

Einseitige Nierenrindennekrosen mit seitenverschiedenen intravasalen Fibrinpräzipitaten beim akuten Nierenversagen* **

G. E. SCHUBERT und K. LÜDERS

Pathologisches Institut der Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. A. Bohle)
Chirurgische Universitätsklinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. L. Koslowski)

Eingegangen am 21. Januar 1970

Unilateral Renal Cortical Necrosis with Contralateral Differences in Intravascular Coagulation

Summary. As demonstrated in two cases, disseminated intravascular precipitation of fibrin with renal cortical necrosis in acute renal failure may be limited to one kidney although the main renal arteries are symmetrical and patent.

Case 1. A 62 year old man developed acute renal failure after amputation of the right leg which was gangrenous owing to thrombotic obliteration of an aneurysm in the right arteria poplitea. Clots of fibrin were found generally in the glomerular capillaries and smaller vessels with extensive cortical necrosis of the right kidney, whereas in the left kidney there was only an osmotic nephrosis and necrosis of only a few tubular cells without intravascular clots of fibrin. The lesions of the right leg presumably were the determining factor for the severe renal lesions on the right side.

Case 2. A 65 year old man with nephrolithiasis, hydronephrosis after occlusive ureterolithiasis and pyelonephritis on the right side developed acute renal failure in the course of a Sanarelli Schwartzman phenomenon. At autopsy many more fibrin clots and much more extensive cortical necrosis were found in the formerly unaffected right kidney than in the left hydronephrotic organ. Obviously more coagulative material was carried into the smaller renal vessels of the unaffected organ during fibrin precipitation; that led to more extensive necroses than in the contralateral kidney.

Zusammenfassung. Bericht über 2 Patienten mit einseitigen Fibrinabscheidungen und Nierenrindennekrosen im Verlauf eines akuten Nierenversagens. Im ersten Fall trat bei einem 62jährigen Mann nach thrombotischem Verschuß eines Aneurysma der rechten Arteria poplitea mit Gangrän und nachfolgender Amputation des rechten Beines ein akutes Nierenversagen auf, als dessen morphologisches Substrat sich auf der rechten Seite ausgedehnte Fibrinpräzipitate in den Glomerulumcapillaren und kleinen Rindengefäßen sowie umfangreiche Nierenrindennekrosen fanden, während in der linken Niere Fibrinpräzipitate fehlten, hier nur eine osmotische Nephrose und wenige Nekrosen ganz einzelner Tubuluszellgruppen vorhanden waren. Es wird angenommen, daß die Läsion des rechten Beines der bestimmende Faktor für die schweren morphologischen Nierenveränderungen auf der rechten Seite war.

Im zweiten Fall trat bei einem 65jährigen Mann mit rechtseitiger Nephrolithiasis und Hydronephrose bei Steinverschuß des Ureters eine Pyelonephritis auf dieser Seite auf, der sich unter dem Bilde eines Sanarelli-Schwartzman-Phänomens ein akutes Nierenversagen anschloß, an dessen Folgen der Patient nach 5 Tagen verstarb. Bei der Obduktion fanden sich in der linken, primär nicht geschädigten Niere sehr viel ausgedehntere Fibrinpräzipitate und Nierenrindennekrosen als in dem rechten, hydronephrotischen und pyelonephritisch veränderten Organ. Offenbar ist es hier in der Phase der Fibrinpräzipitation zu einer vermehrten

* Herrn Professor Dr. E. Letterer zum 75. Geburtstag gewidmet.

** Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Einschwemmung gerinnungsaktiver Substanzen in die kleinen Blutgefäße des gesunden Organs mit Verstopfung der Gefäßlichtungen gekommen, in dem so ausgedehntere Nekrosen als in der anderen Niere auftraten.

Die im Verlauf eines akuten Nierenversagens (a.N.) auftretenden morphologischen Nierenveränderungen sind in der Regel in beiden Organen gleichartig ausgebildet, was nach bisheriger Ansicht uneingeschränkt vor allem für die relativ seltenen Formen mit Fibrinpräcipitationen in der peripheren Strombahn und ausgedehnten Nierenrindennekrosen zutrifft. An zwei Beispielen können wir jedoch zeigen, daß diese charakteristischen Befunde unter gewissen Voraussetzungen nur einseitig oder mit erheblicher Seitendifferenz entstehen, obwohl die Arteriae renales symmetrisch angelegt, etwa gleich weit und frei durchgängig sind.

Im *ersten Fall* handelte es sich um einen 65jährigen Mann, bei dem nach einer Granatsplitterverletzung vor 25 Jahren eine arteriovenöse Fistel im Bereich der rechten Arteria poplitea aufgetreten war, die vor 10 Jahren operativ verschlossen wurde. Vor einem Jahr stellte sich in der Arteria poplitea dieser Seite ein großes arterielles Aneurysma dar, in dem 6 Tage vor dem Tode ein thrombotischer Verschuß mit akuter Ischämie des rechten Unterschenkels bemerkt wurde. 3 Std nach Auftreten des Gefäßverschlusses wurde eine Fibrinolysebehandlung (Streptase® Initialdosis 500000 E, 200000 E/h, 100000 E/h ffd.) angesetzt, die nach 40 Std erfolglos abgebrochen und unter Heparin ausgeleitet wurde (Liquemin® ohne Zusatz 45000 USP-E/24 Std s. c.).

Unter der Heparinbehandlung kam es 6 Std nach Beendigung der Fibrinolysebehandlung zu diffusen Blutungen mit multiplen subcutanen Hämatomen. Das Heparin wurde teilweise durch Protaminsulfat i. v. (entsprechend 10000 USP-E Heparin) neutralisiert, halbtags darauf wurde die s. c.-Heparin-Medikamentation mit 15000 E fortgesetzt.

Der vorausgegangene Blutverlust drückte sich in einem Hämoglobinabfall von 16,2 auf 10,5 g-% (Hämatokrit: 52 bzw. 33 Vol.-%) aus. Transfusionen wurden nicht verabreicht.

36 Std nach Aufnahme wurde tiefbrauner Urin ausgeschieden. 55 Std nach Klinikaufnahme wurde eine komplette Anurie mit leerer Blase bemerkt, die bis zum Tode anhielt.

Nach erfolgloser Mannit-Infusion (250 ml 20% Osmofundin®) wurde die Flüssigkeitszufuhr begrenzt. Das Vorliegen eines mechanischen Abflußhindernisses konnte durch Ureterkatheterisierung beidseits mit Ausspülung der Nierenbecken ausgeschlossen werden.

Das Isotopennephrogramm ergab jetzt beiderseits gleichermaßen stark abgeflachte, kontinuierlich ansteigende Funktionsphasen und fehlende Abflußphasen als Ausdruck eines akuten Nierenversagens im Sinne eines „extrarenalen Syndroms“.

12 Std nach o. g. Blutungen waren die Thromboeyten mit 186000 bzw. 24 Std nach der Blutung mit 116000 bestimmt worden (Prothrombinzeit: 70%, PTT 38 sec, Thrombinzeit 14 sec, Retr.-Zeit 11 min, Ger.-Zeit 4,5 min). Nach vorausgegangener Resonium-A-Therapie wurde am 5. Tag des Klinikaufenthaltes eine Peritonealdialyse vorgenommen. Ausgangs hatte der Harnstoff 260 mg-% betragen; 24 Std zuvor 193 mg-%. Sonstige Serumwerte: Kreatinin 9,8 mg-%, Harnsäure 10,0 mg-%, Kalium 7,25 mval bei im übrigen ausgeglichenen Serumelektrolyten.

Am Abend des 5. Tages wurde das gangränöse Bein im Oberschenkel abgesetzt. 10 Std später verstarb der Patient im Kreislaufversagen, nachdem Stunden zuvor erstmals nicht mehr meßbare Blutdruckwerte bestanden. Bei Aufnahme des Patienten hatte der Blutdruck RR 180/120 mmHg betragen, später zwischen systolischen Werten von 160–130 und diastolisch zwischen 100 und 70 mmHg gelegen.

Pathologisch-anatomische Befunde. In der Kniekehle des amputierten Beines (K 2882/69) fand sich ein 11 cm langes, bis zu 5 cm weites Aneurysma verum der Arteria poplitea, dessen Lumen durch ältere thrombotische Massen bis auf ein etwa 0,5 cm weites, zentrales Restlumen eingeengt und durch einen frischen Thrombus proximal verschlossen war. Histologisch waren ausgedehnte Muskelfasernekrosen sowie Verschlüsse kleiner Arteriolen durch Fibrinpräcipitate und Thromboeytenaggregate in diesem Bein zu erkennen.

Die Obduktion (484/69) ergab außer einer leichten eitrigen Myokarditis, einem schweren akuten Lungenödem und einem frischen Thrombus im Rest der rechten Arteria femoralis an wesentlichen Befunden die Zeichen einer hämorrhagischen Diathese mit fleckförmigen Hautblutungen im Bereich des rechten Oberschenkelstumpfes, subepicardialen und subendocardialen Blutungen. In den Lebersinus waren wiederholt Thrombocytenaggregate zu erkennen.

Im Vordergrund standen die Veränderungen an den Nieren. Makroskopisch hatten beide vergrößerten Nieren eine glatte, stellenweise flach-höckerige Oberfläche und waren auffällig seitenverschieden. Während an der Oberfläche der etwas kleineren rechten Niere (Gewicht 220 g) zahlreiche bis linsengroße, z.T. hämorrhagische Nekrosen zu erkennen waren, die auch auf der Schnittfläche die mittelbreite Rindenzone dicht durchsetzten, fehlte dieser Befund auf der linken Seite (Gewicht der linken Niere 260 g). Die Oberfläche war hier blaß, die Rindenzone auf dem Schnitt verbreitert und deutlich gegen das dunklere Mark abgegrenzt. Die Nierenarterien waren beiderseits gleichweit und frei durchgängig.

Mikroskopisch fanden sich in der rechten Niere zahlreiche Fibrinpräcipitate in den Glomerulocapillaren und kleinen Nierenrindengefäßen mit multiplen, ausgedehnten, mehrfach konfluierenden Nierenrindennekrosen (Abb. 1). Nur wenige intakte Hauptstücke wiesen eine osmotische Nephrose auf. Die Hauptstücklichtungen enthielten Zelldetritus und Erythrocyten, die Überleitungsstücke, Mittelstücke und Sammelrohre hyaline Cylinder oder Hämoglobincylinder. In der linken Niere waren Fibrinpräcipitate nicht nachzuweisen. Hier glich das histologische Bild dem eines üblichen akuten Nierenversagens mit herdförmig weitgestellten Harnkanälchen, regellos angeordneten Nekrosen nur ganz vereinzelter Harnkanälchenepithelgruppen und einer diffusen osmotischen Nephrose. Die Hauptstücklumina waren leer oder enthielten podocytotisch abgelöste Zellbestandteile. In den distalen Nephronabschnitten waren auch hier, indes sehr viel weniger, hyaline Cylinder oder Hämoglobincylinder zu erkennen. In beiden Nieren fand sich darüber hinaus eine ziemlich schwere Arterio- und Arteriosklerose mit einzelnen kleinen Narbenfeldern.

Außer der rechten Niere und dem amputierten rechten Unterschenkel haben wir in keinem Gebiet des Körpers Fibrinpräcipitate in der peripheren Strombahn gefunden.

Der *zweite Fall* betraf einen 62 Jahre alt gewordenen Mann, der schon vor 10 Jahren Nierenkoliken gehabt haben soll und 5 Tage vor seinem Tode mit rezidivierenden Harnleiterkoliken und einem Anstieg der Körpertemperatur auf 40,2° C erkrankte. Gleichzeitig wurde eine Anurie bemerkt. Bei der Aufnahme in die Dialyse-Abteilung befand sich der Patient in schlechtem Allgemeinzustand mit einem systolischen Blutdruck von 80 mmHg, der nur mit Mühe um 100 mmHg gehalten werden konnte. Im Elektrokardiogramm fanden sich Zeichen eines frischen Myokardinfarktes im Bereich der Herz hinterwand. Das Serum-Kreatinin betrug 9,8 mg-%, der Hämatokrit-Wert 45 %, die Serum-Elektrolyte lagen im Normbereich. Trotz Peritonealdialyse ist der Patient am 5. Krankheitstag im Herzversagen gestorben.

Pathologisch-anatomischer Befund. Bei der Autopsie fand sich ein knapp handtellergroßer Hinterwandinfarkt der linken Herzkammer ohne nennenswerte Coronarsklerose. Darüber hinaus bestand eine Nephrolithiasis rechts mit etwa kirsch kerngroßem, dicht vor dem Ureterostium eingeklemmtem Stein mit Hydroureter, Hydronephrose sowie schwerer Ureteritis, Pyelitis und Pyelonephritis auf dieser Seite. In der normal gestalteten linken Niere waren dagegen schon makroskopisch multiple Nierenrindennekrosen zu erkennen, die rechts fehlten. Auffällige Seitendifferenzen der frei durchgängigen Nierenarterien waren nicht vorhanden.

Das mikroskopische Bild der Nieren (Anm.: Nur die Nieren wurden uns zur histologischen Untersuchung übersandt) entsprach dem eines generalisierten Sanarelli-Schwartzman-Phänomen mit dichten balkigen Fibrinpräcipitaten in den Capillaren sämtlicher Glomerula, einiger kleiner Arteriolen und interstitiellen Gefäße der linken Niere, deren Rinde von multiplen, z.T. konfluierenden Nekrosen mit interstitiellen und intratubulären Blutungen durchsetzt war (Abb. 2). Nicht nekrotische Hauptstückepithelien wiesen z.T. eine osmotische Nephrose auf. Im Gegensatz zur linken Seite fehlten in der rechten hydronephrotischen Niere Rindennekrosen, Fibrinpräcipitate fanden sich nur in einzelnen Glomerulocapillaren. Hier standen im Vordergrund herdförmige Granulocytendiffiltrate mit stellenweise beginnender Abscedierung in inneren Rinden zonen und im Markbereich. Die Lichtungen zahlreicher Sammelrohre waren dicht mit Granulocyt en angefüllt.

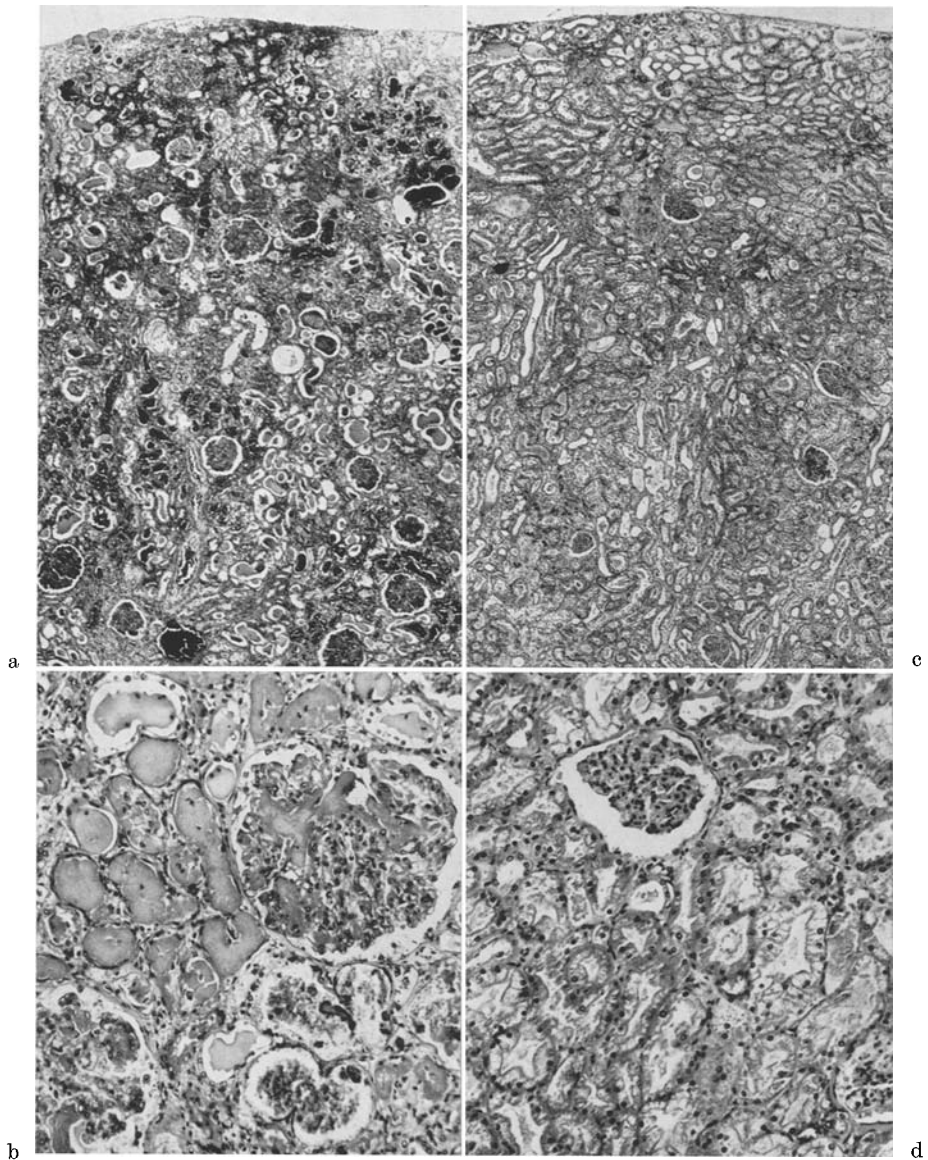


Abb. 1. 65 J., ♂ (484/69). Seitenverschiedene Nierennekrosen nach Amputation des rechten Beines. a Rechte Niere (im Bild links), ausgedehnte, z.T. hämorrhagische Nierenrindennekrosen und multiple Harnkanälchencylinder. b Ausschnittvergrößerung aus a, Fibrinpräcipitate in Glomerulumcapillaren, Nekrosen der Harnkanälchen. c Linke Niere (im Bild rechts), keine Nekrosen, Weitstellung einzelner Hauptstücke, diffuse osmotische Nephrose. d Ausschnittvergrößerung aus c, keine Fibrinpräcipitate, keine Nekrosen. Vergrößerungen: a und c 23 \times , b und d 105 \times . Färbungen: a und c Goldner-Trichrom, b und d Hämatoxylin-Eosin

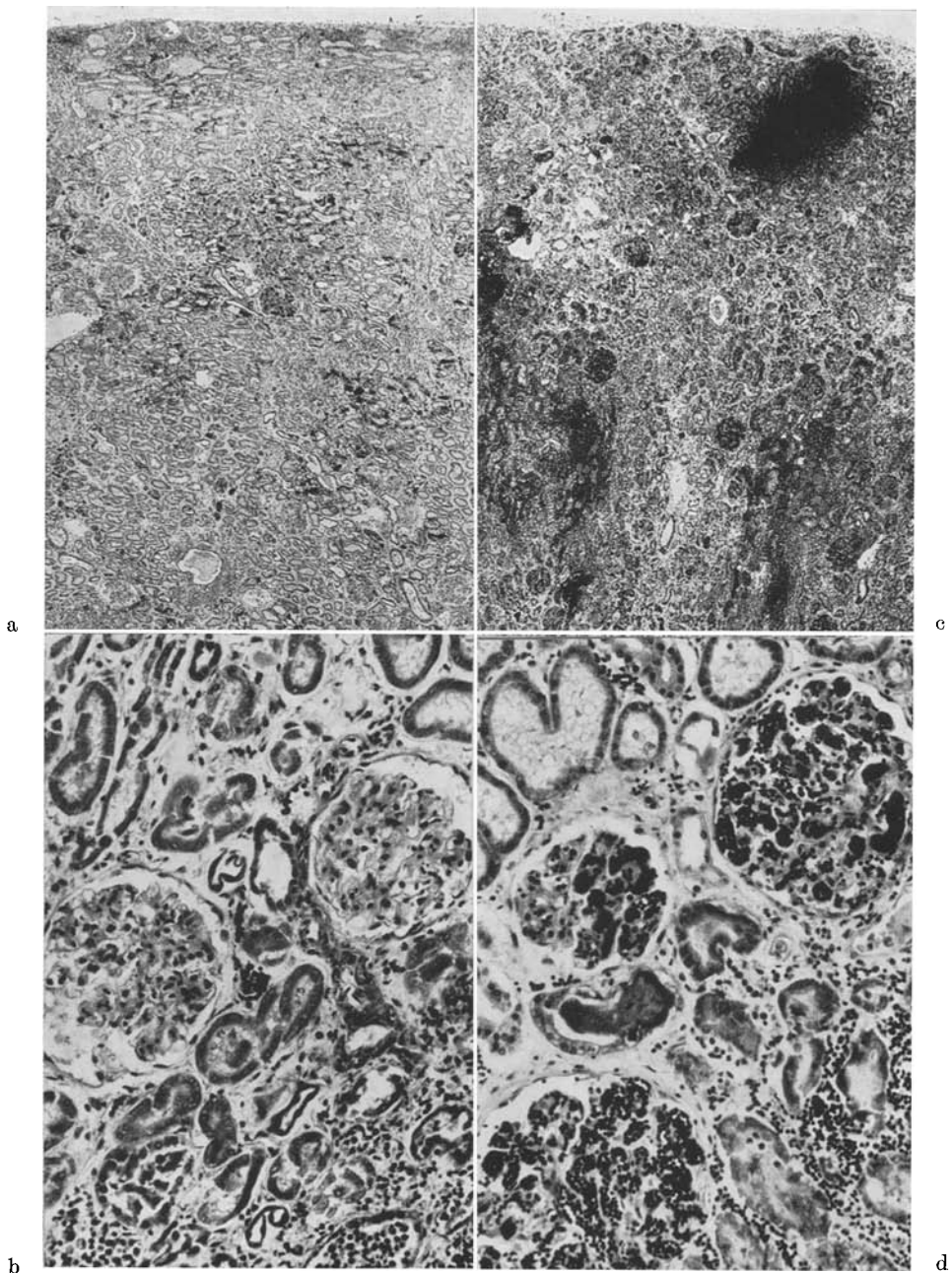


Abb. 2a—d. 62 J., ♂ (1028/64). Seitenverschiedene Nierenrindennekrosen bei rechtsseitiger Hydronephrose. a Rechte Niere (im Bild links) mit leichter Hydronephrose und mit Pyelonephritis. Fibrinpräcipitate nur in einzelnen Glomerulumcapillaren, keine Nekrosen, Niere leicht autolytisch verändert. b Ausschnittvergrößerung aus a, autolytisch veränderte weitgestellte Hauptstücke, Pyelonephritis. c Linke, zuvor gesunde Niere (im Bild rechts). Zahlreiche Fibrinpräcipitate in Glomerula und kleinen Rindengefäßen mit ausgedehnten, vor-

Diskussion

Der auffälligste pathologisch-anatomische Befund war in beiden Fällen eine erhebliche Seitendifferenz der Nierenveränderungen mit Rindennekrosen und umfangreichen Fibrinpräcipitaten in der peripheren Strombahn nur einer Seite. Über die Ursache dieser seitenverschiedenen Fibrinpräcipitationen und Nekrosen können wir nur Vermutungen anstellen.

Soweit wir aus den verfügbaren Daten und den Angaben im Schrifttum schließen können, scheint jedoch eine unterschiedliche Durchblutung die wesentliche Ursache dieser Seitendifferenz zu sein. Vor allem für den zweiten Fall ergeben sich dafür Anhaltspunkte. Wie in zahlreichen Tierversuchen experimentell gezeigt werden konnte, sinkt die Durchblutung hydronephrotischer Nieren schon wenige Stunden nach Obstruktion des Ureters auf weniger als die Hälfte des Ausgangswertes, liegt vor allem erheblich unter der des intakten kontralateralen Organs und beträgt nach 5 Wochen nur noch 20% der Norm (Balint und Forgacs, 1964; Murphy und Scott, 1966; Salomon u. Mitarb., 1963). Von diesen Beobachtungen ausgehend nehmen wir an, daß bei unserem Patienten im Verlaufe eines generalisierten Sanarelli-Shwartzman-Phänomen (Bohle und Krecke, 1959; Krecke, 1964) in der Phase der Fibrinpräcipitation weniger gerinnungsaktive Substanzen in die hydronephrotische rechte Niere eingeschwemmt wurden, in die stärker durchblutete linke Niere dagegen in großer Menge gelangten und hier daher Fibrinpräcipitate in großer Menge sowie ausgedehnte Nierenrindennekrosen gefunden wurden. Wie weit für die Seitendifferenz der Nekrosen darüber hinaus eine mehrfach diskutierte geringere ischämische Vulnerabilität hydronephrotischen Nierengewebes (Truss und Hort, 1966; Schirmer, 1965; Schubert u. Mitarb., 1969) verantwortlich ist, können wir im vorliegenden Fall nicht sagen.

Schwieriger ist die Deutung der seitenverschiedenen Fibrinausfällungen bei dem anderen Patienten. Hier scheint ein Parallelfall zu entsprechenden Tierversuchen Koslowskis (1960) vorzuliegen. Dieser Autor konnte in Rattenversuchen zeigen, daß die Quetschung einer hinteren Extremität in der gleichseitigen Niere länger dauernde Spasmen der intrarenalen Blutgefäße verursachte, die in dem kontralateralen Organ nicht nachzuweisen waren. Wir vermuten daher, daß bei diesem Patienten die Traumatisierung des rechten Beines auf nervalem Wege reflektorisch zur stärkeren Reduktion des renalen Blutstroms in der gleichseitigen Niere geführt hat und auf diese Weise die Seitendifferenz entstanden ist. In welchem Ausmaß dadurch neben einer Begünstigung der lokalen Ausfällung der Fibrinpräcipitate in der rechten Niere deren Lyse erschwert wurde, vermögen wir jedoch nicht zu entscheiden. Wie der klinische Verlauf und das Isotopennephrogramm gezeigt haben, war auch die Ausscheidungsfunktion der linken, morphologisch weniger veränderten Niere ausgefallen. Der histologische Befund glich hier dem in der Mehrzahl aller akuten Nierenversagen erkennbaren Bild (Bywaters and Beall, 1941; Bywaters and Dible, 1942; Lucke, 1946; Bohle u. Mitarb., 1960; Bohle, 1961; Schubert, 1968). Die schweren histologischen Veränderungen der

wiegend hämorrhagischen Rindennekrosen. d Ausschnittvergrößerung aus c, Glomeruluncapillaren dicht mit Fibringerinnenseln angefüllt, hämorrhagische Nekrose (rechts unten) und weitgestellte Harnkanälchen (links oben). Vergrößerungen: a und c 23×, b und d 105×. Färbung: Goldner-Trichrom

rechten Niere müssen demzufolge nicht die Voraussetzung zur Entstehung der Urämie gewesen sein, sie können sich sehr gut den zunächst in beiden Nieren gleichermaßen vorhandenen und in der linken Niere bis zum Tode erhalten gebliebenen Strukturveränderungen auf der rechten Seite überlagert haben. Eine Aussage über die zeitliche Reihenfolge dieser Läsionen ist aufgrund des morphologischen Befundes nicht möglich, d.h. wir können nicht entscheiden, ob die Fibrinausfällung und Nekrosen auf der rechten Seite bei schon bestehendem beidseitigem Nierenversagen hinzugekommen sind oder die Nierenfunktionsstörung mit dieser rechtsseitigen Veränderung begonnen hat, der sich ein Funktionsausfall auch der linken Niere infolge der schweren allgemeinen Kreislaufstörung anschloß. Der klinische Verlauf mit Beginn des Krankheitsbildes im Bereich des rechten Beines, hier zuerst auftretender plötzlicher Ischämie und damit verbundenen starken Schmerzen auf dieser Seite, legt in Anlehnung an die Tierversuche Koslowskis das letztere näher.

Wenn auch mehrere Fragen nach dem Ablauf der lokalen Kreislaufstörung und Gerinnungsvorgänge im einzelnen offen bleiben, haben wir diese beiden Beobachtungen als pathologisch-anatomischen Endzustand seitendifferenzierter Funktionsabläufe doch vorgestellt, um auf derartige Möglichkeiten hinzuweisen. Wie der eine Fall mit der unilateralen Hydronephrose zeigt und der andere Fall vermuten läßt, können seitenverschiedene morphologische Nierenbefunde beim a.N. mit Fibrinpräzipitaten in der peripheren renalen Strombahn Folge eines pathogenetischen Geschehens sein, das neben den zum Bild der Schockniere führenden Veränderungen auftritt und durch Überlagerung verschiedener Prozesse unterschiedliche Läsionen hervorruft, wobei die seitendifferente Blutversorgung der entscheidende Faktor ist. Aus der Gegenüberstellung dieser beiden Fälle geht hervor, daß die Minderdurchblutung unter Umständen zu gegenteiligen Veränderungen führen kann. Bei beiden Patienten lag eine Minderdurchblutung der rechten Niere vor, die im ersten Fall mit akuten Durchblutungsstörungen zur schweren Schädigung dieses Organs führte, im zweiten Fall dagegen nach vorausgehender chronischer Reduktion des renalen Blutstromes mit geringeren Läsionen dieser Niere einherging.

Literatur

- Balint, P., Forgacs, I.: Funktion und Sauerstoffverbrauch der hydronephrotischen Niere. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **246**, 517—526 (1964).
- Bohle, A., Herfarth, Ch., Krecke, H. J.: Beitrag zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen. Klin. Wschr. **38**, 152—164 (1960).
- Krecke, H. J.: Über das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen des Menschen. Klin. Wschr. **37**, 803 (1959).
- Bywaters, E. G. L., Beall, D.: Crush injuries with impairment of renal function. Brit. med. J. **1941**, 427—432.
- Dible, J. H.: The renal lesion in traumatic anuria. J. Path. Bact. **54**, 111—120 (1942).
- Koslowski, L.: Angiographische Untersuchungen der Nierendurchblutung nach Traumen bei Ratten. Beitr. path. Anat. **122**, 443—451 (1960).
- Krecke, H. J.: Zum generalisierten Shwartzman-Phänomen (Sanarelli-Shwartzman-Phänomen) und seiner Bedeutung für die menschliche Pathologie. Stuttgart: Gustav Fischer 1964.
- Lücké, B.: Lower nephron nephrosis. The renal lesions of the crush syndrome, of burns, transfusions and other conditions affecting the lower segments of the nephrons. Mil. Surg. **99**, 371 (1946).

- Murphy, G. P., Scott, W.W.: The renal hemodynamic response to acute and chronic ureteral occlusions. *J. Urol. (Baltimore)* **95**, 636-657 (1966).
- Salomon, L. L., Lanza, F. L., Massaro, E. J.: Radiologic study of fluid return from the acutely hydronephrotic kidney. *Tex. Rep. Biol. Med.* **21**, 284—295 (1963).
- Schirmer, H.: Renal metabolism in experimental hydronephrosis. *Invest. Urol.* **2**, 598—601 (1965).
- Schubert, G. E.: Die pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **49**, 1—112 (1968).
- Müller, J.-A., Schöll, A., Linden, U.: Seitenverschiedene Nierenschäden nach Serotonininjektion bei einseitiger Hydronephrose. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat* **347**, 69—79 (1969).
- Truss, F., Hort, W.: Vergleichende ferment-chemische, licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen bei experimentellen Nierenschäden. *Med. Welt* **17** (N.F.) 123—130 (1966).

Priv.-Doz. Dr. G. E. Schubert
Pathologisches Institut der Universität
D-7400 Tübingen
Liebermeisterstraße 8