

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. H. v. MEYENBURG).

**Durch chronische Bleivergiftung erzeugte Nierenadenome
und -carcinome bei Ratten und ihre Beziehungen
zu den entsprechenden Neubildungen des Menschen.**

Von

HANS U. ZOLLINGER.

Mit 20 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Dezember 1952.)

Jeder zusätzlich zum bisher Bekannten entdeckte experimentelle Erzeugungsmodus für Tumoren eröffnet zugleich weitere Perspektiven der Tumorätiologie beim Menschen. Ferner weist er meist auch neue Wege zur Abklärung der Tumorgenese. Voraussetzung ist jedoch, daß die Nachteile des Tierversuches wie Speciesunterschiede, unphysiologische Quantitäten der tumorerzeugenden Agentien usw. nicht außer acht gelassen werden.

In einer kleineren Serie von rund 100 Ratten erzeugten wir eine chronische Bleivergiftung in der Absicht, unter anderem die Beziehungen zwischen Blutdrucksteigerung und Gefäßsystem zu untersuchen. Über die Ergebnisse werden wir mit COTTIER und KUNZ an anderer Stelle berichten. Bei einzelnen länger überlebenden Tieren stellten sich nun Nierentumoren ein, welche uns veranlaßten, eine neue, größere Versuchsserie anzusetzen, um diesen Bildungen nachzugehen.

Versuchsanordnung.

Es standen total 270 weiße, nicht reinstammige Ratten eigener Zucht im Bleiversuch. Dazu kamen noch 40 Kontrolltiere zur Bestimmung der Normalorgangewichte usw. Die bisher an den Tieren unserer Zucht erhobenen Befunde zeigen, daß keine Neigung zu Nierentumoren besteht, jedenfalls kamen unter rund 1200 obduzierten Tieren keine epithelialen Nierentumoren zur Beobachtung; es ist ja die Seltenheit epithelialer Nierentumoren bei der Ratte an sich sehr gut bekannt (HEM und SCHWARTZ¹). Über eine Serie von nichtepithelialen Tumoren, ausgehend von der Nierenkapsel bei Ratten nach Plastic-Einhüllung der Niere haben wir früher berichtet². Spontane Nierensarkome wurden unseres Wissens nie beschrieben. Die Häufigkeit der Spontantumorbildung unserer Zucht in anderen Organen entspricht ungefähr der Norm.

Bei Beginn des Versuches waren die Tiere meist zwischen 150 und 180 g schwer, nur eine Serie von 60 Stück wurde schon mit 50 g in den Versuch genommen. Das Blei wurde als 2%ige Bleiphosphat-Suspension im Ätherrausch subcutan injiziert, und zwar einmal wöchentlich 1 cm³ (= 20 mg Bleiphosphat). Die in Serien zu je 10 eingeteilten Tiere erhielten zwischen 40 und 760 mg schwankende Gesamtbleidosen. Ein Teil der Ratten wurde schon während der Injektionsbehandlung, ein

anderer erst längere Zeit nach ihrem Abschluß getötet. Sehr viele Tiere starben spontan. Sie wurden nur ausgewertet, wenn die histologische Untersuchung der Nieren noch möglich war. Dies war bei 112 Ratten der Fall. Die exakten Behandlungspläne und Überlebenszeiten spielen im vorliegenden Fragenkomplex keine wesentliche Rolle; die Überlebenszeiten und die Dosen gehen aus Abb. 1 hervor.

Bei der Sektion wurden die Nieren halbiert und äußerlich sowie auf Schnitt nach Tumoren abgesucht. Die Paraffineinbettung betraf stets die 4 Nierenhälften, in einzelnen Fällen wurden die Hälften noch in dünne Scheiben zerlegt. An histologischen Färbungen gelangten zur Anwendung: Hämalaun-Eosin, van Gieson, Perjodat (HOTCHKISS), Trichrom (GOLDNER).

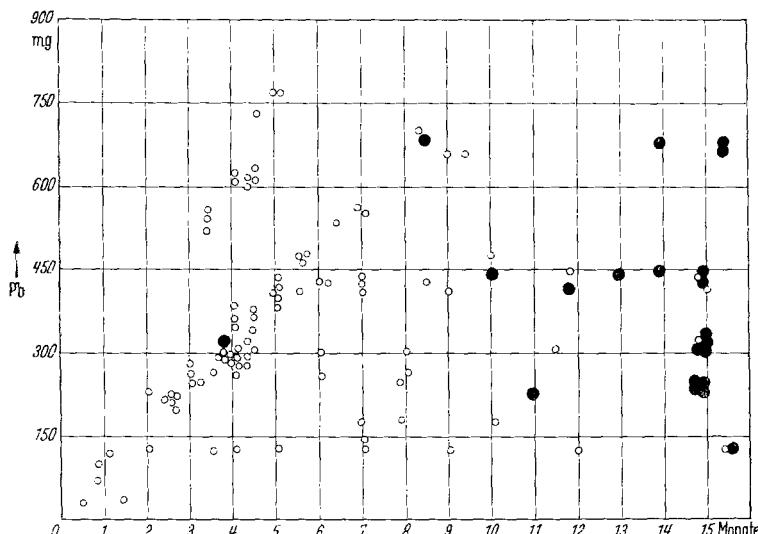


Abb. 1. Graphische Darstellung des Versuchsergebnisses. Jeder Kreis entspricht einer Ratte; leere Kreise = tumorfreie Tiere, ausgefüllte Kreise = tumortragende Tiere. Die Horizontaldistanz von der Nulllinie gibt die Dauer des Versuches in Monaten an, die Vertikaldistanz entspricht der Gesamtdosis des applizierten Bleis in Milligramm.

Befunde.

Von den histologisch untersuchten 112 Tieren zeigten 21 eindeutige Tumoren. Aus Abb. 1 ist zu ersehen, daß erst vom 10. Versuchsmonat an eine gewisse Häufung der Neubildungen auftrat. Der früheste Tumor wurde allerdings schon nach knapp 3 Monaten gefunden. Eine Dosisabhängigkeit konnte nicht festgestellt werden, dagegen spielt der Zeitfaktor eine bedeutende Rolle. Von den 29 Tieren, welche 10 Monate und längere Zeit nach Beginn der Bleibehandlung zur Autopsie kamen, wiesen 19 Tumoren auf. Die in der Zeitspanne zwischen 15. und 16. Monat untersuchten 18 Tiere waren nur zum kleinsten Teil (5 Tiere) tumorfrei. Metastasen im Peritonealraum fanden sich nur bei einem Tier, welches 680 mg Blei erhalten hatte und den Versuchsbeginn 16 Monate überlebte.

Die Großzahl der Nierentumoren konnte schon makroskopisch erfaßt werden. Sie erscheinen als stecknadelkopf- bis fast walnußgroße, weiche

und homogen-weiße Knoten mit ziemlich scharfer Begrenzung (Abb. 2). Ein gelbliches Kolorit der Tumoren fehlte stets.

Abgesehen von den Tumorbildungen fiel bei dem Großteil der Bleitiere eine deutliche bis sehr beträchtliche Vergrößerung der Nieren auf

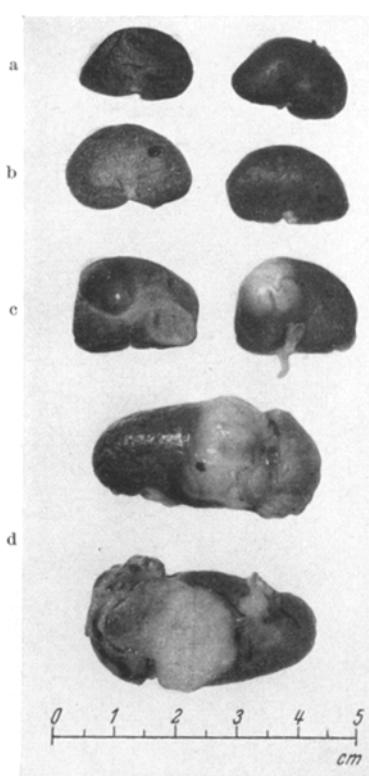


Abb. 2a—d. Makroskopische Befunde der Nieren: a normale Vergleichsnieren; b typische Bleiniere: vergrößert, Cysten. R 257, 18 Monate 300 mg Pb; c Bleiniere mit 2 Tumoren und 1 Riesencyste. R 270, 15 Monate, 220 mg Pb; d rechte Niere mit papillärem Carcinom. R 260, 15 Monate, 300 mg Pb.

Zellköpfe ausgezeichnet. Die Kerne sind chromatinreich, das Protoplasma ist basophil. Sonst scheint die grobe Nierenstruktur, abgesehen von einer Verwaschung der Rinden-Markgrenze, nicht wesentlich verändert zu sein.

Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man zuerst einmal, daß die Glomerula durchwegs zart und mäßig blutreich sind. Das Kapsel- und das Schlingendéckeplithel ist flach, die Basalmembranen und das Mesoangium sind zart. — Die Hauptstücke zeigen in der Frühphase (etwa 6 Wochen

Abb. 2b). Bei länger als 4 Monate dauerndem Versuch schwankten die Gewichtswerte für beide Nieren zusammen bei tumorfreien Bleitieren zwischen 1,96 g und 2,25 g (Mittelwert von 34 Tieren: 2,23 g). Bei gleich alten unbehandelten Versuchstieren betragen die Grenzwerte 1,46 bzw. 1,86 g, der Mittelwert 1,71 g. Schon bei Lupenvergrößerung fallen sowohl an der Oberfläche der Bleinieren wie auch auf Schnitt zahlreiche kleinste und vereinzelt auch bis erbsgroße Cysten auf (Abb. 2c).

Vor Erörterung der mikroskopischen Tumorbefunde müssen wir noch kurz auf die allgemeinen Nierenveränderungen der Bleitiere eingehen.

Bei Übersichtsvergrößerung (Abbildung 3) erkennt man sehr zahlreiche Rindencysten verschiedener Größe. Sie treten erst nach dem 3. Versuchsmonat in wesentlicher Zahl in Erscheinung und finden sich nach dem 6. Monat stets in sehr großer Zahl. Die Auskleidung der Cystenräume besteht aus einem einschichtigen, hohen Zylinderepithel. Die Zellen sind meist sehr regelmäßig (Abb. 4). Ein Teil der Cysten ist durch die sehr stark vorspringenden

Versuchsdauer) eine deutliche Vergrößerung und Polymorphie der Kerne (Abb. 5) mit Vermehrung des Chromatins und Größenzunahme der Nukleolen (Abb. 8). Allmählich entstehen bizarr geformte Riesenkerne

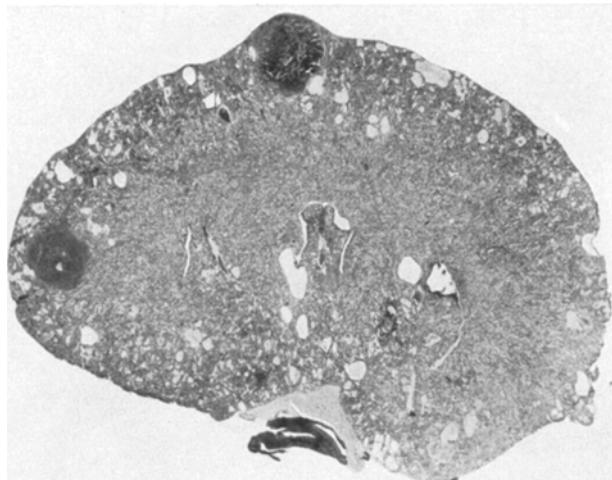


Abb. 3. Zahlreiche Mikrozysten und 2 kleine Adenome in der Nicre von R 58, 16½ Monate.
680 mg Pb.

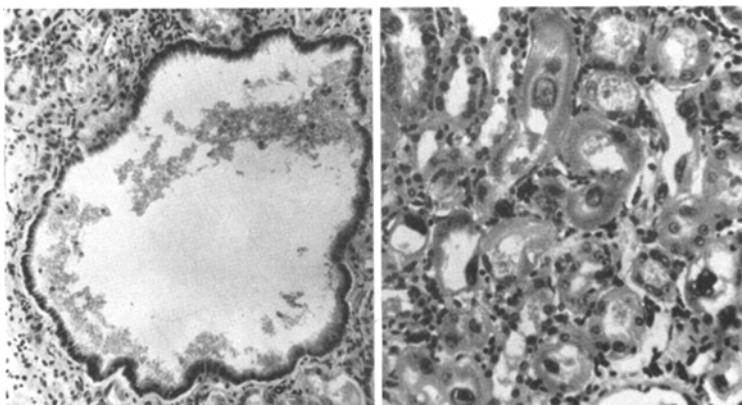


Abb. 4.

Abb. 5.

Abb. 4. Rindencyste mit hohem einschichtigem Cylinderepithel in Bleiniere.
Abb. 5. Bizarr geformte Riesenkerne in den Hauptstückzellen einer Bleiniere.

(Abb. 6a) in größerer Zahl und schließlich treten auch mehrkernige Zellen in Erscheinung. Mitosen sind eher selten, wenn sie beobachtet werden, so zeigen sie aber häufig pathologische Gestalt wie Triaster usw. (Abb. 6c). In späteren Phasen können 2 verschiedene Typen der Hauptstückveränderungen unterschieden werden:

1. Proliferative mit (seltenem) allmählichem Übergang in kleinere Cysten (Abb. 7). In diesem Fall sind die Zellen sehr groß mit stark körnigem Epithel und ausgeprägter Eosinophilie (Onkocyten).

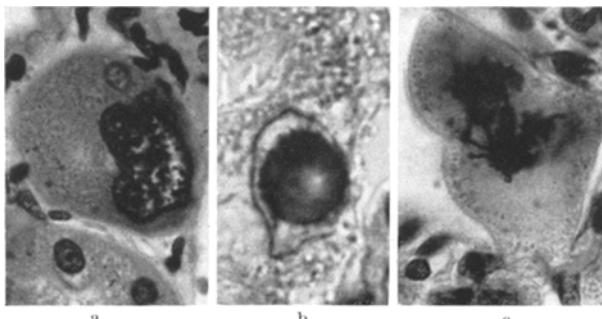


Abb. 6a—c. Typische Kernveränderungen in experimentellen Bleinieren. a Riesenkern, b großer Einschlußkörper im Kern, c pathologische Mitose in Hauptstückzelle.

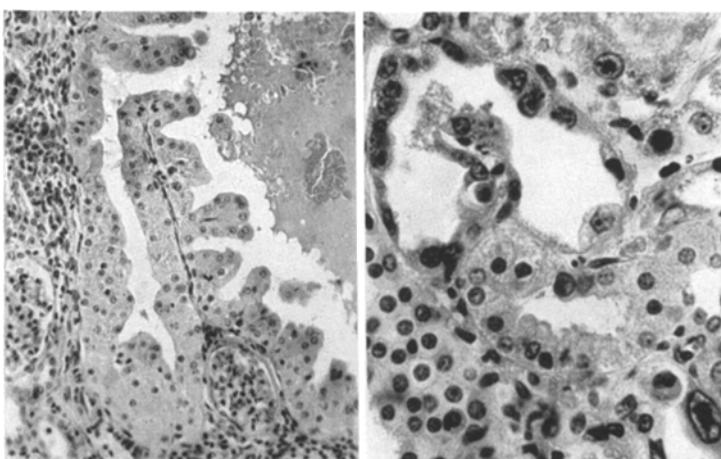


Abb. 7.

Abb. 7. Onkocytencyste mit papillären Bildungen.

Abb. 8. Beginnende Proliferation und Cystenbildung in Tubuli mit atypischen vergrößerten Kernen.

2. Atrophische Cysten mit Abflachung des Epithels und zunehmender Ausweitung (Abb. 8).

Nicht selten enthalten die Hauptstückzellen ein grobtropfiges Pigment mit gelber Eigenfarbe. Bezüglich der zu beobachtenden Einschlußkörper (Abb. 6b) sei auf eine frühere Arbeit verwiesen³. In den Henle-Schleifen und den Mittelstücken sind häufig rundliche, oft geschichtete, kristalline Ablagerungen, nach DIAZ und HORN Bleisalze^{3a} (Abb. 9), zu beobachten, welche hier nicht weiter besprochen werden sollen. Bei

den Epithelveränderungen dieser Abschnitte stehen die Kernveränderungen weniger im Vordergrund, dagegen ist die Zellvermehrung unter gleichzeitiger Abnahme der Zellgröße sehr deutlich. Da die Kerne größtmäßig ungefähr der Norm entsprechen, kommt es zu einer stark an embryonale Verhältnisse erinnernden Epithelform mit starker Zunahme der Kernplasmarelation. Das Protoplasma ist auch stark basophil. Diese Veränderung ist meist herdförmig ausgeprägt, so daß von eigentlichen *Proliferationsinseln* gesprochen werden kann (Abb. 10). Sie bestehen

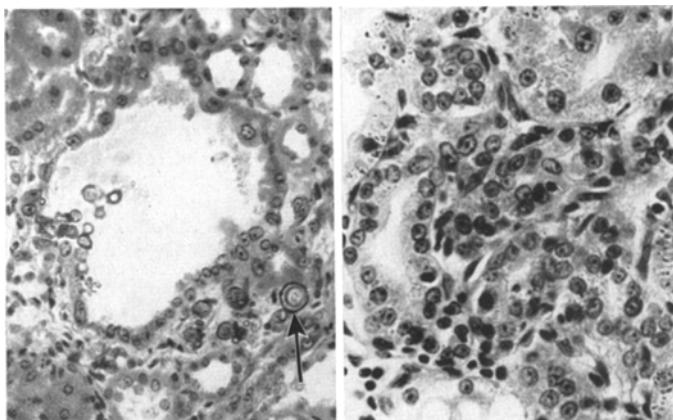


Abb. 9.

Abb. 9. Hauptstückcyste mit abruptem Übergang in kleinzellig-proliferatives Epithel (untere Cystenhälfte). Pfeil: Eleisalz-Konkrement.

Abb. 10. Kleine solide Proliferationsinsel als Vorstufe der eigentlichen Tumorbildung.

an einzelnen Stellen auch aus schmalen, soliden, stark basophilen Zellsträngen. Ein analoges Verhalten des acidophilen Hauptstückepithels konnte nur ganz vereinzelt gefunden werden, und zwar scheint es sich dabei in den kleineren Cysten ziemlich abrupt in das beschriebene proliferative Epithel umzuwandeln (Abb. 9). Oft ist die Entscheidung, ob nur eine Proliferationsinsel oder schon eine echte Tumorbildung vorliegt, im Einzelfall recht schwer zu fällen. Unwillkürlich gewinnt man den Eindruck eines ganz allmählichen Übergangs dieser Proliferationsinseln einerseits in tubuläre oder solide Adenome und andererseits in papilläre Bildungen.

Die Sammelröhren sind in unseren Schnitten vollständig unverändert. Das Interstitium der Rinde ist aufgelockert und herdförmig von mäßig zahlreichen Lymphozyten und etwas spärlicheren Plasmazellen durchsetzt. Die Faserbildung hält sich jedoch in sehr bescheidenen Grenzen. Eine wesentliche Schrumpfung besteht jedenfalls nicht. — Die Arteriolen und Arterien erweisen sich, abgesehen von einer gelegentlichen, hier nicht weiter zu erörternden muskulären Hypertrophie, als unverändert.

Zusammengefaßt kann somit die experimentell erzeugte Bleiniere in unseren Versuchen durch folgende morphologische Erscheinungen charakterisiert werden:

1. Größenzunahme der Niere. — 2. Cystenbildung durch Retention und epitheliale Proliferation. — 3. Epithelproliferation der Tubuli (besonders Mittelstücke und Henle-Schleifen). —

4. Kernvergrößerungen, Mitoestörungen und Polymorphie, besonders der Hauptstücke und der Henle-Schleifen. —

5. Ablagerung von Bleisalzen in den distalen Tubuli. 6. Pigmenttropfen im Hauptstückepithel. — 7. Auffällig geringgradige Stroma-fibrose. — 8. Gelegentliche Arteriolenhypertrophie. — 9. Praktisch unveränderte Glomerula.

Wenden wir uns nun den erzeugten Nierentumoren zu. In 10 Fällen sind sie solitär und in 11 multipel in beiden Nieren (Abb. 11). Im ganzen haben die Tumoren bei 14 Tieren über Hirsekorngröße erreicht (s.

Abb. 11. Schematische Darstellung von Zahl und Größe der Tumoren in experimentellen Bleinieren. Kleine Scheiben = unter Hirsekorngröße, große Scheiben = über Hirsekorngröße. Eine Scheibe = solitäre Tumoren dieses Typs, mehrere Scheiben = multiple Tumoren des entsprechenden Typs. M = Metastasen.

Abb. 11). In 4 Beobachtungen übertrifft der Tumor an Größe diejenige einer normalen Ratteniere (vgl. Abb. 2). Die kleineren Exemplare liegen stets in der Rinde, so daß an dieser Stelle auch das Muttermgewebe der Tumorbildung gesucht werden muß.

Im Prinzip lassen sich die vorliegenden Nierengeschwülste histologisch nach den nämlichen Kriterien einteilen, wie sie unter anderen APITZ⁵ für die Klassifizierung der menschlichen Adenome angewandt hat:

1. Kleine basophile Zellen; feine gefiederte Adenome (Abb. 12). —
2. Zylindrische, acidophile Zellen; papilläre oder tubuläre Adenome (Abb. 13 und 14). — 3. Onkocyten (Abb. 7). — 4. Große, blasse Zellen. —
5. Wasserhelle Zellen.

| Nr. | Adenome | Zystadenome | papilläre Adenome | Karzinome |
|-----|---------|-------------|-------------------|-----------|
| 13 | • | | | |
| 65 | • | | | |
| 57 | | • • • • | | |
| 54 | | • | | |
| 53 | • • • • | | | ● → M |
| 58 | ● ● ● ● | | • • • • | |
| 200 | | | • | |
| 206 | | | ● | |
| 207 | | | ● | |
| 218 | | • • • • | | |
| 220 | ● | | | |
| 230 | • | | | |
| 255 | • • • • | | | |
| 258 | ● | | | |
| 259 | ● ● | | | |
| 260 | | • | | ● → M |
| 261 | | | ● | |
| 263 | • | | | |
| 264 | ● ● ● ● | ● ● ● ● | | |
| 266 | ● | • | | ● |
| 270 | ● ● ● ● | • • • • | | |

Die Typen 4 und 5 kommen nach APITZ nur in Grawitztumoren vor, sie fehlen in unserem Beobachtungsgut vollständig. — Nach der Wachstumsart können 3 Typen unterschieden werden: Solide und tubuläre



Abb. 12. Papilläres Cystadenom.

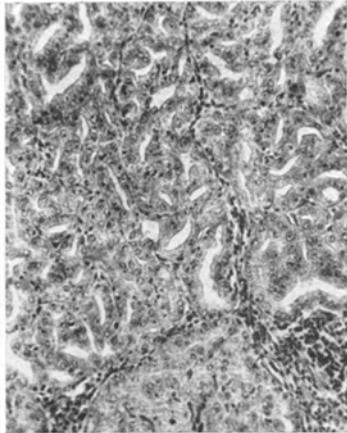


Abb. 13. Tubuläres Adenom.

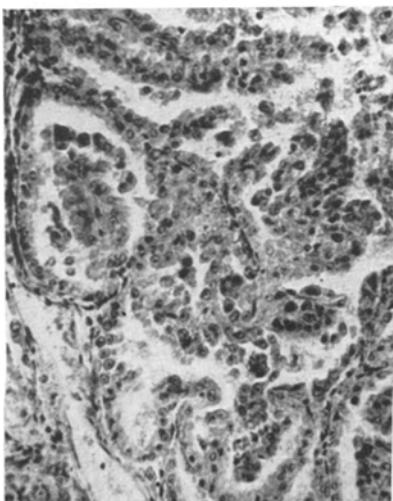


Abb. 14.

Abb. 14. Papilläres Adenom mit deutlicher Kernpolymorphie.

Abb. 15. Solides Adenom mit vereinzelter Mitose und mäßig starker perifokaler Entzündung.

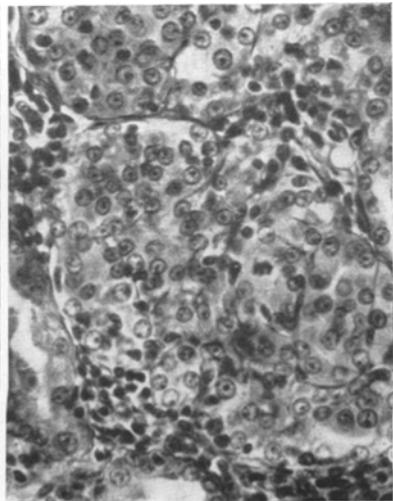


Abb. 15.

Adenome (Abb. 15 bzw. 13), papilläre Adenome (Abb. 12 und 14), Cystadenome. Als 4. Gruppe fügen wir noch die papillären Adenocarcinome bei. Zahlenmäßig verteilen sich diese Formen auf unser Beobachtungsgut folgendermaßen (Abb. 11):

Diese Zusammenstellung läßt erkennen, daß die einzelnen Tumormassen nicht gleichmäßig auf die Tiere verteilt sind. Oft zeigt ein Tier mit multiplen Tumoren immer dieselbe Tumormasse. Möglicherweise handelt es sich bei dieser Erscheinung um einen Ausdruck endogener Unterschiede der Reaktionsform der Einzelindividuen. Jedenfalls konnten wir keine Beziehungen zwischen der Versuchsdauer oder der Bleimenge und der sich entwickelnden Geschwulstform feststellen.

An Stelle einer ausführlichen Beschreibung der Tumortypen 1—3 verweisen wir auf die Abb. 7 sowie 12—15, welche ihr Übereinstimmen mit den verschiedenen Nierenadenomen und -papillomen des Menschen zur Genüge beleuchten. Nur einige allgemeine Punkte seien kurz herangegriffen:

Mit Ausnahme der 3 gesondert zu besprechenden eindeutig malignen Tumoren wachsen alle Knoten expansiv ohne direkte Gewebsdestruktion. Teilweise hat sich aus dem anliegenden komprimierten und fibrosierten Nierenparenchym eine deutliche Kapsel um den Tumor gebildet. Dies gilt besonders für die Cystadenome (Abb. 12 und 14). Die soliden und tubulären Adenome dringen zum Teil etwas zwischen die Tubuli vor, doch scheinen die Basalmembranen der letzteren eine absolute Barriere für das Tumorwachstum darzustellen. Die perifokale entzündliche Reaktion um den Tumor herum hält sich in bescheidenen Grenzen (Abb. 13 und 15). Eine wesentliche Verfettung der Tumorzellen fehlt stets; nur ganz vereinzelte Fetttröpfchen sind im Protoplasma der größeren Tumorzellen nachzuweisen. Nekrosen finden sich nur in den allergrößten Tumorknoten und auch hier nur vereinzelt. Die Kerne der Tumorzellen sind vor allem etwas größer und chromatinreicher als diejenigen der normalen Tubuluszellen. Eine stärkere Kernpolymorphie läßt sich in den soliden und tubulären Adenomen nicht feststellen (Abb. 15), auch sind die Nukleolen nur unwesentlich vergrößert. Mitosen fehlen bei diesem Tumortyp fast vollkommen. In den Cystadenomen und noch deutlicher in den papillären Adenomen ist das Kernbild dagegen recht unruhig (Abb. 14). Es wechselt nicht nur die Kerngröße, sondern auch Zellform und Chromatingehalt. Mitosen sind nur ganz vereinzelt festzustellen, dagegen relativ viele Pyknosen.

Eine besondere Besprechung verlangen 3 Tiere, bei welchen die Tumoren schon makroskopisch durch ihre Größe und ihr infiltrativ-destruktives Wachstum aufgefallen waren. Bei den Fällen 260 und 53 gehen die Größenverhältnisse aus den Abb. 2 bzw. 16 hervor. Die Gewichte dieser Tumoren betrugen (einschließlich Niere) 6,2 bzw. 2,8 g. Der Tumor von Ratte 266 nahm den unteren Teil der linken Niere ein, seine Maße betrugen 22:15:12 mm. Die weißlichen und auffällig weichen Tumormassen infiltrieren bei Ratte 53 das ganze Hilusgewebe der befallenen Niere (Abb. 16); an einer Stelle haben sie das Peritoneum durchbrochen. Im Peritonealraum finden sich zahlreiche Verklebungen, unter

welchen hirsekorn- bis reiskorngroße Tumorknoten sitzen. Bei Ratte 260 (Abb. 2) hat der Tumor die Nierenkapsel ebenfalls durchbrochen. Meta-



Abb. 16. Stark cystisch veränderte Bleiniere mit ausgedehnem carcinomatösem Tumor im Hilusbereich. Histologisch ist der Abschnitt links solid bis tubulär (Abb. 19), der rechts liegende Abschnitt dagegen papillär (Abb. 18) gebaut. Die beiden Tumoren scheinen scharf voneinander getrennt zu sein (Doppelcarcinom?). R 53, 16 Monate, 680 mg Pb.

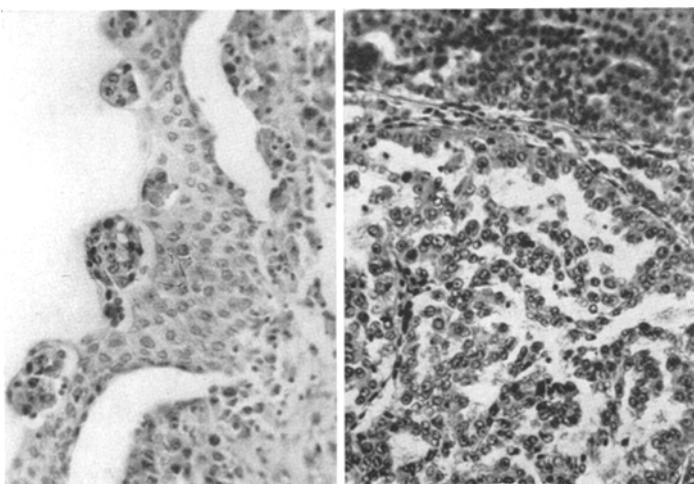


Abb. 17.

Abb. 17. Implantationsmetastasen im Nierenbecken bei teils solid, teils papillär gebaute Nierencarcinom (Abb. 20), R 53.

Abb. 18. Papilläres Nierencarcinom.

stasen konnten bei diesem Fall nur histologisch im Nierenbecken gefunden werden (Abb. 17). Bei der Beobachtung 266 schließlich fehlen

Kapseldurchbruch und Metastasen. Lungen- oder Lymphknotenmetastasen konnten bei allen 3 Fällen weder makroskopisch noch mikroskopisch festgestellt werden.

Die histologischen Bilder dieser 3 Tumoren stimmen weitgehend überein. Die Hauptmasse der Tumoren ist papillär-tubulär gebaut (Abb. 18), doch weisen alle 3 Fälle auch solide Abschnitte auf (Abb. 19). Bei Ratte 53 sind die Gebiete dieser beiden Wachstumsformen ziemlich

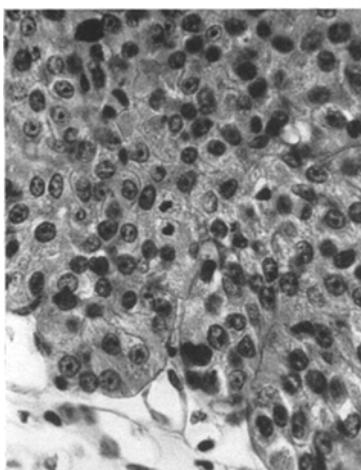


Abb. 19.

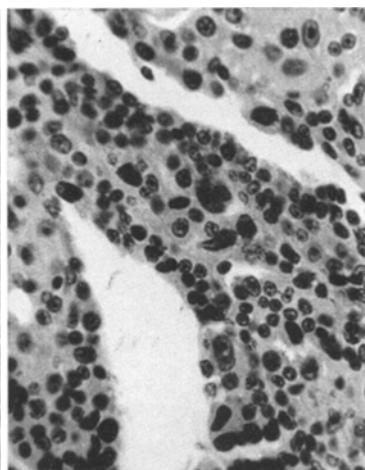


Abb. 20.

Abb. 19. Solider Abschnitt des in Abb. 16 gezeigten Nierencarcinoms. Das Kernbild ist relativ ruhig, doch findet man viele Mitosen, auch ist die Kern-Plasmarelation zugunsten der Kerne verschoben.

Abb. 20. Grob-papilläres Nierencarcinom mit schwerer Kern- und Zellpolymorphie. R 266
15 Monate, 680 mg Pb.

streng getrennt (Abb. 16), so daß es sich hier möglicherweise um ein echtes Doppelcarcinom handelt. Die Zellen sind kubisch bis polygonal und eher protoplasmaarm. Die relativ großen Kerne sind meist wenig polymorph (Abb. 19), teils aber variieren sie nicht nur in der Größe stark (Abb. 20), sondern sie zeigen auch eindeutige Mitosen (Abb. 19) mit pathologischen Formen. Einbrüche in Gefäße werden stets vermißt, doch ist das infiltrativ-destruktive Wachstum bezüglich der Tubuli und ihren Basalmembranen an zahlreichen Stellen recht deutlich. An Hypernephrom erinnernde Partien konnten nicht festgestellt werden. Der Bau der Metastasen deckt sich völlig mit demjenigen der Primärtumoren.

Diese 3 Tiere hatten alle zwischen 15 und $16\frac{1}{2}$ Monaten im Versuch gestanden. Die applizierten Bleimengen betrugen bei einem Tier 300 mg und bei den beiden anderen je 680 mg.

Besprechung.

Nach dem histologischen Aussehen handelt es sich bei den in unseren Versuchen aufgetretenen Tumoren mit 3 Ausnahmen um solide oder papilläre Adenome und Cystadenome. Die Abgrenzung dieser Geschwulstbildungen ist nach der Seite der Hyperplasie ebenso unscharf wie gegenüber den eigentlichen Carcinomen. So kann z. B. die in Abb. 10 dargestellte Proliferationsinsel mit gutem Recht schon als Mikroadenom angesprochen werden und andererseits könnten viele Papillome mit starker Kern- und Zellpolymorphie (z. B. Abb. 14) schon als maligne Bildungen klassiert werden. Und schließlich können auch die 3 von uns als Carcinome bezeichneten Tumoren als maligne Adenome aufgefaßt werden, da sie nicht zu hämatogenen Metastasen geführt hatten. Doch liegt uns im vorliegendem Zusammenhang nicht viel am Streit der Worte. So wichtig diese Fragen bei der täglichen Biopsiebeurteilung sind, hier steht die prinzipielle Frage der Ätiologie und der Histogenese im Vordergrund. Ausgehend von diesem Gesichtspunkt haben wir ziemlich willkürlich erst die scharf abgegrenzten Neubildungen als Adenome von den hyperplastischen Proliferationsinseln abgegrenzt und andererseits nur die 3 infiltrativ-destruktiv wachsenden Gebilde, von denen 2 auch Implantationsmetastasen aufwiesen, als Carcinome bezeichnet.

Die Häufigkeit des Erscheinen von Nierentumoren in unserem Beobachtungsgut weist eindeutig auf einen Zusammenhang zwischen der chronischen Bleiintoxikation und der Tumorentwicklung hin. Es stellt sich somit die Frage, ob das Blei direkt tumorauslösend und damit ein eigentlich carcinogener Stoff sei, oder ob sich eventuell ein anderer Mechanismus zwischen Bleiwirkung und Tumorentwicklung eingeschaltet habe. Für diese 2. Hypothese könnte die Tatsache des häufigen Vorkommens von Adenomen und Cystadenomen in menschlichen Narbennieren irgendwelcher Genese angeführt werden. Nachdem schon TRINKLE⁴ u. a. diese Verhältnisse untersucht hatten, unternahm es APITZ⁵ in einer umfassenden Arbeit, diese Beziehungen in meisterhafter Weise abzuklären. Er kam zum Schluß, daß die Narbenprozesse in den Nieren und die in ihnen beobachteten regeneratorischen Vorgänge sehr oft zu Adenombildungen führen. Immerhin scheinen ihm endogene (konstitutionelle ?) Faktoren dabei wesentlich mitbeteiligt zu sein, denn lange nicht alle Narbennieren enthalten derartige Neubildungen.

In unserem hier vorliegenden Beobachtungsgut treten eigentliche narbige Veränderungen stark in den Hintergrund, während die proliferativen dagegen sehr ausgeprägt sind. Diese letzteren nehmen ihren Ausgang teils in soliden Herden (Abb. 10), teil in Cysten (Abb. 7 und 8). Besonders deutlich lassen sich diese Vorgänge in den Cysten verfolgen, in welchen sich das überschießende Wachstum in der Papillenbildung augenfällig äußert (Abb. 7). Es scheint uns auf der Hand liegend, diese

Bildungen als die Vorstufen der Cystadenome anzusprechen. Die soliden tubulären und papillären Adenome dagegen dürften ihren Ursprung in den soliden „Proliferationsinseln“ nehmen (Abb. 10). Da die proliferativen Veränderungen in erster Linie die Henle-Schleifen und die Mittelstücke betreffen, ist es denkbar, daß die vorwiegend aus basophilen Zellen bestehenden Neubildungen (s. oben), welche den weitaus häufigsten Typ unserer Reihe bilden, aus Epithel dieser Tubulusabschnitte hervorgehen. Immerhin lassen Beobachtungen, wie die in Abb. 9 festgehaltenen, erkennen, daß das Hauptstückepithel unter Umständen direkt in das kleinzelige basophile Epithel übergehen kann, welches die Proliferationsinseln auszeichnet. Dieser Entdifferenzierungsvorgang scheint jedoch in quantitativer Hinsicht keine große Bedeutung zu besitzen. Die seltenen sog. onkocytären Adenome dagegen scheinen aus direkt proliferierendem Hauptstückepithel, also ohne Dazwischenschaltung eines Entdifferenzierungsvorganges, zu entstehen. Ein Beweis für diese Annahme, wie z. B. der Befund eines Bürstensaumes es wäre, läßt sich jedoch nicht erbringen. — Daß es durchwegs papilläre Tumoren waren, welche maligne entarteten, verdient keine weitere Erörterung, da diese Feststellung einer allgemein anerkannten Tatsache in der Tumorforschung entspricht. Ebenso die Tatsache, daß alle 3 Tiere 15 Monate und mehr, also sehr lange, im Versuch gestanden hatten.

Wenn sich auch die soeben geschilderte Morphogenese dieser Tumorbildungen weitgehend mit derjenigen der entsprechenden menschlichen Nierengewächse deckt, so heißt dies noch lange nicht, daß auch die Grundursache dieselbe sei. Die von APITZ⁵ u. a. vertretene These der Ersatzproliferation als Ursache der Tumorbildung scheint uns für die Verhältnisse beim Menschen weitgehend bewiesen zu sein, doch können gegen ihre bedingungslose Anwendung auf die experimentellen Bleitumoren gewichtige Gegenargumente angeführt werden. So ist der eigentliche Parenchymuntergang in der experimentellen Bleiniere sehr viel geringer, als es auf den ersten Blick den Anschein hat. Dies belegen schon die Gewichtsbestimmungen: Außer den mengenmäßig unwesentlichen Bleisalzablagerungen und den spärlichen Pigmenten wurden nämlich keine neuen Stoffe in diese Nieren eingelagert und auch die Neubildung von Narbengewebe ist nur unwesentlich. Es müßte demnach eigentlich eine Gewichtsabnahme die erste Äußerung des Gewebsuntergangs sein, wie dies bei der menschlichen Schrumpfniere ja wohl bekannt ist. Demgegenüber sind die Nieren unserer Bleitiere stets vergrößert, wie dies auch FINNER und CALVERY⁶, DALLDORF und WILLIAMS⁷ sowie CHIODI und SAMMARTINO⁸ beschrieben haben. Dabei mögen die Cystenbildungen mitspielen (EGER⁹), doch ist nach der Feststellung von CALVERY¹⁰ das Trockengewicht dieser Nieren eindeutig erhöht. Ferner tritt die Nierenvergrößerung schon nach 2—3 Wochen auf, also wesent-

lich vor der Entwicklung der Cysten. Schließlich zeigten CHIODI und SAMMARTINO, daß die Menge des Tubulusepithels an einseitig nephrektomierten Bleitieren 25% über den Werten der *beiden* Nieren von Normaltieren liegt, also eine eindeutige Zunahme des Parenchyms bestehen muß.

Der erste Einwand gegen die Narbengenese der Tumoren im Bleiversuch ist somit die Tatsache, daß eine Parenchymzunahme besteht und andererseits die Narbenbildung stark in den Hintergrund tritt.

Ein weiteres Gegenargument gegen die angeführte These ist die Feststellung, daß in eigentlichen Schrumpfnieren der Ratte, wie sie nach artifizieller oder spontaner Pyelonephritis, nach Masugi-Nephritis, Röntgenbestrahlung¹¹ usw. auftritt, Adenome praktisch nie beobachtet werden.

Damit stellt sich zwangsläufig die Annahme einer *spezifischen Bleiwirkung* bezüglich der Tumorauslösung in unseren Beobachtungen in den Vordergrund. Tatsächlich besteht eine der ersten histologischen Veränderungen der experimentellen Bleiniere in der Kernvergrößerung (CALVERY¹⁰, EGER⁹, FINNER und CALVERY⁶, CHIODI und SAMMARTINO⁸), welcher später eine deutliche Kernpolymorphie folgt (BLACKMAN¹², WACHSTEIN¹³), die BRÖGSITTER und WODARZ¹⁴ auch beim Menschen festgestellt haben. Da in dieser Phase auch Mitosestörungen gefunden werden (Abb. 6 c), liegt die Annahme einer direkten Bleiwirkung auf die Kerne nahe. Ferner wurde von FINNER und CALVERY⁶ ein besonders hoher Bleigehalt in den Kernen der Nierentubuli festgestellt, was HAMMETT¹⁵ bei den Pflanzen bestätigt. Weiter konnten HAMMETT¹⁶ sowie LEVAN¹⁷ bei Pflanzen eindeutige Mitosehemmung durch Bleilösungen erzeugen. Es wurde deshalb auch schon versucht, experimentell eine Hemmung des Tumorwachstums mit Blei hervorzurufen (BELL¹⁸). LETTRÉ¹⁹ vermutet eine chemische Reaktion zwischen Blei und Nucleoproteinen sowie Nucleinsäuren der Chromosomensubstanz mit Bildung unlöslicher Produkte als Ursache der Mitosehemmung. Eine lange andauernde Mitosehemmung hat, wie dies bei subcytoider Röntgenwirkung bekannt ist, eine Kernvergrößerung zur Folge. Die wegen der Mitosehemmung angesammelten Ribonucleoproteine führen ferner in beiden Fällen zu Nucleolenvergrößerung, zur Bildung eigentlicher Einschlußkörper³ und schließlich zu pathologischen Mitosen.

Bezüglich der Kernveränderungen in den Nierentubuli kann das Blei somit in die Gruppe der radiomimetischen Stoffe eingereiht werden, bedingt es doch wie diese pathologische Mitosen mit allen ihren Folgen. Unter die Wirkungsgruppe dieser Stoffe fällt neben der Mitosehemmung aber unter anderem auch die Cancerisierung der Zellen. Die Analogie zum Urethan drängt sich dabei unwillkürlich auf: Neben seiner allgemein bekannten antineoplastischen Wirkung in der klinischen Therapie

ist seine tumorerregende Potenz bei Mäusen erwähnenswert (Lungenadenome: Literatur s. ROGERS²⁰).

Auch vom prinzipiellen Standpunkt betrachtet ist dem Blei eine tumorerzeugende Wirkung nicht rundweg abzusprechen, zeigten doch SCHINZ und UEHLINGER²¹ sowie HUEPER²², daß andere Metalle (Chrom, Arsen, Kobalt bzw. Nickel) Tumoren erzeugen können. Aus der Literatur sind uns allerdings keine Mitteilungen über bleibedingte Tumoren bekannt geworden. Vielleicht sind es speciesbedingte Unterschiede, die hier entscheidend eingreifen, vielleicht auch Fragen der Bleidosierung, haben doch unsere Tiere proportional gesehen ein Vielfaches der in so kurzer Zeitspanne beim Menschen aufgenommenen Bleimengen erhalten.

Es spricht somit recht vieles für die These einer direkten Bleiwirkung im Sinne einer Kernstörung als Ursache der gesteigerten und atypischen Epithelproliferation mit Tumorbildung. Dabei handelt es sich um eine Beeinflussung lebender Zellen mit direkter konsekutiver Umwandlung in atypische Elemente mit enthemmter Wachstumsregulierung. Man könnte den grundsätzlich entscheidenden Vorgang auch als „direkte Enthemmungshyperplasie“ bezeichnen und ihm die „indirekte Form“ entgegenstellen. Diese letztere folgt vor allem chronischen Ersatzproliferationen, z. B. am Rand eines Magenulcus oder in der Portio. Sie unterscheidet sich von der direkten Form dadurch, daß sie das Absterben eines Gewebsbezirkes und seine sekundäre Reparation zur Voraussetzung hat. Auch dieser Mechanismus scheint bei der experimentellen Bleiniere eine gewisse Rolle zu spielen. So bezeichnet EGER⁹ die Nierenveränderung bei Bleivergiftung als tubuläre Schrumpfnieren, da er in den Frühphasen eine Abstoßung von degenerierten Tubuluszellen feststellen konnte. Auch in unseren Versuchen konnten gelegentlich einzelne Zellleichen in den Tubuluslumina nachgewiesen werden, doch scheint bei der von uns gewählten Bleidosierung diese Komponente eine eher untergeordnete Rolle zu spielen. Immerhin besteht kein Grund zur völligen Negierung einer Mitwirkung dieses Faktors beim Zustandekommen der Proliferationshyperplasie. — In diesem Zusammenhang müssen wir ferner eine weitere Form der Zellvermehrung erwähnen, die als „direkte Stimulationshyperplasie“ bezeichnet werden kann. Es handelt sich dabei um eine durch Hormoneinwirkung bedingte Zellwucherung*. Die endogene Form auf der Basis einer inkretorischen Erkrankung kann für den hier vorliegenden Fragenkomplex vernachlässigt werden. Dagegen verdient die exogene Form Erwähnung. Als Beispiel sei hier das Thio-uracil angeführt, welches durch Hemmung der Thyroxinbildung eine Mehrproduktion von thyreotropem Hypophysenhormon hervorruft und

* So haben KIRKMAN und BACON²³ bei männlichen Goldhamstern durch Stilbestrolinjektionen Nierenadenome und -carcinome erzeugen können.

auf diese Weise, also erst indirekt, zu einer Proliferation des Schilddrüsenepithels mit eventueller sekundärer maligner Entartung führt (HERRMANN²⁴). Ein analoger Mechanismus ist jedoch bezüglich Blei und Niere unseres Wissens nicht bekannt. Auch die Versuche von CHIODI und SAMMARTINO⁸ sprechen gegen eine solche Annahme, denn diese stellten nach Hypophysektomie und Adrenalektomie keine Hemmung der bleibedingten Nierenhypertrophie [und Hyperplasie (Verf.)] fest.

Im ganzen betrachtet dürfte somit die Annahme einer *Kombinationswirkung des Bleis* (direkte Enthemmungshyperplasie durch bleibedingte Kernstörungen und indirekte Regenerationshyperplasie) der Wirklichkeit am ehesten entsprechen. Im Unterschied zu den entsprechenden Bildungen in der menschlichen Niere und auch den primären Leberzellcarcinomen ist jedoch die regeneratorische Komponente in unseren Tumorbildungen gering, die 1. Komponente, also im vorliegenden Fall die carcinogene Wirkung, hoch einzuschätzen.

Bezüglich der Histogenese der sog. Hypernephrome haben unsere Versuche nichts Positives ergeben. In keinem Fall erinnerten die entstandenen Tumoren irgendwie an Grawitz-Tumoren oder Hypernephrome. Insbesondere fehlten die charakteristischen hollundermarkähnlichen Zellen mit Verfettung, auch ist der Gefäßgehalt unserer Tumoren gering. Durch Bleiwirkung lassen sich somit bei der *Ratte* wohl alle die Tumormassen erzeugen, welche in menschlichen Schrumpfnieren vorkommen, jedoch nie hypernephroide Gewächse. An sich würde diese Feststellung für die von APITZ⁵ u. a. vertretene Ansicht von der prinzipiell verschiedenen Histogenese der Hypernephrome und der übrigen epithelialen Nierentumoren sprechen. Allerdings ist uns auch kein Fall eines spontanen Hypernephroms bei der Ratte bekannt. Eine bestimmte Antwort auf die Frage, ob das normale renale Tubulusgewebe den Mutterboden für die hypernephroiden Tumoren abgibt, wie dies heute mehrheitlich angenommen wird, oder ob sie aus versprengten Anlagekeimen hervorgehen (s. APITZ⁵), lässt sich deshalb aus den vorliegenden Versuchen wohl nicht ablesen.

Zusammenfassung.

Bei Ratten, welche die wöchentliche subcutane Applikation von 20 mg Bleiphosphat (Gesamtdosierung 40—760 mg) 10 Monate und mehr überleben, entwickeln sich in einem sehr hohen Prozentsatz (19 von 29) Adenome, Papillome und Cystadenome der Nierenrinde. In 3 Fällen beobachteten wir Carcinome, von denen 2 intraperitoneal bzw. im Nierenbecken Metastasen gesetzt hatten. Das früheste Auftreten von Tumoren wurde schon knapp 4 Monate nach Versuchsbeginn beobachtet. Eine direkte Beziehung zwischen Bleidosis und Häufigkeit der Tumor-

entwicklung scheint nicht zu bestehen. Die kleinste Bleidosis, mit welcher ein Tumor erzeugt wurde, betrug 120 mg.

Die Untersuchungen der bleibedingten Veränderungen in Rattenieren ergaben in den frühen Phasen Cystenbildungen und später Atypie sowie Hyperplasie des Tubulusepithels. Alle Anzeichen sprechen dafür, daß ein direktes Eingreifen des Bleis in den Kernstoffwechsel, gefolgt von Mitosehemmung, den Grundvorgang der Bleiwirkung darstellt. Bezuglich der Nierenläsion müssen dem Blei somit radiomimetische Eigenschaften zuerkannt werden und zwar im Sinne einer Störung des Kernstoffwechsels mit folgender Enthemmungshyperplasie. Sehr wahrscheinlich spielen jedoch bei der hier erörterten Tumorgenese auch regeneratorische Prozesse nach bleibedingtem Epitheluntergang eine Rolle. Diese scheinen hier allerdings sehr viel unbedeutender zu sein, als sie bei der Tumorgenese in menschlichen Narbennieren angenommen werden müssen. Das Vorliegen einer hormonalen Stimulationshyperplasie kann dagegen ziemlich sicher ausgeschlossen werden.

An Hypernephrome erinnernde Nierentumoren wurden in den vorliegenden Untersuchungen nicht beobachtet.

Literatur.

- ¹ HEIM, F., u. Ph. SCHWARTZ: In R. JAFFÉ, Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Berlin: Springer 1931. — ² ZOLLINGER, H. U.: Schweiz. Z. Path. **15**, 666 (1952). — ³ ZOLLINGER, H. U.: Schweiz. Z. Path. **14**, 446 (1951). — ^{3a} DIAZ-RIVERA, R. S., and R. C. HORN: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **59**, 161 (1945). — ⁴ TRINKLE, A. J.: Amer. J. Canc. **27**, 676 (1936). — ⁵ APITZ, K.: Virchows Arch. **311**, 328 (1943). — ⁶ FINNER, L. L., and H. O. CALVERY: Arch. of Path. **27**, 433 (1939). — ⁷ DALLDORF, G., and R. R. WILLIAMS: Science (Lancaster, Pa.) **102**, 668 (1945). — ⁸ CHIODI, H., and R. A. SAMMARTINO: Nature (Lond.) **160**, 680 (1947). — ⁹ EGER, W.: Virchows Arch. **299**, 654 (1937). — ¹⁰ CALVERY, H. O.: J. Amer. Med. Assoc. **111**, 1722 (1938). — ¹¹ ZOLLINGER, H. U.: Schweiz. Z. Path. **14**, 349 (1951). — ¹² BLACKMAN, S. S.: Bull. Hopkins Hosp. **58**, 384 (1936). — ¹³ WACHSTEIN, M.: Amer. J. Path. **25**, 608 (1949). — ¹⁴ BROGSITTER, A. M., u. H. WODARZ: Dtsch. Arch. klin. Med. **139**, 129 (1922). — ¹⁵ HAMMETT, F. S.: Protoplasma (Berl.) **5**, 135 (1928/29). — ¹⁶ HAMMETT, F. S.: Protoplasma (Berl.) **5**, 534 (1928/29). — ¹⁷ LEVAN, A.: Nature (Lond.) **156**, 751 (1945). — ¹⁸ BELL, W. B.: Some aspects of the cancer problem. London 1930. — ¹⁹ LETTRÉ, H.: Naturwiss. **33**, 75 (1946). — ²⁰ ROGERS, S.: J. of Exper. Med. **93**, 438 (1951). — ²¹ SCHINZ, H., u. E. UEHLINGER: Z. Krebsforsch. **52**, 425 (1942). — ²² HUEPER, W. C.: Cancer Res. **11**, 257 (1951). — ²³ KIRKMAN, H., and R. L. BACON: Cancer Res. **10**, 122 (1950). — ²⁴ HERRMANN, E.: Schweiz. med. Wschr. **1951**, 45, 1097.

Prof. Dr. HANS U. ZOLLINGER,
Pathologisches Institut der Universität Zürich, Schmelzbergstraße 12.