

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg
[Leiter: Prof. Dr. *Th. Fahr*]
und der Universitäts-Frauenklinik Hamburg [Leiter: Prof. Dr. *Th. Heymann*].)

Kreislaufstörung und Nierenleiden.

Von
Dr. E. Gmelin und **Dr. Ernst Laas**
Leitender Arzt am Deutschen Hospital zu Jerusalem. Assistent am Institut.

(Eingegangen am 24. September 1932.)

An der Universitäts-Frauenklinik in Hamburg sind vor längerer Zeit von *Gmelin* und *Mulzer* Versuche an Hunden angestellt worden, die einen Beitrag zu der gegenwärtig lebhaft erörterten Frage liefern sollten, inwieweit Kreislaufstörungen ursächlich an der Entstehung der Nierenleiden, insbesondere der Eklampsienere und der akuten diffusen Glomerulonephritis, beteiligt sind (Schrifttum in den Handbuchartikeln von *Volhard* und *Fahr*).

Bekanntlich setzt *Volhard* an den Anfang des Geschehens bei der Glomerulonephritis Krampfstöße der Arteriae interlobulares. Diese Krämpfe sollen dazu führen, daß die Glomeruli zeitweise nur von einem fast oder ganz blutzellfreien „Plasmafaden“ durchströmt werden. Unter diesen Umständen — die *Volhard* mit denen in einer Gewebeskultur vergleicht — soll es bei genügender Dauer der Ernährungsstörung zu Wucherung der Glomeruluszellen kommen. Wenn dann bei vorübergehenden Unterbrechungen des Krampfes der vorgeschalteten Gefäße wieder Blut in die Schlingen einströmt, sollen die eingeschwemmten Leukocyten an den veränderten Endothelien haften bleiben. Die Vorgänge an den Glomeruli sollen also dem Wesen nach nicht primär entzündlich, sondern Folge der spastisch bedingten Blutleere sein.

Im Gegensatz dazu wird von seiten der meisten Pathologen (*Fahr*, *Herzheimer* u. a.) die Entzündung, die „Endocapillaritis“ der Glomeruli, als das erste Ereignis angesehen und die Blutleere der Knäuelschlingen als zwangsläufige Begleitererscheinung dieser Entzündung, insofern als die Schlingen teils durch die gewucherten Zellen eingeengt, teils durch die angesammelten Leukocyten verlegt werden.

An Versuchen, der Frage durch künstliche Erzeugung von Nierenentzündung an Tieren näherzukommen, ist das Schrifttum reich (s. *Volhard*), und ein großer Teil von diesen Versuchen wäre nach Ansicht der Verfasser als gelungen zu bezeichnen. Bei kritischer Durchsicht stellt sich aber heraus, daß — mit vereinzelten Ausnahmen, die bis jetzt der Bestätigung von anderer Seite entbehren — die verschiedenartigen Eingriffe (meist Einverleibung von chemischen oder bakteriellen Giften oder von Bakterien selbst) in den Glomeruli immer nur vorwiegend alternativ-exsudative, oft ausgesprochen nekrotisierende Vorgänge zur Folge gehabt haben, gegenüber denen die für die Glomerulonephritis so kennzeichnenden proliferativen Veränderungen zurücktreten. In einem großen Teil der Versuche waren überdies die

Veränderungen durchaus nicht so gleichmäßig in der ganzen Niere ausgebildet, wie es bei Glomerulonephritis der Fall zu sein pflegt. Es ist überhaupt mißlich, bei einem derart aus alternativen, proliferativen und exsudativen Gewebsveränderungen zusammengesetzten — und eben deswegen von den Pathologen als Entzündung gewerteten — Vorgang, wie bei der Glomerulonephritis, aus Ähnlichkeiten im histologischen Bild auf die Gleichheit der Krankheit zu schließen. Solche Ähnlichkeiten sind wohl bei den meisten künstlichen Nierenschädigungen aufzufinden, vor allem wenn sie mit stärkeren entzündlichen Vorgängen einhergehen, wie etwa bei der Einspritzung lebender oder toter Keime, ohne daß sonst, besonders auch im klinischen Verlauf, irgend etwas für Glomerulonephritis spräche.

Die Versuche von *Gmelin* und *Mulzer* sind nicht in der Erwartung unternommen worden, daß mit ihnen eine Glomerulonephritis zu erzeugen sei. Sie hatten zum Ziel, die bisherigen Untersuchungen über Nierenveränderungen nach Kreislaufstörung mittels einiger neuer Versuchsanordnungen zu ergänzen, die ähnliche Bedingungen schaffen sollten, wie sie nach *Volhards* Ansicht die Glomerulonephritis auslösen. Veranlassung zu ihren experimentellen Untersuchungen hat gegeben, daß auch bei der Eklampsie die Nierenveränderungen von manchen (*Zange-meister*, *Hinselmann*) auf Gefäßspasmen zurückgeführt werden. Neuerdings hat wieder *Axel Olsen* auf Grund von Tierversuchen den Standpunkt vertreten, daß wahrscheinlich das Nierenleiden bei Eklampsie eine Folge von Gefäßspasmen sei.

Die Befunde, die wir an den vorliegenden histologischen Präparaten (Hämatoxylin-Eosinfärbung, sowie Färbungen auf Fett und Elastin) erhoben haben, geben zwar nicht die Möglichkeit, Beziehungen zur Glomerulonephritis herzustellen, verdienen aber gerade deswegen wohl einiges Interesse, so daß wir sie kurz schildern wollen.

Die Versuche wurden an 14 Hunden ausgeführt und zerfallen in 3 Gruppen.

1. Rhythmische Abklemmung der Nierenarterie (6 Hunde),
2. Unterbindung oder Einengung der Nierenarterie oder eines ihrer Äste (6 Hunde).
3. Adrenalineinspritzung in die Nierenarterie (2 Hunde).

Bei allen Versuchen wurden in Äthernarkose beide Nieren nach Bauchschnitt freigelegt.

Um den Tieren die langdauernde Laparotomie zu ersparen, sind außerdem bei einer Anzahl anderer Hunde für die Versuche in Gruppe I die Nieren vom Rücken her freigelegt worden. Es hat sich dann aber nicht vermeiden lassen, die Nieren etwas aus ihrem Bett zu heben, um die rhythmischen Abklemmungen vornehmen zu können. Bei diesem Luxieren der Niere ist es aber schon zu einer gewissen Störung des Blutumlaufes gekommen. Deshalb ist dieses Verfahren aufgegeben.

Erste Versuchsgruppe.

Diese Versuchsanordnung ist gewählt, weil die Beobachtung der Capillaren am Nagelfalz bei Eklamptischen zeigt, daß die mehr oder weniger völlige Abdrosselung der Capillaren oder Präcapillaren keine

dauernde, sondern eine ausgesprochene unterbrochene ist. Auch bei der Dauer der Abklemmung und der Freigabe des Blutstromes ist bei den Versuchen den tatsächlichen klinischen Beobachtungen am Nagelfalz Ekla[m]ptischer möglichst Rechnung getragen. Bei den Versuchen ist der Stamm der Arterie der einen Niere bestimmte Bruchteile einer Minute mit den Fingern oder einer anatomischen Pinzette abgeklemmt und wieder freigelassen; dies wurde in gleichmäßigem Wechsel bis zu 4 Stunden fortgesetzt. Die andere Niere ist zum Vergleich unberührt gelassen. Am Ende des Versuches war die Niere der Versuchsseite meist größer und dunkler blaurot als die der unbehandelten Seite.

Auch dies entspricht den Befunden an den Finger[cap]illaren. Auch dort sehen wir keine Blutleere, sondern eine venöse Blutüberfüllung mit Erweiterung der venösen Schenkel der Capillaren.

4 Hunde wurden sogleich nach Beendigung des Versuches getötet. Der histologische Befund bei ihnen war gering und ist mit wenigen Worten zu erschöpfen. Bei zweien bestanden überhaupt keine wesentlichen Abweichungen gegenüber der anderen Seite, bei den beiden anderen beschränkten sie sich auf stärkere Blutfülle der Capillaren, vorzüglich derer des Rindenzwischengewebes, viel weniger der Glomeruluschlingen und der Markcapillaren; bei dem einen Hund war die Blutüberfüllung im ganzen nur mäßig, bei dem anderen recht stark. Auch bei diesen Hunden waren sonst weder an den Knäueln noch an den Kanälchen Veränderungen zu bemerken.

2 Hunde blieben einige Tage nach dem Versuch am Leben. Bei beiden war die Arterie je 20 Sek. abgeklemmt und 40 Sek. freigelassen worden, bei dem einen (Hund B 1) 3 Stunden lang, bei dem anderen (Hund B 2) 2 Stunden lang; jener wurde 4 Tage, dieser 2 Tage nach dem Versuch getötet. Nach Schluß des Eingriffes war bei beiden Tieren die Niere vergrößert und dunkler blau. Während histologisch Hund B 2 außer einigen hyalinen Zylindern gar keine Abweichung der Niere bot, hatte B 1 auffällige frische Veränderungen an den Kanälchen: Reichlich hyaline und körnige Zylinder in den Kanälchen distal von den Hauptstücken und in den Sammelröhren, die zylinderhaltigen Kanälchen weit, mit flachem Epithel. In den Hauptstücken viel wabige und hyalintropfige Umwandlung der Zellen, gelegentlich mit Zellabstoßung. Fleckweise mäßige Blutüberfüllung der Rindencapillaren, besonders um die Glomeruluskapseln, Glomeruli mäßig bluthaltig, ohne Abweichung.

Es sind demnach in dieser Versuchsgruppe primär, soweit überhaupt Veränderungen deutlich waren, Kreislaufstörungen in Gestalt von Blutüberfüllung der Nierenrinde erzielt worden und sekundär degenerative Veränderungen am Kanälchenepithel. Das Ergebnis ist also grundsätzlich gleich dem nach zeitweiliger Unterbindung der Nierenarterie, wie es von vielen Seiten übereinstimmend beschrieben worden ist (*Groß, Posner u. a.*); die Abweichung bei Hund B 1 entspricht in ihrer Stärke etwa

der, die nach einstündiger zeitweiliger Unterbindung der Arterie nach 24 Stunden angetroffen wird.

Zweite Versuchsgruppe.

Neben den rhythmischen Zusammenziehungen ist sowohl an den Fingercapillaren, wie auch besonders an den Schlagadern des Augenhintergrundes eine gewisse toxische Engerstellung der Arterien bzw. der arteriellen Schenkel der Capillaren bei Eklamptischen festzustellen.

Demgemäß wurden an 6 Hunden Unterbindungen oder Einengungen der Nierenarterie oder ihrer Äste vorgenommen. Bei 2 Hunden wurde einseitig der eine der beiden Hauptäste der Nierenarterie unterbunden und der andere durch eine locker gelegte Schlinge eingeeengt, bei 2 anderen der Stamm selbst auf dieselbe Weise eingeeengt, beim fünften nur die Unterbindung des einen Astes ausgeführt, beim sechsten auf der linken Seite der eine Ast unterbunden, auf der rechten der Stamm eingeeengt. Die Hunde wurden 1—3 Monate nach dem Eingriff getötet.

Auch bei dieser Versuchsgruppe erübrigen sich Einzelbeschreibungen der histologischen Befunde, da es sich im wesentlichen um gleichartige Zustände, nur mit Gradverschiedenheiten, handelt. Etwas getrübt wurde das Bild durch Spontanveränderungen, meist in Gestalt der interstitiellen lymphocytären Nephritis, die in geringer bis mäßiger Stärke bei 5 Hunden vorhanden war; gelegentlich fanden sich ferner einige jener miliaren tuberkelähnlichen Granulome, die durch Spulwurmlarven ausgelöst werden. Wo überhaupt eine beträchtliche Verschiedenheit in der Ausbildung der spontanen interstitiellen Nephritis in den beiden Nieren bestand, waren die Veränderungen auf der Seite des Versuchs stärker als auf der anderen, vielleicht ein Hinweis darauf, daß solche Eingriffe der spontanen interstitiellen Nephritis einen neuen Antrieb geben können.

Als Folge der Arterienastunterbindung fanden sich entsprechend große Nekrosen, oft mit starken Kalkniederschlägen in den Randteilen; bei länger zurückliegender Unterbindung waren sie größtenteils narbig umgewandelt. Umrahmt waren sie von mehr oder weniger breiten atrophischen Streifen, deren Kanälchen reichlich Zylinder enthielten; die Knäuel zeigten an diesen Stellen alle Stufen fortschreitender Verdünnung und Hyalinisierung.

Der Versuch, die Arterie, wie oben angegeben, nicht ganz zu verschließen, sondern nur einzuengen, hatte in keinem Falle verwertbare Veränderungen zur Folge.

Dritte Versuchsgruppe.

An 2 Hunden wurden Adrenalineinspritzungen in die Nierenarterie ausgeführt, um an Stelle der mechanischen eine pharmakologisch bedingte Zusammenziehung der Gefäße zu setzen. Bei Hund B 3 wurde eine

1%ige Lösung angewandt. Im ersten Versuch wurde 1 ccm in die linke Nierenarterie eingespritzt, daraufhin wurde die Niere fleckig blaß; im Verlauf von 10 Min. nahm die Fleckung etwas ab. Nach 5 Tagen wurde noch einmal gespritzt, diesmal in Abständen von 15 Sek. 10mal $\frac{1}{10}$ ccm. Die Niere wurde wieder blaß und verkleinerte sich. 2 Tage später wurde der Hund getötet.

Das histologische Bild wird beherrscht von großen nekrotischen Keilen, die, wie regelmäßig bei Infarkten in der Hundeniere, aus einem breiten vorwiegend anämischen Teil in der Rinde und einem schmäleren hämorrhagischen Gebiet im äußeren Markstreifen bestehen. Die linke Niere ist von ihnen dicht durchsetzt, aber auch in der rechten Niere finden sich einige gleichartige Nekrosen. Die erhaltenen Nierenbezirke außerhalb der Nekrosen weisen keine Abweichung auf, insbesondere sind die Knäuel frei von jeglicher Kernvermehrung oder Leukocytenanhäufung. Eine Verlegung eines Gefäßes als Ursache der Nekrosen fand sich in keinem Schnitt.

Infarktbildung, ohne daß ein organischer Gefäßverschluß nachweisbar wäre, ist in der menschlichen Pathologie nicht ohne Beispiel. *Neubürger* hat vor einiger Zeit derartige Vorkommnisse zusammengestellt und über eigene Beobachtungen berichtet, bei denen er auf Reihenschnitten durch derartige Niereninfarkte keinen Pfropf im zuführenden Gefäß fand. Da es sich dabei um Zustände entweder nach operativen Eingriffen in der Bauchhöhle oder nach einem Unfall handelte, erklärt er diese Befunde durch spastische Zusammenziehung von Gefäßen auf Grund traumatischer Einwirkung. Wie *Neubürger* meint, sei diese bei Operationen besonders dann gegeben, wenn die Niere freigelegt und betastet worden sei.

Bei dem in Rede stehenden Versuch sind traumatische Einflüsse durch die Freilegung beider Nieren ohne weiteres sicher; die Grundlage für den funktionellen Gefäßverschluß hat aber zweifellos die Einspritzung des Adrenalin gebildet, das in dieser Menge in dieser Nierenarterie gespritzt noch im ganzen Körper und damit auch in der anderen Niere wirksam wird. Es mag sein, daß auch bei dem — für den Gesamtorganismus ja belanglosen — funktionell bedingten Infarkten nach Operationen am Menschen die vorbeugende Anwendung von Mitteln, die die Gefäßerregbarkeit erhöhen, eine Rolle spielt; sicher aber kann die im allgemeinen größere Neigung des Menschen zu Gefäßkrämpfen allein schon dazu genügen, wie die Infarkte nach Unfall lehren.

Bei Hund B 4, dem in gleicher Flüssigkeitsmenge eine zehnmal geringere Adrenalinmenge eingespritzt wurde (bei jedem Versuch 1 ccm einer Lösung 1 : 10 000, $\frac{1}{20}$ ccm alle 15 Sek.), antwortete die Niere beim ersten Versuch noch mit deutlicher Verkleinerung, beim zweiten Versuch 5 Tage später aber gar nicht mehr. Der Hund wurde nach 8 Tagen getötet. Die histologische Untersuchung deckte eine geringgradige frische interstitielle Spontanephritis in beiden Nieren auf, sonst aber keinerlei auf die Einspritzung zu beziehende Veränderung. Es dürfte mit der Ausbildung der Spontanephritis zusammenhängen, daß

die sichtbare Folge der Einspritzung vom ersten zum zweiten Versuch abnahm; ist es doch bekannt, wie sehr die Wirksamkeit des Adrenalins vom Zustand des Gewebes abhängt und daß Entzündungsherde gegen Adrenalin sehr unempfindlich werden.

Das *Ergebnis der Versuche* ist folgendes: In allen 3 Versuchsgruppen haben die verschieden gearteten Störungen der Blutversorgung stets nur mehr oder minder schwere degenerative Veränderungen bewirkt, die vor allem die Kanälchen, später und in geringerem Maße die Glomeruli betrafen; Beziehungen zu den Vorgängen bei Glomerulonephritis haben sich nicht ergeben. — Es kann nun allerdings nicht geleugnet werden, daß die Bedingungen, die nach *Volhards* Ansicht die Glomerulonephritis einleiten, mit den beschriebenen Versuchsanordnungen kaum in genügender Annäherung erreicht worden sind. Wohl sind in der ersten Gruppe Kreislaufstörungen besonderer Art in rhythmischem Wechsel über längere Zeit erzielt worden, aber es kann doch keine Rede davon sein, ebensowenig wie bei der zweiten Versuchsgruppe, daß diese Kreislaufstörungen den von *Volhard* angenommenen Krämpfen der Arteriae interlobulares in ihrer Wirkung auf die Niere gleichzusetzen wären. Etwas anders liegen die Dinge in der dritten Gruppe, in der mit Adrenalineinspritzungen gearbeitet wurde. Es ist bekannt, daß nach Anwendung von Adrenalin, das seinen Angriffspunkt an den peripheren Gefäßen hat, die Zahl der durchbluteten Glomeruli bis auf 10 und 5% sinkt, während alle anderen nur noch einen fast blutzellenfreien Plasmastrom enthalten (*Volhard*) — Bedingungen also, die genau denen entsprechen, die nach *Volhard* am Anfang der Glomerulonephritis stehen. Der Wert der Versuche leidet aber darunter, daß die Adrenalinwirkung zu schnell vorübergeht.

Trotz dieser Einwände behalten diese Untersuchungen ihre Bedeutung insofern, als sie mit besonderen Versuchsanordnungen die Erfahrung erneut bestätigen, daß reine Kreislaufstörungen an der Niere nur degenerative Veränderungen zu erzeugen pflegen, nicht aber proliferativ-entzündliche an den Glomeruli.

Weniger bestimmt und eindeutig sind die Ergebnisse für die Entscheidung der Frage zu verwerten, inwieweit Gefäßkrämpfe bei der Entstehung der Eklampsieniere zu verwerten sind. Sowohl in den Versuchen als auch bei der Eklampsieniere werden degenerative Veränderungen festgestellt. Eine Ähnlichkeit der histologischen Bilder liegt also zweifellos vor. Hieraus darf aber nicht ohne weiteres geschlossen werden, daß nun auch die Ursache dieser Veränderungen die gleiche sei. Die Nierenveränderungen bei der experimentellen Kreislaufstörung und bei der Eklampsie sind als schwere diffuse degenerative Nierenschädigungen aufzufassen. Sie können sowohl auf einer quantitativen Verschlechterung der Blutversorgung beruhen als auch auf einer qualitativen im Sinne einer giftigen Einwirkung des Blutes auf das Parenchym.

Welche von beiden Ursachen bei der Eklampsieniere vorliegt, kann aus dem histologischen Bild nicht entnommen werden.

Man kann also nach den hier vorliegenden Ergebnissen nur sagen, daß sie nicht gegen die Möglichkeit einer Entstehung der Eklampsieniere durch Gefäßkrämpfe sprechen. Einen positiven Beweis für diese Art der Entstehung stellen sie aber nicht dar.

Schrifttum.

Fahr: Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. 6/1. 1925. — *Groß*: Beitr. path. Anat. 51 (1911). — *Heynemann*: Die Eklampsie. Handbuch der Urologie, Bd. 3, S. 599. 1928. — *Hinselmann*: Die Eklampsie. Bonn: Friedrich Cohen 1924. — *Neubürger*: Virchows Arch. 265, 789 (1927). — *Olsen, Axel*: Einige Untersuchungen über die Nierenfunktion bei Eklampsie usw. Kopenhagen: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck 1932. — *Posner*: Virchows Arch. 79, 311 (1880). — *Volhard*: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6. 1931. — *Zangemeister*: Verh. dtsch. Ges. Gynäk. 15 I (1913).
