

Aus dem Pathologischen Institut der Stadt Nürnberg (Vorstand: Prof. Dr. E. RIX).

## **Die Bedeutung von Zirkulationsregulationen für die sogenannte hypochlorämische Nephrose\*.**

Von

**H. CAIN und K. H. ZOLNHOFER.**

Mit 11 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 17. Juli 1954.)*

HATANO schließt seine Ausführungen zu den Experimenten über Kalknephrose bei Hypochlorämie mit den Worten: „Warum der starke Chlorverlust die Epithelien der Hauptstücke und der trüben Anteile der HENLESchen Schleifen zur Nekrose und Verkalkung bringt, ist aus unseren Versuchsergebnissen nicht zu ersehen. Wir halten weitere Experimente für nötig, um diese Frage zu klären.“ Auch die histologischen Befunde an der Niere bei Sublimat-, Verbrennungs- und Hyperthermieschäden zeigen eine immer wiederkehrende, gleichartige Lokalisation der geschädigten Harnkanälchenepithelien. RIX und DIETRICH stimmten auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie in Kiel in der Diskussion zu dem Vortrag von RIX über experimentelle Untersuchungen zur Frage der Hyperthermie in der Annahme einer möglichen Gefäßalteration im Sinne RICKERS zur Deutung der fleckweisen Verteilung der Gewebsschädigungen bei Hyperthermie überein. Schon diese wenigen Wiedergaben aus dem Schrifttum lassen erkennen, daß die Frage nach dem Grund der bestimmten Lokalisation von den bisherigen Untersuchern nur mit mutmaßlichen Äußerungen beantwortet wurde. Wir wollen in der vorliegenden Arbeit versuchen, auf der Basis tierexperimentell gewonnener Befunde der Lösung des Problems näher zu kommen. Wir dachten dabei nicht nur an eine Gefäßalteration im Sinne RICKERS, sondern auch an die Möglichkeit der Bedeutung eines Gefäßfaktors im Sinne TRUETAS. Der von TRUETA und Mitarbeitern 1947 erbrachte Nachweis des Bestehens eines „short-circuit“ in der Niere könnte unseres Erachtens zur Deutung der offen gebliebenen Frage mit herangezogen werden, zumal hierdurch der Einfluß der Blutversorgung und damit des humoralen Milieus auf das Protoplasmaeiweiß der Nierenepithelien hervorgehoben wird. Unsere Untersuchungen gehen von der Reproduktion der Versuche HATANOs aus und führen entsprechend den vermuteten Beziehungen zu den unten beschriebenen drei Versuchsreihen. HATANO erzielte die Hypochlorämie bei Hunden durch Pylorusverschlußoperation (subseröse Unterbindung in Pylorushöhe).

\* Die Arbeit wurde ermöglicht durch Mittel, die uns von ROLAND Graf FABER-CASTELL in Nürnberg zur Verfügung gestellt wurden.

*Bemerkungen zur Methodik.*

Als Versuchstiere dienten Ratten, Katzen, Hunde und Füchse. Die Operationen aller Versuchsreihen wurden bei den Ratten in Äthernarkose, bei Katzen, Hunden und Füchsen in intraperitonealer Eunarcon-Narkose (0,6—0,9 cm<sup>3</sup>/kg Körpergewicht einer 10%igen Lösung) durchgeführt. Die jeweils angewandte operative Methodik ist im einzelnen aus den Tabellen ersichtlich. Alle Tiere bekamen nach der Operation nur Aqua dest. zu trinken. Die medikamentöse Nachbehandlung findet sich ebenfalls in den Tabellen verzeichnet. Bei einer Anzahl von Tieren konnten wir blutchemische Untersuchungen durchführen. Die Bestimmung von Rest-N, Kalium, Calcium und Natrium sowie die Elektrophorese-Analysen und Gesamteiweißbestimmungen wurden nach den im klinisch-chemischen Laboratorium üblichen Methoden durchgeführt<sup>1</sup>.

Die Bestimmung von NaCl im Vollblut führten wir nach der Mikromethode von BANG, der sog. Blättchenmethode, durch: Blutentnahme beim lebenden Tier aus dem Ohr oder durch Venenpunktion, an der Leiche aus dem Herzen; Aufsaugen des Blutes auf abgewogene Filterkartons; Bestimmung der aufgesaugten Blutmenge mit der Torsionswaage; zweimalige Extraktion im Reagensglas über 24 Std mit 92%igem Alkohol. aethylicus pur.; anschließend Titrationsanalyse mit n/100 AgNO<sub>3</sub> gegen K<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub> (7%ige Lösung) als Indicator; Berechnung des Ergebnisses unter Berücksichtigung eines gleichzeitigen Leerversuchs. Hierbei erzielten wir Normalwerte, die bei allen Tieren um 500—600 mg-% lagen. Bei einigen Versuchstieren gelang es, den Verlauf des Abfalls des NaCl-Spiegels, wie später an einem Beispiel gezeigt, zu verfolgen.

Zur histologischen Untersuchung kamen bei fast allen Tieren außer Nieren, Herz und Leber noch Lunge, Magen, Gehirn und Nebennieren. Alle Organe wurden in Formalin fixiert. Die Schwere der nekrotisierenden und mit Verkalkungen einhergehenden Nephrose wird mit 1 (leicht), 2 (mittelschwer) und 3 (schwer) gekennzeichnet. Es wurden folgende Färbungen angewandt: H.-E., v.G., Sudan, Fibrin, Kossa, Goldners Trichromfärbung. In den Tabellen wurden Versuche, die zur Ausarbeitung der Methodik dienten sowie solche mit gleichartigen Ergebnissen nicht angeführt.

*Versuchsreihe 1.*

Pylorusverschlußoperation:

- a) ohne Nachbehandlung,
- b) zur Steigerung der Salzsäureproduktion und -ableitung mit nachfolgenden Histamin-Apomorphin-Injektionen bzw. Magenspülungen.

Die zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse dieser Versuchsreihe zeigt, daß nicht in allen Fällen die hypochlorämische Nephrose zu erzielen war. Auch konnte bei einigen Tieren kein genügend starker Abfall der NaCl-Werte trotz längerer Versuchsdauer erreicht werden. Hinsichtlich der postoperativen Symptomatik konnten wir die gleichen Beobachtungen machen wie HATANO. Besonders hervorzuheben ist die Abnahme des Hautturgors als Ausdruck zunehmender Exsiccose. Bei der Obduktion fand sich eine hochgradige Viscosität des Blutes. Nach

<sup>1</sup> An dieser Stelle sei Herrn Oberchemiker Dr. K. LINHARDT, Vorstand des Chemischen Instituts des Allgemeinen Städtischen Krankenhauses Nürnberg, für die Durchführung der genannten chemischen Untersuchungen und Beratung in chemisch-analytischen Fragen besonders gedankt.

Tabelle 1.

Versuchstier	Art des operativen Eingriffs	Nachbehandlung	Überlebenszeit  Std.	NaCl (mg-%) im Vollblut		Grad der histologischen Nierenveränderung
				vor	nach	
				der Operation		
Fuchs 1	Magendurchtrennung am Pylorus, Verschluß der Stümpfe	Aqua dest. zu trinken	56	526	378	1
Fuchs 2	subseröse Pylorusunterbindung	desgl.	75	550	203	2—3
Hund 1	desgl.	Aqua dest. zu trinken und Magenausheberung	79	604	243	1
Ratte 1	episeröse Pylorusunterbindung	Aqua dest. zu trinken und Magenausheberung, Histamin sc.	41	560	250	2
Katze 1	subseröse Pylorusunterbindung	desgl.	98	600	400	0
Hund 2	desgl.	Aqua dest. zu trinken/Histamin und Apomorphin	57	600	321	1

längerer Versuchsdauer und Zunahme der Rest-N-Werte war außerdem die Harnblase fast oder ganz leer. Nekrotische Nierenveränderungen sind bei 3 Tieren beginnend, bei 2 Tieren stark ausgeprägt und bei einem überhaupt nicht zu beobachten. Ein Tier mit starken Veränderungen (Fuchs 2) zeigt auch Nekrosen in der Herzmuskulatur. Bei den anderen Tieren sind keine weiteren Organschädigungen, die mit Hypochlorämie erklärt werden können, nachzuweisen. Allerdings sind die Nebennieren noch nicht regelmäßig berücksichtigt. In den an zahlreichen Stellen untersuchten Nieren wechselt die Intensität der nekrotischen Veränderungen. Während sie in manchen Gebieten sehr stark ausgeprägt sind, lassen sie sich in anderen Präparaten der gleichen Niere nur geringgradig oder gar nicht beobachten. Die Lokalisation der Nekrosen folgt nach unserer Ansicht trotz dieses Wechsels in den verschiedenen Präparaten einer Niere einem bestimmten Prinzip. Die Nekrosen liegen bei Veränderungen geringeren Grades im Bereich der Hauptstücke und der Kanälchen der untersten Markzone. Beim Intensitätsgrad 2 und 3 erstrecken sie sich auch auf die Kanälchenabschnitte der Markstrahlen. Dadurch entsteht bei Betrachtung mit Lupenvergrößerung das Bild einer radiären Anordnung von Streifen nekrotischer Bezirke. Außerdem sind an der äußeren Grenze der inneren Markzone auf dem Sagittalschnitt

bandförmig sich ausbreitende Nekrosen mit Verkalkungen zu beobachten. In den Nieren der mit Histamin behandelten Tiere sind die Nekrosen etwas geringgradiger in ihrer Ausdehnung bei gleicher Lokalisation. Ein anderer auffallender histologischer Befund ist durch das Verhalten der Blutgefäße bedingt. Im Bereich der äußeren Markzone sind Gefäßabschnitte des Vasa recta-Systems besonders weit und prall mit Erythrocyten erfüllt. Bei rein sagittaler Schnittführung sind sie bündelartig angeordnet und verzweigen sich reiserartig in die Rinde. Zwischen diesen Bündeln erkennt man Vasa recta, die kleinkaliberig und kaum blutgefüllt sind. Die Capillaren im unteren Anteil der inneren Markzone sind blutleer, die im oberen Gebiet der inneren Markzone weit und reichlicher bluthaltig. Die Markstrahlcapillaren sind meist leer. Entsprechend der unterschiedlichen Blutfülle des Marks finden sich in der Rinde Gebiete wechselnder Durchblutung, d. h. Partien, in denen das intertubuläre Capillarnetzwerk weit ist und durch starke Blutfülle hervortritt und solche mit engem, leeren Capillarnetz. Betrachten wir die Lokalisation der Nekrosen unter Berücksichtigung des beschriebenen Gefäßbefundes, so erkennt man im Bereich der nekrotisch veränderten Kanälchenabschnitte enge und blutarme oder blutleere Capillaren. Dagegen sind die Gefäße des intertubulären Netzwerkes in den erhaltenen Rinden- und Markpartien gut bluthaltig. Wenn auch nicht in allen Präparaten die Bedingung des reinen Sagittalschnittes vorliegt und deshalb z. B. die Vasa recta mehrfach im Schrägschnitt getroffen sind, so glauben wir doch, eine Beziehung zwischen der Blutfülle im Markbereich und der herdförmigen Blutarmut in der Rinde erkennen zu können. Hierauf wird bei der Auswertung aller Versuchsergebnisse noch näher eingegangen werden.

Nach HATANOS Erfahrungen tritt die nekrotisierende Nephrose bei langsamem, mäßigen Chlorverlust nicht auf. Dies liegt bei der Katze 1 vor. Die Urämie läßt sich in diesem Fall mit dem histologischen Befund einer interstitiellen Nephritis — wie sie bei Katzen häufiger gefunden wird — erklären. Die Nierengefäße sind bei diesem Tier gleichmäßig weit und gut mit Erythrocyten gefüllt. Der NaCl-Spiegel war nur bis 400 mg-% gesunken.

#### *Versuchsreihe 2.*

Aus den Ergebnissen der Versuchsreihe 1 leiteten wir die Methodik der nun darzustellenden Versuche ab. Wir beabsichtigten, unter Hintanhaltung von Exsiccose mit erhöhter Blutviscosität und Hungererscheinungen durch Zufuhr von Eiweißhydrolysaten, Flüssigkeit, Traubenzucker und schließlich auch Kreislaufmitteln den gesamten Kreislauf zu bessern. Durch die gegebenen Pharmaka hofften wir in die autonomen Schutzmechanismen des Nierengeäßsystems eingreifen

Tabelle 2.

Versuchstier	Art des operativen Eingriffs und der Nachbehandlung	Gegebene Medikamente in cm <sup>3</sup> /kg/Tag							NaCl (mg-%) im Vollblut		Grad der histologischen Nieren- veränderung	
		Amino- trat rectal	Aqua dest. i.v.	Physiologische Trauben- zuckerlösung		Sym- patol s.c.	Cora- min s.c.	Car- diazol s.c.	Coffein 10 %ig s.c.	Lobe- lin s.c.		
				s.c.	i.v.							
Katze 2 (48 Std)	Episeröse Pylorusunterbin- dung, Magenvorwand- fistel/Magenspülungen	12,5		62,5		0,8				0,15	604 368	1—2
Katze 3 (60 Std)	Subseröse Pylorusunterbin- dung/Magenspülungen, Histamin	10,6									590 282	0
Katze 4 (104 Std)	Pylorusdurchtrennung/Ver- schluß der Stümpfe. Wit- zelfistel		4,5								387	0
Fuchs 3 (44 Std)	Subseröse Pylorusunterbin- dung			48,5							550 418	0
Katze 6 (60 Std)	Subseröse Pylorusunterbin- dung und Histamin/Aus- heberung			27,8		0,33		0,28		0,17	200	0
Hund 3 (144 Std)	Pylorusdurchtrennung, Ver- schluß der Stümpfe. Wit- zelfistel			55,0	4,6	0,09	0,05	0,11	0,05	0,11	532 250	0
Hund 4 (115 Std)	Subseröse Pylorusunterbin- dung, Histamin, Apomor- phin			14,4	22,9	0,12	0,10	0,12	0,12	0,12	532 154	0
Katze 10	—	15									etwa	0
Katze 11	—	20									600 600	0

Überlebenszeit 60 Std

zu können mit dem Ziele, trotz bestehender Hypochlorämie eine gleichmäßige Durchblutung der Nieren zu bekommen. Die Versuche wurden in folgender Weise ausgeführt:

Pylorusverschlußoperation mit postoperativer

a) rectaler Zufuhr von Eiweißhydrolysaten (Aminotrat), bei einem Tier zusätzlich Traubenzuckerlösung und Kreislaufmittel.

b) Infusionsbehandlung mit 1. Aqua dest i.v., 2. physiologischer Traubenzuckerlösung s.c., 3. physiologischer Traubenzuckerlösung und Kreislaufmitteln i.v. und s.c. sowie Histamin- und Apomorphin-Injektionen.

An Kreislaufmitteln wurden angewandt: Sympatol, Coramin, Cardiazol und Coffein, außerdem auch Lobelin. Die Dosierung der verwendeten Medikamente wird in  $\text{cm}^3/\text{kg}/\text{Tag}$  in der Tabelle 2 angegeben. Bei subcutaner Infusionsbehandlung wurden die Kreislaufmittel mit der Infusionslösung gemischt, bei intravenöser Infusionsbehandlung zusätzlich subcutan injiziert.

Ergänzend zur Tabelle 2 seien im folgenden Auszüge aus den einzelnen Versuchsprotokollen wiedergegeben. Die Auswertung dieser Versuchsergebnisse erfolgt zusammen mit denen der Versuchsreihe 3 in der abschließenden Besprechung.

*Katze 2.* Die histologische Untersuchung der Nieren zeigt im Bereich der Hauptstücke stellenweise Epithelnekrosen und die Kanälchenlichtungen angefüllt mit Kalkschollen. Im äußeren Band der äußeren Markzone ebenfalls häufig an den Kanälchen Nekrosen und Verkalkungen. In Glomeruluscapillaren, vor allem aber in den Kapselräumen der Glomeruli und Kanälchenlichtungen, zum Teil auch in den Lumina der intertubulären Capillaren und in den intertubulären Gewebsspalten sieht man sehr oft homogene oder feinkörnige fibrinpositive Massen. Manche Glomeruli sind völlig homogen mit solchen Eiweißmassen ausgefüllt unter Verlust ihrer gewohnten Struktur. Die Blutfülle im Capillarsystem der Rinde wechselt, meist ist sie sehr gering. Die Vasa recta sind eng, zum Teil ganz leer, zum Teil mit wenigen roten Blutkörperchen gefüllt (Abb. 1 und 2).

*Katze 3.* Fast regelmäßig sieht man in den Kapselräumen der Glomeruli mit H.E. blaß-bläulich-rötlich tingierte tropfige oder schollige Massen liegen, wie sie auch in Harnkanälchenlichtungen zu finden sind. An den Kanälchenepithelien sind nirgends Nekrosen erkennbar. Die intertubulären Spalten sind mitunter erweitert nach Art der serösen Entzündung. Die Blutfülle der Rindencapillaren wechselt, meist ist sie gut. Die Vasa recta enthalten reichlich Erythrocyten, ebenso die Capillaren der mittleren Markzone.

Im linken Herzen sind öfters intensiv eosinrot gefärbte Homogenisierungen von Muskelfasern zu beobachten, an denen keine Querstreifung mehr hervortritt. Andere Muskelfasern sind aufgelockert mit gut erkennbarer Querstreifung. Die linke Nebenniere (nur diese ist untersucht) zeigt eine sehr schmale Zona fasciculata mit Lipoidarmut. Die unterste Rindenzone ist auffallend breit und völlig ohne Lipoidstoffe.

*Katze 10 und Katze 11.* Glomeruli und Harnkanälchen völlig intakt. Keine Eiweißablagerungen nachweisbar.

*Katze 4.* In den angefertigten Nierenpräparaten keine Nekrosen. Die Rindencapillaren sind mäßig bluthaltig, die Vasa recta gut mit Erythrocyten erfüllt. Auch an anderen Organen keine Besonderheiten.

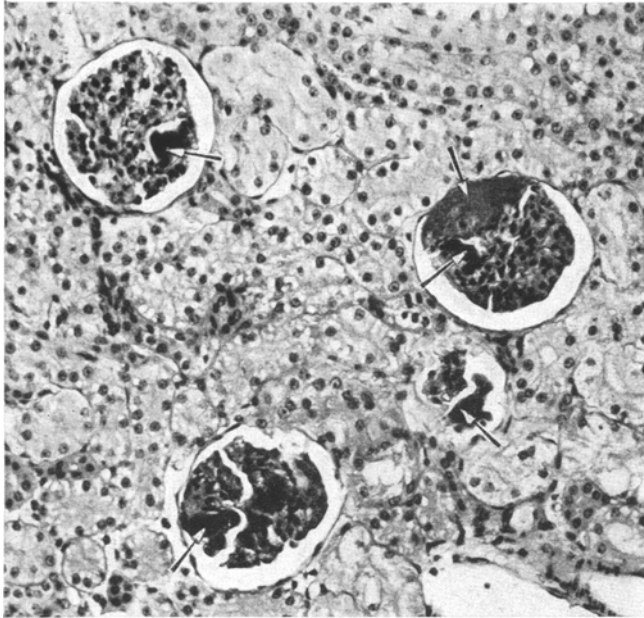


Abb. 1. Katze 2 (Aminotrat). In den Glomeruli und ihren Kapselräumen Eiweißmassen.

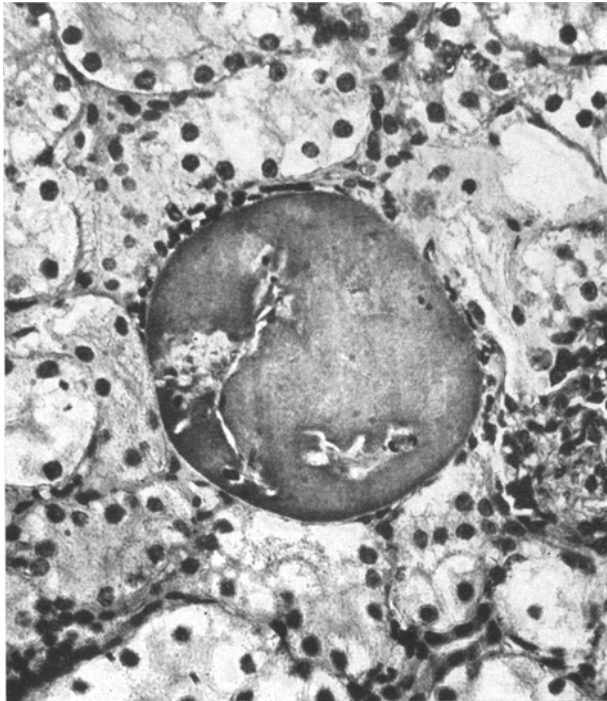


Abb. 2. Katze 2 (Aminotrat). Glomerulus bei stärkerer Vergrößerung.

*Fuchs 3.* In den Nieren überall gut erhaltenes Zellbild. Sie sind im ganzen gut durchblutet.

*Katze 6.* Die Nieren lassen nirgends Epithelnekrosen erkennen. In den Kapselräumen vieler Glomeruli liegen blaßbräunliche homogene Massen meist körnigen Charakters, die sich bei der Goldner-Färbung violett darstellen. Manche Gebiete zeigen den Befund seröser Entzündung. Die Blutfülle ist im großen und ganzen in Rinde und Mark gleichmäßig gut. Die Vasa recta heben sich deutlich hervor. In der Leber sieht man eine diffus ausgebreitete feintropfige Verfettung und

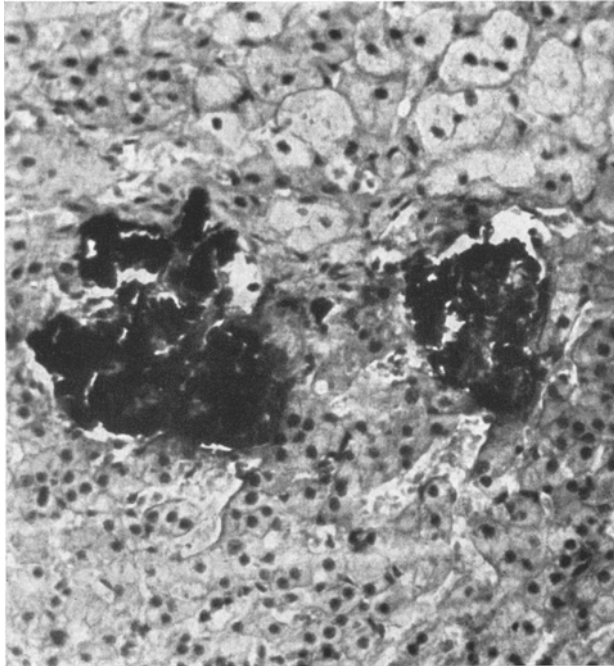


Abb. 3. Katze 6. Verkalkte Nekrosemassen in der Nebennierenrinde.

stellenweise größere rundliche Nekroseherde, in deren Bereich stärkere leukocytaire Reaktion besteht. Im linken Herzen fällt stellenweise eine stärkere perinucleäre Aufhellung der Muskelfasern auf mit Spaltbildungen um die Kerne und Auseinanderdrängung von Fibrillen bis zum Fibrillenschwund. An wieder anderen Stellen hat man den Eindruck von Faserverdichtungen. Die linke Nebenniere hat eine schmale Zona fasciculata, die lipoidarm ist. In allen Rindengebieten sind sehr zahlreich Einzelzell- und Gruppennekrosen zu beobachten mit ausgedehnten Verkalkungen (Abb. 3).

*Hund 3.* Die Sektion ergab eine diffuse fibrinös-kotige Peritonitis infolge Nahtinsuffizienz am Bulbusstumpf. In den Nieren sieht man im untersten Anteil der Marksubstanz in einigen Kanälchenlichtungen Kalkmassen liegen. Die Kanälchenepithelien der übrigen Markgebiete und der ganzen Rinde sind auffallend gut erhalten. Man hat überall den Eindruck einer gleichmäßig guten Durchblutung von Rinde und Mark. In den Hauptstückepithelien lassen sich an manchen Stellen



Vacuolenbildungen feststellen, die sehr scharf begrenzt, wie ausgestanzt sind und sich mit Sudan nicht anfärben. Die Nebennieren zeigen fleckförmige Lipoidarmut.

*Hund 4.* Histologisch gleichartiger Nierenbefund wie bei Hund 3. Die Herzmuskulatur läßt Homogenisierungen mit Aufhebung der Querstreifung erkennen.

### Versuchsreihe 3.

Nachdem es in der Versuchsreihe 2 gelungen ist, auf medikamentösem Wege die Kreislaufverhältnisse in der Niere so zu ändern, daß trotz hochgradiger Hypochlorämie die nekrotisierende Nephrose ausblieb, ist es naheliegend, nun Versuchsbedingungen zu schaffen, die die Strömungsverhältnisse in der Niere zusätzlich irritieren. TRUETA und Mitarbeiter haben im Tierversuch — angeregt durch die Crush-Niere — gezeigt, daß längere Einschnürung einer Extremität bzw. Reizung des freigelegten Nervus ischiadicus zur Ausbildung des „short-circuit“ in der Niere der

Tabelle 3.

Versuchstier	Art des operativen Eingriffs	Nachbehandlung	Überlebenszeit Std	NaCl (mg-%) im Vollblut		Grad der histologischen Nierenveränderung	
				vor	nach		
				der Operation		links	rechts
Hund 6	Einengung der li. Art. ren.	Aqua dest. zu trinken	116	600	644	0	0
Katze 7	Einengung der li. Ven. ren. Subseröse Pylorusunterbindung	desgl.	22	560	478	0	0
Katze 8	subseröse Pylorusunterbindung und Einengung der li. Art. ren.	Aqua dest. zu trinken und Histamin, Magenauheberung	48	580	475	0	0
Katze 9	desgl.	desgl.	90	600	275	2	0—1
Fuchs 6	desgl.	Aqua dest. zu trinken/Histamin	86	600	264	1—2	0
Hund 7	desgl.	Aqua dest. zu trinken/Histamin und Apomorphin	91	620	142	2	0
Hund 8	desgl.	desgl.	107	590	264	2	2
Hund 9	desgl.	desgl.	137	604	332	3!!	0
Hund 10	subseröse Pylorusunterbindung. Fistelung des re. Ureters. Einengung der li. Art. re. und Anlegen einer Blasenfistel	Aqua dest. zu trinken/Histamin und Apomorphin und Magenauheberung	65	491	352	0—1	0

gleichen Seite führen. Dies konnten sie auch durch einseitige Reizung des Nervus splanchnicus erzielen. Wir versuchten in den jetzt zu beschreibenden Experimenten durch Freilegung der linken Arteria renalis und verschieden starke Einengung mit Seidenligatur den Plexus renalis zu reizen und die Blutzufuhr zu drosseln. Die Versuche wurden in folgender Weise ausgeführt:

1. Einengung der linken Arteria renalis.
2. Einengung der linken Vena renalis.
3. Pylorusverschlußoperation und gleichzeitige Einengung der linken Arteria renalis.

Für diese Versuchsreihe wurde auch eine Anzahl Ratten verwendet. Dabei erwies sich jedoch die Durchführung der Einengung der Arteria renalis als technisch sehr schwierig, so daß bei geringer Einengung wegen der Größe des gesamten Eingriffs die Tiere nur kurze Zeit überlebten oder in anderen Fällen die gewollte Einengung sich bei der Sektion als Verschluß herausstellte mit ausgedehnten Infarzierungen. Immerhin gelang es, bei einigen Tieren trotz der kurzen Überlebensdauer durch die geringe Einengung ein eindrucksvolles Bild über die Auswirkung der Reizung des Plexus renalis einer Seite auf die Nierengefäße zu bekommen (Abb. 4 und 5).

*Hund 6.* Die linke Niere ist kleiner als die rechte. Sie zeigt auf der Schnittfläche wie an der Oberfläche eine grauweißliche Fleckung. Mikroskopisch finden sich lokale Infarzierungen. An den anderen Stellen sind die Nierenkörperchen gut erhalten. Lediglich im untersten Markgebiet findet man ganz vereinzelt Kalkmassen in Kanälchenlichtungen. Die Vasa recta treten weit und stark mit roten Blutkörperchen gefüllt hervor. Die Rindencapillaren enthalten in wechselnder Menge Erythrocyten. Die rechte Niere zeigt in Rinde und Mark mehr gleichmäßige Blutfülle, Glomeruli und Harnkanälchen sind völlig unauffällig.

*Katze 7.* Linke Niere wesentlich größer als rechte und viel dunkler gefärbt als diese. Histologisch zeigt sich in der linken Niere in Rinde und Mark eine hochgradige Blutstauung. Nirgends Nekrosen. Rechte Niere o. B.

*Katze 8.* Linke Niere blasser als rechte. Histologisch finden sich in der Rinde der linken Niere ausgedehnte Infarktnekrosen. Keine Verkalkungen. Markgefäße reichlich bluthaltig. Die rechte Niere ist im ganzen stärker durchblutet, was sich besonders deutlich im Mark zeigt.

*Katze 9.* Linke Niere kleiner und blasser als rechte. Man sieht links in der Rinde an einer Stelle einen kleinen anämischen Infarkt. In einigen anderen Gebieten Untergang von Kanälchenepithelien mit intensiv blau gefärbten Massen (bei H.E.-Färbung) im Lumen. Im Kossa-Präparat zeigen diese Massen dunkelbraune bis schwarze Farbe. Die Glomeruli sind in diesen letzten Herden erhalten, aber in ihren Capillaren sieht man keine Erythrocyten. Unterhalb der nekrotischen Rindenherde sind die Vasa recta vermehrt blutgefüllt. In den übrigen Gebieten der Rinde findet sich wechselnde Blutfülle der Capillaren. Die rechte Niere läßt ganz vereinzelt einige verkalkte Nekrosen an Harnkanälchen erkennen. Im wesentlichen sind die Kanälchenepithelien gut erhalten. Die Gefäße sind in Rinde und Mark gleichmäßig bluthaltig.

*Fuchs 6.* Die linke Niere ist größer als die rechte. Die Vergrößerung dieser Niere ist als Folgezustand des Eingriffs am Nierenhilus zu erklären, bei welchem

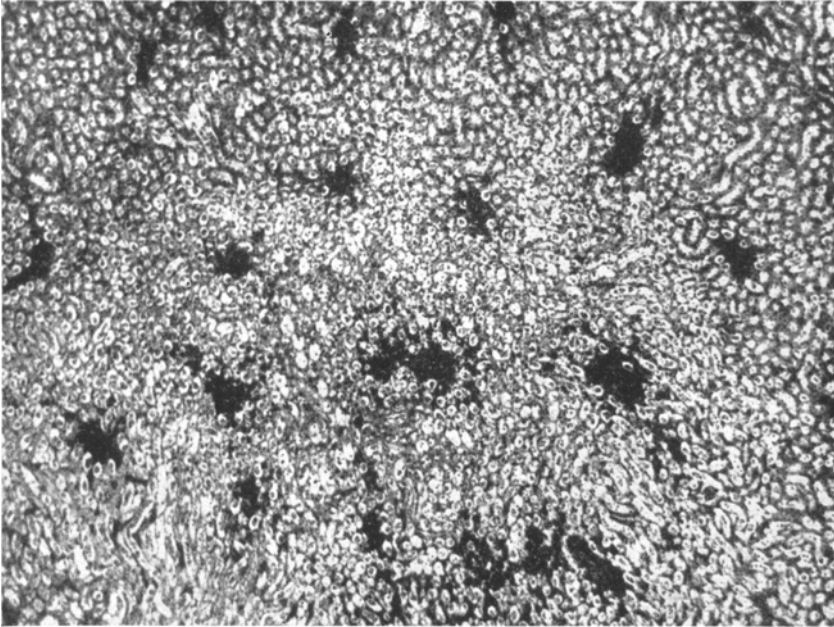


Abb. 4. Ratte. Einengung der linken Arteria renalis. Sehr weite, prall mit Erythrocyten erfüllte Vasa recta bei eingetretenem Mark-Kurzschluß.

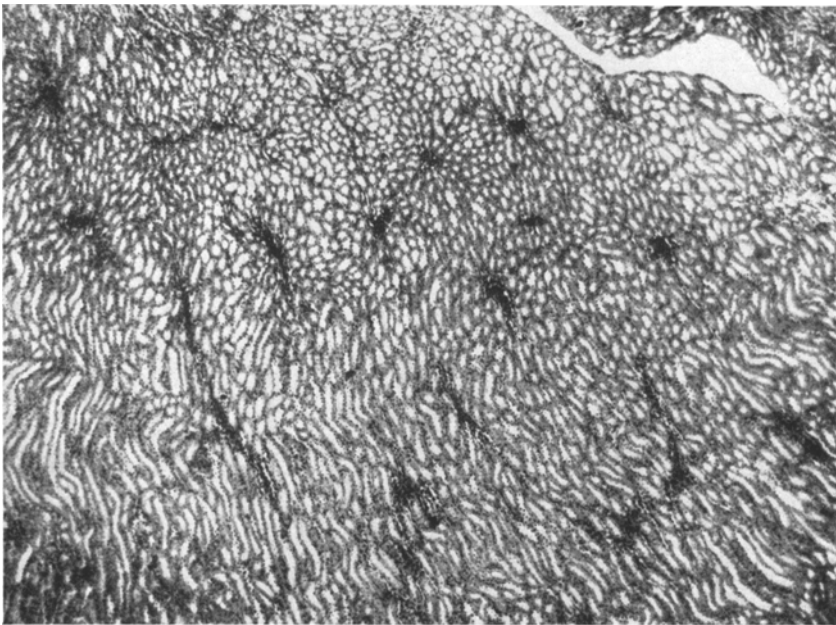


Abb. 5. Ratte. In der nicht eingengten Niere sind die Vasa recta schmal und eng, wenig oder gar nicht bluthaltig. Kein Kurzschluß!

durch Naht des parietalen Peritoneums unbeabsichtigt auch die Vena renalis eingengt wurde. Harnblase leer. Mikroskopisch in der linken Niere ausgedehnte anämische Infarkte in der Rinde. Daneben aber auch Gebiete, die noch durchblutet sind und gut erhaltene Glomeruli zeigen. An diesen letzten Stellen im Bereich der Hauptstücke Epithelnekrosen, keine Verkalkungen. Die Schaltstücke sind besser oder gut erhalten. Im Mark besteht eine starke Blutstauung, hier keine Nekrosen. Die rechte Niere zeigt im Bereich von Hauptstücken und in den HENLEschen Schleifen eine sehr starke feintropfige Verfettung der Kanälchenepithelien, Nekrosen sind nirgends zu sehen. Gleichmäßige Blutfüllung der Gefäße in Rinde und Mark. In der Herzmuskulatur und der Leber ebenfalls starke feintropfige Verfettung.

*Hund 7.* Linke Niere: In der Rinde sind häufig herdförmig Gebiete mit ausgedehnten Nekrosen von Hauptstückeepithelien zu beobachten. Oft sieht man an erhaltenen Hauptstücken eine sehr unregelmäßige Größe der auffallend chromatinreichen Kerne. Hier und da Rieskerne und mehrkernige Hauptstückeepithelien (Abb. 6). An Schaltstücken, wie an Schleifen und Sammelröhren keine Nekrosen und keine Kernunregelmäßigkeiten! Im Sudanpräparat ergibt sich an den Epithelien des Übergangsgebietes die für die Hundeniere normale feintropfige Fettablagerung. In der untersten Markzone sind mitunter Kanälchenlichtungen von dunkelblauen Kalkschollen erfüllt, die Epithelien sind hier ebenfalls nekrotisch. Die Glomeruli und Rindencapillaren sind durchwegs weit und prall mit Erythrocyten erfüllt, die Vasa recta und die Markcapillaren ebenfalls reichlich bluthaltig. Man hat den Eindruck, daß Rinde und Mark gleichmäßig gut durchblutet sind. Rechte Niere: In der Rinde ganz vereinzelt an Hauptstückeepithelien Vacuolenbildungen und angedeutet Kernveränderungen, wie sie bei der linken Niere sehr ausgeprägt zu beobachten sind. Im großen und ganzen macht diese Niere einen gut erhaltenen Eindruck. Rinde und Mark sind gleichmäßig gut durchblutet.

Die Herzmuskulatur zeigt eine herdförmige kleintropfige Verfettung. Ihre Querstreifung ist vielfach nicht erkennbar und es finden sich Homogenisierungen. In der Leber besteht eine ganz diffus ausgebreitete kleintropfige Verfettung, im übrigen eine stärkere Blutstauung. Die linke Nebenniere zeigt Lipoidarmut in der obersten Rindenzone und dem unteren Gebiet der Rinde. Es ist nur ein schmaler lipoidhaltiger Streifen im mittleren Rindenabschnitt vorhanden. Keine Nekrosen.

*Hund 8.* Beide Nieren zeigen makroskopisch und mikroskopisch ein ganz gleichartiges Bild. In den unteren Rinden- und oberen Markgebieten im Bereich von Hauptstücken und HENLEschen Schleifen fleckförmige Epithelnekrosen und Verkalkungen. Im übrigen sieht man an den Rindenkanälchen, vor allem den Hauptstücken, eine starke Verfettung der Epithelien und auch lipoidfreie, scharf konturierte Vacuolen. Auch im Mark stärkere Verfettung. Rinde und Mark sind wechselnd stark durchblutet, kein besonderes Hervortreten der Vasa recta. In der Leber besteht eine geringgradige Verfettung, stellenweise sieht man an den Leberzellen Aufhellungen und Verlust der Kernzeichnung. Im linken Herzventrikel sind ausgedehnte Nekrosen zu beobachten mit körnigem Zerfall von Muskelfasern und stellenweise beginnenden Verkalkungen. Im übrigen findet sich eine Herzmuskelverfettung stärkeren Grades. Die Nebennieren sind im ganzen schmal, vor allem aber die Rinde. Die Zona fasciculata ist in ihrem oberen und unteren Anteil fleckweise lipoidarm. Keine Nekrosen.

*Hund 9.* In der linken Niere finden sich ganz ausgedehnt an Hauptstücken Nekrosen mit Verkalkungen. Auch an den dicken Teilen der HENLEschen Schleifen und in der untersten Markzone massenhaft Nekrosen und Kalkmassen im Lumen (Abb. 7). In der Rinde sind die intertubulären Capillaren sowie die Glomeruli nicht oder nur vereinzelt geringgradig mit roten Blutkörperchen gefüllt. Die Vasa recta

dagegen sind auffallend weit und prall mit Erythrocyten vollgestopft. In der inneren Markzone ebenfalls weite und blutreiche Capillaren. In den stark blutgefüllten Markgebieten keine Nekrosen. Vereinzelt in der Rinde zonale Infarzierungen. An solchen Rindenpartien, die frei von Nekrosen sind, fällt eine stärkere Blutfülle der Capillaren auf. Die rechte Niere ist frei von Nekrosen und Verkalkungen. Manchmal sieht man in den Epithelien von Hauptstücken und Schleifenschenkeln Vacuolenbildungen und Verfettung. In dieser Niere gleichmäßig gute Blutfüllung in Rinde und Mark. Im linken Herzmuskel ist eine feintropfige Verfettung der Muskelfasern zu beobachten, stellenweise sieht man Nekro-

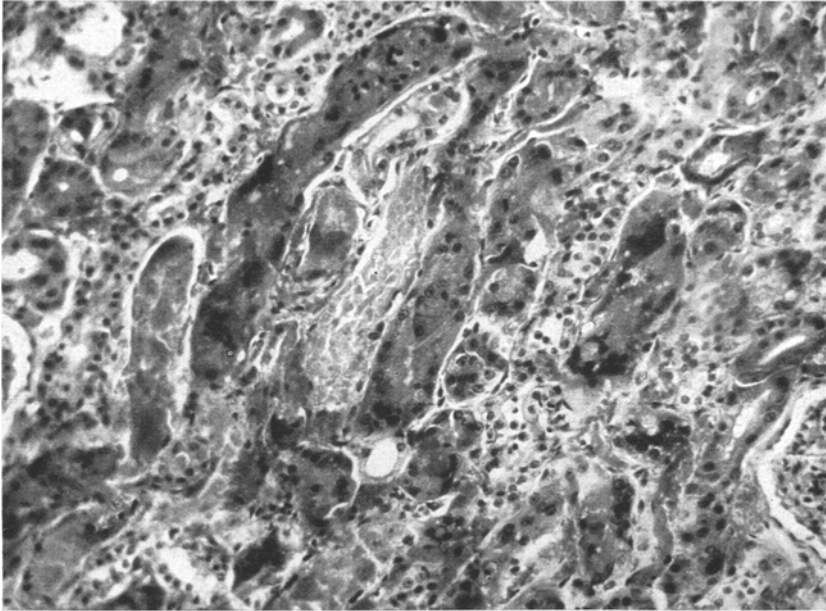


Abb. 6. Hund 7. Linke Niere. Teilweise Epithelnekrosen der Hauptstücke mit unregelmäßig großen, auffallend chromatinreichen Kernen. Neben Riesenkernen sieht man mehrkernige Epithelien.

sen mit Verkalkungen. Manche Nekroseherde sind durchsetzt von leukocytären Infiltraten. Mitunter hat man den Eindruck regelrechter Granulome. Die Querstreifung ist sehr häufig aufgehoben, viele Fasern sind gequollen und homogenisiert. Manche hyaline Faserschollen liegen wie abgerissen da. Die Leber ist stark verfettet. Die Epithelien sind zum Teil intensiv gefärbt, zum Teil sehen sie sehr blaß aus mit schwacher oder fehlender Kernzeichnung. Stellenweise treten die Dissectionen Räume deutlich hervor. Die Nebennieren verhalten sich wie die der anderen Tiere dieser Versuchsreihe.

*Hund 10.* Bei der Operation zunächst Pylorusunterbindung. Dann Isolierung der ableitenden Harnwege durch Anlegen einer Ureterfistel rechts nach Durchtrennung dieses Ureters im distalen Bereich und durch Anlegen einer Blasenfistel. Einengung der linken Arteria renalis. Auffangen des Harns beider Nieren in Gummiballons. Bei der Sektion zeigt sich die linke Niere etwas kleiner als die rechte. Das Mark der linken Niere ist blutreicher als das der rechten. An der linken Niere ist die Rinde blasser als rechts. Harnblase leer. In der linken Niere sind mikroskopisch kleine

Gebiete geringerer Durchblutung zu sehen, in denen die Hauptstückepithelien wie ausgestanzt erscheinende Vacuolenbildungen erkennen lassen, die sich nicht mit Sudan färben. Bei der Trichromfärbung nach GOLDNER fallen im übrigen Gebiete auf, in denen die Epithelien blasser erscheinen als an den meisten anderen Stellen. Nirgends Nekrosen und Verkalkungen. Die rechte Niere zeigt ein völlig normales Zellbild und ganz gleichmäßige Blutfülle in Rinde und Mark.

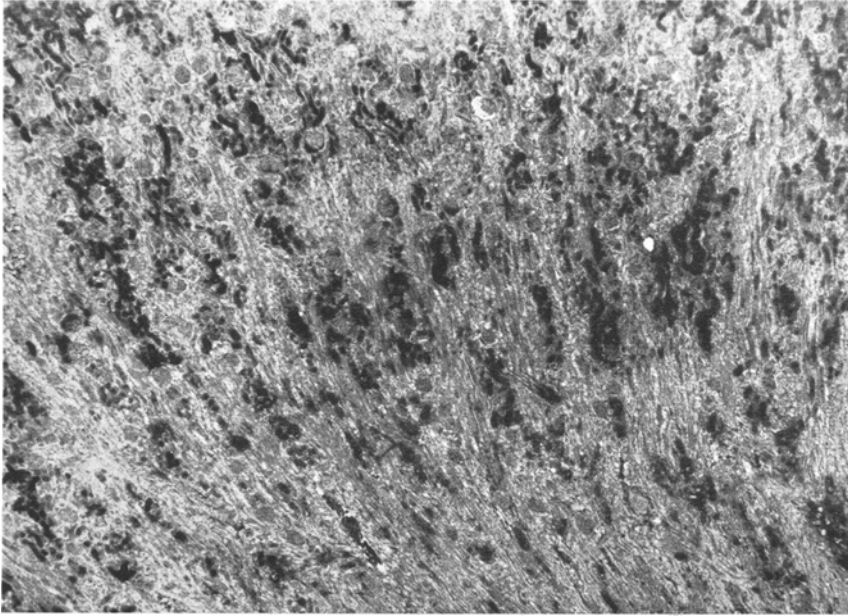


Abb. 7. Hund 9. Linke Niere mit ganz ausgedehnten Nekrosen und Verkalkungen<sup>1</sup>.

#### *Besprechung und Auswertung der Versuchsergebnisse.*

Auch für die Betrachtungsweise der sog. hypochlorämischen Nephrose mit ihren einzelnen Entwicklungsgraden ist es unerlässlich, von der Tatsache auszugehen, daß das Nephron eine funktionelle Einheit darstellt. Der Ort der ersten histologischen Veränderungen ist häufig nicht identisch mit dem Ort des Beginns der Schädigung des Nephrons. Die morphologisch und funktionell hochdifferenzierten Epithelien der proximalen Kanälchenabschnitte zeigen meist zuerst deutliche Veränderungen der Nekrobiose, die bis zur Kalknekrose führen können. Die Nephrose beginnt nach RANDEATH mit einer primären Durchtrittsänderung durch die Glomeruluscapillaren, die ohne oder mit Schädigung der Capillarwand einhergeht und sekundär zu morphologischen Veränderungen an

<sup>1</sup> Auf die Abbildung der rechten Niere dieses Tieres wurde verzichtet. Diese zeigt überall gut erhaltene Glomeruli und Kanälchenepithelien bei gleichmäßig guter Durchblutung in Rinde und Mark.

den sog. Nierenepithelien der Harnkanälchen und der Glomeruli führen kann. Die meisten der neueren Untersucher vertreten die Auffassung, daß die Epithelnekrosen durch eine direkte Giftwirkung zustande kommen, aber nicht im Sinne FAHRs, der die Schädigung auf einen Sekretionsvorgang bezieht, sondern im Sinne RANDErATHs, der die Nekrose auf die Konzentrierung des Giftes bei der Rückresorption zurückführt. ROHLAND glaubt, daß die Epithelnekrosen bei hypochlorämischer Nephrose nicht durch eine Giftwirkung, sondern durch die Abnahme der Chlorwerte bedingt seien. Physiologischerweise benötigten die Kanälchenepithelien, und zwar in besonderem Maße die Hauptstücke, ein kochsalzreiches Milieu als Voraussetzung für ihre normale, geordnete Funktion. ROHLAND diskutiert hierbei die Möglichkeit, daß auch bei anderen Krankheitszuständen, die zum Bilde nekrotisierender Nephrose führen, die Änderung des normalerweise kochsalzreichen Milieus ursächlich mit eine Rolle spielen könnte. Diese Frage ist aber bis heute offen geblieben. Andererseits ist eine Mitteilung von BOTTIN zu erwähnen, der bei einem Hund im Experiment eine starke Hypochlorämie erzeugte, ohne daß das Tier eine ernstliche Schädigung zeigte. Nähere Angaben fehlen allerdings (nach RANDErATH). Wie auch BÜCHNER bemerkt, sind die Chlor- und Natriumwerte des Blutes selbst in schweren Fällen nicht immer mit den beschriebenen morphologischen Veränderungen der Niere verbunden. RICKER und SCHMIDT sehen als Ursache der Nekrosen Zirkulationsstörungen im Bereich des intertubulären Capillarsystems und der Glomeruli an. Untersuchungen über die Bedeutung der Zirkulation sind unseres Wissens für die hypochlorämische Nephrose, die nur eine Art der nekrotisierenden Nephrose darstellt, noch nicht durchgeführt worden.

In der Versuchsreihe I ist es uns nicht gelungen, regelmäßig die Hypochlorämie zu erzeugen bzw. bei entsprechender Hypochlorämie starke nephrotische Bilder zu bekommen, auch nicht nach Überprüfung der Operationstechnik und der Methodik in der Nachbehandlung der Tiere. Die vorn beschriebenen histologischen Bilder scheinen uns eine Erklärung hierfür zu geben. Die Rinde ist an den Stellen vermindert durchblutet, an denen wir im Mark prall gefüllte Vasa recta erkennen. Unseres Erachtens sind gut blutgefüllte Markabschnitte samt der juxta-medullären Zone der Rinde ein Ausdruck für das Bestehen des von TRUETA und Mitarbeitern beschriebenen Mark-Kurzschluß-Systems, das das Blut an der Rinde vorbeileitet. Diese wechselnden Grade der Blutfülle, die einige Rinden- und Markabschnitte fast völlig abschließen, lassen an eine autonome Schutzfunktion der Nierengefäße bei vorhandener humoraler Noxe denken, die hier aber einen paradoxen Effekt hat. Die minder durchbluteten Gebiete sind infolgedessen nicht nur der Hypochlorämie ausgesetzt, sondern entbehren auch außer Sauerstoff aller anderen, für das Leben der Zelle wichtigen Faktoren des Blutes.

Der Befund des besonderen Hervortretens der Vasa recta mit seiner Auswirkung auf die entsprechenden peripheren Abschnitte ist auch auf den von HATANO in seiner Arbeit wiedergegebenen Bildern insofern zu erkennen, als in den nekrotischen Partien die Capillaren kaum in Erscheinung treten. HATANO ist hierauf bei der Besprechung seiner Versuche nicht eingegangen. Durch die Histaminbehandlung werden die autonomen Regulationen der Niere irritiert und es wird entsprechend der pharmakologischen Histaminwirkung eine allgemeine Gefäßerweiterung hervorgerufen. Dies kommt in unseren Präparaten in einer mehr gleichmäßigen Durchblutung der gesamten Niere und Verminderung der Ausdehnung der Nekrosebezirke zum Ausdruck.

Die subcutane Traubenzuckerinfusion allein genügte nicht, das Leben der Tiere zu verlängern. Sie stellte im Gegenteil eine Belastung dar. Die infundierte Lösung blieb im subcutanen Fettgewebe an den abhängigen Partien liegen, an den anderen Hautstellen war der Turgor jedoch besser als bei den nicht behandelten Tieren. Bei der gleichzeitigen Gabe der genannten Kreislaufmittel wurde die Infusionslösung resorbiert, der Hautturgor blieb normal. Besonders günstig wirkte sich die zusätzliche intravenöse Gabe der Infusionslösung aus. Diese Tiere bekamen keine Exsiccose. Die Blutviscosität erschien normal. Dabei konnten wir trotz sehr starker Hypochlorämie — in einem Fall bis 154 mg. % NaCl im Vollblut — eine wesentlich längere Überlebensdauer erzielen. Das Zellbild der Nieren macht im ganzen einen guten Eindruck. Die Durchblutung ist nicht wie bei den unbehandelten Tieren differenziert. Die bei Hund 3 festgestellte Urämie von 250 mg. % ist unseres Erachtens nach nicht renal bedingt, da bei diesem Tier ebenso wie bei Hund 4 bis zum Tode die Diurese reichlich erhalten blieb. Der Harn war völlig klar. Für Hund 3 läßt sich als Erklärung der Rest-N-Erhöhung neben der Hypochlorämie eine bei der Sektion vorgefundene fibrinös-eitrig-kotige Peritonitis anführen, die infolge einer Nahtinsuffizienz gegen Lebensende aufgetreten ist. Bei Hund 4 liegt die Rest-N-Bestimmung nicht vor, da die Sektion erst einige Stunden nach dem Tode erfolgte. Als Todesursache fand sich hier ein Invaginationsileus, der sich klinisch bereits einen Tag vor dem Tode bemerkbar machte. Die Symptomatik ließ besonders bei Hund 4 die von HATANO beschriebenen klinischen Erscheinungen, wie Paresen der hinteren Extremitäten, zunehmende Ataxie, Tremor der Extremitäten und der Halsmuskulatur bis zu plötzlichen epileptiformen Anfällen erkennen. Bei Hund 3 waren diese Erscheinungen geringer ausgeprägt. Die Nekrosen mit ausgedehnten Verkalkungen in der Nebennierenrinde, wie wir sie bei Katze 6 beobachteten sind ein Einzelbefund, den man vielleicht als Ausdruck eines Erschöpfungszustandes auffassen kann. Die Ursache hierfür ist wohl außer in der Hypochlorämie, die bei den anderen Tieren zu Verschmälerung mit Lipoidentspeicherung der Rinde geführt hat, in der Dosierung der an-



gewandten Pharmaka (vgl. Tabelle 2) zu suchen. In 2 Fällen haben wir statt oder mit Flüssigkeit und Kreislaufmitteln Eiweißhydrolysate in Form des Aminotrat (Nordmark) durch rectale Zufuhr gegeben. Eines von den beiden Tieren erhielt außerdem noch Histamin. Die sehr eindrucksvollen Befunde bei Katze 2 mit den Eiweißaustritten und -ansammlungen in den intertubulären Capillaren, den intertubulären Gewebsspalten, besonders in den Kapselräumen der Glomeruli und zum Teil auch in den Kanälchenlumina dürften wohl als Beweis dafür angesehen werden, daß das Nierenkörperchen genau so wie die anderen Abschnitte des Nephrons und die versorgenden Gefäße bei entsprechender humoraler Noxe — hier Hypochlorämie und Paraproteinämie — Permeabilitätsänderungen aufweisen. Tiere mit rectaler Zufuhr von Aminotrat zeigen bei Normochlorämie histologisch völlig intakte Nieren (Katze 10 und 11). In den Nierenpräparaten der Katze 2 sind auch vereinzelt Nekrosen mit Verkalkungen im Bereich einzelner Hauptstücke und an der Rinden-Mark-Grenze zu beobachten. Dabei ist nur ein geringgradiger Unterschied im Füllungszustand der Gefäße erkennbar, zu dessen Erklärung die histaminartige Wirkung der resorbierten Eiweißhydrolysate herangezogen werden muß. Bei der mit Histamin behandelten Katze 3, die die verabreichten Aminotratmengen zum Teil wieder entleerte, sind keine Eiweißausscheidungen von der Art der oben beschriebenen Massen nachzuweisen.

Die Tatsache, daß die nekrotisierende Nephrose bei hypochlorämischen Tieren nicht regelmäßig erzeugt werden kann, ferner die geringgradigeren Befunde bei mit Histamin behandelten Tieren und der hierbei deutliche, wenn auch nicht immer gleichmäßig charakteristische Befund am Gefäßsystem der Niere lassen unter Berücksichtigung unserer Infusionsversuche die Bedeutung eines Zirkulationsfaktors erkennen. Wir können nicht sagen, welches Medikament oder welche Kombination von Medikamenten außer den angeführten die optimale Behandlungsweise darstellt und wollen dies zum Gegenstand weiterer Untersuchungen nehmen.

In der Versuchsreihe 3 ließ sich bei der Ratte bereits nach 15—20 Std in der linken Niere eine starke Füllung der Vasa recta bei geringerer Füllung der peripher gelegenen Gefäße nachweisen. Die rechte Niere zeigt jedoch einen gleichmäßigen Füllungszustand der Rindengefäße bei fast völlig leeren Vasa recta. Diese sind im Präparat (s. Abb. 4 und 5) durch ihre eng beieinanderliegenden Endothelien und deren Kerne gekennzeichnet. In der linken Niere dagegen umgeben die Endothelien dieser Gefäßabschnitte palisadenartig eine breite Straße von Erythrocyten. Ähnliche Befunde an den Gefäßen ergeben sich auch bei Tieren, an denen nur die linke Arteria renalis eingeengt wurde, also keine Hypochlorämie eintreten konnte. Den verschieden starken Einengungen entsprechend fanden sich histologisch Unterschiede zwischen linker und

rechter Niere. Bei den Tieren mit nur geringer Einengung der Arteria renalis geht das Bild in dasjenige bei reiner Pylorusverschlußoperation, das heißt Gleichheit der Nierenbefunde links und rechts, über. Die bei Hund 9 gelungene stärkere Einengung der linken Arteria renalis betrug nach unserer Schätzung mindestens  $\frac{2}{5}$  des Lumens. Hierdurch dürfte nach Angabe von WETZLER eine Minderung der Durchströmung um 40—60% hervorgerufen worden sein. Hund 9 zeigt das deutlichste Ergebnis. Wir wollen an dieser Stelle noch einmal näher darauf eingehen. Die Nekrosen und Verkalkungen in den Präparaten der linken Niere sind so ausgedehnt, daß sie die von HATANO abgebildeten Befunde und auch die unserer Versuchsreihe 1 weit übertreffen. Deutlich treten prall gefüllte Vasa recta hervor im Gegensatz zu den kaum entfalteten und meist blutleeren Rindencapillaren. Das von Verkalkungen und Nekrosen freigebliene Markgebiet ist ebenfalls durch weite, prall mit roten Blutkörperchen erfüllte Capillaren ausgezeichnet. Im Gegensatz zur linken Niere steht die fast nicht veränderte rechte Niere. Die Einengung der Arterie einer Niere hat, wie wir aus den Untersuchungen GOLDBLATTs u. a. wissen, innerhalb kurzer Zeit das Auftreten einer Hypertonie zur Folge. Obwohl wir selbst keine Blutdruckmessungen durchführen konnten, machten wir die Beobachtung, vor allem bei weniger pigmentierten Katzen, daß wenige Stunden nach der Operation die Umgebung der Schnauze deutlich gerötet war und die Ohren vermehrte Gefäßzeichnung erkennen ließen. Diesen Befund erklären wir als einen Ausdruck für die Störung im Antagonismus zwischen Sympathicus und Parasympathicus, d. h. der nervösen Regulation des Gefäßtonus bei veränderten Blutdruckverhältnissen. Nach etwa 1—1½ Tagen schwanden diese Zeichen wieder, offenbar als Ausdruck der erfolgten Anpassung. Die einem vermehrten Blutdruck ausgesetzte rechte Niere wird nun zwangsläufig vermehrt durchblutet. In den histologischen Präparaten dieser Niere sind die Gefäße gleichmäßig gefüllt ohne besonderes Hervortreten der Vasa recta-Bezirke und ohne Epithelnekrosen. In der Versuchsreihe 3 konnten wir in fast allen Fällen bei der Obduktion feststellen, daß die linke Niere deutlich kleiner und an ihrer Oberfläche blasser war. Man könnte die Frage aufwerfen, ob nicht nach Anlegen der Einengung der Arteria renalis mit Herabsetzung der arteriellen Durchblutungsgröße der venöse Druck in dem Organ überwiegt und dadurch die beschriebenen Gefäßveränderungen stauungsbedingt wären. Dagegen sprechen 1. die Verkleinerung der linken Niere, 2. die bei alleiniger Einengung der Vena renalis beobachtete starke Vergrößerung und der Blutreichtum sowie die hierdurch bedingte Kapselspannung und pralle Beschaffenheit des Organs. Das histologische Bild bei Veneneinengung ist ein völlig anderes.

Die bei dem Hund 7 beschriebenen Kernhyperplasien und -hyperchromasien sowie die Entwicklung mehrkerniger Epithelien im Bereich

der Hauptstücke hat auch HATANO beobachtet. Nachdem weiterhin ROHLAND, PEREZ-CASTRO u. a. gleichartige histologische Befunde bei Sublimatnephrose und Hypochlorämie durch profuses Erbrechen beim Menschen festgestellt haben, möchten wir die riesenzellartigen Umbildungen der Epithelien im Bereich der proximalen Kanälchenabschnitte als durch Hypochlorämie *und die dabei aufgetretenen Zirkulationsstörungen* bedingt auffassen. Der Füllungszustand der Blutgefäße könnte ursächlich mit dem plötzlich erfolgten Tod aus klinisch noch leidlich gutem Allgemeinzustand im Sinne eines Kollapses in Zusammenhang gebracht werden.

An dieser Stelle soll das Ergebnis des Versuches Hund 10 ausführlicher besprochen werden. Die Einengung der linken Arteria renalis war nur gering. Immerhin fällt bei der Sektion eine Verkleinerung der linken Niere auf. Die Präparate lassen trotz einer Hypochlorämie von 352 mg-% nur relativ wenig Nekrosen und Verkalkungen an Kanälchenepithelien erkennen. Dabei besteht ein Rest-N von 196,7 mg-%. Ein extrarenaler Urämiefaktor infolge Peritonitis oder dergleichen kann ausgeschlossen werden. Möglicherweise starb dieses Tier nach 65 Std frühzeitig an den Folgen dieses erstmals durchgeführten schweren Eingriffs. Es ist Erfahrungsgut, daß die Azotämie der Entwicklung histologisch faßbarer Nierenveränderungen vorangeht. BÜCHNER spricht daher von einer prämorphologischen Phase der Azotämie, in welcher die Tubulusepithelien funktionell geschädigt seien. Unsere Versuchsanordnung ermöglichte es mit klinisch-chemischen Untersuchungsmethoden diese Phase zu erfassen. Einerseits ließ sich durch die Isolierung der ableitenden Harnwege Verlauf und Intensität der Diurese beider Nieren verfolgen. Andererseits glaubten wir mit Hilfe des Vergleichs von Serum- und Harn-Elektrophorese einen Einblick in die prämorphologischen, funktionellen Störungen zu bekommen. Wie aus den Versuchsprotokollen und der Abb. 8 ersichtlich, ist die Diurese der linken Niere geringer und versiegt früher als die der rechten. Die Anurie trat etwa 15 Std vor dem Tode ein. Zu diesem Zeitpunkt konnte man dem Tier klinisch noch keinerlei Schädigung ansehen. Obwohl der quantitative Eiweißnachweis im Harn wegen der geringfügigen Konzentration nicht gelungen ist, ließ sich durch Eindickung des Harns jedoch die elektrophoretische Analyse durchführen. Der 14 Std nach der Operation gewonnene Elektrophoresebefund des Serums läßt eine deutliche Verminderung der Albuminwerte erkennen. Bei der Beurteilung dieses Wertes muß allerdings, nachdem das Tier nicht mit Traubenzucker versorgt worden war, der Einfluß des Hungerzustandes berücksichtigt werden. Das Eiweiß-Spektrum des gleichzeitig gewonnenen Harnes aus beiden Nieren (in Abb. 8 nicht eingezeichnet) zeigte noch keine auffallenden Veränderungen. Der Harn war völlig klar, niedergestellt und

im Sediment frei von irgendwelchen pathologischen Befunden. Die weiteren Elektrophoreseanalysen des Blutserums lassen bei diesem un-  
behandelten Tier eine Zunahme des Gesamteiweißgehaltes bis 9,0% als  
Ausdruck der Bluteindickung erkennen. Diesen Befund konnten wir,  
wie aus Abb. 9 ersichtlich, bei allen unbehandelten Tieren beobachten.

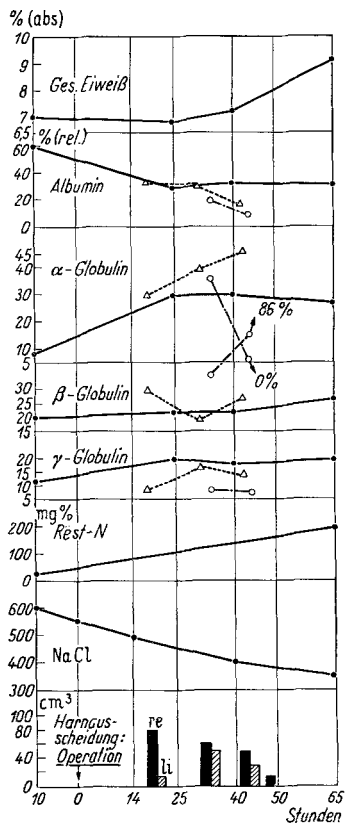


Abb. 8.

Abb. 8. Hund 10. Verlaufskurve der Werte von Vollblut-NaCl, Rest-N, Gesamteiweiß, Serumelektrophorese sowie Ausscheidungsmengen der linken und der rechten Niere mit Harn-Elektrophoresen. Serumeiweißfraktionen: •—• Harn-Elektrophorese: linke Niere; ○—○; rechte Niere: △.....△.

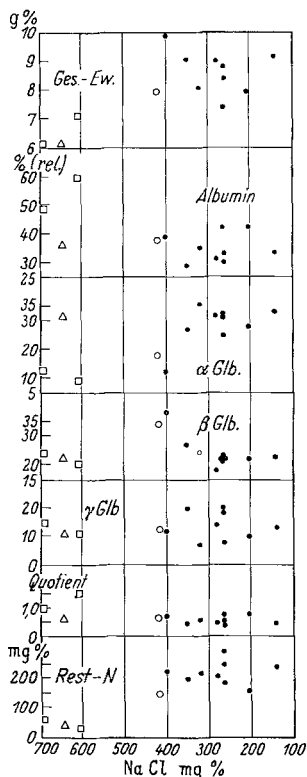


Abb. 9.

Abb. 9. Veränderungen des Serumeiweißspektrums bei experimenteller Hypochlorämie. Werte aus Versuchsreihe 1 und 3: •••••; 2: ○○○○ Vor der Operation gewonnene Werte: □ □; Hund 6: △.

Schließlich fällt auch noch eine Zunahme der Fraktionen im α- und β-Bereich auf. Der Vergleich der Harn-Elektrophoresen der rechten Niere gibt 24 Std nach der Operation ein annähernd gleiches Bild wie die Serumanalyse, wobei hier auch die β-Fraktion vermehrt ist. Dagegen zeigt die der linken Niere 35 Std nach der Operation eine Abnahme des Albumins bei starker Vermehrung der α- und β-Fraktion relativ über

die Höhe der des Serums. Der Harn beider Nieren in Portion 3 ist ausgezeichnet durch eine starke Verminderung der Albuminfraktion. Das Globulinspektrum des Harnes der rechten Niere entspricht annähernd dem des Serums, während das aus der linken Niere unter  $\alpha$ -Verlust eine  $\beta$ -Vermehrung von insgesamt 86% gegenüber 26,2% im Serum aufweist. Bei der Deutung dieser Befunde wollen wir zurückhaltend sein, da der Harn der linken Niere infolge Hämaturie (Nachblutung?) verändert war. Immerhin können wir Normalwerte und Endwerte von Serum-Elektrophoreseanalysen aus mehreren Versuchen vergleichen (Abb. 9). Dieses Experiment war nur als Tastversuch für beabsichtigte spätere Untersuchungen durchgeführt worden. Der Deutung dieser Befunde möchten wir die Lehre von der Serumfiltration im MALPIGHISCHEN Körperchen und der anschließenden Verarbeitung im Tubulusapparat zugrunde legen. Die aus dem Diagramm (Abb. 8) ersichtlichen Veränderungen von Serum- und Harnweiß-Spektren lassen vermuten, daß die Permeabilitätsänderung der Glomerulusschlingen zunächst zu einem Harn-elektrophoresebild führt, dessen relative Werte denen des Serums annähernd entsprechen. Mit Fortschreiten des Krankheitsbildes lassen die weiteren Veränderungen mit ihren großen Differenzen zwischen Serum und Harn darauf schließen, daß nun die Verarbeitung des Harns im Tubulusapparat bei einer möglicherweise gleichzeitig fortschreitenden Permeabilitätsänderung der Glomeruli einen pathologischen Charakter angenommen hat. Wie schon angeführt, ist jedoch im histologischen Bild nach 65 Std noch keine wesentliche Veränderung faßbar. Gegenüber dem geringen Unterschied im histologischen Bild der linken und der rechten Niere scheinen die angeführten chemischen Untersuchungsbefunde von Harn und Blut frühzeitig die Schädigung erfassen und dabei die stärkere Schädigung der minder durchbluteten Niere erkennen zu lassen.

Unseres Erachtens geht aus den geschilderten Experimenten hervor, daß für die Entstehung der sog. hypochlorämischen Nephrose ein Zirkulationsfaktor in der Niere ursächlich eine wesentliche Rolle spielt (Abb. 10). Wir sind uns jedoch bewußt, daß die bei der Sektion gewonnenen Befunde nur einen Querschnitt aus dem wechselnden Durchblutungszustand liefern können. Die schon in den Präparaten einer Niere wechselnde Blutfülle läßt auf eine größere Gefäßlabilität zu Lebzeiten schließen. Die Aneinanderreihung der Befunde der zum Zeitpunkt verschieden starker Hypochlorämie getöteten oder gestorbenen Tiere rundet das Bild ab. Aus zeitlich verschiedenen Querschnitten ergibt sich der Ablauf des Krankheitsgeschehens, insbesondere der der Durchblutungsänderungen in der Niere. Die Labilität des Gefäßsystems ist um so größer, je labiler das vegetative Nervensystem ist. Die Bedeutung der Mineralien für neuro-vasculäre Regulationen sowie für den

Zellstoffwechsel ist bekannt. Mit Einsetzen der Hypochlorämie tritt eine Dys- oder Transmineralisation ein (Abb. 11), die einerseits auf dem Wege über das autonome Nervensystem, andererseits über die direkte Zellschädigung (Permeabilitätsänderungen) den Schutzfunktionsmechanismus des Nierengefäßsystems auslöst und fördert. Haben nun Veränderungen des humoralen Milieus hinsichtlich der Mineralien, des Eiweißes und der übrigen Bestandteile des Serums eine Permeabilitäts-

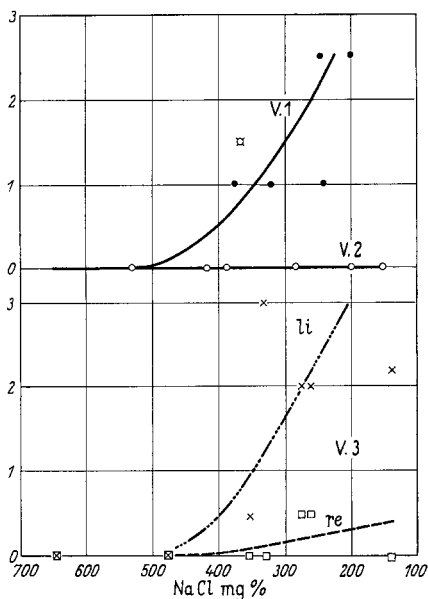


Abb. 10.

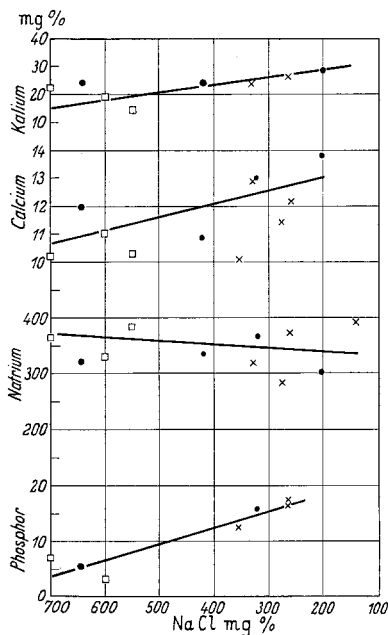


Abb. 11.

Abb. 10. Intensitätsgrade der histologischen Nierenveränderungen bei Hypochlorämie in den 3 Versuchsreihen. Versuchsreihe 1: ●—●; Versuchsreihe 2: ○—○; Versuchsreihe 3: Linke Niere — · · · —; Rechte Niere □ — — □; Katze 2 (Aminotrat).

Abb. 11. Veränderungen der Serumspiegel von Kalium, Calcium, Natrium und Phosphor bei zunehmender Hypochlorämie. Versuchsreihe 1 u. 2: ●—●; Versuchsreihe 3: ×××. Vor der Operation gewonnene Werte: □.

änderung der Glomerulusschlingen verursacht, so ist das Nephron dem nicht mehr physiologischen Plasmafiltrat ausgesetzt. Die Epithelien werden durch das gesteigerte Auftreten von Eiweißabbauprodukten (Rest-N-Fractionen) bei der Hypochlorämie belastet. Infolge der Dysmineralisation ist der kolloidale Lösungszustand des Plasmaeiweißes nicht mehr genügend stabilisiert. Die Physiologie hat gezeigt, daß die Harnstoffresorption bei NaCl-Armut in den Tubulusepithelien steigt. Wir möchten annehmen, daß die nun auftretenden morphologischen Stadien der Nekrobiose bedingt sind durch zwangsläufig folgende chemische Umsetzungen: die Gegenwart von brückenbildenden Substanzen, an 1. Stelle die des Harnstoffs, und Verschiebungen der Wasserstoff-

ionenkonzentration bilden die besten Voraussetzungen für das Zustandekommen von Vernetzungsvorgängen. Berücksichtigt man hierbei die Bedeutung des Sauerstoffmangels und die des Nährstoffmangels für die Zelle und den Einfluß von Calcium und anderen Spurenelementen auf Fermentsysteme (CAIN), denkt man ferner bei der bestehenden Hypercalcämie und der genannten  $p_H$ -Verschiebung an die Vernetzungsvorgänge katalysierende Wirkung des Calciums durch Ammoniakatbildung (ZOLNHOFFER), so ist die Entwicklung der verkalkenden Nekrose eine zwangsläufige. Es ist durchaus denkbar, daß die ersten biochemischen Stadien dieses Prozesses ausreichen, um die physiologischen Funktionen erlahmen zu lassen. Zu diesem Zeitpunkt sehen wir im histologischen Bild, abgesehen von den Besonderheiten der Durchblutung, auch bei Spezialfärbungen noch keine wesentlichen Veränderungen.

Zu der Frage nach dem Grund der Lokalisation der Nekrosen an den Epithelien der Hauptstücke und der trüben Anteile der HENLEschen Schleifen möchten wir folgende Vorstellung äußern: während ROHLAND für die Schädigung dieser Zellen die Änderung des physiologischerweise kochsalzreichen Milieus verantwortlich macht, glauben wir nach unseren Versuchen, daß für die Art und den Ort der Schädigung 3 Komponenten zusammenwirken:

1. Die Veränderung des Glomerulusfiltrates auf Grund humoralbedingter Permeabilitätsänderungen mit vermehrter Harnstoffresorption in den proximalen Kanälchenabschnitten.

2. Das gebietsweise Auftreten des Mark-Kurzschlusses sowie eventuell weitere Veränderungen der Rindendurchblutung durch Wirksamwerden arteriovenöser Anastomosen mit regionärer Ischämie in den mittleren und oberen Rindengebieten sowie an ihren Übergängen zu den Markstrahlen.

3. Die Zellgröße dieser Kanälchenabschnitte. Die Ernährung der so belasteten Epithelien durch Diffusion von den Capillaren her über die intertubulären Gewebsspalten ist infolge der Zellgröße bei verminderter Durchblutung mehr erschwert als die der kleineren Zellen in den unteren Kanälchenabschnitten.

Die unter 2. aufgeführten Faktoren, die über eine Minderdurchblutung bestimmter Rinden- und Markgebiete zur Ischämie dieser Stellen führen können, bedingen an den Epithelien eine Störung der biologischen Oxydation durch Senkung des Sauerstoffdruckes und durch Nährstoffmangel. Unter Anwendung der Begriffsbestimmungen und Schemata von STRUGHOLD, BÜCHNER, OPITZ und SCHNEIDER handelt es sich um eine Sauerstoff- und Nährstoff-Mangelhypoxydose. Dabei gibt es verschieden starke Grade entsprechend dem Übergang von der asphyktischen zur ischämischen Hypoxydose. Die Sauerstoffnot der Epithelzellen läßt sich morphologisch an den beschriebenen Veränderungen

ablesen. Nach BÜCHNER, ALTMANN, PICHOTKA, GRUNDMANN, KETTLER, MÜLLER und ROTTER u. a. ist die Vacuole in der Parenchymzelle ein Kennzeichen der akuten Sauerstoffnot. Sie ist nicht als Degeneration zu betrachten, sondern ihre Bildung stellt vielmehr einen aktiven Zellvorgang dar. KETTLER zeigte in seinen Versuchen an der Leber, daß zur Bildung von Vacuolen noch ein bestimmtes Maß an Sauerstoff notwendig ist. In ähnlicher Weise äußert sich LINZBACH über die Vacuolenbildung in der Herzmuskulatur. Wir glauben, daß Dys- und Transmineralisation und gestörte Bluteiweißverhältnisse in unseren Versuchen eine Störung der Permeabilität verursacht haben. Die gestörte Permeabilität schafft Voraussetzungen für die Vacuolenbildung. Bei langanhaltender Schädigung und Zunahme ihrer Intensität kommt es schließlich so weit, daß die intracellulären Regulationsmechanismen, die „Abwehrleistung“ (ALTMANN) der Zellen, aufhören und nun sehen wir Homogenisierungen des Plasmas und Koagulationsnekrose. Jetzt ist die Zellschädigung irreversibel.

Die auch am Herzen, an der Leber und an den Nebennieren beobachteten Veränderungen kennzeichnen die primäre Noxe als eine extrarenale Störung, die zu gleichzeitiger Alteration mehrerer Organe führt. In der Niere erfährt sie ihr besonderes, an die Organfunktion und die Angioarchitektur gebundenes Gepräge. In der Pathogenese spielen mehrere Komponenten gleichzeitig eine wichtige Rolle, von denen man nicht eine einzelne ursächlich oder zeitlich an die Spitze des Geschehens stellen sollte. Sowohl das Nervensystem wie das Gefäßsystem kommen nur in der Einheit mit den Zellen und den Geweben, in Gemeinschaft mit physikalisch-chemischen Strukturen und den Körpersäften vor. Sowohl nervöse wie humorale Einflüsse können auf den Zellstoffwechsel einwirken, die Änderungen des Zellstoffwechsels wiederum auf andere Zellen, auf Nerven oder die kolloidalen Strukturen (HOFF). Man kann daher nicht irgend ein Glied als das grundsätzlich übergeordnete bezeichnen, weder das Nervensystem, noch das Gefäßsystem, noch die Zellen oder die chemischen oder physikalisch-chemischen Strukturen. Die Analyse der einzelnen Faktoren zeigt uns gleichzeitig die Bedeutung ihres Zusammenwirkens für das Krankheitsgeschehen.

#### *Zusammenfassung.*

Bei unseren Hypochlorämieversuchen beobachten wir das herdförmige Auftreten des Mark-Kurzschlusses, das zu partieller Ischämie der Rinde führt. Trotz hochgradiger Hypochlorämie tritt bei Tieren, die mit Kreislaufmitteln, Flüssigkeit und Traubenzucker behandelt werden, die nekrotisierende Nephrose nicht auf. Die Reizung des Plexus renalis bei Einengung einer Nierenarterie führt zu ausgedehnter Kalknephrose in der irritierten Niere sowie zu Hypertonie und gesteigerter



Durchblutung der anderen Niere, die von Nekrosen frei bleibt. Die Lokalisation der Nekrosen in den Hauptstücken und trüben Anteilen der HENLESchen Schleifen wird mit der Auswirkung neuro-vasculärer Regulationen bei humoraler Noxe erklärt, dabei die Durchblutungsgröße der intertubulären Capillaren in Beziehung gesetzt zur Größe der Epithelien der geschädigten Abschnitte. Bei gleichzeitiger Schädigung anderer Organe ist die humorale Noxe als die primäre und extrarenal gelegene zu erkennen. Veränderungen des humoralen Milieus wurden nachgewiesen. Es wurde versucht, die prämorphologische Phase der Niereninsuffizienz mit klinisch-chemischen Methoden zu erfassen.

### Literatur.

ALTMANN, H. W.: Verh. Dtsch. Path., Breslau 1949, S. 60. — Frankf. Z. Path. **60**, 376 (1949). — BANG, J.: Mikromethoden zur Blutuntersuchung, 2. Aufl. München: J. F. Bergmann 1920. — BOTTIN: Zit. nach RANDERATH in LUBARSCH-OSTERTAG. — BÜCHNER, F.: Verh. Dtsch. Path., Breslau 1949, S. 20. — Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939—1946, Bd. 70. Wiesbaden 1948. — Allgemeine Pathologie. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1950. — CAIN, H.: Frankf. Z. Path. **58**, 171 (1944). — DIETRICH, A.: Diskussionsbemerkung zu RIX. — FAHR, TH.: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 6/2. 1934. — GRUNDMANN, E.: Beitr. path. Anat. **111**, 36 (1950). — HATANO, S.: Beitr. path. Anat. **102**, 316 (1939). — HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. Stuttgart: Georg Thieme 1952. — KETTLER, L. H.: Verh. dtsch. Ges. Path. **34**, 333 (1950). — Virchows Arch. **321**, 326 (1952). — LINZBACH, A. J.: Virchows Arch. **321**, 611 (1952). — MÜLLER, E., u. W. ROTTER: Beitr. path. Anat. **107**, 156 (1942). — OPITZ, E., u. M. SCHNEIDER: Erg. Physiol. **46**, 125 (1950). — PEREZ-CASTRO, E.: Beitr. path. Anat. **99**, 107 (1937). — Dtsch. med. Wschr. **1937**, 743. — PICHOTKA, J.: Beitr. path. Anat. **107**, 117 (1942). — RANDERATH, E.: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie von LUBARSCH-OSTERTAG, Bd. XXXII, S. 91. 1937. — Regensburger Jb. ärztl. Fortbildg **1**, 95. — RICKER, G.: Zit. bei RANDERATH in LUBARSCH-OSTERTAG. — RIX, E.: Verh. dtsch. Path. Ges. (33. Tagg Kiel) **1949**, 160. — ROHLAND, R.: Klin. Wschr. **1936**, 825. — SCHMIDT: Zit. bei RANDERATH in LUBARSCH-OSTERTAG. — STRUGHOLD, H.: Klin. Wschr. **1944**, 221. — TRUETA, J., A. E. BARCLEY, P. M. DANIEL, K. J. FRANKLIN and M. L. PRICHARD: Studies of real circulation. Blackwell, Scientific Publications, Oxford 1947. — ZOLNHOFER, K. H.: Inaug.-Diss. Erlangen 1951. S. 14.

Dr. H. CAIN, Pathologisches Institut der Universität Würzburg.