

XVIII.

**Experimenteller Beitrag zur Erkenntnis der
bei Nephritis auftretenden Hypertrophie
des linken Herzens.**

(Aus der speziell physiologischen Abteilung des Physiologischen Instituts
in Berlin.)

Von

Dr. M. Katzenstein,

Chirurg in Berlin.

(Hierzu 3 Abbildungen im Text.)

Bei Untersuchungen über den arteriellen Collateralkreislauf¹⁾ habe ich zur Lösung einer Frage, die an dieser Stelle unbesprochen bleiben möge, Experimente gemacht, die sich auf den Unterschied der totalen und partiellen Unterbindung des Nierenstiels in ihrer Wirkung auf den allgemeinen Blutdruck beziehen. Ich konnte auf Grund der damaligen Untersuchungen annehmen, daß die totale Unterbindung auf den allgemeinen Blutdruck einen anderen Einfluß haben dürfte, als die partielle. Da die Ergebnisse dieser Untersuchungen den ursächlichen Zusammenhang zwischen Nephritis und Herzhypertrophie unserem Verständnis näher zu bringen vermögen, sollen sie im folgenden kurz mitgeteilt werden.

Die ganze, sehr reichliche Literatur über diesen Gegenstand hier anzuführen, versage ich mir, zumal da vollkommene Zusammenstellungen in der Arbeit von Richard Zander²⁾ und den Arbeiten von Senator³⁾ sich finden. Nur soweit das

- 1) M. Katzenstein, Über Wesen und Entstehung des arteriellen Collateralkreislaufs. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 77.
- 2) Richard Zander, Morbus Brightii und Herzhypertrophie. Zeitschr. für klin. Med. Bd. IV.
- 3) H. Senator, Die Erkrankungen der Nieren in Nothnagels Handbuch, Wien 1899. S. 85—99. — H. Senator, Beiträge zur Pathologie der Nieren und des Harns. Dieses Archiv Bd. 73, S. 1 und 313. — J. Munk und H. Senator, Zur Kenntnis der Nierensekretion: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Blutdruckänderungen auf die Harnabsonderung. Dieses Archiv Bd. 114.

bisher bekannte zum Verständnis des Folgenden notwendig ist, möge es mitgeteilt werden.

Bekanntlich hat L. Traube als erster eine Erklärung des Zusammenhangs zwischen Nephritis und Herzhypertrophie gegeben. Die Schrumpfung des Nierenparenchyms wirkt nach Traube vermindernd auf die Blutmenge, die in einer gegebenen Zeit aus dem Arterien- in das Venensystem übertritt, sie wirkt weiter vermindernd auf die Flüssigkeitsmenge, die in der Zeiteinheit dem Aortensystem zur Bildung des Harnsekrets entzogen wird. Hierdurch vermehrt sich die Gesamtflüssigkeitsmenge und damit die mittlere Spannung im Aortensystem, die ihrerseits eine Hypertrophie des linken Ventrikels zur Folge hat. Gegen diese Auffassung ist einzuwenden, daß die Zurückhaltung der Flüssigkeitsmenge schon deshalb eine Ursache der Blutdruckerhöhung nicht sein kann, weil bei bestimmten Formen der Nephritis sogar eine vergrößerte Flüssigkeitsabsonderung sich findet, überdies dürften wohl andere Organe, Lungen, Haut, Darm gegen eine absolute Vermehrung der Flüssigkeitsmenge im Arteriensystem durch Ausscheidung des Überschusses eintreten. Von besonderem Werte scheinen mir die experimentellen Untersuchungen Richard Thomas¹⁾ zu sein, der an gesunden und kranken Nieren Durchströmungsversuche vorgenommen und nachgewiesen hat, daß die Strömungswiderstände, die der Nierengefäßbezirk dem Kreislauf bietet, bei chronischer, interstitieller Nephritis wesentlich erhöht sind. Der Grund für diese Zirkulationsstörung ist nach Thomas die beträchtliche Verkleinerung der Kapillarbahnen im Nierenkreislauf. Scheinbar nicht mit Unrecht bestreitet Senator, daß diese von Thoma gefundene Erhöhung der Widerstände bei Nephritis den allgemeinen, mittleren Arteriendruck zu erhöhen imstande ist. Lagen doch die experimentellen Arbeiten Ludwigs²⁾ und seiner Schüler vor, aus denen hervorgeht, daß selbst die Unterbindung beider Nierenarterien eine Erhöhung des allgemeinen Blutdrucks hervorzurufen nicht imstande ist. Senator nimmt daher bei den verschiedenen Formen der

¹⁾ Richard Thoma, Zur Kenntnis der Zirkulationsstörung in den Nieren bei chronisch interstitieller Nephritis. Dieses Archiv Bd. 171.

²⁾ Ludwig und Thiry, Über den Einfluß des Halsmarks. Wien. akad. Sitzungsberichte Bd. 49. 1864.

Nephritis verschiedene Ursachen für die Entstehung der Herz-hypertrophie an. Nach Senator ist bei der chronischen par-enchymatösen Nephritis die Erhöhung des Aortendruckes die Folge der Überladung des Blutes mit Harnstoff; hierbei ist jedoch zu bemerken, daß ein experimenteller Nachweis der dauernden Blutdruckerhöhung durch Harnstoffinjektion nicht vorliegt. Ustimowitsch¹⁾ konnte zwar eine vorübergehende Blutdruckerhöhung nach Injektion sehr großer Mengen von Harnstoff nachweisen; sie blieb jedoch nach der zweiten Injektion aus. Bei chronisch interstitieller Nephritis nimmt Senator ebenfalls eine Erhöhung des allgemeinen Blutdrucks an, als deren Ursache er die mehr oder weniger ausgebreitete Verdickung der kleinen Gefäße ansieht. Was Ursache und was Wirkung bei diesen einzelnen Momenten ist, läßt sich nicht bestimmt sagen, und es ist wohl sicher, daß in einem Fall die Nephritis früher vorhanden ist als die Arteriosklerose und umgekehrt. Bei der Lektüre der letzten Senatorschen Arbeit (in Nothnagels Handbuch) erhält man den Eindruck, als ob es lediglich die Untersuchungen Ludwigs und Thirys wären, die ihn hinderten, anzunehmen, daß Erhöhung der Widerstände in den Nierenbahnen in vielen Fällen die Ursache für die Hypertrophie des Herzens ist. Er schreibt z. B. an einer Stelle, wo er die Traubesche Auffassung der Flüssigkeitsvermehrung als Ursache verwirft: „Weit mehr hat die Annahme für sich, daß die hydropischen Ergüsse durch Druck auf die Gefäße den Kreislauf erschweren und das Herz zu stärkerer Arbeit veranlassen.“ Ausschlaggebend waren mit Recht für Senator die Arbeiten Ludwigs und seiner Schüler, die fanden, daß Unterbindung der Nierenarterie keinen Einfluß auf den allgemeinen Blutdruck hat. Ich konnte jedoch durch Versuche nachweisen, daß Totalunterbindung der Nierenarterien einerseits und Vermehrung der Widerstände im Nierenkreislauf, während dieser im Zusammenhang mit dem übrigen Körperkreislauf bleibt, andererseits, eine ganz verschiedene Wirkung auf den allgemeinen Blutdruck haben.

¹⁾ Ustimowitsch, Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig.
1870. S. 194.

Da der Blutdruck in weiten Grenzen beim selben Organismus unter den Einflüssen der Nahrungsaufnahme, Bewegung usw. schwankt, so können derartige Untersuchungen selbstredend nur in derselben Sitzung unter Vermeidung dieser Fehlerquellen gemacht werden. Die Veränderungen des Blutdrucks können nur dann als Folge unseres Eingriffs angesehen werden, wenn alle anderen Einflüsse ausgeschaltet werden. Auf einem anderen Wege hat Oskar Israel¹⁾ Blutdrucksteigerungen von 3 bis 6 mm Hg gefunden, dadurch, daß er bei 15 Kaninchen, denen eine Niere exstirpiert war, den Blutdruck bestimmte und die hierbei gefundene mittlere Zahl mit einer ebenso gefundenen Zahl von normalen Tieren verglich.

Ich habe allerdings bei vielen Versuchen gefunden, daß Kaninchen sich nicht gut für derartige Versuche eignen; auch bei den im folgenden verwerteten Experimenten sind die an Kaninchen vorgenommenen fast sämtlich negativ. So dürfte die nur geringe Steigerung des Blutdrucks, die Israel gefunden, zu erklären sein.

Ich habe jedesmal in einer Sitzung bei 18 Tieren den Einfluß der partiellen und totalen Abklemmung der Nierenarterie bezw. des Nierenstiels auf den allgemeinen Blutdruck studiert. Bei 5 Versuchen wurden Kaninchen verwandt, bei 13 Hunde. In den imfolgenden verwerteten Versuchen wurden die Hunde curarisiert; der Versuch begann 1 bis 2 Stunden nachdem die Curareinjektion gemacht war, um so alle Schwankungen des Druckes auszuschließen. Dieser wurde in der Carotis gemessen und mittels des Gad-Cowlschen Manometers auf eine rotierende Trommel aufgeschrieben. Sofort nach dem Versuch wurde die Kalibrierung mit dem Quecksilbermanometer vorgenommen. In länger dauernden Versuchen wurden die Tiere warm eingehüllt, um so den Einfluß der Abkühlung auf die Tiere zu vermeiden; dies gelang aber nur bis zu einem gewissen Grade. Die Nieren wurden extraperitoneal freigelegt und aus allen Umhüllungen herauspräpariert; bei den Versuchen an den Nierenarterien wurden nur diese, ohne die Nierennerven, abgeschnürt. Es

¹⁾ Oskar Israel, Experimentelle Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Nierenkrankheiten und secundären Veränderungen des Zirkulationssystems. Dieses Archiv Bd. 86, S. 295.

wurden alle Manipulationen an beiden Nieren zu gleicher Zeit vorgenommen.

Vorausschicken möchte ich, daß auch ich in keinem einzigen Falle eine Blutdruckerhöhung durch vollkommene Ligatur des Nierenstiels bzw. der Nierenarterien gefunden habe.

Andere Resultate erhielt ich bei Erhöhung der Widerstände im Nierenkreislauf, während dieser in Zusammenhang mit dem allgemeinen Körperkreislauf blieb. Die Schwierigkeit dieser Versuche bestand hauptsächlich darin, daß ein solcher Zusammenhang sehr oft wegfiel; z. B. wurde die scheinbar partielle Abschnürung sehr leicht zu einer totalen und die Torquierung

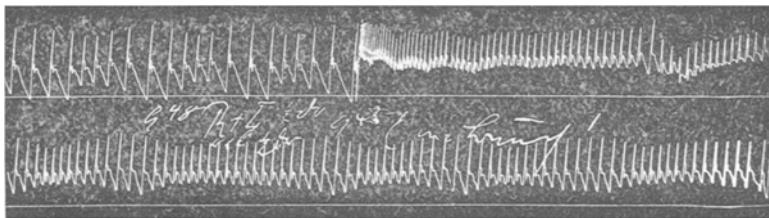


Fig. 1.

des Nierenstiels habe ich in den ersten Versuchen zu stark gemacht; statt einer halben habe ich oft 2 bis 3 Drehungen vorgenommen und hierdurch eine totale Abschnürung bewirkt. Dieser Fehler ist nur durch eine genaue Beobachtung der Wirkung des Eingriffs auf die Nieren zu vermeiden. Bei totaler Abschnürung des Stiels sind die Nieren meist klein, schlaff, anämisch; bei völligem Verschluß der Arterien allein stark gespannt, blau. Bei partieller Abschnürung der Nierenarterien sieht man auf der Rinde die kleinen Arteriolae mit rotem Blute gefüllt.

**A. Erhöhung der Zirkulationswiderstände in Nieren,
die nicht aus dem allgemeinen Kreislauf
ausgeschaltet wurden.**

I. Torquierung des Nierenstiels.

In den Versuchen 1, 3 und 7 habe ich beide Nieren beim Kaninchen 2 bis 4 mal um 180° gedreht; hierbei habe ich

ebensowenig wie bei der vollkommenen Ligatur eine Steigerung des allgemeinen Blutdrucks erzielt. Im Versuch 4, 5 und 6 (Fig. 1) wurden durch Drehung der Nieren um 90° Steigerungen von 10 mm Quecksilber (in maximo) bis zu halbstündlicher Beobachtung gesehen, eine Steigerung, die sofort verschwand, wenn die vollkommene Ligatur angeschlossen wurde.

II. Lockere Umschnürung des Nierenstiels bzw. der Nierenarterien.

Die unvollkommene Ligatur des Stiels mit ganz weichem, dünnen Gummischlauch wurde im Versuch 2, 11, 12, 13, 14, 15 ausgeführt. Im Versuch 2 bei einem Kaninchen, bei dem der Blutdruck dauernd herunterzugehen die Tendenz hatte, stieg nach der Umschnürung der Druck jedesmal und fiel um so stärker nach Freigabe der Zirkulation. Im Versuch 12, bei einem sehr jungen Hunde, war die Blutdrucksteigerung nur

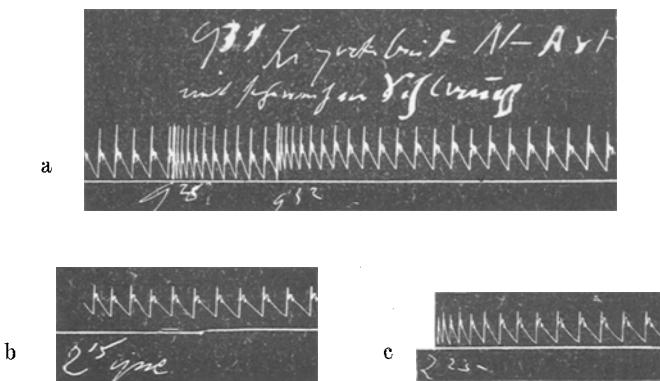


Fig. 2.

vorübergehend vorhanden, ebenso im Versuch 13, bei dem sie nur 13 Minuten beobachtet wurde. In den übrigen Versuchen dieser Reihe verursachte die Erschwerung des Blutkreislaufs der Nieren eine dauernde Erhöhung des allgemeinen Blutdrucks, also eine Vermehrung der Herztätigkeit. Im Versuch 11 ist sie $4\frac{3}{4}$ Stunden, im Versuch 14 ist sie 2 Stunden beobachtet, im Versuch 15 5 Stunden in einer Höhe von 10 bis 15 Hg. In all diesen Versuchen sinkt der Druck sofort nach Vornahme

der vollkommenen Ligatur bzw. der Exstirpation der Nieren zur Norm herab.

Es möge hier als Beispiel das Protokoll des Versuchs 11 Platz finden.

8,25^h Curareinjektion, alsdann Kanüle in Carotis, Freilegung und Präparation der Nierenarterien.

9,20^h Absoluter Druck der Carotis.

9,22^h Auf die Nulllinie.

9,31^h Lockere Umschnürung beider Nierenarterien mit weichem Schlauch, danach sofort leichte Steigerung des Blutdrucks (Fig. 2a), die langsam, aber dauernd zunimmt und 2,15^h (Fig. 2b) noch vorhanden ist. Nach der um 2,25^h vorgenommenen Exstirpation beider Nieren geht der Blutdruck auf die ursprüngliche Höhe wieder zurück (Fig. 2c).

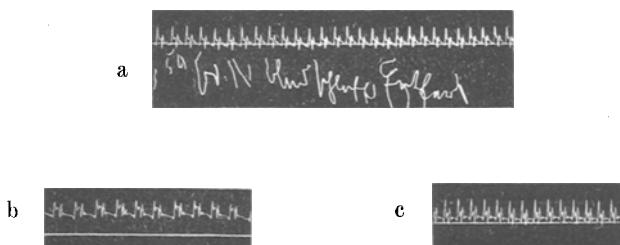


Fig. 3.

III. Thrombosen der Nierenkapillaren als widerstandserhöhendes Moment.

Bei den verschiedensten Versuchen hatte ich die Umschnürung zu fest angelegt. Der Fehler kann durch Beobachtung der Nieren, die hierbei vollkommen erschlaffen, und durch Nachlassen der Umschnürung wieder gut gemacht werden. Dies war mir jedoch aus äußeren Gründen im Versuch 16 nicht möglich, dessen Protokoll hier folgen möge. (Fig. 3.)

Bei einem zweijährigen Terrier war 8,40^h die Curareinjektion gemacht worden, 9,20^h war ihre Wirkung vorhanden, 9,45^h sind die Nierenarterien ohne Blutung präpariert und 9,46^h die Nulllinie eingestellt und bis 10^h beobachtet. Als dann werden die Nierenarterien mit 2 Gummischläuchen scheinbar locker abgebunden. Da ich dann zu einem Kranken gerufen wurde, konnte ich den Versuch zunächst nicht weiter beobachten, vor allem auch nicht die Wirkung der Umschnürung. 1,50^h sehe ich wieder nach und finde den Blutdruck etwas gesunken (Fig. 3a), die Nieren bläulich, vollkommen schlaff und blutleer; es hatte also eine vollkommene Ligatur

stattgefunden und der Nierenkreislauf war ausgeschaltet. Nun lasse ich in die Nieren, deren kleine Gefäße thrombrosiert sind und den Kreislauf bedeutend erschweren, das Blut durch Entfernung der Schläuche hineinfließen. 1,55 h ist der Blutdruck um 5 mm gestiegen, er steigt weiter bis 10 mm Hg. (Fig. 3b.) Nachdem diese Steigerung 18 Minuten beobachtet ist, wird dann die vollkommene Ligatur beider Nieren vorgenommen; der Blutdruck geht sofort wieder auf die alte Höhe herunter (Fig. 3c).

Es hatte in diesem Versuch also offenbar die 4 Stunden dauernde totale Abschnürung Veränderungen im Kapillarsystem der Niere zur Folge, nämlich Thrombosen, die für die Weiterbeförderung des Blutes große Widerstände bedeuten. Dieser Erhöhung der Widerstände durch Thrombose von Kapillaren entspricht offenbar die durch Verlegung von Kapillaren durch entzündliche Prozesse bzw. Kompression durch Exsudat (Sennator) bei Nephritis entstehende Erschwerung des Kreislaufs. Sie kann nur durch eine Vermehrung der Herztätigkeit und Erhöhung des Blutdruckes überwunden werden.

In den Versuchen 17 und 18 wurde dieselbe Anordnung wie im Versuch 11 getroffen. Beide Versuche ergaben in gleicher Weise das Resultat, daß trotz vollkommener Ligatur der Blutdruck herabgeht, um bei Einschaltung der Zirkulation und Einschaltung großer Widerstände sofort wieder zu steigen. Das Protokoll des Versuchs 18 möge in extenso wiedergegeben werden.

12. XI. 04. 8,15 h Curareinjektion. Kanüle in Carotis. Präparation der Nierenarterien.

9,46 h Blutdruck 130 mm Hg.

9,48 h Lockere Umschnürung beider Nierenarterien.

9,50 h Blutdruck 140 mm Hg.

10 h " 140 " "

10,5 h " 140 " "

10,15 h " 150 " "

10,20 h " 150 " "

10,25 h Totale Abklemmung beider Nierenarterien.

10,30 h Blutdruck 150 mm Hg.

10,32 h " 140 " "

10,35 h " 140 " "

10,50 h " 125 " "

11 h " 125 " "

12,30 h " 115 " "

1,12 h " 100 " "

Dieses sehr bedeutende Absinken des Blutdrucks im Laufe mehrerer Stunden ist wohl nicht allein durch die Abklemmung der Nierenarterien bedingt; es dürfte hierbei vor allem die nicht ganz zu vermeidende Abkühlung des Tieres eine Rolle spielen. Die Tatsache ist aber sicher, daß die lockere Umschnürung der Nierenarterien bei einer Beobachtung von etwa 32 Minuten eine deutliche Blutdrucksteigerung hervorruft, und daß die totale Abklemmung, die sich anschließt, sofort ein Sinken des Blutdruckes bewirkt. Der nun folgende Teil des Experimentes bestätigt diese Tatsache nach anderer Richtung.

1,12^h Blutdruck 100 mm Hg.

Alsdann Entfernung der totalen Abklemmung.

1,15^h Blutdruck 110 mm Hg.

1,20^h " 115 " "

1,25^h " 120 " "

1,30^h " 130 " "

1,35^h " 130 " "

Dieser Teil des Versuches beweist zur Evidenz, daß die Einschaltung des Nierenkreislaufs, dessen Kapillaren infolge der langen Abklemmung thrombosiert sind und somit große Widerstände darstellen, wieder ein Ansteigen des Blutdrucks um 30 mm Hg hervorbringt. Da der Gesamtblutdruck unter der langen Dauer des Versuchs gesunken war, so bedeutet das Erreichen von 130 mm Hg um 1,35^h gegen den Blutdruck von 130 mm Hg um 9,46^h eine Steigerung.

1,35^h Blutdruck 130 mm Hg.

1,40^h Entfernung der Nieren.

1,45^h Blutdruck 120 mm Hg.

1,50^h " 110 " "

1,52^h " 105 " "

2^h " 100 " "

Mit der Entfernung der Nieren sinkt mithin der Blutdruck in 20 Minuten wieder um 30 mm Hg. Genau dasselbe Resultat hatte der Versuch 17 ergeben; die lockere Umschnürung des Nierenstiels, ebenso wie das Einfüllenlassen des Blutes in die durch lange dauernde Ligatur thrombosierten Nierenkapillaren bewirkten eine Blutdrucksteigerung von etwa 30 mm Hg des jeweilig gemessenen Blutdrucks, während der Blutdruck prompt in gleicher Weise mit der Einschaltung der totalen Ligatur bzw. der Entfernung der Nieren sinkt.

B. Vollkommene Ligatur des Nierenstiels bzw. der Nierenarterien.

In den Versuchen 1, 2, 3, 4, 5 wurde an die Torquierung des Stiels die vollkommene Ligatur angeschlossen und keine Steigerung des Blutdrucks gefunden. Ebenso in den Versuchen 11, 12, 13. Im Versuch 15, 16, 17, 18 geht unter der totalen Ligatur der Blutdruck sogar herab. Ein Teil dieses Sinkens ist zweifelsohne auf Rechnung der langen Versuchsdauer zu setzen, bei der sich das Tier, trotz der Vorsichtsmaßregeln etwas abkühlt. Jedoch auch im Versuch 8, 9 und 10, bei denen der Versuch kürzere Zeit dauerte und nur die Ligatur vorgenommen wurde, sinkt der Blutdruck, und zwar wurde im Versuch 8 beim Kaninchen der ganze Stiel unterbunden, im Versuch 9 bei einem Hunde der Stiel ohne die präparierten Venen und im Versuch 10 bei einem Hunde die präparierten Nierenarterien. In diesem Falle wird zunächst ein Ast, der den oberen Pol versorgt, unterbunden, dann der des unteren und so fort, und gleichmäßig mit jeder Ligatur der neuen Arterie sinkt, wenn auch jedesmal wenig, der Blutdruck.

Aus diesen mit möglichster Vermeidung aller Fehlerquellen vorgenommenen Untersuchungen geht zweifelsohne hervor, daß nach totaler Unterbindung der Nierenarterie bzw. des Nierenstiels eine Erhöhung des allgemeinen Blutdrucks nicht eintritt, in einzelnen Fällen sogar eine Herabsetzung. Ganz anders wirkt die Einschaltung von Widerständen in den Nierenkreislauf, wenn dieser mit dem allgemeinen Kreislauf in Zusammenhang bleibt. In diesem Falle konnten mehrere Stunden lang ganz wesentliche Steigerungen des allgemeinen Blutdrucks nachgewiesen werden.

Auf eine Erklärung dieses außerordentlich merkwürdigen Unterschieds möchte ich an dieser Stelle nicht eingehen, so viel jedoch ist sicher, daß bei der Kürze der Versuchsdauer chemische Produkte nicht die Ursache sein können, denn, wie schon erwähnt, mußte Ustinowitsch eine außerordentlich große Menge Harnstoff in das Blut einspritzen, um eine Blutdruck erhöhung zu erzielen, die jedoch rasch vorüberging. Und bei der relativen Kürze der Versuche können sich so große

Mengen Harnstoff und anderer Sekretionsprodukte nicht an- sammeln.

Da Thoma bei seinen Durchströmungsversuchen bei chronischer interstitieller Nephritis eine wesentliche Vermehrung der Widerstände im Nierengefäßbezirk nachweisen konnte und da ich im Vorhergehenden bei künstlicher Erhöhung der Strömungswiderstände in den Nieren bei gesunden Tieren eine Erhöhung der Herztätigkeit und Vermehrung des Blutdrucks gefunden habe, so dürfte damit das Entstehen der Hypertrophie des linken Ventrikels bei chronischer Nephritis und auch sonstigen Erkrankungen der Nieren, bei denen eine Vermehrung der Strömungswiderstände entsteht, vollkommen erklärt sein.

Die Strömungswiderstände in den Nieren nehmen bei Nephritis wesentlich zu; dieser Vermehrung der Widerstände paßt sich das Herz durch eine Vermehrung seiner Tätigkeit an, die sich in einer Erhöhung des allgemeinen Blutdrucks dokumentiert und im Laufe der Zeit zur Hypertrophie des linken Ventrikels führt. Zweifelsohne hat Senator Recht, wenn er meint, daß die verschiedenen Formen der Nephritis verschiedene Ursachen haben und daß bei einer Form verschiedene Faktoren in Betracht kommen. Bei einem großen Teil der Nephritiden besteht aber die Anschauung zu Recht, daß Erhöhung der Widerstände im Kreislauf der Nieren die Ursache für die Hypertrophie des linken Ventrikels ist, da ja durch obige Versuche nachgewiesen ist, daß Einschaltung von Widerständen bei gesunden Tieren eine Erhöhung des Blutdrucks hervorruft. Die Versuche Ludwigs, die ich vollkommen bestätigen konnte, können als Gegenbeweis gegen diese Auffassung nicht mehr gelten; denn durch meine Versuche ist der Unterschied der Widerstandserhöhung im Nierenkreislauf, wenn dieser vom allgemeinen Kreislauf völlig ausgeschaltet wurde oder mit ihm im Zusammenhang blieb, bewiesen.