

Aus dem Pathologischen Institut der Humboldt-Universität Berlin,
dem Rudolf-Virchow-Haus der Charité (Direktor: Prof. Dr. L.-H. KETTLER)

Vergleichende experimentelle Untersuchungen über Nephrohydrose und Hydronephrose

Von

L.-H. KETTLER, H. SIMON und H. DAVID

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 5. April 1958)

Der schon in den Nierenpräparaten THANNHAUSERS und KRAUSS' bei Bence-Jonesscher Proteinurie ausgebildete, allerdings erst von BOHNENKAMP (unter ASCHOFF) richtig erkannte und von EHRLICH als Nephrohydrose bezeichnete intrarenal bedingte Harnstauungsvorgang ist uns heute bei verschiedenen Grunderkrankungen als Folge einer Verstopfung der Harnkanälchen durch Cylinder wechselnder Zusammensetzung gut bekannt. Allerdings lassen sich keineswegs immer die unmittelbar der mechanischen Lichtungsverlegung zuzuschreibenden Nierenveränderungen überzeugend von denjenigen abgrenzen, die im Rahmen des Gesamtkrankheitsbildes auf chemisch-toxische Einwirkungen, Heteroproteinämien oder Kreislaufstörungen zurückgehen. Das gilt z.B. für Sulfonamidschädigungen (STÄEMMLER, GEISER) oder Chromoproteinurie (ZOLLINGER, SHIMAMINE). Selbst bei der klassischen Plasmocytomniere versuchen immer wieder einzelne Untersucher die Obstruktionswirkung der Eiweißcylinder zu bagatellisieren (ELLENBECK, NONNENBRUCH, BRASS, HÖPKER; auch RANDEKATH macht Vorbehalte). Es war deshalb unser Bestreben, die Wirkung des rein mechanischen Verschlusses einzelner Nephronen bzw. kleinerer Nephrongruppen isoliert zu studieren.

Als noch aufschlußreicher erachteten wir allerdings den Vergleich zwischen Nephrohydrose (Nh.) und Hydronephrose (Hn.), obwohl von BOHNENKAMP, EHRLICH, ja auch APITZ zumindest auf dem morphologischen Sektor eine sehr weitgehende, wenn nicht völlige Übereinstimmung zwischen beiden Harnstauungsformen behauptet wurde. Uns hingegen schienen — zunächst nur auf Grund theoretischer Überlegungen — immerhin grundsätzliche Unterschiede zu erwarten, da es doch nicht gleichgültig sein kann, ob in das Rückstauungssystem der oberen Harnwege das volumenmäßig nicht unbedeutende und funktionell zweifellos aktive Nierenbecken einbezogen wird oder nicht. Wir hielten deshalb eine Überprüfung für notwendig, ob nicht folgende Faktoren merkbare Varianten zwischen Nh. und Hn. bedingen könnten: Zunächst sind das

die verschiedenen *Reflux-Wirkungen*, die ebensowenig wie eine Reservoir- bzw. „Windkessel“-funktion des Nierenbeckens bei der Nh. von Bedeutung sein können, wogegen sie bei der Hn. eine beachtliche Rolle spielen. Auch die bei Hn. allmählich zunehmende *Dehnungswirkung* des sich erweiternden Nierenbeckens auf das Nierenparenchym (HENSCHÉL) entfällt bei Nh. völlig. Schließlich muß die wechselnde Einflußnahme auf das gerade in den letzten Jahren wiederholt gründlich bearbeitete *Lymphgefäßsystem* der Niere (KAISERLING (1) (2), z. T. mit SOOSTMEYER; GIRGENSOHN; RÉNYI-VAMOS, z. T. mit BABICS; RUSZNYÁK, FÖLDI und SZABÓ u. a.) untersucht und — das sei vorweggenommen — für die Hn. z. T. revidiert werden.

Methodik

A. Es ist schwierig, eine echte *Nephrohydrose* experimentell hervorzurufen, ohne dabei allgemeine Kreislaufstörungen (Schock!), Heteroproteinämien oder Giftwirkungen und ähnliches zu setzen. Das von uns an 48 (von insgesamt 101 für diese Arbeit verwendeten) Kaninchen angewandte Verfahren der *partiellen tangentialen Decortikation* der Niere scheint uns die Mehrzahl der unerwünschten Begleiterscheinungen zu vermeiden: In Basinarcon-Äther-Narkose wurden transperitoneal von der linken Niere ein bis drei flache, ovale Rindenstücke mit Rasierklingen abgeschält. Der Eingriff erfolgte am Margo lateralis, möglichst fern von den Polen. Der Nierenhilus wurde niemals berührt. Die Größe der entnommenen Rindenkapfen schwankte zwischen 2—8 mm Längsdurchmesser und 0,5—1,5 mm Dicke. Die Niere wurde ohne blutstillende Eingriffe sofort reponiert. Gegenüber J. BING, der allerdings eine völlige „Corticektomie“ durchführte, haben wir die vorübergehende Abklemmung der Nierenarterie unterlassen. Nachfolgende Durchblutungsstörungen sind sonst zu befürchten. Ferner kann die Aufbringung hämostyptischer Mittel auf die große Wundfläche zu unkontrollierbaren Einwirkungen führen. Schließlich steht bei unserer partiellen Methode (außer der anderseitigen, nicht operierten Niere) stets noch genügend normales Gewebe des operierten Organs außerhalb der Decortikationsbereiche zu Vergleichszwecken zur Verfügung.

B. Die experimentelle Erzeugung einer *Hydronephrose* erfolgte an 17 Kaninchen in bekannter Weise durch doppelte *Ligatur des Ureter* etwa 1—2 cm unterhalb des Nierenhilus.

C. Außer durch Vergleich der beiden obigen Versuchsreihen versprochen wir uns weitere Erkenntnisse durch *Kombination* einer partiellen tangentialen Decortikation mit einer (wenige Minuten später angeschlossenen) Ureterligatur an derselben Niere. Wir verfügen über 13 solcher Beobachtungen.

Bei 3 Kaninchen wurde nur dekapsuliert, um etwaige Rückwirkungen dieses Eingriffs auf die histochemischen Reaktionen zu erkennen. — Weitere Tiere waren für die Vorversuche eingesetzt: So wurde statt der Decortikation mit dem Messer eine oberflächliche Rindenverschorfung (mit einem glühenden schmalen Eisenzylinder) versucht; doch erwies sich diese Methode als unterlegen.

Die Tötung der Tiere erfolgte nach einer Versuchsdauer von 3, 4, 12, 14 und 16 Std, von 1 bis 14 Tagen, über 20, 25, 28, 32, 40, 42, 45, 52, 58, 59, 77, 79 bis 120 und 124 Tagen durch Nackenschlag und sofortige Ausblutung. Die lebenswarm entnommenen Nieren wurden in Formalin oder Regaudscher Lösung fixiert, z. T. aber sofort unfixiert unter Messertiefkühlung aufgeschnitten.

Versuchsergebnisse

Histologische Befunde

A. In der normalen Kaninchenniere liegen die Nephrene einmal in verschiedenen Tiefen gestaffelt; zum anderen weisen sie Variationen der Lagebeziehungen ihrer einzelnen Teile zueinander auf, wobei z. B. die Windungen des Zwischen-Schaltstücks oft näher zur Rinde als diejenigen ihres zugehörenden Hauptstückes liegen, gelegentlich aber auch ein umgekehrtes Verhalten zeigen. Es sind deshalb je nach der Schnittführung bei der partiellen tangentialen Decortikation einerseits, der individuellen Topographie des Einzelnephron andererseits vier Möglichkeiten denkbar und auch von uns beobachtet: Am häufigsten scheint eine — natürlich jeweils doppelte — völlige Durchtrennung im Zwischen-Schaltstückbereich vorzukommen, wenn dieser nämlich peripherwärts vom zugehörigen Glomerulum liegt und das entsprechende Hauptstückkonvolut nicht so weit zur Rinde hinaufreicht. Da erfahrungsgemäß die Schnittwunden der Harnkanälchen rasch verkleben, resultiert hierbei also eine intrarenale Unterbrechung des Harnabflusses, wobei sich der Urin von der Verschlußstelle aus über die Henlesche Schleife und das Hauptstück bis zur Bowmanschen Kapsel hinauf aufstaut. Die von uns *erstrebte Nephrohydrose* bildet sich auf diese Weise gesetzmäßig aus.

Allerdings gibt es auch andere Möglichkeiten: Es sind das die selteneren Unterbrechungen im Hauptstück, die praktisch immer mit solchen im zugehörigen Zwischen-Schaltstück gekoppelt sind. Auf diese Weise kann ein einzelnes Nephron mindestens viermal (je nach Art seiner Schlängelung aber auch noch häufiger) durchgeschnitten werden. Je nachdem ob der Halsteil des Hauptstückes von der Bowmanschen Kapsel in Richtung auf das Nierenbecken oder aber in seltenen Fällen auf die Nierenrinde hin abgeht, wird das zugehörige Malpighische Körperchen entweder in der decortizierten Nierenkapsel verbleiben und somit verworfen werden (zweite Möglichkeit) oder aber, von seinem Nephron getrennt, isoliert in der Nähe des Schnitttrandes liegen und allmählich eine Kapselerweiterung mit eventueller Eiweißfüllung zeigen (dritte Möglichkeit). Demgegenüber müssen die ihres „ernährenden“ Glomerulum beraubten Harnkanälchen notgedrungen eine *Inaktivitätsatrophie* aufweisen (s. unten). — Die vierte, wenn auch selbstverständliche Möglichkeit, daß nämlich tiefliegende Nephrene überhaupt nicht von einem oberflächlich geführten Schnitt getroffen werden, muß hier doch mit erwähnt werden, weil auch diese an sich unveränderten Harnkanälchen im Decortikationsbereich zwischen den tangierten Nephronen liegen und bei der Deutung der Detailbefunde eine Berücksichtigung finden müssen.

Entsprechend der normalen Nierenarchitektur liegen die so verschiedenartig getroffenen Harnkanälchen stets dicht gebündelt in Form eines geschlossenen *Gewebscylinders*, der sich von der Decortikationswunde aus senkrecht in das Innere der Niere hinein erstreckt (vgl. Abb. 1 und 2). Er hat eine Länge von etwa einem Viertel bis Drittel der Entfernung zwischen Nierenkapsel und Papillen. Die innere Begrenzung dieses vorwiegend durch seine erweiterten Harnkanälchen auffallenden Gewebs-

teils ist leicht konvex; das entspricht den Scheitelpunkten der tiefstgelegenen, noch beteiligten Henleschen Schleifen.

Ganz allgemein macht sich eine verschiedene *Breite* des Decortikationsbereichs nur in Hinsicht auf den dann adäquat vergrößerten Durchmesser des zylindrischen



Abb. 1. Kaninchenniere: 5 Tage nach partieller tangentialer Decortikation. Längsgetroffene erweiterte Harnkanälchen in dem unterhalb des Operationsgebietes gelegenen zylindrischen Rindenbezirk. Beginnende oberflächliche Cystenbildung. Vergr. 1:25

Nierenteils bemerkbar, wogegen bei zunehmender *Dicke* des abgeschälten Nierenrindenstücks gesetzmäßig eine größere Tiefe des aus vorwiegend erweiterten, aber auch atrophischen sowie unveränderten (s. oben) Harnkanälchen bestehenden Gewebscylindeis erzielt wird.

Im einzelnen erfolgt die Entwicklung der Nephrohydropse folgendermaßen: Innerhalb der *ersten 24 Std* (9 Tiere) sind die histologischen Befunde noch gering, außerdem untereinander teilweise verschieden. Die Bowmanschen Kapselräume zeigen im Decortikationsbereich nur zu einem kleinen Teil eine mäßige, ganz vereinzelte, unmittelbar am Operationsschnitt gelegene Kapseln auch eine stärkere

Erweiterung; einige enthalten geronnene Eiweißmassen. Die Harnkanälchen lassen noch kein sehr prägnantes Verhalten erkennen: Abgesehen von denen, die gemäß obigen Ausführungen unverändert oder kollabiert sind, scheinen die übrigen (wenigstens bei einzelnen Tieren) gegenüber der Umgebung des Decortikationsbereiches leicht erweitert, wobei die Schleifen hervortreten. Bei der Mehrzahl von ihnen läßt es sich allerdings nicht beweisen, daß eine *echte* (d.h. den Basalmembranumfang vergrößernde) Dilatation vorliegt; vielfach wird eine solche nur durch die

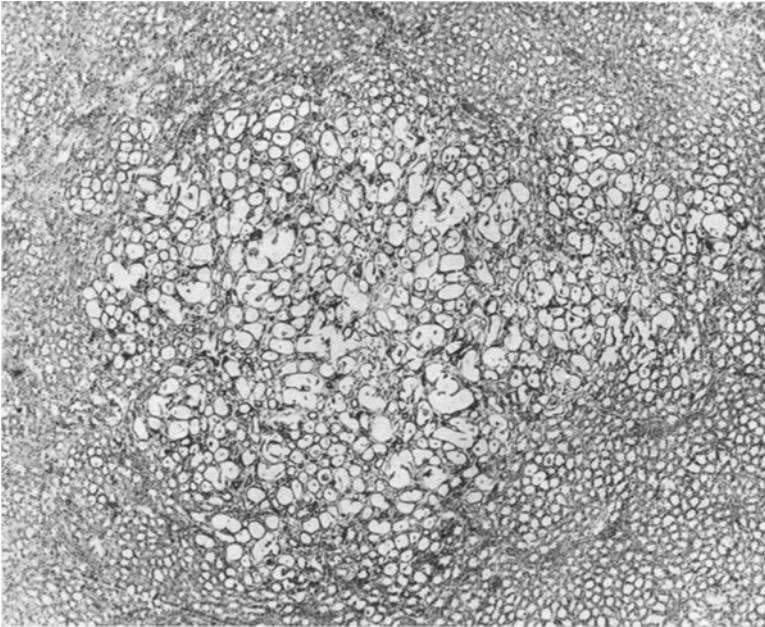


Abb. 2. Kaninchenniere: 12 Tage nach partieller tangentialer Decortikation. In der Mark-Rindengrenze liegender, parallel zur Oberfläche verlaufender Schnitt unterhalb des Operationsgebietes. Umfangreiches Bündel quergetroffener erweiterter Harnkanälchen.

Vergr. 1:70

Atrophie der Tubuluszellen vorgetäuscht, worauf schon ZOLLINGER aufmerksam gemacht hat. Einige aber weisen (außer der durch Atrophie vorgetäuschten) eine *echte* Erweiterung auf. In den Lumina reichlich Erythrocyten und Plasma (bei Goldner-Färbung rot), in anderen kompakte hyaline Cylinder, die positive Fibrinfärbung und PAS-Reaktion geben (bei Goldner grün). Die Zellen selbst lassen (im Gegensatz zur histochemischen Untersuchung, s. unten!) keine wesentlichen Befunde erkennen, insbesondere fehlen hyalintropfige Eiweißablagerungen. Allerdings scheinen die Mitochondrien, soweit sie bei den launischen Färbungen (HEIDENHAIN, ALTMANN) beurteilt werden können, im Decortikationsbereich reduziert. Sammelröhren eng; Interstitium unauffällig; Lymphcapillaren in der Umgebung nur gelegentlich sichtbar. Mehrere kleine Venen hyperämisch. Die Wundfläche der Decortikation wird von einer unmittelbar aufliegenden dünnen Fibrinschicht und darüber von Cruormassen bedeckt; die freiliegenden Stümpfe der durchtrennten

Harnkanälchen sind von einem Fibrinpfropf verschlossen, der unmittelbar in die oberflächliche Pseudomembran übergeht. Eine eigentliche Urininfektion kann nicht entdeckt werden.

Der *zweite Tag* (5 Tiere) bringt gegenüber den vorstehenden Befunden vor allem eine zunehmende, allerdings noch nicht maximale Erweiterung der Hauptstücke, deutlicher der Schleifenteile. Die Füllung des Lumens mit Erythrocyten geht etwas zurück, dagegen sind reichlich kompakte hyaline Cylinder im Decortikationsbereich vorhanden, die in der übrigen Niere völlig fehlen, selbst wenn gelegentlich auch außerhalb des Nh.-Bezirks einige Harnkanälchen ein leicht erweitertes Lumen zeigen sollten. Die Mitochondrien der operativ betroffenen Harnkanälchen sind jetzt eindeutig stark reduziert. Die äußersten Stumpfenden der Harnkanälchen beginnen feintropfig zu verfetten. Auch eine hydropische Umwandlung ist gelegentlich zu verzeichnen! Sehr wesentlich erscheint schließlich das deutliche Hervortreten weiter Lymphgefäße, die prall mit homogener (mit Eosin rosa, mit Sudan gelbrot, bei Fibrinfärbung bläulich gefärbter) Flüssigkeit gefüllt sind und neben erweiterten kleinen Venen auffallen. Jene liegen kaum je innerhalb des Decortikationsbereiches, vielmehr besonders in seinem Randbezirke, allerdings auch in der übrigen Niere.

Vom *dritten und vierten Tage* (5 Tiere) ab ist die Erweiterung der Harnkanälchen, besonders in ihren Schleifenanteilen, hochgradig. Jetzt liegt stets auch eine *echte* starke Dehnung vor. Natürlich wird der Eindruck der Weite noch verstärkt durch die gleichzeitig erhebliche Druck- (und Inaktivitäts-?) Atrophie der Epithelien; sie sind oft so stark abgeflacht, daß sie den Deckzellen der Bowmanschen Kapsel gleichen, was sich besonders eindrucksvoll im Bereich der Macula densa beurteilen läßt. Lymphbahnen und kleine Venen überall — vielleicht mit Bevorzugung der Randgebiete der Decortikationszone — deutlich erweitert. Bemerkenswerterweise deuten sich schon jetzt im Bereich der Operationsschnittwunde Befunde an, die wir vom fünften Tage an mit Regelmäßigkeit sehen:

Das sind die *Cystenbildungen*! Bei allen Tieren vom fünften Tag bis hin zu zwei Wochen (insgesamt an 15 verschiedenen Nieren) haben wir sie beobachtet. Die größten kommen an unserem Material nach fünf (Kaninchen 21) und neun Tagen vor (Kaninchen 35 und 41, Abb. 3). Sie liegen teils noch unter dem Niveau der (durch den Schnitt jetzt entfernten) Nierenkapsel, teils aber auch außerhalb. Sie sind mit bloßem Auge zu erkennen und haben einen Durchmesser bis zu 2,5 mm! Sie werden von einem ganz flachen, endothelartigen Belag ausgekleidet, in welchem wir einmal eine Mitose gesehen haben. Die äußere Wand besteht aus zellreichem jugendlichem Bindegewebe. Es gelingt gelegentlich, eine Kommunikation mit einem Harnkanälchen in der Rindenschnittwunde nachzuweisen; auch gleicht der Cysteninhalt (schlierig; mit Goldner grün gefärbt) weitgehend dem der erweiterten Harnkanälchen.

Die übrigen Befunde des *fünften Tages* sind eine enorme echte Erweiterung der Schleifenabschnitte, eine immerhin deutliche der Hauptstücke, so daß die cylindrischen Herde im gefärbten mikroskopischen Schnitt schon dem bloßen Auge auffallen; im Lumen kompakte Cylinderbildungen, in denen sich immer noch Erythrocyten nachweisen lassen. Weiter sind zahlreiche maximal gefüllte Lymphgefäße nicht nur in der übrigen Niere, sondern auch vereinzelt im Decortikationsbereich zu finden. Im Schnittbereich der Nierenoberfläche wenig Hämosiderin.

Vom *sechsten bis neunten Tage* (9 Tiere) bleiben die Befunde im wesentlichen unverändert stark ausgebildet. Immer wieder sind einige Bowmansche Kapselräume erweitert, mit lockeren Eiweißmassen gefüllt. Die enorm weiten Harnkanälchen behalten ihre Zylinder. Allerdings treten die Lymphbahnen in diesen Tagen

zurück. — Bei einigen der 9tägigen Tiere wurde Lithiumcarmin intravenös gegeben: Die Cylinder werden entsprechend dunkel carminrot; die Epithelien erweiterter Kanälchen speichern z.T. sogar stark Carmin, wogegen die Farbstoffaufnahme in der normalen Umgebung deutlich geringer ist. Die im Decortikationsbezirk gelegenen, von Anfang an atrophischen Kanälchen speichern aus verständlichen Gründen nicht (s. oben).

Der *neunte Tag* bedeutet zweifellos einen Höhepunkt: Neben den weitesten Harnkanälchen (mit gelegentlichen Gitterfasereinrissen) und größten Cysten im

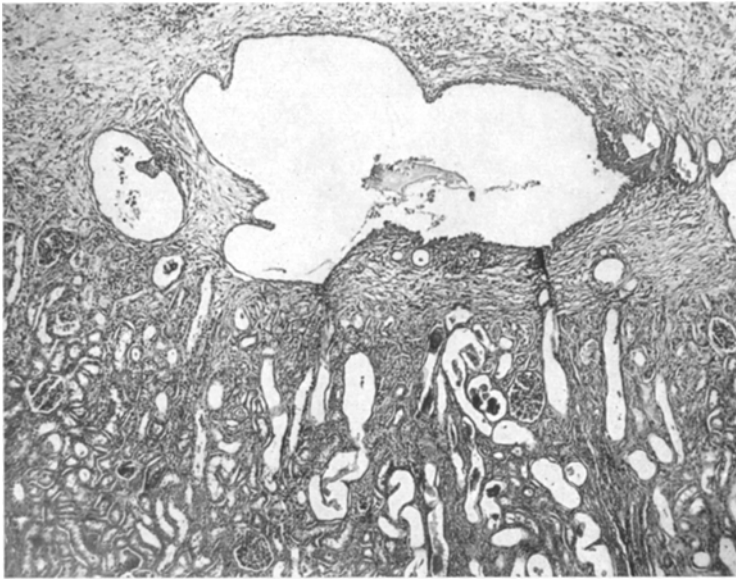


Abb. 3. Eine umfangreiche und mehrere kleine Cysten im Gebiet einer vor 9 Tagen durchgeführten partiellen tangentialen Decortikation der Kaninchenniere. Vergr. 1:60

Operationsbereich (Abb. 3) glaubt man andererseits doch schon etwas mehr atrophische Kanälchen als in den ersten Tagen zu finden. Weiterhin scheint jetzt erstmalig eine wenn auch nur ganz geringe und herdförmige Flüssigkeitsanreicherung im Interstitium aufzutreten, die mit unbedeutender Vermehrung von Bindegewebsfasern einhergeht. Das ist unabhängig von dem nicht weit in die Tiefe vorwuchernden Granulationsgewebe der Operationswunde. Die Zahl der weiten, prall gefüllten Lymphbahnen ist geringer geworden.

Vom *zehnten Tage* an geht die Weite der Harnkanälchen allmählich zurück; die Zahl atrophischer Nephronen steigt. Dagegen halten sich einige erweiterte Bowmansche Kapseln unverändert. Das interstitielle Ödem nebst Sklerose bleiben gering, die Lymphgefäße sind weit. — Nach *zwei Wochen* fallen in das Lumen mäßig erweiterter Harnkanälchen vorspringende hellkernige große Zellen auf, die an Regenerate erinnern; Mitosen finden wir allerdings nicht. Außerdem herdförmig etwas stärkere Sklerosierung. Zahlreiche weite Lymphbahnen. Viele atrophische Harnkanälchen. Zum Teil sind die Wandungen zwischen zwei benachbarten Harnkanälchen äußerst verdünnt und drohen zu zerreißen. Granulombildungen nach

Tubulorrhesis haben wir nicht gesehen. — Nach *drei Wochen* muß die Atrophie der Harnkanälchen als stark bezeichnet werden und beherrscht jetzt das Bild. Nur noch wenige mäßig weite Schleifenteile mit Cylindern (und einzelnen Makrophagen). Schließlich bildet sich ab etwa *fünf Wochen* eine cylinderförmige Narbe mit z. T. sehr weiten, eiweißgefüllten Bowmanschen Kapseln aus. Eiweißcylinder sind in ganz vereinzelt noch vorhandenen weiten Harnkanälchen sogar noch nach *siebzehn Wochen* nachweisbar. Die interstitielle Sklerose bleibt 'gering; die Lymphgefäße sind in vielen Fällen weit.

B. Die experimentelle Erzeugung einer *Hydronephrose* beim Kaninchen durch Ureterligatur ist bereits so häufig beschrieben worden, daß wir uns hier auf solche Befunde beschränken können, die für den Vergleich zwischen Nh. und Hn. wirklich von Bedeutung sind.

Das Verhalten der Bowmanschen Kapselräume läßt sie für Vergleichszwecke als ungeeignet erscheinen. Ähnlich wie bei Nh. sind zwar viele von ihnen erweitert, enthalten auch eiweißartige Massen, andere aber sind unauffällig. Immerhin gibt es auch Fälle mit durchweg weiten Räumen. — Eindentiger lassen sich die Lumenveränderungen der Harnkanälchen beurteilen: Am *ersten Tage* sind die Hauptstücke einigermäßen, die Schleifenteile deutlich weiter gestellt als bei den entsprechenden Stadien der Nh. Allerdings sind auch hier nur die Lumina gemeint, wohingegen sich die Umfänge der Basalmembranen noch nicht als sicher vergrößert erweisen. — Vom zweiten Tage an müssen die Befunde als stark bezeichnet werden, sie übertreffen jetzt aber *nicht* mehr diejenigen einer gleich lange bestehenden Nh.

Ein auffälliger Unterschied gegenüber der entsprechenden Nh. ist das zahlen- und volumenmäßige Zurücktreten von Cylindern. Mit Goldner rot gefärbte Inhaltsmassen fehlen in den Harnkanälchen gänzlich; die mit Goldner grün gefärbten fibrinpositiven Cylinder kommen bei Hn. nur äußerst selten vor, sind schmaler und liegen weit verstreut. Schließlich sind die Lymphbahnen nach Ureterligatur in unseren Fällen in Übereinstimmung mit den Literaturangaben zwar deutlich erweitert, doch kann zumindest am *zweiten Tage* kein wesentlicher Unterschied gegenüber der Nh. festgestellt werden; denn auch dort sind sie vielfach weit und prall gefüllt. Allerdings besteht — wohl im Zusammenhang damit — bei der Hn. eine mäßige Flüssigkeitsdurchtränkung des Interstitium, nicht dagegen bei Nh.

In den nächsten Versuchstagen treten noch keine wesentlichen Änderungen ein: So sind z. B. am *fünften und sechsten Tage* die Kanälchenerweiterungen bei Hn. stark, bleiben aber hinter denen bei Nh. wohl sogar etwas zurück. Gelegentlich beginnende Atrophie der Harnkanälchenepithelien. Die Lymphgefäße sind nach wie vor weit und prall gefüllt, so daß sich in diesem Punkte ab sechstem Tag gegenüber der Nh. mit ihren jetzt nur noch wenig hervortretenden Lymphbahnen Differenzen bemerkbar machen.

Später werden die Harnkanälchen ständig weiter und übertreffen damit allmählich diejenigen der Nh. Die bekannten interstitiellen Flüssigkeitsansammlungen mit beginnender Sklerosierung werden nach etwa *einer Woche* gerade erkennbar, um dann stark zuzunehmen. Dagegen läßt die Lymphgefäßfüllung nach der *dritten Woche* sehr stark nach (wogegen sie in der anderseitigen Kontrollniere oft stärker auffällt). Etwa zur gleichen Zeit setzen allmählich die atrophischen Veränderungen zunächst einzelner, später immer zahlreicherer Harnkanälchen ein. — Nach *acht bis neun Wochen* ist die Atrophie der Mehrzahl von Harnkanälchen evident; die Bowmanschen Kapseln sind jetzt sehr weit und mit eiweißreicher Flüssigkeit gefüllt, die Glomerula werden atrophisch. In den späteren Wochen treten Erythrocyten-

und hyaline Cylinder mehr und mehr auf. — Fornixrisse haben wir nicht sicher beobachtet.

C. Wie vorstehende Ausführungen erkennen lassen, können Abschätzungen zwischen entsprechenden Stadien von Nh. und Hn. in mancher Hinsicht nicht voll befriedigen, unter anderem auch deshalb, weil die Ausgangswerte jeweils verschieden sind. Dagegen gewährt die *Kombination beider operativer Eingriffe am gleichen Organ* die Möglichkeit exakterer Vergleiche.

Nach *einem Tage* finden sich im Decortikationsbereich viele nicht erweiterte Hauptstücke, andere zeigen eine mäßige Weitstellung, die aber geringer als diejenige im übrigen, unter dem Einfluß der Ureterligatur stehenden Nierengewebe ist. Bezüglich der Schleifen ist es allerdings umgekehrt: Diese sind im Decortikationsbezirk zwar nur zu wenigen, dann aber doch stärker als im übrigen Nierengewebe dilatiert. Wichtig dürfte noch der Befund zahlreicher (teils mit Goldner rot, teils grün gefärbter) Cylinder sein, die im übrigen Nierenbereich praktisch völlig vermißt werden. Lymphgefäße (außer im Decortikationsbezirk) überall weit, prall mit Lymphe gefüllt.

In den *nächsten Tagen* sind sichere Unterschiede in der Weite der Harnkanälchen bei Nh. bzw. Hn. nicht mehr feststellbar. Lymphgefäße in der ganzen Niere, d. h. auch im Decortikationsbereich, stark erweitert und prall mit Lymphe gefüllt. Die kollabierten Harnkanälchenstümpfe am Schnitttrand stark feintropfig verfettet, z. T. hydropisch. Schon ab drittem Tag (bis zum zwölften) Cysten im Operationschnitt.

Am *neunten Tag* sind die Harnkanälchen im Decortikationsbereich ganz eindeutig weiter gestellt als in der übrigen Niere. Ein eben beginnendes interstitielles Ödem mit Faserbildung läßt sich aber nur außerhalb des Decortikationsbezirks feststellen. — Nach *zwölf (auch vierzehn) Tagen* sind Lumendifferenzen nicht mehr erkennbar; doch wirkt (im Gegensatz zu den ersten Tagen) der Nephrohydrosebereich jetzt viel „aufgelockerter“ als seine Umgebung, in der noch dichte, d. h. nicht dilatierte Harnkanälchenabschnitte liegen. Demgegenüber sind die in den ersten Tagen im Decortikationsbezirk gelegenen und ihn dichter als seine Umgebung erscheinen lassenden, nicht erweiterten Harnkanälchen jetzt bereits atrophisch.

Nach etwa *vier Wochen* ist die Narbenbildung im Decortikationsbereich deutlich; sie hebt sich gegenüber der Umgebung durch ihre kompaktere Beschaffenheit ab, die vor allem peripher auffällt. Auch nach *acht Wochen* ist die Atrophie und Vernarbung im Nh.-Bezirk noch von der übrigen Niere einigermaßen abgrenzbar. Das trifft sogar noch für *siebzehn Wochen* zu, obwohl jetzt zugegeben werden muß, daß das Aufsuchen der ehemaligen Operationsstelle nur durch die Kapseladhäsionen sicher gelingt. Selten sieht man vom Narbenbereich einen Streifen kollabierten Markgewebes bis hin zum Nierenbecken ziehen.

Enzymatisch-histochemische Befunde

Folgende Fermentsysteme wurden untersucht: *Bernsteinsäuredehydrogenase* (nach SELIGMAN und RUTENBURG, Tetrazolpurpur Bayer); *Lipase und unspezifische Esterase* (nach GOMORI, Tween 60); *alkalische Phosphatase* (nach GOMORI), *saure Phosphatase* (nach GOMORI), *Glycerophosphatase* (nach WACHSTEIN) und *5-Nucleotidase* (nach PEARSE und REIS).

Bei der Anwendung der einzelnen Nachweisverfahren wurde auf die Einhaltung konstanter Reaktionsbedingungen und ausreichender Kontrolluntersuchungen größter Wert gelegt. Der Enzymnachweis erfolgte an frischen, unfixierten, mit dem Messertiefkühlverfahren hergestellten Gefrierschnitten. Postmortale Enzymverlagerungen und Aktivitätsverluste durch Fixierung und Einbettung ließen sich bei diesem Vorgehen auf ein Minimum reduzieren. Die Bebrütungsdauer wurde zur Vermeidung von Diffusionsartefakten so kurz wie möglich gewählt.

Bei der Darstellung der sauren Phosphatase fiel auf, daß in Xylol sehr rasch eine teils diffuse, teils ungleichmäßige Reduktion des Reaktionsproduktes einsetzt, wodurch Aktivitätsverluste vorgetäuscht wurden. An Stelle von Xylol benutzten wir Tetrachloräthylen, das diesen störenden Einfluß nicht aufweist.

Ein wesentlicher Nachteil der mit dem Messertiefkühlverfahren hergestellten Gewebsschnitte liegt in der wechselnden Schnittdicke, die sich gerade bei der Auswertung der Fermentaktivität außerordentlich störend bemerkbar macht. Wir haben die Unzulänglichkeit dieser Methode dadurch zu korrigieren versucht, daß wir gleichzeitig mit der zu untersuchenden Niere die andere Niere des gleichen oder die eines zweiten (d.h. Kontroll-) Tieres auf den Gefriertisch aufgefroren haben, und zwar derart, daß wir beide Nieren mit glatten transversalen Anschnittflächen dicht nebeneinander anordneten (Abb. 6). Bei diesem Vorgehen lassen sich mit einer Messerführung beide Organe unter gleichen Bedingungen schneiden und somit sichere und übersichtlichere Voraussetzungen für eine mengenmäßige Erfassung der Fermentaktivität schaffen. Auch für photometrische Auswertungen bietet unsere Methode durch die Schaffung eines aktuellen Bezugssystems Vorteile. — Die Versuchsdauer betrug 4, 14 und 24 Std, 2, 3, 4, 6, 7, 12 und 40 Tage.

A. Nephrohydrose. Bei einer Versuchsdauer von *vier Stunden* nach partieller oberflächlicher Rindenabtragung zeigen das Fermentverhalten des decortizierten Nierensegmentes und das der übrigen Niere nur unbedeutende Unterschiede. Eine sicher erfaßbare Abschwächung der Fermentaktivität im Decortikationsbereich ist lediglich im aufsteigenden Teil einiger Henlescher Schleifen, und zwar in Nähe des Schleifenscheitelpunktes, festzustellen. Sie betrifft in gleicher Weise die saure Phosphatase-, Bernsteinsäuredehydrogenase- und unspezifische Esteraseaktivität. Übereinstimmend zeigen diese fermentaktiv schwächeren Schleifenabschnitte gleichzeitig auch eine leichte Erweiterung.

Generell unberücksichtigt bleiben bei der Auswertung der Befunde die unmittelbar an die Wundfläche heranreichenden Harnkanälchenstümpfe, die auf Grund mehrerer gleichzeitig einwirkender irritierender Faktoren bei unserem Vorgehen durchweg eine stärkere Schädigung der Fermentaktivität aufweisen als die übrigen Abschnitte der Harnkanälchen des decortizierten Nierensegmentes.

14 Std nach erfolgter Decortikation ist der Aktivitätsverlust der Bernsteinsäuredehydrogenase (Abb. 4), sauren Phosphatase und unspezifischen Esterase im Bereich einzelner aufsteigender Henlescher Schleifen deutlicher geworden und erstreckt sich jetzt auf die gesamte aufsteigende Schleife einschließlich des dazugehörigen Teiles des unterhalb der Schnittführung verbliebenen Zwischenschaltstückes. Auch im Bereich der Haupt- und Übergangsstücke ist eine geringe Abnahme der enzymatischen Aktivität festzustellen. Die histochemischen Reaktionen der alkalischen Phosphatase, sauren Phosphatase und vor allem der 5-Nucleotidase fallen schwächer aus als in der übrigen Nierenrinde. Ebenso treten hier die durch Bernsteinsäuredehydrogenase aus Diphenyltetrazoliumchlorid gebildeten Formazan-kristalle etwas spärlicher und feinkörniger in Erscheinung.

Nach *24 Std* Versuchsdauer ist innerhalb der im Zwischenschaltstück unterbrochenen Nephrene bereits ein hochgradiger Schwund der Fermentaktivität ein-

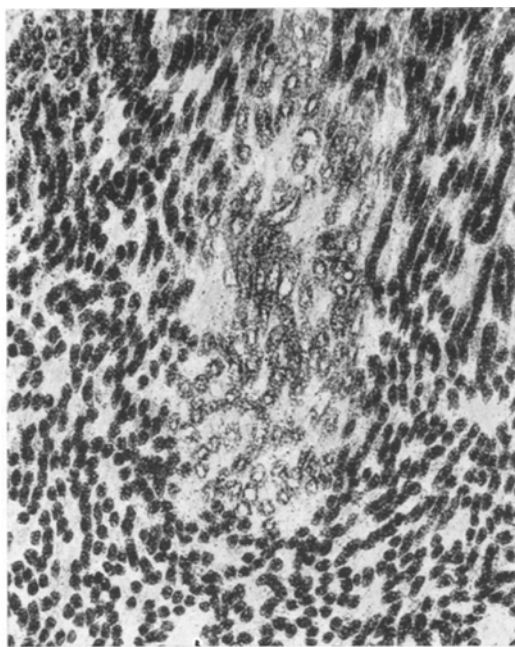


Abb. 4. Kaninchenniere: Darstellung der Bernsteinsäuredehydrogenaseaktivität 14 Std nach partieller tangentialer Decortikation. Erweiterung der aufsteigenden Henleschen Schleifen im Decortikationsbereich mit deutlicher Abnahme der Fermentaktivität. Vergr. 1:50

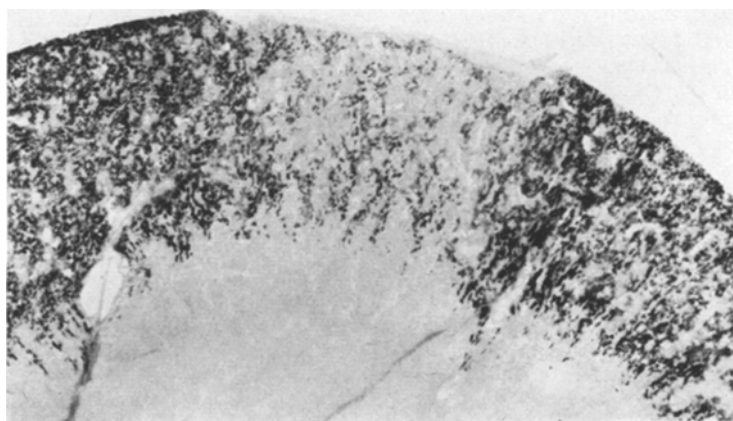


Abb. 5. Kaninchenniere: Darstellung der alkalischen Phosphataseaktivität 3 Tage nach partieller tangentialer Decortikation. Erhebliche Aktivitätsverluste im Decortikationsbereich. Vergr. 1:12

getreten, der nach 48, 72 (Abb. 5), spätestens aber nach 96 Std total ist. Neben diesen durch Harnaufstau erweiterten fermentinaktiven Harnkanälchenanteilen zeigen auch nicht erweiterte Harnkanälchenabschnitte der Rinde und äußeren Markzone frühestens nach 24 Std Versuchsdauer eine geringe Verminderung der Fermentaktivität, die sich zum Teil auch auf die Sammelrohre der inneren Markzone erstreckt. Der Aktivitätsverlust dieser offenbar nach Durchtrennung der Hauptstücke funktionslos gewordenen Harnkanälchenabschnitte nimmt ebenfalls zu, allerdings weniger rasch als bei den im Zwischenschaltstück unterbrochenen Harnkanälchen. Nach 12 Tagen ist auch in diesen Kanälchenabschnitten die Enzym-

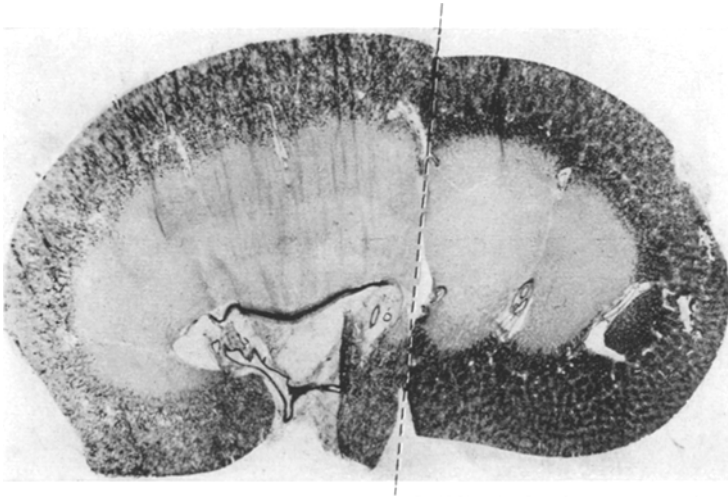


Abb. 6. Kaninchenniere: Darstellung der alkalischen Phosphataseaktivität 14 Std nach erfolgter Ureterligatur mit bereits deutlich erkennbarer Aktivitätsabnahme. Rechts von der Trennlinie die Niere der Gegenseite als Kontrolle. Gleiche Schnittdicke. Vergr. 1:2,5

aktivität erloschen, wobei oftmals Spuren einer sauren Phosphataseaktivität am längsten zu beobachten sind. Das decortizierte Nierensegment imponiert jetzt, abgesehen von den wenigen tiefliegenden und von der Decortikation nicht betroffenen Nephronen, als geschlossener, infarktähnlich angeordneter fermentinaktiver Gewebsteil, der sich auf Rinde und äußere Markzone ausdehnt und bei Darstellung der unspezifischen Esterase- und sauren Phosphataseaktivität angedeutet auch die innere Markzone ergreift, wo der größere Teil der Sammelrohre, der vom Harn der angrenzenden Nierenabschnitte durchströmt wird, noch fermentaktiv ist.

B. Hydronephrose. Nach 4 Std Versuchsdauer ist im Bereich der inneren Markzone bereits eine deutliche Abschwächung der sauren Phosphatase- und unspezifischen Esteraseaktivität nachweisbar, die sich auch auf die Sammelrohre der äußeren Markzone erstreckt und andeutungsweise die Zwischenschaltstücke und aufsteigenden Henleschen Schleifen erreicht, wobei in letzteren die Abnahme der Formazankristallbildung deutlicher als die der Reaktionsprodukte der übrigen Fermente in Erscheinung tritt. Im Rindenbereich ist das Verhalten der enzymatischen Funktionen zu diesem Zeitpunkt noch unverändert. Im ganzen gesehen ist die Aktivitätsabnahme der einzelnen Fermentsysteme als stärker zu bezeichnen als während des gleichen Zeitraumes nach Decortikation.

14 Std nach Ureterligatur hat der Schwund der enzymatischen Aktivität vor allem im Bereich der Sammelrohre, Zwischenschaltstücke und Henleschen Schleifen weiter zugenommen. Aber auch in der Rinde fallen in Haupt- und Übergangsstücken die Reaktionen der *alkalischen Phosphatase* (Abb. 6), sauren Phosphatase, 5-Nucleotidase, Glycerophosphatase, unspezifischen Esterase und Bernsteinsäuredehydrogenase deutlich schwächer aus als die der Kontrollniere.

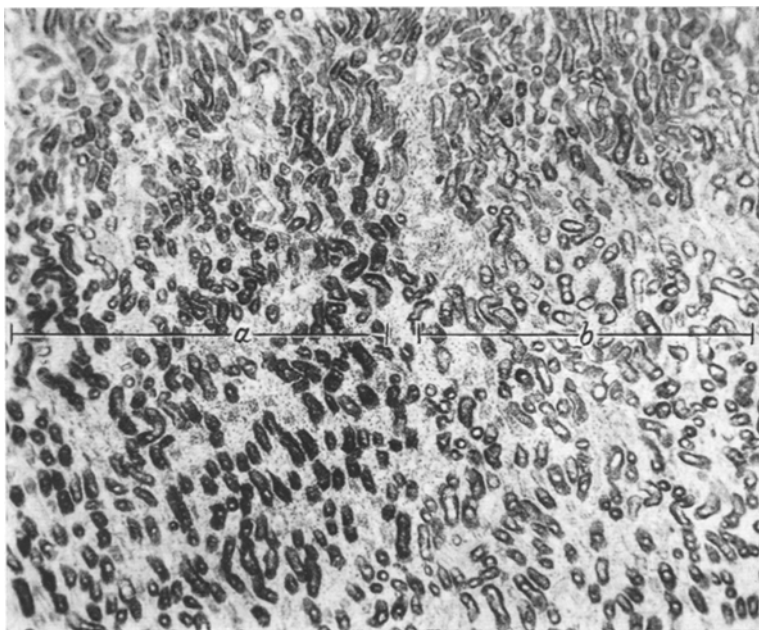


Abb. 7. Kaninchenniere: Darstellung der Bernsteinsäuredehydrogenase 4 Std nach partieller tangentialer Decortikation, kombiniert mit Ureterligatur. Im Decortikationsbereich (a) im Gegensatz zu dem hydronephrotischen Abschnitt (b) nur geringgradige Erweiterung der aufsteigenden Henleschen Schleifen mit unbedeutender Abnahme der Fermentaktivität. Vergr. 1:80

Mit zunehmender Versuchsdauer ist eine deutliche, jedoch von Fall zu Fall unterschiedliche Progredienz der Aktivitätsabnahme sämtlicher Fermentsysteme in der Reihenfolge Mark und Rinde festzustellen. Die im Gegensatz zu Nh. rascher einsetzende Fermentaktivierung verläuft in späteren Phasen etwas protrahierter und erreicht erst nach 6—12 Tagen ihren Höhepunkt. Der Aktivitätsverlust bei Hn. tritt nicht in sämtlichen Nierenarealen gleichmäßig, sondern unterschiedlich in Erscheinung, und selbst nach 40 Tagen Versuchsdauer sind noch vereinzelt kleine fermentaktive Areale der Rinde, vor allem in den basalen Nierenabschnitten, anzutreffen, in denen einzelne nur wenig erweiterte Hauptstücke eine noch angedeutet positive alkalische Phosphatase-, saure Phosphatase- und Bernsteinsäuredehydrogenasereaktion ergeben. In den Glomerula ist bei Hydronephrose etwa nach 48 Std eine vorübergehende geringe Zunahme der sauren Phosphataseaktivität zu erkennen; darüber hinaus tritt gelegentlich auch eine positive alkalische Phosphatase- und 5-Nucleotidasereaktion zur gleichen Zeit in Erscheinung.

C. Decortikation bei gleichzeitiger Ureterligatur. Die Ergebnisse der histochemischen Fermentreaktion bei Decortikation und gleichzeitiger Ureterligatur sind quantitativ und qualitativ grundsätzlich die gleichen wie bei getrenntem Vorgehen (Abb. 7). Lediglich einzelne Bündel von Sammelröhren im Decortikationsbereich zeigen nach 14 Std Versuchsdauer eine stärkere Erweiterung und zugleich auch einen ausgedehnteren Aktivitätsschwund der Fermente als die Sammelrohre der nicht decortizierten Nierenabschnitte.

Besprechung der Befunde

Bei der Auswertung unserer Versuchsergebnisse glauben wir uns auf drei Fragenkomplexe beschränken zu können: Auf die Erweiterung der Nephronen nebst Cylinderbildung; auf die morphologisch und histochemisch faßbaren Veränderungen der Kanälchenepithelien und auf die mit der Funktion des Lymphgefäßsystems eng verbundenen interstitiellen Flüssigkeitsansammlungen, gefolgt von Sklerosierungen.

Die Dehnungen der Bowmanschen Kapselräume sind zu unregelmäßig, als daß sie zu Vergleichszwecken ausgewertet werden könnten. Dagegen lassen sich die *Volumenveränderungen der Harnkanälchen* gesetzmäßig überblicken. Im Gegensatz zu der sogleich einsetzenden, wenn auch noch mäßigen Erweiterung nach Ureterligatur sind die Befunde am 1. Tage nach Decortikation auffallend gering. Das Gegenteil wäre zu erwarten, da sich der Aufstau in einem so kurzen Kanälchenabschnitt wie dem nur bis zum Zwischenschaltstück reichenden Nephronrest viel rascher vollziehen müßte als in dem durch das voluminöse Nierenbecken erweiterten Hohlraumssystem bei experimenteller Hydronephrose. Die naheliegende Erklärung, der produzierte Harn würde aus den angeschnittenen Harnkanälchenstümpfen in den Operationsbereich absickern, läßt sich durch den histologischen Befund nicht stützen. Wir nehmen deshalb an, daß als Folge des Operationstraumas ein vorübergehender funktioneller Stop der Harnbereitung vorliegt. Diese örtliche postoperative Anurie könnte nerval bedingt sein, da sich durch Blutgefäßdurchschneidungen bedingte Stromumschaltungen nicht so rasch einregulieren würden; denn schon am 2. Tage setzt eine deutliche Harnflut ein.

Die Ursache der in den ersten Tagen im Decortikationsbereich gegenüber der Hn. erheblich verstärkten *Cylinderbildung* ist nicht eindeutig zu klären. Nur z.T. handelt es sich um Blutplasma, das samt Erythrocyten aus der Operationswunde in die Harnkanälchenstümpfe einsickert. Vielfach läßt sich aber eine eindeutige Cylinderbildung aus Eiweiß erweisen, das durch unverletzte Glomerula durchgetreten ist. Da nach RUSZNYÁK, FÖLDI und SZABÓ u.a. normalerweise Eiweiß (ähnlich wie Lithiumcarmin) das Glomerulumfilter passiert, könnte es sich um solche Proteinbeimengungen des Urins handeln, die nach Stagnation und

Wasserresorption eingedickt im Lumen zurückbleiben. Damit wäre gleichzeitig eine Resorptionsstörung der Harnkanälchenepithelien erwiesen, da normalerweise das Eiweiß restlos rückresorbiert wird. Doch kann man eine zusätzliche Permeabilitätsstörung der Glomerulumcapillaren als Folge einer kreislaufbedingten örtlichen Hypoxämie zumindest nicht mit Sicherheit ausschließen.

In den nächsten Tagen steigert sich der Aufstau nach Decortikation rasch und übertrifft den nach Ureterligatur eindeutig. Nach einem Höhepunkt um den 9. Tag läßt die maximale Dilatation im Nh.-Bereich bald nach, wogegen die Erweiterung bei Hn. noch zunimmt, um erst viel später (etwa nach der 3. Woche) nur allmählich abzusinken. Hier wird die „Windkesselfunktion“ des Nierenbeckens bei Hn. evident. In Auswertung dieser Befunde müssen wir zumindest für das Kaninchen der vielfach vertretenen Meinung (s. zuletzt bei STAEMMLER) widersprechen, die Erweiterung der Harnkanälchen bei Hn. gehe zu einem wesentlichen Teil auf Konto einer Kontraktion des Nierenbeckens und damit eines pyelotubulären Refluxes! Auch ohne jede Mithilfe eines solchen Harnrückflusses ist eine maximale Dilatation bei Nh. die Regel! Sie übertrifft vielfach diejenige bei Hn.

Einzelne Befunde nach wenige Stunden bestehender Decortikation nebst gleichzeitiger Ureterligatur scheinen unserer Auffassung zunächst zu widersprechen (s. S. 479). Wir anerkennen in der sehr seltenen Erweiterung der zum Decortikationsbereich gehörenden Sammelröhren nicht allgemein den pyelotubulären Reflux, sondern erklären die Weitstellung als eine Folge des im gleichen Nierensegment erfolgten operativen Eingriffs. Ganz allgemein darf die Funktion der Sammelröhren nebst Nierenpapille nicht rein mechanistisch gesehen werden; es müssen auch hierbei komplizierte nervale Steuerungen vorliegen. — Jedenfalls sind die zu einer Decortikation gehörenden Sammelröhren in späteren Tagen stets *eng*!

Die *morphologisch faßbaren Veränderungen* der Kanälchenepithelien sind enttäuschend und zu einer kritischen Unterscheidung zwischen Nh. und Hn. wenig verwertbar. Sie sprechen für die Auffassung von APITZ und RANDERATH u. a., daß die nephrotischen Veränderungen bei der Nephrohydrose des Menschen als primär gelten müssen.

Hyalintropfige oder andere Ablagerungen fehlen. Die mangelnde Resorptionsfreudigkeit der Epithelien gegenüber Eiweiß scheint in Gegensatz zu dem gelegentlich stärkeren Befund von Carminkörnchen im Decortikationsbereich zu stehen. Doch muß das nicht unbedingt als gesteigerte Aufnahmefähigkeit, sondern eher als verzögerte Ausstoßung gedeutet werden. Auch der allmähliche Schwund der Mitochondrien ist wegen der launischen färberischen Darstellung nicht überzeugend differentialdiagnostisch auszuwerten. Die Atrophie der Kanälchenepithelien tritt bei Nh. in den erweiterten Nephronen erstmalig am 2.—4. Tage als Folge des Drucks auf; bei Hn. setzt sie erst später ein (6.—14. Tag, s. auch PONFICK).

Leider dürfen die Befunde an den Harnkanälchenstümpfen (Verfettung, hydropische Entartung u. a.) nicht zu allgemeinen Folgerungen verleiten. Sie

liegen nämlich noch so dicht am Operationsgebiet, daß sie als unmittelbare Folge des mechanischen Traumas (nebst mangelnder Sauerstoffutilisation usw.) gelten müssen.

So wenig erfolgreich also die rein histologische Untersuchung abläuft, so aufschlußreich sind die *enzymatisch-histochemischen Befunde*. Wie wir nachgewiesen haben, geht die Entstehung sowohl der Hn. als auch der Nh. mit einer raschen Hemmung der tubulär-fermentativen Zelleistung einher, deren Ausmaß in erster Linie von dem Grad der Harnkanälchen-erweiterung selbst und damit von der Menge des aufgestauten Harnes abhängig ist. Dieser übereinstimmende Befund läßt darauf schließen, daß in beiden Fällen gleiche Faktoren den Inaktivierungsprozeß bewirken. Dabei ist in erster Linie an eine Blockierung der wirksamen Gruppen der Fermente durch die infolge des Harnstaus vermehrt anfallenden Reaktions- und Zerfallsprodukte zu denken, wobei Änderungen der Permeabilitätsverhältnisse von zusätzlicher Bedeutung sein dürften. Der rein mechanische Effekt des Harnstaus kann in so kurzer Zeit nach allgemeinen Erfahrungen keine entscheidende Bedeutung haben. Ebenso dürfte O_2 -Mangel, der als Folge der Decortikation für einzelne Harnkanälchenabschnitte zutreffen könnte, bei diesem Inaktivierungsvorgang nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die anfänglich nur hemmenden Faktoren werden bei längerem Bestehen des Harnstaus zu Destruktoren, wofür die im Schrifttum bekannte Tatsache spricht, daß nach Aufheben des Harnstaus nach ein bis zwei Tagen zwar noch eine weitgehende, nach fünf bis sechs Tagen aber nur noch teilweise eine Fermentreaktivierung festzustellen ist, die selbst zwanzig Tage danach noch keine Neigung zu Restitution erkennen läßt (ERÄNKÖ und NIEMI). Bei Hn. haben wir nach anfänglich raschem Schwund der sauren Phosphataseaktivität in späteren Phasen oftmals wieder eine geringe Aktivitätszunahme festgestellt. Wir glauben, daß hierfür eine Änderung der Wasserstoffionenkonzentration im Gewebe verantwortlich ist, die gerade für den Ausfall der histochemischen Reaktionen der sauren Phosphataseaktivität nach Untersuchungen von NEWMAN, KABAT und WOLF entscheidende Bedeutung hat und somit nicht als Ausdruck einer echten Reaktivierung zu werten ist, sondern wahrscheinlich das Ergebnis unspezifischer Bleiniederschläge in einem geänderten Wasserstoffionenmilieu darstellt.

Neben der durch Anreicherung von Stoffwechsel- und Zerfallsprodukten erklärten Fermentinaktivierung läßt sich in den nicht erweiterten, nach Durchtrennung der Hauptstücke bei Decortikation funktionslos gewordenen Harnkanälchenabschnitten ebenfalls ein Inaktivierungsvorgang beobachten, der später einsetzt als der in den durch Harnaufstau erweiterten Kanälchenabschnitten, langsamer abläuft und im

wesentlichen auf das Fehlen von Aktivatoren zurückzuführen sein dürfte.

ERÄNKÖ und NIEMI konnten bei Embryonen feststellen, daß die Phosphataseaktivität in den Tubulusepithelien erst mit einsetzender Harnproduktion in Erscheinung tritt. Die Fermentinaktivierung in funktionslos gewordenen Harnkanälchen dürfte somit den umgekehrten Vorgang darstellen. Vielleicht läßt sich auch die Tatsache, daß bei der Darstellung der alkalischen Phosphataseaktivität in der normalen Niere immer wieder neben vollaktiven Nephronen auch solche mit nur schwacher oder spurenhafter Aktivität festzustellen sind, in ähnlicher Weise deuten, nämlich als Ausdruck einer zeitweiligen Ausschaltung von der Harnproduktion.

Der oben bereits besprochene Befund, daß in den nach tangentialer Decortikation im Zwischenschaltstück unterbrochenen Harnkanälchen während der ersten Stunden der Harnstau langsamer anläuft als bei Hn., wird durch die im gleichen Maße verzögerte Fermentinaktivierung voll bestätigt. Es handelt sich also um eine sowohl morphologisch als auch histochemisch gesicherte Erscheinung.

In den späteren Phasen dagegen — etwa nach 24 Std Versuchsdauer — schreitet die Fermentinaktivierung in den nephrohydrotischen Kanälchenabschnitten rascher fort als bei Hn. Hierfür dürfte der unnachgiebige Stop bei Nh. im Gegensatz zur Hn. (Nierenbecken = Windkessel) verantwortlich sein und vor allem die von uns festgestellte Tatsache, daß bei Nh. in viel höherem Maße als bei Hn. Ausfällungen von Eiweißstoffen in Form von Cylinderbildungen in den Harnkanälchen anzutreffen sind, die z.T. sogar phosphataseaktive Substanzen einschließen und als zusätzlich inaktivierendes Agens eine Rolle spielen könnten.

Weitgehende Schlüsse läßt schließlich die Beobachtung des Verhaltens der *Lymphgefäße* zu, wobei die Befunde bei Nh. auch Folgerungen für die Richtigkeit der bisher für die Hn. geltenden Anschauungen erlauben. Die allseits anerkannte und auch von uns bestätigte Tatsache der beachtlichen Erweiterung der intrarenalen Lymphgefäße nach Ureterligatur (s. RÉNYI-VÁMOS u.a.) erfährt in der Literatur zwei verschiedene Deutungen. Die mechanische (GIRGENSOHN u.a.) nimmt an, die zarten Gefäße würden durch das sich dehnende Nierenbecken abgeklummt, wodurch ein Lymphstau erfolgt. Demgegenüber erklären RUSZNYÁK, FÖLDI und SZABÓ die maximale Lymphgefäßfüllung als Folge einer dynamischen Insuffizienz des Lymphkreislaufs bei Überangebot von Lymphe: Die Transportkapazität reiche nicht aus. Wir neigen der funktionellen Theorie aus dem Grunde zu, weil bei Hn. die Lymphgefäßfüllung bereits am 1. Tage einsetzt, wo von einer mechanischen Verlegung der Lymphbahnen noch kaum die Rede sein kann. Hinsichtlich der Pathogenese der dynamischen Insuffizienz sind wir jedoch in einem wesentlichen Punkt anderer Auffassung. Dazu veranlaßt uns der Befund bei Nh.! Nach RUSZNYÁK, FÖLDI und SZABÓ, die sich

auf BABICS und RÉNYI-VAMOS stützen, soll vor allem der Reflux von Harn aus dem Nierenbecken ins Niereninterstitium die Quelle des vermehrten „Lymph“angebotes sein, wobei noch zusätzlich Histamin die Blutgefäßpermeabilität steigert. Da wir aber fast gleichstarke Lymphgefäßfüllungen nach Decortikation festgestellt haben, wobei doch offensichtlich keinerlei Reflux aus dem Nierenbecken besteht, dürfte der Rückstrom von Harn nicht den Angelpunkt der dynamischen Insuffizienz darstellen. Wir sehen vielmehr die Steigerung des Flüssigkeitsangebotes durch Rückresorption aus den aufgestauten Nephronen und Abgabe aus den Kanälchenepithelien in das Niereninterstitium hinein für das Wesentliche an [vgl. KAISERLING (1) (2)]. Das erklärt das gleiche Verhalten bei Nh. wie bei Hn. Zweifellos spielen daneben aber auch noch (nerval gesteuerte?) funktionelle Einflüsse eine Rolle, die vom mechanischen Aufstau unabhängig sind. Das dürfte die erhebliche Lymphgefäßfüllung sowohl in den vom Decortikationsbezirk weit abgelegenen Nierenbezirken als auch in der anderseitigen Kontrollniere erklären. Schon HOLLE u. Mitarb. ist ähnliches bei experimenteller Ischämie der Nieren aufgefallen. Die Deutung dieser Befunde ist problematisch und bedarf weiterer Untersuchungen.

Abschließend scheint uns immerhin der Hinweis wichtig, daß wir mit unseren Ausführungen nicht etwa grundsätzlich das Vorkommen des pyelovenösen bzw. pyelolymphatischen Refluxes bei Hn. leugnen wollen, der ja unter anderem durch FUCHS und POPPER sowie die schönen Untersuchungen HELMKES eindeutig bewiesen ist. Auch bezweifeln wir nicht eine verstärkende Wirkung rückgeflossenen Harns auf die Tätigkeit der Lymphgefäße.

Wenn viele Autoren (APITZ, HELMKE, auch BÜCHNER) — unseres Erachtens mit Recht — den Aufstau von Harn und seinen Austritt ins Interstitium für die schweren Sklerosierungen anschuldigen, dann fragt sich, warum diese im Decortikationsbereich gering, bei Hn. aber so ausgedehnt sind. Das hängt wohl mit der *Menge* des infiltrierten Harns zusammen, der bei Hn. selbst bei maximaler Funktion der Lymphbahnen nicht mehr vollständig abtransportiert wird. Dagegen tritt im Decortikationsbereich nur wenig Urin aus, da ja die zahlreichen atrophischen Nephrone funktionslos sind und die tatsächlich gestauten Harnkanälchen ihre Funktion rascher einstellen als sie es bei Hn. tun würden. Jedenfalls darf nicht etwa der Schluß gezogen werden, daß der im Nh.-Bezirk anfallende Urin rascher drainiert würde, da ja auch im Kombinationspräparat (Nh. plus Hn.) der Decortikationsbezirk trotz der allgemeinen Überlastung des Lymphsystems doch arm an Sklerosierungen bleibt. Aus denselben morphologischen Befunden ist weiter zu schließen, daß dem mechanischen Dehnungseffekt des sich erweiternden Nierenbeckens für die Ausbildung der (bei Hn. hochgradigen!) interstitiellen Sklerose der Niere nicht die alleinige Bedeutung zukommt.

Anhangsweise sei noch kurz zur *Genese der Cysten* Stellung genommen. Sie können in der Niere auf die verschiedensten Ursachen zurückgeführt werden. WHITE und BRAUNSTEIN unterscheiden 6 Gruppen, und zwar eine kongenitale, obstruktive, neoplastische, vasculäre, entzündliche und parasitäre Genese. Zu den entzündlich bedingten, d.h. den in Narbenbereichen auftretenden, dürften die von uns beobachteten Cysten zu rechnen sein. Zusätzlich spielen aber noch die Obstruktion, vielleicht auch Durchblutungsstörungen eine Rolle (GIBSON).

Die Cysten können nur nach Durchtrennung der Nephronen im Bereich der Schaltstücke auftreten. Das Vorsickern von Urin unter erhöhtem Druck gegen das die Harnkanälchenstümpfe abschließende frisch granulierende Gewebe des Operationsbereichs führt zur Ausbildung der mit einem flachen bis kubischen Epithel ausgekleideten cystischen Hohlräume. Häufig sind eindeutige Verbindungen zu den erweiterten Kanälchensystemen zu erkennen, die jedoch selbst niemals diese Weite erreichen. Entscheidend für die Cystenbildung ist also die in dem Narbengewebe mögliche freie Entfaltung von Hohlräumen. Fraglich ist, ob eine verschiedentlich angenommene zusätzliche Sekretion des auskleidenden Epithels eine weitere Verstärkung der Cystengröße hervorruft. Beim Übergang des umgebenden Bindegewebes in eine stärkere Schrumpfung (nach ungefähr 14 Tagen) werden die Cysten kleiner bzw. verschwinden wieder vollständig.

Zusammenfassung

Beim Vergleich einer durch partielle tangentielle Decortikation erzeugten Nephrohydrose mit einer infolge Ureterligatur entstandenen Hydro-nephrose ergeben sich eindeutige Unterschiede bezüglich des Entwicklungstempos der Harnkanälchenerweiterungen. Da die „Windkessel“-Funktion des Nierenbeckens bei Nh. nicht zur Auswirkung gelangen kann, wird hierbei der Ablauf von anfänglicher Erweiterung und anschließender Atrophie der Nephronen wesentlich beschleunigt. Obwohl bei Nephrohydrose ein Harnrückfluß aus dem Nierenbecken in die Harnkanälchen mit Sicherheit fehlt, wird doch eine maximale Dilatation der Nephronen beobachtet; deshalb muß die Notwendigkeit der Annahme eines pyelotubulären Refluxes beim Kaninchen bezweifelt werden. Verstärkte Cylinderbildung bei Nephrohydrose ist auf Resorptionsstörungen der Tubulusepithelien, vielleicht auch zusätzliche Permeabilitätsstörungen der Glomerula zurückzuführen. Hyalintropfige Umwandlungen der Nierenepithelien oder ähnliches werden vermißt. Parallel mit den wechselnden Erweiterungen der Harnkanälchen verlaufen die enzymatisch-histochemisch erkannten Blockierungen bzw. späteren Destruktionen verschiedener Fermente in den Tubulusepithelien. — Da ähnlich wie bei Hydronephrose auch bei Nephrohydrose die Lymphgefäße meist stark erweitert und gefüllt sind, obwohl doch bei letzterer das Nierenbecken freien Abfluß besitzt, darf die Bedeutung eines pyelolymphatischen Refluxes für die Auslösung einer dynamischen Insuffizienz der Lymph-

bahnen nicht überschätzt werden. — In den nach Decortikation entstehenden Rindennarben wird Cystenbildung beobachtet.

Summary

The comparison of nephrohydrosis produced by partial tangential decortication with hydronephrosis caused by ligature of the ureter yields evident differences in the speed of developing dilatations of the kidney-tubules. As the „Windkessel“-function of the renal pelvis is not effective in nephrohydrosis the course of initial dilatation and subsequent atrophy of the nephrons is essentially accelerated. Although in nephrohydrosis there is no reflux of urine from the renal pelvis into the kidney-tubules, a maximal dilatation, however, of the nephrons is observed; therefore it must be doubted whether it is necessary to assume a pyelotubular reflux in the rabbit. Increased formation of casts in nephrohydrosis is due to disturbances in the resorption of the epithelium of the tubules, perhaps also to additional disturbances in the permeability of the glomeruli. The formation in the renal epithelium of hyaline droplets or else is missing. The histochemically demonstrable blockade and the later the destruction of various ferments in the epithelium of the tubules run parallel to the changing dilatations of the kidney-tubules. The lymph-vessels in nephrohydrosis like in hydronephrosis are in most cases intensively dilated and filled although the drainage of the renal pelvis is efficient. Therefore the significance of a pyelolymphatic reflux as a cause of a dynamic insufficiency of the lymph-vessels should not be over-estimated. After decortication a formation of cysts in the cortical scars is observed.

Literatur

- APITZ, K.: Die Paraproteinosen. *Virchows Arch. path. Anat.* **306**, 631 (1940). — BABICS, A., u. F. RÉNYI-VAMOS: Das Lymphgefäßsystem der Niere und seine Bedeutung in der Nierenpathologie und Chirurgie. Budapest: Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften 1957. — BIND, J.: Effect of partial corticectomy and partial medullectomy on the kidneys of various mammals. *Acta med. scand. Suppl.* **234**, 26 (1949). — BOHNENKAMP, H.: Zur Frage der Nephrosen. *Virchows Arch. path. Anat.* **236**, 380 (1922). — BRASS, K.: Die Eiweißstoffwechselstörungen des Plasmocytomkranken. Frankfurt. *Z. Path.* **57**, 367 (1943). — BÜCHNER, F.: Spezielle Pathologie, 1. Aufl. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1955. — EHRLICH, W.: Die Nierenerkrankung bei Bence-Jonesscher Proteinurie. *Z. klin. Med.* **121**, 396 (1932). — ELLENBECK, H. D.: Über die Nierenveränderungen bei Bence-Jonesscher Proteinurie. *Münch. med. Wschr.* **1937**, 1804. — ERÄNKÖ, O., and M. NIEMI: Histochemically demonstrable phosphatases in the kidney of hydronephrotic rats. *Acta path. microbiol. scand.* **35**, 357 (1954). — FUCHS, F., u. H. POPPER: Über die Gewebsspalten der Niere. *Virchows Arch. path. Anat.* **299**, 203 (1937). — GEISER, W.: Experimentell erzeugte chronisch-interstitielle

Nephritis. Virchows Arch. path. Anat. **330**, 463 (1957). — GIBSON, TH. E.: Inter-relationship of renal cysts and tumors: Report of three cases. J. Urol. (Baltimore) **71**, 241 (1954). — GIRGENSOHN, H.: Die Bedeutung der Lymphgefäße in der Nierenpathologie. Z. Kreisf.-Forsch. **41**, 111 (1952). — HELMKE, K.: Die Nierenveränderungen bei Harnstauung, besonders über die Bildung von „Lymphgefäß- und Venencylindern“ bei chronischer Harnstauung. Virchows Arch. path. Anat. **302**, 323 (1938). — HENSCHEL, E.: Über die plastische Dehnung des Nierenparenchyms bei der experimentellen Hydronephrose der weißen Maus. Virchows Arch. path. Anat. **329**, 751 (1957). — HÖPKER, W.: Die Nierenfunktion des Plasmo-cytomkranken. Dtsch. med. Wschr. **1948**, 154. — HOLLE, G., R. BURKHARDT, S. ARNDT u. M. BLÖDORN: Über manometrische, histochemische, histologische und phasenoptische Befunde bei ischämischer Hypoxydase. Virchows Arch. path. Anat. **327**, 150 (1955). — KAISERLING, H.: (1) Lymphgefäße und Lymphangitis der Niere. Virchows Arch. path. Anat. **306**, 322 (1940). — (2) Die Ausbreitungsformen der Nierenlymphbahninfectione und die lymphogene Nephrose. Virchows Arch. path. Anat. **309**, 561 (1942). — KAISERLING, H., u. TH. SOOSTMEYER: Die Bedeutung des Nierenlymphgefäßsystems für die Nierenfunktion. Wien. klin. Wschr. **1939**, 1113. — NEWMAN, W., E. A. KABAT and A. WOLF: Histochemical studies on tissue enzymes. V. A difficulty in enzyme localisation in the acid range due to selective affinity of certain tissues for lead, its dependence on p_H . Amer. J. Path. **26**, 488 (1950). — NONNENBRUCH, W.: Das extrarenale Nierensyndrom. Dtsch. Arch. klin. Med. **189**, 56 (1942). — PEARSE, A. G. E.: Histochemistry, theoretical and applied. London: J. & A. Churchill 1954. — PONFICK, E.: Über Hydronephrose. Beitr. path. Anat. **49**, 127 (1910). — RANDEKATH, E.: Pathologisch-anatomische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Nierenveränderungen bei Bence-Jonesscher Proteinurie. Z. klin. Med. **127**, 527 (1935). — RÉNYI-VÁMOS, F.: Neue Beiträge und Richtlinien zur Anatomie des Lymphgefäßsystems. Virchows Arch. path. Anat. **328**, 503 (1956). — RUSZNYÁK, I., M. FÖLDI u. G. SZABÓ: Physiologie und Pathologie des Lymphkreislaufes. Jena: Gustav Fischer 1957. — SHIMAMINE, T.: Experimentelle Untersuchungen über die pathogenetische Bedeutung der „Chromoproteinurie“ für die Entstehung der „Chromoproteinurie“. Beitr. path. Anat. **116**, 330 (1956). — STAEMMLER, M.: Die Harnorgane. In E. KAUFMANN, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 11./12. Aufl., Bd. II/2, S. 405. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1957. — THANNHAUSER, S. J., u. E. KRAUSS: Über eine degenerative Erkrankung der Harnkanälchen (Nephrose) bei Bence-Jonesscher Albuminurie mit Nierenschwund (kleine, glatte, weiße Niere). Dtsch. Arch. klin. Med. **133**, 183 (1920). — WACHSTEIN, M.: Histochemical staining reactions of the normally functioning and abnormal kidney. J. Histochem. Cytochem. **3**, 246 (1955). — WHITE, E. W., and L. BRAUNSTEIN: Renal cystic disease. J. Urol. (Baltimore) **71**, 17 (1954). — ZOLLINGER, H. U.: Anurie bei Chromoproteinurie (Hämolyse-niere, Crush-Niere). Stuttgart: Georg Thieme 1952.

Prof. Dr. L.-H. KETTLER, Pathologisches Institut der Charité,
Berlin N 4, Schumannstr. 20/21