

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Gießen
(Direktor: Prof. Dr. med. W. ROTTER)

Über die Beziehungen der Vulnerabilität der Nieren gegen Durchblutungsstörungen zur Höhe des Stoffwechsels und zum Körpergewicht

Von

O. OETLIKER

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 5. Oktober 1960)

Quantitativ dosierte Durchblutungsstörungen der Nieren lassen sich experimentell am besten dadurch erzeugen, daß man den Gefäßstil am Hilus für eine verschieden lange Zeit abklemmt. Eine derart erzeugte temporäre Ischämie (temp. Ischämie) der Nieren ist von einer postischämischen akuten Nephrose gefolgt (W. ROTTER 1959, 1960, W. ROTTER u. H. ZIMMERMANN 1961). Das Ausmaß des Schadens hängt einerseits von der Dauer der temp. Ischämie ab, andererseits aber von der Vulnerabilität des Versuchstieres und seiner Nieren. Letztere wiederum wird in erster Linie durch die Höhe des Stoffwechsels bestimmt. Je höher der Stoffumsatz, desto kürzer die temp. Ischämie, die einen bestimmt definierten Grad des Schadens verursacht. Umgekehrt läßt sich folgern, daß die Länge der temp. Ischämie, die einen bestimmten Grad des Schadens erzeugt, einen guten Maßstab für die Höhe des Stoffumsatzes abgeben müßte und daß sich so die Vulnerabilität in ihrer Abhängigkeit von der Höhe des Stoffwechsels relativ einfach beschreiben läßt.

Die Höhe des Grundumsatzes zeigt bei Säugern unter Standardbedingungen gesetzmäßige Beziehungen zum Körpergewicht.

Stellt man in einem Koordinatensystem den Grundumsatz dem Körpergewicht gegenüber, so zeigt sich eine Zunahme desselben mit Zunahme des Körpergewichts; die Streuung der Einzelwerte um die entsprechenden Kurvenpunkte beträgt allerdings 80%. Sie wird auf 34% verkleinert, wenn man den Grundumsatz auf die Körperoberfläche bezieht. Stellt man schließlich den Logarithmus des Grundumsatzes dem Logarithmus des Körpergewichtes gegenüber, so ergibt sich eine lineare Regression und die Einzelwerte streuen jetzt nur noch mit 7% um diese Regressionsgerade (M. KLEIBER 1947). Demnach kann an der gesetzmäßigen Beziehung zwischen Stoffumsatz und Körpergröße kein Zweifel mehr bestehen. Dagegen blieb ungeklärt, ob die gleichen oder ähnlichen Gesetzmäßigkeiten auch für homologe Organe bzw. Gewebe gelten. F. TERROINE u. S. ROCHE (1925), E. GRAFE (1925), E. GRAFE, H. REINWEIN u. V. SINGER (1935) stellten fest, daß homologe Gewebe in vitro etwa den gleichen Sauerstoffverbrauch haben, unabhängig von der Körpergröße der Versuchstiere. M. KLEIBER dagegen fand 1941 an Leberschnitten von Ratte, Kaninchen, Schaf, Pferd und Kuh, daß der Stoffwechsel der Gewebe pro Gewichtseinheit der Tiere mit zunehmender Körpergröße abnahm. Ebenso fand H. A. KREBS (1950) einen Abfall der QO_2 -Werte in der Nierenrinde mit zunehmender Körpergröße. Die Abnahme erfolgte aber verlangsamt gegenüber der des Grundumsatzes des Gesamtieres. Die QO_2 -Werte der quergestreiften Muskulatur pro kg Tier verlaufen dagegen etwa parallel mit dem Grundumsatz pro kg Tier.

Zeigt demgemäß die Höhe des Grundumsatzes gesetzmäßige Beziehungen sowohl zur Vulnerabilität der Nieren gegen eine temp. Ischämie als auch zum Körpergewicht, so wäre zu erwarten, daß sich eine gleichartige Relation auch

zwischen Vulnerabilität und Körpergewicht auffinden ließe. Es soll im folgenden versucht werden, dies zu beweisen.

Methodik

In mehreren Versuchsgruppen erzeugten wir bei Mäusen, Ratten und Kaninchen an beiden Nieren eine verschieden lange temp. Ischämie und bestimmten die Mortalitätsrate in Prozent (Tabelle 1).

a) 3 Gruppen von je 10 Mäusen beiderlei Geschlechts und von durchschnittlich 25 g Körpergewicht. Operationstechnik: Äthernarkose. Abklemmung der ganzen Nierenhili beidseits von der Bauchhöhle her mittels einer Arterienklemme nach DIEFFENBACH, an deren Schnabelspitzen wir zwei dicht schließende kräftige Drahtschlingen anlöteten. Bei geöffneter Klemme konnten die Drahtschlingen von lateral über die Nieren gestülpt werden, während bei geschlossener Klemme die Drahtschlingen um die ganze Niere herum dicht schlossen. Da bei dieser Technik der Inhalt der Bauchhöhle für die Dauer der Operation vorgelagert werden mußte, wurde dieser mit einem Mullstückchen bedeckt und dauernd mit warmer physiologischer Kochsalzlösung feucht gehalten. Um eine Unterkühlung der Tiere zu vermeiden, wurde während der Ischämie mit zwei Operationsleuchten geheizt. Rectaltemperaturen zwischen 36,5 und 38,5° C konstant.

b) 4 Gruppen von je 10 Ratten beiderlei Geschlechts von 185—220 g Gewicht. Operationstechnik: Eröffnung der Bauchhöhle durch medianen Laparotomieschnitt in Äthernarkose. Dekapsulation der Nieren. Abklemmung des ganzen Hilus mit einer mit Ventilgummi armierten Péanschen Klemme. Während der temp. Ischämie wurden die Bauchdecken mit Klammern verschlossen. Unter etwas geringerer Wärmezufuhr als bei den Mäusen wurde die tief rectal gemessene Körpertemperatur zwischen 35,5 und 37,5° C konstant gehalten.

c) 4 Gruppen von je 6 Kaninchen beiderlei Geschlechts und von durchschnittlich 2300 g Körpergewicht. Operationstechnik: Pernoxton-Narkose (0,7 ml pro kg), im übrigen wie bei den Ratten. Bei einigen Tieren keine Dekapsulation, was sich nach unserer Erfahrung bei Kaninchen auf die Ergebnisse nicht auswirkt. Rectale Temperaturkontrollen ergaben bei einer Raumtemperatur von 23—25° C einen Schwankungsbereich von 36—38° C, ohne daß besondere Wärmeschutzmaßnahmen getroffen werden mußten.

Die Tiere, die während der ersten 10—12 Tage nicht eingegangen waren, wurden durch Nackenschlag getötet. Fixation der Nieren in 10%igem neutralen Formalin. Gefrierschnitte. HE-Färbung.

Aus technischen Gründen war es nicht möglich, bei allen Tieren den Rest-N zu bestimmen. Es mußten 2 Ratten und 2 Mäuse eigens zur Ermittlung des Rest-N in den Versuch genommen werden, da sich das nach der Methode von KJELDAHL erforderliche Blut nur durch Dekapitation und Ausblutenlassen der Ratten und Mäuse gewinnen läßt. Bestimmung des Rest-N bei den Ratten 3 Tage, bei den Mäusen 1 Tag nach der temp. Ischämie. Von den beiden Mäusen mußte das Blut zusammengegeben werden, um genügend Serum zu gewinnen. Wir erhielten damit für beide Mäuse einen Durchschnittswert.

Ergebnisse

Mortalität. In der Tabelle 1 haben wir die Sterblichkeitsrate für Mäuse, Ratten und Kaninchen nach unterschiedlicher Ischämiedauer eingetragen. Mit

Tabelle 1. *Sterblichkeit bei Maus, Ratte und Kaninchen nach unterschiedlich langer temporärer Ischämie beider Nieren*

Temp. Ischämie min	Maus Mortalität %	Ratte Mortalität %	Kaninchen Mortalität %
3 ¹ / ₂	0		
7	33		
14	80		
15		0	
30		50	
45		90	
60		100	
60			0
90			33
120			50
150			100

19 min = Schätzwert für 100%ige Mortalität Maus.

aller Deutlichkeit zeigt sich von Tierart zu Tierart mit zunehmendem Körpergewicht eine abnehmende Empfindlichkeit gegen die temp. Ischämie. Während nach 15 min temp. Ischämie keine Ratte stirbt, sind nach 14 min temp. Ischämie bereits 80% der Mäuse ad exitum gekommen. Bei einer temp. Ischämie von 60 min ist die Rattensterblichkeit 100%, die Kaninchen dagegen überleben alle.

S. KOLETZKY u. G. E. GUSTAFSON (1947) haben an Ratten gleiche Mortalitätsbestimmungen durchgeführt, erreichten jedoch viel höhere Abklemmzeiten für 0- und 100%ige Mortalität. Da keine Messungen der Körpertemperatur vorliegen, führen wir die Befunde auf Hypothermieeffekte zurück.

Histologische Befunde. Die histologischen Befunde lassen sich im wesentlichen in 3 Stufen verschiedenen Schweregrades einteilen (Tabelle 2).

Tabelle 2. *Histologische Nierenbefunde geordnet nach Schweregraden (Stufen I—III) bei Maus, Ratte, Kaninchen nach unterschiedlich langer temporärer Ischämie*

	Temp. Ischämie min	Histologische Befunde					
		Stufe I	Exitus	Stufe II	Exitus	Stufe III	Exitus
Maus	3 $\frac{1}{2}$	6 Tiere +		3 Tiere (+)			
	7	5 Tiere +		4 Tiere +	2		
	14	1 Tier +		4 Tiere +	3	1 Tier + 4 Tiere (+)	5
Ratte	15	1 Tier +		8 Tiere (+) 1 Tier +			
	30	2 Tiere +		3 Tiere +		2 Tiere + 3 Tiere (+)	2 3
	45			2 Tiere +	1	6 Tiere + 2 Tiere (+)	6 2
	60					alle Tiere +	10
Kaninchen	60	3 Tiere +		3 Tiere (+)			
	90	2 Tiere +		3 Tiere +	1	1 Tier +	1
	120	1 Tier +		4 Tiere +	2	1 Tier +	1
	150					4 Tiere +	4

(+) = angedeutet; + = deutlich. Weitere Erklärungen im Text.

Stufe I. Lichtmikroskopisch weichen hier die Befunde nur wenig vom Normalbild ab. Es handelt sich ausschließlich um Mäuse, Ratten und Kaninchen, welche die temp. Ischämie überlebten und demzufolge schon eine relativ lange Erholungszeit von 10—12 Tagen hinter sich hatten. Der größte Teil der Nephrene ist intakt. Glomerula o.B. Bei allen 3 Tierarten vereinzelt Einzelzellnekrosen in den Partes rectae der Hauptstücke. Im Lumen der Henleschen Schleife vereinzelt Zylinder aus körnigen oder homogenen hyalinen Massen. Ganz vereinzelt Tubuli mit besonders weitem Lumen und sehr flachen Epithelien (Regenerate). Herdförmig leukocytaire Infiltrate, die bei der Maus auch in der normalen Niere angetroffen werden.

Stufe II. Ganz vereinzelt eine mehr oder weniger ausgedehnte und ausgeprägte Erweiterung der Tubuli nach Art der sogenannten Nephrohydropse. An anderen Stellen, meist auf Segmente beschränkt, besonders weite Tubuli mit ganz flachen Epithelien (Regenerate). Nekrosen kommen häufiger vor und finden sich zum Teil auch in der Zona corticalis. Immer wieder auch in der Lichtung der Tubuli nekrotische, kernlose Zellschollen mit hyalinem Cytoplasma, die zu

hyalinen Zylindern zusammensintern können. Die Zylinder können in der Zona intermedia herdweise das Bild beherrschen. Glomerula und Sammelrohre intakt.

Stufe III. Ausgedehnte Nekrosefelder oder gar Totalnekrosen in der Rinde und in der Zona intermedia. Sehr selten sind die Glomerula hyalinisiert. Die Sammelrohre meist intakt, oft mit hyalinen Massen gefüllt.

Tabelle 2 läßt erkennen, daß die Veränderungen um so schwerer sind, je länger die temp. Ischämie bei einer bestimmten Säugetierart anhielt. Es fanden sich aber auch bei gleich langer temp. Ischämie verschiedene Schweregrade. Es fiel ferner auf, daß oft sehr deutliche Unterschiede zwischen den Befunden an der einen und der anderen Niere desselben Individuums auftraten. So kam es vor, daß wir die eine Niere der Stufe III, die andere Niere der Stufe II zuordnen mußten usw. Bei Mäusen fanden sich Totalnekrosen im Gegensatz zu Ratten und Kaninchen sehr selten.

Blutbefunde. Bei 2 Mäusen fand sich nach 14 min temp. Ischämie und 16 Std nach Wiederdurchblutung der Niere ein mittlerer Rest-N von 84 mg-%. Bei 2 Ratten ergaben sich Rest-N-Werte von 156,8 bzw. 123,2 mg-% 3 Tage nach einer temp. Ischämie von 30 min. Nach 90, 120 und 150 min temp. Ischämie bei Kaninchen bestimmten wir den Rest-N von je einem spontan gestorbenen Tier: 6 Tage nach 90minütiger Ischämie Rest-N = 372 mg-%, 7 Tage nach 120minütiger Ischämie Rest-N = 182 mg-% und 3 Tage nach 150minütiger Ischämie Rest-N = 336 mg-%. Bei 2 Kaninchen, die bis zum 12. Tage nach einer Ischämie von 60 min überlebten, ergaben sich Rest-N-Werte von 33,6 bzw. 28 mg-%. Die Rest-N-Bestimmungen bei spontan gestorbenen Kaninchen bestätigen regelmäßig den Tod in Urämie. Leider gelang eine Bestimmung des Rest-N bei Ratten und Mäusen nur in separaten Tierversuchen, da die erforderlichen Blutmengen nach dem Spontantod nicht gewonnen werden konnten. Tiefe Atmung, Hyperreflexie, eventuell schleimige Durchfälle, schlaffe Haltung der Tiere und terminales Absinkenlassen des Kopfes auf die Unterlage wurden als klinische Zeichen der Urämie gewertet. Mindestens eines oder mehrere Symptome waren bei den spontan sterbenden Tieren immer nachweisbar.

Zwei Ratten wurden beidseitig nephrektomiert. Die eine starb nach $1\frac{1}{2}$ Tagen, die andere 3 Tage nach der Operation unter den beschriebenen klinischen Symptomen der Urämie.

Besprechung und Auswertung der Ergebnisse

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß bei einem Kollektiv von Tieren der gleichen Art mit etwa gleichem Gewicht und bei Einhaltung einer annähernd konstanten Körpertemperatur im Anschluß an die Operation mit einzelnen Todesfällen in Urämie gerechnet werden muß, sobald eine bestimmte temp. Ischämiedauer überschritten wird. Bleibt man darunter, so daß gerade noch alle Tiere überleben, so beträgt die Mortalität 0%. Der Einfachheit halber haben wir diese Zeitspanne „temp. Ischämie 0% M.“ genannt. Verlängern wir die temp. Ischämiedauer von Stufe zu Stufe (Tabelle 1), so gehen von dem Kollektiv immer mehr Tiere in Urämie ein, schließlich sterben alle: „temp. Ischämie 100% M.“.

Die Zeitspanne zwischen der temp. Ischämie 0% M. und der temp. Ischämie 100% M. bezeichnen wir als Gefahrenstrecke, weil in ihrem Bereich die Tiere den tödlichen Schaden erleiden (Tod in Urämie). Je geringer die Vulnerabilität des einzelnen Individuums, eine desto längere temp. Ischämie seiner Nieren wird es

überleben. Die unterschiedliche Vulnerabilität der das Kollektiv bildenden Einzelindividuen kennzeichnet also die Gefahrenstrecke, und umgekehrt begrenzt die Gefahrenstrecke die mögliche Vulnerabilität des einzelnen Individuums. Auch ein besonders vulnerables Individuum wird die temp. Ischämie 0% M. als die unterste Grenze der Gefahrenstrecke überleben, während das am wenigsten vulnerable Tier des Kollektivs nach der temp. Ischämie 100% M. stirbt.

Die Feststellung demgegenüber, daß die drei von uns untersuchten Tierarten eine auffällig voneinander abweichende temp. Ischämie 0% M. aufweisen (Tabelle 1), kann nur auf einer unterschiedlichen Vulnerabilität derselben beruhen und müßte sich auf einen Faktor (oder eine Faktorengruppe) zurückführen lassen, der bei den untersuchten Kollektiven eine unveränderliche Größe darstellt. Der bei unseren Versuchen an die Vulnerabilität der Tierart gebundenen temp. Ischämie 0% M. pfpfropft sich demgemäß jeweils die an die unterschiedliche Vulnerabilität der Einzeltiere gebundene Gefahrenstrecke auf.

Die Vulnerabilität gegen die temp. Ischämie ist in erster Linie abhängig von der Höhe des Stoffumsatzes. Je höher der Stoffwechsel eines Gewebes oder Organs, desto kürzer die temp. Ischämie, die immer wieder den gleichen, z. B. durch eine bestimmte Mortalitätsrate definierten Schädigungsgrad erzeugt. Erniedrigung des Stoffwechsels, z. B. durch Hypothermie oder Inaktivierung der Schilddrüse verringert die Vulnerabilität, Hyperthermie und Aktivierung der Schilddrüse erhöht sie. An Faktoren, welche darüber hinaus die Vulnerabilität eines Organs beeinflussen können, sind bekannt: der Erythrocyten- und Hämoglobingehalt des Blutes, die Höhe des Adrenalinblutspiegels, der Vorrat der Zellen an energiereichen Reserven [W. BLASIUS, W. BLASIUS und H. ZIMMERMANN, M. SCHNEIDER, W. ROTTER 1959 (dort Lit.)] und die Reaktionsbereitschaft der Gefäße (E. OPITZ, W. ROTTER, H. HILSCHER 1950, W. ROTTER 1958, 1959).

Da auf der einen Seite die temp. Ischämie 0% M. eine auffällige Änderung erfährt mit zunehmender Körpergröße der von uns untersuchten Tierarten (temp. Ischämie 0% M. für Maus < Ratte < Kaninchen), und da auf der anderen Seite der Grundumsatz bei erwachsenen Säugern eine genau definierte Beziehung zur Körpergröße zeigt, lag der Gedanke nahe, einmal zu überprüfen, ob die Beziehung der temp. Ischämie 0% M. zur Körpergröße den gleichen oder ähnlichen Gesetzmäßigkeiten folgt, wie die Relation Grundumsatz zu Körpergröße. Geht man von einem einheitlichen Tiermaterial aus, und sorgt man für konstante Körpertemperatur während des Versuchs, so darf man wohl annehmen, daß die unterschiedliche Vulnerabilität der von uns untersuchten Tierarten in allererster Linie von der Höhe ihres Stoffumsatzes abhängt. Die verbleibenden oben aufgezählten Faktoren, welche die Vulnerabilität direkt oder indirekt durch eine progressive oder regressive Stimulation des Stoffwechsels (z. B. Thyroxin, Adrenalin) verändern, dürften überwiegend auf die differente, individuelle Vulnerabilität, d. h. auf die Länge der Gefahrenstrecke und — wenn überhaupt — erst in zweiter Linie auf die „artgebundene“ Vulnerabilität einwirken. Mit dieser Einschränkung können wir die „artgebundene“ Vulnerabilität bzw. ihr unmittelbar meßbares Äquivalent, die „artgebundene“ Länge der temp. Ischämie 0% M. als Maßstab für die durchschnittliche Höhe des Stoffumsatzes der Nieren heranziehen.

Die Frage, ob die Stoffwechselgröße homologer Säugetierorgane, z. B. der Nieren, die gleiche Beziehung zur Körpergröße zeigt wie der Grundumsatz, wird, wie schon einleitend betont, unterschiedlich beantwortet. Dies liegt nach H. A. KREBS 1950 vor allem an methodischen

Schwierigkeiten. Unterschiedliche Techniken führen zu verschiedenen Ergebnissen. Meist wird die Stoffwechselgröße eines Gewebes *in vitro* bestimmt, wobei es H. A. KREBS fraglich erscheint, ob sich auf diesem Wege überhaupt Bedingungen herstellen lassen, die denen *in vivo* vergleichbar sind. Daß unsere Methode diese Schwierigkeiten umgeht, scheint demnach von größtem Vorteil und läßt uns ihren Nachteil verschmerzen, daß wir nämlich die Höhe des Stoffwechsels mit Hilfe der temp. Ischämie 0% M. nicht direkt in kcal/Zeit messen können.

Bereits einleitend hatten wir darauf hingewiesen, daß M. KLEIBER 1947 zeigen konnte, daß zwischen dem Logarithmus des Grundumsatzes (GU, total kcal/Tag) und dem Logarithmus des Körpergewichtes (KG, kg) eine lineare Beziehung besteht (---- Abb. 1), die sich durch folgende Formel beschreiben läßt:

$$\log \text{GU} = \log a + b \cdot \log \text{KG}, \quad (1)$$

wobei a den Grundumsatz bei Körpergewicht 1 kg und b die Steigung der Geraden darstellt. Auf Grund von Gleichung (1) lassen sich nach der Methode der kleinsten Quadrate für b und a folgende Werte berechnen:

$$b = \frac{S(xy) - \bar{y} S(x)}{S x^2 - \bar{x} S(x)} = 0,75, \quad (2)$$

$$\log a = \log \text{GU} - b \cdot \log \text{KG}, \quad a = 70 \text{ kcal}. \quad (3)$$

Der Grundumsatz ist somit $70 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{0,75}$, was bedeutet, daß sich die Höhe des Grundumsatzes für alle Gewichtsklassen vom kleinsten bis zum größten Säuger errechnen läßt.

Ersetzen wir in dem $\log \text{GU} - \log \text{KG}$ -Koordinatensystem die Höhe des Grundumsatzes durch die Länge der temp. Ischämie 0% M., so erhalten wir für Maus, Ratte und Kaninchen 3 Punkte, die nur wenig um eine Gerade streuen (— Abb. 1). Sie verläuft lediglich etwas flacher als die von M. KLEIBER; darauf kommen wir zurück. Es gilt wiederum:

$$\log \text{temp. Ischämie 0\% M.} = \log a + b \cdot \log \text{KG}, \quad (1a)$$

wobei $a = \text{temp. Ischämie 0\% M. bei Körpergewicht 1 kg}$

$$a = 37,3 \text{ min}, \quad (3a)$$

$$b = \text{Steigung} = 0,63. \quad (2a)$$

Die temp. Ischämie 0% M. ist somit $37,3 \text{ min} \cdot \text{kg}^{0,63}$. Mit Hilfe dieser Formel läßt sich die temp. Ischämie 0% M. für alle Säuger unterschiedlicher Größe bestimmen.

Die Streuung der Punkte um unsere Kurve beträgt 13%. Sie ist deshalb größer als in der Kleiberschen Kurve, weil wir die zur Ermittlung der temp. Ischämie 0% M. durchgeführten Stichproben in ziemlich weiten Zeitabständen folgen ließen. Da die von uns ermittelten Werte für die temp. Ischämie 0% M. (Tabelle 1) sich aber gleichwohl bei den 3 Tierarten so offensichtlich voneinander unterscheiden, glaubten wir auf weitere Versuche verzichten zu können.

Befunde von D. D. v. SLYKE und Mitarb. (1948) stützen unsere Annahme, daß der Formel $\text{temp. Ischämie 0\% M.} = 37 \text{ min} \cdot \text{kg}^{0,63}$ allgemeine Gültigkeit zukommt. Die Untersucher setzten bei Hunden mit einem Körpergewicht von etwa 15 kg (P. B. HAMILTON, persönliche Mitteilung) beide Nieren oder die „Restniere“ für mehrere Stunden einer temp. Ischämie aus. Da nach 3 Std temp. Ischämie alle Hunde überlebten, nach 4 Std jedoch einige Tiere starben, glauben wir annehmen zu dürfen, daß die temp. Ischämie 0% M. für etwa 15 kg

schwere Hunde etwa 3 Std beträgt. Tragen wir diesen Wert in unser log temp. Ischämie-log KG-Koordinatensystem ein [(·) Abb. 1], so liegt dieser Punkt tatsächlich in nächster Nähe unserer Geraden. Ihre Gültigkeit ist damit durch einen weiteren Wert gesichert. Darnach glauben wir bei aller gebotenen Zurückhaltung die temp. Ischämie 0 % M. für den Menschen (60—70 kg) auf etwa 6—9 Std bestimmen zu dürfen. Damit bestätigen wir die Vermutung von A. W. BADENOCH und E. M. DARMADY (1947) und die Auffassung von H. HUNGERLAND (1953).

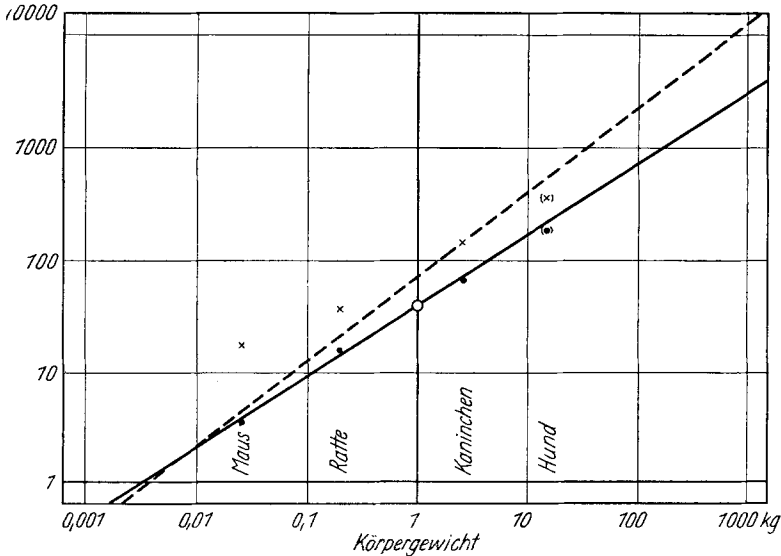


Abb. 1. Vergleich der Beziehung des Grundumsatzes zum Körpergewicht bei Säugetieren (---) nach M. KLEIBER (1947) mit der Beziehung temp. Ischämie 0 % Mortalität zum Körpergewicht (—).

Mit x sind die entsprechenden Punkte der temp. Ischämie 100 % Mortalität bezeichnet.

Die in Klammern eingetragenen Werte für den Hund nach Literaturangaben.

--- Kcal/Tag; — min temp./sch.

In der vergleichenden Gegenüberstellung der Beziehung temp. Ischämie 0 % M. zum Körpergewicht und der Beziehung Grundumsatz zu Körpergewicht kann lediglich der Verlauf der beiden Beziehungen zueinander beurteilt werden, nicht aber die absolute Lage. Wie schon betont, ist die von M. KLEIBER aufgestellte Gerade steiler als die unsrige. Dies könnte verursacht werden 1. dadurch, daß den Nieren bei verschiedenen großen Säugern nicht stets der gleiche Anteil am Gesamtkörpergewicht zukommt — es wäre nämlich durchaus denkbar, daß die Niere jeweils im Verhältnis zur ansteigenden Körpergröße in demselben Umfang kleiner wird, in welchem auch der Stoffwechsel und damit der Schlackenanstieg absinkt — oder daß 2. die Atmung der Niere z.B. bei zunehmender Körpergröße in Relation zu der des Gesamtkörpers kleiner wird. Aus dem Schrifttum (P. COHRS, R. JAFFÉ, H. MEESEN 1958) geht hervor, daß die Relation Körpergewicht zu Nierengewicht bei zunehmender Körpergröße tatsächlich etwa in dem gleichen Maße zunimmt wie das Verhältnis der Geraden nach M. KLEIBER zu unserer Geraden. Damit wird sehr wahrscheinlich, daß die zuerst genannte Vermutung zutrifft, die zweite dagegen vernachlässigt werden kann. Ob sich vergleichbare, im doppeltlogarithmischen Koordinatensystem lineare Beziehungen

zwischen der temp. Ischämie 0% M. und dem Körpergewicht auch für andere Organe aufstellen lassen und ob sie sich z.B. beim wachsenden Organismus verändern, bleibt zu klären. Die Nieren sind vermutlich ein für solche Untersuchungen besonders günstiges Objekt, weil ihre Leistung sich qualitativ und quantitativ auch bei den höheren Tieren kaum verändern dürfte.

Wir stellen fest, daß die temp. Ischämie 0% M. nach einer bestimmten, durch die bei zunehmendem Körpergewicht sich ändernde Relation Körpergewicht zu Nierengewicht notwendigen Korrektur die gleichen Beziehungen zur Körpergröße aufzeigt wie der Grundumsatz. Dies beweist, daß die Länge der temp. Ischämie 0% M. überwiegend oder sogar ausschließlich von der Höhe des Stoffwechsels beider Nieren bestimmt wird, letztlich also nicht an die Art, sondern an das Körpergewicht gebunden ist. Die Bindung an die Art ist bei unseren Experimenten nur eine scheinbare, weil sich unsere Artkollektive jeweils aus gleichgewichtigen Tieren zusammensetzten. Die Dauer der temp. Ischämie 0% M. ist ein relativ exakter Maßstab zur vergleichenden Bestimmung der Stoffwechselhöhe der Nieren.

Wie die temp. Ischämie 0% M., nimmt auch die temp. Ischämie 100% M. mit ansteigendem Körpergewicht zu. Die für Maus, Ratte und Kaninchen gefundenen Werte haben wir in das log temp. Ischämie-log KG-Koordinatensystem unserer Abb. 1 eingetragen. Eine diese 3 Punkte ausgleichende Gerade würde die die Relation der temp. Ischämie 0% M. zur Körpergröße kennzeichnende Gerade kreuzen. Eine solche Beziehung wäre absurd. Daraus kann gefolgert werden, daß die Beziehung zwischen temp. Ischämie 100% M. und Körpergewicht im doppeltlogarithmischen System nicht linear, sondern gekrümmt verläuft. Wahrscheinlich wird sie sich asymptotisch einer Parallelen zur ersten Geraden nähern. Damit scheint die oben von uns vertretene These, daß die Länge der Gefahrenstrecke zusätzlich und offenbar überwiegend durch Faktoren bestimmt wird, die von der Höhe des Grundumsatzes unabhängig sind, weitgehend gesichert. Und zwar nehmen wir an, daß mit der temp. Ischämie 0% M. ein Grad der Schädigung erreicht wird, der noch von allen Tieren ertragen wird, auch von denjenigen mit der schlechtesten Konstitution [niedriger Ery- und Hb-Gehalt, geringe Energiereserven, frühzeitiges Versagen der regulierenden Systeme (Vegetativum, Endokrinium) und regulierten Systeme (Endstrombahn)]. Auch die in engen Grenzen streuende Körpertemperatur (20°C) während unserer Versuche mag die Länge der Gefahrenstrecke indirekt beeinflußt haben. Wird die Länge der temp. Ischämie Zug um Zug vergrößert, so überleben jeweils nur die Tiere mit der besseren Konstitution, Tiere z.B., die größere Energiereserven besitzen, die daher während der Ischämie bei gleicher Brennstärke etwas länger Energie fördern, und dadurch den „Strukturerhaltungsumsatz“ (W. BLASIUS 1960) länger aufrecht zu erhalten vermögen als Tiere mit geringeren Energiereserven. Aber auch nach Wiederherstellung der Zirkulation kann z.B. die „postischämische Insuffizienz der terminalen Strombahn“ (W. ROTTER 1959) das Schicksal der Nieren besiegeln. Bekanntlich hängen die Restitutio und die Länge der Erholungszeit entscheidend davon ab, ob das Gewebe nach Lösung der Ligatur gut durchblutet wird. Geht die „postischämische aktive Hyperämie“ jedoch rasch in eine Prästase über und hält diese längere Zeit an, so wird das Gewebe einer weiteren Mangeldurchblutung ausgesetzt, die sich der durch Ligatur erzeugten Ischämie

aufpfropft. Auf diese Weise kann sich ein Circulus vitiosus ausbilden, der die Erholungszeit verlängert und schließlich den Schaden irreversibel werden läßt. Die Empfindlichkeit, mit der die terminale Strombahn auf die initiale temp. Ischämie reagiert, ist offenbar individuell sehr verschieden. In der Regel stellt sich eine solche postischämische Insuffizienz der terminalen Strombahn erst nach einer stärkeren Schädigung des Gewebes ein, d. h. während der „Gefahrenstrecke“, und zwar um so häufiger, je länger die temp. Ischämie anhält. Nach sehr langer temp. Ischämie läßt sie sich regelmäßig nachweisen.

Auf dem doppeltlogarithmischen Netz der Abb. 1 ist die Strecke zwischen den Punkten temp. Ischämie 0% M. und temp. Ischämie 100% M. =

$$\log \text{temp. Ischämie 100\% M.} - \log \text{temp. Ischämie 0\% M.} =$$

$$\log \frac{\text{temp. Ischämie 100\% M.}}{\text{temp. Ischämie 0\% M.}} =$$

Logarithmus des relativen Maßes für die eingangs definierte Gefahrenstrecke. Der Quotient $\frac{\text{temp. Ischämie 100\% M.}}{\text{temp. Ischämie 0\% M.}}$ ist das relative Maß, anhand dessen man die Längen der Gefahrenstrecken aller Säuger vergleichen kann. Er stellt sich als monoton fallende Funktion des Körpergewichtes dar (Abb. 2). Die Ge-

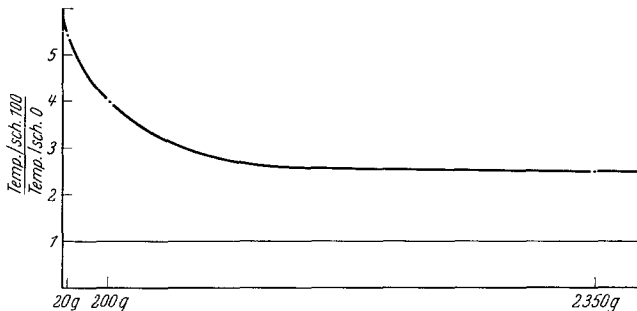


Abb. 2. Relatives Maß der „Gefahrenstrecke“ als Funktion des Körpergewichtes für Maus, Ratte und Kaninchen. Erklärung im Text. Die temp. Ischämie 100% Mortalität für die Maus wurde auf etwa 19 min geschätzt (vgl. Tabelle 1)

fahrenstrecke ist bei der Maus relativ größer als bei der Ratte und bei dieser wieder relativ größer als beim Kaninchen. Damit ist gesagt, daß die kleineren Tiere sich im Hinblick auf die Länge der Gefahrenstrecke in einer günstigeren Position befinden als die größeren. Unsere Experimente lassen aber keine Entscheidung darüber zu, ob z. B. jene Gegenregulationen, die bei allen Säugern gleichartig verlaufen, beim relativ höheren Stoffwechsel der kleineren Tiere jedoch schneller in Gang kommen, für diese günstigere Reaktionslage verantwortlich sind, oder ob bei kleineren Tieren zusätzliche Mechanismen eingesetzt werden.

Besprechung der histologischen Befunde

Histologisch (Tabelle 2) zeigten die Nieren der gestorbenen Tiere meist schwere [Stufe III (+)] oder schwerste (Stufe III +) irreversible Veränderungen, d. h. Nekrosen vorwiegend der Hauptstückepithelien, z. T. in solcher Ausdehnung, daß man praktisch von einem totalen Ausfall der Nephrene sprechen kann. Einige

Nieren jedoch zeigten weniger starke Veränderungen (Stufe II). Bei den überlebenden Tieren fanden wir den Stärkegrad Stufe I oder Stufe II. Tiere mit dem Schweregrad Stufe I überlebten alle, Tiere mit dem Schweregrad Stufe II überlebten meist. Obwohl dieser letztere Strukturschaden von der Mehrzahl der Tiere überlebt wird, im grundsätzlichen also reversibel ist, sterben einige Tiere in Urämie. Dies liegt vermutlich daran, daß die harnpflichtigen Substanzen im Körper dieser Tiere eine tödliche Konzentration erreichten, bevor die reversibel geschädigten Nieren sich von ihrer postischämischen Insuffizienz erholt hatten, sei es, daß 1. die „Erholungszeit“ (W. ROTTER und H. ZIMMERMANN 1961) beider Nieren länger war als gewöhnlich, sei es, daß 2. der Anfall an harnpflichtigen Substanzen besonders groß war, sei es, daß 3. das betreffende Tier besonders heftig auf die urämische Intoxikation reagierte. Für die maßgebliche Bedeutung des zweiten extrarenalen Faktors spricht die Feststellung, daß von den 10 gestorbenen Mäusen 5 den Stärkegrad Stufe II aufwiesen, von den 33 gestorbenen Ratten und Kaninchen dagegen nur 4. Diese Beobachtung glauben wir darauf zurückführen zu müssen, daß die Mäuse den schnellsten Stoffwechsel unter unseren Versuchstieren haben, daß also auch bei ihnen die meisten Stoffwechselschlacken pro Zeiteinheit anfallen und bei Insuffizienz der Nieren schneller zur tödlichen Urämie führen als bei den Ratten und Kaninchen.

Zusammenfassung

Bei verschiedenen schweren Säugetierarten (Maus, Ratte, Kaninchen) lassen sich Beziehungen darstellen zwischen der Vulnerabilität der Nieren gegen temporäre Ischämie und dem Körpergewicht einerseits und der Höhe des Gesamtstoffwechsels andererseits.

Die Dauer einer temp. Ischämie, nach der kein Tier stirbt, beschreibt die Stoffwechselabhängigkeit der Vulnerabilität der Nieren gegen temp. Ischämie. Sie ist ein relatives Maß für die Höhe des Stoffwechsels der Nieren und läßt sich für alle Säuger nach der folgenden Formel bestimmen:

$$\text{temp. Ischämie 0\% Mortalität} = 37 \text{ min} \cdot \text{kg}^{0.63}.$$

Die Zeit zwischen temp. Ischämie 0% Mortalität und temp. Ischämie 100% Mortalität (Dauer einer temp. Ischämie, nach der alle Tiere eines Kollektives sterben), wurde als „Gefahrenstrecke“ definiert. Ihr relatives Maß ist der Quotient $\frac{\text{temp. Ischämie 100\% M.}}{\text{temp. Ischämie 0\% M.}}$. Dieser Wert ist am größten bei kleinen Tieren und nimmt als Funktion des Körpergewichtes monoton ab.

Histologisch fanden sich schwerste Schäden nur bei Tieren, die in Urämie gestorben sind. Leichtere Schäden wurden in der Regel überlebt. Eine Ausnahme bilden allein die Mäuse, bei denen wegen ihres hohen Stoffwechsels besonders reichlich harnpflichtige Substanzen anfallen. Es wird angenommen, daß die insuffizienten Nieren dieser Tiere die Stoffwechselschlacken nicht rechtzeitig ausscheiden konnten, obwohl der Nierenschaden bei ausreichender Erholungszeit reversibel gewesen wäre.

Summary

By various mammals (mouse, rat, rabbit) with different body weight, a relationship was demonstrable between the vulnerability of the kidneys in reference

to temporary ischemia and body weight on the one hand, and the height of the total metabolism on the other hand.

The duration of the temporary ischemia, by 0% mortality, describes the metabolic dependency of kidney vulnerability towards temporary ischemia. It is a relative index for the degree of kidney metabolism and can be determined for all mammals by the following formula:

$$\text{Temporary ischemia 0\% mortality} = 37 \text{ min} \times \text{kg}^{0.63}.$$

The time between temporary ischemia 0% mortality and temporary ischemia 100% mortality, i.e. duration of ischemia after which all animals of a group die, was defined as the "danger interval". Its relative index is the quotient $\frac{\text{temp. ischemia 100\% m}}{\text{temp. ischemia 0\% m}}$. This value is largest by small animals and decreases monotonously as a function of body weight.

Most severe injuries were histologically demonstrable only with animals dying in uremia. Light injuries were, as a rule, survived. The only exception were the mice by which, because of their high metabolism, urinary substances show a rich precipitation. It is assumed that these animals cannot excrete the rest products at the right time because of kidney insufficiency even though the kidney damage could be reversed with an adequate recovery time.

Literatur

- BADENOCH, A. W., and E. M. DARMADY: The effects of temporary occlusion of the renal artery in rabbits and its relationship to traumatic uremia. *J. Path. Bact.* **59**, 79 (1947).
 BLASUS, W.: In LANDOIS-ROSEMANN, *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*. München: Urban & Schwarzenberg 1960.
 COHRS, P., R. JAFFE u. H. MEESSEN: In: *Pathologie der Laboratoriumstiere*, Bd. I, S. 358. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
 GRAFE, E. (1925), E. GRAFE, H. REINWEIN u. V. SINGER: *Zit. nach H. A. KREBS*, *Biochim. biophys. Acta* **4**, 249 (1950).
 HAMILTON, P. B., Delaware: Persönliche Mitteilung.
 HUNGERLAND, H.: Beitrag zur Kenntnis der Nierenfunktion bei der Hypoxämie der Hydratation, XIVe Congrès des Pédiatres de Langue Française, Brüssel 1953. *Ann. Nestlé* **9** (1956).
 KLEIBER, M.: Body size and metabolic rate. *Physiol. Rev.* **27**, 511 (1947).
 KOLETZKY, S., and G. E. GUSTAFSON: *J. clin. Invest.* **26**, 1072 (1947).
 KREBS, H. A.: Body size and tissue respiration. *Biochim. biophys. Acta* **4**, 249 (1950).
 OPITZ, E., W. ROTTER u. H. HILSCHER: Die „Wiederbelebungszeit“ der Rattenniere, *Verh. Dtsch. Ges. Path.*, **37**. Tagg, S. 336, 1953.
 ROTTER, W.: Über die postischämische Insuffizienz überlebender Zellen und Organe, ihre Erholungszeit und die Wiederbelebungszeit nach Kreislaufunterbrechung. *Toraxchirurgie* **6**, 107 (1958).
 — Pathologie der Schockniere, *Melsunger Med.-Pharm. Mitt.* **91**, 1754 (1959).
 — In: *Angiologie von M. RATSCHOW*. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
 — Über die Pathologie der postischämischen Erholungsperiode. *Ber. oberhess. Ges. Naturwiss. Heilk.*, 15—48 (1960).
 —, u. H. ZIMMERMANN: In Vorbereitung.
 SLYKE, D. D. v.: The effects of shock on the kidney. *Ann. intern. Med.* **28**, 701 (1948).
 TERROINE, F., u. S. ROCHE: *Zit. nach H. A. KREBS*, *Biochim. biophys. Acta* **4**, 249 (1950).