

(Aus dem Pathologischen Institut der kgl. Universität Bologna  
[Direktor: Prof. *Armando Businco*.])

## Die experimentelle pyelonephritische Schrumpfniere.

Von

Prof. Dr. **Giovanni Montaldo**,  
Assistent am Institut.

Mit 5 Abbildungen.

(Eingegangen am 6. April 1942.)

Die pyelonephritische Nierensklerose war lange Zeit als einfacher narbiger Ausgang einer vorausgegangenen akuten Pyelonephritis angesehen oder nur ungenau von wenigen Forschern (*Aschoff, Ziegler, Kaufmann, Brasch, Ribbert usw.*) als selbständige Form erwähnt worden; erst seit den ersten ausgedehnten Untersuchungen *Haslingers* (1928) begann sie sich als selbständiger Prozeß herauszuschälen, obgleich sie noch als Folge einer chronisch gewordenen pyelonephritischen Episode aufgefaßt wurde. Ihre eigentliche Bestätigung als Krankheitsform erfuhr die pyelonephritische Schrumpfniere erst seit *Staemmler* und *Dopheide* (1930), dann durch *Putschar, Fahr* (1937), *Linder* (1938), *Fabris* (1938), *Cirio* (1939) und *Montaldo* (1941) auf Grund der ihr von Anfang eigenen anatomischen Merkmale und unabhängig von der anfänglichen oder akuten Phase (*Staemmler, Dopheide, Fabris*), welche durch eine Reihe von charakteristischen Veränderungen (4 Stadien nach *Staemmler* und *Dopheide*) selbst zur völligen Zerstörung des Nierenparenchyms führen kann.

Ich will nicht bei den interessanten makro- und mikroskopischen Merkmalen des Prozesses (charakteristische Entwicklungsstadien) verweilen, die ihn scharf von den anderen Formen der Nephrosklerose trennen, noch bei den Angaben über seine Häufigkeit im Verhältnis zu Alter, Geschlecht und zur *Causa mortis*, sondern ich verweise den Leser auf die erschöpfenden Arbeiten der angeführten Untersucher. Ich erinnere nur daran, daß sich am mikroskopischen Bild fast immer charakteristische Einzelheiten finden (strumaähnliche Felder, verschiedene cystische fibröse Veränderungen am Glomerulus, manchmal gleichzeitige oder davon abhängige Gefäßveränderungen: Sklerose der Intima, Endarteriitis, fettige Degeneration), über deren Entstehung noch erhebliche Meinungsverschiedenheiten herrschen. Diese Seiten des histogenetischen Problems und mehr noch einige Besonderheiten bezüglich der Ätiopathogenese des Prozesses, haben mich veranlaßt, seine experimentelle Wiedergabe zu versuchen, die dann in der Tat nach nicht wenigen Schwierigkeiten und anfänglichen Mißerfolgen zum guten Teil gelungen ist.

Soviel ich weiß, erscheinen bei den Versuchen, die man im Gebiet der akuten Pyelonephritis angestellt hat, nur selten flüchtige Andeutungen von chronischen Entzündungen der Niere mit skleroatrophischem Ausgang (*Marchesini*) und erst in jüngster Zeit berichtet *Cirio* über interessante Versuche am Kaninchen, die sicherlich von der menschlichen pyelonephritischen Schrumpfniere verschiedene Zustände wiedergeben, ihm jedoch gestatten, bezüglich des histogenetischen Problems Parallelen zu ziehen. Er geht von der Annahme aus, daß der springende Punkt des Problems größtenteils, wenn nicht ausschließlich, in den sklerotischen Veränderungen der Nierenpapillen zu suchen ist; er behandelt durch Spaltung des Parenchyms die Papillen selbst mit ätzenden Flüssigkeiten und erhält in verschiedenen Zeitabständen (von wenigen Tagen bis zu  $3\frac{1}{2}$  Monaten) eine lokale, histiocytäre proliferierende Reaktion, die das Kanälchensystem in seinen tiefen Abschnitten verödet. Das führt zu diffusen und oft auch kugelförmigen Erweiterungen der darüberliegenden Tubuli, was mit der allgemeinen Auffassung (*Staemmler* und *D. Fahr*, *Linder* usw.) übereinstimmt, nach welcher die kleinblasigen schilddrüsenähnlichen Bildungen — ausschließlich Bilder der chronischen Pyelonephritis (*Linder*) — die Antwort auf einen Stauungsmechanismus sind. Er ist sich aber darüber klar, wie weit seine Versuche von der selbständigen Form abweichen, die ihm als ein viel komplizierterer Vorgang erscheint, bei dem der „akute infektiöse Faktor“ ohne Zweifel von überragender Bedeutung ist.

In ebenderselben Anordnung der spontanen pathologischen Vorgänge unter möglichster Ausnutzung dieses „akuten infektiösen Faktors“ habe ich meine Versuche geführt, indem ich als Infektionserreger das *Bacterium coli* verwendet habe. Ich schildere nun kurz zusammenfassend die Behandlung und die Ergebnisse, die sich einzig und allein auf das mir gesteckte Ziel richten, in die Histogenese Klarheit zu bringen.

Ich benützte Kaninchen von mittlerer Größe beiden Geschlechtes. Der *Colibacillus* wurde aus den Kaninchenexkrementen selbst isoliert und späterhin im Laufe der Versuche aus den pyelonephritischen Eiterherden selbst, um damit eine etwaige Gewöhnung an das Nierensubstrat auszunützen.

Die Eingriffe wurden immer an der linken Niere vorgenommen, und zwar in drei verschiedenen Arten: 1. Inokulierung einer Bakterienaufschwemmung in das Nierenbecken (2 Drahtschlingen von Agarkultur 12—24 Stunden in  $1\frac{1}{2}$  ccm steriler physiologischer Lösung) nach leichter Einknickung oder nach Sympathicusektomie des Ureters (um eine gewisse Harnstauung herbeizuführen). 2. Inokulierung in das Nierenbecken von Stücken steriler Gaze, die in Bakterienaufschwemmung eingetaucht wurden. 3. Mehrfache Inokulierung der Bakterienaufschwemmung in das Fettgewebe des Nierenbeckens.

Diese Behandlungsweise paßt sich den pathologischen Bedingungen an, die allgemein für diese Art der Pyelonephritis angenommen werden: aufsteigende urinogene oder interstitielle Pathogenese.

Die Kaninchen wurden, wenn sie nicht vorher an verschiedenen Komplikationen starben (Sepsis, schwere eitrige Pyelonephritis, perirenale Phlegmone, Peritonitis) nach 3—5 Monaten getötet.

Die Ergebnisse sind kurz folgende: Mit dem Eingriff der ersten Art gelang es gewöhnlich nicht, irgendeine Nierenentzündung hervorzurufen oder diese erschien ausnahmsweise in Form eines schweren akuten Prozesses (akute eitrige Pyelonephritis). Bei der zweiten Versuchart scheiterte das Experiment entweder, weil sich sofort schwere akute Prozesse oder verschiedene Komplikationen (perirenale Phlegmone, Peritonitis, Sepsis usw.), einstellten oder es bildeten sich Formen von interstitieller Nephritis von eitrigem lymphocytärem oder gemischttem Charakter, herdförmig oder diffus, jedoch ohne besondere Schädigung des Parenchyms. In der dritten Gruppe fehlte beim Großteil der Fälle entweder jede Spur einer Entzündung oder die Befunde einer interstitiellen Nephritis waren auch hier bescheiden und vereinzelt: nur in einem Fall zeigte sich eine interessante chronische narbige interstitielle Entzündung, die im großen und ganzen der menschlichen pyelonephritischen Schrumpfniere glich.

Dieser einzige typische Befund, der sich aus der Behandlung von 20 Tieren seit Oktober 1939 ergab, bildet aber nicht den alleinigen Gegenstand dieser Abhandlung. Auch die obenerwähnten Befunde von subchronischer und chronischer interstitieller Nephritis liefern — soviel mir scheint — einen nicht zu vernachlässigenden Beitrag zur Lösung des gestellten Problems.

Diese zweiten Befunde zeigten keine bemerkenswerten makroskopischen Veränderungen außer leichten vertieften Verdickungen der Kapsel in manchen Fällen. Form, Volumen, Schnittfläche erschienen wenig oder gar nicht verändert, wenn sich auch die Schleimhaut des Nierenbeckens manchmal trüb zeigte (besonders bei der zweiten Behandlungsweise). Beim typischen Befund hingegen war die Niere um die Hälfte kleiner, schwer herauszuschälen wegen starker fibröser Verwachsungen, die Kapsel war leicht verdickt und fest am Parenchym anhaftend, welches außen von unregelmäßig fältigem graugelblichem Aussehen war und hier und da verstreut kleine gräuliche, weiche, oft in Gruppen gesellte Knötchen aufwies (s. Abb. 1).

Am Schnitt sah man eine beinahe allgemeine Verringerung des Parenchyms, dessen Zeichnung sehr verschwommen war: die Rinde ist gelblichgrau, das Mark weißlichgrau und durch beide laufen radiäre Streifungen, die deutlicher in der Rinde, unregelmäßig verteilt und von weißsehnigem Aussehen sind.

Kleine löchrige mikrozystische Zonen konnte man außerdem auch mit bloßem Auge an der Schnittfläche der Pyramiden in der Nähe der

Papille wahrnehmen (s. Abb. 2). Die Schleimhaut des Beckens sowie des oberen Teiles des Ureters ist deutlich verdickt und trüb.

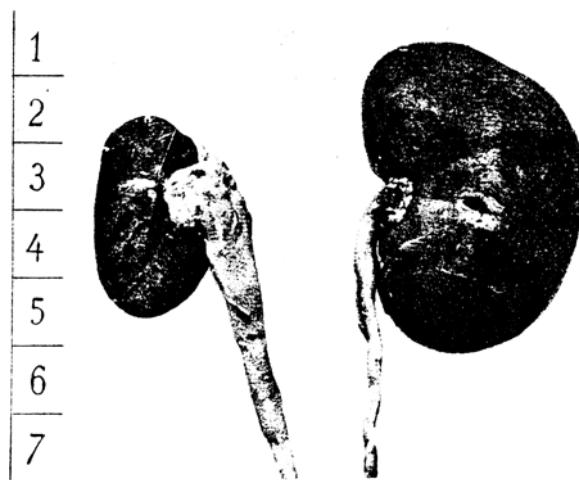


Abb. 1. Ziemlich typischer Fall von experimentell erzeugter pyelonephritischer Schrumpfniere (links); die rechte Niere ist vikariierend vergrößert.

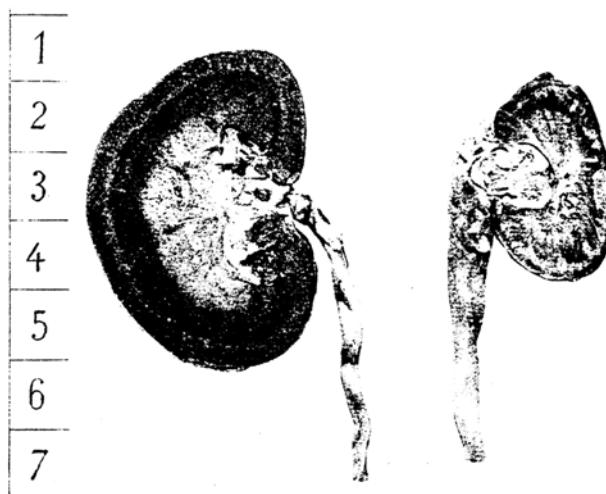


Abb. 2. Schnittfläche derselben.

Von größerem Interesse sind natürlich die strukturellen Veränderungen, die sich in der leichten und diffusen Form auf hier und da verstreute interstitielle Herde von neutrophilen Granulocyten und lymphomonocytären und histiocytären Elementen beschränken. Diese Herde

greifen gewöhnlich nicht das Parenchym selbst an, nur manchmal kann man Erosionen der Basalmembran der Tubuli und das Vorhandensein der beschriebenen exsudativen Elemente im Lumen von durchschnittenen Tubuli beobachten. Selten ist die darauffolgende Verdickung der Glomeruluskapsel. Das Gefäßsystem ist unberührt. Das Epithel des Nierenbeckens ist nicht immer selbst an dieser Entzündung beteiligt.

Im Falle, der sich schon makroskopisch mehr mit der menschlichen Schrumpfniere deckt, ist die Entzündung schwerer und ausgedehnter: sie drückt sich durch eine interstitielle, rein lymphomonocytäre Exsudation aus, die ausgedehnte und umschriebene Teile betrifft. Sie ist stärker in der Rinde, wo der lymphoide Anteil überwiegt, während im Mark mehr die histiozytären Wucherungen vorwiegen. Die Glomeruli sind von außen angegriffen, daher ist die Kapsel schon erheblich verdickt zu einer Zeit, wo der Knäuel noch unversehrt ist. Dann wird auch dieser miteinbezogen und gelangt mitsamt der Kapsel zur Sklerose und zur definitiven Bildung eines fibrös-hyalinen Klumpchens. Nie beobachtet man cystische Umwandlung des Glomerulus.

Das Kanälchensystem ist auf dünne Bruchstücke von Tubuli reduziert. Hier und dort, sowohl in der Rinde als auch im Mark, immer im ersten entzündlichen Stadium, kann man zahlreiche kleine Cysten mit kubischem oder kubisch-flachem Epithel von homogenem acydophilem Inhalt beobachten, die langsam zu einfachen Häufchen von polyedrischen undifferenzierten, jugendlichen epithelialen Elementen hinschwinden, die mitten im entzündeten Gewebe verstreut liegen. Einige spindel- oder zylinderförmige Erweiterungen von Sammelröhrenchen findet man auch in den Pyramiden.

Die arteriellen Gefäße sind nur im entzündeten Gebiet etwas verdickt und gewunden: die Limitans elastica interna erscheint im Querschnitt nicht verdickt oder gewuchert, sondern weist ganz unregelmäßige Wellen mit tiefer und ungleicher Fältelung auf (s. Abb. 5). Nichts von Bedeutung an den Venen. Die Schleimhaut des Kelches und der Papille ist nur an wenigen Stellen leicht gewuchert und zeigt keine entzündlichen Merkmale.

Nach der zusammenfassenden Beschreibung der Befunde scheint die Frage gerechtfertigt, welche histogenetische Bedeutung wir diesen Befunden zuschreiben sollen.

Ohne Zweifel ist das auch in der menschlichen Pathologie charakteristische Bild der frühzeitigen Kapselverdickung am Glomerulus abhängig von der angrenzenden interstitiellen Entzündung; der Knäuel fällt dann zusammen, wird atrophisch und gerät schließlich mitsamt der Kapsel in Sklerose. Dafür haben wir keine entzündliche oder nekrobiotische Veränderung der Schlingen noch cystische Umwandlung des Glomerulus, wie man das hingegen sporadisch beim Menschen beobachten kann.

Und doch hat die Entzündung im Grunde denselben histologischen Ausdruck.

Wir können also nur annehmen, daß all das von der mitunter verschiedenen Wirkungsweise der Erreger, von etwaiger Erzeugung von Toxinen, von eigenen strukturellen Tropismen oder auch von besonderen Reaktionsweisen der verschiedenen Baubestandteile der Niere abhängt. Wir glauben nicht, daß das Auftreten der Kapselverdickung um den Gefäßpol, was übrigens nicht selten auch beim Menschen der Fall ist,



Abb. 3. Rechts ausgedehnter pyelonephritischer Herd und links in der anliegenden Zone des Parenchyms vikarierende Hypertrophie.

die Antwort auf die Atrophie der Schlingen darstellt. Im Experimentalfall haben wir gesehen, daß diese sich auch ohne das gleichzeitige Vorhandensein dieses angenommenen Schnürringes um den Gefäßstiel verkleinern können. Es ist möglich, daß es sich hier auch um eine funktionelle reflexbedingte Atrophie infolge der frühen Zerstörung des Kanälchensystems handelt, und daß die cystische Umwandlung — ich verweise hier auf den Bericht über meine Untersuchungen beim Menschen<sup>1</sup> sei sie systematisch (*Ponlick, Montaldo*) oder sporadisch, die Folge einer langsamen und milden Entzündung ist, die langsam die Kanälchen zerstört und auf den Glomerulus oberflächliche lähmende Reize ausübt; der Glomerulus kann inzwischen in manchen Fällen fortfahren zu sezernieren und sich dann, da die Unterbrechung der Tubuli schon stattgefunden hat, in kleine Cysten verwandeln.

<sup>1</sup> *Montaldo, Giovanni*: Med. Ital. Okt. 1941.

Das Verhalten des Kanälchensystems ist klar: es unterliegt bald der Entzündung. Weite Strecken in der Rinde werden zerstört, andere, hauptsächlich im Mark, dehnen sich infolge der darüber stattfindenden Sekretstauung aus. Diese Erweiterungen erinnern hier an Cystenbildung, weshalb wir annehmen können, daß sie entweder selbst schilddrüsenähnliche Stellen bilden oder zu ihrer Bildung beitragen. Aber auch bei unseren experimentellen Fällen haben wir diesbezüglich sehr bedeutungsvolle Befunde gehabt: während eine gewisse Anzahl von Cysten deutlich von schon vorher bestehenden Tubulusstücken abzuleiten sind, die infolge Sekretstauung gedehnt wurden, scheinen sich andere häufigere und sehr zahlreiche kleine bläschenartige Höhlungen (s. oben mikroskopischer Befund) ebenso deutlich, besonders an den am meisten betroffenen Stellen von Tubulusepithelien zurückführen zu lassen, die von der Entzündung zufolge eines regenerativen Prozesses auseinander gedrängt wurden. Das zeigt sich vor allem an dem jugendlichen Charakter dieser Epithelien, die sich anfangs zu kleinen geschlossenen Nestern vereinen und dann langsam zur Bildung einer höhlenförmigen Zellverbindung schreiten, wahrscheinlich kraft der in ihnen schlummern den physiomorphogenetischen Potenzialität. Jedenfalls dürfen diese kleinsten epithelialen Zellhäufchen in Regeneration nicht mit mehr oder weniger atrophischen Querschnitten des dünnen Anteiles von *Henleschen Schleifen* verwechselt werden.

Was das Verhalten der Gefäße betrifft, so sind unsere Befunde wohl zu beschränkt, um genügende Anhaltspunkte für die Entstehung der interessanten Gefäßveränderungen liefern zu können, die sich bei der menschlichen pyelonephritischen Schrumpfniere abspielen. Die Unregelmäßigkeit und die leichte Verdickung der *Limitans elastica interna* in den betroffenen Teilen hängt hier mit größter Deutlichkeit einfach mit der Verkleinerung des entzündeten Nierenabschnittes zusammen. Diese Verkleinerung bewirkt natürlich aus räumlicher Notwendigkeit und wegen verringelter Blutzufuhr auch ein Kleinerwerden des Gefäßes und seines Lumens und infolgedessen auch eine Fältelung der *Limitans elastica interna*. Von den interessanten, von *Linder* beschriebenen und von uns zum Großteil an unserem Fallmaterial bestätigten Veränderungen (Hyperplasie der *Limitans elastica interna*, Endarteritis, Lipoidose) fand sich im Experiment keine Spur. Das kann, außer mit der schwachen Virulenz der Erreger hauptsächlich damit zusammenhängen, daß der Prozeß nicht so chronisch wie beim Menschen ist und nur eine Seite (linke Niere) betrifft und somit noch einen wirksamen lokalen und kontrollateralen Ausgleich ermöglicht (Hypertrophie der rechten Niere siehe Abb. 1) und den notwendigen örtlichen und allgemeinen Hyperthermie- und Vergiftungserscheinungen (Urämie) des fortgeschrittenen Stadiums (4 Stadien von *Staemmler* und *Dopheide*) aus dem Wege geht. So haben auch bezüglich der interessanten Frage über die obenerwähnte

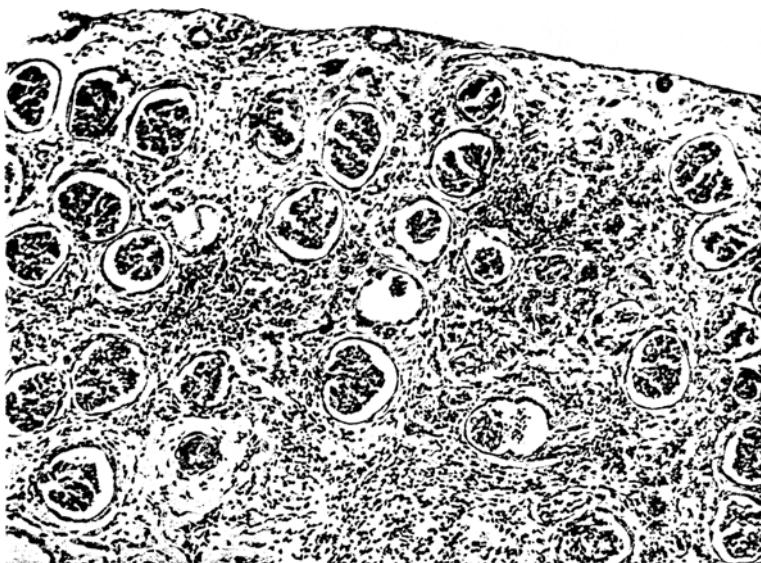


Abb. 4. Fast diffuse kleinzelige Durchsetzung des Interstitiums; vorzeitige Zerstörung des tubulären Systems; etwas verringerte Knäuel mit charakteristischer Verdickung der Kapsel und verhältnismäßig unverscherte Knäuel.

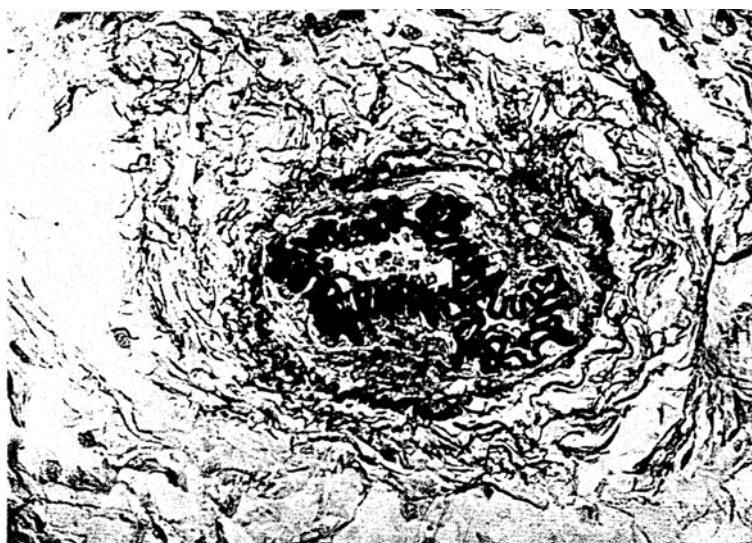


Abb. 5. Starke Verfärbung der internen Elastica limitans-Arterien mittleren Kalibers, entsprechend einem ausgedehnten pyelonephritischen Herd.

Entwicklung des Prozesses, der nach *Staemmler* und *Dopheide* vier aufeinanderfolgende Stadien durchläuft, wenig Elemente zu diskutieren: es scheint mir aber trotzdem richtig, theoretisch diese Entwicklungsform anzunehmen, wenn man auch im Einzelfall nicht ausschließen kann, daß Elemente von verschiedenen Stadien leicht nebeneinander bestehen können.

Was schließlich die Pathogenese anlangt, so bestätigen unsere experimentellen Befunde unter anderem auch die Möglichkeit einer Propagation der Erreger auf dem Lymphwege längs der perivasalen Lymphgefäß. Die Pyramide ist kaum und nur gelegentlich angegriffen, während sich die Entzündung bald in der Rinde ausbreitet.

Auch konnten wir nicht die Bildung des infiltrativen corticomedullären Walles feststellen (sog. Schranke von *Staemmler* und *Dopheide*), der übrigens schon sehr treffend von *Linder* beim Menschen als Ausdruck der lymphogenen Weiterleitung der pyelogenen Entzündung um die *Arteriae arciformes* angesehen wurde.

Wir glauben schließlich aus diesen Versuchsergebnissen folgende Schlüsse ziehen zu können:

1. Die experimentelle Wiedergabe des vollständigen und typischen makro- und mikroskopischen Bildes der pyelonephritischen Schrumpfniere ist sehr schwer, wegen der Schwierigkeit, die Virulenz der Erreger richtig abzumessen, wenn sie auch in einem günstigen Augenblick gewählt und dann wiederholt behandelt wurden, um sich möglichst an das Nierensubstrat zu gewöhnen.
2. Die leichte, wenn auch manchmal anhaltende Wirkung des *Bac. coli*, die sich in unseren Versuchen erwiesen hat und außer Formen von wenig oder gar nicht schrumpfender chronischer interstitieller Nephritis auch eine typische Form von pyelonephritischer Schrumpfniere hervorgerufen hat, bekräftigt die Annahme der Verfasser, daß der *Bac. coli* wirklich der hauptsächliche, wenn nicht einzige Erreger der menschlichen pyelonephritischen Schrumpfniere ist.
3. Für die Bildung des Krankheitsprozesses scheint auch eine Verbreitung des Erregers auf dem Lymphwege zulässig: aber es ist sehr wahrscheinlich, daß für die Entstehung der chronischen Entzündung eine mehr oder weniger große Vorliebe des Keimes für das Nierensubstrat sowie sein abgeschwächter Virulenzgrad von nicht geringer Bedeutung ist.
4. Durch den Versuch werden einige strukturelle Besonderheiten des Prozesses bestätigt. Hinsichtlich seiner Histogenese scheint es sehr wahrscheinlich, daß die schilddrüsennählichen Felder wenigstens zum Teil Ausgang einer langsamem Regeneration der übriggebliebenen Tubulus Epithelien sind und daß für die fibröse oder cystische Umwandlung

470 Giovanni Montaldo: Die experimentelle pyelonephritische Schrumpfniere.

des Glomerulus auch die verschiedenen Arten der frühen Tubuluszerstörung mit funktionellem, lähmendem Mechanismus von Bedeutung sind.

#### Zusammenfassung.

Es werden die Ergebnisse von morphologischen, etiopathogenetischen und histomorphogenetischen Untersuchungen über die chronische schrumpfende oder nichtschrumpfende Pyelonephritis dargestellt, die experimentell beim Kaninchen erzeugt worden sind. Die Schlüsse sind am Ende der Arbeit kurz zusammengefaßt.

#### Bibliographie.

*Cirio, L.:* Pathologica (Genova) **1939**, 575. — *Fabris, A.:* In Handbuch der pathologischen Anatomie U.T.E.T., 1940. — *Fahr, Th.:* Virchows Arch. **301** (1937). — *Haslinger:* Z. urol. Chir. **24** (1938). — *Linder, E.:* Frankf. Z. Path. **51** (1938). — *Montaldo, G.:* Med. ital. **22** (1941). — *Ponfick, E.:* Beitr. path. Anat. **50**, 1 (1911). — *Putschar:* In *Henke-Lubarsch*, Bd. 6 2. — *Staemmler, M.:* Münch. med. Wschr. **1932** I, 50. — *Staemmler u. Dopplide:* Virchows Arch. **277** (1930).