

Akute Nierenveränderungen nach Histaminschock*

F. HUTH, A. BÓZNER und H. HAASE

Pathologisches Institut der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. H. MEESSEN)

Eingegangen am 24. Dezember 1968

Acute Kidney Alterations Following Histamine Shock

Summary. Injection of histamine or histamine liberators leads to a circulatory shock with progressive changes in the kidney. The results of our investigations support previous findings in the kidney tubules. In addition, changes of the blood capillaries and arteries may be found. The alterations consist of numerous herniations of glomerular mesangial cells and edema of the endothelial cells. The edematous endothelial cells may block the capillary lumen.

The changes following histamine administration are similar to those after hemorrhagic shock. The histamine shock, however, modifies the course of the pathogenetic factors by which the acute renal failure can be explained.

Zusammenfassung. Durch Injektion oder medikamentöse Liberation von Histamin kommt es zum Kreislaufschlag mit progredienten Nierenveränderungen. In der akuten Schockphase werden neben den bekannten Veränderungen der Harnkanälchen auch Befunde an den Blutkapillaren und an den Arterien erhoben. Diese Befunde bestehen zuerst aus multiplen Herniationen von glomerulären Mesangiumzellen; auf diese Veränderung pfropfen sich ödematöse Endothelzellschwelungen auf, die bis zum Verschluß von Capillarlumina führen. Die durch Histamin hervorgerufenen akuten Schockveränderungen ähneln denen nach akutem hämorrhagischem Schock, die experimentelle Variante des Histamin-Schocks erbringt jedoch eine andere Modifikation in der Folge der pathogenetischen Faktoren, durch die das akute Nierenversagen erklärt werden kann.

Nach der synthetischen Darstellung des Histamins durch WINDAUS und VOGT (1907) ist durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen belegt worden, daß Histamin kreislaufwirksam ist (DALE u. Mitarb., 1910—1937; ACKERMANN und KUTSCHER, 1910; RICH, 1921; EPPINGER u. Mitarb., 1935; MEESSEN, 1937—1952; DE BAKER, 1958, 1962; FRANCO-BROWDER et al., 1960; NIKULIN u. Mitarb., 1959—1967; COHEN u. Mitarb., 1968). Seit den Lebendbeobachtungen, die RICH (1921) am Gefäßsystem des Omentum durchführte, wissen wir, daß Histamin zu einer Dilatation des peripheren Gefäßbettes führt. Darüber hinaus wurden bereits 1937—1939 Coronarinsuffizienz, Veränderungen an den Blutgefäßen des Herzmuskels, der Lunge und des Gehirns sowie Nekrosen von Herzmuskelfasern festgestellt (MEESSEN). FRANCO-BROWDER et al. (1960) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. EPPINGER und seine Mitarbeiter (1935) vermuteten, daß Histamin über die Weitstellung der peripheren Blutgefäße hinaus eine direkte Schädigung der Capillarmembran bewirkt. NIKULIN (1959) sah nach wiederholten Histamin-Injektionen auch skleröse Veränderungen an den Pulmonalarterien. Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Frage der akuten Nierenveränderungen in der Schock-Phase (HUTH, 1967/68) wollten wir, angeregt durch die Experimente von

* Herrn Prof. Dr. H. MEESSEN zum 60. Geburtstag gewidmet.

MEESSEN (1937—1952) zum Kollaps-Problem und die Ergebnisse von NIKULIN u. Mitarb. (1959—1967) prüfen, ob an der Niere nach Histamin ähnliche Veränderungen wie z.B. nach hämorrhagischem Schock beobachtet werden können. Da von allen experimentell tätigen Untersuchern für Histamin eine individuell verschiedene Wirkung bemerkt wurde, haben wir außerdem Polymyxin B angewandt, das als Histamin-Liberator durch zahlreiche Untersuchungen bekannt geworden ist (FERLUGA und STERN, 1960; MORENO und BRODIE, 1962; LOGAN, 1966; NIKULIN und LAPP, 1965).

Unsere Experimente sollten zur Darstellung der Frühveränderungen führen. Wir wollten entsprechend der Unterscheidung von BUCHBORN (1962—1967) mehr die Niere im Schock und nicht die Schockniere als Komplikation im Sinne von VAN SLYKE (1944—1954) untersuchen. Wir haben deshalb neben den lichtmikroskopischen Untersuchungen von allen Nieren auch elektronenmikroskopische Präparate angefertigt.

Material und Methodik

Die Experimente wurden an 11 Kannichen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 2600 und 4100 g durchgeführt. Bei jeweils 5 Tieren wurden Histaminhydrochlorid oder Polymyxin B in 1—13 Einzeldosen intravenös injiziert. Die einzelnen Schockzeiten erstreckten sich über 10—136 min. Bei 1 Tier injizierten wir lediglich 2mal 3 ml physiologische Kochsalzlösung intravenös. Die einzelnen Versuchszeiten, die Zahl der Injektionen, die injizierte Substanz und deren Dosis ergeben sich aus der folgenden Tabelle.

Tabelle

Tier	Gewicht (g)	Versuchs- zeit (min)	Zahl der Injek- tionen	Substanz	Dosis (mg)	Lösungs- menge (ml)
1	4100	10	1	Histamin-Hydrochlorid	4	4
2	3200	45	4	Histamin-Hydrochlorid	5	5
3	2600	45	4	Histamin-Hydrochlorid	6	6
4	3050	65	6	Histamin-Hydrochlorid	8	8
5	3750	136	13	Histamin-Hydrochlorid	26	26
6	2800	20	2	Polymyxin B	20	4
7	2650	20	2	Polymyxin B	30	6
8	3000	15	2	Polymyxin B	30	6
9	3150	35	4	Polymyxin B	42	8
10	2900	20	2	Polymyxin B	45	4,5
11	2650	13	2	NaCl		6

Von allen Tieren wurden folgende Organe in 10%igem neutralem Formalin fixiert und an Paraffin-Schnitten untersucht: Beide Nieren, Lunge, Leber und Herzmuskel. Als Färbungen wurden Hämatoxylin-Eosin, Eisenhämatoxylin-Pikrofuchsin nach VAN GIESON, kombiniert mit Resorcin, die PTAH- und die PAS-Reaktion sowie eine modifizierte Benzidin-Reaktion nach ERICSON (1964/65) angewandt. Von einer Niere wurden jeweils getrennte Gewebsstückchen von Rinde, Mark und Papille 2 Std lang in Osmium-Tetroxyd fixiert, mit Aceton entwässert und in Dulcopan eingebettet. Die Dünnschnitte stellten wir mit dem Ultramikrotom nach PORTER-BLUM, die elektronenmikroskopischen Aufnahmen mit dem RCA-EMU-E-Mikroskop her. Die Dünnschnitte wurden mit Bleiacetat und Uranylacetat nachkontrastiert. Außerdem wurden zur Kontrolle der Gewebsblöcke für die elektronenmikroskopische Untersuchung dickere Dulcopan-Schnitte angefertigt, diese wurden mit Methylenblau gefärbt.

Beobachtungen während der Schockversuche

3—4 min nach intravenöser Injektion von 1 mg Histamin kommt es bei dem Kaninchen zu einem ausgeprägten Kollaps mit stark beschleunigter Atmung. Die Tiere können die Extremitäten nicht mehr koordiniert bewegen. Nach 5—10 min erholen sich die Tiere weitgehend. Bei einigen Tieren konnten wir die Kollapserscheinung 8—10mal hervorrufen, wobei das Kollapsbild im Schweregrad allmählich abnahm und auch durch größere Dosen von Histamin nicht mehr verstärkt werden konnte. Bei einigen Tieren, vor allem, wenn bei der ersten Injektion bereits ein subletaler Kollaps durch Injektion von 2—4 mg Histamin induziert wurde, war ein ausgeprägter inspiratorischer Stridor zu vermerken. Während die Reaktion auf Histamin individuell sehr unterschiedlich war, konnten durch Polymyxin B relativ konstante Schockbilder erzeugt werden. Die Schockdauer und die Erholungsphase waren ähnlich lang wie bei Histamin. Die Schockwirkung nahm ebenfalls mit der Zahl der Injektionen ab.

Lichtmikroskopische Befunde

In den *Leberschnitten* sind die Läppchenstrukturen bei ziemlich weiten Sinusoïden und weitlumigen Zentralvenen deutlich zu erkennen. Bei Zunahme der Schockzeit wird das Lebergewebe fleckförmig hyperämisch. Die Erweiterung der Sinusoïde nimmt mit höheren Dosen von Histamin oder Polymyxin B zu. Die Leberzellen sind oft sehr blaß. Vereinzelt werden auch fein-vacuolär aufgelockerte Leberparenchymzellen beobachtet. Leberzellnekrosen oder Veränderungen an den Strukturen des Lebergerüstes werden lichtmikroskopisch in der von uns untersuchten Schockphase nicht faßbar. Am *Herzmuskel* sieht man bei längerer Schockdauer (über 60 min) subendokardial hyperämische Bezirke und schüttre Hämorrhagien. Herzmuskelnekrosen finden sich nicht. Auch die *Lungen* zeigen eine Anschoppung ihrer Blutgefäßsystems mit Blut. In den Alveolar-capillaren kommen auffallend viele eosinophile Leukocyten vor. Die Lufträume sind zum Teil erweitert. Wesentliche nekrobiotische Veränderungen werden aber auch in der Lunge nicht wahrnehmbar.

In den *Nierenschnitten* fällt bereits nach kurzen Schockzeiten von 10 bis 20 min eine Hyperämie auf, die besonders die peritubulären Blutcapillaren des Nierenmarkes betrifft. Die Glomerula zeigen in den Versuchen mit kurzen Schockzeiten ebenfalls hyperämische Capillaren. Mit der Zunahme der Versuchszeit finden sich auch Glomerula, deren Schlingenlumina eher ektatisch sind. Innerhalb der weitlumigen Schlingen sind hin und wieder hydropische Endothelzellen sichtbar (Abb. 1, 2). Einzelne längs getroffene Vasa afferentia weisen ähnliche hydropische Endothelzellen auf (Abb. 1). Die hydropischen Endothelveränderungen werden bereits nach kurzen Schockzeiten erkennbar. Die gewundenen Harnkanälchen sind durchweg erweitert. Nur vereinzelt kommen Zylinder aus granuliertem bis homogenem, amorphem Material und manchmal aus Zellen vor. Die Zylinder liegen zumeist in den Lumina von distalen Nephronanteilen. Die Henleschen Schleifanteile weisen keine wesentlichen Veränderungen auf. Die Zellen der Macula densa sind vielfach hoch, lassen im übrigen aber ebenso wie die anderen Elemente des juxtaglomerulären Apparates keine pathologischen Befunde erkennen. Eine mäßige ödematöse Auftreibung der

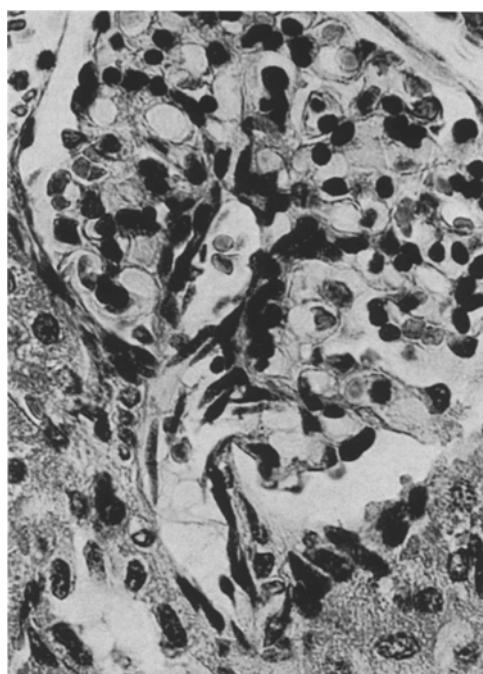


Abb. 1. Glomerulum mit weiten Schlingenlumina und ektatischem Vas afferens. Die Endothelzellen des Vas afferens hydropisch. 20 min nach zweimaliger Injektion von 10 mg Polymyxin B. HE, 500×

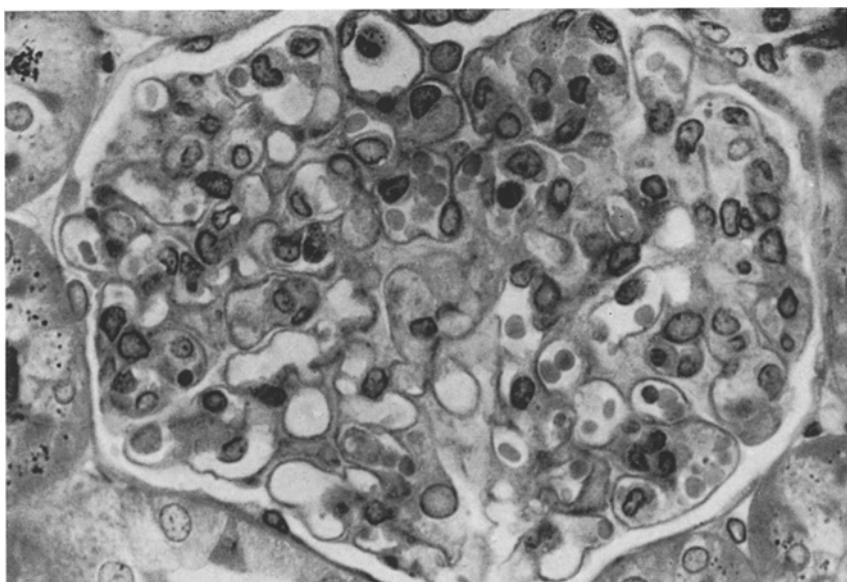


Abb. 2. Dulcopan-Schnitt der Nierenrinde nach OsO₄-Fixation und Methylenblau-Färbung. Die Glomerulumschlingen teils leicht erweitert, teils mit einzelnen Blutzellen. 45 min nach viermaliger Injektion von Histamin (insgesamt 5 mg). 500×

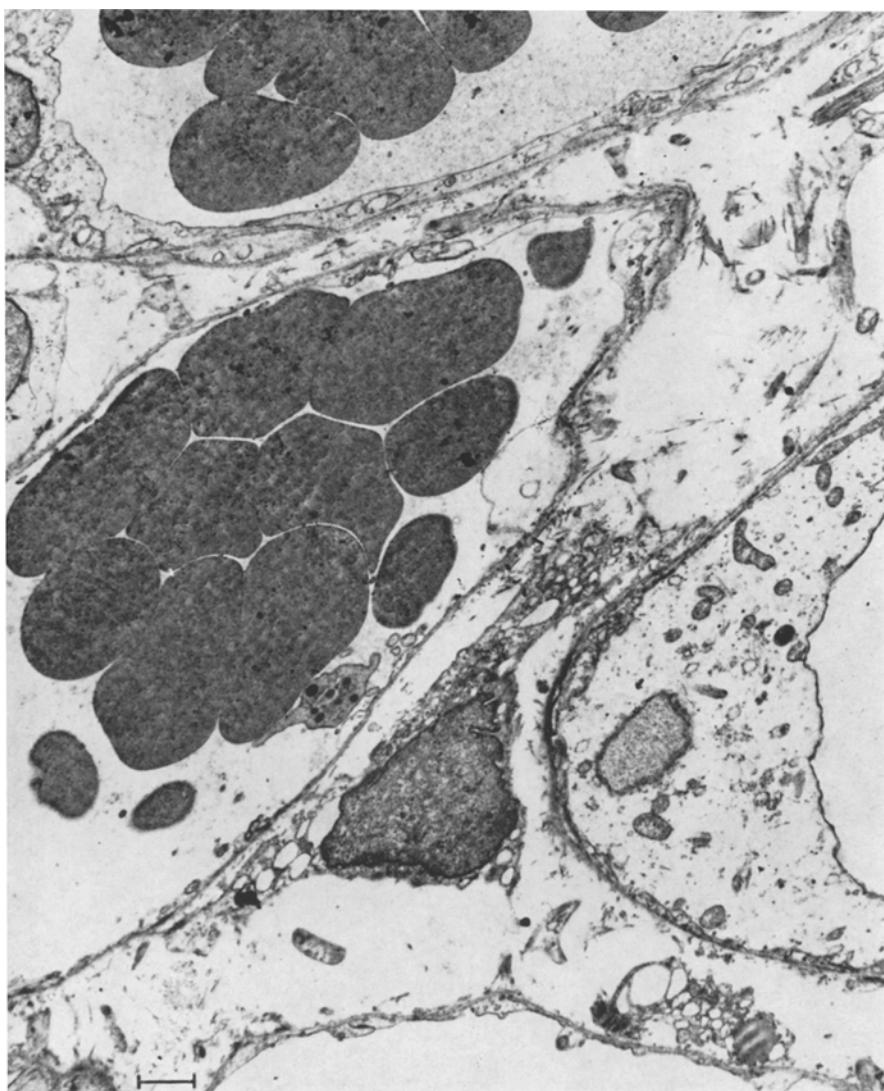


Abb. 3. Stase von Erythrocyten in den peritubulären Blutcapillaren des Nierenmarks. 20 min nach zwei Injektionen von 15 mg Polymyxin B. Elektronenmikroskopisch: 1800, Gesamtvergrößerung: 7000 \times

Epithelien wird an den Sammelrohren und an den Ductus papillares beobachtet. Der periglomeruläre Bindegewebsspalt ist stellenweise ödematös verbreitert. Eine konstante, mit der Versuchsdauer zunehmende ödematöse Verbreiterung der interstitiellen Spalten tritt vor allem im Mark- und Papillenbereich auf. Entzündliche Zellinfiltrate haben wir auch nach mehr als zweistündiger Schockdauer nicht gesehen. Die großen Arterien zeigen oft glatte Muskelzellen mit mittelgroßen perinukleären Vacuolen. Die Lumina der kleinen Arterien und Arteriolen sind kaum zu erkennen. Präcipitationen von frischem Fibrin lassen sich färberisch in keinem der untersuchten Organe darstellen. Periarteriell, aber auch im übrigen

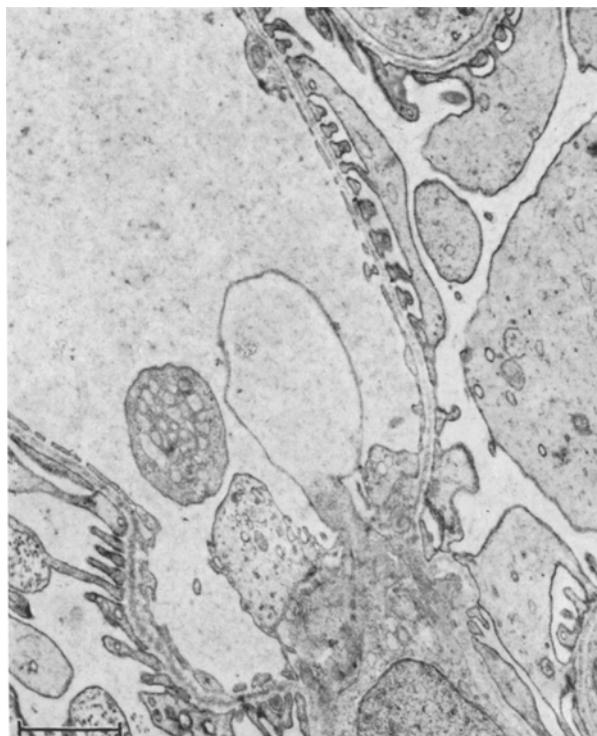


Abb. 4. Herniation eines Mesangiumzellfortsatzes in eine Glomerulumschlinge. 10 min nach Injektion von 4 mg Histamin. Elektronenmikroskopisch: 3400, Gesamtvergrößerung: 13000×

Interstitial — mit leichter Betonung des Bereiches der Rinden-Mark-Grenze — werden immer wieder weitlumige Lymphgefäße sichtbar, die oft durch dichte Lymphe entfaltet sind.

Elektronenmikroskopische Befunde

Unsere elektronenmikroskopischen Untersuchungen erstreckten sich *ausschließlich auf die Niere*. Die Befunde nach Histamin und nach Polymyxin B sind identisch, so daß sie gemeinsam aufgeführt werden können. Bereits nach einer Versuchsdauer von 10 min werden in den Glomerulumschlingen regelmäßig mittelgroße blasse, blasige Zellanschnitte beobachtet, die das Schlingenlumen einengen. Bei entsprechenden Anschnitten sieht man, daß diese blasigen Zellkuppen resp. -fortsätze ohne Grenze in die Mesangiumzellen zwischen den Schlingen übergehen (Abb. 4).

Das übrige Cytoplasma der Mesangiumzellen ist nicht verändert und ziemlich elektronendicht. Die Endothelzellen der Glomerulumschlingen, ihre Basalmembranen und die Deckzellen bleiben nach Versuchen mit kurzen Schockzeiten unverändert. Die fleckförmige Hyperämie von Glomerulumcapillaren und peritubulären Blutcapillaren läßt sich auch elektronenmikroskopisch bereits nach kurzen Versuchszeiten belegen (Abb. 3). Mit der Zunahme der Versuchsdauer werden die vorgestülpften Fortsätze der Mesangiumzellen noch größer. Nach

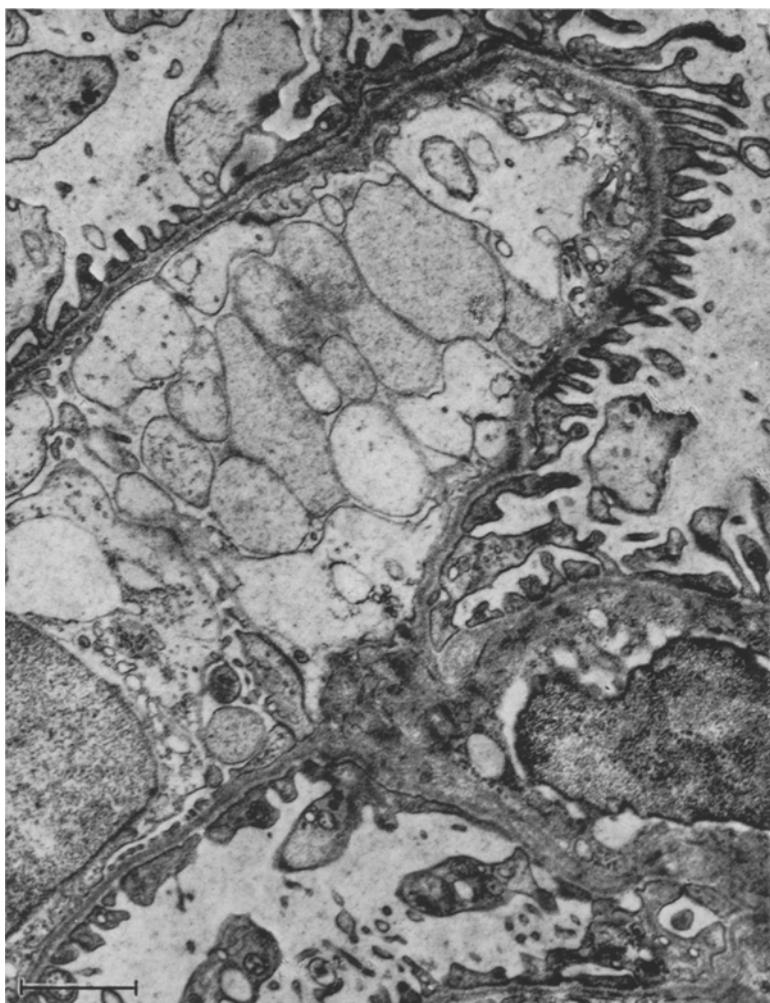


Abb. 5. Glomerulumschlinge mit Obturation des Lumens durch hydropische Endothelzellfortsätze. 64 min nach sechsmaliger Histamin-Injektion (insgesamt 8 mg). Elektronenmikroskopisch: 6000, Gesamtvergrößerung: 24000×

Versuchen mit wiederholtem Schock treten zusätzlich progrediente Schwellungen der Endothelzellen auf. Die blassen hydropischen Endothelzellen füllen oft mit den Mesangiumzellherniationen die Schlingenlumina aus (Abb. 5). Am stärksten sind diese Veränderungen nach Injektion von 4 mg Histamin und nach Versuchszeiten von 1—2 Std ausgeprägt. Gleichsinnige Endothelschwellungen werden auch an den Arteriolen und insbesondere an den Vasa afferentia der Glomerula faßbar. Bei schwerem Hydrops der Endothelzellen zeigen die Deckzellen der Glomerula manchmal eine leichte diffuse ödematöse Aufhellung, ihre Füßchen bleiben jedoch mit regelmäßigen Abständen auf der Basalmembran erhalten. Das zarte periglomeruläre kollagene Bindegewebe ist bei längerer Schockdauer mäßig

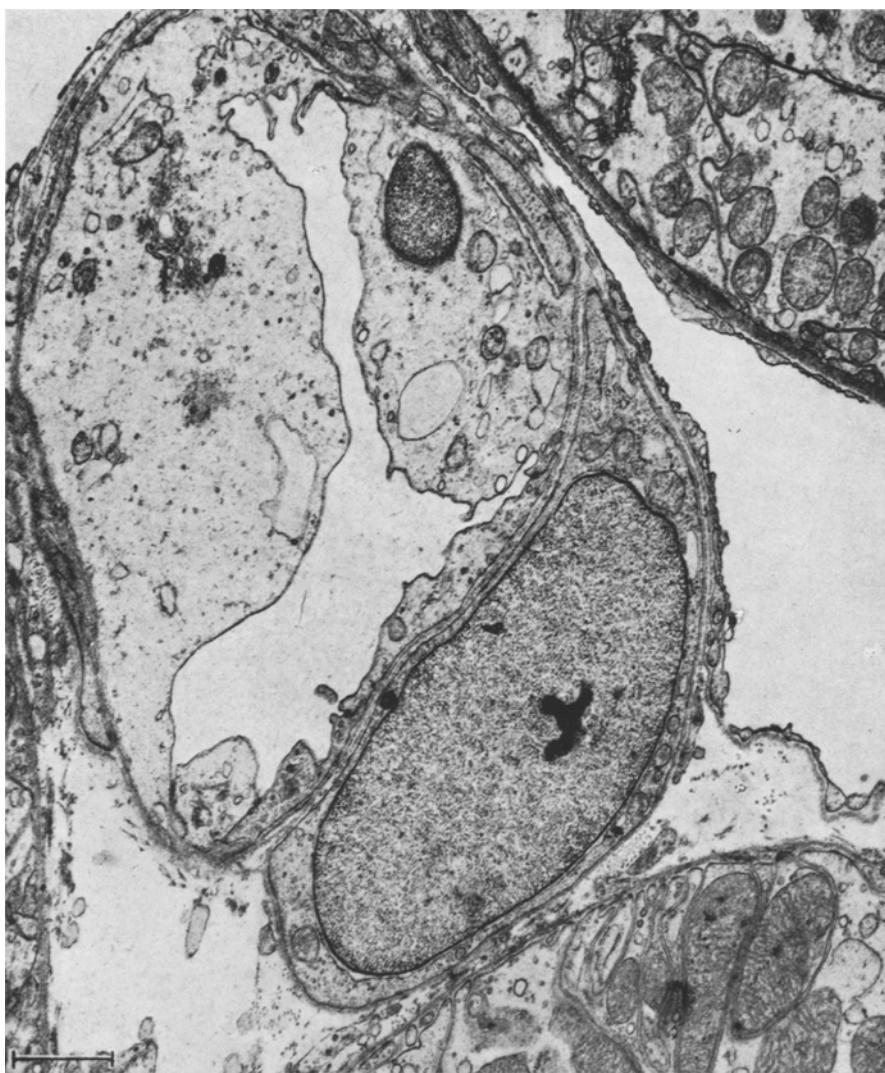


Abb. 6. Peritubuläre Blutcapillaren mit Pericyten. Die hydropischen Endothelzellen lassen nur noch ein geringes Restlumen frei. 65 min nach sechsmaliger Injektion von Histamin (insgesamt 8 mg). Elektronenmikroskopisch: 3400, Gesamtvergrößerung: 13000×

ödematös aufgesplittert. Die Hauptstücke zeigen einzelne Epithelzellen, deren hydropische Spitzen den im übrigen regelmäßigen Bürstensaum auseinander gedrängt haben. Die übrigen Cytoplasmaabschnitte der Hauptstückepithelien, ihre Kerne und ihre Zellorganellen sind unauffällig. An der Henleschen Schleife kommen ebenfalls Zellen vor, die ödematös geschwollen sind. Diese Veränderungen sind nur fleckförmig ausgeprägt und selbst innerhalb desselben Kanälchens findet man nebeneinander normale und hydropische Zellen. In den Lumina der Mittel- und Schaltstücke sind bei den Tieren, die mehrfach Histamin injiziert

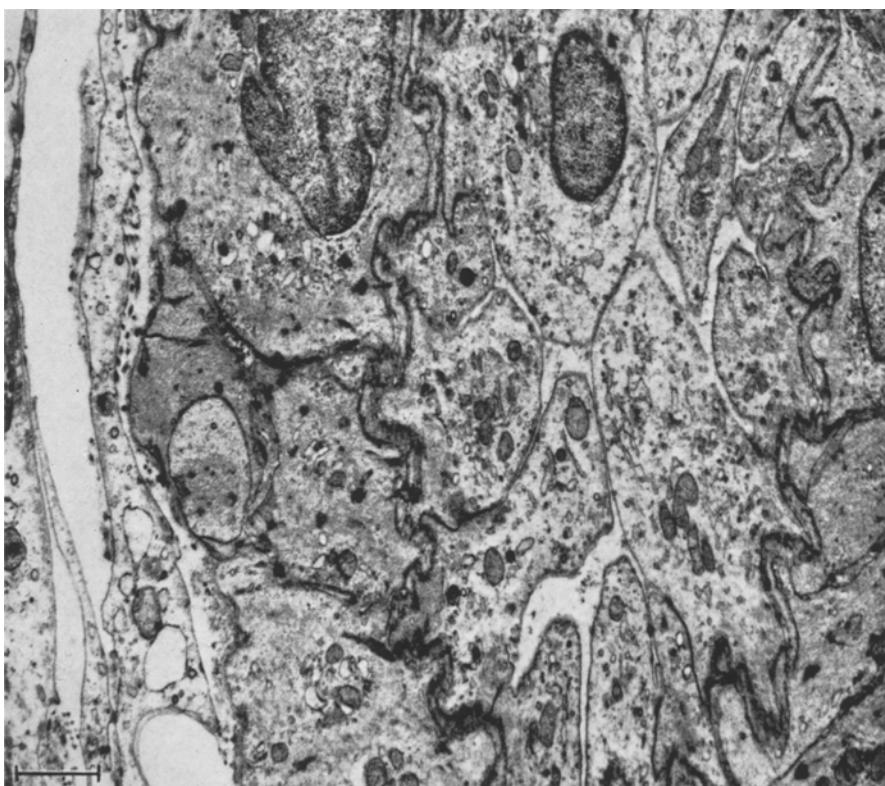


Abb. 7. Arteriole mit engem Restlumen bei geschwollenen Endothelzellen. Links neben der Arteriolenwand eine Lymphcapillare mit unauffälligem Endothel. 20 min nach zweimaliger Injektion von 10 mg Polymyxin B. Elektronenmikroskopisch: 3000, Gesamtvergrößerung: $11400 \times$

bekamen und deren Nieren makroskopisch als besonders ischämisch auffielen, einzelne Abhebungen von Epithelgruppen und Zellzylinder zu beobachten. Die Zellen zeigen innerhalb der Zylinder geschwollene Mitochondrien, eine kondensierte Cytoplasmagrundsubstanz und größere Vacuolen (Abb. 8). An den Sammelrohren ist auch elektronenmikroskopisch ein leichter diffuser Hydrops der Epithelzellen darstellbar. Die basalen Zellwandeinstülpungen und die Intercellularspalten der Harnkanälchenepithelien sind nicht erweitert. Zwischen den Mittel- und Endstücken ist das Interstitium ödematoser als zwischen den Rindenstrukturen. Analog zu den lichtmikroskopischen Befunden liegen in den glatten Muskelzellen der Arterien manchmal kernnahe Vacuolen. Während die Arterien auch bei geringer Endothellschwellung immer englumig sind (Abb. 7), wirken die Gefäße des venösen Schenkels durchweg weit; in ihren Lumina liegen oft dichte Plasmapräcipitate. Nur ganz vereinzelt erkennt man in den Blutcapillaren einzelne Thrombocyten, ausgeprägte Plättchenthromben werden dagegen nie gesehen. Es kommen immer wieder Gefäße vor, deren Lumina durch rund-ovale,



Abb. 8. Sammelrohr mit einem Zylinder aus kondensiertem Zelldetritus im Lumen. Das angrenzende Interstitium etwas ödematos. 65 min nach sechsmaliger Injektion von Histamin (insgesamt 8 mg). Elektronenmikroskopisch: 2600, Gesamtvergrößerung: 10000×

blasige, blasige Gebilde verlegt sind. Diese Blasen stehen jedoch nicht mit dem ortsständigen Endothel in Verbindung, sie scheinen in homogenen oder fein-netzigen Plasmapräcipitaten zu hängen.

Hydropische Endothelzellschwellungen sind auch regelmäßig an den extraglomerulären, peritubulären Blutcapillaren zu sehen (Abb. 6). Im ödematösen Interstitium und in der Adventitia von Gefäßen werden einzelne myelinfreie Nervenfasern mit leichtem diffusem Ödem gesehen. Insbesondere peripheriell liegen immer wieder Lymphcapillaren mit entfaltetem Lumen (Abb. 7). Das Endothel der Lymphcapillaren ist zart.

Erörterung der Befunde

Nach kurzen Schockzeiten werden schon bei lichtmikroskopischer Kontrolle strotzend mit Blut gefüllte Capillaren im Nierengewebe sichtbar. Die hyperämischen Bezirke sind dabei fleckförmig bis streifenförmig verteilt und erfassen nie die ganze Niere. Im Gegensatz zu früheren eigenen Untersuchungen zum hämorrhagischen Schock kommen die hyperämischen Blutcapillaren mehr in der inneren und äußeren Markzone und weniger in den Glomerula vor (MEESSEN, 1967; HUTH und LACERDA, 1968). Die Hyperämie von Blutcapillaren im Schock und insbesondere nach histaminbedingter renaler Ischämie ist bereits mehrfach beschrieben worden (HARDAWAY, 1962; BUCHBORN, 1962/67; SCHNEIDER, 1966/67; GOODMAN et al., 1968). DE BAKER (1962) hat unter anderem im Histamin-Schock die Blutanschoppung („sludge“) beschrieben. SCHNEIDER (1967) sieht als Ursache der Erythrocytenaggregation die erniedrigte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes bei schockbedingtem Blutdruckabfall an. Während der frühen Schockphase ist in der vorliegenden Untersuchungsserie das glomeruläre Mesangium auffällig beteiligt. Fast an jeder zweiten bis dritten Glomerulumschlinge ist es zu einer Herniation hydropischer Mesangiumzellfortsätze in das Schlingenlumen gekommen. Diese Veränderung geht allen übrigen mit Ausnahme der fleckförmigen Hyperämie bzw. Stase voraus. In einer derartigen Konstanz haben wir die Beteiligung der Mesangiumzellen weder bei den früher untersuchten Schocknieren gesehen, noch in Mitteilungen anderer Autoren zu akuten experimentellen Nierenveränderungen beschrieben gefunden. Eine Erklärung für die ausgedehnte Reaktion der Mesangiumzellen mag in dem schlagartig auftretenden Kollaps nach Histamin-Injektion oder Histaminliberation zu suchen sein. Es wäre vorstellbar, daß die schnelle Einwässerung der Zellen mit dem Vorstülpen von plumpen hydropischen Zellfortsätzen eine temporäre Schutzreaktion gegen den drohenden Kollaps der Glomerulumschlingen bei akut abfallendem Blutdruck darstellt. SCHÜSSLER (1956) hat bei lichtmikroskopischen Untersuchungen von Fällen mit Hämolyse- bzw. crush-Nieren auch Verquellungen des Mesangium gefunden.

In Übereinstimmung mit früheren Untersuchern wie EPPINGER (1935) muß darauf hingewiesen werden, daß durch Histamin eine direkte toxische Schädigung der Gefäßwandzellen eintritt. Mit der toxischen Schädigung der Endothelzellen durch Histamin können die hydropischen Zellveränderungen, die bei längeren Schockzeiten das morphologische Bild beherrschen nicht ausschließlich erklärt werden. Die beschriebenen Veränderungen treten nämlich auch bei Schockformen anderer Genese auf (VITALI-MAZZA et al., 1964; ROLLHÄUSER und VOGELL, 1960; MEESSEN, 1967; HUTH und LACERDA, 1968; BEN ISHAY et al., 1968; ASHFORD und FREIMAN, 1967; BURCK, 1967).

Ähnlich wie nach unseren Untersuchungsergebnissen zum hämorrhagischen Schock ergab sich auch nach Histamin für die Schwellungen der Endothelzellen die Schwierigkeit, sie von ausgewaschenen Blutplättchen zu unterscheiden. Wir

haben zwar in den Blutcapillaren einzelne regelrechte Thrombocyten gesehen, eine Akkumulation bzw. Aggregation dieser Elemente wurde jedoch nicht bemerkt. Die einzelnen Thrombocyten enthielten auch immer ihre charakteristischen Zellorganellen, während die hydropischen Endothelzellanschnitte mit ihrer sehr blassen Cytoplasmagrundsubstanz wie leere Blasen wirkten. In einzelnen Fällen halten wir es für möglich, daß blasige Endothelzellfortsätze abgeschnürt werden und zu kleinen Emboli in einzelnen Capillaren werden.

Der negative Befund hinsichtlich der Plättchenthromben in der akuten Histaminschockphase steht im Gegensatz zu den Untersuchungsergebnissen von NIKULIN und LAPP (1965) an der Lunge wie auch zu denen anderer Untersucher (ROBB, 1963). Wir müssen in diesem Zusammenhang noch einmal unterstreichen, daß wir lediglich unmittelbar nach der Schockphase Nierengewebe untersucht haben. Es erscheint durchaus vorstellbar, daß in einer Art 2. Phase der Schockfolgen — induziert durch die Endothelveränderungen und die Änderung der Blutströmungsgeschwindigkeit — die Plättchenaggregate zum dominierenden morphologischen Befund werden. Das „Thromben- und Thrombocyten sieb“ der Lunge ist außerdem nicht unmittelbar mit der Niere vergleichbar. In der Niere wird als wesentlicher Faktor auch bereits früh eine Erhöhung des Gewebsdruckes innerhalb der Kapsel wirksam; in diesem Zusammenhang sei auf die Untersuchungen von SARRE (1959), ROTTER u. Mitarb. (1959/62), BOHLE u. Mitarb. (1960, 1962, 1964) und SCHUBERT (1958) hingewiesen. ZOLLINGER (1966) sprach von akutem Nierenglaukom.

Nach früheren lichtmikroskopischen und auch ersten elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Nieren im akuten Nierenversagen wurden die Glomerula immer wieder als normal beschrieben (BRUN et al., 1954, 1966; DALGAARD, 1960; HOLDEN et al., 1965). Die Diskrepanz zwischen den älteren Befunden und den heute bekannten Veränderungen an den intra- und extraglomerulären Blutgefäßen ist durch die Transparenz der hydropischen Endothelveränderungen bedingt, die lichtmikroskopisch nicht faßbar werden.

Die Capillarveränderungen machen pathophysiologische Untersuchungsbefunde verständlich nach denen immer wieder eine Einschränkung der glomerulären Filtration im Kreislaufkollaps gemessen wurde (KRAMER u. Mitarb., 1961/62; KLÜTSCH et al., 1967; THURAU 1965—1967).

Die Harnkanälchenveränderungen können in der akuten Phase nach Histaminschock als relativ gering bezeichnet werden. Erst bei Schockzeiten über 45 min und makroskopisch erkennbarer erheblicher Ischämie der Nieren konnten wir erste Degenerationen des Tubulusepithels beobachten. Die Harnkanälchenbefunde bei Schocknieren bzw. die im akuten Nierenversagen sind im übrigen vielfach von anderen Autoren beschrieben worden und bedürfen an dieser Stelle keiner weiteren Erörterung (BYWATERS und DIBLE, 1942; MALLORY, 1947; WETZELS, 1964/65; REMMEL und GILLE, 1968).

Die *Lympcapillaren* und die Lymphgefäß sind nach Injektion von Histamin besonders neben den Arterien an der Rindenmark-Grenze erweitert. Ein mit der Schockzeit zunehmendes interstitielles Ödem mit Entfaltung des intrarenalen Lymphgefäßsystems konnten wir ähnlich nach hämorrhagischem Schock bemerken (MEESSEN, 1967; HUTH und LACERDA, 1968). HAYNES stellte bereits 1932 eine allgemeine Steigerung des Lymphflusses unter Histaminwirkung fest. Die Entfaltung des intrarenalen Lymphgefäßsystems ist als Transportreaktion auf die vermehrte Durchlässigkeit der Blutcapillarwände mit nachfolgendem Ödem zu verstehen.

Literatur

ACKERMANN, D., u. FR. KUTSCHER: Untersuchungen über die physiologische Wirkung einer Secalebase und des Imidazolylaethylamins. *Z. Biol.* **54**, 387—394 (1910).

ASHFORD, T. P., and D. G. FREIMAN: The role of the endothelium in the initial phases of thrombosis: An electron microscopic study. *Amer. J. Path.* **50**, 257—273 (1967).

BAKER, C. DE: The role of blood sludging in the renal ishemic changes of experimental shock. *J. Path. Bact.* **83**, 117—125 (1962).

BALTZER, G., u. A. BOHLE: Über den Wassergehalt der Niere bei akutem Nierenversagen. *Frankfurt. Z. Path.* **73**, 463—468 (1964).

BEN ISHAY, Z., J. WIENER, J. SWEETING, H. E. BRADLAY, and D. SPIRO: Fine structure alterations in the canine kidney during hemorrhagic hypotension. *Lab. Invest.* **17**, 190—210 (1967).

BOHLE, A., CH. HERFORTH u. H. J. KRECKE: Beitrag zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen. *Klin. Wschr.* **38**, 152—164 (1960).

—, u. J. JAHNECKE: Vergleichende histometrische Untersuchungen an biotisch und autopsisch gewonnenem Nierengewebe mit normaler Funktion und bei akutem Nierenversagen. *Klin. Wschr.* **42**, 1—12 (1964).

BRUN, C.: Acute anuria. Thesis. Kopenhagen: Einar Munksgaard 1954.

—, and O. MUNCK: Acute renal failure. In: *The kidney* (ed. MOSTOFI and SMITH). Internat. Acad. of Pathol. 1966. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1966.

BUCHBORN, E.: Zur Abgrenzung des Begriffes der „Schockniere“ im Rahmen des akuten Nierenversagens. In: *Akutes Nierenversagen*, S. 115—124. Stuttgart: Georg Thieme 1962.

—: Kreislaufschock und Nierenfunktion. In: *Kreislauf und Niere*, S. 47—58. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1967.

BURCK, H. C.: Zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen und beim akuten Tod. *Klin. Wschr.* **45**, 1208—1216 (1967).

BYWATERS, E. G. L., and G. H. DIBLE: Renal lesions in traumatic anuria. *J. Path. Bact.* **54**, 111—120 (1942).

COELHO, G. B., and ST. E. BRADLEY: Function of the nephron population during hemorrhagic hypotension in the dog with special reference to the effects of the osmotic diuresis. *J. clin. Invest.* **43**, 386—400 (1964).

COHEN, SH. G., TH. M. SAPP, and J. R. SHASKAS: Histamine shock in the frog. *Amer. J. Physiol.* **214**, 1288—1290 (1968).

CORCORAN, A. C., and I. H. PAGE: Crush syndrome: Posttraumatic anuria. Observations of genesis and treatment. *J. Amer. med. Ass.* **134**, 436—441 (1947).

DALE, H.: Vasodepressorische Stoffe. *Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch.* **10**, 13—27 (1937).

—, and P. LAIDIW: The physiological action of β -Iminazolylaethylamine. *J. Physiol. (Lond.)* **41**, 318—344 (1910/11).

DALGAARD, O. Z.: An electron microscopic study on glomeruli in renal biopsies taken from human shock kidney. *Lab. Invest.* **9**, 364—366 (1960).

DE LACERDA, P. R. S., y F. HUTH: Alterações renais devidas a choque experimental em coelhos. *Hospital (Rio de J.)* **73**, 699—721 (1968).

EPPINGER, H., H. KAUNITZ, H. POPPER, H. MARK u. A. VON WACEK: *Die seröse Entzündung, eine Permeabilitätsopathologie*. Springer: Wien 1935.

ERICSON, G. L. E.: Absorption and decomposition of homologous hemoglobin in renal proximal tubular cells. *Acta path. microbiol. scand., Suppl.* **168** (1964).

FERLUGA, G., u. P. STERN: Beziehungen zwischen Histamin und Verbrennung. *Allergie u. Asthma* **6**, 329—334 (1960).

FRANCO-BROWDER, S., M. GORODETZKY, S. ACEVEZ, and M. GUERRERO: Myocardial infarct like lesions produced by histamine liberators in rats. *Amer. Heart J.* **60**, 545—550 (1960).

GOODMAN, J. R., R. C. LIM, F. W. BLAISDEL, A. D. HALL, and A. N. THOMAS: Pulmonary microembolism in experimental shock. *Amer. J. Path.* **52**, 391—400 (1968).

HARDAWAY, R., W. BRUNE, E. GEEVER, J. BURNS, and H. MOCK: Studies on the role of intravascular coagulation in irreversible hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* **155**, 241—253 (1962).

HAYNES, F. W.: Factors which influence the flow and protein content of subcutaneous lymph in the dog. *Hemorrhagia and hyperemia*. Amer. J. Physiol. **101**, 223—231 (1932).

— Factors which influence the flow and protein content of subcutaneous lymph in the dog. II. The effect of certain substances which alter capillary circulation. Amer. J. Physiol. **101**, 612—620 (1932).

HOLDEN, W. D., R. G. DE PALMA, W. R. DRUCKER, and A. MCKALEN: Ultrastructural changes in hemorrhagic shock: Electron microscopic study of liver, kidney, and striated muscle cells in rats. Ann. Surg. **162**, 517—536 (1965).

HOLLMANN, K. H.: Nierenveränderungen nach orthostatischem Kollaps beim Kaninchen. Frankfurt. Z. Path. **67**, 210—219 (1956).

HUTH, F.: Beiträge zur Orthologie und Pathologie der Lymphgefäß der Nieren. Beitr. Path. Anat. **136**, 341—412 (1968).

— Alterations of the renal interstitium and lymphatics in various kidney diseases. In: Abstracts: VII. Int. Congr. Internat. Acad. Pathol. Milano Sept. 1968.

— Morphologische Befunde bei Schocknieren. Ärztl. Forsch.: Im Druck.

—, u. P. R. S. DE LACERDA: Elektronenmikroskopische Befunde an der Kaninchenniere im Schock. Beitr. Path. Anat. **137**, 65—84 (1968).

JAHNECKE, J., A. BOHLE u. C. BRUN: Über vergleichende Untersuchungen an Nierenpunktionszylindern bei normaler Nierenfunktion und beim akuten Nierenversagen. Klin. Wschr. **41**, 371—376 (1963).

KIRCHHEIM, H.: Die Wirkung von Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan (THAM) auf die Nierendurchblutung im hämorrhagischen Schock. Pflügers Arch. ges. Physiol. **286**, 323—335 (1965).

KLÜTSCH, K., A. HEIDLAND, B. SCHMIDT u. G. KREYES: Nierenpartialfunktionen in experimenteller hämorrhagischer Hypotension. In: Kreislauf und Niere, S. 101—104. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1967.

KRAMER, K., u. P. DEETJEN: Hämorrhagischer Schock und akutes Nierenversagen. In: Akutes Nierenversagen, S. 44—60. Stuttgart: Georg Thieme 1962.

KRECKE, H. J., M. STRAUCH, H. DENGLER u. G. SCHÜTTERLE: Zum akuten Nierenversagen bei Essigsäureintoxikation. In: Akutes Nierenversagen, S. 196—201. Stuttgart: Georg Thieme 1962.

LOGAN, G. B.: Observations on the release of histaminase after 48/80 and polymyxin B in sensitized and unsensitized rats. Proc. Soc. exp. Med. (N.Y.) **121**, 394—396 (1966).

MALLORY, T. B.: Hemoglobinuric nephrosis in traumatic shock. Amer. J. clin. Path. **17**, 427—443 (1947).

MEESSEN, H.: Über Koronarinsuffizienz nach Histaminkollaps und nach orthostatischem Kollaps. Beitr. path. Anat. **99**, 329—350 (1937).

— Koronarinsuffizienz durch Histaminkollaps und durch orthostatische Kollaps. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **10**, 198—201 (1937).

— Experimentelle Untersuchungen zum Kollapsproblem. Beitr. Path. Anat. **102**, 191—267 (1939).

— Experimentelle Histopathologie, S. 22, 25, 62, 95. Stuttgart: Georg Thieme 1952.

— Diskussionsbemerkung. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **33**. In: Kreislauf und Niere, S. 88. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1967.

MORENO, O. M., and D. A. BRODIE: Effects of drugs on gastric hemorrhages produced by the administration of polymyxin B. J. Pharmacol. exp. Ther. **135**, 259—264 (1962).

MUNCK, O., M. A. LASSEN, P. DEETJEN, and K. KRAMER: Evidence against renal hypoxia in acute hemorrhagic shock. Pflügers Arch. ges. Physiol. **274**, 356—363 (1962).

NIKULIN, A.: Veränderungen der Pulmonalarterien nach chronischer Histamininjektion. Beitr. Path. Anat. **120**, 214—241 (1959).

—, u. H. LAPP: Elektronenmikroskopische Befunde an der terminalen Lungenstrombahn des Kaninchens nach Histaminliberation. Frankfurt. Z. Path. **74**, 381—399 (1965).

—, u. W. REIF: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Verhalten von Kalium und Natrium im Serum und Herzmuskel bei Histaminschock und orthostatischem Kollaps. Z. ges. exp. Med. **144**, 311—321 (1967).

REMMELE, W., u. G. GILLE: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen. II. Renale Tubulusdilatation. *Klin. Wschr.* **46**, 636—642 (1968).

RICH, A. R.: Condition of the capillaries in histamine shock. *J. exp. Med.* **33**, 287—298 (1921).

RIECKER, G.: Niere und Volumenregulation des Kreislaufs. In: *Kreislauf und Niere*, S. 30—47. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1964.

ROBB, G.: The role of microembolism in reproduction of irreversible shock. *Ann. Surg.* **158**, 685—692 (1963).

ROLLHÄUSER, H., u. W. VOGELL: Die tubuläre Phenolrotausscheidung und die Feinstrukturveränderungen der Glomerula bei der Rattenniere im traumatischen Schock. *Z. Zellforsch.* **52**, 549—566 (1960).

ROTTER, W.G.: Pathologie der Schockniere. IX. Dtsch. Elektrolyt-Symposium, Melsunger med.-pharm. Mitt. **91**, 1754 (1959).

SARRE, H.: Nierenkrankheiten, II. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1959.

SCHNEIDER, M.: Hämodynamik in Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Stuttgart: Georg Thieme 1966.

SCHUBERT, C. E.: Die pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **49**, 1—112 (1968).

SCHÜSSLER, H.: Beitrag zur Morphologie der Hämolyse- und crush-Niere. *Frankfurt. Z. Path.* **67**, 196—209 (1956).

SLYKE, D. D. VAN: Renal tubular failure of shock and nephritis. *Ann. intern. Med.* **41**, 709—738 (1954).

— R. A. PHILIPPS, P. B. HAMILTON, R. M. ARCHIBALD, W. P. DOLE, and K. EMERSON: Effect of shock on the kidney. *Trans. Ass. Amer. Phycns* **58**, 119—180 (1944).

THURAU, K.: Die intrarenale Rolle des Renin-Angiotensin-Systems für die Regulation des Glomerulumfiltrats und der Natriumausscheidung. In: *Aktuelle Probleme der Nephrologie*, S. 75—88. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.

— Blutkreislauf der Niere. In: *Kreislauf und Niere*, S. 1—16. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1967.

—, u. J. SCHNERRMANN: Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche). *Klin. Wschr.* **43**, 410—413 (1965).

VITALI-MAZZA, L., G. MISSALE e V. FERIOLI: La struttura ultramicroscopica el rene nello shock sperimentale. *Minerva nefrol.* **11**, 30—33 (1964).

WALTHER, W. D.: Tierexperimentelle intravitale und postmortale Untersuchungen der normalen Niere, der postischämischen Nephrose und der crush-Niere. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **49**, 113—181 (1968).

WETZELS, E.: Einzelfunktionen der Niere beim akuten Nierenversagen. Köln 1964.

— Die Aktivität des Tubulusepithels beim akuten Nierenversagen. *Fortschr. Med.* **83**, 79—82 (1965).

WINDAUS, A., u. W. VOGT: Synthese des Imidazolytaethylamins. *Ber. dtsch. chem. Ges.* **40**, 3691—3695 (1907).

ZOLLINGER, U.: Pathogenetisches Spektrum des akuten Nierenversagens. In: *Akutes Nierenversagen*, S. 22—26. Stuttgart: Georg Thieme 1962.

— Niere und ableitende Harnwege. In: *Spezielle Pathologie und Anatomie*, Bd. III. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.

Dr. F. HUTH
Pathologisches Institut der Universität
4 Düsseldorf, Moorenstr. 5