

Chronopathologie des akuten Nierenversagens* **Zugleich ein Beitrag zur Vita reducta**

HANS-CHRISTIAN BURCK und JÜRGEN GAYER

Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. A. BOHLE)
und Medizinische Klinik (Direktor: Prof. Dr. H. E. BOCK) der Universität Tübingen

Eingegangen am 28. Juli 1965

Das akute Nierenversagen jeder Ursache ist trotz optimaler Behandlung mit extrarenalen Entschlackungsverfahren und Ausgleich der Elektrolytstörungen mit einer hohen Mortalität von im Durchschnitt 30% (ALWALL, 1963, SWANN u. MERRILL, 1953, REUBI, 1960) belastet. Bei den in Heilung ausgehenden Fällen tritt die polyurische Phase bis spätestens etwa 3 Wochen nach Beginn der Anurie ein (PETZOLD u. KESSEL, 1960), bei nicht vorgeschädigten Nieren erholt sich die Nierenfunktion im allgemeinen im Verlauf eines Jahres wieder weitgehend (SWANN und MERRILL, 1953, SARRE, 1959, REUBI, 1960, ALWALL, 1963). Bei fortbestehender Oligo-Anurie überleben die Patienten den 20. Tag nur selten, während durch wiederholte Behandlung mit der extracorporalen Hämodialyse, insbesondere durch das Verfahren der Dauerdialyse nach SCRIBNER, auch bei fortbestehender Oligurie eine lange Überlebenszeit ermöglicht werden kann. Der Übergang eines akuten Nierenversagens in ein chronisches Nierensiechtum ist funktionell und strukturell bisher selten verfolgt worden.

Im folgenden wird über einen Patienten berichtet, der im Anschluß an anfängliche dreimalige Hämodialysen im Zustand einer isosthenurischen Oligurie 80 Tage bei relativ gleichbleibenden Retentionswerten überlebte.

Da während der oligurischen Phase am 16. und am 49. Tage je eine Nierenbiopsie erfolgreich waren, hat diese Beobachtung patho-anatomische Befunde über den Ablauf des akuten Nierenversagens vom akuten bis in ein chronisches Stadium erbracht.

Fallbeschreibung

Am 12. 10. 64 brach H. Pr., der nach akutem Gelenkrheumatismus (1940 und 1960) wegen zunehmender Unruhe Sedapon in unkontrollierten Mengen nahm und nach Alkoholgenuß mehrfach einen pathologischen Rausch hatte, bei der Arbeit zusammen. Nach 3 Tagen wegen optischer Halluzinationen und Unruhe Behandlung mit hohen Dosen Dolantin, Atosil, Prominal, Luminal und SEE: Blutdruckabfall von 175/85 auf 125/95 mm Hg, darauf Gabe von Digitalis und Infusion von Makrodex mit Elektrolyten. Bei Verlegung (15. 10. 64) zur Nervenklinik Urin o.B. (spezifisches Gewicht 1024), Rest-N 30 mg-%. Innerhalb 3 Tagen wird mit Dauerinfusionen mit bis zu 10 g Presuren, Kreislaufmitteln und Soludecortin der Erregungszustand beseitigt unter Normalisierung von Temperatur (von 40,6°) und Puls (von 200/min).

Am 26. 10. 64 Abnahme der Harnmengen bis auf 100 ml/24 Std (am 30. 10. 64): Verlegung am 31. 10. 64.

Aufnahmebefund. 42jähriger Mann (174 cm, 65,8 kg) mit infizierten Drucknekrosen an beiden Handgelenken, Puls 92/min, RR 170/70 mm Hg. Leber 2 Qf unter dem Rippenbogen tastbar, konsistenzvermehrt. Laboratoriumsbefunde: BSG 61/102 mm n.W., Hb 10,6 g-%,

* Herrn Prof. Dr. E. LETTERER zum 70. Geburtstag gewidmet.

Ery 4,0 Mill. Hb_E 77 pg, Leuko 15000, Linksverschiebung, toxische Granulation. Im Serum: Kreatinin 30,4 mg-%, Harnstoff 420 mg-%, Kalium 7,4 mval/l, Na 133 mval/l, Cl 100 mval/l, Ca 4,3 mval/l, P 5,0 mval/l, Fe 105 γ-%, Elektrophorese: 6,2 g-% gesamt, Albumin 39%, α₁-Globulin 9%, β-Globulin 17%, γ-Globulin 24%. Urin: spez. Gew. 1012, Eiweiß +, Zucker 0,1%, im Sed. massenhaft Leuko, Leukoerythrozyten, 2—7 Ery, gran. Zylinder, K 12,4, mval/l, Na 100 mval/l, Kreatinin 41 mg-%, Harnstoff 380 mg-%.

Verlauf. Dreimalige Dialyse (31.10, 6. und 13. 11.), Erythromycin. Nach der 3. Dialyse Zunahme der Harnmenge bis 1200 ml/Tag. Am 18. 11. Schüttelfrost (38,8°) wegen Phlegmone am Arm des arteriellen Katheters. Mit Temperaturanstieg Harnmengenrückgang (500 ml/Tag).

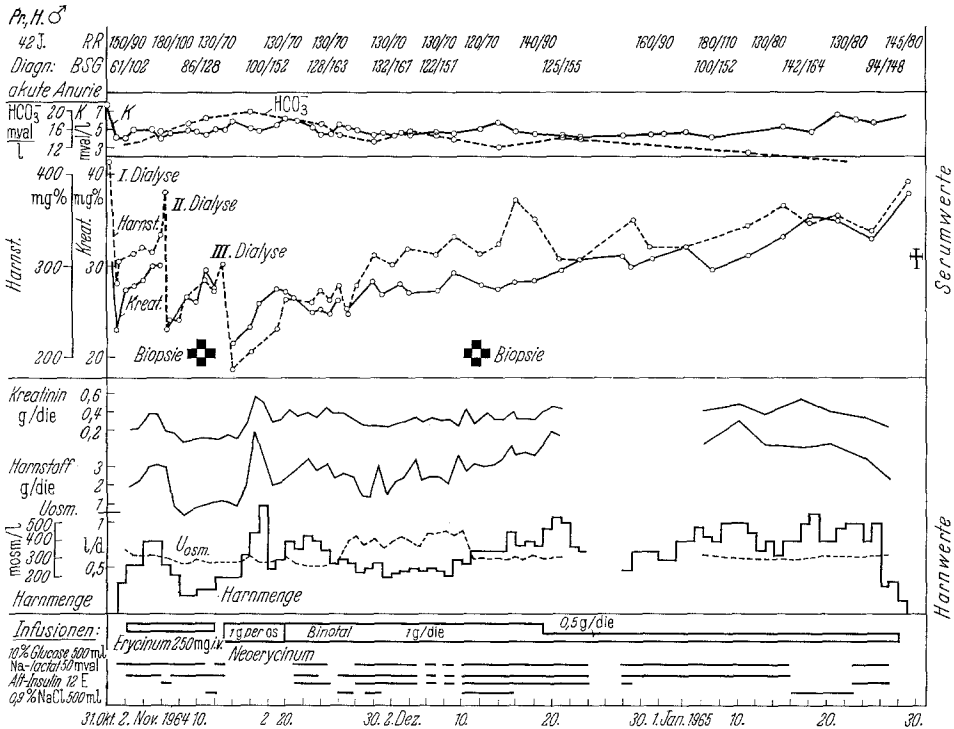


Abb. 1. Klinischer Verlauf des akuten Nierenversagens (100tägige Oligo-Anurie mit nur drei Hämodialysen). Protrahierter Anstieg der Retentionswerte bei erheblicher Herabsetzung der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen

Unter Gabe von Erythrocytenbrei hielt sich das Hb bei 6 g-%, Ery 2 Mill. Bis Mitte Januar trotz hoher Retentionswerte ohne Dialyse gutes Allgemeinbefinden. Ab 22. 1. zunehmend benommen, am 28. 1. Perikardreiben. Exitus am 100. Tag nach Beginn des akuten Nierenversagens in der Urämie.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Auf Grund zweier bioptischer und einer postmortalen Nierenpunktionen und der 40 Std nach dem Tode durchgeführten Obduktion (S. Nr. 50/65) konnte in Übereinstimmung mit den klinischen Befunden folgende patho-anatomische Diagnose gestellt werden (gekürzt):

Zustand nach Arzneimittelintoxikation (lt. klin. Angaben): Protrahiert verlaufenes sog. akutes Nierenversagen: Zunahme der Epithelhöhe der Tubuli contorti I und II bei engen Tubuluslumina im proximalen Hauptstück am 16. Krankheitstage, hochgradige Lumendilatation und Tubulusepithelabflachung am 49. Anurietage und schließlich Abflachung des Harnkanälchenepithels, Verlust des Bürstensaumes, enge Lumina und fortgeschrittene breite interstitielle Fibrose

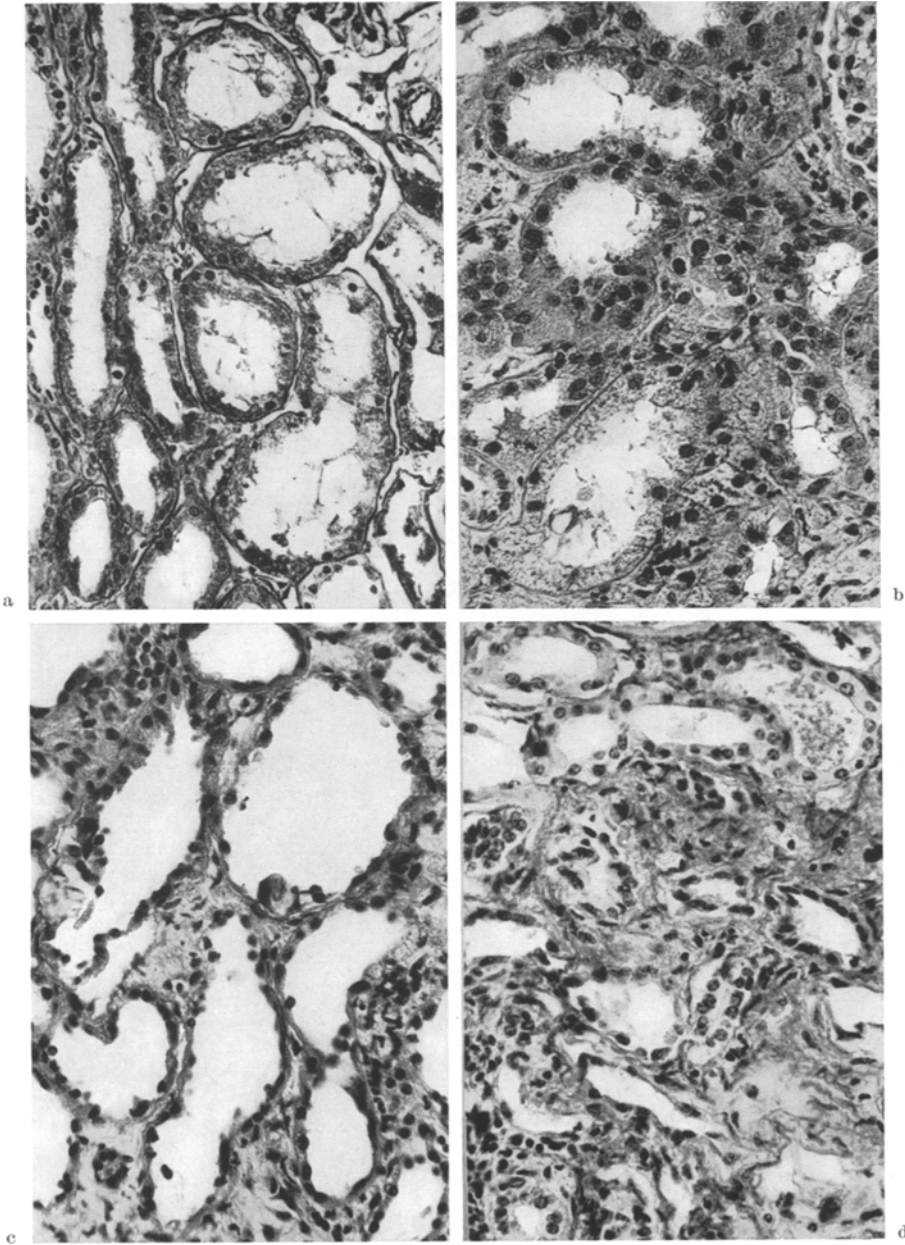


Abb. 2a—d. Chronopathologie des Nierenversagens im kapselnahen Rindenabschnitt (250fach). a Vergleichsbild aus dem Punktionszylinder eines 22jährigen Nierengesunden mit weiten Tubuluslichtungen und flachkubischem Epithel. b Nierenbiopsie am 16. Tag des Nierenversagens: deutliche Zunahme der Epithelhöhe bei weiterhin offenen Tubuluslichtungen. c Biopsie am 49. Tag des Nierenversagens: weite Tubuluslichtungen mit endothelartig abgeflachtem Epithel, Verbreiterung des Interstitium. d Postmortaler Punktionszylinder am 100. Krankheitstag: enge Tubuluslichtungen mit stark abgeflachtem Epithel, starke interstitielle Fibrose

nach 100 Tagen; multiple ältere Hb- und Eiweißzylinder sowie Oxalatkristalle in allen Nierenabschnitten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Intakte Glomeruli.

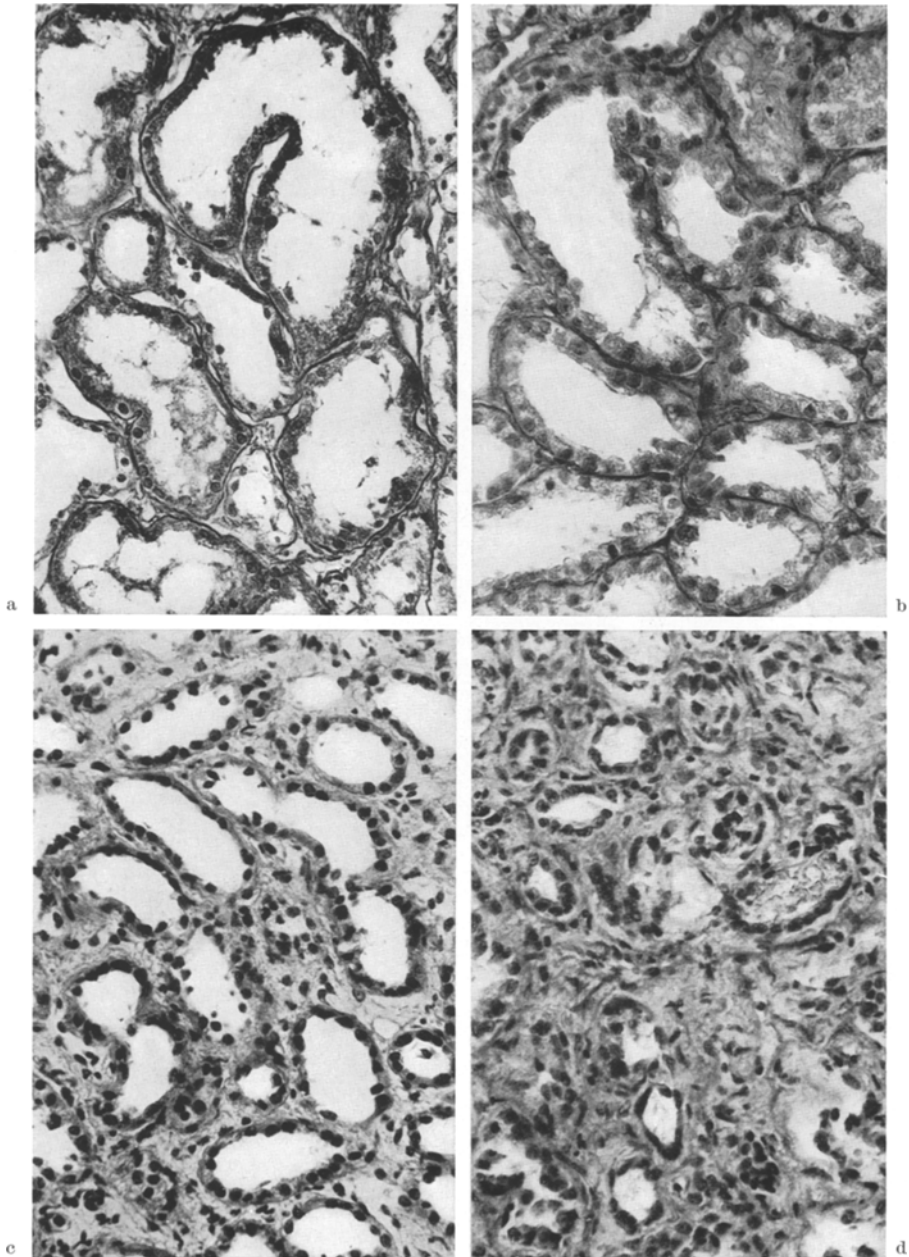


Abb. 3a—d. Ablauf der Nierenschädigung im Bereiche des distalen Tubulusabschnittes (250fach) (Einzelheiten wie zu Abb. 2)

Feinfibrinöse zirkumskripte Perikarditis, Polyserositis, teils frisches, teils inveteriertes Lungenödem (Gewicht zusammen 1850 g), schiefrig-pigmentierter Katarrh der Magen- und Darmschleimhaut. Urämischer Geruch der Organe und Körperflüssigkeiten, Dyschylie und Fibrose des Pankreas, allgemeine Anämie,

ausgeprägtes intracelluläres Ödem der stark vergrößerten Leber (2440 g) mit Kapselriß an der Vorderfläche, Hirnödem (Gewicht 1440 g).

Morphologische Nierenbefunde. Beide Nieren sind *makroskopisch* erheblich vergrößert (Gewicht zusammen 400 g). Die Nierenkapsel läßt sich nur mühsam, teilweise mit Substanzverlust von der glatten, blassen, grau und hellbraun gesprenkelten Oberfläche abziehen. Die Schnittflächen der konsistenzvermehrten Organe zeigen eine unscharfe Abtrennung zwischen der verbreiterten Rinde und den wenig dunkleren Markpapillen. Die blaßgraue, fast graubraune Rindenschnittfläche ist von zahlreichen roten Punkten übersät.

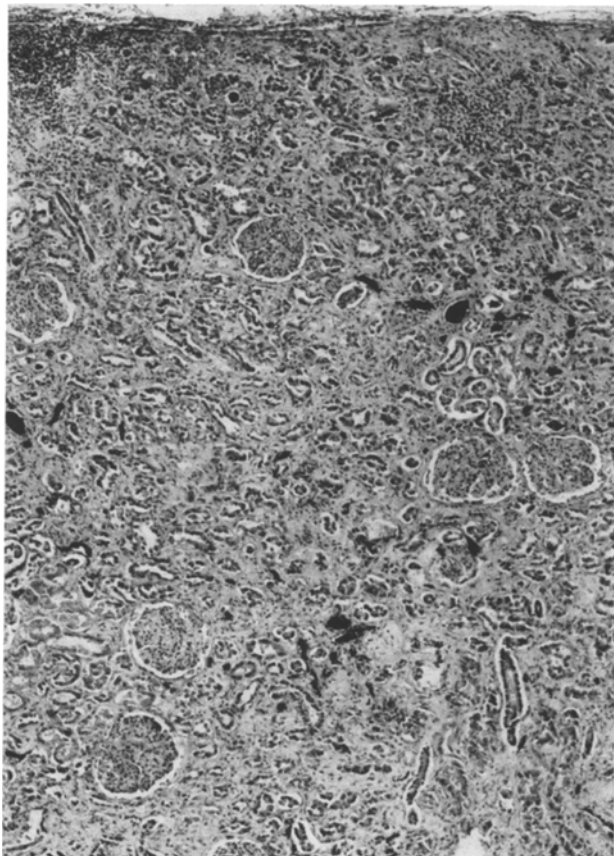


Abb. 4. Übersichtsvergrößerung aus der Rinde der durch die Autopsie gewonnenen Niere (55fach): ausgedehnte und starke interstitielle Fibrose

Histologische Befunde liegen von drei Krankheitsabschnitten vor und werden zur besseren Orientierung mit einem normalen Zylinder verglichen (22-jähriger Mann, intendierte Leberpunktion ergab Nierengewebe (Abb. 2a und 3a, E. Nr. 607/63) (Formalinfixierung; Paraffineinbettung: HE, Trichom nach GOLDNER und VAN GIESON, PAS; Teilstückchen in OsO_4 nachkontrastiert, Plexiglas-einbettung: Silberimprägnation nach MOVAT — vgl. BURCK, 1966).

1. Punktionszylinder vom 16. Krankheitstage, bestehend aus Rinden- und Markanteilen mit einigen intakten Glomeruli (Abb. 2b und 3b): Bei der Übersichtsaufnahme sieht man bereits, daß die meisten Tubuluslichtungen gehörig weit sind. Bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 2b) haben die Tubuli contorti I gegenüber dem normalen Punktionszylinder (Abb. 2a) engere, die Tubuli contorti II etwa gleich weite, bei Messungen (vgl. JAHNECKE u. Mitarb. 1963) gering erweiterte Lichtungen (Abb. 3a und b). Die Zellhöhe aller Tubulusepithelien hat im Vergleich zur Kontrollniere in allen Bildern deutlich erkennbar zugenommen. Das Cytoplasma der Hauptstückepithelien ist teilweise schaumig-wabig umgewandelt. Im Lumen

einiger Harnkanälchen vereinzelte Hämoglobin- und Eiweißzylinder sowie Oxalatkristalle. In der Rinden-Mark-Grenze einzelne lymphoplasma-celluläre Infiltrate. Interstitium des Nierenmarkes verbreitert, das der Rinde eng, zellarm. Nekrosen nirgends nachweisbar. Das Gesamtbild entspricht einem akuten Nierenversagen (JAHNECKE u. Mitarb. 1963).

2. Punktionszylinder vom 49. Krankheitstage mit Rinden- und Markabschnitten und einigen intakten Nierenkörperchen (Abb. 2c und 3c): Auch hier stehen Änderungen der Zellhöhe und der Weite der Kanälchenlichtungen im Vordergrund: Die proximalen und distalen Hauptstückepithelien sind im Gegensatz zum ersten Befund stark abgeflacht, die Lumina erscheinen stark dilatiert. Die Weite der Harnkanälchenlichtungen übertrifft dabei das Normale, wie es bei Vergleich mit der Kontrollniere besonders gut zu sehen ist. Einige Tubuluszellen mit chromatinreichen ovalen, großen Zellkernen, die die ganze Höhe der Zelle einnehmen, ähneln Endothelien. In den klaffenden Lumina Zelltrümmer, einzelne Leukocyten, doppeltbrechende Kristalle, eosinophile und basophile eiweißreiche Zylinder und Hämoglobinpäcitate. Bürstensaum nicht nachweisbar. Das Interstitium verbreitert, ödematös aufgelockert, teilweise geringgradig kollagenisiert, einige lymphoplasma-celluläre Infiltrate.

3. Postmortaler Punktionszylinder (Abb. 2d und 3d), der mit den Nierenschnitten des bei der Sektion entnommenen Gewebes (Abb. 4) weitgehend übereinstimmt, 100 Tage nach Anuriebeginn: Dominierender und für ein akutes Nierenversagen auch bei fortbestehender Anurie bisher ungewöhnlicher Befund ist eine schwere interstitielle Fibrose mit Verbreiterung des Interstitium (Abb. 4), wie sie sonst bei chronischer interstitieller Nephritis gefunden wird. Die Kollagenfasern sind reif; sie färben sich mit Säurefuchsin rot. Zwischen den Bindegewebszügen schmale Tubuli, deren Lichtungen vergleichsweise eng sind. Die Epithelien des proximalen und distalen Tubulus niedrig, stellenweise höchstens kubisch. Das Cytoplasma überwiegend hell; die Kerne, die am 49. Tag klein und chromatinreich erscheinen, jetzt größer und weniger dicht. Ein Bürstensaum fehlt (Abb. 2d). In einigen Tubuli Eiweißpräcitate und massenhaft doppeltbrechende Oxalatkristalle. Die Glomeruli auch an Ultradünnschnitten lichtoptisch weiterhin völlig intakt. — Die Blutgefäße der Nieren zeigen arealweise einen starken oder nur geringen Füllungszustand, wodurch die Sprenkelung der Schnittfläche erklärt ist. Die kollabierten glomerulären Schlingen enthalten praktisch keine Erythrocyten, auch die Markgefäße nur mäßig blutreich.

Diskussion

Es wird die Krankengeschichte eines 42jährigen Mannes beschrieben, bei dem es im Anschluß an ein kombiniertes medikamentös-alkoholisches Delirium tremens zu einem akuten Nierenversagen kam. Auf die synergistische Wirkung von Meprobamat auf die Alkoholzufuhr weisen THIMANN u. GAUTHIER (1956), ANDERSEN (1959), TORKA (1960) und LAUBENTHAL (1964) hin, dabei kann es sogar zur Meprobamat-Sucht kommen (LEMERE, 1956, LAUBENTHAL, 1964). Eine Gefährdung des Kreislaufs braucht dadurch nicht zustande zu kommen.

Die eigentliche Ursache des Schockzustandes ist nicht klar ersichtlich. Als auslösende Momente mögen bei dem Nierenversagen verschiedene Faktoren mitgewirkt haben. Zunächst kam es unter dem beginnenden Delir zu einem Blutdruckabfall und zu einer erheblichen Tachykardie. Der große zeitliche Abstand vom Beginn der Oligo-Anurie spricht jedoch gegen eine ursächliche Bedeutung dieses initialen Ereignisses. Die Sedierung mit Scopolamin in Kombination mit Barbituraten käme eher als Schockursache in Frage, zumal die Dämpfung einer deliranten Unruhe mit Barbituraten — insbesondere zusammen mit Scopolamin — wegen der mit Alkohol synergistischen Wirkung sich kreislaufbelastend auswirken kann (LAUBENTHAL, 1964). Weiterhin können die Unruhe des Delirs und die Hyperpyrexie den ohnedies daniederliegenden Kreislauf gefährden, denn der therapieresistente Kreislaufkollaps ist nicht selten Todesursache eines alkoholischen Delirs. Das Steroidnarkoticum Hydroxydione (Presuren, Viadril), das als Dauerinfusion bei dem über 3 Tage mit Unruhe und Temperaturen bis 40,6°

einhergehenden Delir verabfolgt wurde, kann gelegentlich — vor allem bei kreislauf labilen Patienten — blutdrucksenkend wirken (HOWLAND u. Mitarb. 1956), so daß hierin vielleicht eine weitere Teilursache gesehen werden mag. Wegen des verwickelten Kausalzusammenhanges und eines möglichen Summationseffektes war aus diagnostischen und therapeutischen Gründen eine Nierenbiopsie indiziert.

Morphologisch wird die Diagnose des akuten Nierenversagens an Relationsänderungen von Epithelhöhe und Tubuluslumen und an Änderungen der Gesamtfläche des Tubulus und des Epithels gestellt (JAHNECKE, BOHLE u. BRUN, 1963, BOHLE u. JAHNECKE, 1964). Dabei ist bedeutsam, ob ein Punktionszylinder oder ein autoptischer Nierenschnitt zur Untersuchung vorliegen. Bei *postmortal*er Messung sind die Lumina der Tubuli I. und II. Ordnung gesunder Nieren eng; die Epithelfläche und -höhe nimmt nach dem Tode zu. Beim Vorliegen eines akuten Nierenversagens sind die Lumina dann weiter als intra- oder supravital; Epithelfläche und -höhe haben abgenommen. Bei *bioptischer* Untersuchung, wie sie hier vorgenommen werden konnte, haben Nieren von Patienten mit akutem Nierenversagen weite Tubuluslichtungen in gleicher Weise wie entsprechende bioptische Kontrollen; Epithelfläche und -höhe haben aber bei den kranken Nieren signifikant zugenommen (BOHLE u. JAHNECKE, 1964). Die Diagnose eines akuten Nierenversagens wird praktisch aus dem Vergleich mit Kontrollnieren gestellt, wie es in der Gegenüberstellung von Abb. 2a—3a (gesunde Niere) und Abb. 2b, 3b zum Ausdruck kommt. Am 16. Krankheitstag bestand das typische Bild eines akuten Nierenversagens.

Folgt auf die Oligo-Anurie eine polyurische Phase im Krankheitsablauf des akuten Nierenversagens, so sind postmortal die Lumina beider Tubuli wieder enger als in der Anurie, und die Epithelhöhe hat wieder zugenommen (BOHLE u. JAHNECKE, 1964). Bioptische Messungen liegen noch nicht vor. Man kann aber mit Berechtigung erwarten, daß die Epithelhöhe sich wieder der Norm annähert. Entsprechend dem atypischen klinischen Verlauf unserer Beobachtung sind auch anatomisch andersartige Veränderungen nachgewiesen worden, die darauf hinweisen, daß das akute Nierenversagen in eine Phase eingetreten war, die man auf Grund unserer Befunde als subakut-oligurische Phase des akuten Nierenversagens bezeichnen könnte. Dieses Zwischenstadium eines progredienten akuten Nierenversagens zeichnet sich durch folgende Hauptbefunde aus (Abb. 2c, 3c): Die Lichtungen der Tubuli sind stark erweitert, die Epithelien endothelartig abgeflacht und ohne Bürstensaum; die Kerne, die in der anurischen Phase an Volumen zugenommen haben (MEYER, 1963), sind chromatinreich und plump, das breite Interstitium ist ödem- und zellreicher. Es liegt das Bild einer Atrophie der Tubuli zugrunde. Da in der Phase der Anurie Nekrosen fehlten, sehen wir diese Veränderungen nicht als Epithelregenerate an (SCHOENEMANN u. BIENENGRÄBER, 1962), sondern halten die Abflachung für ein Zeichen einer Entdifferenzierung nach chronischem Sauerstoffmangelschaden. Hierfür könnte auch das Fehlen des Bürstensaumes sprechen, das tierexperimentell nach Abklemmen der Nierengefäße schon 12 Std nach Wiederdurchblutung beobachtet wird (THOENES, 1964).

Es ist früher von uns versucht worden (BURCK u. PORTWICH, 1964), die Änderungen der Epithelhöhe und Tubulusluminaweiten am Autopsiematerial auf tierexperimenteller Basis (BURCK, 1962, 1963) theoretisch-biochemisch zu verstehen. Sie dürften Ausdruck des Zusammenbruchs der ionalen Ungleichgewichte zwi-

schen Zelle und Umgebung sein (Dysionie), der zur Umlagerung von cellulärem und extracellulärem Wasser Anlaß gibt. Ursache des Zusammenbruchs der Ionengradienten ist der schockbedingte Ischämiezustand der Niere, wie tierexperimentell vielfach gezeigt werden konnte (ZIMMERMANN, 1957, 1960, ROTTER, 1958, 1959, ROTTER u. Mitarb., 1962, SCHUBERT u. ZARDAY, 1962, CAIN u. FAZEKAS, 1963, WALTHER, 1963). Solange aber diese Vorgänge nicht genau überschaut werden können, dürfte eine Deutung der ungewöhnlichen Epithelabflachung am Biopsiepräparat am 49. Tag einer Anurie verfrüht sein. Ist ja nicht einmal bekannt, ob diese Niere zu diesem Zeitpunkt das Glomerulumfiltrat weitgehend rückresorbiert hat.

Die Besonderheit des vorliegenden Verlaufs sehen wir außerdem darin, daß der Patient nach der 3. Hämodialyse noch 80 Tage dialysefrei oligo-anurisch überlebte. Die Durchführung weiterer Dialysen war aus gefäßtechnischen Gründen nicht möglich; die Anlegung eines Shunt für wiederholte Dialysen verbot sich wegen der phlegmonösen Schädigung der Arme. Nach dem Ergebnis der zweiten Nierenbiopsie am 49. Oligurietage war die Abschätzung der Prognose der Nierenfunktion schwierig. Da ein morphologischer Befund des Ortes der Harnsperrre bisher fehlt (THOENES, 1964, BOHLE, 1965), kann auf anatomischer Grundlage die Weiterentwicklung der Oligo-Anurie nur insoweit beurteilt werden, als es sich bei dem histologischen Ergebnis der zweiten Punktion um einen ungewöhnlichen Befund handelt, der nicht zu jenen Bildern paßt, nach denen ein Ingangkommen der Harnflut erwartet werden kann. Klinische Erfahrungen dieser Phase müssen erst gesammelt werden und mit patho-anatomischen Befunden an Punktionszylindern korreliert werden.

Bisher liegen Ergebnisse zur Chronopathologie des Nierenversagens von einem inhomogenen Patientengut verschiedener (maximal 38tägiger) Überlebenszeit von SCHOENEMANN u. BIENENGRÄBER (1962) vor. Ihre Befunde lassen sich hier schwerlich als Vergleich anführen, weil ein akutes Nierenversagen zeitlich nicht gesetzmäßig geordnet abläuft und unsere Befunde an bioptischen Zylindern erhoben wurden. Auf die Unterschiede zwischen bioptischen und autoptischen Nierenschnitten beim akuten Nierenversagen wurde bereits hingewiesen. Die von SCHOENEMANN u. BIENENGRÄBER vorgeschlagene Einteilung in Frühstadium (1. bis 2. Tag) mit „tubulärer Dystrophie“, Intermediärstadium (4.—8. Tag) mit „tubulärer Regeneration“ und Spätstadium (10.—16. Tag) mit „mesenchymaler Reaktion“ basiert auf uneinheitlichen Befunden, so daß die scheinbare Ordnung verwirrt. Bei unserer Beobachtung spielt die von ihnen pointierte Regeneration keine Rolle. Dem Einwand, daß die anatomischen Veränderungen bei der Schockniere gewöhnlich herdförmig mit unterschiedlicher Intensität beobachtet werden und die Punktionszylinder aus schlecht vergleichbaren Arealen stammen könnten, ist entgegenzusetzen, daß die Nieren nach der Obduktion eine völlig einheitlich verteilte Schädigung boten.

Die Beobachtung dieses 100tägigen Krankheitsbildes lehrt, daß sich das subakut-oligurische Stadium weiterentwickeln kann. Die Trennung in Intermediär- (4.—8. Tag) und Spätstadium (10.—16. Tag) nach SCHOENEMANN u. BIENENGRÄBER (1962) dürfte unseres Erachtens zu früh angesetzt sein, da die mesenchymalen Reaktionen zum Zeitpunkt ihres sog. Spätstadiums überhaupt kaum nachweisbar waren, also sich erst zwischen dem 50. und 100. Krankheitstag entwickelt haben können. Ihr zweites und drittes Stadium erscheinen uns morpholo-

gisch zu ähnlich, als daß eine Trennung gerechtfertigt wäre. Wir möchten glauben, daß das Zwischenstadium Wochen und Monate beanspruchen kann, bis sich dann der Endbefund einer schweren interstitiellen Fibrose entwickelt hat. In diesem letzten Stadium nach 100 Tagen beherrschen zusammengefaßt die folgenden ungewöhnlichen Veränderungen das postmortale mikroskopische Bild (Abb. 2d und 3d, 4):

1. breite diffuse interstitielle Fibrose;
2. enge Harnkanälchenlumina;
3. teils flache, teils kubische Tubulusepithelien mit großen hellen Zellkernen, jedoch ohne Bürstensaum.

Die Glomerula sind während des 100tägigen Krankheitsbildes, auch am Ultradünnschnitt, nicht sichtbar verändert. Diese drei Befunde charakterisieren also morphologisch die letzte Phase dieses chronisch gewordenen akuten Nierenversagens.

Daß beim akuten Nierenversagen eine ausgedehnte interstitielle Fibrose entstehen kann, ist bisher in dieser Form nicht bekannt gewesen. Überblickten wir nicht einen bioptisch gesicherten Verlauf, so hätte man zu der Annahme gelangen können, daß die Fibrose bereits bestanden habe und mitverantwortlich an der Entstehung der Oligo-Anurie sein könne. Sie war aber bei der zweiten Biopsie (49. Tag) nur angedeutet vorhanden und ist innerhalb von 50 Tagen weiter fortgeschritten. Kollagenfasern können als Folge eines chronischen Ödems entstehen (Ödemsklerose) und auch in anderen Organen zum Umbau und zu schwerer interstitieller Fibrose führen. Vorkommen und Rolle des interstitiellen Ödems beim akuten Nierenversagen sind umstritten.

Die Bedeutung des von TREBBIN u. Mitarb. (1962) in den ersten Tagen des akuten Nierenversagens an Leichennieren gemessenen interstitiellen Ödems für die Pathogenese der Anurie ist in Frage gestellt, weil es sich zumindest häufig um eine postmortale Flüssigkeitsumlagerung handelt (BOHLE u. JAHNECKE, 1964, BOHLE, 1965). Dieses Ödem, das sich an unserem (16. Tag) und anderen Punktionszylindern bei akutem Nierenversagen nicht hat nachweisen lassen, kann für die Entstehung der Fibrose nicht in Betracht kommen. Im späteren Stadium eines akuten Nierenversagens, frühestens nach 3 Tagen, besonders aber eigentlich erst in der polyurischen Phase entwickelt sich eine interstitielle Entzündung mit Verbreiterung des Interstitium (SMITH, 1958, BOHLE u. JAHNECKE, 1964). Wann diese Reaktion des Interstitium erstmalig in Gang kommt und wodurch sie angeregt wird, ist bisher nicht geklärt. Es erscheint aber möglich, daß beim Fortbestehen einer Anurie und der interstitiellen Mitreaktion sich eine schwere Fibrose daraus entwickeln kann. Wenn dies bisher nicht beobachtet worden ist, so liegt es daran, daß nur wenige Fälle trotz Oligurie so lange leben. Erreichen sie dennoch oligo-anurisch den 100. Krankheitstag, so sind gewöhnlich zahlreiche Dialysen durchgeführt worden. Eine Trennung von Krankheits- oder Therapiefolge ist dann schwierig. Aus diesem Grunde wird man nach weiteren Beobachtungen künftig zu klären versuchen, ob sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz bei interstitieller Fibrose Anhaltspunkte für das Vorliegen eines Spätzustandes nach Kreislaufchock ergeben.

Dem von uns beschriebenen Fall entsprechende und längere Überlebenszeiten oligo-anurischer Patienten wurden bisher nur bei fortlaufender oder intermittierender Behandlung mit der künstlichen Niere beobachtet (ALWALL u. Mitarb.,

1958, MAHER u. Mitarb., 1960, ALWALL, 1963, MASSHOFF, 1963). In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um Zustände nach beidseitiger Nierenrindennekrose mit Nierenschrumpfung. Vergleichbare Befunde zu unserem Fall fehlen. Einen mit der geringen Zahl der Dialysen dem unseren ähnlichen Verlauf beschrieben PRECHT u. Mitarb. (1963) bei einer 24jährigen Frau, bei der es nach einer Totgeburt zur Anurie mit Nierenrindennekrose kam. Nach Auffassung der Autoren ermöglichte die streng eiweißfreie Diät eine etwa 80tägige Überlebenszeit nach der letzten Dialyse. Da unser Patient eine Proteinzufuhr von etwa 20–30 g/Tag erhielt, möchten wir der Einschränkung der Eiweißzufuhr nicht die alleinige Bedeutung für den protrahierten Anstieg der Retentionswerte zumessen, sondern eine erhebliche Einschränkung des Proteinkatabolismus annehmen.

Die bei unserem Patienten durchgeführten Bilanzuntersuchungen ergaben folgendes: Die Kreatininausscheidung lag bei Werten zwischen 0,2 und 0,6 g/Tag, die Harnstoffausscheidung überstieg nur zeitweilig 3 g/Tag. Die tägliche Stickstoffausscheidung im Urin lag maximal bei 1,9 g. Dies entspricht einem täglichen Proteinkatabolismus von 12 g. Wird für den Stickstoffverlust durch den Stuhl ein approximativer Wert von 1–1,2 g N/Tag veranschlagt (KRAUSS, 1926), so erreichte der tägliche Eiweißabbau etwa einen Wert von 20 g. Durch die Zufuhr von 20 g Eiweiß/Tag war die Stickstoffbilanz bei erniedrigtem Abbau körpereigener Eiweißkörper ausgeglichen. Der Proteinkatabolismus lag damit unter dem von SMITH (1926) festgestellten Stickstoffminimum (Harnausscheidung 3,3 g N/die) und in einem Bereich, der sonst nur unter eiweißfreier hochkaloriger Kost (BORST, 1948) beobachtet wird.

Untersuchungen über den Proteinstoffwechsel bei akutem Nierenversagen sind selten. SWANN u. MERRILL (1953) haben bei zwei Patienten den Proteinkatabolismus in der anurischen Phase des akuten Nierenversagens berechnet und kommen auf einen Proteinabbau von 22 bzw. 48 g/Tag. Zu ähnlichen Ergebnissen kam HAMBURGER (1952) bei einer Patientin mit Nierenrindennekrose, die über längere Zeit mit der Hämodialyse behandelt wurde. Eine deutliche Abnahme des Eiweißabbaues beim akuten Nierenversagen scheint sich im allgemeinen erst 20–30 Tage nach Beginn der Anurie einzustellen. BRUN (1954) berichtet über einen mittleren Harnstoffanstieg von 50,3 mg-%/Tag (Schwankungsbreite 26,5 bis 92,5 mg-%) bei 32 Patienten mit akutem Nierenversagen. Unser Patient wies bereits während der ersten 6–10 Tage nach der Anurie einen täglichen Harnstoffanstieg von unter 20 mg-% auf. Nach MAHER, SCHREINER u. WATERS (1960) sinkt der tägliche Harnstoffanstieg im Verlaufe einer Oligurie bis zum 40. Tag auf die Hälfte, um dann konstant bei im Mittel 10 mg-% zu bleiben. Diese Ergebnisse wurden unter intermittierender Hämodialyse gewonnen.

Inwieweit es sich bei der Verlangsamung des Proteinabbaues beim akuten Nierenversagen um eine besondere Störung der Harnstoffsynthese handelt, wie SCHREINER u. MAHER (1961) diskutierten, muß offenbleiben. Nach Untersuchungen von KIRK (1935), HARRIS (1951) sowie ENGEL u. Mitarb. (1948), ist die Harnstoffsynthese in der Urämie nicht gestört. Eine Bremsung mancher Stoffwechselfunktionen scheint jedoch bei der Urämie vorzukommen, denn HEYMANN, PATTERSON u. JONES (1951) beobachteten bei Urämikern eine Einschränkung des Harnstoffwechsels.

Da bei unserem Patienten zusätzlich zur Einschränkung der Harnstoffbildung und Ausscheidung (Harnstoff-U/P = 1,2–1,6) auch eine Einschränkung der

Bildung und Ausscheidung von Kreatinin auf weniger als $\frac{1}{3}$ der Norm bei einem Kreatinin-U/P von 1,5—2,6 bestand, und während des dreimonatigen Klinikaufenthaltes mit einer Gewichtsabnahme von nur 7 kg (ohne Wassereinlagerung) kein excessiver Fettabbau eintrat, möchten wir die Herabsetzung des Proteinkatabolismus als Folge der Einschränkung aller katabolen Lebensvorgänge im Sinne einer *Vita reducta* ansehen.

Es ist das Charakteristikum der *Vita reducta*, daß durch exogene oder endogene Einflüsse die das Leben gewährleistenden Funktionssysteme bis zu einem Grade beeinträchtigt werden, daß der prämortale Zustand gerade noch nicht erreicht wird (MASSHOFF, 1963). Sobald ernste Strukturzerstörungen beginnen, ist eine Reanimation nicht mehr möglich. Dieser allgemeine Zusammenbruch ist bei unserem Patienten erst spät aufgetreten.

Eine *Vita reducta* hat sich bei Urämie bisher über einen Zeitraum von 150 Tagen nur durch Hämodialysen aufrechterhalten lassen, wobei die Rückbildung der krankhaften Veränderungen erhofft wurde. Derartige Zustände sind im eigentlichen Sinne eine „artefizielle *Vita reducta*“. Bleibt ein oligurischer Patient über 80 Tage ohne Dialyse im ausgeglichenen Bilanzgewicht auf niedrigstem Bilanzniveau, so handelt es sich um eine *Vita reducta* im engeren Sinne. Ihre Gesetzmäßigkeiten, Ursachen, Abläufe und die Möglichkeiten aktiver Einflußnahme sind vorerst noch unbekannt.

Zusammenfassung

1. Es wird über den ungewöhnlichen Verlauf eines akuten Nierenversagens berichtet, wobei ein Patient bei fortbestehender Oligurie nach drei Hämodialysen in den ersten 20 Tagen oligo-anurisch 80 Tage dialysefrei überlebte.

2. Bei Herabsetzung der Ausscheidung von Kreatinin auf 0,2—0,6 g/Tag und von Harnstoff auf 2,5—3,0 g/Tag war der Proteinstoffwechsel bei einer Eiweißzufuhr von 20 g/Tag ausgeglichen. Diese Beobachtung wird im Sinne einer *Vita reducta* interpretiert.

3. Anhand zweier repräsentativer Nierenbiopsien, einer postmortalen Nierenpunktion und des Obduktionsbefundes wird der chronologische Ablauf der pathoanatomischen Veränderungen besprochen. Von der Morphologie der akuten Phase wird eine subakut-oligurische Phase abgegrenzt, die biopsisch durch sehr weite Harnkanälchenlichtungen und endothelartig abgeflachte Tubulusepithelien charakterisiert ist. Das Endstadium nach 100 Tagen zeichnet sich postmortal durch eine breite diffuse interstitielle Fibrose, enge Harnkanälchen und kubische Tubulusepithelien ohne Bürstensaum aus.

The Chronology of Renal Changes in Acute Renal Failure

An Example of *Vita reducta*

Summary

A patient with an unusual course of acute renal failure is reported. After three hemodialyses during the first 20 days the patient then survived 80 days of oligo-anuria without dialysis. With the creatinine excretion depressed to 0.2—0.6 g/day and the urea to 2.5—3.0 g/day, the protein metabolism could be maintained in equilibrium with a protein intake of 20 g/day, changes looked upon as representing a *vita reducta*.

The chronology of the pathological changes are discussed based on two renal biopsies (from 16th and 49th days) and the autopsy results. The acute phase morphologically can be differentiated from the subacute-oliguric phase which is characterized by widely dilated tubular lumina and by very flattened tubular epithelial cells. The postmortem end-stage after 100 days was distinguished by an extensive, diffuse, interstitial fibrosis, narrow tubules, and cuboidal tubular epithelial cells devoid of a brush border.

Literatur

- ALWALL, N.: Therapeutic and diagnostic problems in severe renal failure. Copenhagen-Stockholm-Oslo: Scandinavian University Books 1963.
- P. ERLANSON, A. TORNBORG, H. MOELL, and C.-M. FAJERS: Two cases of gross renal cortical necrosis in pregnancy with severe oliguria and anuria for 116 and 79 days respectively. *Acta med. scand.* **161**, 93 (1958).
- ANDERSEN, K.: Risiko eines Meprobamatmißbrauchs bei Alkoholmißbrauch. *Svenska Läk.-Tidn.* **56**, 2356 (1959).
- BOHLE, A.: Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **49** 56 (1965).
- , u. J. JAHNECKE: Vergleichende histometrische Untersuchungen an biopsisch und autopsisch gewonnenem Nierengewebe mit normaler Funktion und bei akutem Nierenversagen. *Klin. Wschr.* **42**, 1 (1964).
- BORST, J. G. G.: Protein katabolism in uraemia. *Lancet* **1948 I**, 824.
- BRUN, C.: Acute Anuria. Copenhagen: Munksgaard 1954.
- BURCK, H. C.: Die Beziehungen zwischen intracellulärem osmotischen Druck und cellulärem Wasserwechsel. *Klin. Wschr.* **40**, 761 (1962).
- Zur Frage des Wassertransportes der Zelle. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **46**, 207 (1962).
- Die Zellschwellung als Folge des passiven Wasserwechsels. *Virchows Arch. path. Anat.* **336**, 326 (1963).
- , u. F. PORTWICH: Akute Niereninsuffizienz nach schwerer Kohlenmonoxyd-Intoxikation. *Frankfurt. Z. Path.* **73**, 520 (1964).
- , Histologische Technik. Stuttgart: Georg Thieme 1966.
- CAIN, H., S. FAZEKAS: Studien über Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie. *Virchows Arch. path. Anat.* **336**, 389 (1963).
- ENGEL, F. L., E. J. PENTZ, and M. G. ENGEL: On the use of the nephrectomized rat for study of rapid changes in nitrogen metabolism. *J. biol. Chem.* **174**, 99 (1948).
- HAMBURGER, J., G. RICHEL, J. LUBETZKI et J. MILLET: Sur un cas d'anurie prolongée durant plusieurs semaines avec survie artificiellement entre tenue par l'épuration extrarénale jusqu'à guérison. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **68**, 187 (1952).
- HARRIS, H.: The preformed ammonia content of skeletal muscle and liver in experimental anuria. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.* **29**, 321 (1951).
- HEYMAN, A., J. L. PATTERSON, and R. W. JONES: Cerebral circulation and metabolism in uremia. *Circulation* **3**, 558 (1951).
- HOWLAND, W. S., C. P. BOYAN, and K.-C. WANG: The use of a steroid (Viadril) as an anesthetic agent. *Anaesthesia* **17**, 1 (1956).
- JAHNECKE, J., A. BOHLE u. C. BRUN: Über vergleichende Untersuchungen an Nierenpunktionszylindern bei normaler Nierenfunktion und bei akutem Nierenversagen. *Klin. Wschr.* **41**, 371 (1963).
- KIRK, E.: The ability of nephritic patients to deaminate and form urea from ingested glycine. *J. clin. Invest.* **14**, 136 (1935).
- KRAUSS, E.: Untersuchungen über den minimalen Eiweißverbrauch des Menschen unter gesunden und krankhaften Bedingungen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **150**, 13 (1926).
- LAUBENTHAL, F.: Sucht und Mißbrauch. Stuttgart: Georg Thieme 1964.
- LEMERE, F.: Habit-forming properties of meprobamate. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **76**, 205 (1956).

- MAHER, J. F., G. E. SCHREINER, and T. J. WATERS: Successful intermittent hemodialysis—longest reported maintenance of life in true oliguria (181 days). *Trans. Amer. Soc. Artificial Internal Organs* **6**, 123 (1960).
- MASSHOFF, W.: Allgemeine und spezielle Pathologie der Vita reducta. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **69**, 12, 59 (1963).
- MEYER, D.: Über karyometrische Befunde beim akuten Nierenversagen. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **47**, 342 (1963).
- PEZOLD, F. A., u. M. KESSEL: Das akute Nierenversagen. *Internist (Berl.)* **1**, 85 (1960).
- PRECHT, K., H. SCHILL u. J. KNAACK: Die totale Nierenrindennekrose mit Kalzifikation als Spätstadium nach mehrfacher extrakorporaler Hämodialyse. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **18**, 920 (1963).
- REUBI, F.: *Nierenkrankheiten*. Bern u. Stuttgart: Huber 1960.
- ROTTER, W.: Über die postischämische Insuffizienz überlebender Zellen und Organe, ihre Erholungszeit und Wiederbelebungszeit nach Kreislaufunterbrechung. *Thoraxchirurgie* **6**, 107 (1958).
- Pathologie der Schockniere. *Melsunger med. pharm. Mitt.* **91**, 1754 (1959).
- H. LAPP u. H. ZIMMERMANN: Pathogenese und morphologisches Substrat des „akuten Nierenversagens“ und seiner Erholungszeit. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 669 (1962).
- SARRE, H.: *Nierenkrankheiten*. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- SCHOENEMANN, J., u. A. BIENENGRÄBER: Morphologischer und ferment-histochemischer Beitrag zur Chronopathologie des akuten Nierenversagens. *Virchows Arch. path. Anat.* **336**, 59 (1962).
- SCHREINER, G. E., and J. F. MAHER: *Uremia*. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1961.
- SCHUBERT, G. E., u. Z. ZARDAY: Beitrag zur Morphologie der Niere nach temporärer Unterbindung der Nierenarterie. *Z. ges. exp. Med.* **135**, 583 (1962).
- SMITH, H. W.: Acute renal failure. *Kaiser Foundation med. Bull.* **6**, 18 (1958).
- SMITH, M.: The minimum endogenous nitrogen metabolism. *J. biol. Chem.* **68**, 15 (1926).
- SWANN, R. C., and J. P. MERRILL: The clinical course of acute renal failure. *Medicine (Baltimore)* **32**, 215 (1953).
- THIMANN, J., and J. W. GAUTHIER: Miltown as a tranquilizer in the treatment of alcohol addicts. *Quart. J. Stud. Alcohol* **17**, 19 (1956).
- THOENES, W.: *Mikromorphologie des Nephron nach temporärer Ischämie*. Stuttgart: Thieme 1964.
- TORKA, J.: Cave Meprobramat und Alkoholmißbrauch. *Münch. med. Wschr.* **103**, 243 (1960).
- TREBBIN, H., J. JAHNECKE, Th. LANG u. A. BOHLE: Beitrag zur Frage nach den Beziehungen zwischen der Weite der Harnkanälchenlichtungen und der Breite des Interstitiums beim akuten Nierenversagen. *Klin. Wschr.* **40**, 575 (1962).
- WALTHER, D.: Ein Beitrag zur Insuffizienz der proximalen Nierentubuli und zur Deutung der Nephrohydropse. *Münch. med. Wschr.* **105**, 1370 (1963).
- ZIMMERMANN, H.: Experimentelle histologische, histochemische und funktionelle Untersuchungen zur Frage der Nierenschädigung nach temporärer Ischämie. *Beitr. path. Anat.* **117**, 65 (1957).
- Über die Erholungszeit der postischämischen Schwellung, Atrophie und Dilatation der Nierenhauptstücke. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **44**, 299 (1960).

Dr. HANS-CHRISTIAN BURCK
 Priv.-Doz. Dr. JÜRGEN GAYER
 Medizinische Klinik der Universität Tübingen
 74 Tübingen