Experimentelle Studien über die allgemeine Blutdrucksteigerung bei Kaninchen mit besonderer Berücksichtigung des Augenbefundes.

Von

Jisaburo Kuwajima.

(桑島治三郎)

(Aus der Universitäts-Augenklinik in Sendai. Direktor z.Z.:
Prof. Dr. Y. Koyanagi.)

Die Erzeugung von experimenteller Blutdrucksteigerung bei Tieren ist schon vielfach Gegenstand unserer Forschungen und wiederholt von manchen Seiten durch verschiedene Methoden vorgenommen worden. Dabei waren positiv ausgefallene Versuchsergebnisse, wenn sie vorkamen, doch meist nicht zutreffend, um die Natur und Genese des anhaltenden Hochdruckes beim Menschen befriedigend zu erklären. Goldblatt^{5) 6)} und seine Mitarbeiter⁷⁾ konnten aber erst durch abgestuften Verschluss der Nierenarterien mit Hilfe einer besonders konstruierten Metallklammer bei Hunden und Affen eine planmässige Drucksteigerung erzeugen, die eine längere Zeit, ja in nicht wenigen Fällen 3–5 Jahre oder noch darüber fortdauernd bestanden hatte. Nach Goldblatt liessen die auf diese Weise geschaffenen Blutdrucksteigerungen bei Hunden in der Regel zwei Formen unterscheiden; die eine entspricht der gutartigen Hypertonie des Menschen und die andere gerade der bösartigen Form. Die letztere ist dabei stets innig verbunden mit einer bedeutenden Beeinträchtigung der Nierenausscheidung, die sich neben pathologischem Harnbefund zugleich auch durch eine merkliche Vermehrung von Reststickstoff und Kreatin im Blute bekundete. Es soll bei Affen aber doch niemals zur Entwicklung einer bösartigen Hypertonie wie bei Hunden gekommen sein.

Die Tatsache, dass bei der Störung der Nierendurchblutung eine dauernde Blutdrucksteigerung entsteht, ist hier in den gross angelegten und eingehenden Versuchen von Goldblatt^{5) 6)} und seinen Mitarbeitern⁷⁾ endgültig bewiesen und inzwischen auch von anderen Forschern, wie Hartwich, Loesch, Enger, Gerstner (zit. nach Volhard)¹³⁾, Dicker³⁾, voll und ganz bestätigt worden. Volhard nimmt an, dass die experimentelle Blutdrucksteigerung

dieser Art durchaus vom Grade der Ischämie und von der Quantität des ischämisierten Nierenparenchyms abhängt und dass die so behandelten Nieren dadurch beständig in das Venenblut toxische Stoffe mit blutdrucksteigernder Wirkung abgeben. Er stellte sich bekanntlich schon lange vor, dass ein wesentlicher Unterschied zwischen dem roten und blassen Hochdruck beim Menschen darin zu erblicken ist, dass das zirkulierende Blut bei dem letzteren hämatogen bewirkende vasoaktive Stoffe enthält, während dem ersteren hauptsächlich eine verminderte Dehnbarkeit des Arteriensystems möglicherweise auch eine Mitbeteiligung des vasomotorischen Zentrums zugrunde liegt. So glaubt Volhard, dass es sich bei der experimentellen Durchblutungsstörung der Nieren einzig und allein um *eine bösartige Hypertonie* handelt. Es kann freilich nach ihm, im Gegensatz zu Goldblatt, hier eine Entwicklung von gutartiger Hypertonie gar nicht in Frage kommen.

Bei der besagten experimentellen Blutdrucksteigerung wurden auch verschiedene Augenveränderungen wiederholt beobachtet, zuerst von Keyes und Goldblatt^(8) 9) später auch von Houssay und Fasciolo, Kramer und Enger (zit. nach Volhard¹³⁾). Nach der Beschreibung von Keyes und Goldblatt wiesen die Netzhautarterien bei der gutartigen Hypertonie recht häufig, und zwar schon frühzeitig eine bedeutende Verengung, Reflexzunahme unter dem Bild von Kupfer- oder Silberdrahtarterien (Affen), Torsiosität und Perivascutitis mit bindegewebiger Einscheidung (Hunden) auf. Daneben kamen hier auch Netzhautblutungen und umschriebene oder mehr diffuse ödematöse Trübungen als gemeinschaftliche Veränderungen bei beiden Tieren vor. Bei Hunden waren ausserdem eine leichte Netzhautablösung, punktförmige Pigmentierung, Glaskörpertrübung und Katarakt nachweisbar. Die akute bösartige Hypertonie zeichnete sich öfters durch das Hinzutreten von schweren vollkommenen Netzhautablösungen und profusen Glaskörperblutungen aus. Volhard¹³⁾ gab ausdrücklich an, dass Enger an seiner Klinik in einer Anzahl von Hochdruckhunden als klassische Augenbefunde Oedem und Prominenz der Papille, ausgesprochene Kaliberschwankung und starke Wandverdickung der Netzhautarterien, Blutungen und Degenerationsherde in der Netzhaut, kurz das typische Bild der Retinitis albuminurica beim Menschen fand. Gerade in diesem Punkte scheint Volhard für seine Vermutung eine weitere festere Grundlage gefunden zu haben. Es steht meiner Meinung nach dennoch aber noch dahin, ob die von ihm hervorgehobenen Augenveränderungen ohne weiteres es nur mit einer bösartigen Blutdrucksteigerung zu tun haben.

Bei der Nachprüfung der Goldblattschen Versuche benützten Wilson und Pickering¹⁴⁾ als Versuchstiere ausgewachsene pigmentierte Kaninchen, deren Nierenarterie bald einerseits, bald auch beiderseits in geeigneter Weise

unterbunden wurde. In positiven Fällen mit merklicher Drucksteigerung wiesen die kleinen Arterien verschiedener Körperteile, vor allem im Eingeweide, fast regelmässig bedeutende organische Veränderungen auf, die hier durch eine akute Nekrose und Intimawucherung ohne Beteiligung der Elastica charakterisiert waren. Nach ihnen stimmen sie also völlig mit den früher von Fahr³⁾ genau beschriebenen Gefässveränderungen bei maligner Nephrosklerose überein. Die beiden Autoren hoben dabei besonders hervor, dass diese akute Läsion der kleinen Arterien wesentlich von der Höhe des gesteigerten Blutdruckes abhängt, so dass die erstere hier keineswegs als eine primäre toxisch bedingte Veränderung, sondern als eine Folgeerscheinung des letzteren angesehen werden muss. Für diese Annahme sprach angeblich auch die Tatsache, dass die Nierenarterien, die wegen der Absperrung der Blutzufuhr kaum vom gesteigerten Druck beeinflusst wurden, im allgemeinen so gut wie vollkommen verschont blieben. Es wurde weiter festgestellt, dass bei anderen Versuchstieren, bei denen die nur mittelmässige Blutdrucksteigerung längere Zeit bestanden hatte, die geschilderte Arterienläsion stets zu vermissen war. Während eine kausale Beziehung der letzteren zum gesteigerten Druckwerte hier näher und vorsichtig erörtert wurde, war ganz versäumt, weiter auf die Frage nach dem Wesen des erzeugten Hochdruckes einzugehen. Die Publikation von Wilson und Pickering war mir leider erst nach dem Abschluss meiner Versuche, die auf freundliche Veranlassung von Herrn Prof. Koyanagi aufgenommen wurden, im Original zugänglich. Es wurde also in meiner Abhandlung, völlig unbeeinflusst von ihnen, stets eine besondere Aufmerksamkeit auf folgende Fragen gewidmet. 1. Sind die ischämisierten Nieren in Wirklichkeit imstande, vasoaktive Stoffe zu produzieren und ins zirkulierende Blut abzugeben? 2. Welche Art von Blutdrucksteigerungen kommt im Anschluss an die künstliche Durchblutungsstörung bei Kaninchen zustande? 3. Inwieweit lassen sich dabei aufgetretene Augenveränderungen als differentialdiagnostische Merkmale ansehen?

In meinen ganzen Versuchsreihen standen mir mit weniger Ausnahme zur Verfügung ausgewachsene *albinotische* Kaninchen, die erfahrungsgemäss recht geeignet sind, feinere Veränderungen der retinalen Pigmentepithelien, die m.E. für die Entscheidung der soeben aufgeworfenen Fragen von grosser Bedeutung sind, klipp und klar ins Auge zu fassen. Auch ich bediente mich hier der etwas modifizierten Methode von Goldblatt, die Stammarterien der Nieren mittelst einer kleinen silbernen Fessel in geeigneter Weise zu drosseln. Wegen der schweren Regulierbarkeit gelang es mir leider nicht immer, die erwartende Blutdrucksteigerung zu veranlassen. Bei der beiderseitigen Einengung der Nierenarterien gingen einige Tiere in kürzerer Zeit ohne erkennbare Zwischenfälle, freilich auch ohne nachweisbare Blutdrucksteigerung ein, vielleicht

dadurch bedingt, dass die Nieren hier durch eine zu starke Drosselung von nekrotisierenden Prozessen in sehr grosser Ausdehnung befallen sind, was ich histopathologisch bestätigen konnte. In anderen Fällen, bei denen der Blutdruck auch nach der Operation ständig seine ursprüngliche Höhe gut beibehielt oder eine ganz unbedeutende Steigerung aufwies, waren die Nieren anatomisch frei von nennenswerter Veränderungen, die sonst möglicherweise auf eine Durchblutungsstörung hindeuteten. Auch versuchte ich wiederholt vergebens, durch die Gefässunterbindung der einen Niere mit oder ohne Herausnahme der anderen Seite eine anhaltende Blutdrucksteigerung als Folge hervorzurufen.

Zum Zweck der wiederholten unblutigen Blutdruckmessung, die für meine über Monate sich erstreckenden Versuche einzelner Fälle durchaus notwendig und erforderlich war, wurde vor dem Hauptversuch die Karotis links nach der Methode von van Leersum¹²⁾ in einen brückenförmig durchschnittenen Hautstreifen am Hals in der Weise eingewickelt, dass es hier durch eine Nahtanlegung an seinen beiden Wundrändern zur Bildung eines kleinen Hautröhrchens mit Einschluss der isolierten Karotis kommt. Erst nach der vollkommenen primären Wundheilung ohne jede Reaktion der Umgebung (zum mindesten 2 Wochen nach der Operation) war es geeignet für die eigentliche manometrische Druckmessung, wobei die isolierte Karotisschlinge mit einer zweckmässig angefertigten Manschette in der von Riva-Rocci ange-

Tabelle

Fall	Kaninchen	Blutdruck in d. isolier. Karotis (mm Hg)			Intervall bis zum Beginn Druckanstieg	Beobachtungsdauer (Tage)	Ausgang
		Anfangswert	Terminalwert	Anstieg um			
1	2,0 kg, alb. ♂ (Nr. 6)	98	242	144	40 Tage	¹⁴⁰ (19/III-5/VIII '41)	Apoplexie
2	2,8 kg, alb. ♂ (Nr. 27)	110	167	57	14 "	⁵⁰ (24/IX-12/XI '41)	"
3	2,65 kg, alb. ♂ (Nr. 3)	95	190	95	50 "	²⁸³ (10/III-17/XII '41)	Gestorben
4	1,8 kg, pig. ♂ (Nr. 15)	89	190	101	60 "	⁵²⁰ (2/IV' 41-4/IX '42)	Getötet
5	2,1 kg, alb. ♀ (Nr. 14)	110	170	60	40 "	³⁶³ (23/IV' 41-21/IV '42)	Gestorben
6	3,3 kg, pig. ♀ (Nr. 20)	106	152	46	80 "	²⁴⁰ (10/IX' 41-6/V '42)	"
7	2,1 kg, pig. ♀ (Nr. 32)	92	152	60	19 "	⁹⁰ (22/I-21/IV '42)	"
8	2,0 kg, alb. ♂ (Nr. 8)	63	110	47	21 "	³⁸ (14/III-20/IV '41)	"
9	1,15 kg, alb. ♂ (Nr. 1)	88	130	42	26 "	⁵⁴ (10/III-30/IV '41)	"
10	2,7 kg, pig. ♂ (Nr. 16)	105	144	39	20 "	⁵¹ (8/IV-28/V '41)	"

gegebenen Art umwickelt wurde. Abgesehen von einigen zufälligen Vorkommnissen waren die Messungsergebnisse hinreichend und zuverlässig, soweit die Manipulation immer unter vorsichtigen Massregeln ausgeführt wurde. Bezüglich der methodischen Einzelheiten möchte ich auf die Originalarbeiten von van Leersum¹²⁾ und Cohn und Levy¹⁾ verweisen und hier die Wiederholung vermeiden.

Bei meinen an Kaninchen über 50 angestellten Versuchen sind 10 Fälle, bei denen der ursprüngliche Blutdruck eine andauernde Steigerung meist über 40 mm Hg aufwies, als positiv ausgefallene in der Tabelle übersichtlich zusammengestellt. In dem einen Fall unter ihnen (Fall 5) wurde eine merkliche Drucksteigerung ausschliesslich durch eine wiederholte Septojodapplikation in geeigneter Dose ohne Unterbindung der Nierenarterien erzeugt.

Der Raumersparnis halber möchte ich über folgende 3 Versuchsfälle als schlagende Beispiele etwas näher berichten.

Abb. 1. Aufsteigende Druckkurve im 1. Fall. Beim Pfeil zeigten die Netzhautarterien eine merkliche Verengung.

Fall 1. *Kaninchen Nr. 6.* Ganze Beobachtungsdauer: 140 Tage (19/III-5/VIII 1941). Der Blutdruck mit Anfangswert von 98 mm Hg begann ungefähr 6 Wochen nach der Fesselung der beiden Nierenarterien leicht aufzusteigen. Gegen Ende des 2. Monats und von da an verlief die aufsteigende Druckkurve so steil, dass der Blutdruck im weiteren Verlauf von ca. 3 Monaten eine Höhe von über 240 mm Hg erreichte (Abb. 1).

Ophthalmoskopisch zeigten die Netzhautarterien beiderseits annähernd gleichzeitig mit der merklichen Blutdrucksteigerung, d.h. im 3. Monate eine unverkennbare Verengung, begleitet von einer bedeutenden Schlingelung und Dilatation der

zugehörigen Venen. Die verengerten Arterien kehrten, wenn auch ganz vorübergehend, so doch hin und wieder auch zum fast normalen Kaliber zurück, ein Hinweis auf ihre spastische Kontraktion. In späteren Stadien traten auch fleckige ödematöse Trübungen der Netzhaut auf.

Im Harn war Eiweiss bald nach der Gefässunterbindung mässig ausgeschieden, aber im 2. Monate ganz spärlich, manchmal spurlos geworden. In der ersten Hälfte des 4. Monats konnte man wieder Albumen und hier auch das Hinzutreten von Epithelien, Blutzellen und Zylindern nachweisen. Der pathologische Harnbefund, insbesondere die Eiweissausscheidung bot im weiteren Verlauf dennoch eine ziemlich grosse Schwankung dar.

Gegen Ende des 5. Monats trat ganz plötzlich eine schwere *Gehirnapoplexie* auf, an die sich auch zahlreiche fleckige Netzhautblutungen beiderseits anschlossen. Unmittelbar nach dem Schlaganfall wurde das Tier getötet, um untersuchende Organe und Gewebe lebensfrisch zu fixieren.

Pathologisch-anatomischer Befund: *Nieren* rechts stark geschrumpft 3,29 g, links leicht verkleinert 9,22 g. *Mikroskopisch* ist das eigentliche Parenchym der rechten Niere bis auf kleinsten Rest verschwunden und in derbes kernarmes Bindegewebe verwandelt. Stellenweise übrig gebliebene Glomeruli sind meist stark verödet und kollabiert, Kapselraum dann auffallend geräumig. Merkwürdig sklerotische Gefässe ohne oder mit Kalkablagerung sind überall leicht zu treffen. So handelt es sich hier wesentlich um ausgebreitete anämische *Infarkte* mit sekundärer Narbenschwundung. *Die linke Niere* erscheint auf den ersten Blick nur wenig verändert. Bei genauer Betrachtung weisen die kleinen Arterien im Interstitium allenthalben sklerotische Veränderungen mit entsprechender Lumenverengung auf, die freilich auch weiter auf die Vas. aff. fortgeleitet sind. Vielfach sieht man auch kleine Gefässe in solide Bindegewebsstränge verwandelt. Eine sog. Arterionekrose ist nirgendwo als solche zu erkennen. In der grossen Mehrzahl der Glomeruli finden sich mehr oder weniger deutliche Kernvermehrungen endothelialer Natur, die zweifellos auf eine fortschreitende Sklerosierung der Schlingen hinweisen. Diese sind teils mässig gestaut, teils aber sehr arm an Blut, ja vielfach ganz blutleer und in verschiedenem Grade geschrumpft. Sonst keine Veränderungen für entzündliche Prozesse zu konstatieren. An den Kanälchen spielen sich stellenweise eine trübe Schwellung und tropfige Degeneration der Epithelien mässigen Grades ab.

Abb. 2. Multiple disseminierte Kapillarblutungen im Gehirn (Fall 1).

Im Gehirn sind zahlreiche kleine Blutungen ausgesprochenenerweise ausgesät (Abb. 2). In den Blutungsherden und deren Umgebung bleiben die Ganglienzellen meist in ihrer normalen Struktur noch gut erhalten. Die kleinen Gehirnarterien zeigen hier und da sklerotische Wandverdickungen schwankenden Grades, vereinzelt auch eine Arterionekrose und fibrinoide Quellung. Es ist besonders zu bemerken, dass die meisten Blutungen hier aber nicht direkt mit den organischen Gefässveränderungen in Verbindung stehen. Sondern es

handelt sich in der Hauptsache um disseminierte *Kapillarblutungen* freilich keineswegs um grosse Massenblutungen.

Das Herz zeigt eine erhebliche Hypertrophie, besonders des linken Ventrikels. Sein Längsdurchmesser beträgt 4,3 cm, Querdurchmesser 2,7 cm, grösster Umfang 8,9 cm, Gewicht 14,95 g, also ungefähr 3fach so schwer als normal (Abb. 3).

An den beiden Augen sind kleine fleckige Blutungen in der sonst normalen Netzhaut zerstreut vorhanden. Die eigentlichen Netzhautgefässe sind trotzdem fast frei von organischen Veränderungen. Die äusseren Netzhautschichten bleiben im grossen unversehrt. Als ein recht beachtenswerter pathologischer Befund im Auge ist die sog. *tropfige Degeneration der retinalen Pigmentepithelien* hervorzuheben. Diese sind an verschiedenen Stellen, speziell in der Nähe der Papille mässig vergrössert und abgerundet, hauptsächlich durch die Beladung mit feintropfigen Gebilden bedingt. Die Tröpfchen färben sich mit Hämatoxylin-Eosin dunkelblau. Sie sind von wechselnder Grösse, aber in ein und derselben Zelle meist gleich gross. Ihre Grösse scheint also vom Entwicklungsstadium abhängig zu sein. Sie sind gewiss nicht von aussen aufgenommen worden, sondern aktiv im eigentlichen Zelleib gebildet. Dafür spricht auch ihre diffuse Verteilung im Protoplasma und die Zellkerne sind hier stets zentral gelegt, nie seitlich verdrängt. Die Pigmentepithelien mit tropfigen Gebilden finden sich grösstenteils in ihrer eigenen Schicht, nur ganz vereinzelt bereits abgestossen. Im subretinalen Raum findet sich stellenweise, besonders unterhalb der Markflügel eine wechselnde Menge von amorphem Eiweissgerinnsel, welches teilweise auch mit grobtropfigen Gebilden beigemengt ist. Die Aderhaut ist in gros-

Abb. 3. Links erhebliche Herzhypertrophie im Fall 1, rechts normales Kontrollherz.

Abb. 4. Halbschematisch dargestellte tropfige Degeneration der unpigmentierten Pigmentepithelien der Netzhaut (Fall 1).

ser Ausdehnung von profusen Blutungen durchsetzt. Und in der Gegend der Eintrittsstelle der hinteren kurzen Ciliararterien zeigt sie eine gewissermassen deutliche Kernvermehrung, die hauptsächlich auf eine sklerotische Wandverdickung hier befindlicher Gefässe zurückgeführt werden kann. An der betreffenden Stelle sieht man kleine Gefässe mit beginnender Nekrotisierung. Auch in der Iris mit fleckigen Blutungen findet sich eine fibrinoide Quellung der Gefässwandung vor.

Fall 2. Künchen Nr. 27. Ganze Beobachtungsdauer 50 Tage (24/IX–12/XI 1941). *Der ursprüngliche Druck* von 110 mm Hg zeigte hier bereits 2 Wochen nach der Gefässunterbindung eine leichte Steigerung und stieg nach 4 Wochen auf 150 mm Hg an. Weitere 3 Wochen später erreichte der zunehmend gesteigerte Druck eine Höhe von 167 mm Hg. Bald nach dieser letzten Druckmessung, also im ganzen Verlauf von 7 Wochen, starb das Tier plötzlich an *Hirnblutung*, die durch Sektion festgestellt wurde.

Am Auge wiesen die Netzhautarterien beiderseits in der 3. Woche eine unverkennbare Verengung auf, die im weiteren Verlauf stärker wurde; zu dieser Zeit waren die Venen etwas merklich geschlängelt und gestaut. In der 6. Woche, nämlich kurz vor dem Schlaganfall, traten sogar fleckige schattierende Netzhauttrübungen auf, ohne doch Blutungen zu begleiten. *Im Harn* waren Albumen, Epithelien, Blutzellen und Zylinder fast immer nachweisbar. Mengen und Gehalt derselben zeigten dennoch aber eine ziemliche grosse Schwankung, bald stark vermehrt, bald aber relativ gering, gelegentlich ganz spärlich.

Pathologisch-anatomischer Befund: *Herz* erheblich hypertrophiert (d.i. Gewicht 10,9 g, Längsdurchmesser 3,8 cm, Querdurchmesser 2,1 cm, grösster Umfang 8,0 cm, Dicke der linken Ventrikelwand 0,5 cm).

Nieren beiderseits nicht verkleinert, Oberfläche rechts leicht uneben und grobhöckerig; Gewicht rechts 13,5 g, links 10,55 g. *Mikroskopisch* sind Hauptveränderungen an der rechten Niere auf eine zu starke Abdrosselung der arteriellen Blutzufuhr zurückzuführen. Die eigentlichen Nierenelemente gingen hier zum grossen Teil zugrunde. Relativ frische Koagulationsnekrose ist hier und da fleckweise zu sehen. Dazwischen lassen sich auch verschiedene Entwicklungsstadien und Bilder degenerativer Prozesse, sogar auch fettige Entartung merklich erkennen. Die Befunde decken sich im wesentlichen mit den Ausführungen über die anämischen Infarkte, in deren grösseren Ausdehnung sich bereits narbige Prozesse entwickelten. *Daran* sich anschliessend ist eine freilich nicht brauchbare Regeneration der zugrunde gegangenen Kanälchen sehr auffallend und mächtig, als ob man hier eine lebhaft adenomatöse Geschwulstbildung vor sich hat. An übrig gebliebene, teilweise dicht zusammengeschobene Glomeruli erscheint ihre Struktur zum Teil noch relativ gut erhalten. Die Schlingen sind aber meist stark gestaut und kernarm, manchmal völlig in homogene Massen verwandelt. Vielfach sieht man im Kapselraum Eiweissgerinnsel wechselnder Menge. Sonst fehlen entzündliche Vorgänge vollkommen. Herdweise finden sich grössere Blutungen unter dem Bild sog. hämorrhagischer Infarkte. Eine bedeutende Epithelwucherung und venöse Stauung höheren Grades sind hier vielleicht schuldig, dass die betreffende Niere trotz fortgeschrittener Nekrotisierung noch nicht zu einer beträchtlichen Schrumpfung führte.

An der linken Niere sind die Kanälchen, von einigen Ausnahmen abgesehen, im

grossen und ganzen gut erhalten. Die Glomeruli sind meist mit Blut strotzend gefüllt, sonst aber von der Norm nicht abgewichen. Demgegenüber weisen die intertubulären Gefässe allenthalben mehr oder weniger deutliche sklerotische Lumenverengung, gelegentlich sogar auch einen fast vollkommenen Verschluss auf. Man trifft aber nirgendwo eine Arteriolonekrosis im Interstitium. Stellenweise findet sich am Gefässpol der Glomeruli eine bedeutende Kernvermehrung, vereinzelt auch eine sicher sklerotische Veränderung der Vas. aff. Kurz, es handelt sich eindeutig um *eine einfache Nierensklerose*.

Im Gehirn sind zahlreiche kleine* Blutungen disseminiert vorhanden. Sklerotische Veränderungen gröberer Gefässe finden sich an verschiedenen Stellen, besonders an Ventrikelwandungen, freilich auch in der Nähe stattgefunder Blutungs-herde. Vereinzelt kommt ferner eine sog. Arterionekrosis mit und ohne fibrinoide Quellung vor. Es handelt sich trotzdem auch hier, wie im vorigen Fall, in der Hauptsache um multiple *Kapillarblutungen*.

Es ist *am Auge* nicht zu vermissen, dass die Verzweigungen der hinteren Ciliararterien vor dem Eintritt in die Sklera hier und da mit sklerotischen Wandverdickungen einhergingen. Die ophthalmoskopisch verengerten Netzhautarterien lassen histologisch keine dafür sprechenden organischen Veränderungen erkennen. Die eigentliche Netz- und Aderhaut sind anscheinend nicht verändert. Auch die retinale Pigmentschicht ist hier überhaupt von normalem Verhalten, zum mindesten gibt es keine tropfige Degeneration.

Fall 3. Kaninchen Nr. 3. Ganze Beobachtungsdauer 283 Tage (10/III–17/XII 1941). Der *Anfangsdruck* von 95 mm Hg begann erst 7 *Wochen* nach der Fesselung der Stammarterien der beiden Nieren leicht aufzusteigern. Gegen Ende des 3. Monats betrug der gesteigerte Druck 135 mm Hg, weiter nach und nach zunehmend. Nach 6 Monaten war der höchste Wert von 190 mm Hg erreicht, dann aber wieder etwas abgesunken. Während der weiteren Zeitdauer von 3 Monaten schwankte der Blutdruck zwischen 170–153 mm Hg, bis das Tier am 17. November an Pneumonie mit positivem Sektionsbefund starb.

Ophthalmoskopisch bemerkte man erst 3 Monate nach der beiderseitigen Gefässunterbindungen eine mässige Dilatation und Schlängelung der Netzhautvenen. Nach 6 Monaten, d.i. im Anschluss an eine Blutdrucksteigerung ungefähr auf 180 mm Hg und von da an zeigte sich auch eine deutliche Einengung der Arterien, die im weiteren Verlauf fast unverändert blieb. Sonst keine nennenswerten Veränderungen aufgetreten.

Im Harn war Eiweiss stets positiv aber schwankend zwischen Spuren und 1⁰/₀₀. Dementsprechend waren auch Epithelien und Zylinder bald etwas reichlich, bald aber nur spärlich nachweisbar.

Pathologisch-anatomischer Befund: *Nieren* rechts 13,7 g, links 9,6 g. *Mikroskopisch* bieten die beiden Nieren wesentlich gleiche Veränderungen dar. Man sieht hier vor allem an verschiedenen Stellen im Interstitium eine deutliche Sklerosierung der kleinen Gefässe, die teilweise schon in solide Bindegewebsstränge verwandelt sind. In ganz beschränkten Bezirken finden sich anämische Infarkte mit sekundärer Narbenschumpfung vereinzelt. Nirgendwo zellige Infiltration, auch keine Blutungen. Die Glomeruli sind zum Teil gut erhalten und mässig gestaut, zum Teil

mit gewissermassen merklicher endothelialer Kernvermehrung behaftet und geschrumpft aber noch nicht hyalinisiert. Dass sich derartige Glomerulusverödung direkt an sklerotische Vorgänge der Vas. aff. anschliesst, das ist überall leicht festzustellen. Entzündliche Prozesse fehlen auch hier durchaus. Zu den verödeten Glomerulis gehörige Kanälchen zeigen in ihrem distalen Abschnitt eine merkliche Lumenerweiterung und entsprechende Abplattung der Epithelien. Als eine relativ frische Veränderung trifft man die albuminöse und tropfige Degeneration der Kanälchenepithelien, besonders in gewundenen Hauptstücken. Es sind leider hier kadaveröse Erscheinungen nicht entschieden auszuschliessen. In Kanälchenlumen an betreffenden Stellen liegen abgestossene Epithelien und geronnene Massen vor.

Die *Netzhaut* ist beiderseits künstlich total abgehoben. Stellenweise sieht man im subretinalen Raum kleine Ansammlung von amorphem Gerinnsel. Von den Netzhautgefässen sind die Venen mässig gestaut. Die Arterien lassen keine organischen Veränderungen erkennen. Die inneren Netzhautschichten sind annähernd normal, und die äusseren hochgradig kadaverös verändert. Die Aderhautgefässe sind ebenfalls im grossen und ganzen als unverändert anzugeben; nirgendwo sklerotische und nekrotisierende Prozesse zu konstatieren. Als eine einzige, doch recht beachtenswerte Veränderung im Auge ist hier *die schöne tropfige Degeneration der retinalen Pigmentepithelien*, deren mikroskopisches Bild schon im Fall 1 näher angeführt wurde, überall, besonders in der Nähe der Papille leicht zu finden.

Im *Gehirn* vermisste ich organische Gefässveränderungen jeder Art, soweit die histologische Untersuchung mir zugänglich war.

Die pathologisch-anatomischen Befunde der übrigen Fälle mit positiver Blutdrucksteigerung möchte ich nur in Auszügen wiedergeben.

Fall 4. *Kaninchen Nr. 15* (pigmentiert). Die rechte Niere stark verkleinert (2,81 g), bedingt durch ausgebreitete Infarkte mit sekundärer Narbenschumpfung. An der linken Niere (8,28 g) spielen arteriosklerotische Veränderungen im Interstitium die Hauptrolle; daneben findet sich etwas merklich auch eine tropfige Degeneration der Kanälchenepithelien. Vereinzelt liegen ferner alte schon vernarbte kleine Infarkte vor.

An beiden Augen sind nennenswerte Veränderungen, insbesondere eine tropfige Degeneration der retinalen Pigmentepithelien hier nicht festzustellen.

Fall 5. *Kaninchen Nr. 14.* In diesem Versuchsfall wurde eine merkliche Drucksteigerung schlechthin durch eine wiederholte Septojodapplikation erzeugt. Nieren rechts 7,78 g, links 8,05 g. Es handelt sich um eine chronisch toxische Nephrose mit sekundärer Schrumpfung. Das Gesamtbild macht genau den Eindruck wie stark verbreitete anämische Infarkte.

Wesentliche Veränderungen der Netzhaut und Pigmentschicht beherrschen degenerative Prozesse, die für die bekannte Septojodvergiftung einwandfrei sprechen. Besonders auffallend ist hier eine tropfige Degeneration der retinalen Pigmentepithelien.

Fall 6. *Kaninchen Nr. 20.* Nieren rechts 6,95 g, links 8,70 g. Merkliche Sklerose der kleinen Arterien im Interstitium. Auch die Vas. aff. sind vielfach mit ergriffen und dazugehörige Glomeruli zeigen dann deutliche Kernvermehrungen

mit oder ohne Schrumpfung. An einigen Stellen alte Infarktbildung. Keine entzündlichen Vorgänge zu konstatieren. Das Auge ist beiderseits unversehrt; tropfige Pigmentdegeneration nicht nachweisbar.

Fall 7. *Kaninchen Nr. 32* (pigmentiert). Dem Tier wurde früher eine gewisse Zeitlang wiederholt die Septojodlösung in geeigneter Dose intravenös eingeführt, ohne doch damals bedeutende Blutdrucksteigerung im Gefolge zu haben.

Nieren rechts 6,80 g, links 7,22 g. An beiden Nieren spielen sich hauptsächlich degenerative Prozesse unter verschiedenen Entwicklungsbildern ab. In veralteten Herden kommt es bereits zur sekundären Narbenbildung. An den Kanälchenepithelien sieht man als relativ frische Veränderungen albuminöse und tropfige Degeneration, gelegentlich sogar Koagulationsnekrose. Die kleinen interstitiellen Arterien und Vas. aff. weisen an verschiedenen Stellen sklerotische Veränderungen wechselnden Grades auf. Merkbliche Verödung der Glomeruli. Die Netzhaut und Pigmentschicht zeigen ausgesprochene degenerative Veränderungen, die es hier am meisten mit einer Septojodvergiftung zu tun haben.

Fall 8. *Kaninchen Nr. 8.* Abgesehen von kadaverösen Erscheinungen handelt es sich in der Hauptsache um eine einfache Nierensklerose, bedingt durch die Fesselung der Stammarterien. Am Auge ist keine tropfige Degeneration der retinalen Pigmentepithelien nachweisbar. Die Netzhautarterien sind ebenfalls frei von organischen Veränderungen geblieben.

Fall 9. *Kaninchen Nr. 1.* Nieren rechts 6,20 g, links 10,32 g. Deutliche Verkleinerung der rechten Niere beruht hauptsächlich auf anämischen Infarkten mit sekundärer Narbenschumpfung. An der linken Niere spielt sich eine einfache Nephrosklerose ab. Bezüglich der Augenbefunde nichts Besonderes anzugeben.

Fall 10. *Kaninchen Nr. 16* (pigmentiert). In diesem Fall traten schwere postmortale Veränderungen vor der Härtung auf. Deshalb musste ich leider auf jede histopathologische Untersuchung verzichten.

Zusammenfassende Betrachtung der Untersuchungsergebnisse.

Es ist zunächst zu sagen, dass in jedem meiner Versuchsfälle schon am andern Tage nach der Fesselung der Nierenarterien ausnahmslos eine Eiweissausscheidung im Harn nachweisbar war, wodurch sich zweifellos eine stattgefundene Durchblutungsstörung des betreffenden Nierenparenchyms verrät. Im weiteren Verlauf bot der Eiweissgehalt mit Beimengung von sonstigen pathologischen Sedimenten, wie Epithelien, Blutzellen und Zylindern, doch in ein und demselben Fall eine ziemlich grosse Schwankung dar. Da ich leider versäumte, bei solch kleinen Versuchstieren mit operativem Eingriff wiederholt eine chemische Analyse des Blutes für die Bestimmung von retinierten harnpflichtigen Stoffen vorzunehmen, war es allerdings nicht möglich, aus dem Harnbefund allein genau zu erkennen, wann und in welchem Grad mögliche Funktionsstörungen der Nierenausscheidung zustande kamen. Eine Beant-

wortung auf diese Frage wurde erst an Hand der anatomischen Untersuchung zutreffend gegeben, wie ich darauf bald unten etwas näher zu sprechen kommen werde.

Es ist ausdrücklich hervorzuheben, dass in der Mehrzahl der Versuchsfälle *eine beginnende Blutdrucksteigerung gar nicht unmittelbar oder kurz nach der beiderseitigen Gefässunterbindung, sondern erst 3–7 Wochen später zutage trat*. Dass zwischen beiden das besagte freie Zeitintervall vorlag, macht die Annahme, dass die Niere wesentlich eine Fähigkeit besitzt, auf ihre Durchblutungsstörung prompt mit der Produktion von pressorischen Stoffen zu reagieren, durchaus unwahrscheinlich und erschüttert sie. Auch unter einer von mir festgestellten Tatsache, dass der Blutdruck, wie es aus der wiedergegebenen Kurve im Fall 1 leicht zu ersehen ist, eine grosse Neigung zeigte, im Laufe der Zeit eine merklich zunehmende Aufsteigerung darzustellen, hat man, soweit die Angabe von Volhard voraussetzlich als richtig aufgenommen würde, hier ein vermehrtes Auftreten von fraglichen vasoaktiven Stoffen im zirkulierenden Blut zu verstehen. Dann handelt es sich selbstverständlich um nichts anderes als darum, dass eine aktive pathologische Sekretionstätigkeit der Nieren durch die Absperrung der zugehörigen Arterien allmählich mit der Zeit mächtiger geworden ist, während ihre normale Ausscheidungsfunktion auf der anderen Seite dagegen recht häufig in bedeutender Weise beeinträchtigt wird. Ich möchte es dem Urteil der Leser überlassen, ob die Nieren bei ihrer ischämisierenden Zirkulationsstörung tatsächlich mit derartigen wechselseitigen Erscheinungen einhergehen können.

Was nun den klinischen Augenbefund betrifft, so stellten die Netzhautarterien fast regelmässig im Anschluss an eine merkliche Blutdrucksteigerung eine gewissermassen deutliche Verengerung dar. Man gewinnt dabei möglicherweise den Eindruck, als läge die letztere hier als ein primärer Vorgang gerade der ersteren zugrunde, eine Beweisführung für die angiospastische Theorie von Volhard, zumal deshalb, weil bald histopathologisch festgestellt wurde, dass die betreffenden Netzhautarterien mit keinen zur ophthalmoskopisch aufgewiesenen Lumenverengerung führenden sklerotischen Wandverdickungen behaftet waren. Soweit sich die Aufgabe auf die spastische Kontraktion der Netzhautarterien bezieht, bin ich der Ansicht, dass es sich der Hauptsache nach um eine sachgemässe Regulierung der arteriellen Blutzufuhr in die Netzhaut handelt, übermässige Durchblutung bei einer verstärkten Triebkraft auf eine physiologische Notwendigkeit zu beschränken. Für diese Vermutung spricht vielleicht auch eine häufiger auftretende Torsiosität der verengerten Netzhautarterien, die bereits von anderen Seiten auch bei Hochdruckhunden wiederholt beobachtet wurde. Früher berichtete Kinukawa¹⁰⁾ aus unserer Klinik über einen Versuchsfall beim Kaninchen, in dem die Netz-

hautarterien bei der zunehmenden Blutdrucksteigerung neben der bedeutenden Verengung und Torsiosität auch eine vorübergehende rosenkranzähnliche Erweiterung an gewissen Stellen erkennen liessen. Es erscheint mir nun wohl berechtigt anzunehmen, dass die angiospastische Kontraktion, die fast regelmässig auf der Papille und in deren Nähe am ausgeprägtesten in Erscheinung trat, wesentlich der Blutdrucksteigerung nicht vorausgegangen, sondern *vielmehr auf diese gefolgt ist*. Dieser Annahme steht freilich nichts im Wege. Mit Ausnahme der besagten Arterienverengung und daran angeschlossenen Venenschlängelung waren bei meinen Kaninchenversuchen nur fleckige Netzhautblutungen und leichte ödematöse Trübungen als etwas Merkwürdiges anzugeben. Sonst vermisste ich in einzelnen Fällen fast gänzlich pathologische Befunde, die gerade bei Hochdruckhunden vielfach beobachtet und teilweise sogar als klassisch für die bösartige Hypertonie hervorgehoben wurden. Es war mir also leider nicht gelungen, an Hand der ophthalmoskopischen Untersuchung einige Fingerzeige auf die Natur und Genese des erzeugten Drosselungshochdrucks zu finden.

Weiter möchte ich auf die anatomischen Veränderungen der ischämisierten Nieren eingehen. Es wurde in sämtlichen Versuchsfällen mit positivem Ausfall ausnahmslos festgestellt, dass *sklerotische Vorgänge der kleinen Arterien im Interstitium, wenn auch graduell verschieden, so doch hier stets in den Vordergrund getreten sind*. Sie zeichnen sich dabei allenthalben durch merkliche Kernvermehrungen häufig in Form bindegewebiger Stränge aus; dementsprechend kamen die Gefässlumen zu einer bedeutenden Verengung, ja nicht selten zum vollkommenen Verschluss mit oder ohne Hyalinisierung. Auch die Vas. aff. sind vielfach mit gleichen Veränderungen behaftet, die sich dann weiter auch auf die Glomerulusschlingen fortsetzten. Dagegen fehlt jeglichen Zeichen für entzündliche Prozesse.

Als eine merkwürdige Komplikation kam dennoch aber die Infarktbildung vor, bald in einem ganz beschränkten Bezirk, bald aber auch an verschiedenen Stellen mehr zerstreut, entsprechend vielleicht den Nierenpartien, die von der direkten arteriellen Blutzufuhr stark oder völlig abgesperrt sind. Es sind nämlich *anämische Infarkte*, deren grössere Ausbreitung hier offenbar für eine merkliche Verkleinerung der betreffenden Nieren verantwortlich zu machen ist. Die Infarkte entwickelten sich, beurteilt nach ihren histologischen Bildern, zum grossen Teil gewiss bald nach der Gefässunterbindung, zum kleinen Teil aber mit aller Wahrscheinlichkeit erst infolge der vorgeschrittenen Arteriosklerose, die sich vielfach bis zu völligem Lumenverschluss steigerte. Im letzteren Fall machen sich gewöhnlich relativ frische Degenerationsprozesse des affizierten Nierenparenchyms stark geltend.

Abgesehen von den sog. anämischen Infarkten stimmt das Gesamtbild

hier also im wesentlichen mit der anatomischen Beschreibung über *die einfache gutartige Nierensklerose beim Menschen* überein. *Es bedürfte nun wohl keiner weiteren Erklärung dass die besagten sklerotischen Veränderungen der kleinen Nierenarterien folgerichtig eine entsprechende Blutdrucksteigerung verursachen können, um die gestörte Durchblutung durch eine verstärkte Herzarbeit zu überwinden.* So handelt es sich zweifellos um eine gutartige Hypertonie, deren zunehmende Drucksteigerung mit dafür sprechender erheblicher Herzhypertrophie (Abb. 3) selbstverständlich auf eine fortschreitende Gefäßsklerose in der Niere, vielleicht auch an anderen Körperteilen hinweist. Hier liegt der springende Punkt meiner Versuche, der m.E. gerade für die Pathogenese des Drosselungshochdrucks die gesuchte Erklärung brachte. Dass der Blutdruck in den meisten Versuchsfällen, wie oben geschildert, erst 3–7 Wochen nach der Absperrung der Nierenarterien aufzusteigen begann, verrät uns gerade, dass eine anhaltende Drucksteigerung hier keineswegs zu einer einfachen Durchblutungsstörung der Nieren, die nach Volhard an sich allein eine Produktion vasoaktiver Stoffe ermöglichen werde, sondern zu einer manifesten Nierensklerose in kausaler Beziehung steht.

Es kommt weiter in Betracht *die bösartige Hypertonie*, die ich hier auch bei Kaninchen, wie bei Hunden, erzeugt zu haben glaube, obwohl sie wegen der vernachlässigten Funktionsprüfung der Nieren leider klinisch nicht festgestellt wurde. Nach der Angabe von Fahr⁴⁾ finden sich bei der genuinen Schrumpfniere mit bösartiger Blutdrucksteigerung vielfach an den kleinen Nierenarterien eine bedeutende Wandnekrose (Arterionekrose), die hier sicher toxisch bedingt ist und dann eine differentialdiagnostische Bedeutung besitzt, von der einfachen Nierensklerose mit gutartiger Hypertonie entschieden zu trennen. Bei den Kaninchenversuchen von Wilson und Pickering¹⁴⁾ liess sich die Arterionekrose mit gleichem histologischen Befund an Arteriolen verschiedener Körperteile mit Ausnahme der Nieren erkennen. Die beiden Autoren wollten indessen als Ursache für ihre Entwicklung keine toxischen Einflüsse annehmen, sondern sprachen sich dahin aus, dass derartige Gefäßläsion wesentlich nur von der Höhe des gesteigerten Blutdruckes abhängt, da sie bei der mittelmässigen oder relativ geringeren Drucksteigerung fast immer zu vermissen war. Zu der Annahme von Wilson und Pickering irgendwie Stellung zu nehmen, möchte ich einstweilen unterlassen, da meine Untersuchungsergebnisse auf diesem Gebiet leider noch nicht spruchreif sind. Nur darf man wohl so viel sagen, dass hier keine Bestätigung für die Richtigkeit ihrer Anschauung gebracht wurde, die Drucksteigerung als Auslösungsmoment der akuten Arterionekrosis zu beschuldigen.

Es ist bereits wohl bekannt, dass bei der bösartigen Hypertonie des Menschen früher oder später degenerative Veränderungen des Nierenparenchyms

zur Entwicklung kommen, während die gutartige Hypertonie dagegen in der Regel frei von ihnen bleibt, so dass man auch in diesem Punkt vielleicht einen wichtigeren Unterschied zwischen beiden erblicken kann. Ich habe schon oben angeführt, dass die künstliche Absperrung der Nierenarterien recht häufig durch schwere Zirkulationsstörung bedingte anämische Infarkte in verschiedener Ausbreitung verursachen kann, und dass diese hier teilweise aber gewiss auch im Anschluss an eine vorgeschrittene Arteriosklerose mit drohendem Lumenverschluss aufgetreten sind. In diesem Zusammenhang spricht die tubuläre Nephrose im eigentlichen Sinne des Wortes, wenn es bei meinen Versuchen der Fall ist, nicht immer für die Entwicklung einer bösartigen Hypertonie.

Es drängt sich nun weiter die Frage auf, ob und inwieweit der mikroskopische Augenbefund bei dieser Sachlage es mit einer bösartigen Hypertonie zu tun hat. Es kommt hier fast ausschliesslich in Betracht *eine sog. tropfige Degeneration des retinalen Pigmentepithels*, wie ich sie kurz nennen will, die bisher keine grosse Beachtung gefunden zu haben scheint, dennoch aber von Koyanagi als eine der konstanten Veränderungen bei der Retinitis albuminurica wiederholt geschildert und abgebildet wurde. Völlig gleiche Veränderungen des retinalen Pigmentepithels konnten er und seine Mitarbeiter auch experimentell leicht erzeugen durch Anwendungen verschiedener Giftstoffe, die auf das Auge und die Niere wenn auch nicht immer gleiche, doch bestimmte schädliche Wirkungen ausüben. In dem einen Fall meiner Versuche (Fall 5), bei dem eine wiederholte Applikation von Septojodlösung in einer geeigneten Dose ohne Absperrung der Nierenarterien eine merkliche Blutdrucksteigerung (von 110 auf 170 mm Hg) herbeiführte, trat die tropfige Degeneration des retinalen Pigmentepithels auffallenderweise in Erscheinung. Es ist heute nicht mehr zu bezweifeln, dass die Retinitis albuminurica mit der besagten Pigmentdegeneration entschieden auf das Vorhandensein einer bösartigen Hypertonie hinweist. Nach der vorsichtigen Auseinandersetzung gelangte ich nun zum Schluss, dass bei meinen Versuchen *die tropfige Degeneration des retinalen Pigmentepithels*, die hier sicher in 3 Fällen nachweisbar und wesentlich nicht immer von der Höhe des gesteigerten Blutdruckes abhängig war, als *ein beachtenswertes diagnostisches Merkmal für die bösartige Hypertonie* anzusehen ist. Es ist selbstverständlich, dass sich die mikroskopisch festgestellte Anwesenheit der besagten Pigmentdegeneration bei der Diagnose auf bösartige Hypertonie sehr mit in Rechnung stellt. Man darf indessen hier den Satz durchaus nicht umkehren. Beim pigmentierten Kaninchen erscheint es vielleicht auch nicht unmöglich, dass das retinale Pigmentepithel sogar bei längerem Bestehen einer bösartigen Hypertonie kaum erkennbare Degeneration aufweist; denn es besitzt im allgemeinen gegen die schädliche Wirkung verschiedener Giftstoffe

eine grössere Widerstandsfähigkeit, als das unpigmentierte Pigmentepithel des albinotischen Tieres.

Nach Goldblatt^{5) 6)} kann sich die bösartige Hypertonie bei Hunden durch eine stärkere Drosselung der Nierenarterien von Anfang an als solche gut entwickeln. Bei meinen Kaninchenversuchen ist der Sachverhalt etwas anders vor sich gegangen. Denn die Tiere mit einer relativ akut entstandenen übermässigen Zirkulationsstörung der Nieren gingen, wenn auch die operative Absperrung der beiden Stammarterien hier freilich nicht in einer Sitzung, sondern planmässig in geeigneten Abständen hintereinander ausgeführt wurde, so doch meist in kürzerer Frist zugrunde, ohne dass sich dabei eine nachweisbare Blutdrucksteigerung zeigte. Es handelt sich also wesentlich wohl darum, dass die bösartige Hypertonie bei Kaninchen fast stets auf sekundärem Wege, und zwar erst dann zustande kommt, wenn eine gutartige Hypertonie zunächst eine gewisse Zeitlang bestand und im weiteren Verlauf sich eine zunehmende Beeinträchtigung der Nierenausscheidung hinzugesellte, was sich durch die anatomische Untersuchung hier als sehr wahrscheinlich erwies. In den Hochdruckkaninchen, bei denen die tropfige Degeneration des retinalen Pigmentepithels nicht zu vermissen war, sind die Nieren ausser den oben geschilderten Veränderungen für eine gutartige Sklerose auch mit demjenigen Befund behaftet, der hier im wesentlichen auf eine *Dekompensation der letzteren* hinweist. Es trat nämlich eine bedeutende Kernvermehrung und Schrumpfung der Glomerulusschlingen eindeutig als Ausdruck einer vorgeschrittenen Arteriosklerose in den Vordergrund, während sonstige Veränderungen für entzündliche Vorgänge nirgendwo zu erkennen sind. Es ist von vornherein leicht verständlich, dass die eigentliche Nierenausscheidung bei derartiger Glomerulusverödung dementsprechend beeinträchtigt werden muss und dass es dann folgerichtig zu einer Retention von harnpflichtigen Stoffwechselschlacken als schädliche Agens im Blute führen kann. Hierfür spricht gerade das Auftreten der tropfigen Pigmentdegeneration am Auge, genau so wie sie nach der wiederholten Angabe von Koyanagi bei Retinitis albuminurica mit Nierenstörungen und bei schädlichen Wirkungen verschiedener Giftstoffe auf das Auge nachweisbar ist.

Volhard¹³⁾ glaubte in den Versuchsergebnissen von Dicker²⁾ einen stichhaltigen Beweisgrund für seine Vermutung gefunden zu haben. Es soll diesem Autor ganz zweckmässig gelungen sein, bei Hochdruckhunden mit Niereninsuffizienz durch eine Transplantation artgener gesunder Nieren an den Hals im Blut retinierte harnfähige Substanzen auf diesem Wege ausscheiden zu lassen. Dessen ungeachtet blieb der gesteigerte Blutdruck angeblich völlig ohne erkennbare Herabsetzung. Einer der wichtigsten Punkte in der Dicker'schen Arbeit ist offenbar der Nachweis, dass sich der experimentelle Hoch-

druck hier von der Niereninsuffizienz vollkommen unbeeinflusst entwickeln kann, d. h. nicht renal bedingt ist. Bei etwas genauerem Durchsehen seiner Darstellung kann man sich doch des Eindrucks nicht erwehren, dass sich der Wunsch sehr geltend macht, dieses Gebiet einer vorsichtigeren Nachprüfung zu unterwerfen, bevor die Dickersche Publikation, in der m.E. eine gewisse Gefahr subjektiver Schönfärberei droht, ohne weiteres als ein zutreffendes Beweismaterial aufgenommen wird. Denn es ist, wie mir scheint, überhaupt durchaus fraglich, ob die hier transplantierten Nieren in Wirklichkeit während einer genügenden Zeitdauer gut funktionsfähig bleiben könnten. Es ist allerdings durchaus nicht verwunderlich, dass eine nur einige Tage andauernde Harnausscheidung von dieser Seite, wenn es voraussetzlich normalerweise geschah, es nicht ermöglichte, den gesteigerten Blutdruck prompt herabzusetzen. Jedenfalls möchte ich einstweilen mit meinem Urteil zurückhaltend sein und auf die Versuchsergebnisse von Dicker²⁾, deren Beweiswert wegen technischer Schwierigkeiten der ziemlich komplizierten Operationsverfahren mit grossem Vorbehalt aufgenommen werden muss, kein so besonderes Gewicht zu legen.

Bezüglich der klinischen Augenbefunde gab Volhard¹³⁾ ausdrücklich an, dass in einer Anzahl von Hochdruckhunden, die von Enger an seiner Klinik ebenfalls durch die Unterbindung der Nierenarterien erzeugt wurden, die Retinitis albuminurica mit dem klassischen Bild zur Entwicklung kam; es gibt gewiss einen Beweisgrund für seine Vermutung, dass es sich bei der experimentellen Durchblutungsstörung der Nieren wesentlich nur um eine bösartige Hypertonie handelt. Ophthalmoskopisch konnte ich leider bei Kaninchen mit merklicher Drucksteigerung, abgesehen von spastischer Kontraktion der Netzhautarterien und daran angeschlossenen Blutungen, keine nennenswerten Veränderungen feststellen. Ich bin trotzdem jetzt sehr geneigt, daran zu denken, dass die tropfige Degeneration der retinalen Pigmentepithelien, die sich hier erst histopathologisch nachweisen liess, vielleicht in dem Punkt, dass toxische Ursachen bei der Entstehung dieser Veränderung anzuschuldigen sind, mit der Retinitis albuminurica beim Menschen möglicherweise auf gleiche Stufe zu stellen und dann als *ein ganz rudimentäres Bild derselben* zu betrachten ist.

Nicht zu erwähnen will ich unterlassen, dass an zwei Hochdruckkaninchen mit bis dahin ganz gesundem Aussehen (Fall 1 und 2) plötzlich ein schwerer apoplektischer Insult auftrat. Pathologisch-anatomisch fanden sich im Gehirn der beiden Fälle kleine zahlreiche Kapillarblutungen ausgesät (Abb. 2), nirgendwo aber grosse Massenblutungen. Bei genauerem Betrachten traf man dabei neben sklerotischen Gefässveränderungen hier und da auch eine *Arterionekrosis und fibrinoide Quellung*, ein Hinweis darauf, dass es sich hier zum

Teil auch um eine Rhexisblutung handelt. Das gleiche gilt allerdings auch für die Blutungen in der Netzhaut und Iris des Falls 1. Bei den besagten Kapillarblutungen per diapedesin kann vielleicht eine bedeutende Blutdrucksteigerung, die direkt auf die Kapillarwandungen eine mechanische Presswirkung ausgeübt hätte, mit im Spiel gewesen sein. Die gleichzeitig vorkommende Arterionekrosis und fibrinoide Quellung der Gefässwandungen machen dennoch aber die Vermutung, dass auch die betreffende Durchlässigkeitssteigerung der Kapillaren hier, wie Fahr³⁾ glaubt, toxisch bedingt ist, sehr wahrscheinlich. Nach der Angabe von Goldblatt, der bereits über ähnliche Fälle mit multiplen disseminierten Kapillarblutungen im Gehirn bei Hochdruckhunden berichtete, muss man hier keineswegs an eine auf gutartiger Hypertonie beruhende Apoplexie, sondern gewiss *an einen urämischen Anfall* mit tödlichem Ausgang denken, der es dann freilich am meisten mit einer bösartigen Hypertonie zu tun hat. Ich möchte trotzdem einstweilen zurückhalten, auf Grund meiner anatomischen Untersuchungsergebnisse an sich hier über das Wesen der erzeugten Blutdrucksteigerung etwas Bestimmtes auszusagen, zumal deshalb, weil der mikroskopische Befund an Nieren und Augen im Fall 2, im Gegensatz zum Fall 1, im grossen und ganzen für eine gutartige Hypertonie zu sprechen schien.

Dass bei den nach der Goldblattschen Methode erzeugten Hochdrucktieren die Nierenarterien, wesentlich verschieden von denen der anderen Körperteile, insbesondere des Gehirns, *keine nekrotische Läsion* ihrer Wandungen nachweisen liessen, wurde zuerst von Goldblatt⁵⁾ und seinen Mitarbeitern bei Hunden, nachher von Wilson und Pickering¹⁴⁾ bei Kaninchen festgestellt und jetzt auch bei meinen Versuchen bestätigt gefunden. Aus dieser für mich recht beachtenswerten Tatsache dürfte man wohl mit Recht folgern, dass *eine angiospastische Ischämie auch bei Menschen, wie bei Tieren, unmöglich als ursächlich für die nekrotisierende Entartung der Gefässe betrachtet werden kann*. Koyanagi¹¹⁾ wies in seinem jüngsten, auf der 46. ophthalm. Versammlung in Tokio gehaltenen Vortrag ausdrücklich darauf hin, dass bei der Retinitis albuminurica die chorioidealen und retinalen Arterien fast ausnahmslos nekrotisierenden Prozessen mit gleichzeitiger Intimawucherung ohne Beteiligung der Elastica unterworfen sind. In derartigen Gefässveränderungen glaubte er einen nicht unerheblichen Anhaltspunkt für seine Toxintheorie gefunden zu haben. Volhard dagegen ist nach wie vor in der Lage zu behaupten, dass die nekrotisierende Entartung der Gefässe hier, völlig unabhängig von der Arteriosklerose, vielmehr stets durch eine ischämische Ernährungsstörung mit innerer Erstickung zustandekommt. Auf die Frage, welche von den beiden Auffassungen hier die richtige wäre, wird vielleicht der histopathologische Befund der künstlich ischämisierten Nierenarterien eine direkte entscheidende

Antwort geben.

Schluss.

Wie bei Hunden und Affen, kann man auch bei Kaninchen durch künstliche Durchblutungsstörung der Nieren eine anhaltende Blutdrucksteigerung erzeugen. Es erscheint mir aber durchaus fraglich, ob die auf diese Weise ischämisierten Nieren, wie Volhard glaubt, imstande sind, vasoaktive Stoffe zu produzieren und ins Blut abzugeben.

Der pathologisch-anatomische Befund der betreffenden Nieren stimmt, abgesehen von anämischen Infarktbildungen, wesentlich mit dem der kompensierten einfachen Nephrosklerose beim Menschen überein. So handelt es sich hier gewiss um eine gutartige Hypertonie. Diese geht aber dann bald auch in eine bösartige Form über, wenn die Nierenausscheidung im weiteren Verlauf, nämlich im Stadium der Dekompensation, bedeutend beeinträchtigt wurde.

Es ist sehr schwer oder fast unmöglich, nur vom klinischen Augenbefund aus das Wesen der erzeugten Blutdrucksteigerung genau kennen zu lernen. Dabei vorkommende spastische Kontraktion der Netzhautarterien ist überhaupt der Blutdrucksteigerung nicht vorausgegangen, sondern auf diese gefolgt, anscheinend im Sinne, die arterielle Blutzufuhr in die Netzhaut geeignet zu regulieren.

Die tropfige Degeneration des retinalen Pigmentepithels, die im allgemeinen erst durch die histologische Untersuchung, und zwar an Albinos, festgestellt wird, gilt m.E. als ein wichtiges diagnostisches Merkmal für die bösartige Hypertonie; ihre Abwesenheit spricht aber nicht immer dagegen.

Es erscheint wahrscheinlich, dass bei Hochdrucktieren ein urämischer Anfall mit tödlichem Ausgang öfters unter dem Bild eines apoplektischen Insultes auftritt.

Literatur.

- (1) Cohn u. Levy: Journ. of Exp. Med. 1920, **32**, 351.
- (2) Dicker: Arch. internat. Med. Exp. (Belg) 1938, **13**, 78.
- (3) Fahr: Virchow's Arch. d. 1919, **226**, 119.
- (4) Derselbe: Handb. d. spez. pathol. Anatomie u. Histol. Niere I. Teil, 1925, S. 374.
- (5) Goldblatt: Journ. of Exp. Med. 1937, **65**, 671.
- (6) Derselbe: Journ. of Exp. Med. 1938, **67**, 801.
- (7) Goldblatt, Lynch, Hansal u. Summerville: Journ. of Exp. Med. 1934, **59**, 347.
- (8) Keyes u. Goldblatt: Arch. of Ophthalm. 1937, **17**, 1040.
- (9) Dieselben: Arch. of Ophthalm. 1938, **20**, 812.
- (10) Kinukawa: Acta Soc. ophthalm. jap. 1939, **43**, 1892.
- (11) Koyanagi: Acta Soc. ophthalm. jap. 1942, **46**, 718.
- (12) Van Leersum: Arch. f. d. ges. Physiol. 1911, **142**, 377.
- (13) Volhard: Deuts. Med. Wschr. 1940, **66**, 426 u. 452.
- (14) Wilson u. Pickering: Clinical Science (London). 1937-38, **3**, 343.