

Zur Lokalisation der Sublimatanreicherung in der Rattenniere* **

R. TAUGNER, K. ZUM WINKEL und J. IRAVANI

Mit technischer Assistenz von MARGOT CLARA

Physiologisches Institut und Strahlenklinik (Czerny-Krankenhaus)
der Universität Heidelberg (Direktoren: Prof. Dr. H. SCHAEFER und Prof. Dr. J. BECKER)

Eingegangen am 3. September 1965

Mit Hilfe von Hg^{203} wurde die Organverteilung des Quecksilbers nach Sublimatzufuhr durch ADAM; SURTSHIN; SURTSHIN u. PARELMAN, besonders eingehend durch ROTHSTEIN u. HAYES, HAYES u. ROTHSTEIN sowie ZUM WINKEL untersucht. Auffallend ist vor allem die mit der nephrotoxischen Wirkung korrespondierende, spezifische Anreicherung von Sublimatquecksilber in den Nieren, bei der Ratte bis zu 40% des injizierten, und, nach vier Wochen, bis zu 90% des noch im Körper verbliebenen Quecksilbers (ROTHSTEIN u. HAYES); der Quotient Hg-Konzentration Niere/Blut kann dabei bis auf rund 400 ansteigen.

Obwohl feststeht, daß Sublimatquecksilber vor allem in der Nierenrinde abgelagert wird, ist die Relation der Quecksilberkonzentrationen von Nierenabschnitt zu Nierenabschnitt nicht ausreichend bekannt. Mikrotopographisch wurde Quecksilber nach Sublimatzufuhr (durch Autoradiographie oder „physikalische Entwicklung“) fast übereinstimmend im Hauptstück gefunden, von einigen Autoren im gewundenen, von anderen im geraden Anteil; ganz ähnlich wird auch die histopathologische Läsion dem mittleren oder terminalen Hauptstück zugeschrieben, ohne daß die zahlreichen Abweichungen der Literatur eindeutig auf Unterschiede in Tiermaterial, Dosis oder Versuchsdauer zurückgeführt werden könnten (s. Diskussion). Auch fehlen eingehende Versuche zur mikrotopographischen Korrelation der renalen Quecksilberablagerung und Quecksilberschädigung.

Ziel der hier vorgelegten Versuche war — neben einem Vergleich der Quecksilber-Ablagerung in den einzelnen Nierenabschnitten — vor allem die mikroautoradiographische Ortung von Hg^{203} nach Sublimatinjektion in der Rattenniere bei ausreichend breiter Variation von Dosis und Versuchsdauer. Außerdem sollten — durch Bestimmung der renalen Hg-Anreicherung in Prozent der injizierten Dosis — Querverbindungen zu den eingangs angeführten Arbeiten über die Organverteilung von Sublimatquecksilber hergestellt werden.

Versuchsanordnung

129 Ratten von 170—330 g erhielten $\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$, zwei weitere $\text{Hg}^{197}\text{Cl}_2$; die spezifische Aktivität wurde so eingestellt, daß je nach Versuchsplan 0,005 bis 10 mg Hg/kg wahlweise mit 0,015 bis 1 mC Hg^{203} /kg injiziert werden konnten.

Bis 0,05 mC/kg wurde die Aktivität in Blut und Niere im Bohrlochkristall bestimmt; ab 0,05 mC/kg wurden außerdem Nieren-Autoradiogramme angefertigt.

Die 30 Versuche mit *Autoradiographie der Niere* an Ratten beiderlei Geschlechts sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Bei i.v. Injektion von $\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$ Narkose mit 60 mg Nembutal/kg, Jugulariskanüle; Blutentnahme aus der Carotis nach 0,1 ml „Liquemin“/kg i.v.

* Herrn Prof. Dr. F. EICHHOLTZ zum 75. Geburtstag gewidmet.

** Mit Unterstützung des Ministeriums für wissenschaftliche Forschung.

Bei i.p. und i.m. Injektion von $\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$ (vgl. Tabelle 1) Narkose und Carotispräparation jeweils erst kurz vor der Nierenentnahme; Blutentnahme wie oben.

In einzelnen Versuchen wurde eine osmotische Diurese erzeugt: Bei i.v. Injektion von $\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$ wurden 20–40 min vor Injektion der Aktivität (und weiter bis zur Nierenentnahme) 1–1,5 ml/kg \times min. 20 oder 30%ige Mannit-Lösung i.v. infundiert; bei i.m. Injektion der Aktivität 20 und 10 min vor der Nierenentnahme je 6,5 ml 30%ige Mannit-Lösung/kg i.v. über eine am Vortag eingebundene Jugulariskanüle.

Die *Zählungen im Bohrlochkristall* wurden in drei Versuchsserien durchgeführt.

Bei der ersten injizierten wir die Aktivität an 14 Ratten i.v. und entnahmen 15 min bzw. 2 Std später Blut und Nieren; Versuchsanordnung im übrigen, z. T. auch osmotische Diurese, wie oben. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in den Abb. 3, 4 und 5b enthalten.

In einer größeren Versuchsserie wurden 60 220 g schwere, weibliche Ratten verwendet. Je 15 erhielten 10,0; 5,0; 1,0 und 0,1 mg Sublimat-Hg/kg Körpergewicht jeweils in 0,5 ml Tyrodelösung an zwei Stellen i. m. injiziert. Nieren- und Blutentnahme erfolgten bei je 5 Tieren mit einer bestimmten Dosis nach 6, 12 und 24 Std. Diese Tiere lieferten das Material von Abb. 3 und 5.

In einer dritten Serie erhielten je 9 weibliche Ratten von 220 g 0,1; 1,0 und 10,0 mg Sublimat-Hg/kg i.m. Hier wurde vor allem Wert auf den Verlauf des Blutspiegels gelegt (Abb. 4).

Für die *Gefrierschnitt-Autoradiographie* wurden die Ratten durch Nackenschlag oder Nembutal betäubt, die Nieren entnommen und umgehend in flüssigem Stickstoff oder mit CO_2 -Schnee eingefroren. Die Autoradiogramme wurden nach TAUGNER u. Mitarb. bei -15 bis -20°C im Universalkryostaten System Dittes-Taugner angefertigt (vgl. OSTER, KUNDT u. TAUGNER, TAUGNER u. Mitarb. 1958). Die serienmäßigen, 10 μ dicken Gefrierschnitte dienten abwechselnd der Herstellung histologischer Schnitte und der Exposition von Kodak NTB- oder NTB 2-Platten, selten auch von Per-X-Röntgenfilm. Exposition 1 bis 3 Wochen bei -20°C . Zur mikrotopographischen Einordnung der radiographischen Schwärzungen wurden benachbarte histologische Schnitte und Radiogramme unter dem Mikroskop zur Deckung gebracht. Vergleichshalber wurde gelegentlich Urin der letzten 5 min vor der Nierenentnahme und Blutplasma unter den gleichen Bedingungen wie die Niere autoradiographiert (TAUGNER u. Mitarb. 1961).

Die Aktivität von Blut und Nieren wurde im *Bohrlochkristall* gezählt. Durch Zählung eines angemessenen Teils der Injektionslösung konnten die Ergebnisse auf die injizierte Gesamtaktivität und, über die spezifische Aktivität, auf die injizierte Hg-Menge bezogen werden.

Zur Bestimmung der Aktivität in den einzelnen Nierenregionen wurden aus rund 2 mm dicken, quer geschnittenen, die Hilusregion erfassenden Scheiben unter Lupenkontrolle Anteile von Rinde, Außenstreifen, Innenstreifen und Innenzone (meist die gesamte Nierenpapille) entnommen. Die zweite Niere diente zur Bestimmung der Hg^{203} -Aktivität im gesamten Organ.

Im folgenden werden die von PETER eingeführten *Bezeichnungen* der von ihm beschriebenen *Nierenregionen* verwendet, nämlich: Rinde, Außen- und Innenstreifen der Außenzone, sowie Innenzone des Nierenmarks. McFARLANE und STERNBERG et al. haben, von der Ratteniere ausgehend, neue Bezeichnungen vorgeschlagen, u. zw. „äußere“ und „innere Rinde“, sowie „äußeres“ und „inneres Mark“. Entscheidend ist dabei die Zuteilung des Außenstreifens (der Außenzone des Nierenmarks) von PETER zur *Nierenrinde*, u. zw. mit der Begründung, daß der Außenstreifen vorwiegend aus terminalen Anteilen des „typisch corticalen Nephronabschnittes“ Hauptstück bestehe (für PETER waren die Glomerula „typisch cortical“). Uns erscheint dieses Argument nicht ausreichend und eine Änderung der Nomenklatur (dann wohl auch von „juxtamedullär“ und „Markstrahl“) vor weiterer Klärung der funktionellen Zuordnung des Außenstreifens verfrüht.

Versuchsergebnisse

Gefrierschnitt-Autoradiogramme der Ratteniere nach Injektion von $\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$ weisen eines der beiden folgenden Verteilungsmuster auf.

Bei Typus 1 erstrecken sich die Schwärzungsfiguren über den gesamten Bereich der Nierenrinde; vom Beginn des Außenstreifens an markwärts nehmen Anzahl und Intensität der radiographischen Zeichnungen im Regelfall ab, so daß die

innere Rindenbegrenzung verwaschen aussieht (Abb. 1 a und 2); Innenstreifen und Innenzone sind frei von Schwärzungen.

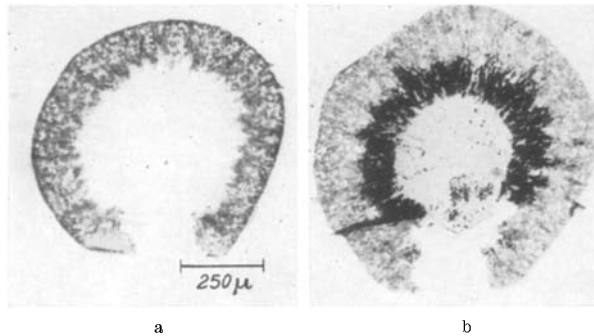


Abb. 1 a u. b. a. Gefrierschnitt-Autoradiogramm einer Rattenniere, 24 Std nach i.m. Injektion von 0,35 mg Sublimat Hg/kg; b Gefrierschnitt-Autoradiogramm einer Rattenniere, 24 Std nach i.p. Injektion von 1 mg Sublimat-Hg/kg. Expositionszeit, Hg^{203} -Aktivität und daher Schwärzungsintensitäten von Abb. a und b nicht vergleichbar. Nähere Erläuterung im Text

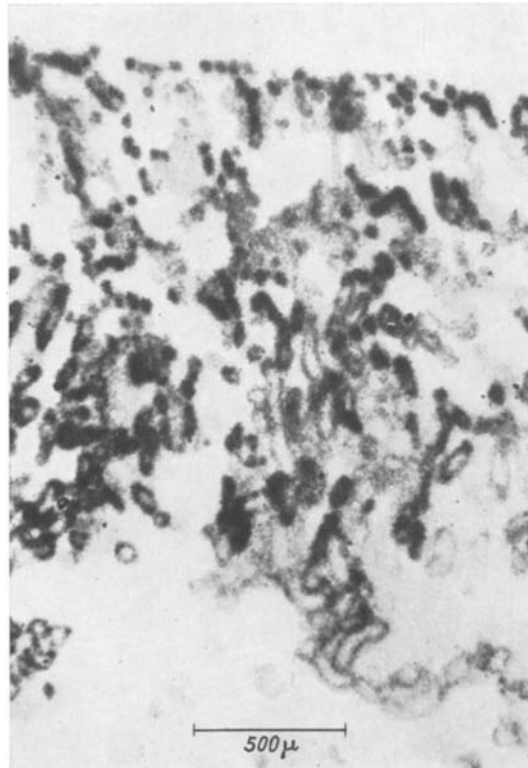


Abb. 2. Gefrierschnitt-Autoradiogramm einer Rattenniere, 2 Std nach i.p. Injektion von 0,5 mg Sublimat-Hg/kg mit $350 \mu C Hg^{197}/kg$. Oben: Innere Rinde; unten: Mark-Rinden-Grenze. Nähere Erläuterungen im Text

Bei Typus 2 sieht das Rindenlabyrinth ganz ähnlich aus, doch sind die Schwärzungen hier über dem Außenstreifen stärker; dieser ist markwärts scharf abgegrenzt und strahlt streifenförmig in die Rinde aus; Innenstreifen und Innenzone sind auch hier, bis auf vereinzelte, punkt- oder strichförmige Schwärzungen frei von radiographischen Zeichnungen (Abb. 1 b).

Tabelle 1. *Autoradiographische Verteilungsmuster in der Niere nach Injektion von $Hg^{203}Cl_2$*

	0,005 mg Hg/kg	0,1 mg Hg/kg	0,25—0,5 mg Hg/kg	1,0 mg Hg/kg			5,0 mg Hg/kg	10,0 mg Hg/kg
10—20 min	R i.v.			R i.m.	R* i.v.	R* i.v.		
1—2 Std	AS i.p.	R i.m.	R i.m.	R i.p.	R i.m.	R i.m.	R i.m.	R i.m.
6 Std					R i.p.		R i.p.	
12 Std					AS i.m.	RAS i.m.	RAS i.m.	
24 Std			R i.m.	R i.m.	RAS i.m.	AS i.p.	RAS i.m.	RAS i.m.
36 Std			R i.m.					AS i.p.

R = Verteilungsmuster 1 (Betonung der Nierenrinde). R* = Verteilungsmuster 1, zusätzlich arkadenförmig angeordnete, stärkere Schwärzung im Bereich der Mark-Rinden-Grenze. AS = Verteilungsmuster 2 (Betonung des Außenstreifens). RAS = Rinde und Außenstreifen gleich stark geschwärzt. Unter dem Verteilungsmuster ist die Art der Applikation angegeben.

Bei stärkerer Vergrößerung stellen die Schwärzungen in Nierenrinde, Außenstreifen und Markstrahl sich als dunkle Stränge und Windungen von Tubulusbreite dar, die bei osmotischer Diurese häufig helle Höfe, die offenen Tubuluslumina, umschließen (Abb. 2, vgl. TAUGNER u. Mitarb.). Koordination mit dem fixierten und gefärbten Nachbarschnitt ergibt, daß die radiographischen Zeichnungen in Rinde und Außenstreifen ausschließlich über Hauptstückanteilen liegen; die seltenen Schwärzungen in Innenstreifen und Innenzone lassen sich Sammelröhrchen zuordnen.

Verteilungsmuster 1 nach Sublimatzufuhr entspricht daher weitgehend dem Bild nach Injektion von Hg^{203} -Neohydrin, Verteilungsmuster 2 dem nach Injektion von Hg^{203} -Mersalyl (vgl. TAUGNER u. Mitarb.): Im ersten Fall sind die mittleren, im zweiten die terminalen Abschnitte des Hauptstückes von der Quecksilberablagerung bevorzugt.

In Tabelle 1 sind die nach Sublimatzufuhr beobachteten, typischen radiographischen Bilder in Abhängigkeit von Hg-Dosis und Versuchsdauer eingetragen. Typus 1 ist mit „R“ (für Rinde), Typus 2 mit „AS“ (für Außenstreifen) bezeichnet.

Danach wird Typus 1 in reiner Form nur bei Dosen unter 1 mg Hg/kg oder, bei höherer Dosierung, nur innerhalb der ersten 6 Std nach Sublimatinjektion angetroffen; Typus 2 dagegen kommt praktisch nur bei Dosen über 1 mg Hg/kg und einer Versuchsdauer von mindestens 12 Std vor und findet sich bei kleinerer Dosis oder kürzerer Versuchsdauer lediglich in einem von 20 Versuchen (Tabelle 1).

Verteilungsmuster 1 kann offenbar in Muster 2 übergehen: Von der 12. Std an kommen Radiogramme vor, in denen die Schwärzungen sich gleichmäßig über die Rinde und den gesamten Außenstreifen erstrecken; die Gegend des Außenstreifens ist dann zwar (wie bei Typus 2) scharf gegen den Innenstreifen abgegrenzt, jedoch (im Gegensatz zu Typus 2) nicht stärker geschwärzt als die Rinde; diese Übergangsform ist in Tabelle 1 mit „RAS“ bezeichnet.

Weniger regelmäßig scheint das Schwärzungsareal mit steigender Dosis und Versuchsdauer über der Nierenrinde selbst zuzunehmen, wie dies (als Ausnahme) Abb. 1b gegenüber Abb. 1a andeutet. Tatsächlich nahm die geschwärzte Fläche, mit dem Integrationsokular Zeiss bestimmt, unabhängig von Versuchsdauer oder Sublimatdosis meist 30—50% des Rindenbereichs ein.

Da die Hauptstücke rund 70% des Rindenareals einnehmen, bedeutet dieser Befund, daß rund 50—70% der im Schnitt getroffenen Hauptstücke starke Schwärzungen erzeugen.

Die weiter unten angegebenen Hg-Konzentrationen für die Nierenrinde sind demnach zur Abschätzung der tatsächlichen Hg-Konzentration in den selektiv „stapelnden“ Hauptstückanteilen sinngemäß mit dem Faktor 2—3 zu multiplizieren.

Im Außenstreifen enthielten die schwärzenden Hauptstücke bei gleicher Entfernung vom Innenstreifen immer annähernd gleiche Aktivität. In der Rinde waren die Schwärzungsintensitäten benachbarter, von der „Stapelung“ betroffener Tubuli in rund 50% der Versuche deutlich voneinander verschieden (Abb. 2) und nur in den übrigen 50% annähernd gleich (Abb. 1a u. b). Versuchsdauer und Sublimatdosis hatten darauf keinen Einfluß, mit folgender Ausnahme: Bei i.v. Injektion und kurzer Versuchsdauer traten die der Mark-Rinden-Grenze anliegenden Hauptstückanteile durch besonders intensive Schwärzungen hervor, so daß hier bei schwacher Vergrößerung eine arkadenförmige Zeichnung zu sehen war; dieser Befund ist in Tabelle 1 als „R*“ bezeichnet (vgl. VOIGT u. ADEBAHR).

Osmotische Diurese beeinflusste weder die autoradiographischen Ergebnisse noch die bei Zählung im Bohrlochkristall.

Die Radiogramme von Blut und Urin erzeugten während der für die Nierenschnitte üblichen Expositionszeiten keine deutlichen Schwärzungen. Diese Befunde stimmen mit der hellen Aussparung der Glomerula und geringen Schwärzung der Sammelrohre überein (Abb. 1a und 2). Die vereinzelt radiographischen Zeichnungen in Innenstreifen und Innenzone müssen, wie früher bei Mersalyl, Hg^{203} -haltigen, granulären Zylindern zugeschrieben werden; sie treten frühestens nach 12 Std und nur bei Dosen über 1 mg Hg/kg, d. h. nur in Verbindung

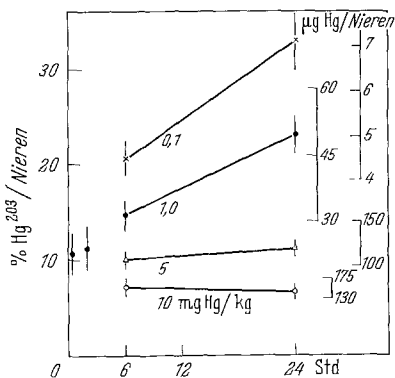


Abb. 3

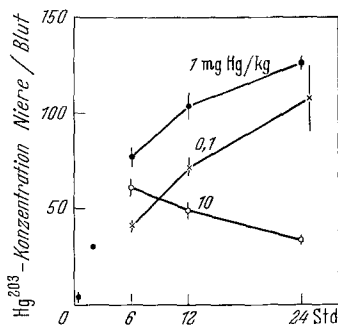


Abb. 4

Abb. 3. Quecksilberaufnahme beider Nieren nach Sublimatinjektion. Die 6- und 24 Std-Werte wurden für 0,1 mg Hg/kg an je 3, für die übrigen Dosen an je 5 Ratten gewonnen; Sublimat-Applikation hier i.m. Links unten: Werte 15 min und 2 Std nach i. v. Injektion von 1 mg Sublimat-Hg/kg (11 bzw. 8 Ratten). Die mittleren Fehler der Mittelwerte sind eingezeichnet. Die Quecksilberkonzentrationen im Nierengewebe können aus den Nierengewichten von Abb. 6 errechnet werden

Abb. 4. Hg-Konzentration Niere/Blut nach Sublimatinjektion. Die 6-, 12- und 24 Std-Werte wurden für jede Dosis an je 3 Ratten gewonnen; Sublimat-Applikation hier i. m. Links unten: Werte 15 min und 2 Std nach i.v. Injektion von 1 mg Sublimat-Hg/kg (10 bzw. 3 Ratten). Die mittleren Fehler der Mittelwerte sind eingezeichnet

mit Verteilungsmuster 2 auf und sind offensichtlich Folge der nephrotoxischen Wirkung von Sublimat auf das Hauptstück (Abb. 1b, vgl. TAUGNER u. Mitarb. 1963).

Abb. 3 gibt die renale Quecksilber-Aufnahme bei verschiedenen Sublimatdosen wieder. Nach intramuskulärer Injektion von 0,1 mg Sublimat-Hg/kg nehmen beide Nieren innerhalb von 6 Std $20,5 \pm 1,8\%$ der applizierten Hg-Menge auf, innerhalb von 24 Std $33,2 \pm 2,9\%$. Bei i.v. bzw. i.m. Injektion von 1 mg Sublimat-Hg/kg beträgt die Hg-Aufnahme nach 2 bzw. 6 und 24 Std nur $11,2 \pm 2,2$ bzw. $14,1 \pm 1,5$ und $23,3 \pm 2,1\%$ der applizierten Hg-Menge.

Nach 5 mg Sublimat-Hg/kg i. m. ist die prozentuale Quecksilberaufnahme weiter vermindert und innerhalb von 6 Std im wesentlichen schon abgeschlossen, nach 10 mg Sublimat-Hg/kg scheint der renale Hg-Gehalt von der 6. bis zur 24. Std sogar etwas abzufallen.

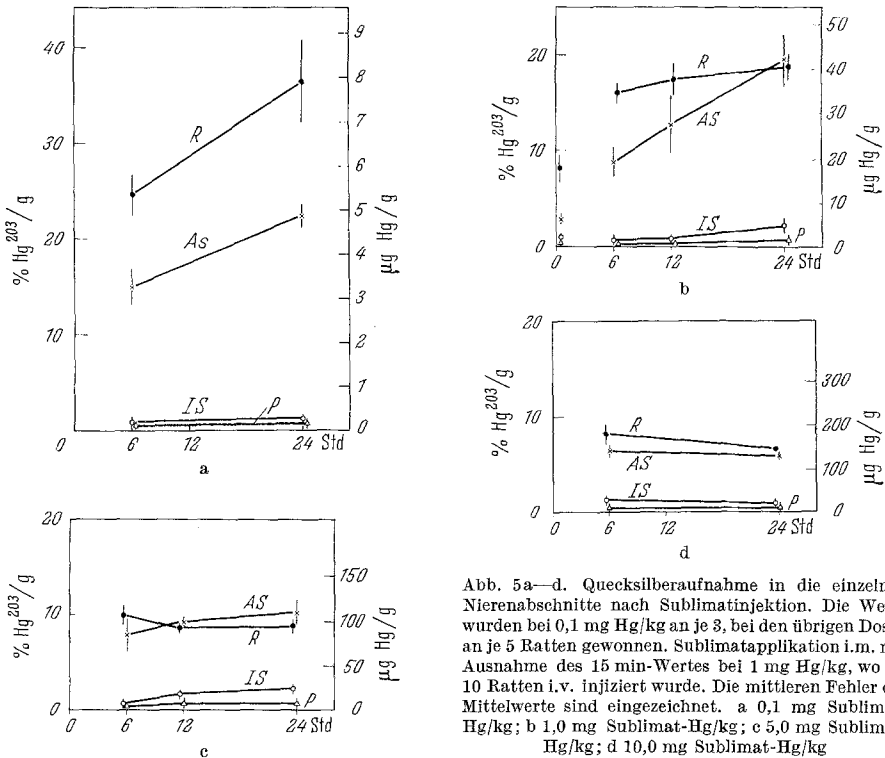
Dieser prozentualen Quecksilber-Aufnahme entspricht nach 24 Std eine Hg-Menge von 7,3; 61; 124 und 144 μg (jeweils für die Dosis von 0,1; 1; 5 und 10 mg Sublimat-Hg/kg, auf beide Nieren berechnet; zur Umrechnung auf Hg-Konzentrationen vgl. Legende Abb. 3).

In Abb. 4 ist das Verhältnis Hg-Konzentration Niere/Blut dargestellt. Es steigt bei 0,1 und 1 mg Hg/kg von der 6. zur 24. Std deutlich auf Werte über 100 an und fällt bei 10 mg Hg/kg von rund 60 auf rund 34 ab. Diese Werte resultieren — neben der aus Abb. 3 ersichtlichen

Nierenaufnahme — aus dem jeweils verschiedenen Verlauf des Hg-Spiegels im Blut. Der Blutspiegel fällt von der 6. zur 24. Std bei 0,1 mg Hg/kg von 0,077 μg auf 0,046 $\mu\text{g}/\text{ml}$, bei 1 mg Hg/kg von 0,33 auf 0,31 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und steigt während der gleichen Zeit bei 10 mg Hg/kg von 1,76 auf 3,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Verlauf und Höhe des Blutspiegels deuten bei höherer Dosierung auf verzögerte Sublimat-Resorption hin, um so mehr, als die renale Hg-Aufnahme bei Injektion von 0,1 mg Hg/kg prozentual wesentlich größer war als bei 10 mg Hg/kg. Der Blutspiegel betrug z.B. nach 6 und 24 Std, auf 1 ml Blut berechnet, bei 0,1 mg Sublimat-Hg/kg 0,35 bzw. 0,21%, bei 10 mg Hg/kg dagegen nur 0,08 bzw. 0,15% der applizierten Dosis.

Die Plasma-Konzentration von Sublimat-Quecksilber lag im Mittel um den Faktor 0,75 unter dem Blutspiegel.



Zur Erklärung der autoradiographischen Befunde ist die *Aufnahme von Sublimat-Hg in die einzelnen Nierenabschnitte* von Bedeutung. Nach i.m. Injektion von 0,1 mg Sublimat-Hg/kg ist die Hg-Konzentration in der Nierenrinde laut Abb. 5a wesentlich größer als im Außenstreifen; dieses Verhältnis ändert sich bei zunehmender Hg-Aufnahme bis zur 24. Std nicht. Innenstreifen und Papille enthalten rund 30 bzw. 50mal geringere Quecksilberkonzentrationen als die Nierenrinde.

Die gesamte Niere nimmt nach i.m. Injektion von 1 mg Sublimat-Hg/kg von der 6. bis zur 24. Std zwar ebenfalls noch größere Quecksilbermengen auf (Abb. 3); nach Abb. 5b geht die Hg-Aufnahme in der Rinde jedoch langsamer, im Außenstreifen dagegen rascher vor sich als bei 0,1 mg Hg/kg, so daß die mittleren Hg-Konzentrationen in Rinde und Außenstreifen 24 Std nach 1 mg Hg/kg praktisch

gleich sind. Auch der Innenstreifen nimmt hier relativ mehr Quecksilber auf als bei 0,1 mg Sublimat-Hg/kg.

In einem von 5 Versuchen mit 1 mg Hg/kg i.m. war die Hg-Konzentration im Außenstreifen schon nach 12 Std größer als in der Rinde, nach 24 Std war dies in 2 von 5 Versuchen der Fall.

15 min nach i.v. Injektion von 1 mg Sublimat-Hg/kg war die Quecksilberaufnahme insgesamt noch etwas geringer, das Verhältnis der Hg-Konzentrationen in den einzelnen Nierenabschnitten aber schon durchaus ähnlich dem 6 Std nach i. m. Injektion.

Nach i.m. Injektion von 5 mg Sublimat-Hg/kg übertrifft die mittlere Hg-Konzentration im Außenstreifen die in der Rinde schon nach 12 Std; der Innen-

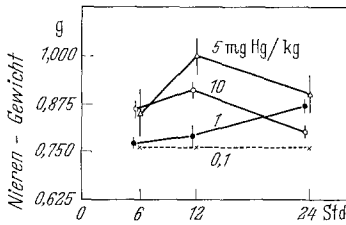


Abb. 6. Gewicht einer Niere nach Sublimat-injektion. Die Werte wurden bei 0,1 mg Hg/kg an je 3, sonst an je 5 Ratten gewonnen. Die mittleren Fehler der Mittelwerte sind eingezeichnet

streifen enthält bei dieser Dosierung nach 24 Std halb so große Quecksilberkonzentrationen als die Rinde (Abb. 5c).

Nach 10 mg Sublimat-Hg/kg hat die mittlere Hg-Konzentration in Rinde und Außenstreifen den Höhepunkt anscheinend schon nach 6 Std überschritten (Abb. 5d).

Vergleicht man die autoradiographischen Ergebnisse mit dem zuletzt beschriebenen Verhalten der mittleren Hg-Konzentrationen, so fällt Verteilungsmuster 1

erwartungsgemäß mit höherer Rindenaktivität, Verteilungsmuster 2 mit gelegentlichem Überwiegen der Aktivität im Außenstreifen zusammen.

Die Nieren waren bei kleinen Dosen und kurzen Versuchszeiten makroskopisch nicht auffallend verändert. Später kam es zu Abweichungen vom gewöhnlichen Bild, am deutlichsten 24 Std nach 10 mg Sublimat-Hg/kg: Die Nieren sahen gelblich aus, auf der frischen Schnittfläche erschien die Rinde graugelb und heller als der Außenstreifen, der sonst — in grauem Farbton — von der etwas dunkleren, graurötlichen Rinde abstach.

Laut Abb. 6 steigt das Nierengewicht 24 Std nach Injektion von 1 mg Sublimat-Hg/kg deutlich über den Kontrollwert an ($P < 0,01$). Bei Injektion von 10 mg Hg/kg sind die Nierengewichte schon nach 6 Std, bei 5 mg Hg/kg nach 12 Std signifikant erhöht ($P < 0,01$); sie fallen bei dieser hohen Dosierung (besonders deutlich nach 10 mg Hg/kg) bis zur 24. Std wieder ab.

Diskussion

A. Vergleich der Ergebnisse mit den Angaben früherer Autoren

Nach Sublimatinjektion können zwei typische *renale Verteilungsmuster* von Quecksilber in der gleichen Niere aufeinander folgen: Typus 1 (mittleres Hauptstück, Nierenrinde), bei Hg-Dosen unter 1 mg/kg konstant, geht bei höheren, nephrotoxischen Dosen nach 12–24 Std in Typus 2 (terminales Hauptstück, Außenstreifen) über. Dieses Ergebnis macht widersprüchlich erscheinende Angaben früherer Autoren verständlich.

Auch die früheren Ergebnisse waren meist an *Ratten* gewonnen worden. LIPPMAN u. Mitarb. registrierten *autoradiographisch* (ohne näher darauf einzugehen) Verteilungsmuster unseres Typus 2 (Ratten, 6,6 mg Sublimat-Hg/kg i.v., 24 Std). BERGSTRAND u. Mitarb. (1959/60) fanden Quecksilber nach Sublimatinjektion in Außenstreifen und „Pars recta“ (Ratten, 10×1 mg Hg/kg s. c., Nierenentnahme 2–15 Tage nach der letzten Injektion).

Bei „*physikalischer Entwicklung*“ fanden TIMM u. ARNOLD Hg nach Sublimatinjektion im mittleren Hauptstück (Ratten, 1—4 mg Hg/kg i. p., 3 Std), BERGSTRAND u. Mitarb. (1959/60) in Außenstreifen und „Pars recta“ (Ratten, 10×1 mg Hg/kg s. c., 2—15 Tage).

WÖCKEL u. Mitarb. wiesen 10—15 min nach i. p. Injektion von 2,2 mg Sublimat-Hg/kg das Quecksilber „in den proximalen Abschnitten der Hauptstücke“ nach, wobei die „kapselnahen Anteile bevorzugt“ waren. Nach 30—60 min waren „die Quecksilberablagerungen in größeren Abschnitten der Hauptstücke nachzuweisen“; „zunächst sind die glomerulusnahen Anteile der Hauptstücke beteiligt, doch werden bald auch seine übrigen Abschnitte betroffen“. Aus Abb. 4 geht allerdings hervor, daß 60 min post injectionem der Außenstreifen noch frei ist. 3 Std nach Sublimatgabe traten nekrotische Veränderungen auf, doch fehlen fortan nähere Angaben zur Hg-Lokalisation.

Nach VOIGT und ADEBAHR findet sich Hg 45 sec bis $1\frac{1}{2}$ min nach Sublimatinjektion vorwiegend im mittleren und äußeren Drittel der Nierenrinde, und zwar im proximalen und mittleren Abschnitt der Hauptstücke; bevorzugt ist die Abgangsstelle des Hauptstücks; nach 3—15 min war die Verteilung bei kleinen Sublimatdosen ähnlich, bei höheren Dosen wurde das distale Hauptstück mit einbezogen; die Hg-Konzentration kann hier „so dicht sein, daß sie das Bild beherrscht und bei der Übersicht in der Zona arcuata ein schwarzer Saum¹ zu sehen ist“ (Ratten, 0,9—3,8 mg Hg/kg i. v.); für längere Versuchszeiten finden sich keine näheren lokalisatorischen Angaben.

Die angeführten Autoren injizierten demnach bei der Ratte ausschließlich nephrotoxische Sublimatdosen von mehr als 1 mg Hg/kg; einige verwendeten Versuchszeiten bis zu 3 Std und fanden Quecksilber im proximalen und mittleren Hauptstück; andere verwendeten Versuchszeiten von mindestens 24 Std und fanden Quecksilber im terminalen Hauptstück (bzw. Außenstreifen).

Der nach unserer Beobachtung dazwischenliegende Übergang von Typus 1 zu Typus 2 dürfte übersehen worden sein, weil meist entweder nur Versuchszeiten wesentlich unter oder über 12 Std berücksichtigt wurden. Immerhin finden sich schon Andeutungen für eine Ausbreitung der Quecksilberanreicherung auf das gesamte Hauptstück.

Im Gegensatz zu WÖCKEL u. Mitarb. sowie VOIGT und ADEBAHR konnten wir im Halsstück des proximalen Tubulus dicht am Harnpol keine höheren Hg-Mengen beobachten; das Halsstück bleibt in Übereinstimmung mit unseren autoradiographischen Befunden bei relativ niedrigen Sublimatdosen auch frei von Nekrosen (STAEMMLER, LAPP u. SCHAFÉ).

BERGSTRAND u. Mitarb. lokalisierten beim *Kaninchen* Hg²⁰³ nach Sublimatinjektion in Sammelröhrchen, dicken Schleifenschenkeln und terminalen Anteilen des *T. contortus* 1 (irrtümlich für terminales „Hauptstück“ ? 2 mg Hg/kg s. c., 1—6 Tage).

VOIGT fand beim *Goldhamster* Hg „in zahlreichen Hauptstücken in Glomerulusnähe“ (3.700 mg Sublimat-Hg/kg oral, 1 Std) bzw. in den Hauptstückabschnitten der „äußeren Randpartien der Nierenrinde“ (7,4—30 mg/kg s. c., 6—9 Tage).

REBER fand an *Mäusen* Sublimat-Hg „vor allem in den peripher gelegenen, subkapsulären Abschnitten“ der Hauptstücke und hielt eine Unterteilung des Hauptstücks für belanglos. „da mengenmäßige Unterschiede im Hg-Gehalt der verschiedenen Abschnitte offenbar nicht bestanden“. (7,4—59 mg Hg/kg s. c., 1—10 Tage).

Die Angaben über Kaninchen und Goldhamster scheinen auf Species-Unterschiede hinzuweisen, doch sind u. E. Irrtümer in der lokalisatorischen Diagnose, bzw. spezielle Einflüsse der z. T. außerordentlich hohen Dosen nicht auszuschließen.

Die *histochemische* Lokalisation von Hg nach Sublimatgaben (meist über die Blockade eiweißgebundener SH-Gruppen) deutet auf Markrindengrenze (LAPP u. SCHAFÉ) und terminales Hauptstück (FARAH u. KRUSE, FARAH u. Mitarb.) bzw. mittleres und terminales Haupt-

¹ Abb. 1 b von VOIGT u. ADEBAHR entspricht nicht unserem Verteilungsmuster 2, sondern einer in Tabelle 1 mit R* bezeichneten Variante von Verteilungsmuster 1. In beiden Fällen ist nicht etwa der Außenstreifen, sondern die arkadenförmige Grenze zum Rindenlabyrinth besonders reich an Quecksilber.

stück hin (MUSTAKALLIO u. TELKKÄ); FARAH u. Mitarb. fanden allerdings eine Verminderung der freien SH-Gruppen auch in Sammelrohr und dicker Henlescher Schleife.

Die in Tabelle 2 aufgeführten *quantitativen Daten zur Quecksilberaufnahme* in die Nieren geben für kurze Versuchszeiten kein einheitliches Bild; offensichtlich spielt hier die Applikationsart — mit höherer Hg-Aufnahme nach i.v. oder i.p.-Injektion — eine Rolle. 24 Std nach der Hg-Zufuhr ist dies kaum mehr der Fall (vgl. ROTHSTEIN u. HAYES). Nimmt man die auffallend hohe „Stapelung“ bei i.p.-Injektion von 0,005 mg Hg aus, so steigt die prozentuale Nierenaufnahme zunächst mit der Sublimatdosis an (vgl. ROTHSTEIN u. HAYES), um bei der Applikation von Hg-Mengen über 0,5 mg Hg/kg wieder abzufallen. Die höchste prozentuale Aufnahme wird nach Injektion von 0,1—0,2 mg Hg/kg erreicht, die kleinste nach 10 mg Hg/kg.

Tabelle 2. *Aufnahme von Sublimat-Quecksilber in beide Nieren, berechnet als Prozent der injizierten Dosis*

Autoren	Dosis mg Hg/kg	Applikation	4—8 Std	24 Std
zum WINKEL	0,005	i.p.	24%** (5) +	24,1% (5) +
ROTHSTEIN u. HAYES . . .	0,02	i.v.	11% (3)	16,0% (3)
ROTHSTEIN u. HAYES . . .	0,06	i.v.	13% (3)	25,0% (3)
TAUGNER u. Mitarb. . . .	0,1	i.m.	20,5% (5)	33,2% (5)
ROTHSTEIN u. HAYES . . .	0,2	i.v.	20,96%	33,15%
			20,0% (3)	30,0% (3)
ROTHSTEIN u. HAYES . . .	0,2	i.m.	7,63% (5)	25,1% (5)
			2,34%	15,3%
SURTSHIN	0,46	i.v.	—	45,1% (7)
ADAM*	1,0	i.v.	20,6% (1)	18,4% (3)
TAUGNER u. Mitarb. . . .	1,0	i.m.	14,06% (5)	23,3% (5)
SURTSHIN	2,25	i.v.	—	19,2% (6)
SURTSHIN	2,25	i.v.	43,3% (3)***	20,7% (3)***
SURTSHIN u. PARELMAN . .	2,25	i.v.	—	16,18% (6)
TAUGNER u. Mitarb. . . .	5,0	i.m.	9,76% (5)	11,3% (5)
TAUGNER u. Mitarb. . . .	10,0	i.m.	7,03% (5)	6,55% (5)

* Ergebnisse an Kaninchen. Alle anderen Daten wurden an Ratten gewonnen.

** Mittelwert aus den Ergebnissen 4 und 8 Std nach der Sublimatinjektion.

*** Die Tiere waren vor den hier wiedergegebenen 4- bzw. 24-Std-Werten einseitig nephrektomiert worden, und zwar 3 Std nach der Sublimatinjektion, d.h. jeweils 1 bzw. 21 Std vor Entnahme der zweiten Niere. Wir haben nur die zweite Niere berücksichtigt und das Ergebnis sinngemäß mit 2 multipliziert.

+ Anzahl der Tiere.

B. Zur Deutung der lokalisatorischen Ergebnisse

Zur *renalen Quecksilberaufnahme* und *intrarenalen Quecksilberverteilung* nach Sublimatzufuhr stellen sich drei Fragen.

a) Weshalb „konzentriert“ die Niere, an intracellulären, Hg-affinen Liganden in diesem Ausmaß wohl kaum überragend, Quecksilber um Größenordnungen stärker als andere Organe?

b) Weshalb erfolgt diese Quecksilberaufnahme nach kleinen, sicher nicht nephrotoxischen Sublimatdosen (und ganz allgemein bei kurzen Versuchszeiten) vorwiegend in das Hauptstück und hier wieder in einen bestimmten, mittleren Anteil (Verteilungsmuster 1)?

c) Wie kommt es bei höheren Dosen und längerer Versuchsdauer zum Überwiegen des terminalen Hauptstücks (Verteilungsmuster 2) ?

I. Geht man nach KESSLER, LOZANO u. PITTS von der Annahme einer tubulären Sekretion des injizierten Sublimat-Quecksilbers aus, so könnten folgende hypothetische Antworten auf die oben gestellten Fragen gegeben werden:

a) Die Niere steht bei der Quecksilberaufnahme weit oben an, weil Quecksilber durch das Hauptstückepithel sezerniert wird und dabei Gelegenheit hat, den in anderen Tubulusabschnitten (und Organen) schlechter zugänglichen, intracellulären Pool Hg-affiner Liganden zu markieren.

b) *Verteilungsmuster 1*, d. h. die im Regelfall wesentlich größere Quecksilberaufnahme ins mittlere Hauptstück kommt durch Unterschiede in der sekretorischen Potenz bestimmter Tubulusabschnitte zustande oder durch spezifische Durchblutungsmuster, derart, daß bestimmten Hauptstückabschnitten durch ihren Kontakt mit initialen peritubulären Kapillaren (d. h. mit wenig extrahiertem Blut) höhere Hg-Konzentrationen angeboten werden.

c) Die Erklärung von *Verteilungsmuster 2* muß sich an b) anschließen und weitere Annahmen voraussetzen.

1. Im mittleren und terminalen Hauptstück könnten Hg-„Speicher“ verschiedener Kapazität und Zeitkonstante vorhanden sein.

2. Das spätere Überwiegen des terminalen Hauptstücks könnte mit nephrotoxischen Hg-Effekten am *T. contortus* 1 zusammenfallen; daher möglicherweise toxische Einschränkung der Transport- und Speicherungsfähigkeit im gewundenen Hauptstück etwa im Sinne einer „Selbsthemmung“ der Hg-„Speicherung“ vor Erschöpfung der „Speicherkapazität“.

Daß die Niere bei größerem Angebot imstande ist, höhere Hg-Konzentrationen herzustellen, könnte — bei der hier anfänglich entsprechend rascheren Aufnahme — u. a. durch eine Latenz bis zum Eintritt der „Selbsthemmung“ erklärt werden. Das spätere Überwiegen des terminalen Hauptstücks hätte für dieses größere Latenz oder geringere Empfindlichkeit zur Voraussetzung.

3. Abgabe von „gestapeltem“ Sublimat-Hg, vielleicht auch Ausschwemmung von nekrotischem Material, aus der Nierenrinde (Abb. 5c u. d).

In einer besonderen Versuchsserie wurde geprüft, ob Hg^{203} nach Sublimatinjektion aus der Nierenrinde selektiv ausgewaschen werden kann. Hierzu wurden 10 μ dicke Gefrierschnitte aus den Nieren $\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$ -injizierter Ratten auf Objektträgern aufgetaut und 5–30 min in isotonischer Kochsalzlösung oder in Formalin gespült. Die Schnitte verloren im Mittel zwar rund 60 bzw. 35 % der Aktivität; dieser Verlust war aber unabhängig von der Sublimat-Dosis und dem Zeitpunkt der Nierenentnahme, außerdem — nach autoradiographischer Kontrolle — lokalisatorisch weitgehend unspezifisch.

4. Dem hier beschriebenen Verteilungsmuster 2 ganz ähnliche Bilder kommen nicht nur nach höheren Sublimatdosen, sondern z. B. auch bei den im Hauptstück sezernierten Stoffen Phenolrot (ROLLHÄUSER), Diodrast, Jodhippuran, Hydrochlorothiazid und Chlorthalidon vor (TAUGNER u. IRAVANI 1965). Dabei ist wahrscheinlich die (durch Substrat-Sekretion und Wasserrückresorption) distalwärts zunehmende Konzentration von Diodrast u. a. im Tubuluslumen an ihrer Anreicherung im distalen Hauptstück beteiligt (TAUGNER u. IRAVANI 1965). Da die Lumenkonzentration bei Sublimat um Größenordnungen unter der im Hauptstückepithel liegt, fragt es sich, ob diese Deutung auf die Entstehung von Verteilungsmuster 2 nach Sublimatinjektion übertragen werden kann.

II. Geht man nach REBER, STAEMMLER, LAPP u. SCHAFÉ sowie GAYER u. Mitarb. von der Annahme einer Rückresorption des injizierten (und filtrierten) Sublimat-Quecksilbers aus, so würde die Antwort a) — *mutatis mutantibus* — gleich lauten, für b) wäre das Durchblutungsmuster irrelevant, c) 1, 2 und 3 blieben im Prinzip unverändert, doch wäre zur Deutung von Verteilungsmuster 2 an Stelle von c) 4 auch an die Möglichkeit zu denken, daß die weiter stromab gelegenen, größeren Hg-„Speicher“ im terminalen Hauptstück erst nach Sättigung der proximalen zum Zuge kommen.

C. Vergleich des Verteilungsmusters von Sublimat-Hg mit dem Verteilungsmuster der Sublimatschädigung

Seit REBER; STAEMMLER; OLIVER, MACDOWELL u. TRACY steht fest, daß die *nekrotischen Veränderungen* im Hauptstück direkte Folge der Hg-Aufnahme sind; WÖCKEL u. Mitarb. haben Sublimat-Hg in nekrotischen Epithelzellen nachgewiesen, ebenso VOIGT u. ADEBAHR. Im Zusammenhang mit unseren Ergebnissen stellt sich die Frage, ob das Verteilungsmuster von Sublimat-Hg mit dem Verteilungsmuster der Sublimatschädigung übereinstimmt.

Die *histopathologische Läsion* nach Sublimatinjektion an *Ratten* wurde von einigen Autoren — ohne weitergehende lokalisatorische Bestrebung — dem „Hauptstück“ zugeordnet (SCHÖRCHER u. LÖBLICH, WÖCKEL u. Mitarb., GAYER u. PARTOWI, VOIGT u. ADEBAHR).

EDWARDS, STAEMMLER sowie LAPP u. SCHAFÉ, die Dosen bis zu 3 mg Hg/kg und Versuchszeiten von mindestens 24 Std verwendet hatten, fanden Nekrosen vor allem im mittleren, aber auch im initialen Hauptstück; das Halsstück blieb selbst bei ausgedehnten Nekrosen (anfangs oder gelegentlich) frei (STAEMMLER, LAPP u. SCHAFÉ); in den diesbezüglich besonders gründlichen Versuchen von LAPP u. SCHAFÉ reichte die Nekrose bei 1,12 mg Hg/kg schließlich bis in die P. rectae. Diese histopathologischen Bilder entsprechen unserem Verteilungsmuster 1 (R) mit Übergang in Muster 2 (RAS).

Außenstreifen und terminales Hauptstück der Ratte waren (nach unserem Muster 2, AS) in den Versuchen von MUSTAKALLIO u. TELKKÄ (5—15 mg Hg/kg; Versuchsdauer 4—24 Std), RODIN u. CROWSON (5 mg Hg/kg, 3—12 Std) sowie HARBER u. JENNINGS (0,4 mg Hg/kg, 24 Std) selektiv von nekrobiotischen Veränderungen betroffen; auffallenderweise führten 100 mg Sublimat-Hg/kg bei den Ratten von RODIN u. CROWSON wieder zu Nekrosen nach Verteilungsmuster 1 und erst 0,8 mg Hg/kg bei HARBER u. JENNINGS zur Schädigung des gesamten Hauptstücks.

Aus diesen wenig einheitlichen Befunden ergibt sich keine sichere Parallele zu unserer Beobachtung, daß bei Dosen über 1 mg Hg/kg eine Verlagerung der höchsten Hg-Konzentrationen von der Rinde zum Außenstreifen hin erfolgt.

Beim *Hund* fanden SIMONDS u. HEPLER Nekrosen im terminalen Hauptstück (bis zu 2,3 mg Hg/kg, 18 Std—3 Tage), BURMEISTER u. McNALLY offenbar im initialen und mittleren (18—370 mg Hg/kg, oral, 5 min—3 Std), OLIVER u. Mitarb. beim *Kaninchen* dagegen im mittleren und terminalen Hauptstück (11—18 mg Hg/kg, $4\frac{1}{2}$ —18 Std), SUZUKI im dritten, terminalen Hauptstück-Abschnitt, das nach seiner Definition auch noch die letzten Schleifen enthält, (2,2—11 mg Hg/kg, 18 Std—3 Tage), EDWARDS, ebenfalls an Kaninchen, vor allem im sechsten und siebenten Achtel des Hauptstücks (2—4 mg/kg, 4 bis über 10 Tage); beim *Meer-*

schweinchen lokalisierte EDWARDS die Nekrosen vor allem im terminalen (3—12 mg/kg 2—20 Tage), *beim Menschen* in 2 Vergiftungsfällen im mittleren Hauptstück.

Auch bei den anderen Species sind Nekrosen demnach entweder im mittleren oder terminalen Hauptstück, z.T. im mittleren *und* terminalen Hauptstück beschrieben worden; die Variation der Versuchsbedingungen reicht aber auch hier nicht aus, um entweder Species-Unterschiede oder eventuelle spezifisch-lokalisatorische Einflüsse von Sublimatdosis und Versuchsdauer und damit Querverbindungen zu unseren Befunden sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die intrarenale Verteilung von Hg^{203} nach Injektion von Hg^{203} -Sublimat wurde durch Gefrierschnitt-Autoradiographie und durch Zählung der Aktivität in den einzelnen Nierenabschnitten untersucht. Sublimat-Quecksilber findet sich in der Rattenniere entweder vorwiegend im Rindenabschnitt bzw. mittleren Hauptstück (Verteilungsmuster 1) oder im Außenstreifen bzw. terminalen Hauptstück (Verteilungsmuster 2). Verteilungsmuster 1 entsteht anfänglich in jedem Fall und bleibt bei Hg-Dosen unter 1 mg/kg tagelang erhalten; es geht bei nephrotoxischen Dosen von 1—10 mg Hg/kg aber nach 12 Std in Verteilungsmuster 2 über.

The Localization of Mercuric Chloride Concentration in the Rat Kidney

Summary

After injecting $\text{Hg}^{203}\text{Cl}_2$, its distribution in the rat kidney was studied by frozen section autoradiography and by counting the activity in the various segments of the kidney.

High concentrations of Hg^{203} were found either in the cortical regions; i. e., in the middle portion of the proximal convolution (distribution pattern 1), or in the outer stripe of the outer zone of the medulla; i. e., in the terminal part of the proximal tubule (distribution pattern 2).

Pattern 1 developed after injecting 0,1—0,5 mg Hg/kg and remained as such up to 48 hours; the same pattern occurred at the beginning with nephrotoxic doses of 1—10 mg Hg/kg, but then changed after 12 hours to distribution pattern 2.

Literatur

- ADAM, K. R.: The effects of dithiols on the distribution of mercury in rabbits. *Brit. J. Pharmacol.* **6**, 483 (1951).
- BERGSTRAND, A., L. FRIBERG, L. MENDEL, and E. ODEBLAD: The localization of subcutaneously administered radio-active mercury in the rat kidney. *J. Ultrastruct. Res.* **3**, 238 (1959/1960).
- — and E. ODEBLAD: Localization of mercury in the kidneys after subcutaneous administration. *Arch. industr. Hlth.* **17**, 253—256 (1958).
- BURMEISTER, W. H., and W. D. McNALLY: Acute mercury poisoning. A parallel histological and chemical study of the renal and hepatic tissue changes as compared with the rapidity of mercury present in the circulating blood at the time such changes occur. *J. med. Res.* **36**, 87—98 (1917).
- EDWARDS, J. G.: The renal tubule (nephron) as affected by mercury. *Amer. J. Path.* **18**, 1011—1020 (1942).

- FARAH, A., CH. BENDER, R. KRUSE, and E. CAFRUNY: The influence of acidosis and alkalosis on mercurial-induced diuresis and sulfhydryl changes in the kidney. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **125**, 309—315 (1959).
- and R. KRUSE: The relation of mercurial diuresis to cellular protein-bound sulfhydryl changes in renal cells. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **130**, 13—19 (1960).
- GAYER, J., E. H. GRAUL, u. H. HUNDESHAGEN: Die Lokalisation des Transports von Hg^{++} -Ionen in der Niere durch Stop-flow-Analyse. *Klin. Wschr.* **40**, 953—955 (1962).
- u. P. PARTOWI: Ein Beitrag zur Pathogenese der Sublimatnephrose. *Z. ges. exp. Med.* **135**, 419—430 (1962).
- HARBER, M. H., and R. B. JENNINGS: Renal response of the rat to mercury. *Arch. Path.* **79**, 218—221 (1965).
- HAYES, A. D., and A. ROTHSTEIN: The metabolism of inhaled mercury vapor in the rat studied by isotope techniques. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **138**, 1—10 (1962).
- KESSLER, R. H., K. HIERHOLZER, R. S. GURD, and R. F. PITTS: Localization of diuretic action of chlormerodrin in the nephron of the dog. *Amer. J. Physiol.* **194**, 540—546 (1958).
- R. LOZANO, and R. F. PITTS: Studies on structure diuretic activity relationships of organic compounds of mercury. *J. clin. Invest.* **36**, 656—668 (1957).
- LAPP, H., u. K. SCHAFÉ: Morphologische, histochemische und Speicherungs-Untersuchungen über den Verlauf der Sublimatnephrose bei der Ratte. *Beitr. path. Anat.* **123**, 77—100 (1960).
- LIPPMAN, R. W.: Effect of proteinuria on toxicity of mercurial diuretics in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **72**, 682—687 (1949).
- R. D. FINKLE, and D. GILLETTE: Effect of proteinuria on localization of radiomercury in rat kidney. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **77**, 68—70 (1951).
- McFARLANE, D.: Experimental phosphate nephritis in the rat. *J. Path. Bact.* **52**, 17—24 (1941).
- MUSTAKALLIO, K. K., and A. TELKKÄ: Selective inhibition patterns of succinic dehydrogenase and local necrobiosis in tubules of rat kidney induced by six mercurial diuretics. *Ann. Med. exp. Fenn.* **33**, Suppl. 1, 3—16 (1955).
- OLIVER, J., M. MAC DOWELL, and A. TRACY: The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury. Renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J. clin. Invest.* **30**, 1307—1440 (1951).
- OSTER, H., H.-W. KUNDT u. R. TAUGNER: Methodische Untersuchungen zur autoradiographischen Darstellung wasserlöslicher Stoffe in der Niere. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* **224**, 476—482 (1955).
- PETER, K.: Untersuchungen über Bau und Entwicklung der Niere. Jena: Gustav Fischer 1909.
- REBER, K.: Blockierung der Speicherfunktion der Niere als Schutz bei Sublimatvergiftung. *Schweiz. Z. allg. Path.* **16**, 755—771 (1953).
- RODIN, A. E., and C. N. CROWSON: Mercury nephrotoxicity in the rat. I. Factors influencing the localization of the tubular lesions. *Amer. J. Path.* **41**, 297—313 (1962).
- ROLLHÄUSER, H.: Untersuchungen über den örtlichen und zeitlichen Ablauf der Phenolrot-Ausscheidung in den Tubuli der unbeeinflussten Ratteniere. *Z. Zellforsch.* **51**, 348 (1960).
- ROTHSTEIN, A., and A. D. HAYES: The metabolism of mercury in the rat studied by isotope techniques. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **130**, 166—176 (1960).
- SCHÖRCHER, CH., u. H. J. LÖBLICH: Elektronenmikroskopische Nierenbefunde bei akuter Sublimatvergiftung. *Virchows Arch. path. Anat.* **333**, 587—596 (1960).
- SIMONDS, J. P., and O. E. HEPLER: Experimental nephropathies. I. A method of producing controlled selective injury of renal units by means of chemical agents. *Arch. Path.* **39**, 103—108 (1945).
- STAEMMLER, M.: Die akuten Nephrosen. I. Die Sublimatnephrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **328**, 1—17 (1956).
- STERNBERG, W. H., E. FARBER, and CH. E. DUNLAP: Histochemic localization of specific oxidative enzymes. II. Localization of diphosphorpyridine nucleotide and triphosphorpyridine nucl. diaphorases and the succindehydrogenase system in the kidney. *J. Histochem. Cytochem.* **4**, 266—283 (1956).
- SURTSHIN, A.: Protective effect of a sucrose diet in mercuric chloride poisoning. *Amer. J. Physiol.* **190**, 271—277 (1957).

- SURTSHIN, A., and A. G. PARELMAN: Effect of intraperitoneal serumalbumin on the excretion and renal localization of mercury after mercuric chloride injection in rats. *Amer. J. Physiol.* **190**, 278—280 (1957).
- SUZUKI, T.: Zur Morphologie der Nierensekretion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Jena: Gustav Fischer 1912.
- TAUGNER, R., u. J. IRAVANI: Autoradiographische Untersuchungen zur Verteilung von Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Aminoisometradin und Theophyllin in der Rattenniere. *Arzneimittel-Forsch.* 1965 (im Druck).
- — G. TAUGNER, H. v. EGIDY u. A. BRAUN: Zur autoradiographischen Lokalisation der Phosphatrückresorption in der Katzenniere. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **241**, 393—401 (1961).
- — K. ZUM WINKEL u. M. ASLAM: Die Verteilung von Hg^{203} -Mersalyl und Hg^{203} -Chlormerodrin in der Niere, untersucht mit Hilfe der Gefrierschnitt-Autoradiographie. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **244**, 539—549 (1963).
- , u. U. WAGENMANN: Serienmäßige Herstellung von Gefrierschnitt-Autoradiogrammen mit optimalem Kontakt. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **234**, 336—342 (1958).
- TIMM, F., u. M. ARNOLD: Der zelluläre Verbleib kleiner Quecksilbermengen in der Rattenniere. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **239**, 393—399 (1960).
- VOIGT, G. E.: Histochemische Untersuchungen über die Verteilung des Quecksilbers bei experimenteller Sublimatvergiftung. *Acta path. microbiol. scand.* **43**, 321—329 (1958).
- , U. G. ADEBAHR: Histochemische Untersuchungen über den Verbleib des Quecksilbers bei der experimentellen Sublimatvergiftung. *Klin. Wschr.* **41**, 558—563 (1963).
- WÖCKEL, W., H.-E. STEGNER u. W. JÄNISCH: Zum topochemischen Quecksilbernachweis in der Niere bei experimenteller Sublimatvergiftung. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 503—509 (1961).
- ZUM WINKEL, K.: Nierendiagnostik mit Radioisotopen. Funktionelle und morphologische Ergebnisse in Experiment und Klinik. Stuttgart: Georg Thieme 1964.

Prof. Dr. R. TAUGNER
Physiologisches Institut
69 Heidelberg, Postfach 1347