

Aus dem Pathologisch-Bakteriologischen Institut der Stadt Aachen
(Direktor: Prof. Dr. M. STAEMMLER)

Die akuten Nephrosen

III. Mitteilung

Die Crush-Niere im Tierversuch

Von

MARTIN STAEMMLER

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. April 1956)

Unter den sog. akuten Nephrosen spielen diejenigen, bei denen es zur Ausscheidung von Blut- oder Muskelfarbstoff kommt, insofern eine besondere Rolle, als einmal hier eine Substanz eine schädigende Wirkung auf die Nieren zu haben scheint, die nicht von außen in den Körper eingebracht wird, sondern in ihm selbst entsteht, also als körpereigen (wenn auch blutfremd) anzusehen ist, und weil die gleiche Substanz in sehr zahlreichen anderen Fällen folgenlos die Niere passiert, wie es die verschiedensten Formen der Hämoglobinämien bei Blutkrankheiten (hämolytische Krisen) zeigen und jene Vorgänge, die wir als Marsch-hämoglobinurie, als Kältehämoglobinurie, als paroxysmale Hämoglobinurie kennen (vgl. MASSHOFF). Ein besonderes Interesse haben diese Erkrankungen seit den Erfahrungen der großen Kriege gewonnen, als sich zeigte, daß größere Schädigungen der quergestreiften Muskulatur, wie sie besonders bei Verschüttungen (CRUSH), aber auch bei spontanen Erkrankungen der Muskeln auftraten, ähnliche Erscheinungen in den Nieren hervorriefen, wie wir sie bei unpassenden Bluttransfusionen, bei hämolysierenden Giften beobachten können, und wie sie bei gewissen noch unklaren Erkrankungen des Menschen (Haffkrankheit, Schwarzwasserfieber) und der Tiere (sog. Kreuzlähme der Pferde) auftreten. Dabei hat es den Anschein, als wenn das Myoglobin (GÜNTHER) bei Übertritt ins Blut leichter (d. h. schon bei geringeren Mengen) zur Ausscheidung in den Harn kommt, während nach früheren Untersuchungen von BINGOLD Hämoglobin mehr vom RES zurückgehalten wird, wenn die Menge des plötzlich in das Plasma übertretenden Farbstoffes nicht $\frac{1}{60}$ des Hämoglobinbestandes des Blutes überschreitet (zitiert nach BRASS). Es hat auch den Anschein, als ob sich das Myoglobin nierenfeindlicher verhält als das Hämoglobin.

Die *anatomischen Veränderungen* in der Niere sind durch die Untersuchungen von MINAMI, LUCKÉ, BYWATERS, BRASS, MASSHOFF, ZOLLINGER u. a. im wesentlichen als bekannt anzusehen. Sie werden meist

mit dem Namen „Crush-Niere“, „Hämolyse-Niere“, „Nephrose des unteren Nephrons“ bezeichnet. ZOLLINGER spricht von „Chromoproteinurie“. Die führenden *klinischen Zeichen* sind die Ausscheidung von gelösten Hämoglobin oder Myoglobin im Harn und die mehr oder weniger hochgradige Oligurie, die bis zur Anurie und Urämie führen, aber auch, oft über ein Stadium der Polyurie, in eine Wiederherstellung der Nierenfunktion übergehen kann.

Anatomisch ist die Verstopfung der ableitenden Harnkanälchen, vor allem der HENLESchen Schleifen und Sammelröhren, mit eingedickten Farbstoffmassen unter Bildung kompakter Zylinder die zunächst am meisten ins Auge fallende Veränderung. Sie kann mit Schädigungen der Tubulusepithelien, besonders im Bereich der Zylinder, mit Tubulorhexis, Übertritt der Fremdmassen in das Zwischengewebe und in Blutgefäße des Markes einhergehen, aber auch Schädigung der Rindenkanälchen im Gefolge haben. Der Grad der Kanälchenschädigung ist offenbar weitgehend von der Zeitdauer des Prozesses abhängig. Der Tod kann Folge des Versagens der Nierentätigkeit sein, tritt aber oft schon aus anderen Gründen ein, bevor die akute Niereninsuffizienz wirksam geworden ist. In diesen Fällen beschränkt sich das anatomische Bild der Niere im wesentlichen auf die Verstopfung des Kanälchenapparates.

Umstritten ist die Frage, wodurch es zum Versagen der Nierensekretion kommt, und in welchem Verhältnis dieses zu den anatomisch faßbaren Prozessen im Nierengewebe steht. Welche Rolle spielt die Zylinderverstopfung der Harnkanälchen? Ist sie Ursache oder Folge der akuten Niereninsuffizienz (BRASS, RANDERATH, CORCORAN und PAGE, HÖPKER)?

Wie ist die Bedeutung der interstitiellen Flüssigkeitsdurchtränkung der Niere einzuschätzen? Liegt hier eine interstitielle Nephritis (ZOLLINGER) vor, die über ein „Nierenglaukom“ (HENSCHEN) den Capillarkreislauf drosselt? Oder sind allgemeine (Kollaps) oder örtliche Durchblutungsstörungen der Nieren im Sinne von TRUETA von maßgeblichem Einfluß? Wie weit kommt es im Rahmen der als „Lower Nephron Nephrosis“ bezeichneten Erkrankung zu wirklichen glomerulären oder tubulären Schäden größerer Art? Wie ist ihre Entstehung zu erklären, und wie sind sie funktionell zu werten? Gehört die hämoglobin- oder myoglobinurische Nephrose zu den Speicherungs-nephrosen, oder ist ein besonderer Modus für ihre Entstehung verantwortlich, der sie z. B. von den Nephrosen nach Sublimatvergiftung oder bei Anwendung gewisser Antibiotica (Viomycin) grundsätzlich unterscheidet (vgl. unsere Mitteilungen I und II).

Die experimentelle Hämolyсениere ist besonders von MASSHOFF studiert worden, nach dessen Ergebnissen die Capillaren der Glomerula sich an der allgemeinen Capillarschädigung durch die Hämolyse sehr

wesentlich mitbeteiligen und dadurch das Bild der primären glomerulären, später davon abhängigen tubulären Nephrose entstehen lassen. Bilder, die auf eine Niereninsuffizienz hinweisen, hat MASSHOFF in seinen Versuchen nicht gesehen.

Zur Erzeugung schwerer Muskelnekrosen mit Übertritt von Myoglobin in die Blutbahn wurden entweder Abschnürungen der Hinterbeine von Kaninchen (TRUETA) oder Einspritzungen von Substanzen in die Oberschenkelmuskulatur (destilliertes Wasser, Milchsäure, Glycerin) vorgenommen. Die Ergebnisse sind von KOSLOWSKI zusammengestellt. Er selbst hat die Versuche an Ratten wiederholt und dabei schwere Muskelzerstörungen erzeugt. Es trat bei den Tieren wohl regelmäßig eine Myoglobininurie auf, die aber ohne gröbere Nierenschädigung ablief und nicht zum eindeutigen Bilde der Nephrose führte.

Unsere Frage war also, ob sich durch ähnlich angesetzte, aber in mancher Hinsicht variierte Versuche mit Erzeugung einer Hämoglobin- oder Myoglobininurie ein Bild der Nieren hervorrufen läßt, das mit dem der Crush-Niere verglichen werden kann? Und läßt sich weiter aus diesen Versuchen herauslesen, welche Faktoren bei der Entstehung der Nierenschädigung eine Rolle spielen?

Als Versuchstiere dienten weiße Ratten und Goldhamster, die mit der üblichen Stallkost, im besonderen Küchenabfällen, gefüttert wurden. Gewichte zwischen 120 und 250 g. Zur Erzeugung einer Hämoglobinämie wurden den Tieren 4—5 cm³ hämolysiertes Hammelblut intravenös (meist in die Cava inferior) eingespritzt. Eine Myoglobininurie wurde durch intramuskuläre Glycerininjektion nach dem Vorbild von KOSLOWSKI erzeugt.

I. Versuchsreihe. Kurzversuche mit Hämoglobin- oder Myoglobininurieämie

Tötung der Tiere in kurzen, gestaffelten Abständen nach der Einspritzung, meist aus vollem Wohlbefinden heraus.

Hä 39, Ratte von 150 g Gewicht. Einmalige Einspritzung von 5 cm³ hämolytischem Hammelblut in die Cava inferior, Tötung nach 1 Std. In der Harnblase etwas blutige Flüssigkeit. Nieren makroskopisch o. B. Im mikroskopischen Präparat erscheinen die Capillarschlingen der Glomerula etwas aufgequollen. In den Kapseln kein färbbarer Inhalt. In ganz vereinzelt Tub. cont. und Schleifen Hämoglobin in Form einer homogenen, im Goldner-Präparat grünlichroten oder roten, Lepehne-positiven Substanz. Keine Speicherung in den Epithelien. Keine größeren Zylinder.

In anderen Fällen entsprechender Versuchsanordnung sieht man auch in einzelnen Glomeruluskapseln blaß angefärbte Inhaltsmassen, die anzeigen, daß das Hämoglobin durch den Gefäßknäuel ausgeschieden wird, in die Kanälchen übertritt, hier aber offenbar sehr rasch das ganze Nephron passiert, um ins Nierenbecken und die Harnblase überzugehen. Wartet man nach der Einspritzung längere Zeit (auch mehrere Tage),

so ist in der Niere überhaupt kein krankhafter Befund zu erheben. In keinem Falle wurden irgendwelche Nekrosen im Nierengewebe festgestellt. Das artfremde Hämoglobin wird also von der Rattenniere ohne jede Komplikation ausgeschieden. Es gelangt zum großen Teil in die Harnblase, kleinere Mengen werden in den Epithelien der Kanälchen gespeichert und hier zu Hämosiderin abgebaut.

Etwas anders werden die Befunde, wenn man vor und nach der Einspritzung des hämolysierten Blutes in mehrfachen Dosen *Adiuretin* (*Tonephin*) subcutan oder intraperitoneal injiziert (Hä 23 und 24).

Die Tiere machen einen deutlich geschädigten Eindruck. Hä 23 starb spontan 4½ Std nach der Hämoglobineinspritzung, Hä 24 wurde nach 5½ Std bei schlechtem Allgemeinzustand getötet. In Hä 23 waren die Nieren deutlich vergrößert (Gewicht je 1050 mg), blaurot, in der Harnblase etwas blutige Flüssigkeit. Mikroskopische Ausscheidung von Eiweiß und Hämoglobin in einzelne Glomerulumkapseln, Rindenkanälchen deutlich erweitert, mit blaßrot gefärbtem Schaum angefüllt. In den tieferen Rindenschichten, besonders den Schleifen, eingedickte leuchtendrote (Goldner) Zylinder, die sich auch in großer Menge im Mark finden. Ziemlich reichlich feinkörnige Speicherung von Hämoglobin in den Kanälchenepithelien.

Das Bild hat sich also geändert. Die Ausscheidung des Hämoglobins in den Glomerula ist die gleiche geblieben, der Weitertransport in den Kanälchen ist gestört. Das kann Folge der erhöhten Wasserresorption mit Eindickung des Tubulusinhaltes, aber auch Folge der allgemeinen Schädigung der Tiere sein, die mit Schwächung der Zirkulation zu einer Verminderung der Filtration des Harnwassers in den Glomerula führte und damit die eingedickten Hämoglobinmassen in den Kanälchenlichtungen steckenbleiben ließ. Irgendwelche Kanälchenschäden konnten in diesen Kurzversuchen ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Selbst wenn man die Hämoglobininjektion mehrfach wiederholt und sie (wie in H 2) intrakardial und intraperitoneal ausführt, erhält man in den Kanälchen niemals Epithelschädigungen sondern nur Hämoglobin- oder Hämosiderinspeicherungen.

Es wird also von Ratten die intravenöse (auch die intrakardiale und intraperitoneale) Einspritzung von gelöstem Hammelblut ohne Schaden der Niere vertragen. Zu einer etwas gröberen Zylinderbildung scheint es nur zu kommen, wenn durch Tonephineinspritzungen eine künstliche Eindickung des Tubulusinhaltes erzeugt oder durch Schädigung des Gesamtorganismus die Ausscheidung durch die Glomerula verlangsamt wird. Die Zylinderbildung ist also bei diesen Versuchen nicht reine Folge der Hgl.-Ämie, sondern eines zusätzlich gesetzten Schadens.

Wie sind nun die Befunde bei *Glycerininjektionen* in die Oberschenkelmuskulatur und dadurch erzeugte *Myoglobinämie*?

Es sei zunächst betont, daß die Ratten diese Einspritzung sehr viel schlechter vertragen, und daß ein großer Teil von ihnen spontan stirbt. Unsere Dosierung war wesentlich höher als die von KOSLOWSKI, sie betrug in der Regel 1—2 cm³ je Tier.

G 23—25. Kurzversuche mit Tötung 1—3 Std nach der Einspritzung:

In G 23 (1 Std) ist der Befund in der Niere noch gering. Die Harnblase enthält einen Tropfen blutroter Flüssigkeit. Die Glomerulumkapseln sind frei. Einzelne Contorti, Schleifen und Sammelröhren mit lockeren oder dichteren Myoglobinemassen gefüllt. Stärkere Anhäufung an der Rinden-Markgrenze. Anders wird das Bild nach 2 Std (G 24). Nieren deutlich vergrößert (Gewicht zusammen 1600 mg bei Tiergewicht von 140 g), dunkelrot. In der Harnblase wenig blutige Flüssigkeit. Capillarschlingen aufgequollen, in ihrer Wand stark verdickt (Goldner-Präparat). Im Kapselraum durchweg eiweißhaltige Massen, die sich nach GOLDNER meist grünlich färben und keine ausgesprochene Myoglobinfärbung zeigen. Sehr intensive Ausfüllung der Hauptstücke mit den gleichen Massen, die aber grünrot gefärbt sind, also offenbar mehr eingedickt sind. Epithelien deutlich abgeflacht, ohne sichere Speicherung. Schleifen leer, kollabiert, unmittelbar an der Rinden-Markgrenze treten in den Schleifen homogene, rotgefärbte Massen auf, die sich auch in das Mark hinein fortsetzen, aber die größeren Sammelröhren noch freilassen. In G 25 (3 Std) ist der Befund ähnlich, aber weniger ausgeprägt. Die Kapseln sind frei, Contorti ziemlich stark mit Myoglobin gefüllt. Nach der Rinden-Markgrenze wird der Inhalt stärker färbbar und nimmt hier mehr den Charakter homogener Zylinder an.

Im Gegensatz zu den Hämoglobinversuchen ist es also (besonders deutlich in G 24) zwar zu einer Ausscheidung von Myoglobin bis in die Harnblase gekommen, ein großer Teil des Muskelfarbstoffes ist aber in den Tubuli contorti steckengeblieben und bildet hier eine lockere, noch nicht homogenisierte Inhaltsmasse, die sich nach unten hin verdichtet und schon den Charakter von Zylindern annimmt. Das Bild erinnert also mehr an das bei den Hämoglobin-Tonephin-Tieren, d. h., es ist aus den Nierenbildern eine gewisse *Ausscheidungsstörung* abzulesen, die bei reiner Hämoglobineinspritzung nicht in diesem Maße beobachtet wird.

Sehr eindrucksvoll werden die Bilder bei Tieren, denen neben *Glycerin* (2 cm³) zur raschen Resorption des ausgetretenen Muskelfarbstoffes *Hyaluronidase* (Apertase) eingespritzt wurde (Hy 1—4).

Hy 2. Ratte 160 g, 2 cm³ Glycerin + 1/2 Ampulle Apertase. Injektion rechter Oberschenkel. Tod nach 1 1/2 Std. Harnblase leer, Nieren nicht vergrößert (Gewicht zusammen 1600 mg). Ein Teil der Glomerula enthält im Kapselraum grünlich oder rot angefärbte Massen, zum Teil in Form kugeligter Hämoglobintropfen. Die meisten Tub. cont. mit grünroten (GOLDNER) körnigen oder homogenen Massen gefüllt. Lebhaftige Speicherung in den Epithelien (Lepehne positiv). An der Rinden-Markgrenze sehr reichlich dichte Zylinder aus Myoglobin, nach dem Mark zu abnehmend. Die Capillaren der Glomerula und des Markes sind vielfach mit homogenen Massen angefüllt, die wie „Myoglobinthromben“ aussehen.

Die Veränderungen in Hy 1 und 3 sind die gleichen. Auffällig ist in Hy 1 (Tod nach 1 1/2 Std, Harnblase hier stark mit blutiger Flüssigkeit gefüllt, Nieren nicht vergrößert), daß die Myoglobinemassen in den Schleifen vielfach *kristallinische Struktur* in Form von breiten oder schmalen, langgezogenen, rechteckigen oder rombischen Tafeln zeigen, die auch Lepehne-Reaktion geben und keine Doppelbrechung aufweisen.

Ein extremes Bild finden wir in Hy 4 (Ratte von 230 g Gewicht, 30. 3. 55 2 cm³ Glycerin rechter Oberschenkel. 31. 3. 1 cm³ Apertase. 1. 4. 55 2 cm³ Glycerin und 1 cm³ Apertase. Tod nach 2 Std). Glomerula im allgemeinen blutarm,

Wände der Capillarschlingen aufgequollen, in den Kapseln reichlich nach GOLDNER grüngefärbte Eiweißmassen, die in ähnlicher Form die Contorti ausfüllen, aber hier vielfach eine leuchtendrote, dichte Beschaffenheit und stellenweise kristalline Struktur haben (Abb. 1). Massive Myoglobinaussgüsse in Kanälchen an der Rinden-Markgrenze, beträchtlich stärker als in den vorigen Versuchen, vielfach von ausgesprochen kristallinem Charakter (Abb. 2).

Hier treten nun zum ersten Mal *Nekrosen im Epithel* der Hauptstücke auf, die unregelmäßig, fleckförmig verteilt, jeweils den ganzen Zell-

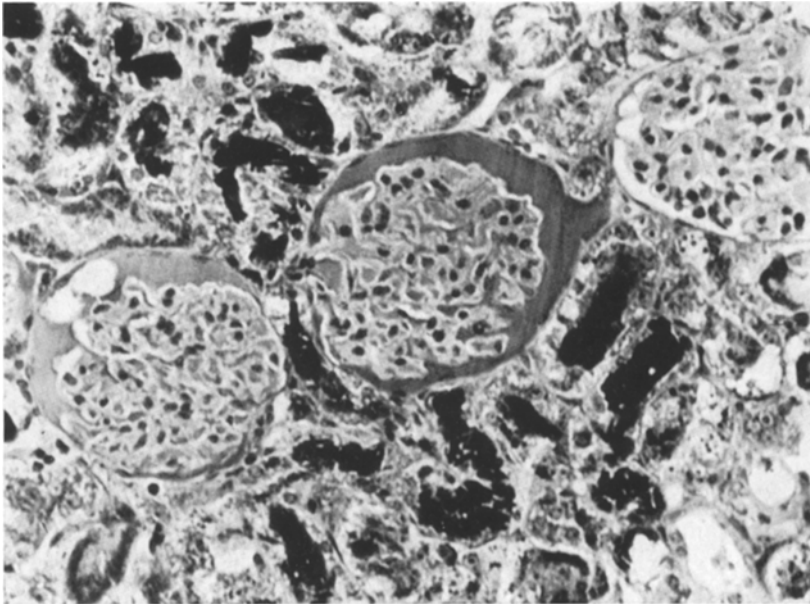


Abb. 1. Versuch Hy 4. Myoglobinausscheidung in BOWMANSchen Kapseln.
Kristallinisches Myoglobin in den Tubuli contorti (GOLDNER)

besatz eines Kanälchens einnehmen und ihn in eine homogene kernlose Masse umwandeln. Die Nekrosen sind offenbar mit der ersten Einspritzung in Verbindung zu bringen. Sie liegen, das ist besonders wichtig hervorzuheben, nicht in den Kanälchen mit den massiven Myoglobinzylindern, sondern in der äußeren Rindenzone, wo man nur lockere Eiweißmassen und körnige Myoglobinspeicherung nachweisen kann. — Es ist weiterhin hervorzuheben, daß interstitielle Entzündungsprozesse (interstitielle Nephritis ZOLLINGER) oder auch nur ein Ödem, das die Kanälchen auseinanderdrängt, völlig fehlen. Auch Zellinfiltrate sind nirgends zu sehen.

Daß die Ausscheidungsprozesse nicht immer gleichmäßig verlaufen, sollen die Verhältnisse in G 18 (Tod 5 Std nach der Glycerininjektion) zeigen, wo noch ein großer Teil der BOWMANSchen Kapseln und Contorti

mit Myoglobin gefüllt ist und sehr zahlreiche, aber durchweg nur leicht anfärbbare, grünliche Zylinder die Schleifen und Markkanälchen ausfüllen. Das Tempo der Ausscheidung und der Eindickung der ausgeschiedenen Massen ist also offenbar recht ungleichmäßig, der Vorgang im Prinzip immer der gleiche: Ausscheidung durch die Glomerula, Fortleitung durch die Kanälchen je nach dem Filtrationsdruck in den Knäueln, dadurch Abschwemmung in Nierenbecken und Harnblase oder

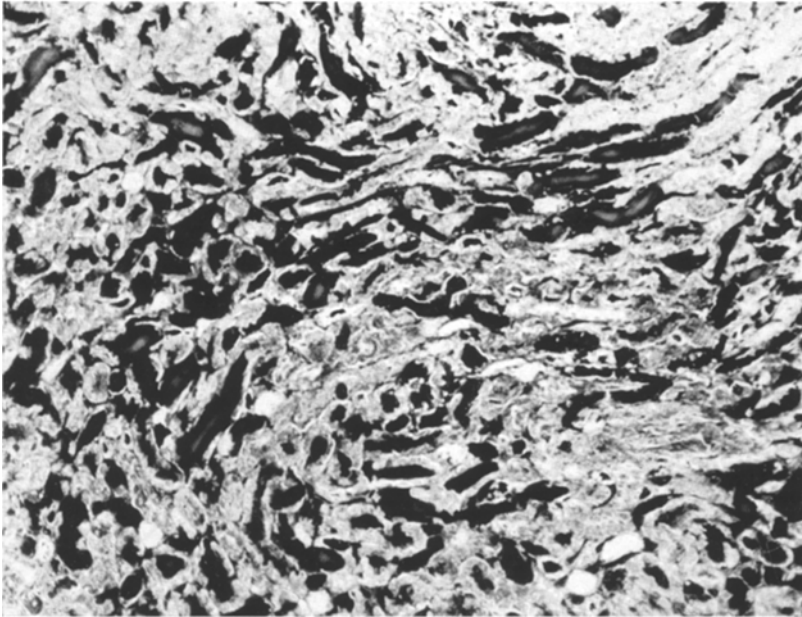


Abb. 2. Versuch Hy 4. Dichte Zylinderverstopfung der Schleifen an der Rinden-Markgrenze (GOLDNER)

Steckenbleiben in verschiedenen Teilen des Kanälchensystems mit wechselnd starker Eindickung zu Zylindern.

Bei dieser Gelegenheit muß noch auf einen besonderen Befund in den Glomerula hingewiesen werden. Bei Goldner-Färbung sind die Capillarschlingen in G 18, ähnlich wie schon früher bei anderen Fällen besprochen, ganz beträchtlich verdickt, aufgequollen, die Lichtung erscheint eingeeengt, ist oft kaum zu erkennen. Die Wand sieht ausgesprochen homogen aus. Die Veränderungen sind so auffallend, wie man sie in manchen Fällen von akuter Glomerulonephrose, z. B. bei Eklampsie, findet, und es liegt zunächst der Gedanke nahe, auch hier eine Schädigung der Basalmembran anzunehmen. Färbt man nach PAS, so ist von Verdickung der Capillarwände nichts zu sehen. Sie erscheinen scharf gezeichnet, zart, strichförmig. Ihre Verdickung ist in

diesem Falle, wie auch in manchen anderen, ähnlich gelagerten offenbar nur durch eine Imprägnierung mit Eiweiß und Myoglobin bedingt. Die Veränderung wird hier nur erwähnt, um darzulegen, wie vorsichtig man mit der Diagnose der Glomerulonephrose sein muß, besonders, wenn es sich um Durchtritt von blutfremdem Eiweiß durch die Capillarwände handelt.

Vergleicht man nun die Hämoglobin- mit den Myoglobinversuchen, so sind die Nierenbefunde bei den ersteren sehr viel geringfügiger. Das Hämoglobin passiert Glomerula und Tubuli, wird stellenweise in geringem Grade von den Epithelien gespeichert, aber in der Hauptsache auf dem Kanalweg ausgeschieden, ohne irgendwelche Zellschädigungen hervorzurufen. Bei Zusatz von Tonephin, also erhöhter Wasserresorption und stärkerer Eindickung des Fremdeiweißes in den Tubuli, vielleicht bei gleichzeitiger Schädigung des Kreislaufs, kommt es zur Bildung von Zylindern. Eine Zellschädigung ist auch unter diesen Umständen nicht erkennbar. Bei den Glycerinversuchen ist auch bei kurzer Versuchsdauer die Zylinderbildung viel ausgeprägter (G 24 und 25). Sie wird besonders intensiv, wenn man mit dem Glycerin Hyaluronidase einspritzt, eine Substanz, die, allein gegeben, keine Nierenschädigung macht. Die Veränderungen sind immer dann am ausgesprochensten, wenn das Versuchstier infolge der Einspritzung im ganzen schwer geschädigt wird und spontan stirbt. Es braucht dabei nicht hervorgehoben zu werden, daß der Tod nicht Folge der Nierenschädigung ist. Dazu tritt er viel zu rasch ein. Selbst eine vollständige Herausnahme beider Nieren wird von Ratten 2—3 Tage überstanden. Die Tiere sterben also infolge der Einspritzung. Offenbar ist das Glycerin selber für sie ein beträchtliches Gift. Auch intraperitoneale Einspritzung wird nur schlecht vertragen und führt oft zum Tode der Tiere. Dabei erweisen sich die Nieren als unverändert oder lassen nur eine gewisse Eiweißausscheidung erkennen.

Man hat also den Eindruck, daß die Zylinderbildung in den Harnkanälchen um so intensiver wird, je mehr das Tier durch den Versuch im ganzen geschädigt ist. Weil infolge allgemeiner Herabsetzung des Kreislaufs die Filtration in den Glomerula zum Erlahmen kommt, bleibt das Fremdmaterial, das durch sie hindurchgetreten ist, in den Kanälchen stecken und wird nicht weitertransportiert und ausgeschieden. Besteht dieses Fremdmaterial aus Eiweiß und Hämoglobin oder Myoglobin, so tritt es morphologisch färbbar in Erscheinung und stellt sozusagen einen Indikator für die mangelhafte Nierenfunktion dar. Ob dieses Erlahmen der Ausscheidungsfunktion immer Zeichen einer allgemeinen Kreislaufschädigung ist oder auch durch Durchblutungsstörungen der Nieren selbst erzeugt werden kann, ist zunächst nicht zu entscheiden. Die in

Beispiel Hy 4 kurz erwähnten Nekrosen lassen an örtliche Durchblutungsstörungen denken. Darauf wird noch zurückzukommen sein.

Was geschieht nun, wenn man bei Ratten durch fortgesetzte massive Blutentnahmen aus dem Herzen einen *allgemeinen Kreislaufkollaps* erzeugt (Versuchsreihe Hist. 3—22)? Die Entblutungen wurden, soweit die Tiere nicht inzwischen starben, an mehreren aufeinanderfolgenden

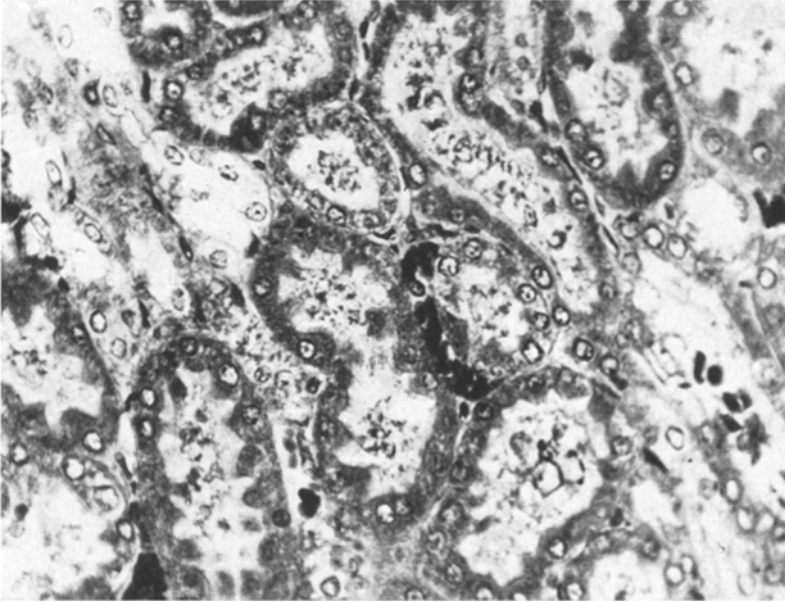


Abb. 3. Versuch Hist. 19. Feinkörnige Eiweißmassen in erweiterten Hauptstücken (GOLDNER)

Tagen vorgenommen und dabei innerhalb von 8 Tagen bis 24 cm³ Blut entnommen.

Die Befunde in den Nieren sind nicht entfernt so imponierend wie bei den Glycerineinspritzungen.

Als Beispiel diene Hist. 19. Entnahme von 22 cm³ Blut durch Herzpunktion an 8 aufeinanderfolgenden Tagen. Tod bei der letzten Punktion. In den Nieren geringfügige feintropfige Verfettung der Epithelien der Tub. cont. In den Glomerularkapseln in geringer Menge feinkörniges, nach GOLDNER rotgefärbtes, offenbar eiweißhaltiges Material (wie man es übrigens bei Ratten nicht ganz selten auch ohne jeden Eingriff findet). Dieselben Massen in reichlicher Menge in den Rindenkanälchen, die im ganzen etwas erweitert sind (Abb. 3). Schleifen verstärkt mit Eiweißmassen gefüllt, spärliche Zellabstoßung, Mark frei, keine Zylinder.

Welche Schlüsse lassen sich aus den Befunden ziehen? Der künstlich gesetzte allgemeine Kreislaufkollaps führt selbst zu einer Permeabilitätsstörung der Glomerulumcapillaren. Sie werden für Eiweiß

durchgängig. Die offenbar nur in spärlichen Massen durchgetretenen Eiweißstoffe kommen mit dem Filtrationsprozeß in die Tubuli und bilden hier feinkörnige Ausfällungen, die sich aber nicht zu Zylindern verdichtet haben. In anderen Fällen (Hist. 3, 4, 16, 20, 22) ist auch das Mark nicht frei, sondern zahlreiche Sammelröhren und dünne Schleifenschenkel sind mit lockeren, nur schwach anfärbbaren Zylindern angefüllt,



Abb. 4. Versuch Hist. 3. „Kollapszylinder“ in Markkanälchen (H.-E.)

die man geradezu als „Kollaps-Zylinder“ bezeichnen könnte (Abb. 4). Stellt man sich nun vor, daß eine blutfremde Eiweißmasse, wie das Hämoglobin oder Myoglobin, die Glomerulumschlingen passiert (einmal, weil die Capillarwände für diese Substanzen an sich schon durchgängig sind, und zweitens, weil der hinzutretende Kreislaufkollaps die Durchgängigkeit der Capillaren erhöht), so ergeben sich ohne Zwang die Bilder, die wir besonders bei den Glycerininjektionen gesehen haben. Die massiv ausgeschiedenen Myoglobinmassen dicken sich jetzt bei darniederliegendem Filtrationsdruck ein und bilden jene kompakten homogenen Zylinder, die große Teile der Schleifen und Sammelröhren ausfüllen. Die Folgeerscheinungen für die Nieren selbst werden jetzt davon abhängen, ob die Kreislaufstörungen überwunden werden, und ob es dadurch gelingt, die Zylinder zur Ausscheidung zu bringen.

II. Versuchsreihe mit länger dauernder Latenz zwischen der Glycerineinspritzung und dem Tod der Versuchstiere

G 2. Ratte von 60 g Gewicht. 6. 11. 55 1 cm³ Glycerin rechter Oberschenkel-muskel. Spontanod nach etwa 10 Std.

Die Glomerulumveränderungen treten zurück. Grobe Myoglobinausscheidungen sind nicht mehr zu sehen. In einzelnen BOWMANSchen Kapseln sind noch homogene oder körnigwabige bei Goldner-Färbung schmutziggüne Massen nach-

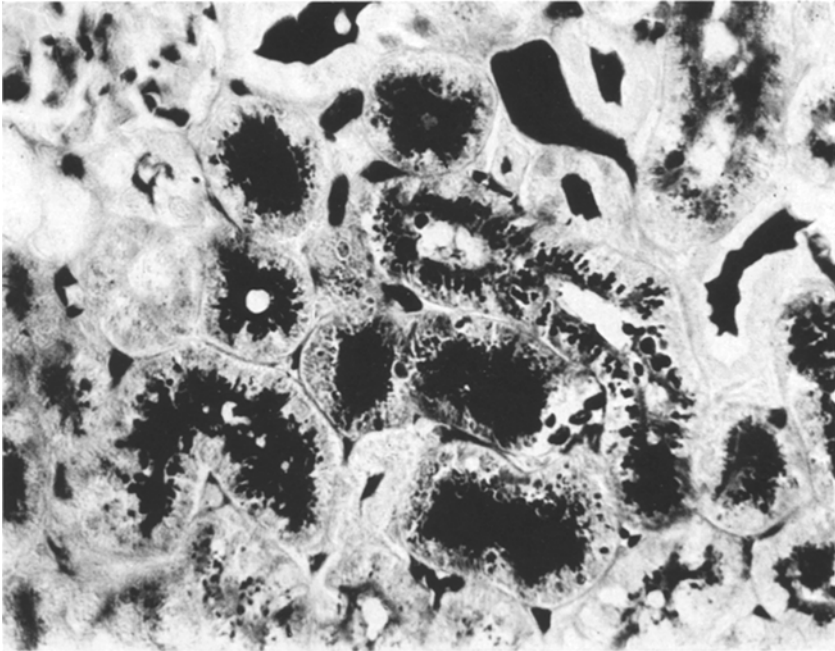


Abb. 5. Versuch G 2. Myoglobinmassen in Hauptstücken. Körnig-tropfige Speicherung in den Epithelien (GOLDNER)

zuweisen. Die Contorti enthalten reichlich homogene, leuchtendrot gefärbte Massen. Starke Zunahme der Speicherung in den Epithelzellen, die jetzt schon mehr in großtropfige Form übergeht (Abb. 5). Das Epithel ist dabei erhalten. Kein Kernzerfall. Sehr ausgesprochen ist die Anfüllung der Schleifen und Sammelröhren mit dichten homogenen Ausgüssen von der Färbung des Myoglobin. Ergebnis: Zunahme der Myoglobinspeicherung in den Epithelien, Zunahme der dichten Zylinder, besonders in der Rinden-Markgrenze.

In G 3 (Ratte von 60 g Gewicht. 6. 11. 55 1 cm³ Glycerin rechter Oberschenkel. Tod nach 50 Std. Bei der Sektion Lungenabscesse mit eitriger Pleuritis) sind die *kristallinen Myoglobinausfällungen* in den Contorti und Schleifen sehr ausgesprochen (Abb. 6). Frische Ausscheidungen des Farbstoffes in den Glomerula fehlen. Dagegen sieht man in den BOWMANSchen Kapseln sehr zahlreicher Glomerula rotgefärbte körnige Massen, die den ganzen Raum zwischen den Schlingen und dem äußeren Kapselbaltt ausfüllen. Das Kapsel epithel erscheint dabei unverändert. Die Bilder erinnern an jene in den Histversuchen mit einfachem Kreislauf-

kollaps. Schlingen extrem blutarm, vereinzelt ist ein rotes Blutkörperchen in ihnen zu sehen, andere Schlingen enthalten nur feinwabiges Plasma. In den Contorti vielfach die gleichen feinkörnigen Massen, durchsetzt mit einzelnen abgestoßenen Epithelien, deren Plasma im Goldner-Präparat intensiv rotgekörnt ist. Gruppen von Hauptstückkanälchen mit Kernzerfall, offenbar im Zustand der Nekrobiose. Zylinderbildung in den Sammelröhren weniger stark, aber deutlich. Gruppen von Schleifen erweitert, Epithel abgeflacht.

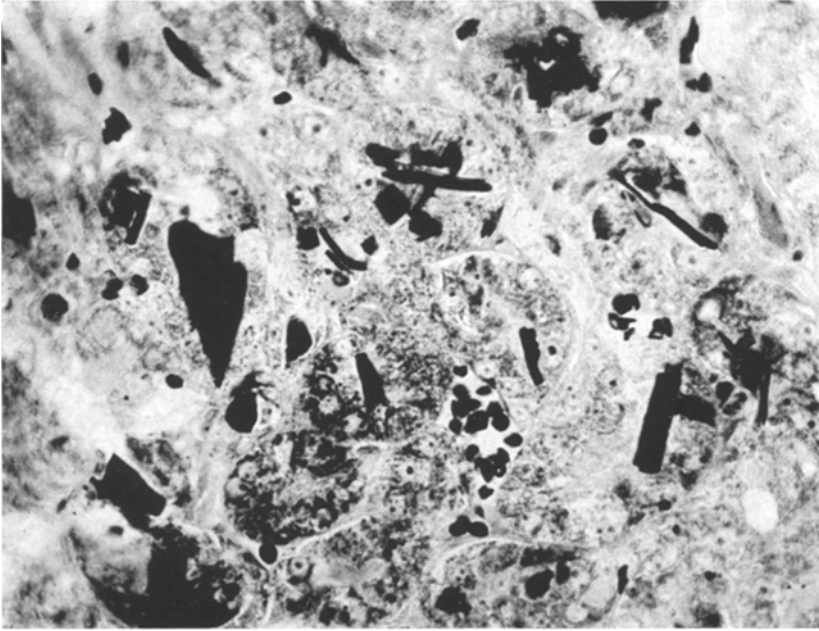


Abb. 6. Versuch G 3. Grob-kristallinische Myoglobinausscheidungen in Hauptstücken und Schleifen (Azan)

Es sind also 3 weitere Folgeerscheinungen der Glycerininjektionen eingetreten:

a) Die Speicherung des Farbstoffes in den Epithelien ist stärker ausgeprägt, ohne daß die Speicherzellen aber Kern- oder Plasmaschäden aufweisen.

b) Die Inhaltsmassen in den Kanälchen, besonders in den Schleifen und den Sammelröhren haben sich weiter eingedickt, bilden homogene, sehr dichte Zylinder, zeigen Neigung zur Auskristallisierung.

c) Es treten Zellnekrosen auf. Diese sind niemals in den tieferen Tubuli mit Zylindern zu sehen, sondern betreffen Kanälchen der äußeren Rinde. Dabei sieht man sowohl einzelne Zellabstoßungen, vor allem aber Gruppen von gewundenen Kanälchen, deren Epithelbesatz im ganzen Absterbeerscheinungen mit Kernzerfall oder Kernschwund

aufweist. Bei G 3 ist natürlich nicht sicher auszuschließen, daß bei der Schädigung der Niere, die hier schon recht deutlich ist, der infektiöse Prozeß, der sich in den Lungen mit Absceßbildung zeigte, eine gewisse Rolle spielt.

Daß die *Kanälchennekrosen unabhängig von infektiösen Prozessen* sind, zeigt G 7 (Goldhamster 12. 11. 52, $\frac{1}{2}$ cm³ Glycerin intramuskulär. 16. 11. früh tot aufgefunden. Nieren auffallend groß und blaß).

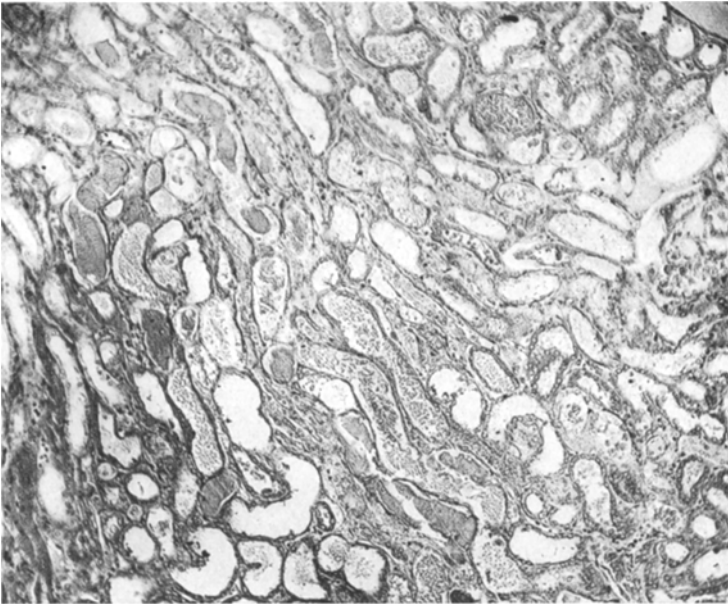


Abb. 7. Versuch G 7. Nephrohydropy, dichte Anfüllung der Schleifen mit körnigen Eiweißmassen und Zylindern (H.-E.)

Mikroskopisch zeigt die Niere zunächst das Bild einer ausgeprägten Nephrohydropy mit diffuser Erweiterung der Rindenkanälchen, deren Epithel abgeflacht ist (Abb. 7). Die Schleifen sind fast vollständig von körnigen und dichteren hyalinen Zylindern vollgestopft, die im Azanpräparat teils blau, teils leuchtendrot gefärbt sind und teils aus Eiweiß, teils aus Myoglobin bestehen. In den Tub. cont. meist mehr feinkörnige Eiweißmassen, Sammelröhren im ganzen frei. Wenig frische Myoglobinausscheidung in den Glomerula. Gruppen von Tub. cont. mit völlig nekrotischem, in feinkörnigem Zerfall begriffenem Epithel (Abb. 8). In den Schleifen, wo die Zylinderbildungen das Bild beherrschen, sind Nekrosen nicht zu sehen.

Am eindrucksvollsten werden die Nekrosen in G 1 (Ratte von 100 g Gewicht, 5. 11. 52 1 cm³ Glycerin intramuskulär. Spontanod nach 5 Tagen). Ein großer Teil der Rindenkanälchen ist normal, einzelne Gruppen erweitert. Lichtungen teils frei, teils mit lockeren Eiweißmassen oder mit dichteren Zylindern gefüllt. Ausgedehnte Zylinderbildungen in den Schleifen und den Markkanälchen. Das Auffallendste ist aber in diesem Falle die Durchsetzung der Rinde mit Nekroseherden,

die unregelmäßig verteilt sind, nur Gruppen von Tub. cont. betreffen und ausgesprochene Verkalkungen aufweisen (Kossa-Reaktion) (Abb. 9). Die Verteilung der Nekrosen und die Neigung zu Verkalkungen erinnern stark an die Bilder, wie man sie nach kurzfristiger Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr in der Niere erhält.

Bei einem Teil der Tiere werden also im Laufe der Tage, die auf die Glycerininjektion folgen, Nekrosen der Tubuli erkennbar. Sie zeigen

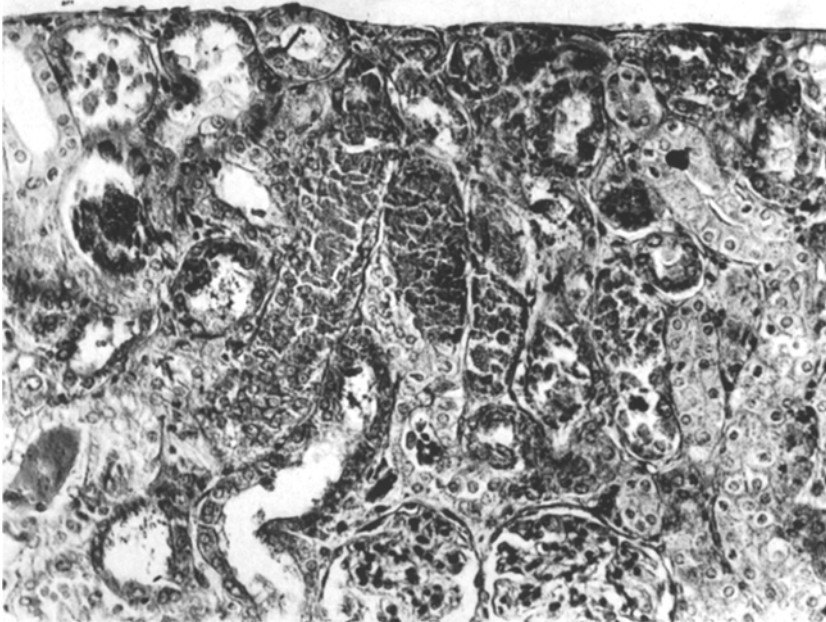


Abb. 8. Versuch G 7. Kanalchennekrosen in der Rinde (H.-E.)

sich teils in Abstoßung von Einzelzellen, meist in gröberer Form mit völliger Kernlosigkeit des ganzen Zellbesatzes. Der früheste Terminach dem sie gefunden wurden, war 48 Std nach der Einspritzung (Hy 4). Ihre Entstehung scheint sich also nicht unmittelbar an die Injektion anzuschließen; sonst wären sie auch anatomisch schon früher zu erkennen. Die Nekrosen gehören aber nicht zum regelmäßigen Befund, sondern treten nur bei einem Teil der Tiere auf. Immerhin zeigten von den 8 Tieren, die nach der Glycerineinspritzung die Grenze von 48 Std überlebt hatten und dann später spontan gestorben waren, 6 eindeutige Nekrosen oder Folgeerscheinungen solcher in Form von Regenerationsprozessen, während ich bei Hämoglobineinspritzungen nicht in einem Falle Kanalchennekrosen gesehen habe.

Zwei Tiere (G 12 und G 13) starben erst in weiteren Abständen von der ersten Glycerineinspritzung (bei G 12 waren im ganzen 6, bei G 13

3 Injektionen vorgenommen worden. Tod bei G 12 3 Wochen nach der ersten, kurze Zeit nach der letzten Injektion, bei G 13 13 Tage nach der ersten, kurz nach der letzten Injektion). In beiden Fällen waren nur mehr spärliche Myoglobinzylinder in Rinde und Mark nachzuweisen. Dagegen enthielten beide Nieren, verstreut über die Rinde, kleine atrophische Bezirke, in denen das Epithel der Contorti die typische Zellstruktur mit Bürstensaum und basalen Stäbchen nicht mehr erkennen

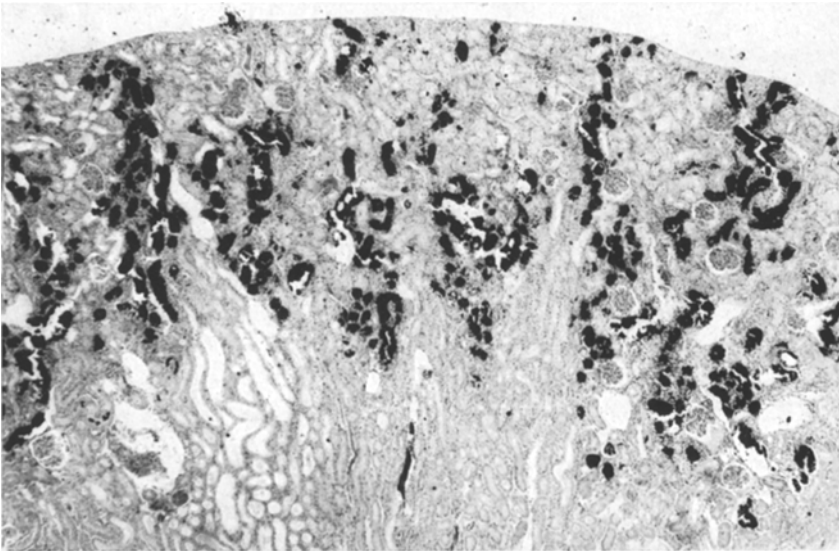


Abb. 9. Versuch G 1. Nekrosen mit Verkalkungen in der Rinde (Kossa-Reaktion)

ließ, sondern einen ganz indifferenten Eindruck machte. Es handelt sich offenbar um *Bilder unvollkommener Regeneration*, die darauf schließen lassen, daß hier Kanälchennekrosen abgelaufen, aber durch einen noch unvollständigen Zellersatz wieder ausgeglichen worden sind.

Eine weitere, sehr regelmäßige Folgeerscheinung der Myoglobinausscheidung ist bei längerem Überstehen der akuten ersten Phase die Bildung einer *Nephrohydropse*.

Als Beispiel dienen G 5 und G 9, Versuche an Goldhamstern, die nach einmaliger Glycerininjektion am 6. und 5. Tage spontan gestorben waren. Wie Abb. 10 (G 5) zeigt, sind die gesamten Kanälchen der Rinde diffus erweitert, ihr Epithel abgeflacht. Auch die Glomerularkapseln sind weiter als normal, enthalten aber nur ganz vereinzelt Ausscheidungen von Myoglobin oder Eiweiß. Stärker sind solche in einem Teil der Tub. cont., ganz überwiegend in den Schleifen und einem großen Teil der Sammelröhren. Ein Teil dieser eingedickten Zylinder zeigt eindeutige Myoglobinfärbung, andere geben positive Fibrinreaktion oder bestehen nur aus feinkörnigen, weniger anfärbbaren Eiweißmassen. Jedenfalls ist die Verstopfung der abführenden Harnkanälchen so ausgesprochen, daß sie die Nephrohydropse der

Rinde erklärt und für den Ausfall der Nierenfunktion in diesen Fällen verantwortlich zu machen ist. Zu betonen ist, daß auch in diesen Zuständen das Zwischengewebe ganz unbeteiligt erscheint, keine „interstitielle Nephritis“ zeigt, und daß auch die Epithelien der verstopften Kanälchen außer der Abflachung keine Unterangszeichen aufweisen. Zellige Reaktionen in der Umgebung der Kanälchen sind nicht festzustellen.

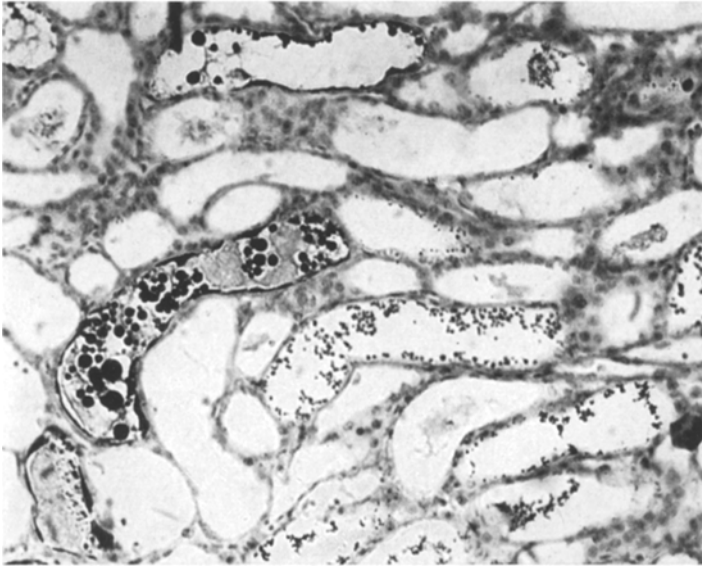


Abb. 10. Versuch G 5. Nephrohydropse mit Weigert-positiven Eiweißmassen in den Schleifen

Fassen wir also zusammen, so sehen wir als spätere Folgen der Glycerineinspritzungen in die Muskulatur bei einem Teil der Tiere

1. Fortbestand der Zylinder in den tieferen Kanälchen, vor allem in Schleifen und Sammelröhren,
2. Nephrohydropse der ganzen Rinde,
3. Kanälchennekrosen, herdförmig in der Rinde im Bereich der Tub. cont., niemals in den Schleifen und Sammelröhren.

Bei Hämoglobininjektionen sind alle diese Veränderungen nicht zu finden. Wenn die Tiere nicht kurz nach der Einspritzung sterben, werden die Zylinder offenbar ausgeschwemmt, und es stellt sich eine normale Funktion und Struktur der Nieren wieder her. Auch ein Teil der Glycerineinspritzungen wird ohne größere Schäden für die Nieren überstanden. Sicher spielt dabei die Dosierung eine wesentliche Rolle, die in unseren Versuchen ja höher war als in denen von KOSLOWSKI.

III. Versuche mit zusätzlichen Schäden

Eine weitere Frage ist, ob die Entstehung der Crush-Niere mit ihren Folgen für die Nierenfunktion durch zusätzliche Eingriffe gefördert werden kann. Wenn es richtig ist, daß die Störung der Filtration (durch lokale oder allgemeine Kreislaufstörungen) die Ausscheidung der Farbstoffe verhindert und so erst die Entstehung der Zylinder und als ihre weitere Folge das Zustandekommen der Nephrohydropse bewirkt, so lag es nahe, zu versuchen, den Filtrationsprozeß künstlich herabzusetzen. Dazu wurden zwei Wege eingeschlagen: einmal die *einseitige Ureterunterbindung* und 2. die *Drosselung der Durchblutung einer Niere*. Die Ergebnisse beider Versuchsreihen sind nicht gleichmäßig. Sie hängen naturgemäß sehr stark von dem Zeitpunkt und der Wirkung des chirurgischen Eingriffes ab. Wird die Glycerineinspritzung unmittelbar nach der Unterbindung des Harnleiters vorgenommen, so ist zu erwarten, daß die Filtration noch vor sich geht, aber die Ausscheidung des Farbstoffes in das Nierenbecken gehemmt ist. Liegt die Ureterunterbindung weiter zurück, so wird es zu so starken Störungen der Filtration kommen, daß ein Durchtritt des Myoglobins in die BOWMANsche Kapseln hinein nicht mehr oder nur noch sehr unvollkommen erfolgt. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei Drosselung der Durchblutung. Es wurde einmal nach der Methode von SELYE die Aorta zwischen den Abgängen der Nierenarterien gedrosselt und in einer anderen Reihe der Stiel der linken Niere lose mit einem mit Arterenol getränkten Gelittastreifen umschlungen, um auf diese Weise durch Gefäßkontraktion die Durchblutung der betreffenden Niere einzuschränken.

Von den *Ureterunterbindungen* sollen nur 3 Versuche kurz als Beispiel gegeben werden:

G 26. Ratte von 145 g. 24. 2. 56, 10.40 Uhr Unterbindung des linken Ureters. 11 Uhr Einspritzung von 1,5 cm³ Glycerin in den rechten Oberschenkel. 16.30 Uhr Wiederholung der Einspritzung links. Gestorben 18 Uhr. In der Harnblase blutige Flüssigkeit, linke Niere 900, rechte 800 mg. Beide dunkelblau-rot.

Mikroskopisch zeigen beide Nieren reichliche Ansammlung von Eiweiß und Myoglobin in den BOWMANschen Kapseln und Tub. cont. Die Glomerulumschlingen erscheinen verdickt und aufgequollen. Im PAS-Präparat ist die Verdickung nicht festzustellen. Der Befund ist auf beiden Seiten in der Rinde gleich stark entwickelt. Dagegen sieht man einen deutlichen Unterschied im Bereich der Schleifen, besonders an der Rinden-Markgrenze. Während sich auf der linken, unterbundenen Seite hier eine dichte Ansammlung von homogenen, im Goldner-Präparat meist grünlich gefärbten Massen findet (die etwa dem entspricht, was später als Zylinderbarriere im gleichen Gebiet auftritt), ist rechts davon kaum etwas zu sehen. Es hat also offenbar die Hemmung der Glomerulumfiltration durch die Ureterunterbindung dazu geführt, daß das Myoglobin nicht mehr frei in das Nierenbecken ausgeschieden wurde, sondern zum Teil in den Schleifen stecken geblieben ist. Der Befund bestätigt also die Vermutung, daß Behinderung der Ausscheidung das Bild der Crush-Veränderung verstärken kann.

Das gleiche Ergebnis sahen wir in Hä 10. wo gleich nach der Ureterunterbindung eine Injektion von 5 cm³ hämolytischen Hammelblutes in die Cava vorgenommen

wurde. Tod nach $6\frac{1}{2}$ Std. Während rechts der Blutfarbstoff fast vollständig zur Ausscheidung gekommen war und in einem kleinen Teil der Kanälchenepithelien gespeichert gefunden wurde, aber keinerlei Zylinderbildungen nachzuweisen waren, zeigt die linke Niere alle Vorgänge der Ausscheidung, Speicherung und Eindickung zu Zylindern in ganz ausgesprochener Weise. Die Dichte der Zylinderansammlung wird wieder besonders deutlich an der Rinden-Markgrenze, wo in einem breiten Streifen sämtliche Schleifen mit Hämoglobinzyklindern vollgestopft sind. Darüber sind schon nach kurzer Zeit gewisse Erweiterungen der Kanälchen deutlich (Abb. 11).

Das umgekehrte Bild zeigte G 29 (Ratte 130 g). Hier war die Ureterunterbindung der Glycerineinspritzung um 4 Tage vorausgegangen. Es hatte sich schon eine erkennbare Hydronephrose entwickelt. Das Tier starb spontan 3 Std nach der Einspritzung von 2mal 1 cm³ Glycerin in beide Oberschenkelmuskeln unter Krämpfen. Die rechte (nicht unterbundene) Seite ließ sehr reichliche Ausscheidung von Myoglobin in die Tubuli erkennen. Ebenso waren in den Schleifen an der Rinden-Markgrenze deutlich Zylinder nachweisbar. Auf der unterbundenen Seite fehlte die Ausscheidung und Zylinderbildung fast vollkommen. Die Niere hatte ihre Ausscheidungsfunktion zwar noch nicht völlig eingestellt, aber doch so stark herabgesetzt, daß es zur Bildung des Crush-Bildes nicht mehr gekommen war.

Ähnlich unterschiedlich, aber in einzelnen Fällen überzeugend, sind die Ergebnisse mit *Drosselung der Durchblutung*.

Hä 30. Ratte von 145 g. 26. 4. 55. Drosselung der linken Niere nach SELYE. 28. 4. Einspritzung von 1,5 cm³ Glycerin in die Oberschenkelmuskulatur. 1. Std später spontaner Tod. In der Harnblase blutige Flüssigkeit.

Rechte Niere zeigt in mäßiger Menge Myoglobin- und Eiweißausscheidungen in den Contorti. Ganz vereinzelt etwas stärker eingedickte Fremdmassen in den Kanälchen. Schleifen fast frei. Einzelne Sammelröhren mit lockeren Eiweißzylindern. Linke Niere sehr ausgeprägte Eindickung von ausgeschiedenem Eiweiß und Myoglobin in den Contorti. Breite Zylinderbarriere an der Rinden-Markgrenze. Massen sehr viel stärker eingedickt, noch nicht kristallinisch, auch Sammelröhren weitgehend verstopft.

Ähnlich sind die Bilder, wenn man an die Selye-Drosselung unmittelbar eine Hämoglobininjektion in die Cava anschließt.

Das zeigt Hä 16 (Tod des Tieres 20 Std nach der Einspritzung). Auf der linken Seite zwischen Rinde und Mark ein breiter Streifen, in dem die Schleifen fast sämtlich durch eingedickte Hämoglobinmassen verstopft sind. Rechte Seite völlig frei davon.

Anscheinend ist gerade dieser Teil des Nephrons gegen Unterbrechungen der Filtration besonders empfindlich, weil hier die Hauptwasserresorption stattfindet, und damit die Eindickung der Fremdmassen sich zuerst bemerkbar macht. Und es ist wohl für die Art der Entstehung dieser Zylinder charakteristisch, daß die Bilder bei Ureterunterbindungen und bei Drosselungen der Zirkulation weitgehend miteinander übereinstimmen können. Das Entscheidende ist eben in beiden Fällen das Nachlassen des Filtrationsdruckes, die Verlangsamung des Harnstromes, die Eindickung des Inhaltes in den Nephronteilen der Wasserabsorption.

Für die weitere Entwicklung ist dann entscheidend, ob die wieder in Gang gebrachte Filtration noch im Stande ist, die Barriere zu durchbrechen, die Zylinder abzuschwemmen. Gelingt die Abschwemmung, so

wird die Funktion der Niere wieder voll in Gang kommen, gelingt sie nicht, so entsteht die Nephrohydrose mit Insuffizienz der Niere.

Es ist also die Zylinderbildung und die Verstopfung der Kanälchen zwar nicht das erste Ereignis, sondern sie ist als Folge einer primären Filtrationsbehinderung der Niere durch Kreislaufstörung anzusehen. Ist sie aber einmal eingetreten, so stellt sie ein zusätzliches Hindernis der Filtration dar und kann so zur unmittelbaren Ursache der Nieren-

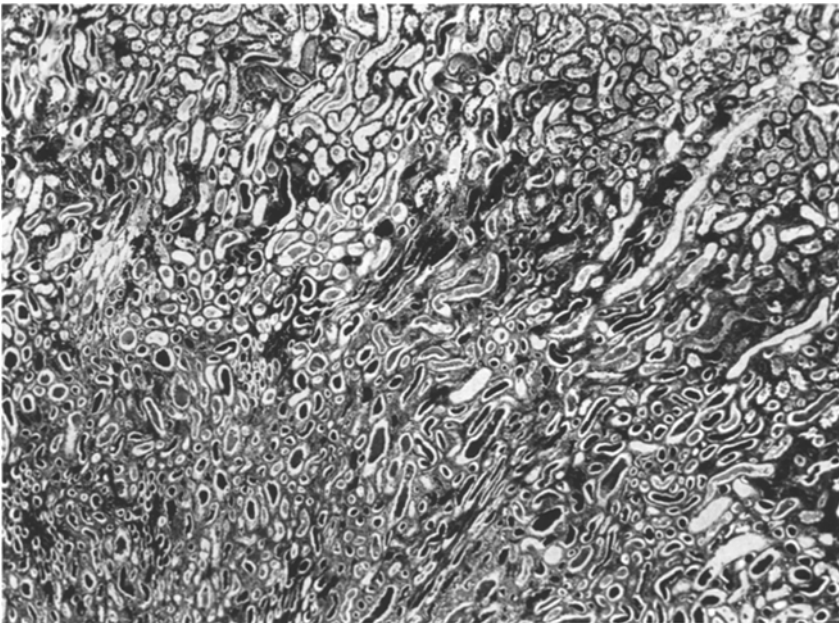


Abb. 11. Versuch H&E 10 links. Zylinderbarriere an der Rinden-Markgrenze (GOLDNER)

insuffizienz werden. Die Nekrosen der Rindenkanälchen waren in unseren Fällen niemals so ausgesprochen, daß sie selbst ein Versagen der Nieren erklären könnten. Sie sind mehr Indicator für die Durchblutungsstörung als mitbestimmender Faktor für die Niereninsuffizienz. Anhaltspunkte dafür, daß das Myoglobin oder Hämoglobin selbst zu einer Schädigung der Nierenepithelien führen, haben sich aus unseren Versuchen nicht ergeben.

Damit taucht nun die Frage auf, wie wir den Prozeß in den Nieren nennen sollen, und ob wir ihn in die Gruppe der Nephrosen einrechnen können.

In den beiden ersten Mitteilungen über akute Nephrosen wurde am Beispiel des Sublimates und des Viomycins gezeigt, daß der Nierenschaden dadurch zustande kommt, daß die von außen in den Körper

eingeführten Substanzen in stark verdünnter (unschädlicher) Konzentration durch die Glomerula ausgeschieden und dann infolge der Rückresorption in den Tubuli von den Epithelien der Hauptstücke aufgespeichert und zu einer Konzentration gebracht werden, die zur Schädigung der Zellen führt. Dabei scheinen beim Viomycin die Mitochondrien besonders beteiligt zu sein. Diese Schädigung der Tubulusepithelien durch Speicherung ist das anatomische Substrat jener Form der akuten Nephrose, die wir deshalb als „*toxische Speicherungsnephrose*“ bezeichnen können. Die Glomerula stellen zwar die Eintrittspforte des Giftes in das Nephron dar, bleiben aber selbst unbeteiligt. Die Nephrose ist also eine rein tubuläre, ihr geht keine Glomerulonephrose voraus. Von einer solchen Speicherungsnephrose kann nun bei der Crush-Niere keine Rede sein. Es wird zwar Hämoglobin oder Myoglobin nach dem Durchtritt durch die Glomerula in den Tubuli zum Teil rückresorbiert und kann auch in grobtropfiger Form gespeichert werden. Aber der Nierenschaden wird nicht durch diese Speicherung erzeugt. Das Hämoglobin oder Myoglobin sind, auch bei hoher Konzentrierung in den Zellen, für diese unschädlich.

Soll man nun schon den Vorgang, daß das im Blutplasma gelöste Hämoglobin oder Myoglobin die Glomerula passiert und in das Kanälchensystem gerät, als Nephrose (im Sinne der erhöhten Durchlässigkeit der Glomerula für diese Substanzen) bezeichnen? Ich meine, nein. Die Bezeichnung Häm- oder Myoglobinurie ist dafür ausreichend und kennzeichnend. Dieser Ansicht ist auch KOSLOWSKI, der ausdrücklich betont, daß er keine Nephrose erzeugt habe. Auch die Speicherung des Myoglobins in den Tubulusepithelien, die ja in den Versuchen von KOSLOWSKI eindeutig zu beobachten war, wird nicht als Zeichen einer Nephrose angesehen, offenbar weil einwandfreie Zeichen einer funktionellen oder morphologisch faßbaren Schädigung der Tubuli fehlten, wie sie in Form von Nekrosen und Verkalkungen nach groben Muskelkompressionen aufgetreten waren.

Unsere Ergebnisse in den Frühstadien der Veränderung sind denen von KOSLOWSKI durchaus ähnlich. Nur wurde schon in den Beschreibungen die Bildung von Zylindern, d. h. von eingedickten myoglobinhaltigen Inhaltmassen, in den Tubuli stärker betont. Wenn KOSLOWSKI auf S. 72 sagt, daß in seinen Versuchen Zylinderbildung fehlte, so widerspricht das der Legende seiner Abb. 10, wo von „massenhaften Myoglobulinzylindern in Sammelröhren und Schaltstücken“ die Rede ist. Daß die Eindickung des Kanälcheninhaltes in unseren Versuchen eine wesentlich hochgradigere war, geht aus der Neigung zu kristallinen Ausfällungen hervor, wie sie in den Abb. 1 und 6 zu erkennen sind. Die Ausscheidung des Myoglobins ist also offenbar nicht so reibungslos vor sich gegangen, das Myoglobin neigte mehr dazu, in den Kanälchen steckenzubleiben.

Als Folge dieser Verstopfung der Kanälchen sehen wir nun bei längerer Versuchsdauer Nephrohydrose eintreten, die ja sicher mit wesentlichen Störungen der Nierenfunktion verbunden ist und uns anzeigt, daß zwar die Filtration im Glomerulum wieder in Gang gekommen, aber nicht imstande gewesen ist, die Kanälchensperre im tieferen Teil des Nephrons zu überwinden. Damit ist nun sicher der Begriff des *Nierenschadens* erfüllt. Die Veränderung der Nieren gehört somit (auch in ihren Anfängen, wenn auch zunächst meist reversibel) in das Kapitel der *akuten Nephrosen* hinein.

Warum sind aber entsprechende Bilder in den Versuchen von KOSLOWSKI nicht eingetreten? Wahrscheinlich hängt das mit der Dosierung des Glycerins zusammen.

KOSLOWSKI injizierte als Maximum 2 cm³/kg Körpergewicht. Die Dosierung betrug bei uns 1—2 cm³/Ratte von durchschnittlich 150 g Gewicht, ist also 3—6fach größer. Die Auswirkung ist auch dadurch verschieden, daß KOSLOWSKI unter Glycerinwirkung nie einen Spontantod der Tiere erlebte, während in unseren Versuchen ein nicht unbeträchtlicher Teil der Tiere infolge der Injektion starb. Oft ging dem Tod ein längerdauernder Kollapszustand voraus, der wohl mit der Resorption des Glycerins in Zusammenhang steht und sicher einen zusätzlichen Schaden darstellt (wie er in ähnlicher Form bei der Umschnürung der Extremität erzeugt wird!), der die Zirkulation in der Niere und damit die Ausscheidung des Myoglobins beeinträchtigte. In den Kompressionsversuchen sah KOSLOWSKI nach protrahiertem Schock Albuminurie, Nekrosen und Verkalkungen der Tubulusepithelien. Wir konnten in unseren Entblutungsversuchen bestätigen, daß Kollapszustände zu erhöhter Permeabilität der Glomerula für Eiweiß und zu mangelhafter Ausschwemmung dieser Eiweißmassen über die Kanälchen in das Nierenbecken führten, so daß es zur Bildung von „Kollaps-Zylindern“ im Mark kam.

Die Eindickung des ausgeschiedenen Myoglobins mit der Bildung der Zylinder und der folgenden Nephrohydrose könnte also durchaus Folge von protahiertem *Allgemeinkollaps* sein. Die Versuche mit dem Ausblutungskollaps zeigten aber andererseits, daß auf diesem Wege *niemals* Nekrosen mit oder ohne Verkalkungen der Kanälchen zu erzeugen waren. Da wir solche nun in einem nicht unbeträchtlichen Teil der sich länger hinziehenden Myoglobinversuche gesehen haben, und die Nekrosen in ihrer Verteilung sicher unabhängig von der Myoglobinspeicherung oder Zylinderbildung waren, vielmehr am ehesten an Bilder erinnerten, die man nach kurzdauernden Abklemmungen der Nierengefäße auftreten sieht, so liegt es am nächsten, für ihre Entstehung vorübergehende Zustände reflektorischer renaler Ischämie verantwortlich zu machen, wie sie auch von KOSLOWSKI nach Muskelkompression beobachtet worden sind. Die massiven Glycerineinspritzungen in die Muskulatur

des Oberschenkels stellen also in unseren Versuchen sowohl die Quelle der Myoglobinausschwemmung wie die Ursache der renalen Ischämie dar. Daß bei den Nekrosen und Verkalkungen hypochlorämische Vorgänge eine Rolle spielen, haben wir durch Untersuchungen des Blutkochsalzspiegels vor und nach dem Versuch in einer Anzahl von Fällen mit Sicherheit ausschließen können. Daß örtliche Drosselungen der Durchblutung das Bild der Crush-Niere verstärken können, haben die unter III aufgeführten Versuche gezeigt.

Zusammenfassung

1. Es gelingt durch Glycerininjektionen in die Muskulatur des Oberschenkels bei Ratten und Goldhamstern, eine Nierenveränderung zu erzeugen, die dem Bilde der Crush-Niere entspricht.

2. Sie entsteht aus der Kombination massiver Myoglobinausscheidung mit Störungen der Nierenfiltration, die durch allgemeinen Kollaps oder renale Ischämie bedingt sind. Als Zeichen für die letztere sind tubuläre Nekrosen und Verkalkungen anzusehen. Zusätzliche Behinderung der Filtration und der Ausscheidung des durchfiltrierten Myoglobins durch Unterbindung des Ureters oder Drosselung der Nierendurchblutung vermag die Entstehung der Crush-Veränderung zu verstärken.

3. Die Schwäche des Filtrationsdruckes in der Niere verhindert die Ausschwemmung des Myoglobins aus den geraden Harnkanälchen, erhöht ihre Neigung zur Eindickung zu Zylindern und zur Auskristallisierung des Myoglobins, und führt so zur Entstehung der Nephrohydropse, die für das Versagen der Nierentätigkeit von zusätzlicher Bedeutung und imstande ist, die Wiederherstellung ihrer Funktion nach Behebung der Ischämie zu verhindern.

4. Interstitielle Entzündungsprozesse wurden in den Tierversuchen nicht beobachtet. Flüssigkeitsdurchtränkungen des Zwischengewebes treten wohl erst später als Folge der Abflußbehinderung in den Kanälchen bei wieder in Gang gekommener Filtration ein.

Literatur

BRASS, K.: Frankf. Z. Path. 58, 387 (1944). — BYWATERS, E.: J. of Path. 57, 394 (1945). — Brit. Med. Bull. 3, 107 (1945). — CORCORAN, A. C., and I. H. PAGE: Arch. Surg. 51, 93 (1945). — J. Amer. Med. Assoc. 134, 436 (1947). — GÜNTHER, H.: Virchows Arch. 230, 146 (1921). — HÖPKER, G.: Ärztl. Forsch. 1949, 321. — KOSŁOWSKI, L.: Zbl. Path. 87, 49 (1951). — LUCKÉ, B.: Mil. Surgeon 99, 371 (1946). — MASSHOFF, W.: Frankf. Z. Path. 61, 1 (1949). — MINAMI, S.: Virchows Arch. 245, 247 (1923). — RANDEATH, E.: In E. BECHER, Nierenkrankheiten, Bd. II. 1947. — TRUETA, J., A. BARCLAY, P. DANIEL, K. FRANKLIN and M. PRICHARD: Studies on the renal Circulation. Oxford 1947. — ZOLLINGER, H. U.: Die interstitielle Nephritis. Basel 1945. — Anurie bei Chromoproteinurie. Stuttgart: Thieme 1952.

Prof. Dr. M. STAEMMLER,
Pathologisch-Bakteriologisches Institut der Stadt Aachen