 $\frac{1}{2}$ Monate	8 Monate
	8				7000	3 Monate	7 $\frac{1}{2}$ Monate
III	1			4000		1 $\frac{1}{2}$ Monate	1 $\frac{1}{2}$ Monate
	1			6000		18 Tage	
	1			8000		1 $\frac{1}{2}$ Monate	
	1			10000		16 Tage	

Bei Gruppe I verwendeten wir das Pendelkonvergenz-Bestrahlungsgerät TU 1 von Müller (250 kV, 15 mA, 0,35 mm Cu, Tubus 6:8 cm, Focus 30—40 cm). Da höhere Dosen (mehr als 4000 rl) zu schweren Darmnekrosen mit entzündlichem Ascites führten, gingen wir auf Weichbestrahlung über. Zu diesem Zwecke stand uns das Chaoulsche Nahbestrahlungsgerät von Siemens (60 kV, 4 mA, 50 mm FHA, Tubus 10 = 152 rl/min) zur Verfügung. Die subcutan verlagerte Niere kam dabei genau in die Öffnung des Tubus zu liegen, die gesamte übrige Körperfläche wurde mit Bleiplatten abgeschirmt. Nach 3—20 Monaten starben die Tiere spontan oder sie wurden kurz ante exitum getötet. Durch Nierenpunktion mit der Silvermannadel oder Nephrektomie konnten die histologischen Frühschäden erfaßt werden. Dieses Vorgehen gestattete die Beobachtung von Röntgenschäden zwischen 9 Tagen und 20 Monaten.

Histologische Untersuchung: Gefrier- und Paraffinschnitte. Färbungen: Sudan, Hämalaun-Eosin, van Gieson, PAS und Elastin.

Prüfung der Nierenfunktion: Untersuchung auf Eiweiß im Urin. Die besten Dienste leistete die Phenolrotprobe<sup>1</sup> von GERAGHTY und ROWNTREE, da sie in fast spezifischer Weise die Tubulusfunktion erfaßt (SPÜHLER und ZOLLINGER, MOELLER). Damit konnte auch auf Verdünnungs- und Konzentrationsversuche verzichtet werden. Im Serum wurden bestimmt: Alkalireserve,  $p_H$  mit dem „Metrohm“-Apparat, Rest-N, Kalium, Calcium, Chloride, Phosphor<sup>2</sup>.

Blutdruckmessung: nach GRANT und ROTHCHILD an der Zentralarterie des erwärmten Kaninchenohres.

## B. Untersuchungsergebnisse

### 1. Klinisches

Die Nierenverlagerung wurde von allen Tieren gut überstanden und es kam zur vollständigen komplikationslosen Einheilung der Organe.

Kurz zusammengefaßt war der klinische Verlauf nach der Bestrahlung folgender: Während der ersten Tage „Strahlenkater“ mit Freßunlust und Apathie. Fünf Tage nach der Bestrahlung konnte eine deutliche Nierenvergrößerung palpiert werden, die Haut über der Niere war gerötet und überwärmt. Strahlenulcera der Haut bildeten sich nur bei hohen Dosen (7000 rl und mehr) und heilten unter Zurücklassung einer Narbe mit Atrophie des Fells ab. Zusammen mit einer Einschränkung der Phenolrotausscheidung kam es zur Polyurie und Polydipsie, später zur Oligurie bis Anurie. Präterminal magerten die Tiere hochgradig ab, das Fell wurde struppig, die Muskulatur gespannt. Ferner beobachteten wir: schwere Anämie (Blässe von Schnauze und Conjunctiven, Hb bis 39%), Adynamie, Lähmungen der hinteren Extremitäten, Unfähigkeit, den Kopf zu heben, Muskelkrämpfe.

<sup>1</sup> Die Technik der Phenolrotprobe verdanken wir einer Mitteilung von Herrn Dr. K. REBER.

<sup>2</sup> Herrn Dr. H. BEHN und Herrn A. BERNEGGER bin ich für die Bestimmung der Serumwerte zu großem Dank verpflichtet.

Eine geringgradige, inkonstante *Albuminurie* wurde fast immer festgestellt. Mehrmals trat sie schon kurz nach der Bestrahlung auf, verschwand in der Folge und konnte im Spätstadium erneut vorgefunden werden.

Bei allen untersuchten Tieren war eine schwere Einschränkung der *Phenolrötausscheidung* charakteristisch. Bei niedriger Strahlendosis liegen die Kurven — besonders anfangs — hoch (Abb. 1). Hochdosiert bestrahlte Kaninchen weisen dagegen schon nach 1—2 Monaten tiefere Werte auf. Dieses Verhalten ist so regelmäßig, daß aus dem Kurvenverlauf indirekt auf die ungefähre Dosis geschlossen werden kann. — Während des Versuchs war die Phenolrotprobe insofern prognostisch von größtem Wert, als niedrige Werte (unter 10—15%) den

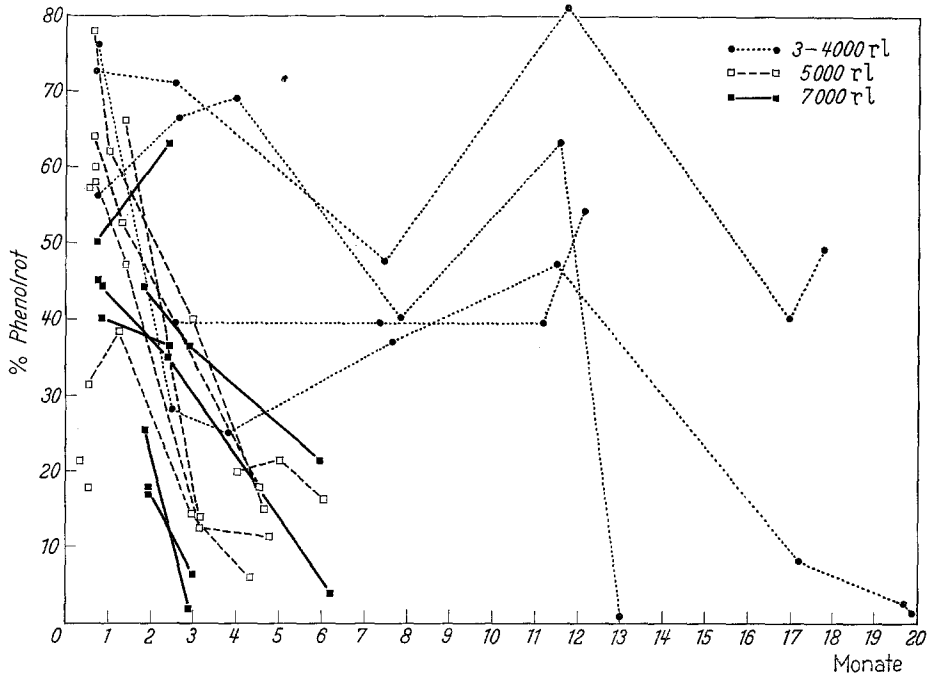


Abb. 1. Verhalten der Phenolrotwerte nach Bestrahlung mit Röntgendosen von 3000—7000 rl. (Normale Phenolrötausscheidung beim Kaninchen: 60—90 %)

baldigen Tod — spätestens nach 4 Wochen — voraussehen ließen. Bei tiefen Ausscheidungswerten, welche in der Folge wieder anstiegen, konnte mit einer sehr langen Lebensdauer gerechnet werden. Dieser Verlauf ließ weiterhin den Schluß zu, daß sich der tubuläre Schaden teilweise erholt hatte. Der erneute, meist rapide Abfall des Phenolrotwertes bei diesen Tieren war regelmäßig vascular, bzw. glomerulär bedingt.

Spätestens nach 1—2 Monaten kam es zu einer *Acidose*, welche sich bei mehreren Tieren in einer Tachypnoe äußerte. Alkalireservewerte zwischen 17 und 25 Vol.-%  $\text{CO}_2$  kamen oft vor und müssen als äußerst schwerwiegender Befund gewertet werden. Simultane  $\text{pH}$ -Messungen des arteriellen Blutes — unter strengem Luftausschluß entnommen — ergaben kongruierende Resultate: Einer Alkalireserve von 24,2 Vol.-% (bzw. 18,5 Vol.-%) entsprach ein  $\text{pH}$  von 7,12 (bzw. 6,67). Das stark saure  $\text{pH}$  zeigt nach REUBI die dekompensierte Acidose an. Erstaunlich war die Rückbildung der Acidose im Terminalstadium bei 3 Tieren (K 390, K 708 und K 717) (s. Abb. 2). Völlig ungeklärte Alkalosen kommen nach SPÜHLER und ZOLLINGER bei sonst typischer Symptomatologie der chronischen interstitiellen Nephritis vor und gehen mit einer Hypokaliämie einher. Hypokaliämie und Hypochlorämie sollen dabei eine Anreicherung des  $\text{CO}_2$  (Blutalkalose) bewirken. Tatsächlich bestand bei unseren Versuchstieren mit relativer Alkalose gleichzeitig eine Hypokaliämie. Ergänzend sei vorweggenommen, daß die Tiere mit Blutalkalose entzündliche Nierenschäden gemeinsam hatten: Papillennekrosen mit sekun-

därer Entzündung wurden bei K 390 und K 708, Arteriolonekrose mit starker zellulärer Reaktion bei K 717 beobachtet.

*Rest-Stickstoff.* Unter Berücksichtigung der Angabe von PICKERING und PRINZMETAL (1938), daß die Normalwerte des Rest-Stickstoffes beim Kaninchen zwischen 30 und 35 mg-% liegen, setzte die Azotämie ausgesprochen spät ein. Sie überraschte durch ihr plötzliches Auftreten im Terminalstadium mit rapidem Anstieg bis zu extrem hohen Werten von 450 mg-% (s. Abb. 2). Nur bei 2 von 13 regelmäßig untersuchten Kaninchen ging der akuten tödlichen Urämie eine geringgradige Azotämie voraus. Im Verhalten des Rest-Stickstoffes erblicken wir ein Analogon zum Phenolrotwert (s. besonders Abb. 2a und b) und fassen diese Erscheinung als Ausdruck einer terminalen globalen Niereninsuffizienz auf.

*Elektrolyte* (Abb. 2). Mit Ausnahme der erwähnten 3 Tiere, bei denen Hypokaliämie und Hypochlorämie die Alkalose begleiteten, kam es terminal zu einer schweren Hyperkaliämie bis zu 63 mg-% (Abb. 2b). Dadurch erklären sich die schlaffen Lähmungen. Obwohl die Phosphatstauung, verbunden mit relativ tiefen Calciumwerten, erst terminal erfaßt wurde und somit keine bindenden Schlüsse zuläßt, muß ein sekundärer Hyperparathyreoidismus vorgelegen haben. Diese Annahme wird durch den Nachweis einer renalen Osteopathie, welche besonders bei den in Abb. 2 aufgeführten Kaninchen stark ausgeprägt war, bewiesen. Bei K 390 wurden zudem Kalkkonkremente in beiden Nierenbecken vorgefunden (s. Abb. 3).

*Blutdruck* (Abb. 4). Als obersten Normalwert des Blutdruckes fixieren wir 90 mm Hg (GRANT und ROTHCHILD: 70—90 mm Hg, PICKERING und PRINZMETAL (1937, 1938, 1945): 70—80 mm Hg, BOYD und McCULLAGH: 80 mm Hg, DUNIHUE: 60—84 mm Hg, KIPKIE: 62 mm Hg, FLEMING: 85 mm Hg). Daß diese Annahme zutreffen muß, beweist K 716, welches bei einer schwersten, histologisch nachgewiesenen malignen Hypertonie den Wert von 115 mm Hg nie überschritt. Demzufolge zeigt Abb. 4, daß bei allen untersuchten Tieren eine Hypertonie vorgelegen hatte. Einen weiteren Beweis liefert die Herzhypertrophie (s. S. 219).

## 2. Pathologisch-anatomische Befunde

**a) Nieren.** In den ersten Tagen stellte sich eine diffuse Nierenschwellung ein. Die Form bleibt gewahrt. Oberfläche glatt, Kapsel abnorm leicht abstreifbar, zart, Pole etwas eingerollt, Konsistenz erhöht. Schnittfläche blaß, trübe. Rinden-Markgrenzen verwischt, deutliche Rötung in den äußeren Markbereichen. — Nach 1—1½ Monaten zunehmende Schrumpfung bis zu  $\frac{2}{3}$  des Normgewichtes. Kapsel narbig verdickt, läßt sich erst nach längerer Formalinfixation ohne Substanzverlust abstreifen. Oberfläche glatt, blaß-braun; Schnittfläche: Rinde hochgradig verschmälert, weiß-grau, meist durch schmale opake Zone von blassem Mark abgetrennt (Abb. 3 und 5). In zahlreichen Fällen sind oberflächlich — besonders in den Polgebieten — landkartenartig begrenzte, prominente, ockergelbe Bezirke erkennbar, welche auf Schnitt der stark verbreiterten, bis 6 mm dicken Rinde entsprechen. Bei 7 beidseitig bestrahlten Tieren kam es zur ungleichseitigen Nierenschrumpfung, bei 4 Kaninchen zur schweren einseitigen Zwergniere von 3—4,5 g Gewicht. Als operativ bedingte mechanische Komplikation findet sich bei nur einem Tier eine geringgradige einseitige Hydronephrose. Dagegen sind perirenale, auf der Nierenkapsel gelegene Strahlenserome (SCHMID) häufig. In 3 Fällen wurden Papillennekrosen beobachtet: K 708 zeigte zusätzlich frische, gelbliche pyelonephritische Herde (Abb. 6).

*Histologisch* stehen 9 Tage nach Bestrahlung mit 9000 rl (nach 18 Tagen bei einer Dosis von 6000 rl) die Tubulusveränderungen im Vordergrund. In der Rinde fallen die schlechte Anfärbbarkeit, das helle Aussehen und die Vacuolenbildung der Hauptstücke auf. Diese Umwandlung ist herdförmig und ausgesprochen inkonstant (Abb. 7). Die Epithelverbände sind erhalten, die Kerne vollkommen intakt. Dagegen lassen sich schon herdförmig Kernveränderungen in der Rinden-Markgrenze eindeutig nachweisen. Sie äußern sich in Schwellung der Kerne, welche schlecht anfärben sind, ferner in Kernpyknosen der Tubulusepithelien. Dabei ist vor allem der distale Anteil der Henleschen Schleife befallen. Gleichzeitig zeichnet sich die Rinden-Markzone durch eine schwere Hyperämie der Capillaren aus. Im Endothel derselben ist es zu herdförmiger Schwellung, sowie Verarmung der Zellelemente gekommen. Interstitium und Basalmembranen der Tubuli sind unverändert, ebenso lassen die Glomerula schwerere Läsionen vermissen. Nur eine diskrete Schwellung der Schlingenkerne, besonders der Endothelien, kann nachgewiesen werden. Im PAS-Schnitt sind minimale Verdickungen der Schlingenmembran,

sowie herdförmige Verbreiterung des Mesoangiums erkennbar. Dementsprechend finden sich in vereinzelt Tubuli Eiweißzylinder. Bei 10000 rl ist es nach 16 Tagen allerdings zu schweren Glomerulumschädigungen gekommen; die erwähnte Schlingenveränderung ist nunmehr stark ausgeprägt: Schlingenmembran deutlich verdickt, Mesoangium stark von hell-eosinophilen Massen durchtränkt. Homogene Plasmasubstanzen finden sich im Kapselraum der Glomerula und in den Tubuluslichtungen. Die Gefäße weisen vereinzelt geringgradige Ver-

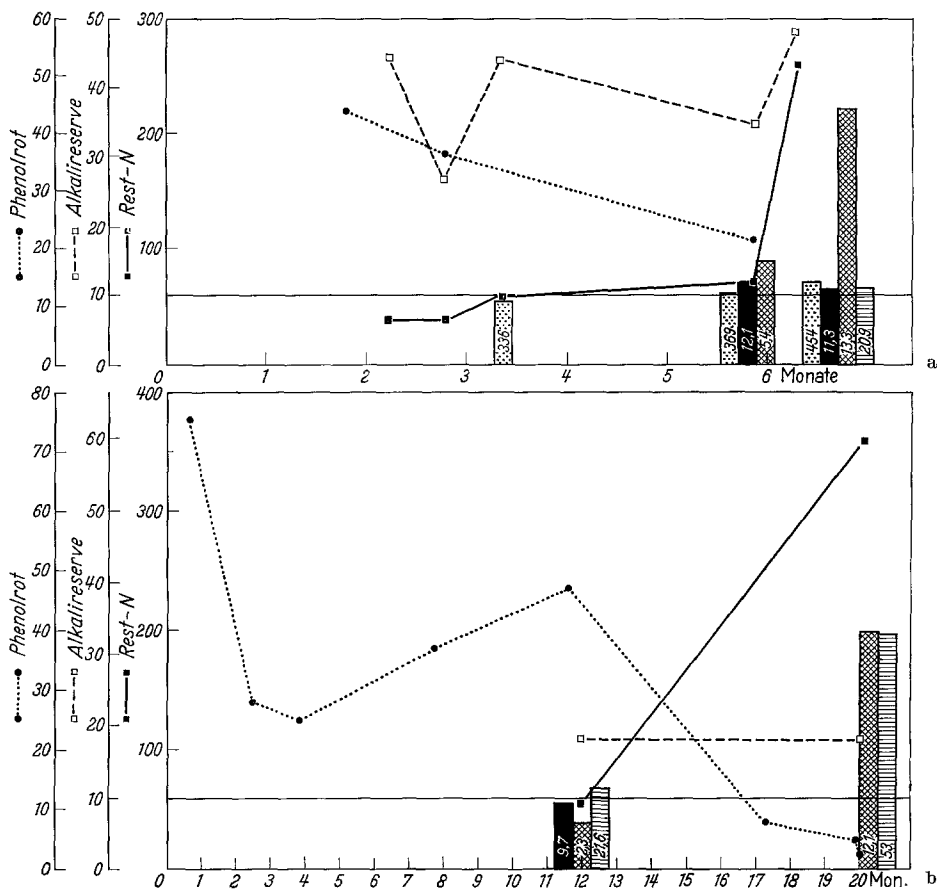


Abb. 2 a—d. Verhalten von Phenolrot, Rest-N und Serumelektrolyten bei 4 Kaninchen: Die schwarze waagrechte Linie stellt den Mittelwert der in Säulen aufgezeichneten Elektrolyte dar.

a 7000 rl (K 390); b 4000 rl (K 716); □ pH, ■ Cl, — K, ▨ P, ■ Ca

quellung der Fasersysteme auf, besonders die Arterien. Das Endothel ist meist intakt, nur bei höchsten Dosen (8000—10000 rl) kommt es zu ähnlichen Endothelschäden wie in den Capillaren, wobei subendothelial herdförmige, homogene Einlagerungen auftreten.

Nach 22 Tagen hat sich das hellvacuoläre Cytoplasmabild der Hauptstücke gegen die innere Rindenzone hin ausgebreitet. Während Epithelschäden, besonders Kernveränderungen, in der Rinde immer noch vermißt werden, sind sie im distalen Tubulus ausgesprochen schwer. Die Rinden-Markgrenze ist mit Pyknosen übersät, wobei wiederum vor allem die Henleschen Schleifen, besonders die distalen Anteile, befallen sind (Abb. 8). Weiterhin erkennt man herdförmige Nekrosen mit Abschilferung der Tubulusauskleidung in diesem Kanälchenabschnitt. Hyperämie und Endothelschaden der Capillaren sind jetzt besonders eindrucklich. Die Basalmembranen der distalen Tubuli sind schon etwas verdickt. Gleichzeitig findet sich ein Ödem, zunächst nur in der Rinden-Markgrenze. Es ist diffus und ganz locker durchsetzt mit Plasmazellen, Histiocyten, sowie mit Leukocyten. Herdförmige, ziemlich dichte lymphohistiocytäre

Infiltrate umgeben da und dort zerfallende Tubuli. Die Glomerulumveränderungen sind nicht weiter fortgeschritten; sie erscheinen im Gegenteil etwas diskreter. Auch die Arterienwandverquellungen haben eher abgenommen.

Im weiteren Verlauf bis zu 50 Tagen schreitet der Prozeß von der Rinden-Markgrenze aus gegen die Rinde vor. Hier drängt ein diffuses Ödem die Rindenkanälchen auseinander. Vereinzelt sind Blutungen vorzufinden. Abgesehen von einer geringgradigen Atrophie durch das

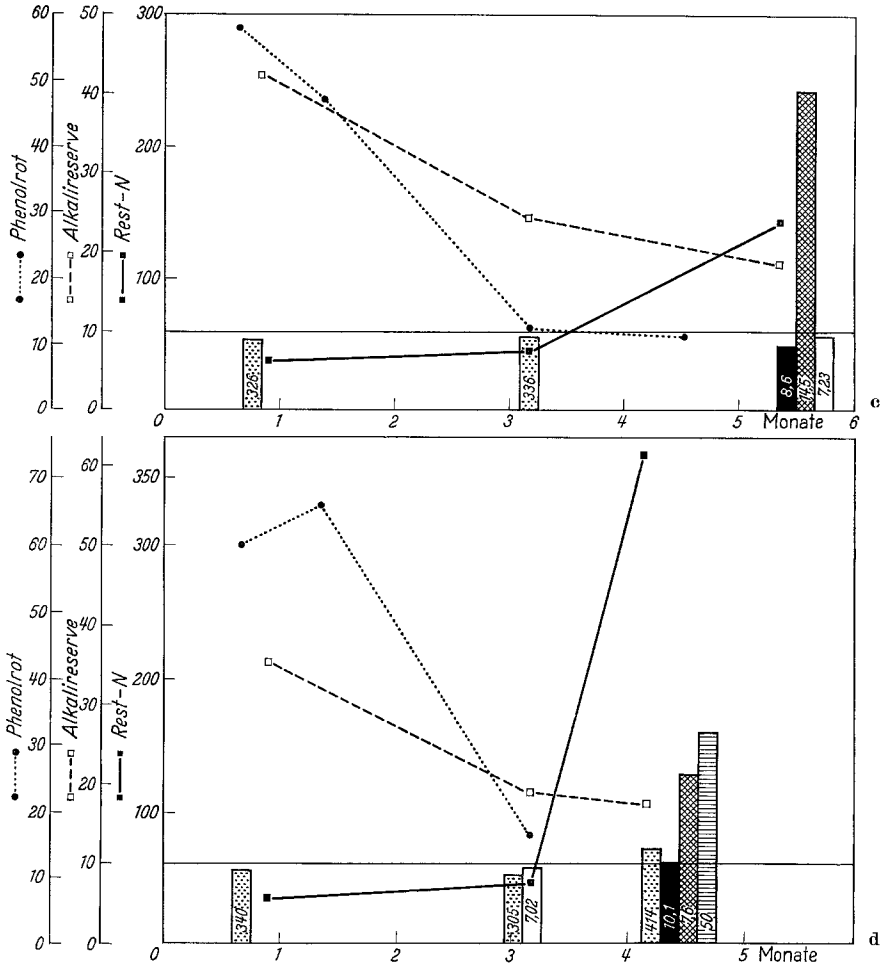


Abb. 2 c u. d. c 5000 rl (K711); d 5000 rl (K712). Beachte die schwere Acidose mit erniedrigter Alkalireserve und tiefem  $p_H$ -Wert. K390 (Abb. a) zeigt als Ausnahme eine Rückbildung der Acidose

schwere Ödem und einer Basalmembranverquellung fehlen schwerere Epithelschäden des Tubulus contortus immer noch. Dagegen ist der Untergang des distalen Kanälchenabschnittes jetzt ausgesprochen. Henlesche Schleifen, sowie dicker Teil der Mittelstücke sind nur noch an den verdickten, nackten Basalmembranen erkennbar. Herdförmig findet sich atypische Epithelregeneration mit Kernanomalien (bizarre Rieskerne, ungleichmäßig verteiltes, meist scholliges Chromatin, atypische Mitosen). Cytoplasma unregelmäßig strukturiert, oft enthält es PAS-positive rundliche Einschlusskörper oder größere Vacuolen. Nach 50 Tagen hat eine diffuse Fibrose — welche bei 10000 rl schon nach 16 Tagen in der Rinden-Markgrenze eingesetzt hatte — das Ödem in dieser Zone abgelöst. Das vermehrte Bindegewebe ist dabei durch Zellarmut, schlechte Färbbarkeit und Verquellung der Fasern gekennzeichnet. In der Silber-Faserfärbung kommen zudem zentrale Fibrillen zum Vorschein („Demaskierung“ der

kollagenen Fasern). Erst mit der Ausbreitung — vor allem der Verdichtung — der Fibrose in der Rinden-Markgrenze setzt der endgültige Zerfall der gewundenen Rindenkanälchen ein:

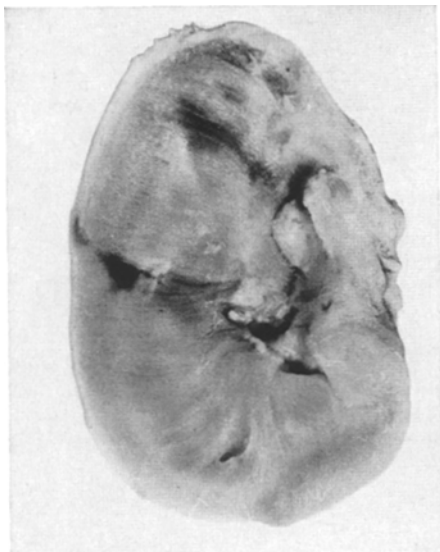


Abb. 3. K 390: Röntgenschrumpfniere. Kalkkonkremente in den Nierenbecken bei sekundärem Hyperparathyreoidismus

Die Kerne zeigen Chromatolyse, die Epithelien schilfern ab; im eingeeengten Tubuluslumen liegen Zelltrümmer.

Zwischen 2. und 3. Monat rückt die Fibrose — dem Ödem folgend — von der Rinden-Markgrenze aus gegen die Rinde vor.

Im Verlauf des 3. Monats hat die Bindegewebswucherung die Nierenkapsel erreicht und die Nierenrinde erfaßt; die Niere ist stark verkleinert, wir sprechen nun von einer *Röntgen-Schrumpfniere*. Ihr typisches Merkmal ist somit eine diffuse, schwere Fibrose, welche in der Rinden-Markzone besonders stark ausgebildet ist. Mit dem Ödem sind die Infiltrate verschwunden, lediglich perivaskuläre Zellansammlungen persistieren noch während langer Zeit, besonders in der Rinden-Markgrenze. In der Rinde fallen herdförmige Ödemseen auf, welche stark an Serome erinnern. Das Mark ist gar nicht oder nur wenig von der Bindegewebsvermehrung erfaßt worden. Das Tubulussystem ist ausgedehnt zerstört, die Kanälchenabschnitte können nur mit Mühe voneinander unterschieden werden. Die Hauptstücke verraten sich durch die serpentinartig gewundenen, hochgradig verdick-

ten, nackten Basalmembranschläuche. Mittelstücke gleichfalls schwer atrophisch, ihre Membranen jedoch weniger stark verbreitert. Besonders imposant ist der Schaden am

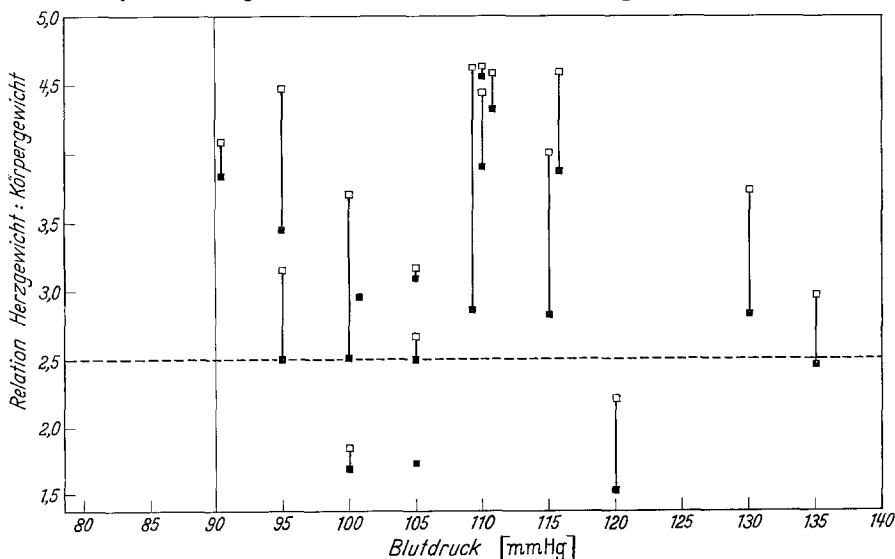


Abb. 4. Schematische Darstellung der höchsten Blutdruckwerte und des Herzgewicht-Körpergewicht-Quotienten. Senkrechte durchgezogene Linie (bei 90 mm Hg): höchster Normalwert des Blutdruckes. Waagrechte gestrichelte Linie: Mittelwert des Quotienten Herzgewicht/Körpergewicht. Berücksichtigt wurde neben dem Quotienten, der sich beim Tode des Tieres errechnen ließ (schwarze Quadrate), die Relation, die sich aus dem mittleren Lebend-Körpergewicht ergab (leere Quadrate). Bei allen Tieren liegt eine Hypertonie vor. Mit 3 Ausnahmen kam es zu einer Herzhypertrophie

distalen Tubulus: Henlesche Schleife und gestreckter Teil der Mittelstücke sind praktisch vollkommen geschwunden. Vereinzelt finden sich Schleifenelemente mit etwas weitem

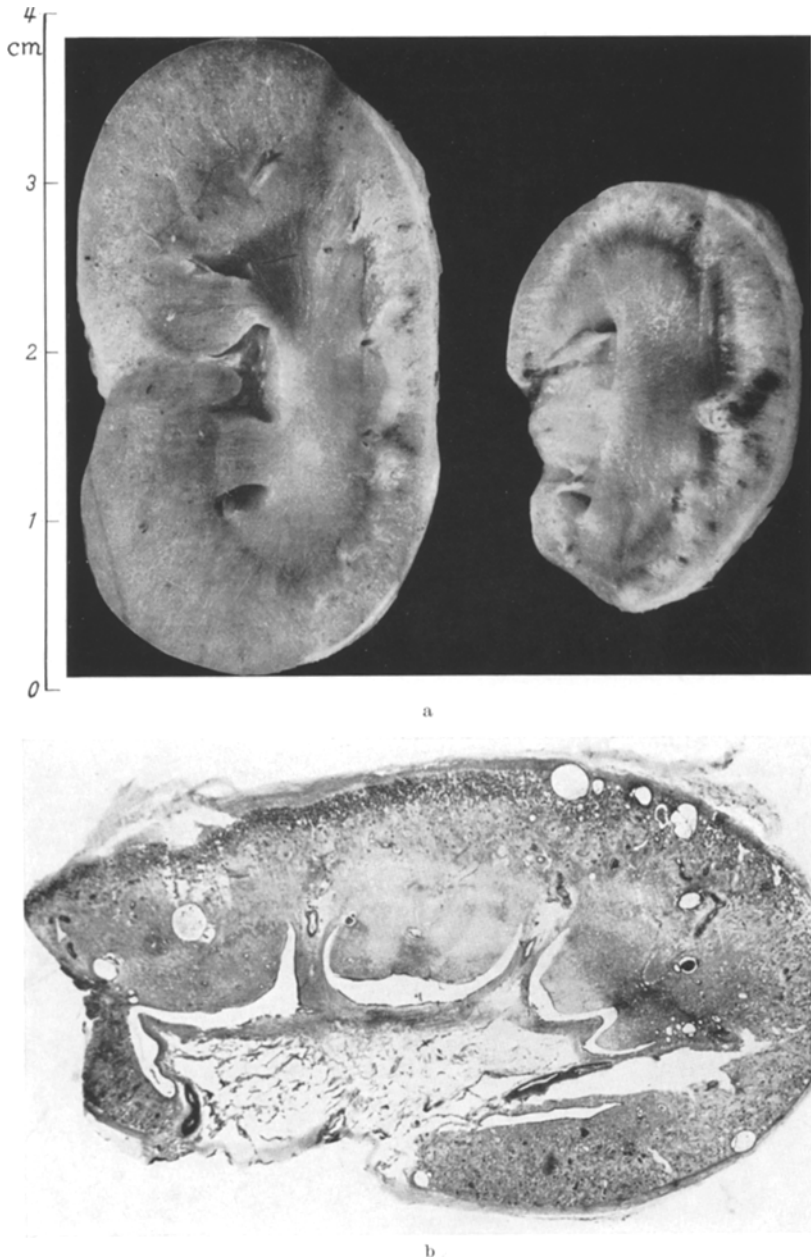


Abb. 5 a u. b. a Schwere interstitielle Schrumpfnieren beidseits mit einseitiger hochgradiger Schrumpfung (Zwergnieren). b Mikroskopische Übersicht der Zwergniere von Abb. 5 a. PAS-Färbung

Lumen, wobei die Epithelatypie (Zell- und Kernschwellung, Riesenformen) — welche schon in den Frühstadien charakteristisch war — starke Regenerationstendenz anzeigt. Die Sammelrohre sind immer noch intakt (Abb. 9), ihre Degeneration setzt erst später ein,

gekennzeichnet durch Epithelschwund, wie am distalen Tubulus beschrieben. Besonders typisch sind peritubuläre große Ödemhöfe im untersten Sammelrohrsystem. Analog besteht für lange Zeit ein zellarmes Ödem des zarten Nierenbeckengewebes; die Epithelauskleidung des Pylons weist gleichzeitig die für Strahlenschaden typischen Veränderungen auf.



Abb. 6. Röntgenniere mit Papillennekrosen und sekundärer Pyelonephritis acuta (K 708)

Die noch vorhandenen, ganz verschiedenen weiten Kanälchenlichtungen enthalten neben Zelltrümmern Oxalatkristalle in wechselnd großer Zahl. Sie sind als morphologischer Ausdruck einer schweren Acidose zu werten (ZOLLINGER 1952). Schließlich fällt neben Hämosiderin ein braunes, eisenfreies, intraepithelial oder im Lumen liegendes Pigment auf (Aposiderin: GEISER).

Im scharfen Gegensatz zum hochgradigen Tubuluszerfall stehen die nur minimal geschädigten Glomerula (Abb. 10). Vor allem ist eindrucklich, daß sie an keiner Stelle durch das fibrosierte Stroma komprimiert worden sind. Die Basalmembran visceral nur andeutungsweise, parietal deutlich verdickt. Vereinzelt Zellverarmung, sowie geringgradige Durchtränkung der Schlingen mit Plasmamassen. Diese letztere Erscheinung hat ZOLLINGER (1945a) als Dysorose von der serösen Entzündung (ROESSLE) abgegrenzt (s. auch SCHÜRMANN und McMAHON). Parietales Epithel der Glomerula zum Teil geschwunden, vereinzelt atypisch regeneriert mit angedeuteter Halbmondbildung. In den stärkst fibrosierten Bezirken kann Schlingenkollaps, sowie Schlingenhyalinose, in weniger geschädigten

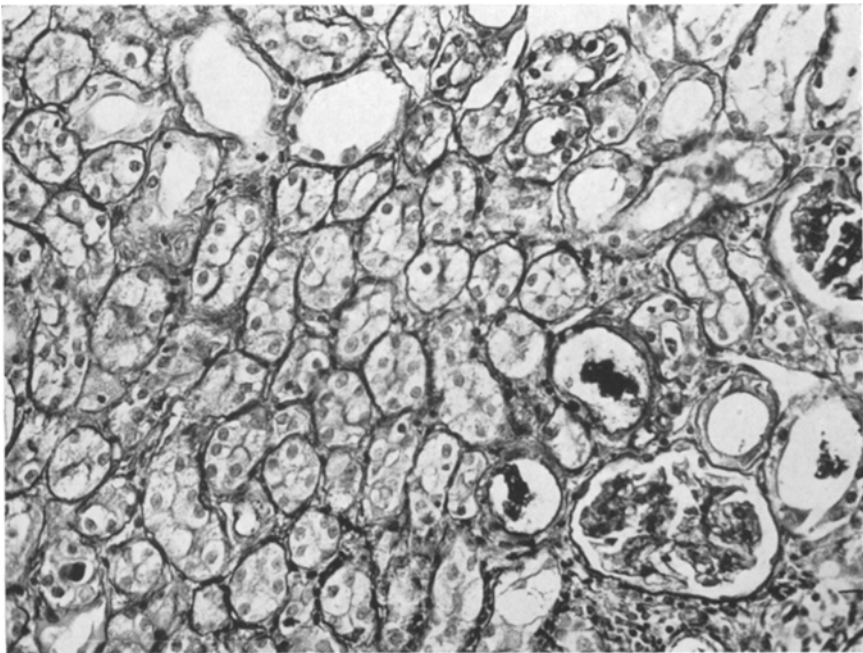


Abb. 7. Nierenbiopsie 18 Tage nach Bestrahlung mit 6000 rL. Vacuolisierung der Hauptstücke. Geringgradige Dysorose der Glomerulumschlingen. PAS-Färbung

Abschnitten Schlingenektasie, in einem Fall (K 738) aneurysmatische Ausweitung einzelner Schlingencapillaren beobachtet werden (Abb. 11).

Die Gefäße sind fast vollständig intakt. Die Arterien andeutungsweise verquollen, Muskelkerne etwas vergrößert; daneben besteht herdförmige Intimafibrose mit Elasticaausfall. Elastica interna allgemein etwas verstärkt. Im fortgeschrittenen Stadium sind die Rindenarteriolen stark geschlängelt.

Abb. 8. Typischer Frühschaden nach 8000 rl (22 Tage). Pyknosen und herdförmige Nekrosen der distalen Tubulusabschnitte. Daneben Blässe und Schwellung der Zellkerne. Capillaren erweitert. Endothelien geschwollen und verarmt. Ödem des Zwischengewebes

Abb. 9. Silverman - Punktat 3 Monate nach Bestrahlung mit 5000 rl. Atypische Epithelregeneration der Henleschen Schleife. Tubulismembran verdickt. Interstitielle Fibrose. Hauptstücke praktisch intakt. PAS-Färbung

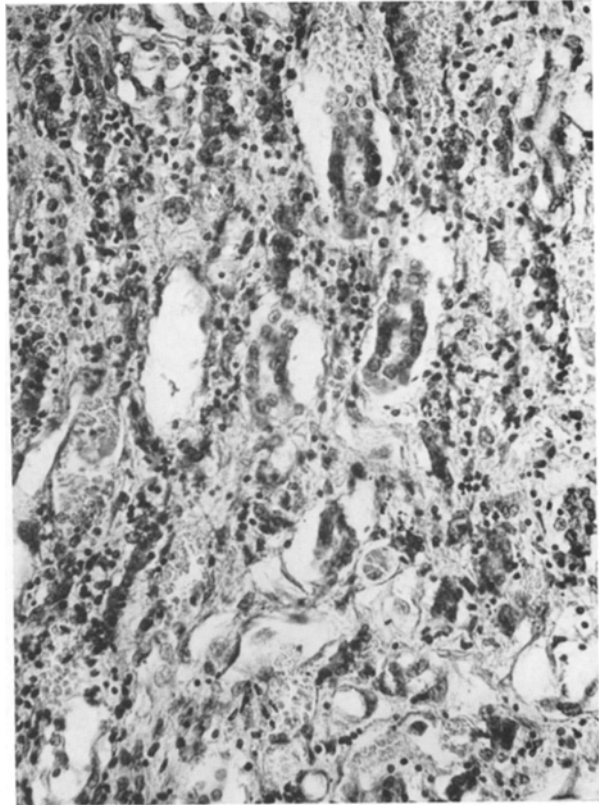


Abb. 8

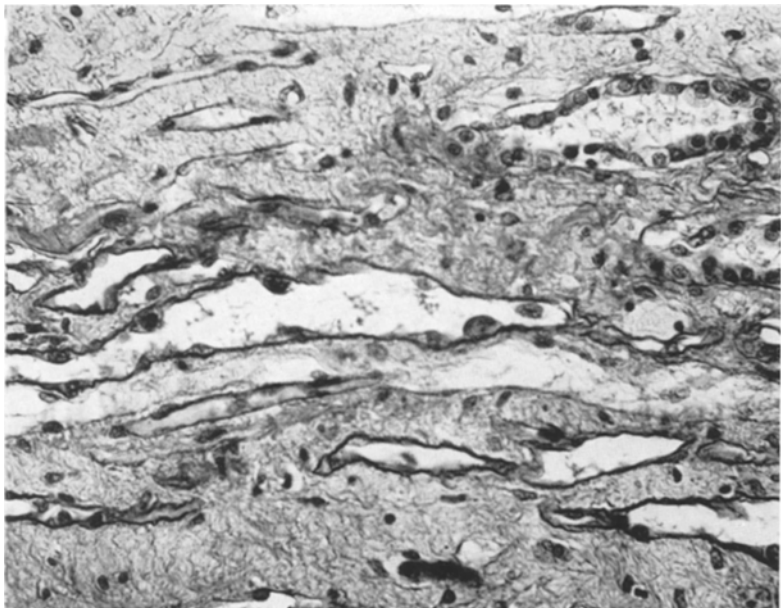


Abb. 9

Venen unauffällig. Am schwersten fällt die Beurteilung der Capillaren: In allen Abschnitten besteht Dilatation mit Endothelschäden; daneben erscheint ihre Zahl vermindert zu sein.

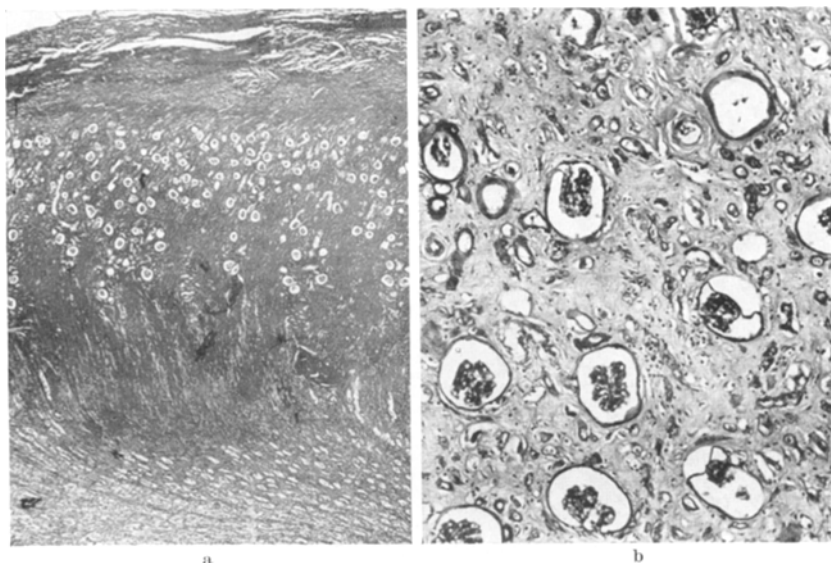


Abb. 10 a u. b. Röntgenschrumpfniere (3½ Monate, 7000 rl). Hochgradige Tubuluszerstörung mit interstitieller Fibrose. Glomerula weitgehend intakt. a Van Gieson-, b PAS-Färbung

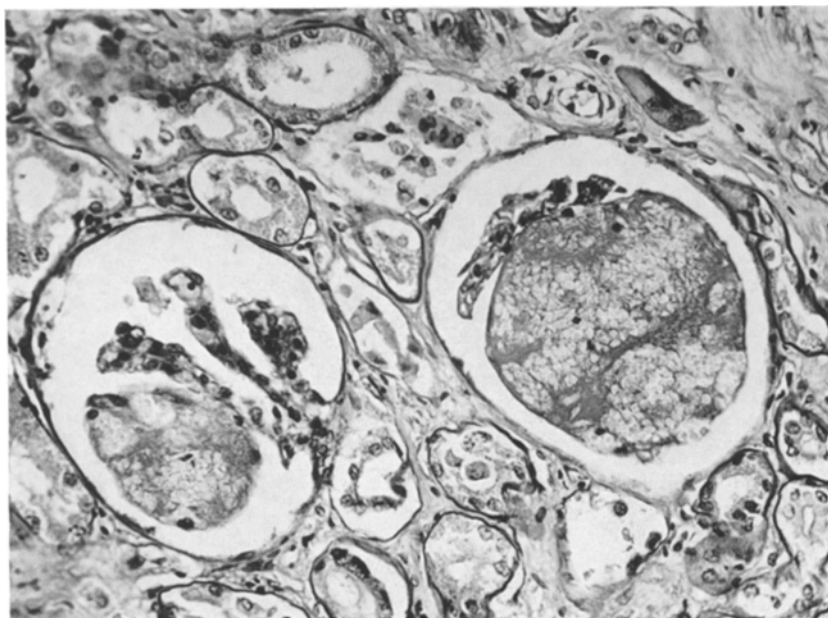


Abb. 11. Ischämisch bedingte aneurysmatisch ausgeweitete Glomerulumschlingen der Röntgenschrumpfniere. PAS-Färbung

Eine Ausnahme bilden diejenigen Gefäße, welche in der Umgebung von ödematösem oder entzündlichem Stroma liegen: Hier lassen sich regelmäßig Endothelschäden, sowie „fibrinoide“ Durchtränkung der inneren Wandschichten oder der gesamten Wandung nachweisen. Charakteristisch ist dabei, daß alle Gefäßtypen befallen sind.

Bei 4 Tieren haben sich schwere Papillennekrosen eingestellt (K 708, K 390, K 713, K 709). Gleichzeitig bestand eine interstitielle Nephritis mit lympho-plasmocytären, perivaskulären Infiltraten, besonders der Rinden-Markgrenze. Zwei Tiere lassen zudem eine ganz frische, eitrig Pyelonephritis erkennen. Histologisch ist sie sicher jüngeren Datums als die Papillennekrose und ausschließlich in den stark strahlengeschädigten Gebieten lokalisiert. Nierenbecken fast nicht befallen.

Den Typ der hochgradigen Schrumpfniere mit einem Gewicht von 3—4,5 g (4 Fälle) bezeichnen wir als Zwergniere (Abb. 5). Ihre Merkmale sind: Höchstgradige, vollkommen diffuse Fibrose des Stromas mit Hyalinisierung der Bindegewebsfasern, massenhaft Cysten wechselnder Größe, amorphe PAS-rote Massen in den Cystenlumina, ein- bis doppelschichtige

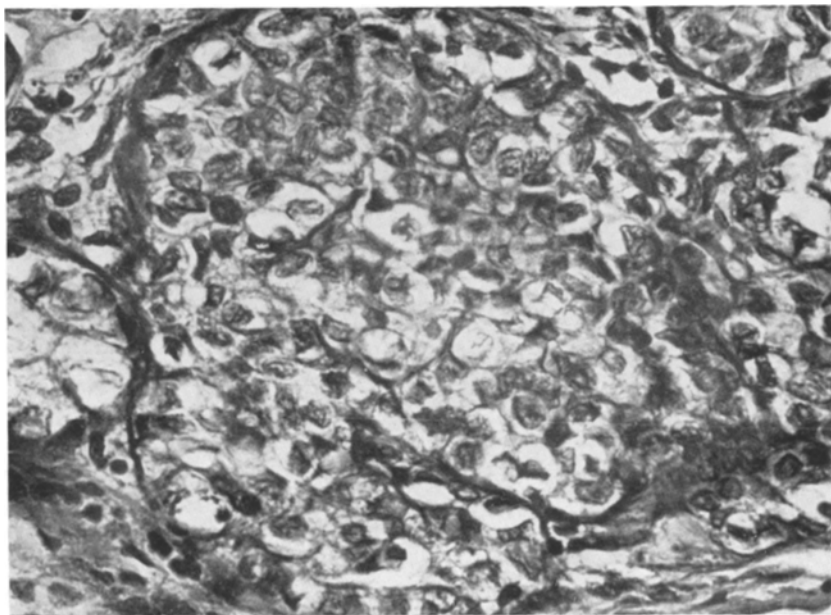


Abb. 12. Tubuläres solides Adenom. 15½ Monate nach Bestrahlung mit 3000 rl (HE)

Epithelauskleidung. Die Entwicklung der Cysten, einerseits aus Glomerula, anderseits aus Tubuli, kann histologisch durch alle Stadien hindurch verfolgt werden. Daneben finden sich scharfbegrenzte, verschieden große Adenome vom gemischten adenomatös-soliden Typ (Abb. 12). Sie sind aufgebaut aus polyedrischen, fast wasserklaren Zellen mit geringgradiger Polymorphie. Kern-Plasmarelation zugunsten der oft hyperchromatischen, wechselnd großen und verschiedenartig geformten Kerne verschoben. Kernvacuolen sind nicht selten anzutreffen. Fast die Hälfte der Glomerula ist hyalinisiert, wobei Kapsel- und Schlingenhyalin unterschieden werden können.

Zwei Kaninchen mit einseitiger Zwergniere starben an einer schweren malignen Hypertonie (K 714, K 716) mit typischer Arterio- und Arteriolonekrose („fibrinoide“ Wanddurchtränkung). Die Gefäßerkrankung hat beide Nieren befallen. In der größeren Gegenniere ist die Gefäßnekrose in den weniger geschädigten Bezirken schwächer ausgeprägt und von geringerer Ausdehnung (Abb. 13 und 14). Bei einem Tier zusätzliche Atheromatose der Intima kleinerer und größerer Nierenarterien (Abb. 15). Gleichartige frischere und ältere, maligne hypertonische Arteriolenläsionen finden sich bei beiden Tieren in Submucosa des Dünndarmes, Leber und Harnblasenwandung. Benigne hypertonische Gefäßverdickungen lassen sich im Myokard feststellen.

Erwähnung verdient schließlich die schon mehrfach genannte Herdförmigkeit des Strahlenschadens. Die makroskopisch auf die Nierenpole beschränkten prominenten Bezirke entsprechen histologisch auffallend hochcylindrischen, oft hyalintropfig veränderten Hauptstücken mit vergrößertem Gesamtdurchmesser und eingeengtem Lumen; Mittelstücke

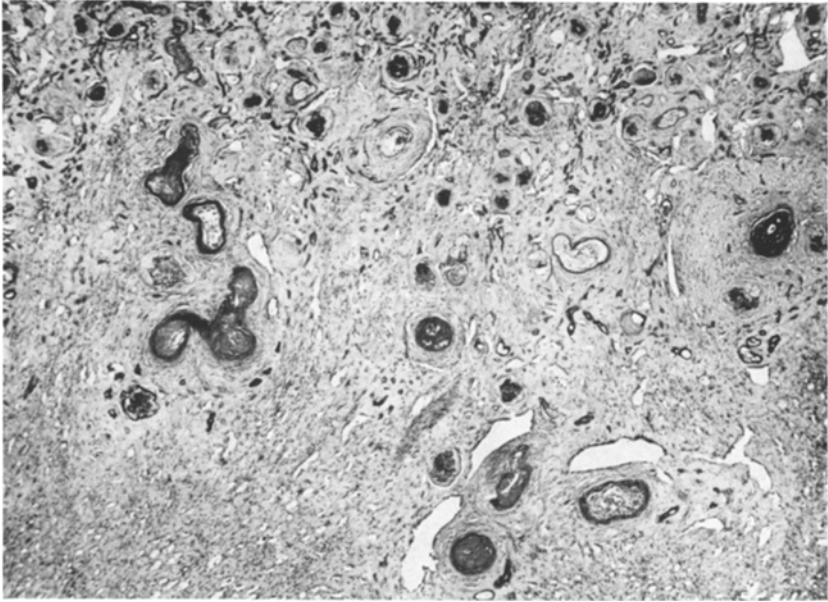


Abb. 13. Übersicht. Vorwiegend hypertonisch bedingte Arteriolenekrosen mit entsprechender „fibrinoider“ Insudation der Glomerula bei K 716 (19<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Monate nach Bestrahlung mit 4000 r; PAS-Färbung)

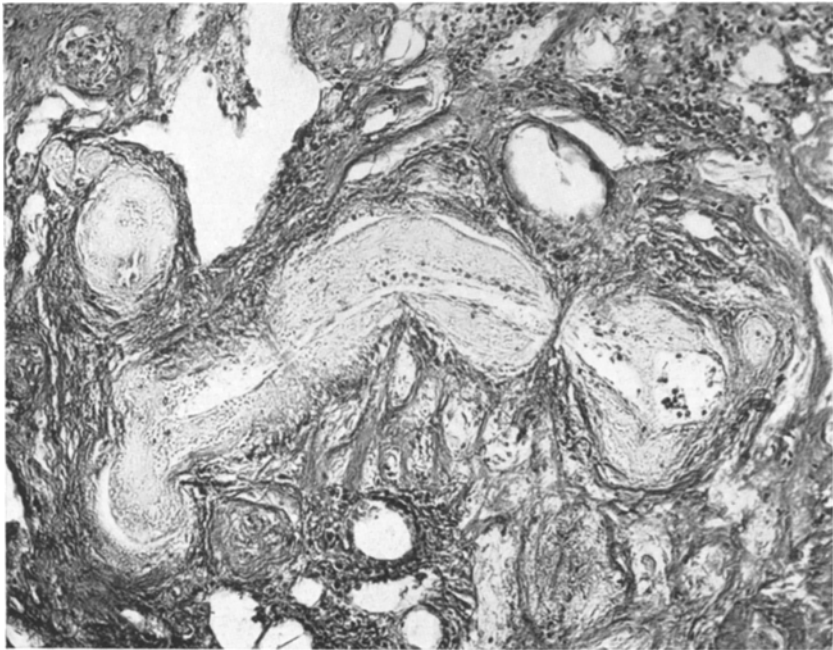


Abb. 14. „Fibrinoide“ Arteriolenekrose. Gleiche Niere wie Abb. 13 (van Gieson)

gleichartig verändert, enthalten hier besonders zahlreiche Oxalatkristalle. Zwischengewebe der Rinde wechselnd stark fibrosiert. Die Fibrose in der Mark-Rindenzone und in den äußeren Markbereichen ist jedoch gleich schwer wie in den mittleren Nierenabschnitten.

Diese Herdförmigkeit liegt ausschließlich bei doppelseitig bestrahlten Nieren vor und ist inkonstant. Sie fehlt zudem bei den Zwergnieren.

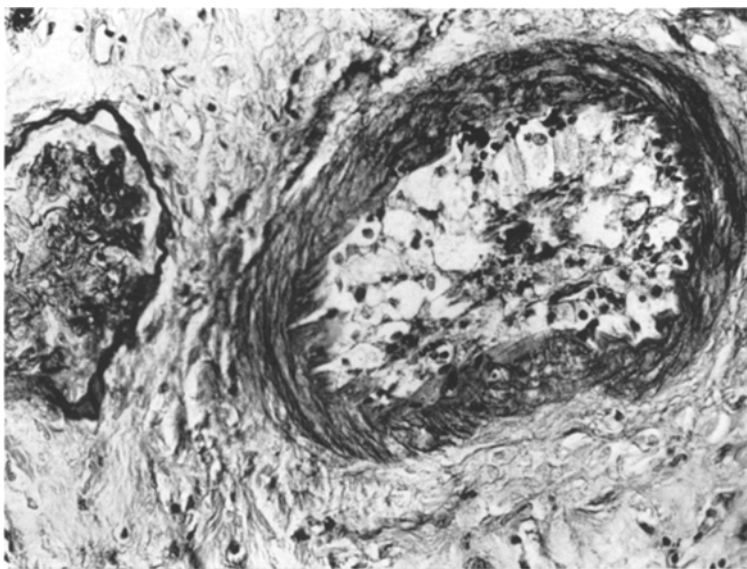


Abb. 15. Strahlenatheromatose einer Nierenarterie mittleren Kalibers (s. Text)

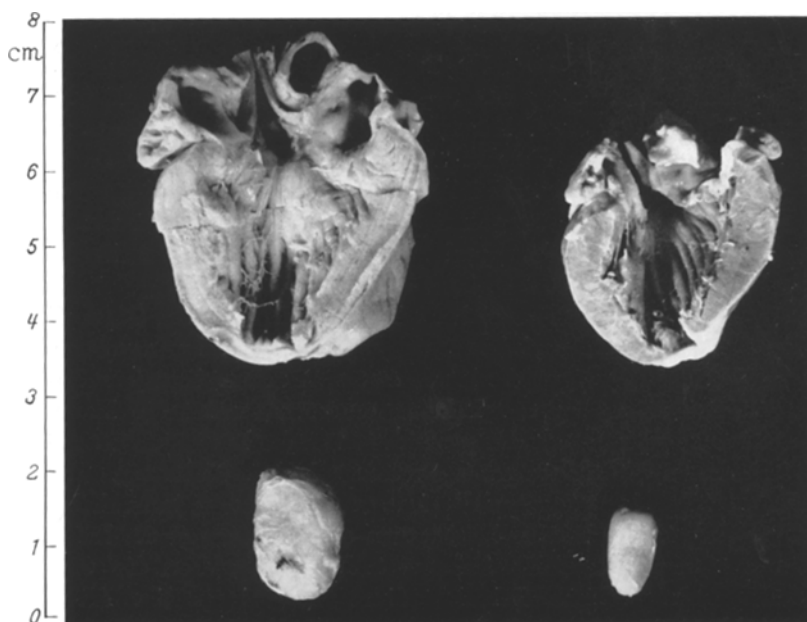


Abb. 16. Herzhypertrophie und Vergrößerung der Nebennieren durch Rindenhypertrophie infolge Hypertonie durch schwere interstitielle Schrumpfnieren (links). Rechts: Vergleichsorgane

**b) Herz.** Oft herdförmige, ganz kleine Muskelnekrosen. Gelegentlich ältere Myokardschwien. Arterien häufig verdickt. Die Fasern erscheinen verbreitert, die Kerne vergrößert.

Der Beurteilung der Herzgewichte legten wir das Verhältnis Herzgewicht: Körpergewicht zugrunde. Bei 15 sicher anhypertonischen, nicht in diesem Versuch verwendeten Tieren

betrug dieser Faktor 0,244 (errechnet nach GROBER, JOSEPH, NORDMANN, PICKERING und PRINZMETAL 1938, LEVINE, JAFFÉ und GAVALLÉ durchschnittlich 0,250). Abb. 4 gibt die Befunde bei 18 länger beobachteten Tieren wieder. Davon entwickelten mindestens 14 Kaninchen eine Herzhypertrophie (Abb. 16).

Auf eine Gegenüberstellung der Herzgröße zum Blutdruck wird verzichtet, da einerseits zu wenig Blutdruckwerte vorliegen, andererseits besonders PICKERING und PRINZMETAL 1938 betont haben, daß beim Kaninchen eine sichere direkte Proportionalität nicht besteht.

**c) Übrige Organbefunde.** *Knochen.* Osteoporose, Osteomalacie und Fibro-Osteoklasie, besonders in Beckenschaufel und proximalem Femur bei zahlreichen Tieren. Bei 3 Kaninchen ist diese renale Osteopathie ausgesprochen schwer. Mark zellreich, mit dichten Erythroblastennestern. In 2 Fällen konnte durch spezielle Markhistologie (Unna-Pappenheim-Färbung) die Markhemmung einwandfrei bewiesen werden.

*Milz.* Mittelschwere bis schwere Hämosiderose, 2mal ältere Milzvenenthrombose mit Totalinfarkt, bei Tieren mit schwerster Anämie extramedulläre Blutbildung.

*Leber.* Oft Ödem. Vereinzelt Entzündungsherde der periportalen Felder.

*Harnblase.* Als Folge der Katheterisierung in einem Fall frische Blutungen, bei einem anderen Tier geringgradige subakute Cystitis.

*Lunge.* Meistens akutes schweres, parenchymatöses Emphysem, daneben Ödem, vereinzelt kleine bronchopneumonische Herde. In einem Fall schwere Pseudolobärpneumonie mit Empyem.

*Gefäße.* Arterien von Darm, Harnblase und Leber geringgradig verdickt mit Vergrößerung der Muskelkerne. Dagegen zarte Gefäße von Mesenterium, Netz und Pankreas. Maligne Gefäßveränderungen siehe weiter oben.

### C. Diskussion

Durch Röntgenbestrahlung kann eine chronisch progrediente Nierenveränderung erzielt werden. Der Prozeß setzt dabei regelmäßig in der Rinden-Markgrenze ein mit Epitheldegeneration des distalen Tubulus, gefolgt von atypischer Regeneration. Dem Kanälchenschaden gehen Capillarläsionen (GASSMANN, REGAUD und LACASSAGNE, BORAK, LEVY und RUGH) und Ödem parallel. Im Gegensatz zum imposanten Frühbefund am distalen Tubulus fällt die Resistenz der Rindenabschnitte, besonders der Hauptstücke, auf. Diese zeigen außer aufgehellten Epithelien und Vacuolenbildung primär keine Schäden. Vermißt werden auch schwerere Glomerulumveränderungen. In Abb. 17b ist der Frühschaden schematisch zusammengefaßt.

Im weiteren Verlauf verdicken sich die Basalmembranen, das Ödem wird von einer Fibrose abgelöst, welche wiederum von der Rinden-Markgrenze ausgeht und entlang der Markstrahlen gegen die Rinde zu fortschreitet. Erst jetzt kommt es zum progressiven Untergang des Tubulus contortus, wobei die Hauptstücke anscheinend noch resistenter als der gewundene Teil der Mittelstücke sind.

Nach 3 Monaten ist die Schrumpfniere voll ausgebildet. Sie läßt die vorwiegend distal-tubuläre Erkrankung immer noch einwandfrei erkennen, indem Fibrose und Tubulusuntergang in der Rinden-Markgrenze am stärksten sind. Im scharfen Gegensatz zu den schweren Kanälchenveränderungen stehen die Glomerula, welche auch im ausgedehnten Fibrorestadium nur geringgradige Alterationen aufweisen (Abb. 17c).

Es liegt somit eine experimentell erzeugte, ausgesprochen interstitielle Schrumpfniere mit Hauptschaden im distalen Tubulus vor, die morphologisch viel Ähnlichkeit hat mit der chronisch interstitiellen Nephritis (ZOLLINGER 1945b, SPÜHLER und ZOLLINGER). Charakteristisch ist neben der ausgesprochenen Progressivität die besondere Morphologie des gewucherten Bindegewebes, welche

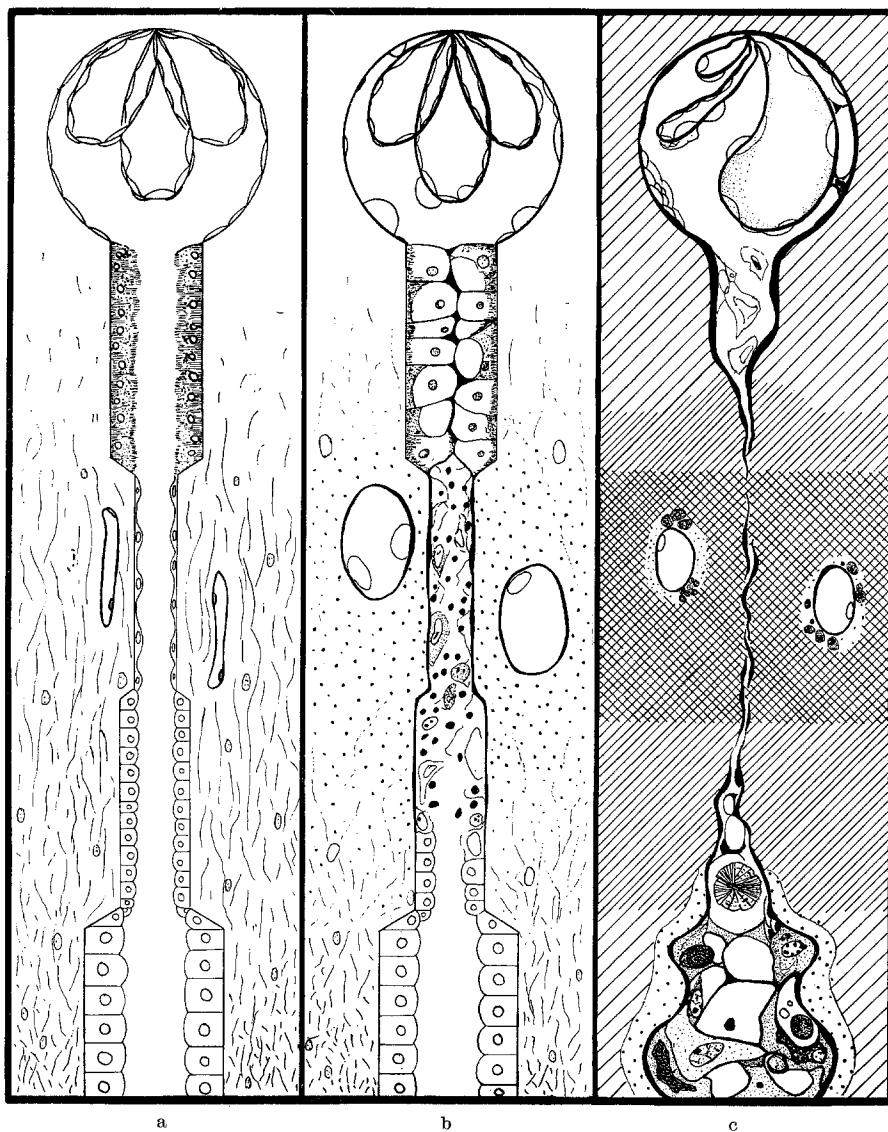


Abb. 17 a—c. Schematische Darstellung des Röntgenschadens am Nephron. a Normales Nephron; b Frühveränderung: Zellschwellung, Blässe der Kerne und ausgedehnte Pyknosen am distalen Tubulusabschnitt. Verquellung der Basalmembranen, Endothelverarmung, Basalmembranverdickung und Ausweitung der Capillaren. Schweres interstitielles Ödem der Rinden-Markzone (punktiert). Hauptstücke vacuolisiert. Sammelrohre intakt. Am Glomerulum geringgradige Zellschwellung mit angedeuteter Membranverdickung von Glomerulum und Bowmanscher Kapsel. c Chronisches Stadium (Schrumpfniere): Hochgradiger Tubuluszerfall, besonders des distalen Abschnittes. Schwere interstitielle Fibrose, im Rinden-Markbereich besonders stark ausgeprägt (schraffiert). Tubulismembranen hochgradig verdickt. Sammelrohre weniger stark geschädigt. Atypische Regeneration. Oxalatkristalle im distalen Tubulus. Glomerulum nur minimal geschädigt (Schlingenektasie, Schlingenkollaps). Capillaren teleangiektatisch mit vereinzelt lympho-plasmocytären Infiltraten

der Strahlenfibrose eigen ist. Die atypische Epithelregeneration weiterhin darf fast als pathognomonisch bezeichnet werden. Ihr Vorhandensein gestattet jedenfalls die Abtrennung der Röntgenniere von anderen Schrumpfnieren.

In Übereinstimmung mit der Morphologie standen auch die klinischen Symptome. Im besonderen sind kennzeichnend: die relativ früh einsetzende Acidose, die hochgradig gestörte Phenolrotausscheidung, die Anämie, sowie die erst terminal einsetzende Azotämie. Die renale Osteopathie und schließlich die Hypertonie vervollständigen das Bild.

Das in funktioneller Hinsicht für chronische interstitielle Nephritis typische Bild mit renaler Osteopathie wurde von ZOLLINGER (1952) nach Röntgenbestrahlung, von EGER 1940 auch nach Uranschädigung der Nieren beschrieben.

Die Morphologie der experimentell erzeugten Röntgenschrumpfniere war sowohl bei den verschiedenen Röntgendosen, als auch nach Hart- und Weichbestrahlung prinzipiell gleichartig. So konnte bei einer Dosis von 4000 rl nach 12 Monaten dasselbe Stadium der Schrumpfung erzielt werden wie nach 6 Monaten bei 7000 rl. Diese Erscheinung kann somit mit der groben Faustregel: Dosis mal Zeit = konstant in bezug auf Schadenstärke zusammengefaßt werden. Die Minimaldosis, mit welcher in unseren Versuchen eine Schrumpfniere erzeugt werden konnte, betrug 2000 rl bei Hartbestrahlung mit dem Pendelkonvergenzgerät, eine Dosis und Versuchsanordnung also, welche durchaus therapeutischen Verhältnissen entspricht.

Junge Tiere zeigten einen schwereren und früher eintretenden Nierenschaden als ausgewachsene Kaninchen (s. auch ZOLLINGER 1960), ein analoges Verhalten, wie es ZUELZER et al. bei Kindern beschrieben haben.

Wurde nur eine Niere bestrahlt, die gegenseitige Niere vor der Bestrahlung entfernt, stellte sich gleichfalls ein schwerer Nierenschaden ein (ZOLLINGER 1951a). Doppelnierige Tiere dagegen entwickelten nach einseitiger Bestrahlung eine weit geringere Schrumpfniere, und zudem meist eine herdförmige Schrumpfung. Dieses Verhalten interpretierten schon BOLLIGER und LAIDLEY als Folge der Funktionsbelastung der Nieren, indem Bestrahlung nur einer Niere, welcher die gesamte Ausscheidungsfunktion zukommt, zu einem schweren Schaden führt. Wenn jedoch eine intakte Gegenniere die volle Funktion übernehmen kann, so ist die Schädigung der bestrahlten Niere nur gering.

Der Befund eines primären Tubulusschadens, welcher in allen Stadien im Vordergrund steht, deckt sich mit den Feststellungen zahlreicher Autoren (LINSE und HELBER, SCHULZ und HOFFMANN, KOLODNY, DOMAGK 1927 und 1928, BERGMANN, LIBERSON und VAIL, WILLIS und BACHEM, BOLLIGER und LAIDLEY, KELLER, ENGER und PREUSCHOFF, TAKITA, MARTINOTTI, IMPIOMBATO, HORN, WARREN), welche allerdings die frühesten Strahlenveränderungen in der Rinde beobachteten. Insbesondere bezeichnet DOMAGK die Epithelaufhellung und Vacuolisierung des Hauptstückes als primäre, strahlenbedingte Mitochondrienläsion. Tatsächlich begegneten wir in den Frühstadien den nämlichen Hauptstückveränderungen. Der Befund ist jedoch wenig stark ausgeprägt, inkonstant und kann auch in den späteren Stadien erhoben werden. Der Zerfall der Hauptstücke setzte bei unseren Versuchen erst nach etwa 50 Tagen, mit der Ausdehnung der Stromafibrose von der Rinden-Markgrenze her in die Rinde, ein. Zu diesem Zeitpunkt sind allerdings strahlenbedingte Hauptstückläsionen (Pyknosen, Kern- und Plasmaatypien) in geringem Maße nachweisbar. Die Auffassung eines primären, direkt strahlenbedingten Hauptstückschadens kann somit nicht mehr aufrechterhalten werden.

Die beobachtete Epithelvacuolisierung des ersten Tubulusabschnittes legen wir als Folge einer unspezifischen Zellmembranläsion aus.

Auf den spezifischen Befall des distalen Tubulusabschnittes hat — soweit wir die Literatur überblicken können — TSUZUKI erstmals hingewiesen. Später hat PAGE in gleicher Weise die Anfälligkeit der Henleschen Schleife an die Spitze des Geschehens gestellt. An der Ratte hob ZOLLINGER 1951 diese typische Erscheinung besonders hervor. MENDELSON und CACERES betonten die direkte Proportionalität zwischen Strahlendosis und Einschränkung der PAH-Clearance beim Hund, worin wir ein Analogon zu unseren gesenkten Phenolrotwerten erblicken. Im Gegensatz dazu fanden CHAMBERS und CAMERON an isolierten Nierentubuluskulturen eine höhere Anfälligkeit der Hauptstücke gegenüber den übrigen Kanälchensystemen.

Das regelmäßige Auftreten eines ausgesprochen distal-tubulären Schadens drängt zwangsläufig die Frage nach seiner Pathogenese auf. Die Histopathologie des Röntgens Schadens muß als Resultante zahlreicher pathogenetischer Faktoren aufgefaßt werden, wobei die gegenseitige Beeinflussung der Gewebe komplizierend mitwirkt (ZOLLINGER 1960). Bei der Pathogenese des vorliegenden Strahlenschadens ist die Stromafibrose an sich in erster Linie beteiligt. Als weiteres Moment wird sich die Frage ihrer Hauptlokalisation im Rinden-Markbereich stellen.

Frühfälle zeigen, daß die Fibrose dort auftritt, wo ein Ödem bestanden hat. Es ist deshalb anzunehmen, daß bei der Bindegewebsproliferation dem Ödem eine entscheidende Bedeutung zukommt. Für dieses Verhalten liefert ja die allgemeine Pathologie der Entzündung zahlreiche Beispiele. Weiterhin ist eine direkte Strahlenalteration (z. B. Zustandsänderung der Kolloide) im Zwischengewebe in Betracht zu ziehen, welche die Fasern zur Proliferation anregt, besonders nach vorausgegangener Entzündung. Ferner dürfte der Parenchymentsatz durch Bindegewebe (Ersatznarbe) mitspielen, wenn auch nur in bescheidenem Maße. Dagegen muß eine gefäßbedingte Fibrose (O'HARE et al., PAGE) abgelehnt werden, da in unseren Versuchen arterielle Schäden in dieser Phase fehlen. Gegen die Ansicht einer gefäßbedingten Narbe sprechen auch Topographie und Morphologie der Fibrose.

Als pathogenetische Momente für die Entwicklung des Ödems müssen bei der histologischen Untersuchung einerseits Capillarschäden (s. auch GABRIEL, DAVID, GROSSMANN, MAXIMOW, EWING, REGAUD und LACASSAGNE, ELFSKIND, BORAK, SNIDER, LEVY und RUGH), anderseits der Tubuluszerfall angenommen werden. Der Capillarschaden selbst läßt sich wiederum auf die beobachtete Endothelläsion, sowie auf einen Membranschaden zurückführen, während für den Kanälchenuntergang neben der Basalmembranverquellung vor allem der direkte Zellschaden des Epithels verantwortlich zu machen ist. Die oben erwähnten, histologisch sichtbaren Membran- und Kernveränderungen, sowie die direkte Zwischen-gewebsalteration bringen somit die komplexe Pathogenese der Fibrose gleichsam auf einen Nenner. Aus Abb. 18 gehen die zahlreichen wechselseitigen Beziehungen hervor, welche sich aus den Folgen der Primärschäden ergeben. Dabei sind nur die wichtigsten Faktoren berücksichtigt.

Der Kernpunkt des Problems, nämlich die Frage nach der Hauptlokalisation der Fibrose in der Mark-Rindengrenze mit vorwiegend distalem Tubulusschaden ist jedoch damit nicht beantwortet. Dazu müssen konditionelle, sensibilisierende

Faktoren, welche Einfluß auf die Histogenese einer Strahlenveränderung haben, herangezogen werden. Das Gesetz von BERGONIÉ und TRIBONDEAU, welches besagt, daß die Strahlensensibilität einer Zelle in direkter Proportionalität zu deren ontogenetischer Primitivität steht, macht die hohe Anfälligkeit der Henleschen Schleife gegenüber dem relativ refraktären proximalen Tubulus verständlich. Ein Blick auf die Hauptstückzelle mit ihrer hoch organisierten, im Elektronenmikroskop sichtbaren Struktur legt ihre Differenziertheit gegenüber der flachen Epithelzelle des Überleitungsstückes zur Genüge dar. Damit ist jedoch unsere

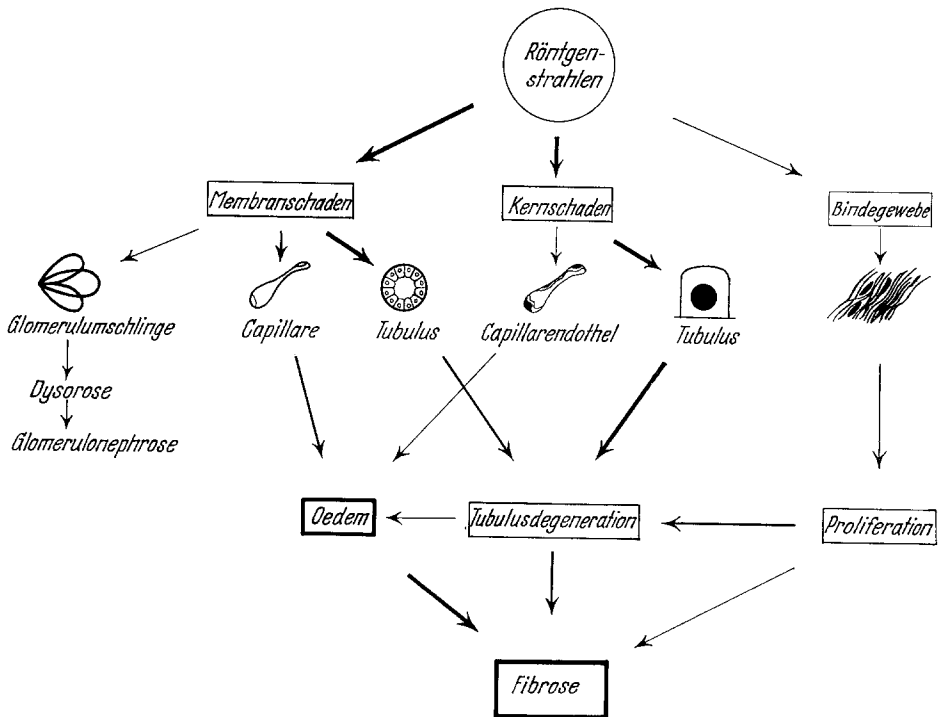


Abb. 18. Pathogenetische Faktoren, welche die interstitielle Fibrose der Röntgenschrumpfniere bedingen (s. Text)

Beobachtung der gleichzeitigen Erkrankung von dünnem Teil der Henleschen Schleife und Pars recta des Mittelstückes nicht erklärt. Die topographische Nachbarschaft beider Kanälchenabschnitte hat uns den Gedanken nahegelegt, daß neben der Epithelspezifität des Überleitungsstückes eine erhöhte Empfindlichkeit der Rinden-Markgrenze an sich vorliege. Morphologisches Merkmal dieses Nierenabschnittes ist unter anderem seine dichte Vascularisation. Wir wissen, daß besonders gut durchblutete Zonen eines Gewebes vermehrt strahlensensibel sind (HAENISCH und HOLTHUSEN, WILSON und STOWELL). So ist auch bekannt, daß Zellen nach Erhöhung der Sauerstoffspannung stärker reagieren (HOLTHUSEN, THOMLINSON und GRAY, BACQ und ALEXANDER, FRITZ-NIGGLI). Von großer Bedeutung für das Ausmaß eines Strahlenschadens ist ferner der Wassergehalt, wie SCHAUDINN schon 1899 zeigen konnte. Die Rückdiffusion des Wassers, die ja in den distalen Tubulus verlegt wird, ist somit eine Funktion, welche die Strahlensensibilität in hohem Maße steigern dürfte. Dagegen ist auf die

Tierspecies sicher weniger Gewicht zu legen, da ja bei Ratte und Kaninchen übereinstimmende Rinden-Markschäden erzeugt wurden. Da weiterhin bei unseren Versuchen die Art des Gewebsschadens nach Hartbestrahlung von demjenigen nach Weichbestrahlung prinzipiell nicht abweicht, spielt die Strahlenart im vorliegenden Zusammenhang nur eine untergeordnete Rolle. In Abb. 19 sind die

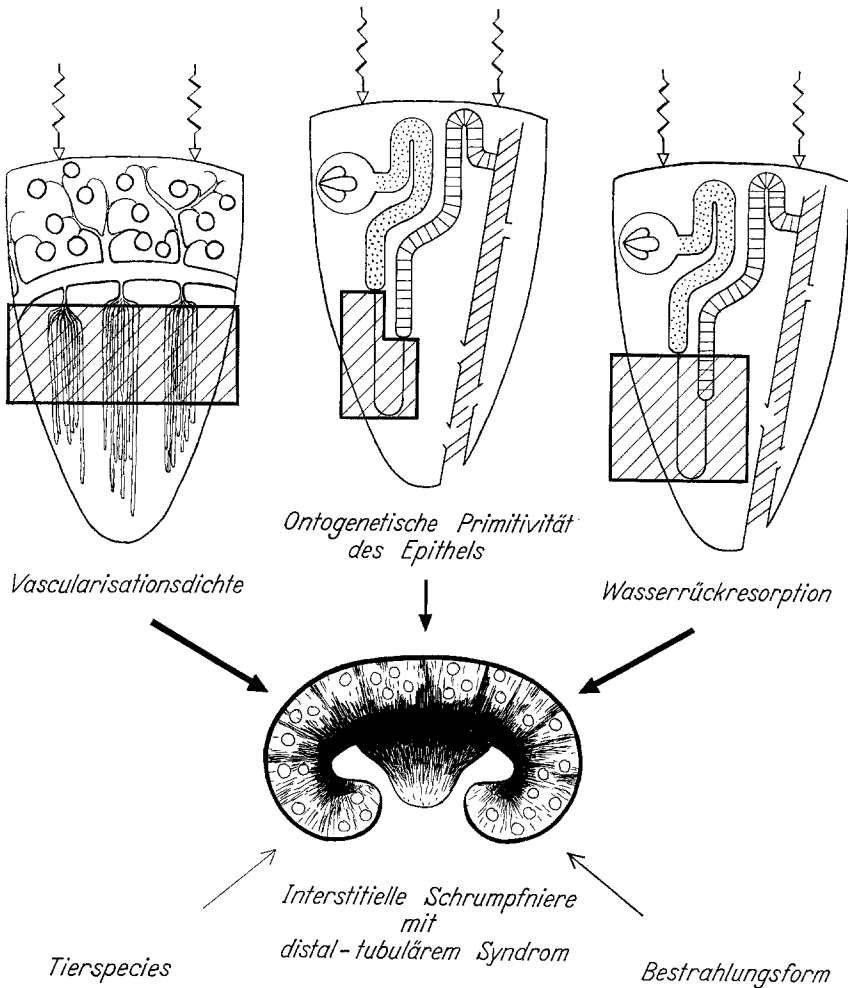


Abb. 19. Konditionelle sensibilisierende Faktoren, welche für die Hauptlokalisation des Röntgenstrahlenschadens im distalen Tubulus in Betracht kommen

wichtigsten Faktoren zusammengefaßt, welche als Ursache der Hauptlokalisation des Strahlenschadens im Rinden-Markbereich in Frage kommen dürften.

Betrachtet man den Tubulusschaden an sich (Abb. 20), stehen neben dem ausgedehnten Kanälchenschwund die Epithelotypie mit schwerer Polymorphie, besonders der Kerne, sowie atypische Hyperplasie im Vordergrund. Die genannten Tubulusveränderungen zeigen eine weitgehende Ähnlichkeit mit der Bleischumpfniere (ZOLLINGER 1953), wo gleichartige Epithelotypen gefunden wurden. Dieselben müßten vor allem als indirekte Enthemmungshyperplasie bezeichnet werden,

da der Proliferation meistens ein Zelluntergang vorausgeht. Bei der vorliegenden Röntgenschrumpfnier, wo ja die tubulären Veränderungen die glomerulären weitaus übertreffen, kann von tubulärer Schrumpfnier gesprochen werden, wie EGGER 1937 diese Bezeichnung auch für die Bleinier festgelegt hat. Die Ähnlichkeit unserer Röntgenschrumpfnieren mit der Bleinier wird durch den Befund von Cystenbildungen, besonders aber von Adenomen noch augenfälliger. Diese letzteren sind vom gemischten, solid-adenomatösen Typus. Die polygonalen

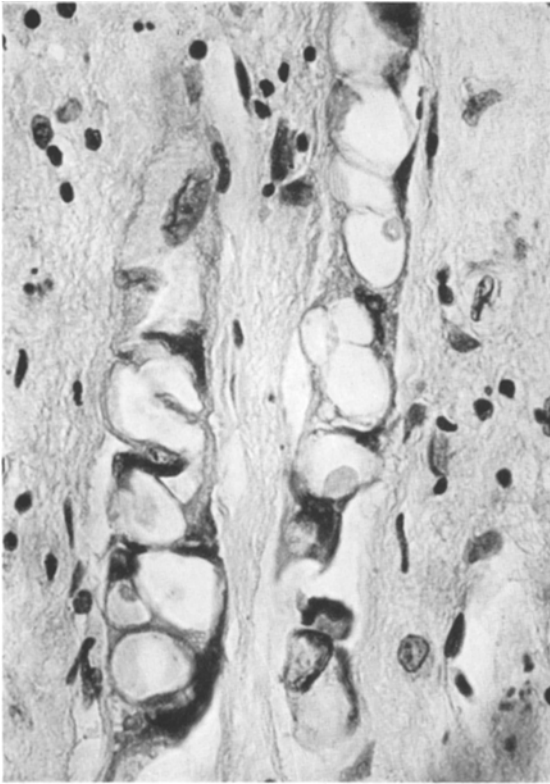


Abb. 20. Atypische Epithelregeneration der Röntgenschrumpfnier

Zellen zeigen ein auffallend blasses, fast wasserhelles Cytoplasma (s. auch APITZ). Wie die bei der Bleinier durch ZOLLINGER erzeugten Adenome weisen auch die vorliegenden Röntgennieren Kernvergrößerung und Kernpolymorphie als typischen Befund auf. Ähnliche Nierenrindenadenome wurden von SCHINZ und UEHLINGER, sowie von HUEPER durch andere Metalle (Brom, Arsen, Kobalt, Nickel) erzeugt, weshalb auch bei diesen Metallen, sowie bei Blei von radiomimetischen Stoffen gesprochen wird. Die Analogie zur Bleinier wird weiterhin durch das Vorliegen von Einschlusskörpern (ZOLLINGER 1951b), von eisennegativen Pigmenttropfen, sowie durch den Befund von praktisch unveränderten Glomerula bestärkt.

Kürzlich berichteten BASERGA et al. über ähnliche gestörte Tubulusregeneration nach Röntgenbestrahlung an der Ratte und beschrieben sie als „aregenerative Nephropathie“.

Gegenüber den schweren Tubulusschäden rückt die Glomerulumläsion in unseren Versuchen stark in den Hintergrund. Auch in den schwerst ausgebildeten Fibrosestadien sind die Nierenkörperchen nicht deformiert, die Membranen der Schlingen nur geringgradig verdickt (Abb. 10 und 21b). Bevor auf Vergleiche mit der Literatur eingegangen wird, sollen im folgenden die wenigen Ausnahmen von dieser Regel besprochen werden. Die festgestellten Glomerulumveränderungen lassen sich grundsätzlich in 3 morphologisch und zeitlich unterschiedliche Gruppen einteilen: direkt strahlenbedingte, fibrosebedingte und solche, die als Hypertoniefolge angesprochen werden müssen.

Die Glomerula der hochdosierten Strahlennieren sind durch Kernschwellung, vereinzelte Pyknosen, Zellverarmung der Schlingen, sowie plasmatische Durchtränkung mit Verquellung der Basalmembranen gekennzeichnet. Diese Morphologie weist mit aller Deutlichkeit auf den typischen direkten Strahleneffekt hin. Dagegen kann eine unspezifische Glomerulonephrose, bedingt durch Allgemeinschädigung des Körpers bei unserer Versuchsanordnung ausgeschlossen werden. Außer Betracht fällt weiterhin eine ursächliche Hypertonie, da die Zeitspanne zwischen Bestrahlung und Manifestation der Schädigung zu kurz ist, was besonders beim Kaninchen Geltung hat. Die geringgradige Schlingenverquellung, welche bei mittleren Dosen in der Frühphase beobachtet wurde und später wieder verschwand, spricht ebenfalls gegen die hypertensive Genese.

Glomerulumerkrankungen in vereinzelt Schrumpfnieren zeigen sich in 4 morphologischen Varianten: 1. Schlingenektasie, 2. Aneurysma, 3. Schlingenkollaps, 4. Hyalinose. Die Deutung dieser Befunde sehen wir vor allem im Ausmaß der interstitiellen Fibrose. Die mittelschwere Fibrose bedingt zunächst eine Abklemmung des postglomerulären Gefäßsystems, was der Capillarektasie — im Extremfall der Ausbildung von Schlingenaneurysmata (Abb. 11) — Vorschub leistet. Nimmt die Stroma-Fibrose weiterhin zu, kommt es zur Arterienstrangulation und als Folge davon zur Schlingenatelektase. Dieser Schlingenkollaps pigfelt bei hochgradigster Fibrose in Verödung der Nierenkörperchen (Hyalinose).

Wir sind uns bei dieser vereinfachten Betrachtungsweise bewußt, daß bei der Entstehung dieser vorwiegend fibrosebedingten Glomerulumveränderungen unsichtbare, „latente“ Strahlenläsionen pathogenetisch mitwirken können. In der Haut sind ja z. B. strahlenbedingte Teleangiektasien nur als Spätveränderungen bekannt (MIESCHER, ZOLLINGER 1960).

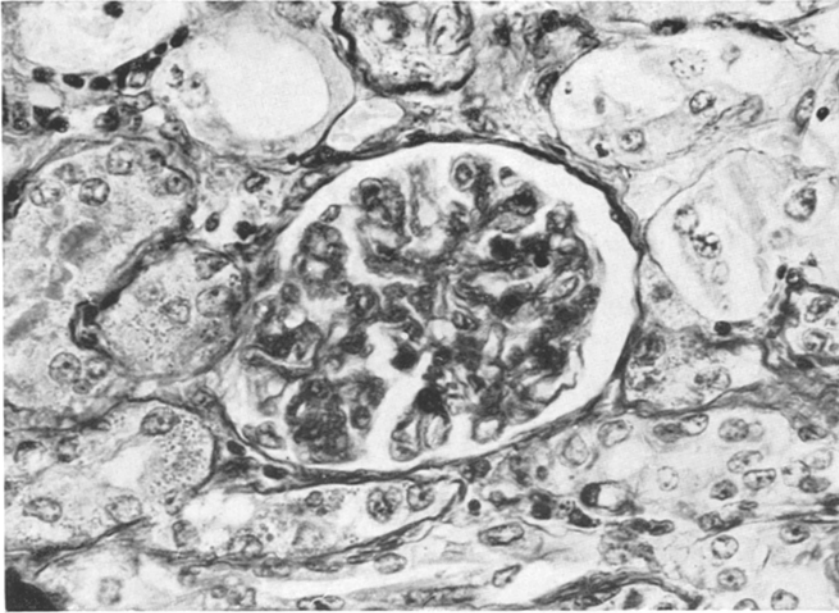
Eine äußerst schwere „fibrinoide“ Schlingennekrose kennzeichnet die beiden Fälle von maligner Hypertonie. Die mikroskopische Untersuchung allein gestattet dabei nicht, diese Form der Dysorose ohne weiteres von der direkt strahlenbedingten abzugrenzen. Dies gilt um so mehr, als schon vorgängig betont wurde, daß ein „latenter“, nicht sichtbarer Strahlenschaden am Glomerulum beim Einwirken eines an sich strahlenunabhängigen Faktors mitbeteiligt sein kann. Einen Hinweis für diese Annahme gibt uns die Beobachtung, daß diese Schlingennekrosen in weniger stark strahlengeschädigten Nierenbezirken nicht so ausgedehnt und schwer waren wie in den Gebieten mit hochgradigen Röntgenschäden. Der Umstand, daß diese schwere Dysorose im fortgeschrittenen Stadium ausschließlich die Tiere mit bewiesener maligner Hypertonie betrifft, berechtigt unseres Erachtens, ätiologisch die Hypertonie in den Vordergrund zu stellen. Der Befund von malignen hypertonischen Gefäßläsionen in Darm, Harnblase und Leber unterstützt diese Ansicht in noch weit höherem Maße.

Diese besprochenen Ausnahmen verdienen deshalb Beachtung, weil sie einerseits die Pathogenese der festgestellten Glomerulumerkrankungen beleuchten, anderseits bestätigen sie die Regel des Hauptbefundes: Praktisch intaktes Glomerulum trotz schwerster interstitieller Fibrose mit hochgradigem Tubuluszerfall. Zum gleichen Resultat gelangten SCHULZ und HOFFMANN, BUSCHKE und SCHMIDT, KOLODNY, TSUZUKI, EMMERICH und DOMAGK, O'HARE et al. und IMPIOMBATO beim Kaninchen, WILLIS und BACHEM, HARTMANN et al., BOLLIGER und LAIDLEY,

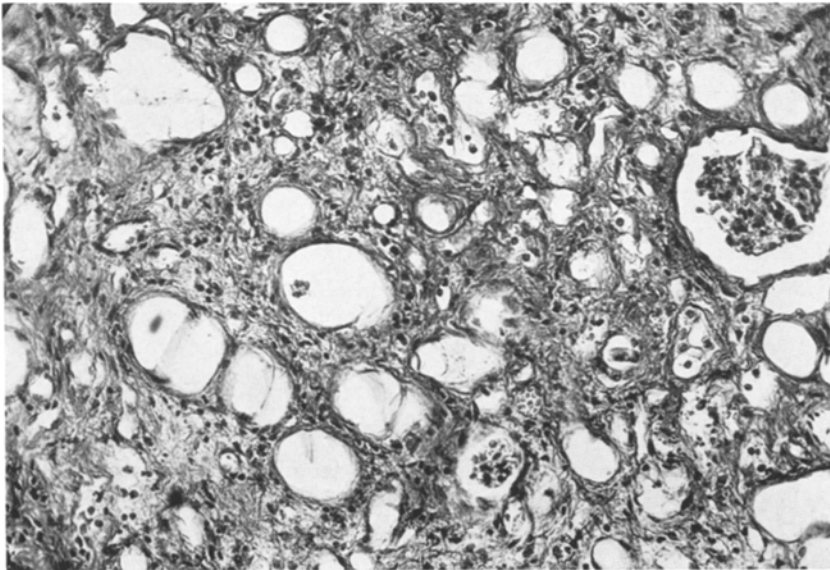
EARLAM und BOLLIGER, ADAMS et al. und PAGE beim Hund, KELLER und MARTINOTTI bei der Ratte. Diese Feststellung steht jedoch in scharfem Gegensatz zu den schweren progressiven Glomerulumläsionen, welche GABRIEL und KLEIN bei der Katze, ZOLLINGER (1951 a), LAMSON und WILSON bei der Ratte beschreiben. Kürzlich haben FAIRWEATHER et al. eine analoge hochgradige Glomerulonephrose nach Kobaltbestrahlungen beim Menschen mitgeteilt. Der vorwiegend glomeruläre Schaden findet auch durch weitere zahlreiche Veröffentlichungen über die menschliche Röntgenniere Bestärkung (EMMERICH und DOMAGK, MERTZ et al., RITTER et al., ZUELZER et al., LUXTON, GROSSMANN, SMITH, LEVITT und ORAM, BECK, COGAN und RITTER, PEART, JERNIGAN). Schon in der Frühzeit der experimentellen Röntgenforschung sind diese gegensätzlichen Befunde erhoben worden, was BOLLIGER und LAIDLEY 1930 veranlaßte, durch einen großangelegten Versuch an Hunden mit sorgfältig standardisierter Strahlendosis und -qualität Klarheit zu schaffen. Diese Autoren kamen dabei zum Schluß, daß bei harter Bestrahlung und starker Filterung der Glomerulum- und Gefäßschaden im Vordergrund steht, während weiche Strahlen mit geringer Filterung vorwiegend Tubulusveränderungen bewirken. Damit wird jedoch die Gegensätzlichkeit der Rattenversuche ZOLLINGERS (1951 a) zum vorliegenden Kaninchenbefund nicht erklärt, da bei Ratte und Kaninchen die Versuchsanordnung (besonders auch die Bestrahlungsform) identisch war. Die Feststellung gleichartiger Veränderungen an hart- und weichbestrahlten Kaninchennieren läßt zusätzlich Zweifel an der Richtigkeit der Ansicht BOLLIGERS und LAIDLEYS aufkommen. Von größter Wichtigkeit scheint der hauptsächlich hypertonisch bedingte Glomerulumschaden zu sein, wie wir dies an 2 eigenen Tieren zeigen konnten. Da die Röntgenniere fast immer eine Blutdrucksteigerung zur Folge hat, ist die Möglichkeit eines hypertonischen Glomerulumschadens unbedingt gegeben. Die Schwierigkeit, denselben histologisch von der Strahlenläsion abzugrenzen, zwingt deshalb zur größten Vorsicht bei der Beurteilung. Die gegensätzlichen Befunde könnten mit der Tatsache in Zusammenhang stehen, daß die Hypertonie bei Mensch und Ratte praktisch immer stärker ausgeprägt und konstanter ist als beim Kaninchen. Bei den Rattenversuchen ZOLLINGERS (1951 a) ist jedoch eine hypertonisch bedingte Glomerulumschädigung sehr unwahrscheinlich. Wir neigen zur Auffassung, daß der Tier-species eine wesentliche Bedeutung beim Zustandekommen des Glomerulumschadens beizumessen ist, eine Möglichkeit, welche schon GABRIEL erwogen hat. Es gelang ihm nämlich, mit einer gewissen Dosis bei Hund und Katze, nicht aber beim Kaninchen Glomerulumläsionen zu erzeugen. Die artbedingte Verschiedenheit der allgemeinen Strahlensensibilität ist seit langem bekannt. Dabei betonen besonders EMMERICH und DOMAGK, sowie RUSS et al. das relativ refraktäre Verhalten des Kaninchens. Für die Feststellung, daß diese Strahlenresistenz vor allem am Glomerulum augenfällig ist, haben wir keine Erklärung. Es wäre zu erwägen, ob im an sich niederen Blutdruck des Kaninchens ein ursächlicher Faktor zu suchen ist. Dagegen lassen sich ähnliche Befunde am Hund anführen, was wiederum die Bedeutung der Species in den Vordergrund rückt. Unter diesem Gesichtspunkt ergeben sich 2 Speciesgruppen: Kaninchen und Hund zeigen vorwiegend Tubuluschäden, bei Mensch, Ratte und Katze entwickelt sich hauptsächlich eine Läsion des Glomerulums (Abb. 21).

Arterienschäden konnten — abgesehen von geringsten Verquellungen und kleinen herdförmigen Fibrosierungen, verbunden mit Elasticaausfall und diffuser Ver-

stärkung der *Elastica interna* — nicht gefunden werden. Die wenigen Ausnahmen von dieser Regel gehen den besprochenen Glomerulumveränderungen



a



b

Abb. 21a u. b. Gegenüberstellung des chronischen Röntgenschadens der Nieren bei Ratte (a) und Kaninchen (b). Schwerste Glomerulonephrose und geringgradiger Tubulusschaden bei der Ratte. Hochgradiger Tubulusuntergang mit interstitieller Fibrose, praktisch intakte Glomerula beim Kaninchen. Vgl. auch Abb. 10

genau parallel. In der Frühphase kam es wiederum bei höchsten Dosen zu Endothelschäden und „fibrinoider“ Durchtränkung der innersten Wandschichten

vereinzelter Arteriolen und Rindenarterien (plasmatische Strahlenvasculopathie). Für eine eventuelle Mitbeteiligung der Hypertonie gilt dieselbe Folgerung, wie sie am Glomerulum gemacht wurde. In analoger Weise kam es bei beiden Kaninchen mit maligner Hypertonie zu einer äußerst schweren „fibrinoiden“ Wandnekrose von Arteriolen und größeren Arterien (Abb. 13 und 14). Die vereinzelt nachgewiesenen Schaumzellgranulome in der Arterienintima liefern einen sehr eindrücklichen Hinweis auf unsere These eines unsichtbaren, „latenten“ Strahlenschadens, welcher durch alle Stadien der Schrumpfniere hindurch gewissermaßen auf einen Realisationsfaktor (Hypertonie, Entzündung) lauert<sup>1</sup>. Ein ähnliches Bild dieser für Strahleneinwirkung typischen Nierenarterienveränderungen hat unseres Wissens nur ZUELZER bei einem 4 Jahre alten Mädchen beschrieben, wo ebenfalls eine Hypertonie bestanden hat. In anderen Organen dagegen — vor allem im Darm des Menschen (ZOLLINGER 1960: s. Abb. 37, S. 157) — ist diese Strahlenatheromatose wohl bekannt (SHEEHAN, MARTIN et al.). Daß die Hypertonie nur selten ausschließliche Ursache einer nekrotisierenden Gefäßerkrankung ist, trifft besonders beim Kaninchen zu (FLEMING, KIPKIE). Tatsächlich waren die arteriellen Gefäße in den weniger stark fibrosierten Nierenbezirken nicht schwer geschädigt. In analoger Weise ist die bei fast allen Tieren beobachtete plasmatische Arterieninsudation im ödematösen Nierenbecken zu werten, indem das Ödem den Zusatzfaktor zur Gefäßerkrankung liefert (s. auch SCHÖBER, MAXIMOW).

Ein ganz ähnliches Verhalten zeigen die Venen, welche hauptsächlich dann verändert sind (Insudation, Endothelschaden), wenn entzündliche Faktoren eingewirkt haben. Endothelschwellung und „fibrinoide“ Nekrose der Intima ohne Entzündung konnte vereinzelt vorgefunden werden.

Der Frühschaden der Capillaren ist weiter oben besprochen worden. Die Endothel- und Basalmembranveränderungen, zusammen mit der Capillarerweiterung sind dabei den Capillarbefunden, welche in der Haut des Menschen als Ursache des Erythems angesprochen werden (BORAK), gleichzusetzen. Capillarteleangiectasie beobachteten wir in analoger Weise als Spätveränderung.

### Zusammenfassung

Mit lokaler Röntgenbestrahlung (2000—10000 rl) konnte beim Kaninchen eine chronische, ausgesprochen progrediente Schrumpfniere mit hochgradiger Tubulonephrose, besonders des distalen Abschnittes, erzeugt werden. Die Nierenveränderung war von einem typischen distal-tubulären Syndrom mit Acidose, Phenolretention, Elektrolytstörung, Anämie, Hypertonie, renaler Osteopathie und terminaler Urämie begleitet.

Für die komplexe Pathogenese dieser eigenartigen Erscheinung sind — neben der Ausbildung der Fibrose an sich — konditionelle Faktoren in den Vordergrund zu stellen: ontogenetische Primitivität der Henleschen Schleife, Wasserrückresorption im distalen Tubulus, Vascularisationsdichte des Rinden-Markbereiches. Tierspecies und Bestrahlungsform spielen hier höchstens eine untergeordnete Rolle.

Auffällig ist die ausgesprochen hohe Strahlenresistenz des Glomerulums. Ein Vergleich mit der Röntgeniere des Menschen und von anderen Tierspecies macht

<sup>1</sup> In einer kürzlich erschienenen Arbeit kamen ASSCHER et al. zum gleichen Schluß, indem sie anhand von Rattenversuchen zeigen konnten, daß Röntgenvorbestrahlung die Empfindlichkeit der Mesenterialgefäße auf Hypertonie in hohem Maße steigert.

ein ganz unterschiedliches Verhalten des Nierengewebes augenfällig; Mensch und Ratte zeigen hauptsächlich glomeruläre, Kaninchen und Hund vorwiegend tubuläre Schäden. Eine experimentelle Unterlage für diese Beobachtung liefert die Gegenüberstellung der Strahlenniere von Ratte (ZOLLINGER 1951 a) und Kaninchen, die unter genau gleichen Versuchsbedingungen erzeugt wurden.

Die Pathogenese einiger Ausnahmefälle mit vasculär-glomerulären Schäden wurde speziell untersucht. Es ergab sich dabei, daß Gefäß- und Glomerulum-erkrankungen nur bei höchster Strahlendosis oder aber nach Einwirkung eines primär strahlenfremden Faktors (Hypertonie, Entzündung, Ödem) auftraten. Dadurch kann ein primär nicht sichtbarer, „latenter“ Strahlenschaden realisiert werden.

### Summary

With local x-irradiation (dosage 2000—10000 rl) a chronic, markedly progressive contracted kidney with severe tubulonephrosis — especially of the distal sections — was produced in the rabbit. The kidney changes were accompanied by a typical distal tubular syndrome with acidosis, retention of phenol red, electrolyte disturbances, anemia, hypertension, renal osteopathia and terminal uremia.

In addition to the fibrosis, the complicated pathogenesis of these unique phenomena is to be sought for primarily in conditional factors, i. e. ontogenetic primitiveness of HENLEY's loops, water resorption from the distal tubulus and vascularization density of the corticomedullary region. Speciation and radiation method play here, at most, a subservient role.

Indeed striking is the decidedly high radiation resistance of the glomerulus. A distinct difference between the behaviour of renal tissue of radiated human kidney and of animal kidney was observed; human and rat kidney show chiefly glomerula injuries, rabbit and dog kidney predominantly tubular lesions. The experimental basis for the above conclusion is provided by a comparison of irradiated kidneys of rats (ZOLLINGER) and those of rabbits, both produced under the same experimental conditions.

The pathogenesis of a few exceptional cases exhibiting vascular-glomerular injuries were especially investigated. The results of these studies showed that vascular and glomerular lesions arise only when the highest radiation dosage is employed or when primary extra-radiation factors are implicated e. g. hypertension, inflammation, edema etc. These factors, then, make possible the realisation of a primarily nondemonstrable "latent" radiation injury.

### Literatur

- ADAMS, L. J., W. C. EGLOFF and J. P. O'HARE: Experimental chronic nephritis produced by Radium. Arch. Path. (Chicago) **15**, 465—489 (1933).  
APITZ, K.: Die Geschwülste und Gewebsmißbildungen der Nierenrinde. Virchows Arch. path. Anat. **311**, 328—359 (1944).  
ASSCHER, A. W., C. WILSON and S. G. ANSON: Sensitisation of blood-vessels to hypertensive damage by X-irradiation. Lancet **1**, 580—583 (1961).  
BACQ, Z. M., et P. ALEXANDER: Principes de Radiobiologie. Paris: Masson et Cie. 1955.  
BASERGA, A., A. TOTI e R. ALBERTI: Alterazioni renali sperimentali da radiazioni ionizzanti: La nefropatia arigenativa. Riv. Pat. Clin. Sper. **1**, 177—191 (1960).  
BECK, J. S.: Acute radiation nephritis in childhood. Brit. med. J. **1958** **II**, 489—490.  
BERGMANN, P.: Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Nieren. Fortschr. Röntgenstr. **35**, 1128 (1927).

- BERGONIÉ, J., et L. TRIBONDEAU: Interprétation de quelques résultats de la radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationnelle. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **143**, 983 (1906).
- BOLLIGER, A., and J. W. S. LAIDLAY: Experimental renal disease produced by X-rays: Histological changes in the kidney exposed to a measured amount of unfiltered rays of medium wave length. *Med. J. Aust.* **17**, 136—147 (1930).
- BORAK, J.: Radiation effects on the blood vessels. Part I: Erythema; Edema. *Radiology* **38**, 481—492 (1942).
- Radiation effects on the blood vessels. Part II: Inflammation; Degeneration; Suppression of growth capacity; Retrogression; Necrosis. *Radiology* **38**, 607—617 (1942).
- Radiation effects on the blood vessels. Part III: Teleangiectasis; Effects on lymph vessels. *Radiology* **38**, 718—727 (1942).
- BOYD, J. D., and G. P. McCULLAGH: Experimental hypertension following carotico-aortic denervation in the rabbit. *Quart. J. exp. Physiol.* **27**, 293—306 (1938).
- BUSCHKE, A., u. H. E. SCHMIDT: Über die Wirkung von Röntgenstrahlen auf Drüsen. *Dtsch. med. Wschr.* **31**, 495—498 (1905).
- CHAMBERS, R., and G. CAMERON: The reaction of kidney tubules in tissue culture to Roentgen-rays. *Radiology* **37**, 186—193 (1941).
- COGAN, S. R., and I. I. RITTER: Radiation nephritis. *Amer. J. Med.* **24**, 530—534 (1958).
- DAVID, O.: Untersuchungen über den Einfluß von Röntgenstrahlen auf Kapillaren. *Strahlentherapie* **23**, 366—368 (1926).
- DESPAIGNES: Siehe G. F. HAENISCH u. H. HOLTHUSEN Einführung, in die Röntgenologie. Leipzig: Georg Thieme 1933.
- DOMAGK, G.: Die Röntgenstrahlenwirkung auf Gewebe im besonderen betrachtet an den Nieren. Morphologische und funktionelle Veränderungen. *Beitr. path. Anat.* **77**, 525—575 (1927).
- Gewebsveränderungen nach Röntgenbestrahlung. b) Die Nieren. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* **33**, 33—41 (1928).
- DUNIHUE, F. W.: Effect of cellophane perinephritis on the granular cells of the juxtaglomerular apparatus. *Arch. Path. (Chicago)* **32**, 211—216 (1941).
- EARLAM, M. S. S., and A. BOLLIGER: Experimental renal disease produced by X-rays: Late results of irradiation. *Med. J. Aust.* **24**, 826—829 (1932).
- EGER, W.: Experimentelle Bleischrumpfnier. *Virchows Arch. path. Anat.* **299**, 654—666 (1937).
- Weitere Untersuchungen zur experimentellen Ostitis fibrosa. *Virchows Arch. path. Anat.* **306**, 183—192 (1940).
- ELFSKIND, L.: Veränderungen des Gefäßepithels nach Röntgenbestrahlung. *Acta path. microbiol. scand.* **17**, 481 (1940).
- EMMERICH, E., u. G. DOMAGK: Über experimentelle Schrumpfnieren. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **20**, 418—423 (1925).
- ENGER, R., u. P. PREUSCHOFF: Anatomische und funktionelle Veränderungen an der Niere nach Röntgenbestrahlung. *Virchows Arch. path. Anat.* **283**, 489—511 (1932).
- EWING, J.: Tissue reactions to radiations. *Amer. J. Roentgenol.* **15**, 93 (1926).
- FAIRWEATHER, M. J., L. M. FULLER, H. S. GALLAGHER and C. D. HOWE: Radiation nephritis. Report of a case. *J. Amer. med. Wom. Ass.* **15**, 482—485 (1960).
- FLEMING, H. A.: Factors involved in the production of acute arterial lesions in rabbits with experimental renal hypertension. *J. Path. Bact.* **65**, 441—450 (1953).
- FRITZ-NIGGLI, H.: Strahlenbiologie. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- GABRIEL, G.: Die Beeinflussung von Tierorganen durch Röntgenbestrahlung. *Strahlentherapie* **22**, 107—124 (1926).
- GASSMANN, A.: Histologische Befunde bei Röntgenulcus am Kaninchen. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **70**, 97 (1904).
- GEISER, W.: Experimentell erzeugte chronisch-interstitielle Nephritis. *Virchows Arch. path. Anat.* **330**, 463—482 (1957).
- GRANT, R. T., and P. ROTHSCHILD: A device for estimating blood pressure in the rabbit. *J. Physiol. (Lond.)* **81**, 265—269 (1934).
- GROBER, J.: Untersuchungen zur Arbeitshypertrophie des Herzens. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **91**, 501—516 (1907).
- GROSSMANN, B. J.: Radiation nephritis. *J. Pediat.* **47**, 424—433 (1955).

- HAENISCH, G. F., u. H. HOLTHUSEN: Einführung in die Röntgenologie. Stuttgart: Georg Thieme 1933.
- HARTMANN, F. W., A. BOLLIGER and H. P. DOUB: Experimental nephritis produced by irradiation. *Amer. J. med. Sci.* **172**, 487—500 (1926).
- A. BOLLIGER and H. P. DOUB: The cardiovascular response in experimental nephritis. *J. Amer. med. Ass.* **89**, 1936—1941 (1927).
- HEINEKE, H.: Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Tiere. *Münch. med. Wschr.* **48**, 2090—2092 (1903).
- HEYMANN, P.: Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Nieren. *Fortschr. Röntgenstr.* **12**, 212 (1908).
- HOLTHUSEN, H.: Beiträge zur Biologie der Strahlenwirkung. Untersuchungen an Ascariden-eiern. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **187**, 1—24 (1921).
- HORN, H.: The experimental nephropathies. *Arch. Path. (Chicago)* **23**, 71—121, 241—264 (1937).
- HUEPER, W. C.: Experimental studies in metal carcinogenesis. I. Nickel sarcomas in rats. *Cancer Res.* **11**, 257—258 (1951).
- IMPIOMBATO, G.: La radiosensibilità del tessuto renale. *Radiol. med.* **22**, 487—503 (1935).
- JAFFÉ, R., u. B. V. GAVALLÉ: Kreislauforgane. In P. COHRS, R. JAFFÉ u. H. MEESSEN, *Pathologie der Laboratoriumstiere*, Bd. I, S. 1—17. Berlin: Springer 1958.
- JERNIGAN, J. A.: Chronic radiation nephritis. A review of the literature with report of a case. *Ann. intern. Med.* **51**, 1084—1092 (1959).
- JOSEPH, D. R.: The ratio between heart-weight and body-weight in various animals. *J. exp. Med.* **10**, 521—528 (1908).
- KELLER, F.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Nierenausschaltung mittels Röntgenstrahlen. *Zbl. Gynäk.* **55**, 3554—3563 (1931).
- KIPKIE, G. F.: Possible role of infection in the production of periarteritis nodosa in hypertensive rabbits. *Arch. Path. (Chicago)* **50**, 98—107 (1950).
- KLEIN, P.: Zur Heilung der Ureterfisteln durch Nierenausschaltung mittels Röntgenbestrahlung. *Zbl. Gynäk.* **52**, 1500—1517 (1928).
- KOLODNY, A.: Tissue changes after experimental deep Roentgen irradiation. *Amer. J. Path.* **1**, 285—293 (1925).
- KRAUSE, P., u. K. ZIEGLER: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf tierisches Gewebe. *Fortschr. Röntgenstr.* **10**, 126—182 (1906).
- LAMSON, B. G., R. A. MEEK and L. R. BENNETT: Late effects of total-body Roentgen irradiation. II. The influence of fractionated and single radiation doses on the incidence of tumours, nephrosclerosis and adrenal vacuolation in wistar rats during various periods of postirradiation survival. *A.M.A. Arch. Path.* **64**, 505 (1957).
- LEVINE, C. J., W. MANN, H. C. HODGE, I. ARIEL and O. DU PONT: Distribution of body-weight in the organs and tissues of the rabbit. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **47**, 318—321 (1941).
- LEVITT, W. M., and S. ORAM: Irradiation-induced malignant hypertension: cured by nephrectomy. *Brit. med. J.* **1956 II**, 910—912.
- LEVY, B. M., and R. RUGH: The effect of total body Roentgen irradiation on the long bones of hamsters. *Amer. J. Roentgenol.* **67**, 974 (1952).
- LIBERSON, J. G., and S. S. VAIL: Siehe S. WARREN, Effects of radiation on normal tissue. *Arch. Path. (Chicago)* **34**, 1070—1084 (1942).
- LINSER, P., u. G. BAERMANN: Über die lokale und allgemeine Wirkung der Röntgenstrahlen. *Münch. med. Wschr.* **23**, 996—999 (1904).
- , u. M. HELBER: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut und Bemerkungen über die Einwirkung von Radium und ultraviolettem Lichte. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **83**, 479 (1905).
- LOMMEL, F.: Stoffwechseluntersuchungen an Tieren bei tödlicher Röntgenbestrahlung. *Med. Klin.* **26**, 759—762 (1907).
- LUXTON, R.: Radiation nephritis. *Quart. J. Med.* **22**, 215—242 (1953).
- MARTIN, J. F., J. FEROLDI et F. CABANNE: L'endartérite lipidique postirradiation des épithéliomes du col et du corps de l'utérus. *Bull. Ass. franç. Cancer* **41**, 95 (1954).
- MARTINOTTI, G.: Studi sperimentali sull'irradiazione con raggi X dei reni di ratti albi. *Arch. Sci. med.* **59**, 873—904 (1935).

- MAXIMOW, A. A.: Studies on the changes produced by Roentgen rays in inflamed connective tissue. *J. exp. Med.* **37**, 319 (1923).
- MENDELSON, M. L., and E. CACERES: Effect of X-ray to the kidney on the renal function of the dog. *Amer. J. Physiol.* **173**, 351—354 (1953).
- MERTZ, H. O., R. D. HOWELL and J. W. HENDRICKS: The limitations of irradiation of solid renal tumours in children. *J. Urol. (Baltimore)* **46**, 1103—1120 (1941).
- MIESCHER, G., J. PLÜSS u. B. WEDER: Die Röntgenteleangiektasie als Spätsymptom. *Strahlentherapie* **95**, 223 (1954).
- MOELLER, J.: Klinische Erfahrungen zur Bewertung der Phenolrotprobe. *Klin. Wschr.* **22**, 1185—1189 (1959).
- NORDMANN, M.: Die pathologisch-anatomischen Folgen des chronischen arteriellen Hochdrucks nach experimenteller Dauerausschaltung der Blutdruckzügler. *Krankheitsforsch.* **7**, 268—288 (1929).
- O'HARE, J. P., H. ALTNOW, T. O. CHRISTIAN, A. W. CALHOUN and M. C. SOSMAN: Chronic nephritis produced by X-ray. *Boston med. surg. J.* **194**, 43—45 (1926).
- PAGE, J. H.: Production of nephritis in dogs by Roentgen-rays. *Amer. J. med. Sci.* **191**, 251—256 (1936).
- PEART, W. S.: Hypertension and the kidney. *Brit. med. J.* **11**, 1353—1359 (1959).
- PETERS, E.: Die Wirkung lokalisierter in Intervallen erfolgender Röntgenbestrahlungen auf Blut, blutbildende Organe, Nieren und Testikel. *Fortschr. Röntgenstr.* **16**, 31—56 (1910/11).
- PICKERING, G. W.: The role of the kidney in acute and chronic hypertension following renal artery constriction in the rabbit. *Clin. Sci.* **5**, 229—247 (1945).
- , and M. PRINZMETAL: Some observations on renin, a pressor substance contained in normal kidney, together with a method for its biological assay. *Clin. Sci.* **3**, 211—227 (1937).
- — Experimental hypertension of renal origin in the rabbit. *Clin. Sci.* **3**, 357—368 (1938).
- REGAUD, C., et A. LACASSAGNE: Effects histophysiologiques des rayons de Roentgen et de Becquerell-Curie sur les tissus adultes normaux des animaux supérieurs. *Arch. Inst. Radium Univ. Paris* **1**, 1 (1927).
- REUBL, F.: Die tubulären Nierensynndrome. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* **9**, 154—227 (1958).
- RITTER, J. A., and E. S. SCOTT: Embryoma of contralateral kidney ten years following nephrectomy for Wilms tumour. *J. Pediat.* **34**, 753 (1949).
- RÖNTGEN, W. K.: Über eine neue Art von Strahlen, S. 132. *Ges. zu Würzburg* 1895.
- ROESSLE, R.: Über wenig beachtete Formen der Entzündung von Parenchymenten und ihre Beziehung zu Organsklerosen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **27**, 152—164 (1934).
- ROWNTREE, L. G., and J. T. GERAGHTY: An experimental and clinical study of the functional activity of the kidney by means of Phenolsulphonaphthalein. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **1**, 597 (1910).
- RUSS, S., S. WRIGHT, H. A. BULMAN and L. H. CLARK: The physiological and cytological effects of penetrating X-rays upon the cat and rabbit. *Proc. roy. Soc. Med.* **23**, 43—60 (1930).
- SCHAUDER, W.: Anatomie der Impfsäugetiere. In P. MARTIN, *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*, 2. Aufl. Stuttgart 1922.
- SCHAUDINN, F.: Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf Protozoen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **77**, 29 (1899).
- SCHINZ, H., u. E. UEHLINGER: Der Metalkrebs. Ein neues Prinzip der Krebsforschung. *Z. Krebsforsch.* **52**, 425—437 (1942).
- SCHMID, R.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgen-Vor- und -Nachbestrahlung auf die Wundheilung. *Strahlentherapie* **109**, 609—619 (1959).
- SCHOBER, R.: Mesenchymale Gewebsreaktionen am vorbestrahlten Mamma-Carcinom. *Strahlentherapie* **98**, 366 (1955).
- SCHÜRMANN, P., u. H. E. McMAHON: Die maligne Nephrosklerose, zugleich ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Blutgewebsschranke. *Virchows Arch. path. Anat.* **291**, 47 (1933).
- SCHULZ, O. E., u. R. S. HOFFMANN: Zur Wirkungsweise der Röntgenstrahlen. *Dtsch. Z. Chir.* **79**, 350—363 (1905).
- SHEEHAN, J. F.: Foam cell plaques in the intima of irradiated small arteries. *Arch. Path. (Chicago)* **37**, 297—308 (1944).

- SMITH, W. G., and A. WILLIAMS: Irradiation nephritis. *Lancet* **1955 II**, 175—177.
- SNIDER, R. S.: Histopathological studies on mice following external beta ray treatment. *U.S. Atom. Energ. Comm.* 583 (1946).
- SPÜHLER, O., u. H. U. ZOLLINGER: Die chronische interstitielle Nephritis. *Z. klin. Med.* **15** 1—50 (1953).
- TAKITA, S.: Influence of X-rays irradiation upon uropoietic system. I. Influence of Roentgen irradiation upon rabbit kidney. *Jap. J. Obstet. Gynec.* **16**, 184—224 (1933).
- THOMAS, H. E., and F. H. BRUNNER: Chronic radium poisoning in rats. *Amer. J. Roentgenol.* **29**, 641—662 (1933).
- THOMLINSON, R. H., and L. H. GRAY: The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Brit. J. Cancer* **9**, 539 (1955).
- TSUZUKI, M.: Experimental studies on the biological action of hard Roentgen rays. *Amer. J. Roentgenol.* **16**, 134—150 (1926).
- WALSH, D.: Deep tissue traumatism from Roentgen ray exposure. *Brit. med. J.* **1897**, 272.
- WARREN, S.: Effects of radiation on normal tissue. VII. Effects of radiation on the urinary system. *Arch. Path. (Chicago)* **34**, 1079—1084 (1942).
- WARTHIN, A. S.: The changes produced in the kidneys by Roentgen irradiation. *Amer. J. med. Sci.* **133**, 736 (1907).
- WILLIS, D. A., and A. BACHEM: The effects of Roentgen rays upon the kidney. *Amer. J. Roentgenol.* **18**, 334 (1927).
- WILSON, D., J. M. LEDINGHAM and M. COHEN: Hypertension following X-irradiation of the kidneys. *Lancet* **1958 I**, 9—16.
- WILSON, M. E., and R. E. STOWELL: Cytological changes following Roentgen irradiation of the liver in mice. *J. nat. Cancer Inst.* **13**, 1123 (1953).
- ZEIGERMANN, J. H., E. G. TULSKY and P. MAKLER: Postradiation nephritic syndrome. *Obstet. and Gynec.* **9**, 542—548 (1957).
- ZOLLINGER, H. U.: Die Dysurosen. *Schweiz. med. Wschr.* **36**, 777—787 (1945a).
- Die interstitielle Nephritis. Basel: Karger 1945b.
- Histologische Befunde nach experimenteller Röntgenbestrahlung der Nieren. *Schweiz. Z. Path.* **14**, 351—365 (1951a).
- Beitrag zur Pathogenese der Einschußkörper. *Schweiz. Z. Path.* **14**, 446—455 (1951b).
- Anurie bei Chromoproteinurie. Stuttgart: Georg Thieme 1952.
- Durch chronische Bleivergiftung erzeugte Nierenadenome und -carcinome bei Ratten und ihre Beziehung zu den entsprechenden Neubildungen des Menschen. *Virchows Arch. path. Anat.* **323**, 694—710 (1953).
- Radio-Histologie und Radio-Histopathologie. In F. BÜCHNER, E. LETTERER u. F. ROULET, *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. 10, S. 127—287. Berlin: Springer 1960.
- ZUELZER, W. W., H. D. PALMER and W. A. NEWTON: Unusual glomerulonephritis in young children, probably radiation nephritis. *Amer. J. Path.* **26**, 1019—1039 (1950).

LEONARDO BIANCHI, Pathologisches Institut Kantonsspital  
St. Gallen (Schweiz)