

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen (Direktor: Prof. Dr. E. MÜLLER)

Beitrag zur Frage der NNR-Steroidtherapie bei Nierenerkrankungen

Von

H. OTTO und H. BREINING

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 30. September 1961)

Das Ergebnis der bisher durchgeführten experimentellen Überprüfungen einer NNR-Steroid- oder einer ACTH-Behandlung der Nephritis (meist in Form der Masugi-Nephritis) gibt bei kritischer Auswertung zu übertriebenem Optimismus keinen Anlaß. Nur für Prednisolon sind von verschiedenen Autoren bei entsprechend niedriger Dosierung günstige therapeutische Effekte beobachtet worden. Eine abschließende Beurteilung erscheint aber auch für Prednisolon noch voreilig. Für Cortison ist offenbar neben dem überwiegend negativ beurteilten therapeutischen Effekt das Auftreten von cortisonspezifischen Glomerulusveränderungen bemerkenswert, und zwar sowohl im Zuge der Cortisonbehandlung einer experimentellen Nephritis als auch lediglich nach hochdosierter Cortisonbehandlung gesunder Kaninchen. Morphologische Befunde NNR-Steroid- oder ACTH-behandelter menschlicher Glomerulonephritidfälle sind in der Literatur kaum mitgeteilt. Die Frage kritischer schädigender Dosen ist bei der Häufigkeit der Anwendung dieser Medikamente immerhin von Bedeutung, insbesondere auch im Falle einer unterschiedlichen Beantwortung dieser Frage für die gesunde und die kranke Niere.

Bei einer eingehenden morphologischen Untersuchung von zehn Nieren von Obduktionsfällen, bei denen kurzfristig vor dem Tode eine NNR-Steroid- oder ACTH-Therapie zur Anwendung kam, fanden wir keinerlei Hinweise, die auf eine Schädigung des Nephrons durch diese Medikamente schließen ließen. Es handelte sich um ein heterogenes Patientengut, dessen klinisch-kasuistische Detaillierung nicht lohnenswert erscheint. Bei der Häufigkeit der Anwendung einer NNR-Steroid- oder ACTH-Behandlung würde man aber wohl annehmen müssen, daß morphologisch faßbare Schädigungen des Nephrons längst bekanntgeworden wären. Das Fehlen entsprechender Hinweise und das negative Ergebnis einschlägiger Untersuchungen läßt die Schlußfolgerung zu, daß vergleichbare Schädigungen der gesunden Niere, wie sie bei Kaninchen im Tierexperiment beschrieben wurden, beim Menschen offenbar nicht vorkommen.

Bei drei Nieren von Patienten mit ausgeprägter chronischer Glomerulonephritis und NNR-Steroidtherapie ergaben sich die für eine Glomerulonephritis kennzeichnenden morphologischen Veränderungen am glomerulären Apparat mit allen Abstufungen zelliger Proliferation bis zur völligen Verödung. Eine objektivierbare zusätzliche Alteration des Ablaufs der morphologischen Veränderungen ließ sich nicht fassen. Auch aus der klinischen Symptomatik ergab sich weder mit Einsetzen noch mit Beendigung der NNR-Steroid-Therapie ein Hinweis auf wesentliche Änderungen der vorhandenen Befunde.

Lediglich in einem Fall einer chronischen Glomerulonephritis fanden sich bemerkenswerte Veränderungen an den Glomerula, die den bei Kaninchen unter Cortisonmedikation beschriebenen Alterationen morphologisch weitgehend entsprachen.

54jährige Patientin (G. Z.), bis 1957 angeblich niemals ernstlich krank gewesen. 1957 erkrankt an einer doppelseitigen „Nierenentzündung“; in den folgenden Jahren subjektiv keine Krankheitserscheinungen. Im August 1959 Lid- und Beinödeme, Übelkeit, Kopfschmerz und Schwindelzustände.

Krankenhausaufnahme. Wesentliche Befunde: Erhöhung des RR auf 210/100 mm Hg, Rest-N 46,8 mg-%, Albuminurie von über 12% bei unvollständiger Ausscheidung der zu-

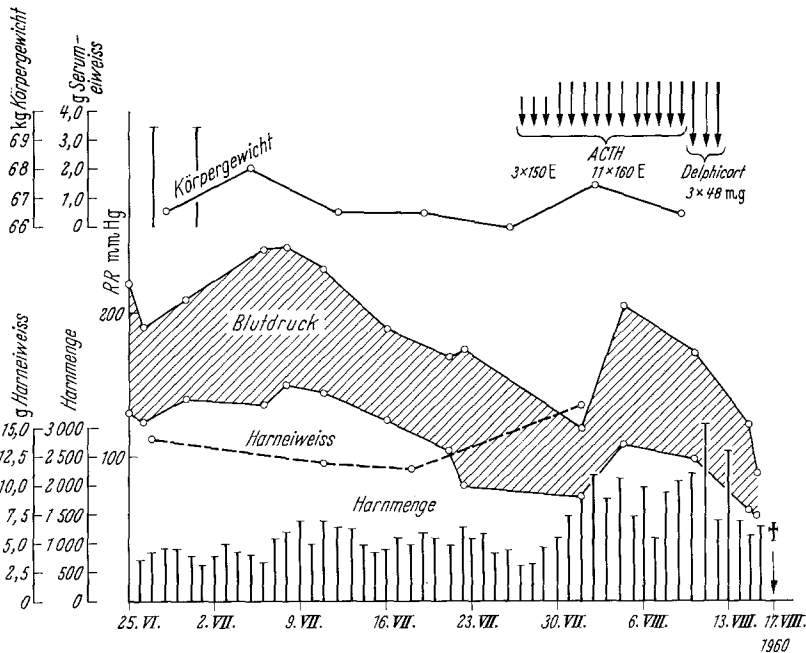


Abb. 1. Überblick über die wesentlichen klinischen Befunde

geführten Flüssigkeitsmenge, Verminderung der Serumeiweißkörper auf 3,5 g-%, Herz nach links verbreitert. Arterien des Augenhintergrundes verengt. Deutliche Atemnot.

Therapie: Bluttransfusionen, Human-Albumin-Infusionen bei entsprechender diätetischer Behandlung. Medikamentös außer Diuretica 10 Tage lang je 60 IE Depot-ACTH i.m., anschließend an 3 Tagen je 5 mg Hostacortin (Hoechst). Albuminurie, Hypoproteinämie und Bluthochdruck wurden durch diese Behandlung nicht beeinflusst. Nach insgesamt zehnmonatiger stationärer Behandlung erfolgte die Einweisung in die Medizinische Universitätsklinik¹. Die hier erhobenen klinischen Befunde sind zusammen mit dem klinischen Verlauf in Abb. 1 graphisch dargestellt. Eine erneut eingeleitete Hormontherapie führte zwar zu einer starken Diurese, es kam jedoch zu mehreren kleinen Lungenembolien mit fieberhaften Temperaturen und einer nicht mehr zu beherrschenden Linksinsuffizienz. Am 17. 8. 60 verstarb die Patientin im Lungenödem.

Zum Zeitpunkt des Todes lagen die Rest-N-Werte unter 40 mg-%, die tägliche Harnausscheidung betrug über 1000 ml, die Serumelektrolytwerte waren völlig normal. Für eine Niereninsuffizienz bestand also zum Zeitpunkt des Todes keinerlei Anhaltspunkt. Die

¹ Für die Überlassung der Krankengeschichte danken wir dem Direktor der Medizinischen Universitätsklinik, Prof. Dr. HENNING.

Obduktion ergab als Hauptleiden: Subchronische Glomerulonephritis, als Todesursache: Versagen des hypertrophierten Herzens und Lungenödem.

Der morphologische Befund an den Nieren ist ungewöhnlich und teilweise abweichend von dem gewohnten Bild primär nephrogener Erkrankungen. Der tubuläre Apparat zeigt

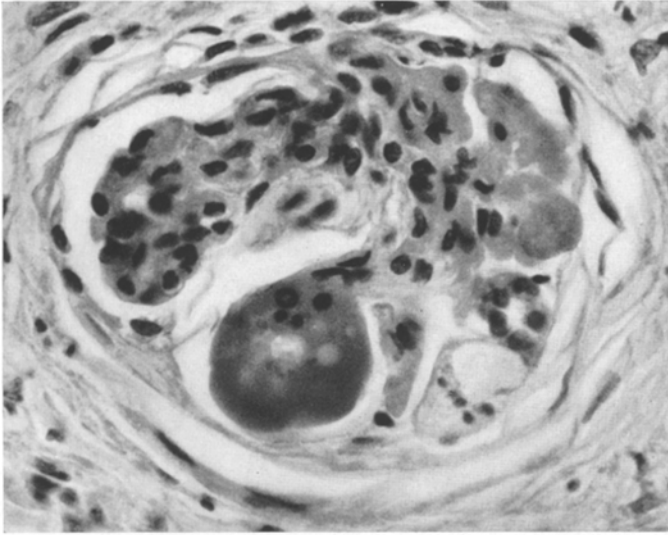


Abb. 2. Kernarme homogene Auftreibungen der Capillarschlingen

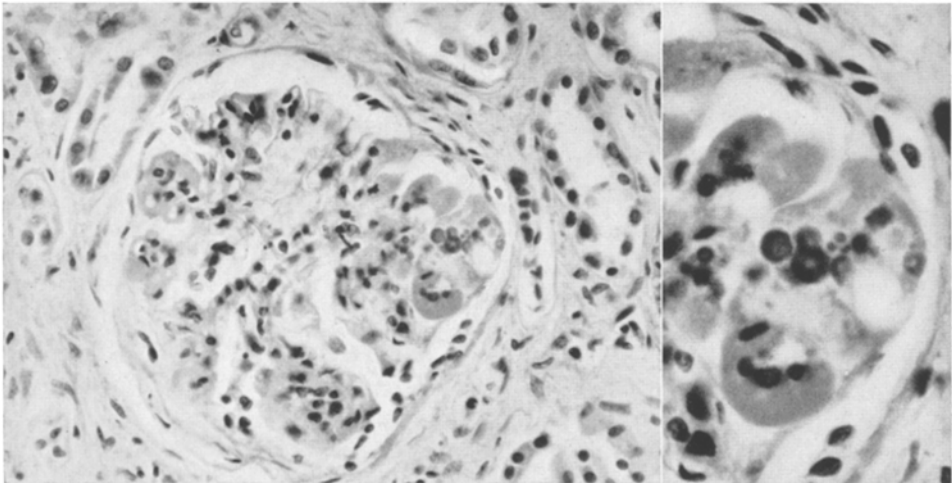


Abb. 3. Vacuolisierte Schlingenaufreibungen mit konzentrisch geschichteten Eiweißkugeln

eine ausgeprägte Schwellung und körnige Entmischung des Cytoplasmas der Tubulusepithelien, vielfach mit Kernpyknose und Epitheldesquamation. Häufig ist das Cytoplasma wabig-vacuolär aufgelockert und zeigt Verfettung, oft mit anisotropen Fettkristallen. Daneben sieht man in der Tubuluslichtung ausgefälltes Eiweiß, gelegentlich auch ausgelaugte Erythrocyten. Dieser Befund einer Nephrose, teilweise vom Typ der Lipoidnephrose, entspricht somit durchaus dem klinischen Bild eines ausgeprägten nephrotischen Syndroms mit massiver Proteinurie über mehrere Wochen hinweg. Bemerkenswert sind die morphologischen Veränderungen am glomerulären Apparat. Sie sind nicht im Reaktionsspektrum der üblichen spontanen Nierenerkrankungen einzuordnen. Entzündliche Veränderungen, Synechien und Proliferationen des Kapselendothels mit Halbmondbildung treten ganz zurück. Nur ganz

vereinzelt finden sich Glomerula mit weitgehend abgeschlossener Hyalinisierung, die kernarme hyalinisierte Halbmonde erkennen lassen. Ein Teil der Glomerula erscheint fast unauffällig, der größere Teil läßt aber offenbar frischere Schlingenveränderungen sehr unterschiedlicher Art erkennen, unter denen, wenn auch mit allen Übergängen, drei Typen unterschieden werden können. Am häufigsten finden sich amyloidartige homogene Verbreiterungen der Capillarwand, die entweder ganze Capillarschlingen in kernarme kolbige Auftreibungen umwandeln (s. Abb. 2) oder aber auf kurze Capillarstrecken beschränkt sind und im Anschnitt

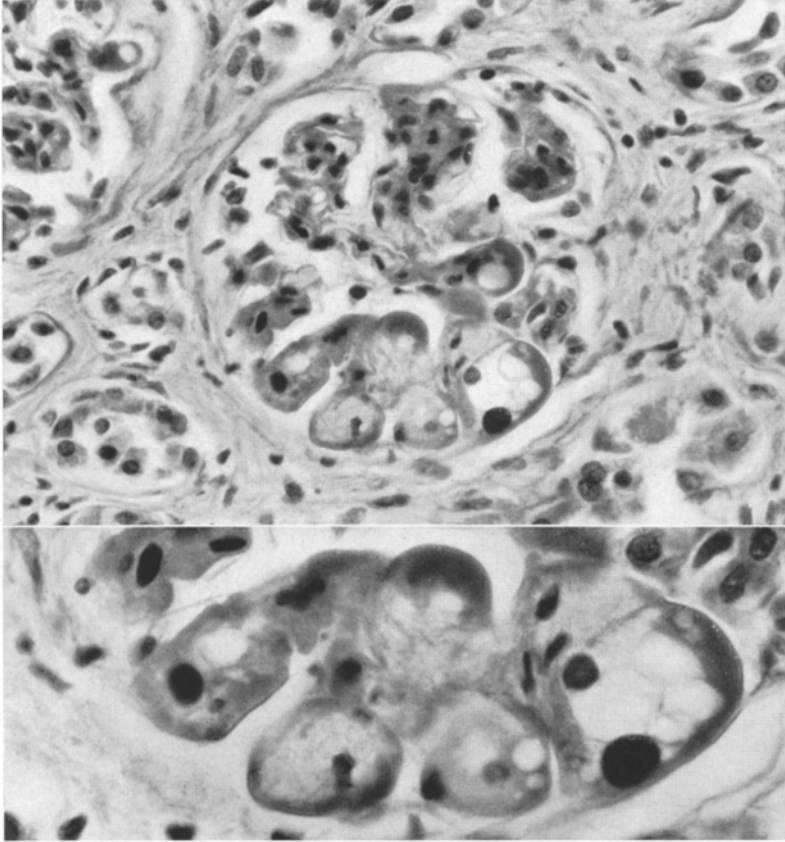


Abb. 4. Ektatisch-vacuolisierte, verfettete Capillarendothelien neben halbmondförmigen, amyloidähnlich verbreiterten Capillarwänden

einem kleinen strukturlosen eosinophilen Halbmond entsprechen (s. Abb. 4). Die Amyloidreaktionen sind negativ. Neben solchen hyalinen und oft auch verfetteten Auftreibungen der Schlingenwand finden sich gleichzeitig in der Lichtung kleinere und größere stärkeartig konzentrisch geschichtete hyaline Kugeln (s. Abb. 3). Die Grundmembran ist meist — auch in den anscheinend normalen Glomerula — verbreitert. Ein dritter Typ der Veränderungen besteht in großen ektatischen Vacuolen innerhalb der Capillarendothelien (s. Abb. 4). Diese Vacuolen entsprechen herausgelösten Fetttropfen. Sehr große vacuolige Auftreibungen bilden angiomartig ausladend erweiterte Capillarschlingen. Vereinzelt sind Schlingenabschnitte zu finden, die thrombenartig prall mit Blut gefüllt sind.

Diese Veränderungen des glomerulären Apparates entsprechen weitgehend den Befunden, die besonders von amerikanischen Autoren als Cortisonbehandlungsfolge an Kaninchennieren beschrieben und abgebildet worden sind (TEILUM, ENGBACK, HARBOE und SIMONSEN, WILENS und STUMPF, RICH, BERTHRONG,

BENNETT, COCHRAN, GRIFFITH und McGOON, BLOODWORTH und HAMWI, JANES und SOMMERS). Ätiologisch ist dafür in besonderem Maße die durch Cortison beim Kaninchen auszulösende Lipämie verantwortlich gemacht worden. Untersuchungen über den Gehalt des Serums an Neutralfetten und Cholesterin liegen in unserem Fall nicht vor. Die bemerkenswerte Ähnlichkeit der Schlingenveränderungen und die histochemisch nachgewiesene ausgeprägte Verfettung weist darauf hin, daß im vorliegenden Fall ebensolche ätiologische Beziehungen vorliegen haben könnten.

Nach dem klinischen Bild ist sehr bemerkenswert, daß unter der ACTH- und NNR-Steroidbehandlung eine objektivierbare Besserung der Nierenleistung erzielt werden konnte. Die Todesursache war klinisch und pathologisch-anatomisch keinesfalls in einem Zusammenbruch der Ausscheidungsleistungen zu suchen. Es handelte sich vielmehr um eine Linksinsuffizienz mit Lungenödem. Der klinische Befund einer Besserung der Nierenleistung ist angesichts der Morphologie des glomerulären Apparates zweifellos überraschend. Man würde das Gegenteil erwartet haben.

Bei der Beurteilung eines möglichen Effektes der ACTH- und NNR-Steroidbehandlung ist zu berücksichtigen, daß typische Veränderungen einer schwelenden Glomerulonephritis weitgehend in den Hintergrund treten. Die Auflockerung der Schlingen und besonders auch der Bowmanschen Kapseln ist zwar unverkennbar, aber die üblichen proliferativen Veränderungen am Mesothel fehlen. Man wäre geneigt, diesen im Grunde günstigen Effekt der ersten Behandlung mit ACTH und Hostacortin zuzuschreiben, wenn man nicht bedenken müßte, daß auch spontan ein solcher Verlauf einer Glomerulonephritis vorkommt. Auch im vorliegenden Fall glauben wir keine überzeugenden Hinweise anführen zu können, daß die Proliferation des Mesothels an den Glomerula etwa durch die therapeutischen Maßnahmen hintangehalten worden ist.

Die offenbar im Sinn akuter Alterationen zu wertenden Schlingenveränderungen zum Zeitpunkt des Todes sind dagegen morphologisch weitestgehend identisch mit den im Tierexperiment am Kaninchen unter NNR-Steroidbehandlung erzielten Veränderungen und gehören nicht zum üblichen morphologischen Bild einer subchronischen Glomerulonephritis. Uns ist — auch bei einer darauf abgezielten Untersuchung — kein Fall bekanntgeworden, bei dem vergleichbare morphologische Befunde an den Glomerula einer gesunden menschlichen Niere beobachtet wurden. Andererseits haben wir auch bei einer Reihe von Nierenkranken mit chronischer Glomerulonephritis trotz NNR-Steroidbehandlung keine vergleichbaren Befunde erheben können. In allen diesen letzteren Fällen war aber praktisch die Gesamtheit des glomerulären Apparates durch fortgeschrittene Proliferationsvorgänge mehr oder weniger stark verödet. Demzufolge fand sich auch als Todesursache immer eine Niereninsuffizienz. Bei diesen fortgeschrittenen Formen der chronischen Glomerulonephritis waren praktisch keine Glomerula mehr vorhanden, die in der oben beschriebenen Form hätten reagieren können. Mit dem Befund einer klinisch eindeutig gesicherten und noch schwelenden Glomerulonephritis, die morphologisch aber noch den überwiegenden Teil der Glomerula anscheinend unberührt gelassen hatte, steht der kasuistisch eingehend mitgeteilte Fall unter dem Untersuchungsgut allerdings isoliert. Er könnte somit durchaus die Feststellungen von SELYE bestätigen, daß der Nierenkranke auf

Mineralocorticoide anders reagiert als der Nierengesunde, und sollte anregen zu einer Kontrolle der Serumlipide in gleichgelagerten Fällen.

Zusammenfassung

In einem Fall von subchronischer Glomerulonephritis, der mit Nebennierenrindenhormon behandelt war, wurden mikroskopisch an den Glomerulusschlingen Veränderungen beobachtet, die denen gleichen, die experimentell als Cortisonbehandlungsfolge an Kaninchennieren beschrieben worden sind. In weiteren neun ähnlich behandelten Fällen fehlten diese Veränderungen.

Summary

In a patient with subchronic glomerulonephritis who had been treated with adrenocortical hormone, there were microscopic changes in the glomerular capillary loops, which resembled those changes described in the kidneys of rabbits following the experimental administration of cortisone. In nine other similarly treated patients these glomerular changes were lacking.

Literatur

- BECKER, B.: Diabetic retinopathy. *Ann. intern. Med.* **37**, 273 (1952).
 BECKER, B., D. G. MAENGWYN-DAVIS, D. A. ROSEN, J. S. FRIEDENWALD and F. C. WINTER: The adrenal cortex and B-vitamins in diabetic retinopathy. *Diabetes* **3**, 175 (1954).
 BLOODWORTH, J. M. B., and G. J. HAMWI: Histopathology of experimental glomerular lesions simulating human diabetic glomerulosclerosis. *Amer. J. Path.* **31**, 167 (1955).
 BOHLE, A., u. G. HIERONYMI: Über die Wirkung von Desoxycorticosteronacetat auf die Nieren und das Gefäßsystem der Ratte bei Bestehen einer Masugi-Nephritis. *Frankfurt. Z. Path.* **64**, 261 (1953).
 DIECKHOFF, J., L. THEILE u. H. THEILE: Prednison in der Therapie der akuten Glomerulonephritis. *Münch. med. Wschr.* **102**, 1661 (1960).
 HACKEL, D. B., A. G. PORTFOLIO and TH. D. KINNEY: Experimental nephrotoxic nephritis in the rat treated with ACTH or cortisone. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **74**, 458 (1950).
 HÜCKEL, R.: Eigenartige Glomerulusveränderungen bei benigner Nephrosklerose. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **31**, 392 (1938).
 JAMES, R. G., and S. C. SOMMERS: Glomerular alterations in kidneys of rats treated with desoxycorticosterone. *Arch. Path. (Chicago)* **64**, 58 (1957).
 RICH, A. R., M. BERTHRONG, J. L. BENNETT, T. H. COCHRAN, P. C. GRIFFITH and D. C. MCGOON: The effect of ACTH and cortisone upon experimental glomerulonephritis. *Trans. Ass. Amer. Physns* **64**, 257 (1951).
 ROSEN, D. A., B. BECKER, G. D. MAENGWYN-DAVIS and J. S. FRIEDENWALD: The influence of heparine on the cortisone nephropathy of the rabbit. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **95**, 144 (1954).
 SARRE, H.: Nierenkrankheiten. Stuttgart: Georg Thieme 1958.
 SELYE, H.: The production of malignant nephrosclerosis by simultaneous treatment with cortisone and an anterior pituitary preparation. *Acta endocr. (Kbh.)* **7**, 288 (1951).
 — Effect of corticoids upon skeletal and renal changes produced by stylomycin aminonucleoside. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **96**, 544 (1957).
 — and P. BOIS: Thyroxin as sensitizing agent in production of renal and cardiovascular lesions with corticoids. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **92**, 164 (1956).
 SPÜHLER, O., H. U. ZOLLINGER, M. ENDERLEIN u. H. WIPF: Die Beeinflussung der Masugi-Nephritis durch Cortison. *Experientia (Basel)* **7**, 186 (1951).
 TEILUM, G., H. C. ENGBACK, N. HARBOE and M. SIMMONSEN: Effects of cortisone on experimental glomerulonephritis. *J. clin. Path.* **4**, 301 (1951).
 WILENS, S. L., and H. H. STUMPF: Nodular and fatty glomerular lesions in rabbits on cortisone. *Amer. J. Path.* **31**, 275 (1955).