Über die funktionelle Schädigung der Nieren bei experimenteller Kieselgurgranulombildung des Organs.

Von

Dr. med. Masao Muto.

(武藤完雄)

(Aus der chirurgischen Universitätsklinik von Prof.
Sh. Sugimura, Sendai.)

Einleitung.

Es ist seit langem bekannte Tatsache, dass bei der Einspritzung von Kieselgur in das Gewebe sich ein Riesenzellengranulom an der Stelle der Injektion bildet. Auf diese Granulombildung machte Podwyssozki zuerst aufmerksam und studierte die Entstehung des Granuloms experimentell bei Meerschweinchen, indem er eine sterile Aufschwemmung fein zerriebener Kieselgur in die Bauchhöhle einspritzte. Die Zellwucherungen sollen nach dem Autor dabei hauptsächlich auf die mechanische Reizung von Kieselgur, teilweise aber auch auf ihre chemische Wirkung zurückzuführen sein.

Auch Deton stellte bei seiner Nachprüfung die von Podwyssozki gefundene Tatsache fest, fand aber, dass die Granulomknötchen nicht weiter wachsen können, wenn sie nach Ablauf eines gewissen Zeitraums eine bestimmte Grösse erreicht haben. Schirokogoroff machte auch Experimente bei Kaninchen und Hunden mit fein zerriebener Kieselgur und bemerkte an den dadurch erzeugten Granulomknötchen keine Tendenz zur Schrumpfung des Gewebes, wodurch der Prozess der Granulombildung deutlich vom Entzündungsprozess zu unterscheiden war.

Ich selbst konnte auch nach dem Vorgang der genannten Autoren durch Injektion fein zerriebener Kieselgur in steriler Kochsalzlösung in das Nierenparenchym bei Kaninchen Riesenzellengranulome in ihm erzeugen und dadurch Einengung des Nierenparenchyms als Folge der Granulombildung an verschiedenen Stellen des Nierenparenchyms herbeiführen. Die dadurch hervorgerufene Beeinträchtigung der Funktion der Nieren

wurde dabei geprüft. Meine Versuchsfälle zur Prüfung der Nierenfunktion bei ihrer Schädigung durch Kieselgurgranulombildung in der Niere beziehen sich auf 31 Kaninchen. Im Folgenden berichte ich kurz die Resultate meiner Experimente.

Meine Versuchsanordnung.

Es wurden bei meinen Experimenten im ganzen 41 erwachsene männliche Kaninchen verwendet. Bei den Tieren habe ich jedesmal ohne Narkose und auf lumbalem Wege eine oder beide Nieren freigelegt und mit feiner Nadel jedesmal für eine Niere zumeist 1,0, selten 1,5 ccm einer Aufschwemmung von im Mörser fein zerriebener Kieselgur in physiologischer Kochsalzlösung in mehreren Portionen in 2 bis 5 Stellen des Nierenparenchyms, und zwar in die Rindensubstanz tief bis ins Markgewebe injiziert.

Vor der Einspritzung der Kieselguraufschwemmung wurden bei den Tieren Funktionsprüfungen der Nieren angestellt. Eine gewisse Zeit nach wiederholten Funktionsprüfungen der Nieren wurde das Tier durch Nackenschlag getötet und sezirt. Als Methoden der Nierenfunktionsprüfung wurden bei den Versuchsfällen die Gefrierpunktbestimmung sowie die Harnstoffbestimmung des Harns und des Blutes und vor allem auch die Phenolsulfophthaleinprobe angewandt. Bei der Sektion der Tiere wurden ausser den Nieren auch andere lebenswichtige Organe einer genauen makroskopischen Untersuchung unterzogen. Ausserdem wurden die Nieren, vor allem auch die erkrankte mikroskopisch untersucht. Dabei bediente ich mich hauptsächlich der Hämatoxylin-Eosinfärbung und der Van Giesonschen Färbung des Paraffinschnittpräparates.

Von meinen sämtlichen 41 Tieren konnte ich bei 31 Granulombildung in der Niere feststellen. Bei 10 Versuchsfällen, wo zu fein zerriebene Kieselgur injiziert worden war, blieb Granulombildung vollständig aus, was auch aus der histologischen Untersuchung nachgewiesen wurde. Die übrigen 31 Tiere mit Granulombildung lassen sich in 2 Versuchsreihen einteilen. Bei der Versuchsreihe A wurden nämlich bei 19 Kaninchen Granulome in der einen (linken) Niere erzeugt, während die andere Niere ganz unberührt gelassen wurde. Zwei bis sechs, seltener acht Wochen nach der Kieselgurinjektion wurden die Tiere getötet und sezirt. In der Versuchsreihe B wurden bei 12 Kaninchen die beiden Nieren operativ freigelegt und die Kieselguraufschwemmung in ihr Parenchym injiziert. Die injizierte Menge der Kieselguraufschwemmung betrug 1,0 ccm für jede ein-

zelne Niere. Die Menge wurde dabei, wie oben erwähnt, in 4 oder 5 Portionen geteilt, in mehrere Stellen des Parenchyms eingespritzt. Nach Ablauf von 2 bis 8 Wochen nach der Injektion wurden die Tiere wie bei der Versuchsreihe A getötet und seziiert. Bei allen diesen Tieren der beiden Versuchsreihen konnte man den Stellen der Injektion entsprechend mehr oder minder deutliche Granulombildung im Nierenparenchym feststellen.

Ergebnisse meiner Versuche.

Die Resultate aus meinen Versuchsreihen A und B werde ich übersichtshalber in folgenden Skizzen meiner Protokolle und in zwei Tabellen (siehe Tabelle I und II) wiedergeben.

Versuchsreihe A.

Versuch 1. Kaninchen, braun, 2,3 kg. Injektionen an 3 verschiedenen Stellen der Niere vorgenommen, 2 Wochen nach der Injektion getötet. Sektionsbefund: Die linke Niere wiegt 7,2 g. Zwei punktförmige und eine erbsengrosse Knötchenbildung in ihrem Parenchym. Mikroskopisch typisches Bild des Riesenzellengranuloms.

Versuch 2. Kaninchen, weiss, 2,0 kg. Injektionen an 4 Stellen der linken Niere vorgenommen. Tötung nach 2 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 7,2 g schwer. Makroskopisch 4 reiskorn- bis erbsengrosse Knötchenbildung im Parenchym. Mikroskopisch wie bei Versuch 1.

Versuch 3. Kaninchen, weiss, 2,0 kg. Injektionen an 4 Stellen der linken Niere. Tötung nach 2 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 6,5 g. Makroskopisch 4 feine, stäbchenförmige Herde neben einer bohngrossen subkapsulären Knötchenbildung im Parenchym festgestellt. Mikroskopisch wie bei Versuch 1.

Versuch 4. Kaninchen, weiss, 2,3 kg. Injektionen an 5 Stellen der linken Niere vorgenommen. Tötung nach 3 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 7,5 g schwer. Ein punktförmiges und 4 reiskorn- bis erbsengrosse Knötchen im Parenchym konstatiert. Mikroskopisch wie bei Versuch 1.

Versuch 5. Kaninchen, weiss, 2,1 kg. Injektionen an 4 Stellen der linken Niere vorgenommen. Tötung nach 3 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 6,2 g schwer. Makroskopisch ein feiner, stäbchenförmiger Herd und eine bohngrosse zystische Neubildung im Parenchym konstatiert. Mikroskopisch zeigen die beiden Tumoren das typische Bild des Riesenzellengranuloms, und der zystische Tumor ist nichts anderes als ein Granulomknötchen, das im Zentrum Kieselgurbrei enthält.

Versuch 6. Kaninchen, weiss, 2,1 kg. Injektionen in 4 verschiedene Stellen des linken vorgenommen. Tötung nach 3 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 7,5 g schwer. Makroskopisch Bildung 4 reiskorngrosser Knötchen in ihrem Parenchym konstatiert. Mikroskopisch typisches Bild des Riesenzellengranuloms.

Versuch 7. Kaninchen, weiss, 2,8 kg. Injektionen in 4 Stellen der linken Niere vorgenommen. Tötung nach 4 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 13,5 g schwer. Makroskopisch 2 reiskorn-grosse Knötchen und 2 feine streifenartige Herde im Parenchym konstatiert. Mikroskopisch wie beim vorigen Versuch.

Versuch 8. Kaninchen, braun, 2,7 kg. Injektionen in 4 Stellen der Niere vorgenommen. Tötung nach 4 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 9,5 g schwer. Makroskopisch 2 punktförmige und 2 erbsengrosse Knötchen im Parenchym konstatiert. Mikroskopisch wie bei Versuch 6.

Versuch 9. Kaninchen, gefleckt, 2,1 kg. Injektionen in 3 Stellen der linken Niere vorgenommen. Tötung nach 4 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 8,0 g schwer. Makroskopisch Bildung 2 reiskorngrosser Knötchen im Parenchym und 2 erbsen- resp. bohnengrosser, subkapsulär gelegener Knötchen festgestellt. Mikroskopisch wie bei Versuch 6.

Versuch 10. Kaninchen, braun, 2,6 kg. Injektionen in 4 Stellen der linken Niere vorgenommen. Tötung nach 5 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 9,3 g schwer. Makroskopisch Bildung 2 erbsengrosser und 2 feiner, stübenförmiger Herde im Parenchym konstatiert. Mikroskopisch wie bei Versuch 6.

Versuch 11. Kaninchen, braun, 2,5 kg. Injektionen in 4 Stellen der linken Niere vorgenommen. Tötung nach 5 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 8,5 g schwer. Makroskopisch eine bohnen-grosse Knötchenbildung im Nierenbecken und Bildung 4 radiär von der Nierenoberfläche nach dem Knötchen des Nierenbeckens verlaufender, nadelförmiger Granulomstreifen im Parenchym konstatiert. Das Nierenbeckenlumen noch erhalten. Mikroskopisch typisches Bild des Riesenzellengranuloms.

Versuch 12. Kaninchen, braun, 2,1 kg. Injektionen in 4 Stellen der linken Niere vorgenommen. Tötung nach 5 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 6,3 g schwer. Makroskopisch 3 reiskorngrosse und ein erbsengrosse Knötchen im Parenchym festgestellt. Mikroskopisch typisches Bild des Riesenzellengranuloms.

Versuch 13. Kaninchen, weiss, 2,2 kg. Injektionen in 4 Stellen der linken Niere ausgeführt. Tötung nach 6 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 9,0 g schwer. Makroskopisch ein bohnen-grosses Knötchen mit Kieselgurbrei in seinem Zentrum im Parenchym festgestellt. Makroskopisch wie bei Versuch 12.

Versuch 14. Kaninchen, gefleckt, 2,2 kg. Injektionen in 5 Stellen der linken Niere vorgenommen. Tötung nach 6 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 7,0 g schwer. Makroskopisch 2 reiskorn- und ein erbsengrosses Knötchen im Parenchym konstatiert. Mikroskopisch wie beim Versuch 12.

Versuch 15. Kaninchen, braun, 2,0 kg. Injektionen an 4 Stellen der linken Niere ausgeführt. Tötung nach 6 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 6,5 g schwer. Makroskopisch ein reiskorngrosses und 2 erbsengrosse Knötchen im Parenchym konstatiert. Mikroskopisch wie bei Versuch 12.

Versuch 16. Kaninchen, weiss, 2,0 kg. Injektionen in 4 Stellen der linken Niere vorgenommen. Tötung nach 8 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 6,5 g schwer. Makroskopisch 2 reiskorngrosse Knötchen im Parenchym konstatiert. Mikroskopisch wie bei Versuch 12.

Versuch 17. Kaninchen, weiss, 2,0 kg. Injektionen an 4 Stellen der linken Niere ausgeführt. Tötung nach 8 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 7,5 g schwer. Makroskopisch ein erbsengrosses und 2 punktförmige Knötchen neben einem streifenförmigen Herd im Parenchym festgestellt. Mikroskopisch wie bei Versuch 12.

Versuch 18. Kaninchen, weiss, 1,9 kg. Injektionen in 4 Stellen der linken Niere vorgenommen. Tötung nach 8 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 7,0 g schwer. Makroskopisch 3 erbsengrosse Neubildungen im Parenchym. Mikroskopisch wie bei Versuch 12.

Versuch 19. Kaninchen, weiss, 2,3 kg. Injektionen in 5 Stellen der linken Niere vorgenommen. Tötung nach 8 Wochen. Sektionsbefund: Die linke Niere 6,5 g schwer. Makroskopisch 3 erbsengrosse und ein miliumgrosses Knötchen im Parenchym konstatiert. Mikroskopisch wie bei Versuch 12.

Tabelle I.
Versuchsreihe A.

Versuch-Nr.	Vor u. nachh. d. Injektion d. Kieselgur	Körpergewicht (kg)	Harn								Blut	
			Spez. Gew.	Δ	Harnstoff	Ausscheidung des P.-S.-P.					ϵ	Harnstoff
						Beginn	1. Stunde	2. Stunde	Sonst.	Total		
				(-c)	(g/l)	(min.)	(%)	(%)	(%)	(%)	(-c)	(g/l)
1	Vor Nach	2,3 2,2	1,023 1,018	1,18 1,02	26,25 24,45	6 5	73,5 53,7	12,3 7,8	4,6 10,5	90,4 72,0	0,54 0,62	0,565 0,725
		2,0 1,9	1,022 1,017	1,24 1,04	24,30 23,85	6 6	66,6 64,1	8,6 8,3	5,8 6,2	81,0 78,6	0,56 0,54	0,555 0,490
3	Vor Nach	2,0 2,1	1,013 1,009	0,88 0,61	21,75 12,90	6 4	64,1 58,1	10,5 6,3	3,6 8,0	78,2 72,4	0,55 0,51	0,605 0,570
		2,3 2,2	1,023 1,025	1,28 1,42	24,90 30,75	4½ 3	73,5 72,4	5,1 7,1	3,4 5,2	82,0 84,7	0,54 0,52	0,570 0,520
5	Vor Nach	2,1 1,9	1,030 1,018	1,23 1,01	28,40 22,80	4 5	71,5 49,6	11,1 12,1	4,8 12,5	87,4 74,2	0,54 0,54	0,745 0,560
		2,1 2,2	1,043 1,020	2,23 1,16	47,85 29,05	3 5	74,1 51,0	5,3 8,8	6,2 8,2	85,6 68,0	0,58 0,53	0,675 0,525
7	Vor Nach	2,8 2,8	1,032 1,021	2,03 1,14	41,70 25,35	4 5	67,5 63,0	14,3 10,3	6,2 6,2	88,0 79,5	0,55 0,53	0,625 0,510
		2,7 2,7	1,021 1,017	1,27 0,98	25,95 22,20	6 6	66,6 60,9	14,5 12,6	7,3 7,3	88,4 80,8	0,55 0,54	0,585 0,670
9	Vor Nach	2,1 2,2	1,018 1,022	1,42 1,46	24,90 32,40	5 8	66,8 58,1	13,2 20,0	8,4 7,1	88,4 85,2	0,56 0,57	0,610 0,910
		2,6 2,2	1,028 1,037	1,42 2,36	28,65 47,40	5 3	78,1 67,5	5,0 5,7	4,2 6,2	87,3 79,4	0,54 0,54	0,690 0,805
11	Vor Nach	2,5 2,3	1,023 1,027	1,07 1,56	21,45 35,70	2½ 6	63,3 43,8	8,2 16,6	4,5 7,3	76,0 67,7	0,57 0,55	0,795 0,980
		2,1 2,0	1,012 1,020	0,75 1,26	14,25 18,75	3 6	64,1 54,3	5,2 12,2	12,5 9,0	81,8 75,5	0,58 0,58	0,700 0,745

Versuch-Nr.	Vor u. nach d. Injektion d. Kieselgur	Körpergewicht (kg)	Harn								Blut	
			Spez. Gew.	Δ (-c)	Harnstoff (g/l)	Ausscheidung des P.-S.-P.					ϵ (-c)	Harnstoff (g/l)
						Beginn (min.)	in d. 1. Stunde (%)	in d. 2. Stunde (%)	Sonst (%)	Total (%)		
13	Vor	2,2	1,038	2,68	49,95	5	79,3	5,8	4,7	89,8	0,56	0,825
	Nach	2,3	1,018	1,11	22,50	5	54,3	10,0	5,2	69,5	0,52	0,610
14	Vor	2,2	1,016	1,09	24,60	5	75,7	5,5	5,0	86,2	0,56	0,805
	Nach	2,3	1,016	1,02	18,00	6	52,0	12,5	7,1	71,6	0,53	0,635
15	Vor	2,0	1,017	1,11	21,90	3	66,6	4,3	6,2	77,1	0,54	0,670
	Nach	1,8	—	1,56	38,70	7	59,5	13,3	6,2	79,0	0,59	0,885
16	Vor	2,1	1,024	1,16	35,40	6	66,6	9,1	10,1	85,8	0,56	0,860
	Nach	2,1	1,023	1,26	29,70	7	57,9	11,4	12,5	81,8	0,56	0,855
17	Vor	2,0	1,023	1,38	30,30	5	74,7	7,2	5,4	87,3	0,56	0,840
	Nach	2,2	1,019	1,28	27,45	4	61,8	20,4	7,0	89,2	0,52	0,505
18	Vor	1,9	1,019	1,02	23,85	3	75,9	8,7	6,2	90,8	0,59	0,725
	Nach	2,0	1,022	1,43	34,20	5	51,9	18,5	12,7	83,1	0,53	0,525
19	Vor	2,3	1,034	2,09	38,10	7	69,8	8,7	6,1	84,6	0,54	0,505
	Nach	2,1	1,016	0,81	16,05	7	58,5	13,5	6,2	78,2	0,52	0,885

§ Das Körpergewicht, das spezifische Gewicht des Harns, und die Gefrierpunkt- und Harnstoffbestimmung des Harns und Blutes 2 Tage, die P.-S.-P.-Probe einen Tag vor der Tötung des Tiers vorgenommen.

Versuchsreihe B.

Versuch 20. Kaninchen, weiss, 2,3 kg. Injektionen in je 4 Stellen beider Nieren vorgenommen. Tötung nach 2 Wochen. Sektionsbefund: Die rechte Niere 7,5 g, die linke 8,0 g schwer. Makroskopisch ein erbsengrosses Knötchen und 3 streifenförmige Herde im Parenchym der rechten, 2 punktförmige und 2 erbsengrosse Knötchen in dem der linken Niere konstatiert. Mikroskopisch typisches Bild des Riesenzellengranuloms.

Versuch 21. Kaninchen, gefleckt, 2,3 kg. Injektionen in je 4 Stellen beider Nieren vorgenommen. Tötung nach 2 Wochen. Sektionsbefund: Die rechte Niere 9,0 g, die linke 10,0 g schwer. Makroskopisch 3 erbsengrosse Knötchen und ein nadelförmiger Herd im Parenchym der rechten und 2 erbsengrosse und 2 reiskorn-grosse Knötchen in dem der linken Niere festgestellt. Mikroskopisch wie bei Versuch 20.

Versuch 22. Kaninchen, weiss, 2,2 kg. Injektionen in je 4 Stellen beider Nieren vorgenommen. Tötung nach 2 Wochen. Sektionsbefund: Die rechte Niere 7,5 g, die linke

7,4 g schwer. Makroskopisch 2 erbsengrosse Knötchen im Parenchym der rechten und 3 ebensolche in dem der linken Niere konstatiert. Mikroskopisch wie bei Versuch 20.

Versuch 23. Kaninchen, schwarz, 2,1 kg. Injektionen an 4 Stellen der rechten und an 5 Stellen der linken Niere ausgeführt. Tötung nach 3 Wochen. Sektionsbefund: Die rechte Niere 3,2 g, die linke 9,4 g schwer. Makroskopisch 2 punktförmige und 2 reiskorn-grosse Knötchen im Parenchym der rechten und 4 erbsengrosse Knötchen in dem der linken Niere konstatiert. Mikroskopisch wie bei Versuch 20.

Versuch 24. Kaninchen, weiss, 2,1 kg. Injektionen in 5 Stellen der rechten und in 4 Stellen der linken Niere vorgenommen. Tötung nach 3 Wochen. Sektionsbefund: Die rechte Niere 7,8 g, die linke 7,7 g schwer. Makroskopisch 3 reiskorn-grosse und ein erbsen-grosses Knötchen im Parenchym der rechten und 2 erbsengrosse und ein reiskorn-grosses Knötchen in dem der linken Niere konstatiert. Mikroskopisch wie bei Versuch 20.

Versuch 25. Kaninchen, braun, 2,8 kg. Injektionen in je 4 Stellen beider Nieren ausgeführt. Tötung nach 3 Wochen. Sektionsbefund: Die rechte Niere 10,5 g, die linke 10,3 g schwer. Makroskopisch 2 erbsengrosse Knötchen und 2 nadelförmige Herde im Parenchym der rechten und ein erbsengrosses und ein reiskorn-grosses Knötchen sowie ein streifenförmiger Herd und ein erbsengrosses subkapsuläres Knötchen im Parenchym der linken Niere konstatiert. Mikroskopisch wie bei Versuch 20.

Versuch 26. Kaninchen, weiss, 2,8 kg. Injektionen in je 4 Stellen beider Nieren vorgenommen. Tötung nach 4 Wochen. Sektionsbefund: Die rechte Niere 11,0 g, die linke 10,0 g schwer. Makroskopisch 2 stäbchenförmige und ein erbsengrosses Knötchen im Parenchym der rechten und 2 milium-grosse Knötchen und 2 streifenförmige Herde in dem der linken Niere nachgewiesen. Mikroskopisch wie bei Versuch 20.

Versuch 27. Kaninchen, weiss, 2,0 kg. Injektionen in je 4 Stellen beider Nieren vorgenommen. Tötung nach 4 Wochen. Sektionsbefund: Die rechte Niere 9,0 g, die linke 8,4 g schwer. Makroskopisch mässig breiter, von der Oberfläche bis zum Nierenbecken verlaufender, stäbchenförmiger Herd neben einem punktförmigen Knötchen im Parenchym der rechten und 3 punktförmige Knötchen in dem der linken Niere festgestellt. Mikroskopisch das typische Bild des Riesenzellgranuloms.

Versuch 28. Kaninchen, braun, 2,7 kg. Injektionen in je 4 Stellen beider Nieren vorgenommen. Tötung nach 4 Wochen. Sektionsbefund: Die rechte Niere 10,5 g, die linke 10,2 g schwer. Makroskopisch 2 reiskorn-grosse Knötchen und 2 streifenförmige Herde im Parenchym der rechten und eine reiskorn-grosse Knötchenbildung in dem der linken Niere festgestellt. Mikroskopisch wie bei Versuch 27.

Versuch 29. Kaninchen, braun, 1,9 kg. Injektionen an je 4 Stellen beider Nieren ausgeführt. Tötung nach 8 Wochen. Sektionsbefund: Die rechte Niere 4,0 g, die linke 4,0 g schwer. Makroskopisch 3 reiskorn-grosse Knötchen im Parenchym beider Nieren festgestellt. Mikroskopisch wie bei Versuch 27.

Versuch 30. Kaninchen, braun, 3,2 kg. Injektionen in je 4 Stellen beider Nieren vorgenommen. Tötung nach 8 Wochen. Sektionsbefund: Die rechte Niere 10,0 g, die linke 8,2 g schwer. Makroskopisch 3 erbsengrosse Knötchen im Parenchym der rechten und 3 reiskorn-grosse Knötchen in dem der linken Niere nachgewiesen. Mikroskopisch das typische Bild des Riesenzellgranuloms.

Versuch 31. Kaninchen, weiss, 2,4 kg. Injektionen an 4 Stellen der rechten Niere und an 3 Stellen der linken Niere ausgeführt. Tötung nach 8 Wochen. Sektionsbefund: Die rechte Niere 9,0 g, die linke 8,0 g schwer. Makroskopisch 2 reiskorn-grosse und ein erbsengrosses Knötchen im Parenchym der rechten und ein reiskorn-grosses und ein erbsen-grosses Knötchen in dem der linken Niere festgestellt. Mikroskopisch wie bei Versuch 31.

Tabelle II.
 Versuchsreihe B.

Versuch-Nr.	Vor u. nach§ d. Injektion d. Kieselgur	Körpergewicht (kg)	Harn								Blut	
			Spez. Gew.	Δ (-c)	Harnstoff (g/l)	Ausscheidung des P.-S.-P.					ϵ (-c)	Harnstoff (g/l)
						Beginn (min.)	in d. 1. Stunde (%)	in d. 2. Stunde (%)	Sonst (%)	Total (%)		
20	Vor	2,3	1,017	0,87	14,55	5	64,1	5,8	3,3	73,2	0,56	0,625
	Nach	2,2	1,010	0,60	14,55	6	55,5	13,1	10,0	78,6	0,52	0,495
21	Vor	2,3	1,038	2,14	41,40	5	76,9	4,7	3,5	85,1	0,55	0,610
	Nach	2,0	1,012	0,67	16,05	6	67,5	7,1	1,5	76,1	0,51	0,515
22	Vor	2,2	1,014	3,31	37,05	5	67,5	8,6	4,2	80,3	0,54	0,545
	Nach	2,1	1,015	0,90	19,35	6	60,2	13,1	7,1	80,4	0,54	0,505
23	Vor	2,1	1,025	1,41	27,90	6	67,5	9,9	6,2	83,6	0,54	0,555
	Nach	2,0	1,023	1,11	24,30	5	59,5	5,5	6,3	71,3	0,55	0,615
24	Vor	2,1	1,013	0,90	19,80	4	74,6	7,7	4,2	86,5	0,52	0,502
	Nach	2,1	—	1,50	34,20	7	46,5	10,4	7,5	64,4	0,54	0,595
25	Vor	2,8	1,024	1,45	22,80	4	79,3	5,0	3,6	87,9	0,52	0,485
	Nach	2,6	1,019	1,16	23,55	6	54,9	9,6	8,5	73,0	0,52	0,465
26	Vor	2,8	1,018	1,08	21,30	4	65,0	9,2	5,7	79,9	0,53	0,515
	Nach	2,7	1,014	0,70	14,40	6	66,6	11,9	8,6	87,1	0,52	0,480
27	Vor	2,0	1,016	0,86	18,75	5	74,4	7,9	7,1	89,4	0,52	0,505
	Nach	2,1	1,016	0,76	19,35	7	60,4	12,5	12,5	85,4	0,56	0,585
28	Vor	2,7	1,019	1,12	24,15	3½	78,1	10,4	5,5	94,0	0,52	0,545
	Nach	2,7	1,025	1,21	28,35	4	65,7	5,5	5,0	76,2	0,53	0,515
29	Vor	1,8	1,018	1,34	27,00	5	68,2	10,1	4,0	82,3	0,58	0,780
	Nach	1,7	1,025	1,71	35,55	7	50,5	21,5	10,0	82,0	0,55	0,655
30	Vor	3,3	1,024	1,60	22,05	4	76,8	8,6	5,0	90,4	0,55	0,560
	Nach	2,9	1,018	1,08	25,35	5	64,1	8,3	6,6	79,0	0,53	0,550
31	Vor	2,4	1,018	0,90	15,45	3	71,4	7,3	5,8	84,5	0,55	0,635
	Nach	2,3	—	1,78	39,05	5	66,6	7,1	5,7	79,4	0,57	0,645

§ Siehe die Bemerkung auf der Seite 520.

Zusammenfassende Betrachtungen.

Ich konnte, wie oben erwähnt, bei allen Tieren meiner Versuchsreihen A und B mehr oder minder grosse Riesenzellengranulome an den Injektionsstellen des Nierenparenchyms erzeugen. Diese Gebilde kamen dabei makroskopisch öfters als Knötchen, manchmal auch als streifen- oder nadel-förmige Herde vor und zeigten mikroskopisch das typische Bild der sogenannten Kieselgurriesenzellengranulome.

In allen diesen Granulomen waren histologisch, wie schon Podwysozki, Deton und Schirokogoroff u. a. bemerkten, recht zahlreiche, mehr oder minder grosse Riesenzellen und wenige junge Zellen neben spärlichem jungen Bindegewebe zu konstatieren. Fast alle Riesenzellen enthielten kleinste Kieselnadeln und -panzer in ihren Zentren, und ihre zahlreichen hyperchromatischen Kerne waren hauptsächlich in der Peripherie des Zellleibs, zuweilen aber zerstreut darin gelegen. Öfters sah man mehrere grosse, mit zahlreichen Kernen versehene Riesenzellen, die rings um einen Haufen kleinster Kieselnadeln und -panzer gelagert waren und manchmal miteinander zu einer enorm grossen Riesenzelle konfluieren. Die Granulome und zwar die älteren Datums wiesen recht zahlreiche Riesenzellen von verschiedener Grösse und Form auf, so dass sie unter dem Mikroskop aus lauter Riesenzellen zu bestehen schienen. Auch sah man mitunter Rundzellenanhäufungen in und neben dem Granulom und kleinere oder grössere Nekroseherde im Zentrum des Granuloms, wo sich neben den Kieselkörperchen auch zerfallene, teilweise homogenisierte Gewebszellen fanden. Von den Glomeruli und Harnkanälchen zeigte sich keine Spur mehr im Granulomgewebe. Dieses wies ausser den Riesenzellen manchmal auch spärlich junges Bindegewebe auf, das in dünnen Streifen zwischen den Riesenzellen lag und nicht selten mehrere kleine, stark gefüllte Kapillaren in sich hatte.

Das oben erwähnte Riesenzellengranulom zeigte ferner eine mehr oder weniger deutlich entwickelte, kapselähnliche Bindegewebswucherung zwischen ihm und dem ihm angrenzenden Nierenparenchym. Das letztere war auch oft in direkter Nähe einer Granulomkapsel besonders verändert. Das interstitielle Bindegewebe wurde dort mehr oder minder stark vermehrt vorgefunden und die Blutgefässe, und zwar Kapillaren, fast überall strotzend gefüllt. Die Glomeruli waren da stark an Zahl vermindert und zeigten oft deutliche Erweiterung des Kapselraumes. Die Harnkanälchen waren auch vermindert, zeigten auch öfters an etwas entfernten Stellen vom Granulomgewebe deutliche Erweiterung der Lumen mit hyalinem Zylinder darin. In einigen Versuchsfällen kam Erweiterung des Bow-

manschen Kapselraumes und der Harnkanälchen mit oder ohne Zylinderbildung in relativ grosser Ausdehnung in der etwas vom Granulom entfernten, subkortikal gelegenen Rindenpartie vor.

Alle histologischen Bilder der Kieselgurgranulome bei meinen Versuchsfällen entsprachen im grossen und ganzen den Beschreibungen der oben genannten Autoren. Dabei muss aber besonders hervorgehoben werden, dass die Glomeruli und die Harnkanälchen teils bei der Injektion der Kieselguraufschwemmung selbst, teils und hauptsächlich aber durch Zellwucherungen infolge der mechanischen Wirkungen der Kieselgur an der Stelle der Injektion im Nierenparenchym fast ganz vernichtet worden waren, und dass in dem dem Granulom benachbarten Bezirk des Nierenparenchyms auch Veränderungen der Glomeruli und Harnkanälchen gefunden wurden. Auch muss beachtet werden, dass die Kieselgurgranulome nicht mehr weiter wachsen können, wenn sie eine gewisse Grösse erreicht haben, dann aber, wie schon Schirokogoroff bemerkte, fast keine Tendenz zur Schrumpfung zeigen. Die Veränderungen an den Glomeruli und Harnkanälchen waren also bei meinen Versuchsfällen in den älteren und grösseren Knötchen verhältnismässig deutlich ausgeprägt.

Was nun die Funktionsprüfungen der anatomisch auf solche Weise geschädigten Niere betrifft, so konnte ich bei den Fällen der Versuchsreihe A (siehe Tabelle I), wo es sich um Granulombildung in der einen Niere handelte, fast keine ausgeprägte Funktionsstörung der Nieren nachweisen. Dies lässt sich auch teilweise aus der Möglichkeit einer Kompensation durch die andere Niere leicht verstehen. Bei den Fällen dieser Versuchsreihe waren nämlich im spezifischen Gewicht, Gefrierpunkt und Harnstoffgehalt des Harns sowie im Gefrierpunkt und Harnstoffgehalt des Blutes keine Besonderheiten hervorzuheben.

Die Phthaleinausscheidung war aber bei den Fällen der Versuchsreihe A (siehe Tabelle I) im grossen und ganzen zwar nur ein wenig, aber doch wahrnehmbar beeinträchtigt. Der Beginn der Phthaleinausscheidung bei Granulombildung war in 10 unter 19 Fällen etwas verspätet. Der Beginn der Phthaleinausscheidung nach intravenöser Injektion des Farbstoffs betrug nämlich vor der Kieselgurinjektion 2' 30''–7', und 4' 41'' im Durchschnitt sämtlicher Fälle der Versuchsreihe A, während sich nach der Granulomentwicklung in der Niere der erste Farbstoff im Harn innerhalb 3'–8', durchschnittlich in 5' 25'', zeigte. Die ausgeschiedene Menge des Phenolsulfophthaleins in der 1. Stunde machte 63,3–79,3%, durchschnittlich 70,4%, vor und 43,8–72,4%, durchschnittlich 57,5%, nach der Granulomentwicklung aus. In der 2. Stunde dagegen betrug die ausgeschie-

dene Phthaleinmenge 4,3–14,5%, durchschnittlich 8,55%, vor und 5,7–20,5%, durchschnittlich 11,96%, nach der Granulombildung. Die Farbstoffausscheidung in den weiteren Stunden war 3,4–12,5%, durchschnittlich 6,06%, vor und 5,2–12,7%, durchschnittlich 7,92%, nach der Granulombildung. Die Gesamtausscheidung des Phthaleins betrug demnach bei den Fällen der Versuchsreihe A 76,0–90,8%, durchschnittlich 85,05%, vor und 67,7–89,2%, durchschnittlich 77,38%, nach der Granulombildung.

Man konstatiert also bei den Versuchsfällen der Reihe A im Durchschnitte eine geringe Verspätung und Verminderung der Phthaleinausscheidung und dazu eine leichte Verschiebung der Ausscheidungskurve nach rechts. Die ausgeschiedenen Phthaleinmengen in den einzelnen Zeitabschnitten zeigten aber bei den Fällen vor wie nach der Granulomentwicklung beinahe dasselbe normale Verhalten; der Kulminationspunkt der Ausscheidungskurve lag dabei in der 1. Stunde.

Bei den Fällen der Versuchsreihe B (siehe Tabelle II), wo Kieselgur in beide Nieren injiziert wurde, konnte man in bezug auf Gefrierpunkt und Harnstoffgehalt des Harns und Blutes, vor allem auch in bezug auf Phthaleinausscheidung aus den Nieren dasselbe wie bei der Versuchsreihe A konstatieren. Der Beginn der Phthaleinausscheidung war bei der Versuchsreihe B auch nur etwas verspätet. Dieser trat 3' 30"–6', durchschnittlich 4' 28", vor und 4'–7', durchschnittlich 5' 50", nach der Granulombildung ein. Die ausgeschiedene Menge des Farbstoffs betrug in der 1. Stunde 64,1–79,3%, durchschnittlich 72,0%, vor und 46,5–67,5%, durchschnittlich 59,9%, nach der Granulomentwicklung, während sie in der 2. Stunde 4,7–10,4%, durchschnittlich 7,93%, vor und 5,5–21,5%, durchschnittlich 10,46%, nach der Granulombildung ausmachte. Die Ausscheidung des Farbstoffes in den weiteren Stunden war 3,3–7,1%, durchschnittlich 4,85%, vor und 1,5–12,5%, durchschnittlich 7,43%, nach der Granulombildung, so dass die Gesamtausscheidung des Phthaleins in der Versuchsreihe B 73,2–94,0%, durchschnittlich 84,75%, vor und 64,4–87,1%, durchschnittlich 77,74%, nach der Granulombildung betrug.

Aus den Resultaten bemerkt man, dass auch bei den Versuchsfällen der Reihe B, wie bei denen der Versuchsreihe A, die Phthaleinausscheidung nach der Granulomentwicklung in den Nieren sowohl in bezug auf den Beginn wie auf Menge mehr oder weniger deutlich beeinträchtigt ist. Die Ausscheidungskurve des Phthaleins zeigt auch hier nach der Granulombildung in den Nieren durchschnittlich nur minimale Verschiebung nach rechts, ohne aber den Charakter der normalen Ausscheidungskurve

zu verlieren. Ich konnte aber im Grad der durchschnittlichen Beeinträchtigung der Phthaleinausscheidung keinen Unterschied zwischen den Fällen der Versuchsreihen A und B finden. Das könnte man daraus erklären, dass bei der Versuchsreihe B trotz Granulombildung und dadurch verursachter Schädigung des harnbereitenden Apparates in beiden Nieren das übrigbleibende Nierenparenchym kompensatorisch die ausgefallene Funktion übernimmt, was eine beinahe normale Arbeitsleistung der Nieren, auch in Bezug auf die Farbstoffausscheidung zur Folge hat.

Schlussfolgerungen.

1. Ich konnte durch Injektion einer sterilen Aufschwemmung fein zerriebener Kieselgur in das Nierenparenchym des Kaninchens an den Injektionsstellen mehr oder weniger deutliche Granulombildung hervorrufen. Ich habe dazu im ganzen 41 erwachsene Kaninchen verwendet, konnte aber nur bei 31 Tieren Bildung von Riesenzellengranulomen im Nierenparenchym feststellen. Bei 10 Versuchsfällen, wo allzu dünne Kieselguraufschwemmung injiziert wurde, blieb Granulombildung aus.

2. Die Granulome kamen im Nierenparenchym als mehr oder minder grosse Knötchen oder streifige oder nadelförmige Herde vor. Histologisch konnte man dabei, wie das Podwyssozki, Deton u. a. schon beschrieben haben, das typische Bild des sogenannten Riesenzellengranuloms konstatieren. Die Glomeruli und Harnkanälchen waren dabei innerhalb der Granulome nicht mehr als solche nachweisbar. An der Grenze zwischen dem Granulomgewebe und dem Nierenparenchym bemerkt man mehr oder minder deutliche Kapselbildung. In dem direkt an diese Bindegewebskapsel anstossenden, mehr oder minder von neugebildetem Bindegewebe durchwucherten Nierenparenchymteil konstatiert man Verminderung der Zahl der Glomeruli, teilweises Verschwinden der Harnkanälchen, Erweiterung des Bowmanschen Kapselraums und Erweiterung der Harnkanälchen und Zylinderbildung in ihren Lumen. Starke Tendenz zur Schrumpfung aber konnte man auch bei älteren Granulomknötchen nicht konstatieren.

3. In der Versuchsreihe A wurden bei 19 Kaninchen Granulome in der einen Niere erzeugt. Dabei konnte man nach der Granulomentwicklung nichts Besonderes hinsichtlich des spezifischen Gewichts des Harns, des Gefrierpunkts und des Harnstoffgehalts des Harns und des Blutes nachweisen. Die Phthaleinausscheidung war dabei durchschnittlich etwas verspätet und vermindert, ohne dass aber der normale Verlauf der Ausscheidungskurve wesentlich verändert worden wäre.

4. Bei der Versuchsreihe B, wo die Granulome in beiden Nieren erzeugt wurden, konnte man bei der Nierenfunktionsprüfung dasselbe Resultat wie bei der Versuchsreihe A erheben. Dabei kam die funktionelle Beeinträchtigung der Nieren infolge mehrerer Granulombildungen in beiden Nieren kaum zum Ausdruck dank der Kompensation durch das noch gesund gebliebene Nierenparenchym.

Literatur.

- (1) Bergel, S., Virchows Arch., 1921, **230**, 461-478.
 - (2) Deton, W., Ztschr. f. Krebsforsch., 1911, **10**, 224-226.
 - (3) Herxheimer, G. u. F. Reinke, Lubarsch-Ostertags Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat., 1912, **16**, II. Abt., 60-61.
 - (4) Konstantinowitsch, W., Virchows Arch., 1901, **163**, 120-125.
 - (5) Ishikawa, M. u. M. Masugi, Transact. Japan. Pathol. Soc., 1922, **12**, 302-307 (jap.) u. 86-87 (dtsh.).
 - (6) Podwyssozki, W., Zieglers Beitr., 1910, **47**, 270-281.
 - (7) Schirokogoroff, J. I., Virchows Arch., 1911, **205**, 166-169.
 - (8) Sugimura, Sh., Nihon Gekagakkai Zasshi (jap.), 1927, **28**, 219-260.
 - (9) Sugimura, Sh. u. T. Aomura, Tohoku Journ. Exper. Med., 1926, **7**, 125-143.
-